

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru (TB paru) menjadikan penyakit paru sebagai gejala yang paling umum. Namun, TB merupakan penyakit multi-sistemik dengan presentasi yang beragam. Sistem organ yang paling sering terkena meliputi sistem pernapasan, sistem gastrointestinal (GI), sistem limforetikular, kulit, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduksi dan hati. (H. Tobin Ellis & Tristram Debbie, 2024; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Berdasarkan *Global TB Report* tahun 2022, diperkirakan 10.6 juta orang terjangkit TB pada tahun 2021, meningkat sebesar 4.5% dari 10.1 juta pada tahun 2020. Sebanyak 1.6 juta orang meninggal karena TB pada tahun 2021 (termasuk 187.000 orang dengan HIV). Angka kejadian TB (kasus baru/100.000 penduduk/tahun) meningkat sebesar 3,6% antara tahun 2020 dan 2021 (World Health Organization, 2024). Berdasarkan *Global TB Report* 2024, Indonesia menempati peringkat kedua setelah negara India dengan estimasi beban kasus TB baru sebanyak 1.090.000 kasus dan kematian sebanyak 125.000 jiwa. Dari estimasi tersebut, berdasarkan data per 24 Januari 2024 sejumlah 872.844 (80% dari target 90%) telah ternotifikasi dan angka kasus TB diobati mencapai 89% (target 90%) (World Health Organization, 2024).

Selama seperempat abad terakhir, peningkatan diagnosis dan pengobatan TB secara bertahap telah mengurangi angka kematian, tetapi kesenjangan yang besar dalam deteksi dan pengobatan tetap ada yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas berkelanjutan yang substansial. Di antara beberapa strategi yang tersedia untuk memfasilitasi diagnosis TB yang cepat pada hari yang sama, pengujian sputum dengan uji molekuler GeneXpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) adalah pendekatan yang paling sensitif dan tersedia. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF Ultra dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi rifampisin secara simultan dengan mengamplifikasi sekuens spesifik gen *rpoB* menggunakan probe *rpo* 1 – 4 (Di Tanna et al., 2019).

Perbedaan target pemeriksaan pada Xpert MTB/RIF Ultra adalah adanya tambahan satu gen target yaitu IS1081/IS6110 yang berfungsi mendeteksi kehadiran DNA MTB kompleks di dalam spesimen. Kartrid Xpert MTB/RIF Ultra juga memiliki *Sample Processing Control* (SPC) dan *Probe Check Control* (PCC). Probe Xpert MTB/RIF Ultra dapat menempel pada sekuens *wild type* dan mutan, berbeda dengan probe Xpert MTB/RIF yang hanya dapat menempel pada sekuens *wild type*. Kemampuan probe tersebut menyebabkan MTB/RIF Ultra lebih sensitif dalam mendeteksi resistansi Rifampisin. Analisis Xpert MTB/RIF Ultra dilakukan dengan melihat *Melt Curves*, yaitu melihat secara *temperatures* (T_m) yang muncul antara sekuens *wild type* dan mutan. Namun, ada beberapa kendala operasional terkait pengumpulan sampel sputum untuk diagnosis TB paru (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2023).



Mengingat keterbatasan sampel sputum yang disebabkan oleh beberapa faktor untuk diagnosis TB baik dikarenakan kondisi pasien sendiri yang tidak mampu mengeluarkan sputum maupun kurangnya pengetahuan pasien untuk mengumpulkan sampel sputum yang baik. Pada tahun 2014 World Health Organization (2014), mengeluarkan pedoman untuk pengembangan tes dengan sampel nonsputum untuk diagnosis TB aktif, termasuk profil produk target yang menunjukkan bahwa tes nonsputum yang dapat diterima harus memiliki akurasi diagnostik minimum yang mirip dengan pemeriksaan GeneXpert TB/RIF generasi sebelumnya pada orang dengan BTA-negatif (yaitu, sensitivitas $\geq 68\%$, spesifisitas $\geq 98\%$).

Suardini (2024), menemukan bahwa Xpert Ultra pada sampel saliva tunggal memiliki sensitivitas 90% (interval kepercayaan 95% [CI], 81- 95%) dibandingkan dengan standar referensi berbasis kultur sputum komposit, mirip dengan sensitivitas komposit 87% (95% CI, 77-94%) untuk *fluorescence microscopy* (FM) untuk basil tahan asam pada dua apusan sputum. Pada studi yang dilakukan oleh Shenai et al. (2013), saliva yang diuji dengan Xpert Ultra memiliki sensitivitas yang sangat rendah sebesar 39% untuk penyakit TB aktif dibandingkan dengan standar acuan kultur mikobakteri cair sputum. Penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. (2014) juga menunjukkan bahwa dari 43 pasien terduga TB, sebanyak 32 orang (94,1%) memiliki hasil GeneXpert positif, tetapi memiliki yang memiliki hasil tes cepat molekular (TCM) positif hanya 26 orang (78,8%) dan 6 orang lainnya memiliki hasil TCM negatif.

Salah satu jenis sampel nonsputum yang sangat menjanjikan untuk diagnosis TB paru adalah saliva yang mudah dikumpulkan tanpa batuk, sehingga mengurangi risiko pembentukan aerosol dan penularan TB selama evaluasi diagnostik TB. Meskipun pedoman Stop TB *Partnership* tidak menganjurkan pengumpulan sampel sputum saliva karena memiliki hasil diagnostik yang lebih rendah untuk BTA ketika diuji dengan mikroskop smear atau kultur mikobakteri, namun hasil diagnostik mereka tampak jauh lebih menjanjikan ketika diuji menggunakan pengujian GeneXpert Shenai et al. (2013). Selain itu, kelayakan penggunaan GeneXpert saliva untuk mendiagnosis TB masih kontroversial. Oleh karena itu, penting untuk memahami kelayakan dan sensitivitas GeneXpert saliva untuk diagnosis TB.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah "Bagaimana Kelayakan dan Sensitivitas GeneXpert MTB/RIF Ultra pada Saliva untuk Diagnosis TB Paru?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini untuk mengetahui kelayakan dan sensitivitas GeneXpert MTB/RIF ultra pada saliva untuk diagnosis TB paru.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menilai sensitivitas GeneXpert MTB/RIF ultra pada saliva untuk diagnosis TB paru.



ve predictive value (PPV) GeneXpert MTB/RIF ultra pada saliva untuk diagnosis TB

ive predictive value (NPV) GeneXpert MTB/RIF ultra pada saliva untuk diagnosis TB

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah GeneXpert MTB/RIF ultra pada sampel saliva layak dan sensitiv untuk mendeteksi Mycobacterium Tuberkulosis.,³⁴.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini, yaitu:

- a. Manfaat akademis, dapat memberikan informasi tambahan dan data penelitian awal di Indonesia dalam bidang pulmonologi dan respirasi terkait kelayakan dan sensitivitas GeneXpert MTB/RIF ultra pada saliva untuk diagnosis TB paru.
- b. Manfaat praktis ,sebagai masukan ilmiah berbasis bukti (*evidence-based*) dalam pengembangan penelitian pemeriksaan genexpert MTB/RIF ultra pada saliva sebagai pemeriksaan untuk mengkonfirmasi TB paru. Apabila terbukti bahwa genexpert MTB/RIF ultra pada saliva memiliki sensitivitas yang tinggi, maka hasil penelitian ini dapat menjadi masukan bahwa pemeriksaan genexpert MTB/RIF ultra pada saliva dapat digunakan untuk mendiagnosis TB paru.



BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah sebuah studi analitik observasional dengan pendekatan cross sectional yaitu pengumpulan data atau variabel yang diteliti dilakukan secara bersamaan dalam satu waktu, yang bertujuan untuk menilai kelayakan dan sensitivitas GeneXpert saliva untuk mendiagnosis TB paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian telah dilakukan di Rumah Sakit Umum Pemerintah (RSUP) Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pengumpulan data, pengumpulan sampel dan pemeriksaan pada pasien Terduga TB paru pada bulan Agustus-Oktober 2024.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien terduga TB paru baik secara klinis, riwayat kontak dengan pasien TB paru ataupun berdasarkan foto Toraks.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari populasi yang dijangkau dengan cara pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*.

2.5 Besar Sampel

Minimal besar sampel dihitung menggunakan rumus uji kesesuaian:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P Q}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 0,86 \cdot 0,14}{0,1^2}$$

$$n = 46,2$$

Keterangan:

n = besar sampel

Z_{α} = deviat baku $\alpha = 5\% = 1,96$

P = proporsi TB paru = 0,86⁴⁰

Q = 1-P

d = presisi absolut (0,1)

Berdasarkan perhitungan rumus diatas, maka minimal sampel penelitian ini adalah 46,25 sampel (47 sampel).



Isi dan Eksklusi

Isi

1 sampel atau populasi yang memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam penelitian.

i kriteria inklusi adalah :

1. Pasien terduga TB paru baik secara klinis, riwayat kontak dengan pasien TB paru ataupun berdasarkan foto Toraks.
2. Berusia 16-65 tahun.
3. Pasien yang dapat mengeluarkan dahak dan saliva.
4. Bersedia mengikuti penelitian ini dengan mengisi *informed consent*.

2.6.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah kriteria khusus yang menyebabkan calon responden harus dikeluarkan dari kelompok penelitian. Adapun yang menjadi kriteria eksklusi adalah :

1. Memiliki penyakit infeksi rongga mulut.
2. Tidak memiliki foto Toraks.
3. Usia < 16 tahun dan >65 tahun.
4. Memiliki masalah terkait saliva (mis: xerostomia).
5. Pasien tidak bersedia mengikuti penelitian.

2.6.3 Variabel Dan Definisi Operasional Variabel

1. Identifikasi Variabel
Variabel Bebas : GeneXpert
Variabel Tergantung : TB Paru
2. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Usia	Lama hidup responden dari lahir sampai saat penelitian	Rekam medis	Tahun	Numerik (ratio)
2.	GeneXpert	Pemeriksaan molekuler secara otomatis untuk mendeteksi M.Tuberculosis	GeneXpert	Positif Negatif	Kategorik (nominal)
3.	TCM	Metode deteksi molekuler berbasis <i>nested real-time PCR</i>	Alat TCM	Positif Negatif	Kategorik (nominal)
4.	Kultur Sputum	Metode pemeriksaan MTb dengan biakan dan uji kepekaan	medium padat (<i>Lowenstein Jensen</i> /LJ atau Ogawa) dan media cair MGIT (<i>Mycobacterium growth indikator tube</i>).	Positif Negatif	Kategorik (Nomiinal)
		airan sekresi sokrin di dalam mulut yang berkontak ngan	-	-	-



Lanjutan Tabel 1. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur		Hasil Ukur	Skala
		mukosa dan gigi, yang berasal dari kelenjar saliva				
6	Sputum	Lendir dan materi lain yang dibawa dari paru-paru, bronkus, dan trakea yang dibatukkan	-	-	-	
7.	Sensitivitas	Kemampuan tes untuk menunjukkan individu mana yang menderita sakit dari seluruh populasi yang benar-benar sakit.	a/a+c		-	Numerik (interval)
8.	Positive predictive value (PPV)	Proporsi pasien yang testnya positif dan betul menderita sakit	a/a+b		-	Numerik (interval)
9.	Negative predictive value (NPV)	Proporsi pasien yang testnya negative dan betul tidak menderita sakit	d/c+d		-	Numerik (interval)
10.	TB Paru	Penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri Mycobacterium tuberculosis	Kultur Sputum TCM	MTB	Positif Negatif	Kategorik (nominal)

2.7 Bahan dan Cara Pengambilan Sampel

2.7.1 Bahan dan Alat

1. Formulir pengambilan data penelitian
2. Rekam medis
3. Pot saliva
4. Pot sputum
5. Catridge Mtb
6. Alat GeneXpert
7. Kultur Media Padat
8. Perangkat komputer untuk analisis data dan pembuatan laporan

2.7.2 Cara Pengambilan Sampel

a. Saliva

- Partisipan menandatangani *informed consent*.
- Tidak makan/minum sebelum menampung saliva.



...un tidur partisipan menampung saliva (air liur) sebanyak 2-3ml pada botol steril ().

...r liur yang tidak distimulasi dikumpulkan dengan meminta pasien meludah ke dalam

l.

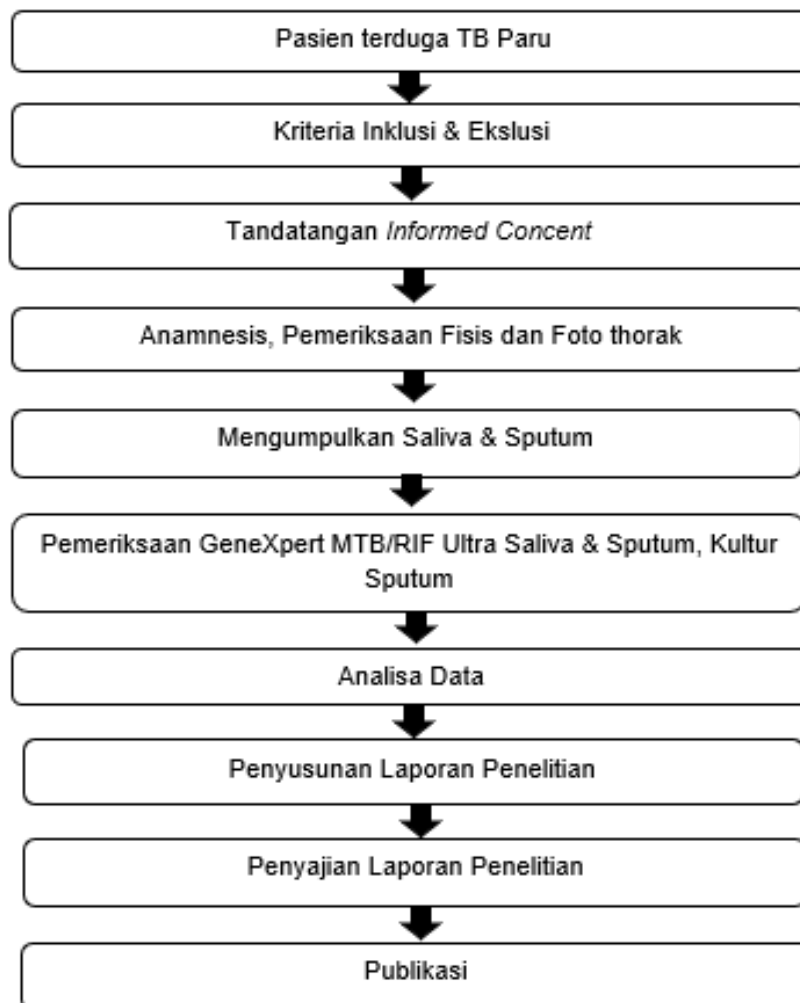
p rapat.

b. Sputum

- Partisipan menandatangani *informed consent*.
- Setelah menampung saliva dilanjutkan menampung sputum sebanyak 2-3ml pada pot kuning.
- Pot di tutup rapat.

Sampel yang diperoleh di letakkan di bilik sputum, kemudian dilakukan pemeriksaan TCM dengna GeneXpert MTB/RIF Ultra dari sampel sputum dan GeneXpert dari sampel saliva. Pada Sputum juga dilakukan pemeriksaan kultur Mtb dan kemudian dari hasil dinilai kelayakan dan sensitivitas GeneXpert MTB/RIF Ultra.

2.8 Skema Alur Penelitian



Gambar 1. Alur penelitian



2.9 Pengolahan Dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari rekam medis, dimasukkan kedalam tabel induk/ matrik dengan menggunakan program excel, kemudian diolah menggunakan SPSS melalui tahapan:

a. Editing

Tahap ini meliputi proses penyuntingan untuk memastikan bahwa data yang diperoleh dari rekam medis pasien telah lengkap. Hal ini dilakukan dengan tujuan agar data yang diperoleh merupakan informasi yang benar dan lengkap sesuai dengan variabel yang direncanakan.

b. Coding

Tahap ini meliputi pemberian kode numerik pada variabel yang bersifat kualitatif. Pengkodean ini bertujuan untuk menyingkat data yang diperoleh sehingga mempermudah dalam pengolahan dan analisis data dengan memberi kode dalam bentuk angka.

c. Tabulasi

Tabulasi meliputi pengelompokkan data dalam bentuk tabel menurut sifat- sifat yang dimilikinya, sesuai dengan tujuan penelitian agar selanjutnya mudah dianalisa.

d. Cleaning

Tahap ini meliputi pembersihan data dengan cara pemeriksaan kembali data yang sudah dimasukkan dalam master tabel untuk memastikan bahwa tidak ada kesalahan. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan ulang terhadap data, dan pengkodean

Analisis data penelitian ini menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.0. Data karakteristik sampel penelitian disajikan berupa tabel dengan rincian frekuensi dan persentase. Analisa akurasi diagnosis TB paru antara GeneXpert Ultra saliva dan Kultur sputum menggunakan uji chi square. Kemudian menilai sensitivitas, PPV serta NPV.

2.10 Organisasi Penelitian

Susunan organisasi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Peneliti Utama : dr. Diana Astuti
- Peneliti merupakan peserta Program Pendidikan Dokter spesialis Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUH-RSUP Wahidin Sudirohusodo.
- Pembimbing Materi I : Dr.dr.Nurjannah Lihawa, Sp.P(K)
- Pembimbing Materi II: dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)

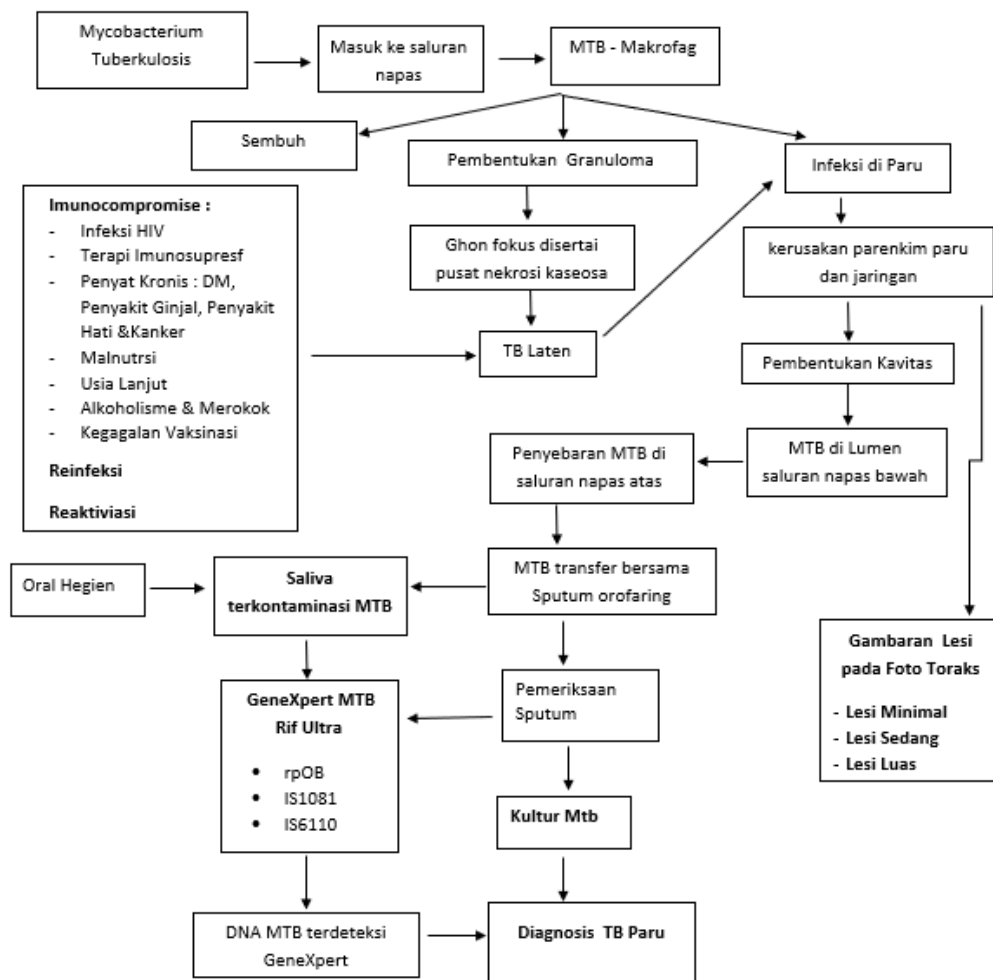
2.11 Etik Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan sertifikat etik atau *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Surat permohonan penelitian dari Unit Pengelola Karya Tulis Ilmiah (UP-KTI) dan SMF Pulmonologi dan Respiratori RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Makassar untuk diproses dan kemudian diserahkan kepada Direktur RSUP Dr. Wahidin



Sar. Pada setiap tindakan diperlukan persetujuan tertulis (*informed consent*) darianya. Kepada subjek dan keluarganya diberikan penjelasan tentang maksud dan ta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas,anya diminta untuk menandatangani surat persetujuan tidak keberatan untuk penelitian ini.

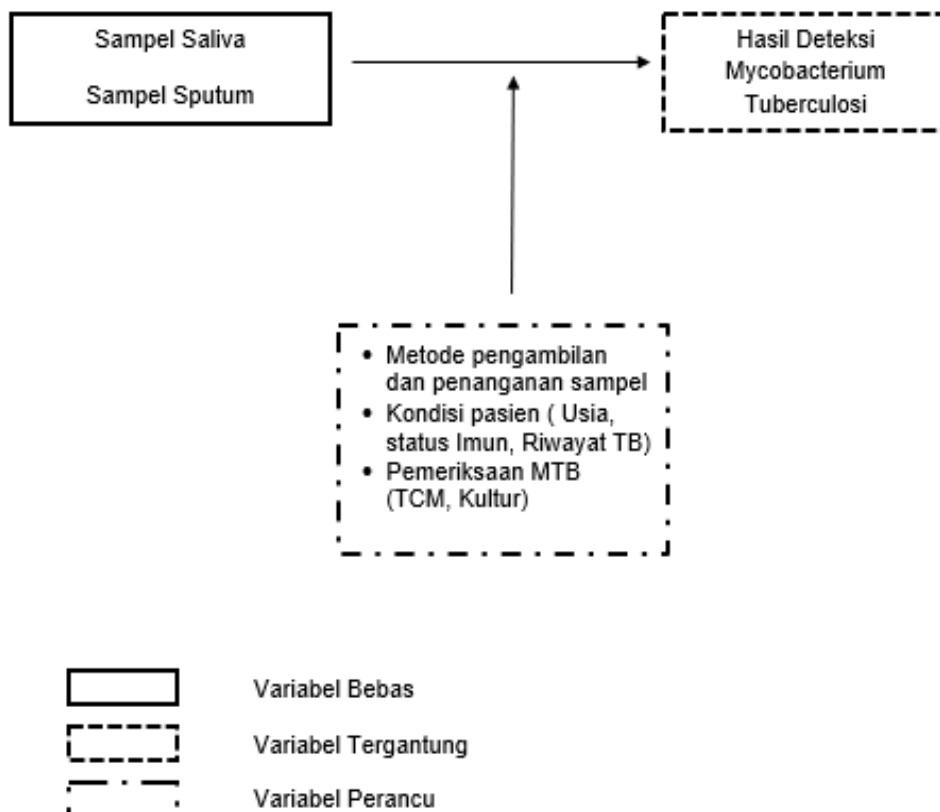
2.12 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori



2.13 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

