

SKRIPSI
2023

**Efektivitas Pemeriksaan GeneXpert sebagai Alat Diagnostik Pulmonary
Tuberculosis pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Januari -
Juni 2023**



Disusun Oleh:

Indira Putri Dharmayani Sanusi

C011201254

Pembimbing:

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**

**Efektivitas Pemeriksaan GeneXpert sebagai Alat Diagnostik Pulmonary
Tuberculosis pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Januari -
Juni 2023**

SKRIPSI

**Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Indira Putri Dharmayani Sanusi

C011201254

Pembimbing:

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK

NIP. 196709101996031001

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

TAHUN 2023

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Ilmu Mikrobiologi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“Efektivitas Pemeriksaan GeneXpert sebagai Alat Diagnostik Pulmonary
Tuberculosis pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Januari - Juni 2023”**

Hari/Tanggal : Selasa, 14 November 2023

Waktu : 14.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

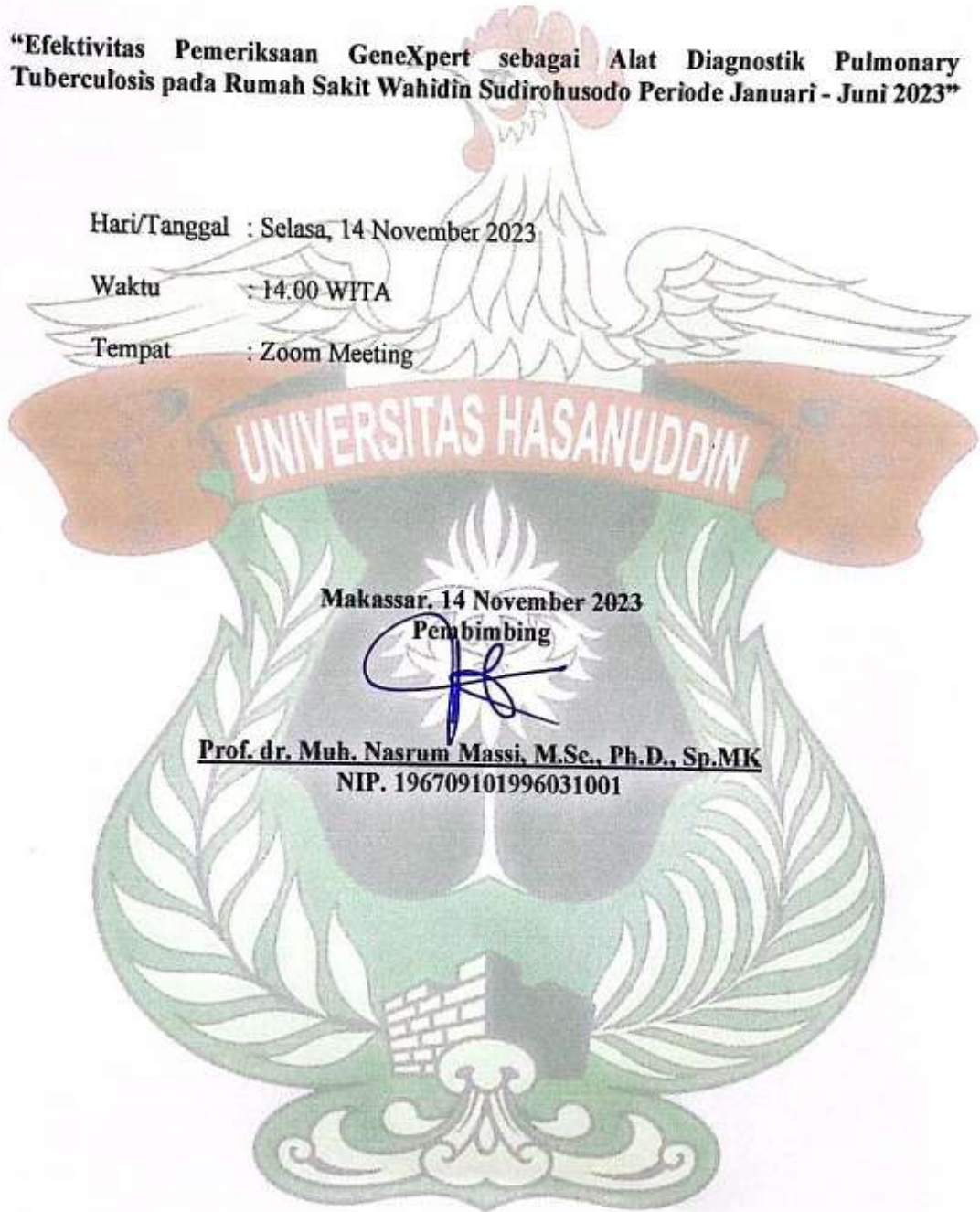
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar, 14 November 2023

Pembimbing



Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK
NIP. 196709101996031001



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Indira Putri Dharmayani Sanusi

NIM : C011201254

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Efektivitas Pemeriksaan GeneXpert sebagai Alat Diagnostik Pulmonary Tuberculosis pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Januari - Juni 2023

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pembimbing : Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D.,
Sp.MK(K)

Penguji 1 : dr. Rizalinda, M.Sc., Ph.D., Sp.MK.(K)

Penguji 2 : dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK(K)

Ditetapkan di : Makassar
Tanggal : 14 November 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**"EFEKTIVITAS PEMERIKSAAN GENEXPERT SEBAGAI ALAT DIAGNOSTIK
PULMONARY TUBERCULOSIS PADA RUMAH SAKIT WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI - JUNI 2023"**

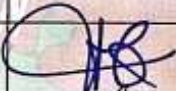
Disusun dan Diajukan Oleh:

Indira Putri Dharmayani Sanusi

C011201254

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK(K)	Pembimbing	
2.	dr. Rizalinda, M.Sc., Ph.D., Sp.MK.(K)	Penguji 1	
3.	dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP 19700821199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, Sp.M., M.Kes
NIP 19810118 200912 2 003

DEPARTEMEN ILMU MIKROBIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

TELAH DISETUJUI DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi:
"EFEKTIVITAS PEMERIKSAAN GENEXPERT SEBAGAI ALAT DIAGNOSTIK
PULMONARY TUBERCULOSIS PADA RUMAH SAKIT WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI - JUNI 2023"

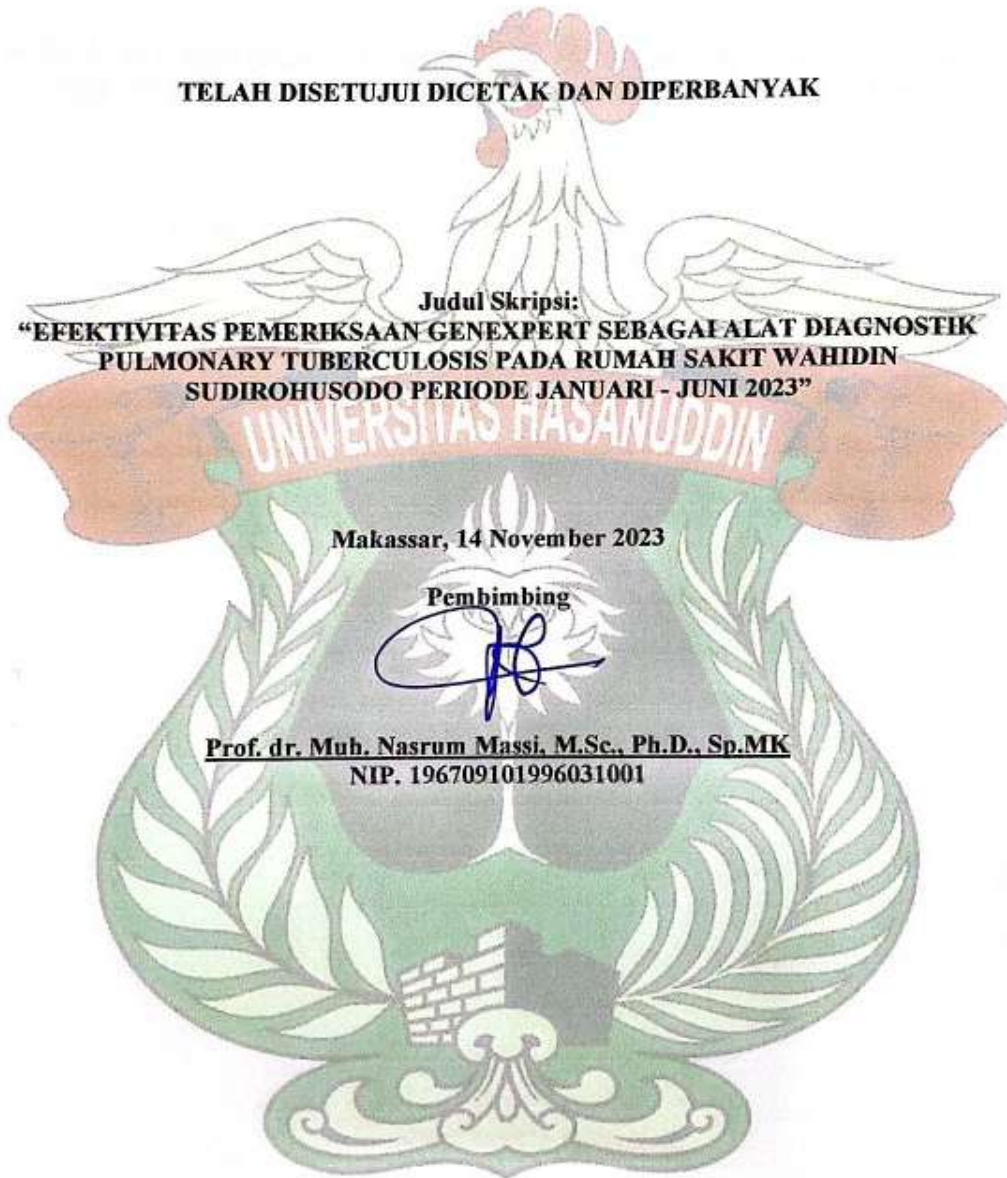
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar, 14 November 2023

Pembimbing



Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK
NIP. 196709101996031001



HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indira Putri Dharmayani Sanusi

NIM : C011201254

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasikan atau belum dipublikasikan telah direferensikan sesuai ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 21 November 2023

Penulis

Indira Putri D. Sanusi

NIM C011201254



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efektivitas Pemeriksaan GeneXpert sebagai Alat Diagnostik Pulmonary Tuberculosis pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Periode Januari - Juni 2023”. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi dan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Universitas Hasanuddin.

Dalam penulisan skripsi ini tentu terdapat banyak kesulitan, tetapi berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti hentinya diberikan kepada penulis dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

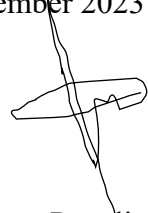
1. Prof. Dr. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc, Ph.D., Sp.MK selaku Dosen Pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
2. Kedua orang tua, Bapak Dr. dr. Himawan Dharmayani Sanusi, SpPD, K-EMD, FINASIM dan Ibu dr. Andi Tenrisanna Devi Indira, SpM(K), M.Kes yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa kepada penulis selama menjalani pendidikan dan khususnya penulisan skripsi ini.
3. Teman-teman AST20GLIA, AMSA-Unhas, dan Departemen Fisiologi yang telah berjuang bersama-sama hingga berada di tahap ini.
4. Teman-teman Papilox (Fariz, Pey, Ejun, Lion) & Kak Ilham, Kantin (Azhar, Winston, Aswad, Fayyadh), Fair Uaww (Ismail, Dede), Dea, Icha, dan Bisnis Gelang (Aiko, Atri, Hikmah) yang telah mewarnai masa preklinik penulis.
5. Teman-teman Lapar (Pandan, Lula, Dina, Puta, Tita, Nobe, Farah) yang telah mewarnai, menghibur, dan mendengarkan kehidupan penulis selama ini.
6. Serta seorang pihak spesial yang selama ini menjadi motivasi penulis dalam memperbaiki diri dan menjadi pribadi yang lebih baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk penyempurnaan skripsi.

Akhir kata, tiada kata yang patut penulis ucapkan selain doa semoga Tuhan senantiasa melimpahkan rahmat dan berkah-Nya.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, 17 Desember 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned above the word 'Penulis'.

Penulis

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023

Indira Putri Dharmayani Sanusi

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK

**“EFEKTIVITAS PEMERIKSAAN GENEXPERT SEBAGAI ALAT
DIAGNOSTIK PULMONARY TUBERCULOSIS PADA RUMAH SAKIT
WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI - JUNI 2023”**

ABSTRAK

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit infeksius di seluruh dunia. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang paru-paru dan organ lainnya. Selama ini, telah digunakan beberapa jenis tes untuk skrining serta konfirmatif untuk pasien tuberkulosis. Akan tetapi, pemeriksaan tersebut kadang dinilai kurang akurat serta membutuhkan waktu yang cukup lama, sedangkan Indonesia sendiri membutuhkan pemeriksaan yang cepat dan tepat untuk menekan angka kejadian tuberkulosis. Tes dengan GeneXpert tergolong sebagai tes yang memberikan hasil dengan cepat dan telah direkomendasikan oleh WHO. Oleh karena itu, penulis ingin mengkaji lebih lanjut mengenai efektivitas GeneXpert. **Tujuan:** Untuk mengetahui efektivitas GeneXpert sebagai alat diagnostik penyakit *pulmonary tuberculosis*. **Metode Penelitian:** Penelitian ini menggunakan desain observasional deskriptif, melalui penggunaan data sekunder berupa data rekam medik laboratorium sentral RS Wahidin yang diambil secara *total sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 49 sampel sputum. **Hasil:** Metode RT-PCR GeneXpert pada RS Wahidin Sudirohusodo memiliki validitas yaitu nilai sensitivitas 85,71%, spesifisitas 100%, dan akurasi 97,96% untuk dapat menegakkan diagnosis tuberkulosis paru. Hasil ini menunjukkan kelayakan pemeriksaan GeneXpert MTB/RIF dalam mendiagnosis tuberkulosis. Oleh karena itu, sebaiknya deteksi *Mycobacterium tuberculosis* sebaiknya dilakukan dengan teknik PCR, mengingat akurasinya yang baik dan membutuhkan waktu pemeriksaan lebih singkat dibandingkan dengan baku emas.

Kata Kunci: GeneXpert, Diagnostik, Pulmonary Tuberculosis, RS Wahidin

FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
2023

Indira Putri Dharmayani Sanusi

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, M.Sc., Ph.D., Sp.MK

**“EFFECTIVENESS OF THE GENEXPERT EXAMINATION AS A
DIAGNOSTIC TOOL FOR PULMONARY TUBERCULOSIS AT
WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL FROM JANUARY - JUNE
2023”**

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is the main cause of death due to infectious diseases throughout the world. Tuberculosis is caused by the bacteria *Mycobacterium tuberculosis* which can attack the lungs and other organs. So far, several types of tests have been used for screening and confirmation for tuberculosis patients. However, this examination is sometimes considered inaccurate and takes quite a long time, whereas Indonesia itself needs fast and precise examinations to reduce the incidence of tuberculosis. The GeneXpert test is classified as a test that provides results quickly and has been recommended by WHO. Therefore, the author wants to study further regarding the effectiveness of GeneXpert. **Objective:** To determine the effectiveness of GeneXpert as a diagnostic tool for pulmonary tuberculosis. **Methods:** This research used a descriptive observational design, through the use of secondary data in the form of medical record data from the central laboratory of Wahidin Hospital which was taken by total sampling with a total sample of 49 sputum samples. **Results:** The GeneXpert RT-PCR method at Wahidin Sudirohusodo Hospital has validity, namely a sensitivity value of 85.71%, specificity 100%, and accuracy 97.96% to be able to diagnose pulmonary tuberculosis. These results demonstrate the feasibility of the GeneXpert MTB/RIF examination in diagnosing tuberculosis. Therefore, it is best to detect *Mycobacterium tuberculosis* using the PCR technique, considering its good accuracy and requiring a shorter examination time compared to the gold standard.

Keywords: GeneXpert, Diagnostics, Pulmonary Tuberculosis, Wahidin Hospital

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Klinis.....	3
1.4.2 Manfaat Akademis	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 GeneXpert	4
2.1.1 Definisi GeneXpert	4
2.1.2 Prinsip Kerja GeneXpert.....	4
2.1.3 Keunggulan GeneXpert.....	5
2.1.4 Prosedur Pengolahan Spesimen	5

2.2 Pulmonary Tuberculosis.....	6
2.2.1 Definisi.....	6
2.2.2 Prevalensi.....	7
2.2.3 Faktor Risiko.....	8
2.2.4 Manifestasi Klinis	9
2.2.5 Tes Konfirmatif.....	10
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN.....	15
3.1 Kerangka Teori.....	15
3.2 Kerangka Konsep	16
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	17
4.1 Desain Penelitian.....	17
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	17
4.2.1 Lokasi Penelitian.....	17
4.2.2 Waktu Penelitian	17
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	17
4.3.1 Populasi Target	17
4.3.2 Populasi Terjangkau.....	17
4.3.3 Sampel.....	17
4.4 Kriteria Sampel	17
4.4.1 Kriteria Inklusi	17
4.4.2 Kriteria Eksklusi	18
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	18
4.5.1 Jenis Data	18
4.5.2 Instrumen Penelitian	18

4.6 Manajemen Penelitian	18
4.6.1 Pengumpulan Data	18
4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data	19
4.7 Etika Penelitian	19
4.8 Anggaran Biaya.....	20
BAB 5 HASIL PENELITIAN	21
5.1 Hasil Penelitian	21
5.1.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia	21
5.1.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	21
5.1.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Hasil GeneXpert	22
5.1.4 Hasil Uji GeneXpert.....	22
BAB 6 PEMBAHASAN	25
BAB 7 PENUTUP.....	28
7.1 Kesimpulan	28
7.2 Saran.....	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	29
LAMPIRAN 1 : Biodata Penulis	31
LAMPIRAN 2 : Surat Pengantar Untuk Rekomendasi Etik.....	32
LAMPIRAN 3 : Surat Rekomendasi Etik.....	33
LAMPIRAN 4 : Hasil Penelitian	34

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.....	21
Tabel 5.2.....	22
Tabel 5.3.....	22
Tabel 5.4.....	22
Tabel 5.5.....	23

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit infeksius di seluruh dunia, dengan lebih dari 10 juta orang menjadi sakit baru akibat tuberkulosis setiap tahunnya. Hal ini telah menjadi urgensi kesehatan nasional selama 25 tahun terakhir. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang paru-paru dan juga bagian tubuh lainnya. Berdasarkan lokasi manifestasi klinisnya, tuberkulosis terbagi menjadi dua, yaitu *Pulmonary Tuberculosis* (PTB) dan *Extrapulmonary Tuberculosis* (EPTB) (Furin *et al.*, 2019).

Tuberkulosis adalah penyebab utama kematian dari penyakit infeksius di seluruh dunia, bahkan menyebabkan lebih banyak kematian pada pasien HIV/AIDS. Sepertiga dari populasi dunia disebut telah tertular bakteri penyebab tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, dengan perkiraan sepuluh juta infeksi baru secara global setiap tahun. Beban penyakit global tuberkulosis diperkirakan sekitar 24%, WHO memperkirakan bahwa bakteri penyebab tuberkulosis telah menginfeksi 10 juta orang pada tahun 2017 (World Health Organization [WHO], 2020)

Batuk kronik lebih dari 2 minggu yang disertai dengan dahak dan kadang berdarah, penurunan berat badan, demam ringan, dan keringat malam adalah beberapa temuan fisik yang paling umum dapat ditemui pada penderita tuberkulosis paru. Penyebab utama pada tuberkulosis adalah radang granulomatosa, dengan paru-paru menjadi organ utama yang terlibat dalam penyakit ini hingga 87% kasus (Rindi, 2022). Akan tetapi, infeksi ini bisa menyebar hingga ke luar dari paru-paru dan bermanifestasi pada organ yang lain. Penyakit ini biasanya menyerang orang yang tinggal dalam kondisi yang padat seperti pasien yang dirawat di rumah sakit, imigran dari negara dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi, gangguan sistem imun seperti pasien dengan HIV, dan petugas kesehatan. (Natarajan *et al.*, 2020).

Selama ini, telah digunakan beberapa jenis tes untuk skrining serta konfirmatif untuk pasien tuberkulosis, seperti Mantoux test, pewarnaan bakteri tahan asam, serta rontgen dada. Baku emas pemeriksaan tuberkulosis sendiri adalah kultur bakteri. Akan tetapi, pemeriksaan tersebut kadang dinilai kurang akurat serta membutuhkan waktu yang cukup lama, sedangkan Indonesia sendiri membutuhkan pemeriksaan yang cepat dan tepat untuk menekan angka kejadian tuberkulosis (Kaba *et al.*, 2019).

Selama beberapa dekade terakhir, pada bidang diagnostik tuberkulosis telah terlihat ada kemajuan dalam bentuk tes cepat molekuler. Atau yang sering disebut sebagai tes amplifikasi asam nukleat (Nucleic Acid Amplification Tests/NAAT). Pada diagnosis tuberkulosis, kita menggunakan alat yang bernama GeneXpert. Tes ini bergantung pada amplifikasi genetik dari *Mycobacterium tuberculosis*, dengan *polymerase chain reaction*. GeneXpert dapat mendeteksi TB dan melakukan uji kepekaan terhadap obat (*Drug Susceptibility Testing*) seperti rifampisin (R) dan isoniazid (H) lebih cepat daripada kultur mikobakteri konvensional (Sharma *et al.*, 2021).

Tes NAAT dengan GeneXpert tergolong sebagai tes memberikan hasil yang cepat, dengan durasi berkisar 2 jam. Penggunaan alat ini juga sangat memudahkan diagnosis untuk penyakit tuberkulosis, juga telah direkomendasikan oleh WHO. Namun, terkadang sensitivitasnya masih dipertanyakan pada beberapa kasus tuberkulosis dan hasil tes negatif tidak mengeliminasi diagnosa sepenuhnya. Berdasarkan hal ini, penulis merasa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan GeneXpert sebagai alat diagnostik pada *pulmonary tuberculosis*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemeriksaan dengan metode GeneXpert dalam mendiagnosis penyakit *pulmonary tuberculosis* ternilai efektif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas GeneXpert sebagai alat diagnostik penyakit *pulmonary tuberculosis*

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan GeneXpert dengan sampel sputum
- b. Untuk mengetahui jumlah pasien yang positif TB paru pada pemeriksaan GeneXpert berdasarkan usia
- c. Untuk mengetahui jumlah pasien yang positif TB paru pada pemeriksaan GeneXpert berdasarkan jenis kelamin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Dengan diketahuinya efektivitas GeneXpert sebagai alat diagnostik penyakit TB paru, diharapkan menjadi acuan bagi para tenaga kesehatan dalam penggunaan alat GeneXpert sebagai metode diagnostik terbaru dan sebagai metode pengendalian penyakit, khususnya tuberkulosis pada paru-paru.

1.4.2 Manfaat Akademis

- a. Sebagai bahan referensi dan informasi baru bagi para akademisi
- b. Sebagai sumber informasi, masukan, dan rujukan bagi penelitian selanjutnya dan menambah wawasan bagi peneliti dalam melakukan penelitian terkait.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 GeneXpert

2.1.1 Definisi GeneXpert

GeneXpert adalah tes berbasis amplifikasi asam nukleat (Nucleic Acid Amplification Tests/NAAT) yang berdasar pada *polymerase chain reaction* (PCR). GeneXpert dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* serta resistensinya terhadap rifampisin pada sampel dalam jangka waktu singkat. Tes ini telah disetujui pada tahun 2010 oleh WHO, yang merekomendasikan penggunaannya untuk diagnosis TB dan dugaan kasus multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) pada sampel sputum, lalu kembali merekomendasikan tes ini pada tahun 2013, untuk diagnosis tuberkulosis dalam sampel nonsputum, yaitu untuk *extra pulmonary tuberculosis* (EPTB). Pada tahun 2014, sebagai efek dari rekomendasi tersebut, 3.269 perangkat GeneXpert telah tersedia untuk sektor publik di 108 dari 145 negara yang memenuhi syarat untuk mendapatkan peralatan tersebut, termasuk Indonesia (Faria *et al.*, 2021).

Tes ini dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam waktu 2 jam. Oleh karena itu, tes ini dinilai lebih efisien jika dibandingkan dengan kultur sebagai *gold standard* dalam diagnosis tuberkulosis. Kultur dapat memakan waktu dari 2 sampai 6 minggu dan masih harus ditambah lagi 3 minggu untuk tes resistensi obat (CDC, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tortoli pada tahun 2012, mereka mendapatkan angka 81,3% sebagai sensitivitasnya dan 95% untuk spesifitasnya (Tortoli *et al.*, 2012).

2.1.2 Prinsip Kerja GeneXpert

GeneXpert bekerja dengan menyederhanakan pengujian molekuler, mengintegrasikan, dan mengotomatisasi tiga proses yaitu persiapan sampel, amplifikasi, dan deteksi. Sistemnya menggunakan cartridge sekali pakai (untuk meminimalisasi *cross contamination*), reagen, cairan buffer, serta pembersih. Perangkatnya terdiri atas mesin GeneXpert, komputer, serta *software*. Bakteri dalam sputum dilisiskan dan DNA bakteri diisolasi. Fragmen DNA spesifik *Mycobacterium tuberculosis* diamplifikasi jutaan kali dengan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Primer dalam assai Xpert MTB/RIF memperbanyak bagian dari gen *rpoB* yang mengandung 81 pasangan basa “core”. Probes dapat membedakan *conserved wild-type sequence* dan mutasi pada core yang berhubungan dengan resistensi terhadap rifampisin. Hasil pengujiannya nanti akan dideteksi dengan laser enam warna (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

2.1.3 Keunggulan GeneXpert

Keunggulan utama dari GeneXpert adalah dalam segi waktu. Jika dibandingkan dengan *gold standard* diagnosis tuberkulosis yaitu kultur, yang membutuhkan waktu 2 sampai 6 minggu, GeneXpert hanya membutuhkan waktu 2 jam saja. Selain itu, penggunaan alat GeneXpert dapat meminimalisir terjadinya kontaminasi silang (*cross contamination*), mengurangi penggunaan fasilitas *Biosafety* dan memiliki sensitivitas yang tinggi pada preparat BTA yang negatif. Pada penggunaan untuk sampel nonsputum, hal ini dapat membantu untuk menemukan BTA karena jumlah bakteri didalam spesimen dalam konsentrasi yang rendah (Rivani *et al.*, 2019)

Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan pada tahun 2018 oleh Simarmata. Penelitian itu memberikan kesimpulan bahwa pemeriksaan TCM dengan GeneXpert jika dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopis menunjukkan tingkat sensitivitas yang tinggi, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan mikroskopis BTA negatif sementara hasil pemeriksaan GeneXpert masih dijumpai TB positif. Tes GeneXpert juga mampu mengidentifikasi keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensinya terhadap rifampisin secara simultan, baik dengan sampel sputum maupun nonsputum (Simarmata *et al.*, 2020)

2.1.4 Prosedur Pengolahan Spesimen

- 1) Spesimen jaringan dipotong hingga kecil dalam mortar steril.
- 2) Tambahkan 2 ml PBS 1× pada spesimen.
- 3) Gerus jaringan sampai homogen.
- 4) Pindahkan campuran sebanyak $\pm 0,7$ ml menggunakan mikropipet ke dalam tabung konikal steril.

CATATAN: Jangan memindahkan campuran yang masih menggumpal atau tidak dapat dihancurkan. Tambahkan sample buffer 2x dari volume campuran (1,4 ml).

- 5) Kocok campuran sebanyak 10-20 kali atau vorteks selama 10 detik hingga homogen.
- 6) Diamkan campuran selama 10 menit pada suhu ruang, kemudian kocok kembali 10-20 kali atau vorteks selama 10 detik.
- 7) Diamkan campuran selama 5 menit pada suhu ruang.

8) Buka penutup cartridge, kemudian buka tempat penampung spesimen. Gunakan pipet yang disediakan untuk memindahkan spesimen yang telah diolah sebanyak 2 ml (sampai garis batas pada pipet) ke dalam cartridge secara perlahan-lahan untuk mencegah terjadinya gelembung yang bisa menyebabkan error.

9) Tutup cartridge secara perlahan dan masukan cartridge ke dalam mesin GeneXpert.

(Kementrian Kesehatan RI, 2015)

2.2 Pulmonary Tuberculosis

2.2.1 Definisi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit infeksius di seluruh dunia. Organisme kompleks *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) menyebabkan TB terutama di paru-paru (TB paru; PTB). Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi bakteri menahun yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, suatu basil tahan asam yang ditularkan melalui udara. Tuberkulosis dapat menyebar dari satu orang ke orang lain melalui transmisi udara (droplet dahak pasien penderita tuberkulosis). Pasien yang terinfeksi Tuberkulosis akan memproduksi droplet yang mengandung sejumlah basil tahan asam *Mycobacterium tuberculosis* ketika mereka batuk, bersin, atau berbicara. Orang yang menghirup basil tahan asam TB tersebut dapat terinfeksi Tuberkulosis. Bersama dengan malaria dan HIV/AIDS, TB paru menjadi salah satu penyakit yang pengendaliannya menjadi komitmen global dalam SDG's. Penyakit TB paru bila tidak ditangani dengan benar akan menimbulkan komplikasi seperti pleuritis, efusi pleura, laryngitis, dan TB usus (Kurniawan *et al.*, 2016).

Pendeteksian penyakit TB terhadap obat dapat didiagnostik secara konvensional. Pendeteksian ini membutuhkan waktu yang tergolong cukup lama. Waktu yang lama ini menyebabkan pasien selama masa diagnostik dapat memperoleh obat yang tidak sesuai sehingga akan berdampak terjadi peningkatan penyakit TB MDR (*multi drug resistant*). Sehingga salah satu solusi untuk mengatasi masalah tersebut dikembangkan metode uji molekuler yang dapat mendeteksi bakteri *M. tuberculosis* pada tubuh seseorang secara praktis dan cepat. Metode untuk mendeteksi keberadaan bakteri *M. tuberculosis* di dalam tubuh seseorang secara cepat dan praktis adalah melalui Tes Cepat Molekuler (TCM) GeneXpert. TCM merupakan metode penemuan terbaru 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, Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil kurang dari 2 jam dan berdasarkan studi *in vitro* batas deteksi alat sedikitnya 131 kuman/ml sampel (Kaba *et al.*, 2019).

2.2.2 Prevalensi

Pada tahun 2021 pula menjadikan TBC sebagai penyakit menular paling mematikan pada urutan kedua di dunia setelah Covid-19. Dan berada pada urutan ke tiga belas sebagai faktor penyebab utama kematian di seluruh dunia. WHO melaporkan bahwa estimasi jumlah orang terdiagnosis TBC tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta kasus atau naik sekitar 600.000 kasus dari tahun 2020 yang diperkirakan 10 juta kasus TBC. Dari 10,6 juta kasus tersebut, terdapat 6,4 juta (60,3%) orang yang telah dilaporkan dan menjalani pengobatan dan 4,2 juta (39,7%) orang lainnya belum ditemukan/ didiagnosis dan dilaporkan. TBC dapat diderita oleh siapa saja, dari total 10,6 juta kasus di tahun 2021, setidaknya terdapat 6 juta kasus adalah pria dewasa, kemudian 3,4 juta kasus adalah wanita dewasa dan kasus TBC lainnya adalah anak-anak, yakni sebanyak 1,2 juta kasus. Kematian akibat TBC secara keseluruhan juga terbilang sangat tinggi, setidaknya 1,6 juta orang mati akibat TBC, angka ini naik dari tahun sebelumnya yakni sekitar 1,3 juta orang. Terdapat pula sebesar 187.000 orang yang mati akibat TBC dan HIV (Boonsarngsuk *et al.*, 2018).

Indonesia sendiri berada pada posisi kedua dengan jumlah penderita TBC terbanyak di dunia setelah India, diikuti oleh China, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Republik Demokratik Kongo secara berurutan. Pada tahun 2020, Indonesia berada pada posisi ketiga dengan beban jumlah kasus terbanyak, sehingga tahun 2021 jelas tidak lebih baik. Kasus TBC di Indonesia diperkirakan sebanyak 969.000 kasus TBC (satu orang setiap 33 detik). Angka ini naik 17% dari tahun 2020, yaitu sebanyak 824.000 kasus. Insidensi kasus TBC di Indonesia adalah 354 per 100.000 penduduk, yang artinya setiap 100.000 orang di Indonesia terdapat 354 orang di antaranya yang menderita TBC. Angka kematian akibat TBC di Indonesia mencapai 150.000 kasus (satu orang setiap 4 menit), naik 60% dari tahun 2020 yang sebanyak 93.000 kasus kematian akibat TBC. Dengan tingkat kematian sebesar 55 per 100.000

penduduk. Dari total 969.000 estimasi kasus TBC yang ada di Indonesia, kasus yang ditemukan hanya sebesar 443.235 (45,7%) kasus saja, sedangkan ada 525.765 (54,3%) kasus lainnya belum ditemukan dan dilaporkan. Pada tahun 2020, jumlah kasus yang belum ditemukan adalah sebanyak 430.667 kasus. Artinya terjadi peningkatan jumlah kasus yang belum ditemukan secara signifikan. Sedangkan capaian penemuan kasus meningkat dari tahun 2020 yang sebanyak 393.323 kasus (Kang *et al.*, 2020).

2.2.3 Faktor Risiko

a. Faktor risiko imunologis

Infeksi HIV merupakan faktor risiko terbesar untuk perkembangan penyakit tuberkulosis, karena ke sistem kekebalan tubuh yang melemah. Risiko perkembangan TB jauh lebih tinggi sekitar 10% per tahun pada orang HIV-positif dan orang dengan kekebalan tubuh rendah dan yang tidak menerima pengobatan yang sangat aktif untuk HIV. Hubungan erat antara infeksi HIV dan TB sangat mungkin disebabkan defisiensi sel T CD4+ di antara pasien yang terinfeksi HIV. Sudah diketahui bahwa HIV menargetkan sel T CD4+ dan menyebabkan berkurangnya sel T CD4+ dan berkurangnya produksi sitokin. Sel T-helper CD4+ adalah pemain utama untuk mengendalikan infeksi *M. tuberculosis* (Qiu *et al.*, 2021).

b. Faktor risiko sosio-demografis

Telah dilaporkan bahwa faktor risiko host untuk TB meliputi usia yang lebih muda, jenis kelamin perempuan dan ras bukan kulit putih. Faktor hormonal, merokok dan paparan TB mungkin penyebab ketidaksetaraan ini. Wanita yang lebih tua lebih sedikit mampu mengandung basil di paru-paru karena berkurang kadarnya hormon seks setelah menopause. Di sisi lain, telah dilaporkan bahwa pasien dengan diagnosis EPTB lebih cenderung berusia 65 tahun atau lebih pensiun, dan tinggal di perkotaan (Dubois *et al.*, 2022).

c. Komorbiditas dan perilaku gaya hidup

Reaktivasi TB biasanya terjadi sekurang-kurangnya empat tahun setelah didiagnosa diabetes, dengan angka risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien diabetes dengan TB. Telah dilaporkan bahwa riwayat penyakit hati adalah faktor risiko independen untuk TB peritoneal. Koinfeksi dengan HIV juga dapat meningkatkan angka risiko kematian secara signifikan (Diriba *et al.*, 2021).

d. Faktor genetik

Diketahui bahwa beberapa host gen terlibat dalam penyebaran tuberkulosis: Genotipe TLR2 T597C ditemukan terkait dengan meningitis TB dan meningkatkan keparahan gejala neurologis. Di titik yang sama ini pandangan, polimorfisme genetik di interleukin dikaitkan dengan TB pleura (Diriba *et al.*, 2021).

2.2.4 Manifestasi klinis

Cara utama penyebaran tuberkulosis adalah melalui penghirupan tetesan aerosol yang terinfeksi. Kemampuan tubuh untuk secara efektif membatasi atau mengeliminasi inokulum infeksi ditentukan oleh status kekebalan individu, faktor genetik, dan apakah paparan primer atau sekunder terhadap organisme. Selain itu, *M. tuberculosis* memiliki beberapa faktor virulensi yang menyulitkan makrofag alveolar untuk mengeliminasi organisme dari individu yang terinfeksi. Faktor virulensi termasuk kandungan asam mikolat yang tinggi dari kapsul luar bakteri, yang membuat fagositosis menjadi lebih sulit untuk makrofag alveolar. Selain itu, beberapa konstituen lain dari dinding sel seperti faktor tali pusat dapat secara langsung merusak makrofag alveolar. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa mikobakteri tuberkulosis mencegah pembentukan fagolisosom yang efektif, sehingga mencegah atau membatasi eliminasi organisme (Park *et al.*, 2020).

Kontak pertama organisme *Mycobacterium* dengan inang menyebabkan manifestasi yang dikenal sebagai tuberkulosis primer. TB primer ini biasanya terlokalisasi di bagian tengah paru-paru, dan ini dikenal sebagai fokus Ghon dari TB primer. Pada sebagian besar individu yang terinfeksi, fokus Ghon memasuki keadaan latensi. Keadaan ini dikenal sebagai tuberkulosis laten (Shaw *et al.*, 2019).

Tuberkulosis laten mampu diaktifkan kembali setelah imunosupresi pada pejamu. Sebagian kecil orang akan mengembangkan penyakit aktif setelah paparan pertama. Kasus seperti ini disebut sebagai tuberkulosis progresif primer. Tuberkulosis progresif primer terlihat pada anak-anak, orang yang kekurangan gizi, orang dengan imunosupresi, dan orang yang menggunakan steroid jangka panjang.

Kebanyakan orang yang mengembangkan tuberkulosis, melakukannya setelah periode laten yang lama (biasanya beberapa tahun setelah infeksi primer awal). Ini dikenal sebagai tuberkulosis sekunder. Tuberkulosis sekunder biasanya terjadi karena reaktivasi infeksi

tuberkulosis laten. Lesi tuberkulosis sekunder berada di apeks paru. Sebagian kecil orang yang mengembangkan tuberkulosis sekunder melakukannya setelah terinfeksi untuk kedua kalinya (infeksi ulang). Lesi tuberkulosis sekunder serupa untuk reaktivasi dan reinfeksi dalam hal lokasi (di apeks paru), dan adanya kavitas memungkinkan perbedaan dari tuberkulosis progresif primer yang cenderung berada di zona paru tengah dan tidak memiliki kerusakan jaringan yang nyata atau kavitas (Ayed *et al.*, 2018).

2.2.5 Tes Konfirmatif

- a. Rontgen dada diindikasikan untuk menyingkirkan atau menyingkirkan adanya penyakit aktif pada semua kasus tes skrining positif.
- b. Pewarnaan Cepat Asam-Ziehl-Neelsen
- c. Kultur
- d. Amplifikasi Nuklir dan Tes Berbasis Gen: Ini merupakan generasi baru alat diagnostik untuk tuberkulosis. Tes ini memungkinkan identifikasi bakteri atau partikel bakteri dengan menggunakan teknik molekuler berbasis DNA. Contohnya adalah Genexpert dan DR-MTB.

Teknik berbasis molekul baru lebih cepat dan memungkinkan diagnosis cepat dengan presisi tinggi. Konfirmasi TB dapat dilakukan dalam hitungan jam daripada hari atau minggu yang diperlukan untuk menunggu kultur standar. Hal ini sangat penting, terutama di antara host immunocompromised di mana terdapat tingkat hasil negatif palsu yang tinggi. Beberapa tes berbasis molekuler seperti GeneXpert dan DR-MTB juga memungkinkan identifikasi TB yang resistan terhadap berbagai obat.

WHO merilis rekomendasi diagnosis TB pada tahun 2020 untuk orang dewasa dan anak-anak. Disarankan Xpert MTB/RIF atau Xpert Ultra harus menggantikan smear microscopy/culture untuk diagnosis, terutama ketika volume sampel rendah atau tidak ada sampel tambahan yang dapat diambil. (Gopalaswamy *et al.*, 2021).

