

**UJI KESESUAIAN ANTARA PEWARNAAN ZIEHL  
NEELSEN DAN *GENEXPERT* MTB/RIF DALAM  
MENDIAGNOSIS TUBERKULOSIS PARU DEWASA**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:  
**Muhammad Syahrul Ramadhan**  
**04011281520167**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2018**

HALAMAN PENGESAHAN

UJI KESESUAIAN ANTARA PEWARNAAN ZIEHL  
NEELSEN DAN GENEXPERT MTB/RIF DALAM  
MENDIAGNOSIS TUBERKULOSIS PARU DEWASA

Oleh:

Muhammad Syahrul Ramadhan  
04011281520167

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran

Palembang, 27 Desember 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes.  
NIP. 197210121999031005



Pembimbing II  
dr. Ella Amalia, M. Kes.  
NIP. 198410142010122007



Penguji I  
dr. Verdiansah, Sp.PK, MMRS.  
NIP. 198211192009121001



Penguji II  
dr. Susilawati, M.Kes.  
NIP. 197802272010122001



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes.  
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan 1



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes  
NIP. 197207172008012007

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 20 Desember 2018

Yang membuat pernyataan



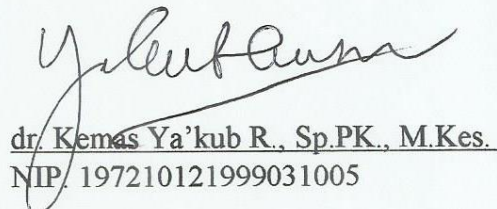
Muhammad Syahrul Ramadhan

NIM. 04011281520167

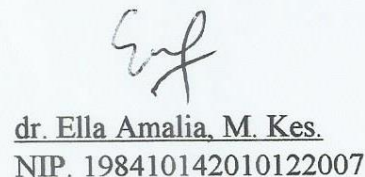
Mengetahui,

Pembimbing I,

Pembimbing II



dr. Kemas Ya'kub R., Sp.PK., M.Kes.  
NIP. 197210121999031005



dr. Ella Amalia, M. Kes.  
NIP. 198410142010122007

## ABSTRAK

### UJI KESESUAIAN ANTARA PEWARNAAN ZIEHL NEELSEN DAN *GENEXPERT* MTB/RIF DALAM MENDIAGNOSIS TUBERKULOSIS PARU DEWASA

(Muhammad Syahrul Ramadhan, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 51 halaman)

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Indonesia menduduki peringkat kedua prevalensi TB terbanyak di dunia. Pemeriksaan dengan pewarnaan ZN untuk mendiagnosis TB paru kurang sensitif dibandingkan *GeneXpert* MTB/RIF. Baku emas diagnosis TB (kultur) memerlukan waktu yang cukup lama sehingga dapat menunda diagnosis TB. Di Kota Palembang, alat *GeneXpert* MTB/RIF baru tersedia di tiga rumah sakit. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain uji kesesuaian. Sampel merupakan spesimen pasien periode Januari 2016 – Maret 2017 yang dilakukan pemeriksaan pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF untuk mendiagnosis TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSMH Palembang. Data berasal dari data laboratorium hasil pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF. Statistik koefisien Cohen's Kappa digunakan untuk mengetahui tingkat kesesuaian antar metode.

**Hasil:** Dari 150 spesimen, 69,3% spesimen berasal dari pasien laki-laki dan 30,7% perempuan dengan rata-rata umur  $46,71 \pm 14,57$  tahun. Positivitas pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF didapatkan sama, yaitu 57,3%. Sebanyak 2,67% spesimen terdeteksi positif pada pewarnaan ZN dan negatif pada *GeneXpert* MTB/RIF. Sebanyak 2,67% spesimen lainnya terdeteksi pewarnaan ZN negatif dan *GeneXpert* MTB/RIF positif. Koefisien Cohen's Kappa antar kedua metode didapatkan 0,893 yang berada di tingkat sangat baik.

**Kesimpulan :** Terdapat kesesuaian yang sangat baik antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru dewasa di RSMH Palembang.

**Kata kunci:** MTB, Pewarnaan ZN, *GeneXpert* MTB/RIF, TB paru.

## ABSTRACT

### AGREEMENT TEST BETWEEN ZIEHL NEELSEN STAINING AND GENEXPERT MTB/RIF IN DIAGNOSING ADULT PULMONARY TUBERCULOSIS

(Muhammad Syahrul Ramadhan, Faculty of Medicine Sriwijaya University, 51 pages)

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Indonesia's TB prevalence is ranked second worldwide. The Ziehl Neelsen (ZN) staining is less sensitive than GeneXpert MTB/RIF to diagnose pulmonary TB. The gold standard of TB (culture) takes a longer time, possibly resulting in late diagnosis. The objective of the study was to determine the level of agreement between ZN staining and GeneXpert MTB/RIF in diagnosing adult pulmonary TB in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital (RSMH) Palembang.

**Methods:** This study was an agreement test. The samples were patient specimens for the period of January 2016 - March 2017 which were carried out by ZN staining and GeneXpert MTB/RIF to diagnose pulmonary TB in the Clinical Pathology and Microbiology Installation of RSMH Palembang. Data were taken from laboratory results of ZN staining and GeneXpert MTB/RIF. The Cohen's Kappa statistic was used to measure the level of agreement between the two assays.

**Results:** Of 150 specimens, 69,3% were male patients and 30,7% were females with mean age of  $46,71 \pm 14,57$ . Both ZN staining and GeneXpert positivity were 57,3%. As many as 2,67% of specimens were positive for ZN staining and negative for GeneXpert MTB/RIF. Other 2,67% of specimens were ZN negative and GeneXpert MTB/RIF positive. Cohen's Kappa coefficient was 0,893 which indicated a very good agreement.

**Conclusion:** There is a very good agreement between ZN staining and GeneXpert MTB/RIF in diagnosing adult pulmonary TB in RSMH Palembang.

**Keywords:** MTB, ZN staining, GeneXpert MTB/RIF, pulmonary TB.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu wa ta'ala yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi berjudul "Uji Keseuaian antara Pewarnaan Ziehl Neelsen dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam Mendiagnosis Tuberkulosis Paru Dewasa" ini dapat selesai tepat waktu dan sebagaimana mestinya. Shalawat serta salam semoga selalu tercurah kepada Rasulullah Muhammad Shalallahu 'alaihi wa sallam beserta keluarga, sahabat dan pengikut-pengikutnya yang Insyaallah termasuk kita hingga akhir zaman.

Selama melakukan penelitian dan penyusunan karya tulis ini, tentunya penulis mendapatkan banyak bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing saya, dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes dan dr. Ella Amalia, M.Kes yang selalu memberikan arahan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini serta kepada dr. Verdiansah, Sp.PK dan dr. Susilawati, M.Kes selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan kritik yang membangun demi tersusunnya skripsi ini dengan baik. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada penguji etik saya, Dr. dr. M. Zulkarnain, M.Med.Sc, PKK yang di sela-sela kesibukan beliau masih menyempatkan untuk melakukan uji etik pada proposal penelitian ini.

Ucapan terima kasih juga tak lupa penulis sampaikan kepada keluarga penulis; ibu, ayah, dan kakak yang selalu memberikan bantuan baik moral maupun materil selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Tak lupa penulis juga menyampaikan terima kasih kepada teman-teman seperjuangan di PSPD FK Unsri angkatan 2015 yang saling memberikan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala memberikan balasan kebaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan skripsi ini. Dalam penulisan skripsi ini tentunya terdapat berbagai kekurangan sehingga penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas kekurangan-kekurangan tersebut. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat di bidang ilmu kedokteran dan dapat digunakan bagi pihak yang membutuhkan.

Palembang, Desember 2018  
Penulis

Muhammad Syahrul Ramadhan

## DAFTAR SINGKATAN

AS	: Amerika Serikat
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
CMI	: <i>Cell-Mediated Immunity</i>
Ct	: <i>Cycle threshold</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
Fasyankes	: Fasilitas Pelayanan Kesehatan
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IUATLD	: <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
IQC	: <i>Internal Quality Control</i>
JCI	: <i>Joint Commission International</i>
M	: Masehi
MDR	: <i>Multidrug Resistance</i>
MTB	: <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NTM	: <i>Nontuberculous Mycobacteria</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RR	: <i>Rifampicin Resistance</i>
RRDR	: <i>Rifampicin Resistance Determining Region</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RSMH	: RSUP Dr. Mohammad Hoesin
SM	: Sebelum Masehi
TB	: Tuberkulosis
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ZN	: Ziehl Neelsen

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	6
1.5.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	7
2.1.1 Sejarah TB.....	7
2.1.2 Morfologi dan Identifikasi .....	7
2.1.3 Gen <i>rpoB</i> .....	9
2.2 Tuberkulosis Paru.....	9
2.2.1 Faktor Risiko .....	9
2.2.2 Epidemiologi .....	10
2.2.3 Patogenesis .....	11
2.2.4 Klasifikasi .....	12
2.2.4.1 Tuberkulosis Paru Primer.....	12
2.2.4.2 Tuberkulosis Paru <i>Post-Primer</i> .....	13
2.2.5 Manifestasi Klinis.....	14
2.2.6 Diagnosis.....	15
2.2.7 Tata Laksana .....	16
2.2.8 Komplikasi .....	17
2.3 Pemeriksaan Bakteriologi TB Paru.....	18
2.3.1 Pewarnaan Ziehl Neelsen.....	18
2.3.2 Pewarnaan Fluorokrom.....	21
2.3.3 <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	21
2.3.4 Kultur.....	24
2.3.5 Uji Sensitivitas OAT.....	24



2.2	Kerangka Teori .....	26
2.3	Kerangka Konsep .....	27
BAB III	METODE PENELITIAN .....	28
3.1	Jenis Penelitian.....	28
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.3	Populasi dan Sampel .....	28
3.3.1	Populasi.....	28
3.3.2	Sampel .....	28
3.3.2.1	Besar Sampel.....	28
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel .....	29
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	29
3.4	Variabel Penelitian .....	30
3.5	Definisi Operasional.....	30
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	31
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	32
3.7.1	Analisis Univariat .....	32
3.7.2	Analisis Bivariat .....	32
3.8	Kerangka Operasional .....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	34
4.1	Hasil Penelitian .....	34
4.1.1	Karakteristik Sampel Penelitian. ....	34
4.1.2	Analisis Univariat.....	35
4.1.2.1	Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN.....	35
4.1.2.2	Indeks Bakteri Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN .....	35
4.1.2.3	Hasil Pemeriksaan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	36
4.1.2.4	Indeks Bakteri Hasil Pemeriksaan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	36
4.1.2.5	Hasil Pemeriksaan Sensitivitas Rifampisin <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	37
4.1.3	Analisis Bivariat .....	38
4.1.3.1	Tingkat Kesesuaian Antara Pewarnaan ZN dan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	38
4.2	Pembahasan .....	38
4.2.1	Karakteristik Sampel Penelitian .....	38
4.2.2	Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN dan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	39
4.2.3	Indeks Bakteri Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN dan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	39
4.2.4	Hasil Pemeriksaan Sensitivitas Rifampisin <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	40
4.2.5	Tingkat Kesesuaian Antara Pewarnaan ZN dan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	41
4.2.6	Keterbatasan Penelitian.....	43
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	44
5.1	Kesimpulan.....	44
5.2	Saran.....	44

DAFTAR PUSTAKA .....	46
LAMPIRAN .....	52
BIODATA.....	71

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi TB Paru .....	14
Tabel 2. Obat Anti Tuberkulosis lini kedua .....	17
Tabel 3. Indeks Bakteri MTB dengan Pewarnaan ZN.....	20
Tabel 4. Nilai diagnostik Pewarnaan ZN .....	21
Tabel 5. Nilai diagnostik <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	23
Tabel 6. Definisi Operasional.....	30
Tabel 7. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur .....	34
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN .....	35
Tabel 9. Indeks Bakteri Hasil Pemeriksaan Pewarnaan ZN .....	35
Tabel 10. Hasil Pemeriksaan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	36
Tabel 11. Indeks Bakteri Hasil pemeriksaan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	37
Tabel 12. Hasil Sensitivitas Rifampisin <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	38
Tabel 13. Tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan <i>GeneXpert</i> MTB/RIF. .....	38

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur dinding sel MTB dengan kandungan tinggi lipid. ....	8
Gambar 2. Morfologi koloni MTB pada media kultur. ....	8
Gambar 3. Susunan nukleotida gen <i>rpoB</i> .....	9
Gambar 4. Skema kejadian dan <i>outcome</i> setelah paparan kuman MTB berdasarkan imunitas .....	10
Gambar 3. Tuberkulosis paru primer pada dewasa muda .....	12
Gambar 4. Tuberkulosis paru <i>post</i> -primer .....	13
Gambar 5. Algoritma penegakan diagnosis TB paru.....	16
Gambar 6. Pembuatan sediaan sputum untuk pewarnaan ZN .....	18
Gambar 7. Basil tahan asam MTB pada pewarnaan ZN.....	19
Gambar 8. <i>Catridge</i> sekali pakai <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	22
Gambar 9. Lima <i>probe</i> DNA yang digunakan pada <i>GeneXpert</i> MTB/RIF .....	22

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1. Karakteristik spesimen BTA positif berdasarkan indeks hasil pewarnaan ZN .....	36
Grafik 2. Karakteristik spesimen <i>GeneXpert</i> MTB/RIF positif berdasarkan indeks bakteri <i>GeneXpert</i> MTB/RIF.....	37

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Data Sampel Penelitian .....	52
Lampiran 2. Pengolahan dan Analisis Data SPSS.....	56
Lampiran 3. Sertifikat Persetujuan Etik .....	60
Lampiran 4. Surat Keterangan Pengambilan Data .....	61
Lampiran 5. Lembar Konsultasi Skripsi .....	62
Lampiran 6. Persetujuan Revisi Skripsi.....	63
Lampiran 7. Artikel Ilmiah.....	64

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Hampir semua organ tubuh manusia dapat diinfeksi oleh kuman tersebut, tetapi paling banyak adalah paru-paru (TB paru). Bakteri MTB menginfeksi sekitar sepertiga penduduk dunia sehingga TB merupakan masalah kesehatan dunia yang penting (Bahar & Amin, 2014).

Insiden TB pada tahun 2016 mencapai sekitar 10,4 juta penduduk di seluruh dunia dan didominasi oleh laki-laki. Pada tahun 2015, angka mortalitas akibat TB di Indonesia mencapai 40 kematian per 100.000 penduduk per tahun. Indonesia menduduki peringkat kedua prevalensi TB terbanyak di dunia setelah India, diikuti oleh Tiongkok, Filipina, Pakistan, Nigeria, dan Afrika Selatan. Tujuh negara tersebut berkontribusi terhadap 64% kasus baru TB di seluruh dunia. Perkiraan dana yang dibutuhkan untuk pencegahan dan penanggulangan TB di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah mencapai 9,2 miliar dollar Amerika Serikat atau sekitar 132,6 triliun rupiah, sedangkan dana yang tersedia hanya 6,9 miliar dollar AS atau sekitar 99,5 triliun rupiah (WHO, 2017).

Pada tahun 2013, prevalensi TB paru di Indonesia adalah 0,4% dan prevalensi TB paru di Provinsi Sumatra Selatan adalah 0,2%. Prevalensi TB paru paling tinggi pada penduduk tidak sekolah (0,5%), usia 65 tahun ke atas (0,8%) dan tidak bekerja (11,7%) (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Berdasarkan laporan dari rekam medik, penderita TB paru di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2016 berjumlah 176 orang dan pada tahun 2017 berjumlah 155 orang.

Metode diagnostik yang cepat dan akurat sangat penting untuk penegakan diagnosis dan pengendalian penyakit TB paru di Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis merekomendasikan tiga jenis pemeriksaan bakteriologi untuk mendiagnosis TB, yaitu pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN), tes cepat molekuler (TCM) dengan *GeneXpert* MTB/RIF, dan kultur. Pemeriksaan tersebut

dilakukan sesuai dengan ketersediaan sarana di fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes). Jika pemeriksaan bakteriologi negatif, maka dilakukan pemeriksaan rontgen thorax (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Pemeriksaan dengan rontgen thorax memiliki beberapa kekurangan seperti spesifisitasnya yang rendah dan interpretasi yang bervariasi antar pemeriksa (Eijkman & Doren, 2009). Spesifisitas rontgen thorax berkisar antara 46% sampai 89%, bergantung pada keahlian pembaca (WHO, 2016). Pemeriksaan dengan tes tuberkulin hanya dapat mendeteksi infeksi TB laten, bersifat invasif, memerlukan waktu 48-72 jam untuk mendapatkan hasil, hasil positif palsu pada sepuluh tahun pertama setelah imunisasi *bacille Calmette-Guerin* (BCG), dan sulit mendeteksi TB pada pasien imunokompromais (Suleiman & Lessem, 2017).

Prinsip pewarnaan ZN adalah adanya kemampuan MTB untuk mempertahankan zat warna carbol fuchsin setelah didekolorisasi dengan asam alkohol (Levinson, 2014). Prinsip kerja *GeneXpert* MTB/RIF adalah *real time polymerase chain reaction* (PCR) dengan mengamplifikasi 81 pasang basa pada gen *rpoB* MTB dan menggunakan lima *probe* (A-E) (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) untuk melihat basil tahan asam (BTA) memiliki sensitivitas yang kurang memuaskan dibandingkan *GeneXpert* MTB/RIF. Penelitian Munir *et al.* (2015) menunjukkan bahwa nilai positività, sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan ZN pada spesimen paru-paru untuk mendiagnosis TB paru adalah 67,5%, 77,7% dan 91,4%, sedangkan positività, sensitivitas dan spesifisitas *GeneXpert* MTB/RIF adalah 77,4%, 90,1% dan 98,3%. Penelitian Kurniawan *et al.* (2016) mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas *GeneXpert* MTB/RIF pada TB paru BTA negatif adalah 83,33% dan 95,46%. Sensitivitas pewarnaan ZN dalam mendiagnosis TB paru bahkan lebih rendah pada pasien dengan HIV positif, yaitu 64% dengan spesifisitas 88% (Cattamanchi *et al.*, 2009). Dari hasil meta analisis, *GeneXpert* MTB/RIF memiliki sensitivitas 79% dalam mendiagnosis TB pada pasien dengan HIV positif (WHO, 2014).



Tidak adanya pengukuran *internal quality control* (IQC), apusan sediaan yang tidak rata, kurang tebal, dan ukuran apusan yang tidak tepat berhubungan dengan hasil *false negative* pada pemeriksaan pewarnaan ZN. Faktor yang berhubungan dengan hasil positif palsu antara lain tidak adanya pengukuran IQC dan prosedur pewarnaan yang buruk (Mekonen *et al.*, 2018). Spesifisitas pewarnaan ZN juga dipengaruhi oleh jumlah leukosit yang terdapat pada spesimen sputum. Penelitian Lee *et al.* (2015) menyatakan bahwa jumlah leukosit 25 sel atau lebih per lapang pandang kecil (LPK) dengan BTA positif merupakan indikator yang baik untuk diagnosis TB paru. Pemeriksaan dengan pewarnaan ZN juga tidak dapat membedakan antara MTB sensitif obat dan MTB resisten obat serta tidak dapat membedakan antara MTB dan *nontuberculous mycobacteria* (NTM). Sebaliknya, *GeneXpert* MTB/RIF dapat mendeteksi mutasi pada gen *rpoB* MTB yang berhubungan dengan resistensi rifampisin sehingga *GeneXpert* MTB/RIF dapat membedakan antara MTB sensitif rifampisin dan MTB resisten rifampisin dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 98%. *GeneXpert* MTB/RIF juga dapat membedakan antara MTB dan NTM (Jeon *et al.*, 2005; WHO, 2014)

Beberapa keterbatasan *GeneXpert* MTB/RIF adalah tidak dapat memonitor keberhasilan pengobatan TB, tidak dapat membedakan antara MTB *viable* dan MTB *non-viable*, memerlukan mesin pendingin untuk menjaga suhu antara 15-25<sup>0</sup>C, dan memerlukan listrik sepanjang reaksi sehingga tidak cocok pada tempat dengan listrik terbatas (Kementerian Kesehatan RI, 2015 ; Suleiman dan Lessem, 2017).

Baku emas (*gold standard*) pemeriksaan bakteriologi TB adalah kultur. Kultur di media padat seperti Löwenstein–Jensen memerlukan waktu yang cukup lama, yaitu enam hingga delapan minggu (Levinson, 2014). Kultur di media cair memerlukan waktu yang lebih singkat, tetapi kontaminasi dengan NTM mudah terjadi pada media ini (Hopewell, Kato-Maeda & Ernst, 2016).

Meskipun metode *GeneXpert* MTB/RIF memiliki kelebihan yang baik terutama dari segi sensitivitas dan spesifisitas, negara-negara dengan sumber daya yang terbatas masih memilih pemeriksaan dengan ZN sebagai metode diagnostik bakteriologi utama dalam mendiagnosis TB (Singhal & Myneedu, 2015). Distribusi

alat *GeneXpert* MTB/RIF di Indonesia belum sebaik pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan ZN, terutama di fasyankes primer seperti puskesmas. Di Kota Palembang, alat *GeneXpert* MTB/RIF baru ada di tiga rumah sakit yaitu RSUP Dr. Mohammad Hoesin, RS Khusus Paru-Paru, dan RS Palembang Bari. Padahal, puskesmas merupakan garda terdepan untuk pelayanan kesehatan bagi masyarakat, termasuk *screening* dan diagnosis TB paru. Untuk itu, diperlukan informasi mengenai tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru. Jika kesesuaiannya baik sampai sangat baik, maka pewarnaan ZN masih dapat diandalkan untuk diagnosis TB paru. Jika kesesuaiannya kurang, maka penulis menyarankan untuk meningkatkan distribusi atau meningkatkan akses pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF di fasyankes untuk diagnosis TB paru.

Tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF di rumah sakit rujukan TB, Yenagoa, Nigeria adalah sebatas “cukup” (Jumbo, Ikuabe & Ambakederemo, 2017). Sementara itu, penelitian yang serupa belum pernah dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Saat ini, pemeriksaan bakteriologi utama untuk menegakkan diagnosis TB paru di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menggunakan *GeneXpert* MTB/RIF dan tidak menggunakan pewarnaan ZN sejak Maret 2017.

Uraian di atas mendorong peneliti untuk melakukan penelitian mengenai tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana hasil pemeriksaan pewarnaan ZN pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?
2. Bagaimana hasil pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

3. Bagaimana hasil pemeriksaan sensitivitas rifampisin berdasarkan pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?
4. Bagaimana tingkat kesesuaian antara pewarnaan Ziehl Neelsen dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui hasil pemeriksaan pewarnaan ZN pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui hasil pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui hasil pemeriksaan sensitivitas rifampisin berdasarkan pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF pada pasien yang melakukan pemeriksaan TB paru di Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui tingkat kesesuaian antara pewarnaan ZN dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4 Hipotesis**

Terdapat kesesuaian antara pewarnaan Ziehl Neelsen dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB paru.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Memberikan informasi tentang tingkat kesesuaian antara metode pewarnaan Ziehl Neelsen dan *GeneXpert* MTB/RIF dalam mendiagnosis TB Paru.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk penggunaan pemilihan kedua metode, sehingga dihasilkan metode yang lebih akurat dalam mendiagnosis TB paru terutama di fasyankes primer.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk meningkatkan akses pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF untuk diagnosis TB paru di Indonesia jika hasilnya tidak sesuai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andre, E., L. Goeminne., A. Cabibbe., P. Beckert., B.K. Mukadi., V. Mathys., S. Gagneux., S. Niemann., J.V. Ingen., & E. Cambau. 2017. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria. *Clinical Microbiology and Infection*. 23 (3), pp. 167–172.
- Arif, D., Zarfiardy, A. & Fauzia, A. 2015. Angka kejadian tuberkulosis paru pada pasangan suami-istri penderita tuberkulosis paru BTA positif di poliklinik paru RSUD Arifin Achmad. *JOM FK*. 2(2), hal. 1–13.
- Bahar, A. dan Amin, Z. 2014. Tuberkulosis Paru. Dalam: Setiati, S. dkk. (Editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (halaman 863–873). InternaPublishing, Jakarta, Indonesia.
- Bajrami, R., G. Mulliqi., A. Kurti., G. Lila., & L. Raka. 2016. Brief Original Article Comparison of GeneXpert MTB / RIF and conventional methods for the diagnosis of tuberculosis in Kosovo. *J Infect Dev Ctries*. 10 (4). pp. 418–422.
- Bastien, P., Gary W, P., & Udo, R. 2008. Quantitative Real-Time PCR is not more sensitive than “conventional” PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 46(6). pp. 1897–1900.
- Cano, A.P.G., Mariana, T.N.R., Ricardo, M.P., & Antonia, T.T. 2017. Tuberculosis in pediatric patients : how has the diagnosis been made?. *Rev Paul Pediatr*. 35(2). pp. 165–279.
- Carroll, K., S.A. Morse., T. Mietzner., & S. Miller. 2016. Jawetz, Melnick & Adelberg’s Medical Microbiology 27 ed. Mc Graw Hill Education, New York, USA. pp. 309-315.
- Cattamanchi, A., D.W. Dowdy., J.L. Davis., W. Worodria., S. Yoo., M. Joloba., J. Matovu., P.C. Hopewell., & L. Huang. 2009. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 9(53). hal. 1–8.
- CDC. 2013. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Division of Tuberculosis Elimination. pp. 84-85.

- CDC. 2017. Drug-resistant TB. Division of Tuberculosis Elimination. (<https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm> Diakses 16 Desember 2018).
- Dahlan, M.P. 2010. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Salemba Medika, Jakarta, Indonesia. pp. 107.
- Eijkman, W. & Doren, F. 2009. Innovative chest X-ray solutions supporting TB prevalence studies, Stop TB Partnership. ([http://www.who.int/tb/gadvisory\\_bodies/impact\\_measurement\\_taskforce/meetings/prevalence\\_survey/chest\\_x\\_ray\\_solutions.pdf](http://www.who.int/tb/gadvisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/prevalence_survey/chest_x_ray_solutions.pdf) Diakses 15 September 2018)
- Fitzgerald, D. W., Sterling, T. R., & Haas, D. W. 2015. Mycobacterium tuberculosis . In: Bennett, J.E., Dolin, R., & Blaser, M.J. (Editor). Mandell, Douglas, & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Eighth Edition (pp. 2787-2791). Elsevier Inc, Philadelphia, USA.
- Hopewell, P. C., Kato-Maeda, M., & Ernst, J. D. 2016. Tuberculosis. In: Broaddus, V. C., Robert, J.M., Joel, D.E., Talmadge, E.K., Stephen, C.L., John, F.M., Jay, A.N., Arthur, S.S., & Michael, B.G. (Editor). Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 6<sup>th</sup> Edition (pp. 593–628). Elsevier Saunders, Philadelphia, USA.
- Horton, K. C., Peter, M., Rein, M.G.J., Richard, G.W., & Elizabeth, LC. 2016. Sex differences in tuberculosis burden and notifications in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 13(9). pp. 1–23.
- IUATLD. 2000. Technical Guide Sputum Examination for Tuberculosis by Direct Microscopy in Low Income Countries. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France. pp. 14.
- Jeon, K., Koh, W.J., Kwon, O.J., Suh, G. Y., Chung, M.P., Kim, H., Lee, N.Y., Park, Y.K., & Bai, G.H. 2005. Recovery rate of NTM from AFB smear-positive sputum specimens at a medical centre in South Korea. International Journal of Tuberculosis Lung Disease. 9(9). pp. 1046–1051.
- Jumbo, J., Ikuabe, P., & Ambakederemo, T. 2017. Level of agreement between Ziehl Neelsen (ZN) microscopy and Gene Xpert in the diagnosis of

- pulmonary tuberculosis amongst smear negative PTB suspects and smear positive suspected MDR PTB patients. *Niger Delta Medical Journal*. 1(3). pp. 7–15.
- Kaltenboeck, B. & Wang, C. 2005. Advances in real - time PCR : application to clinical laboratory diagnostics. *Advances in Clinical Chemistry*. 40(05). pp. 219–259.
- Kementerian Kesehatan RI. 2012. Standar Prosedur Operasional Pemeriksaan Mikroskopis TB. Direktorat Jenderal Bina Upaya Kesehatan, Jakarta, Indonesia. hal. 12.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia. hal. 69-70.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, Indonesia. hal. 4-42.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. Petunjuk Teknis Pemeriksaan Tuberkulosis dengan Alat GeneXpert. Direktorat Jenderal Bina Upaya Kesehatan, Jakarta, Indonesia. hal. 2-51.
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Hal. 61-63.
- Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster, J. C. 2013. *Robbins Basic Pathology* 9th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA. pp. 495.
- Kurniawan, E. & Arsyad, Z. 2016. Nilai diagnostik metode ‘Real Time PCR GeneXpert pada TB Paru BTA negatif. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3). hal. 730–738.
- Laifangbam, S., Singh, H.L., Singh, N.B., Devi, K.M., & Singh, N.T. 2009. A comparative study of fluorescent microscopy with Ziehl-Neelsen staining and culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kathmandu University Medical Journal*. 7(3). pp. 226–230.
- Lee, Y.J., Sue, S., Eun, Y.R., Jong., H.Y., Deong, K.M., Hee., S.C., & Chang, H.L. 2015. Acceptability of Sputum Specimens for Diagnosing Pulmonary

- Tuberculosis. *Journal of Korean Medical Science*. 30. pp. 733–736.
- Levinson, W. 2014. *Review of Medical Microbiology and Immunology* 13<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill Education, New York, AS. pp. 408-409.
- Mekonen, A., Yeshe, A., Yifru., B., Desalegn, W., Woldaregay, E., & Solomon, S. 2018. Factors which contributed for low quality sputum smears for the detection of acid fast bacilli (AFB) at selected health centers in Ethiopia : A quality control perspective. *PLoS ONE*. 13(6). pp. 1–12.
- Nicol, MP. 2013. Xpert MTB/RIF: monitoring response to tuberculosis treatment (<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2813%2970133-4> Diakses 30 Desember 2018)
- Munir, M.K., Sana, R., Muhammad, A., Rizwan, I., & Saqib, S. 2015. Comparison of ziehl neelsen microscopy with GeneXpert for detection of Mycobacterium tuberculosis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 14 (11), pp. 56–60.
- Peat, J. dan Barton, B. (2005) *Medical Statistics A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal*. Blackwell Science, Harayana, India. pp. 268.
- Petrie, A. & Sabin, C. (2000) *Medical Statistics at a Glance*. Blackwell Science, Oxford, UK. pp. 93.
- Ramos, M.J., Mario, P.B., Gabriel, T., Tafese, Y., Francisco, R., & Miguel, G. 2013 Evaluation of Ziehl – Neelsen smear for diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in a rural hospital in Ethiopia. *International Journal of Mycobacteriology*. 2. pp. 7–9.
- Raviglione, M. C. & O'Brien, R. J. 2015. Tuberculosis. In: Fauci, A. S., Dennis, L.K., Stephen, L.H., Dan, L.L., Larry, J.J., & Joseph, L. (Editor). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19<sup>th</sup> edition (pp. 1102–1108). Mc Graw Hill, New York, USA.
- Riley, L. W. 2006. Of mice, men, and elephants: Mycobacterium tuberculosis cell envelope lipids and pathogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 116(6). pp. 4–7.
- Salam, A. A., Sana, R., Munir, K.K., Rizwan, I., Saqib, S., & Saulat, U.K. 2015. Importance of Ziehl-Neelsen smear and culture on Lowenstein Jensen



- medium in diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pakistan Journal of Chest Medicine*. 20 (2). pp. 1–5.
- Santos, A., Leung, J., Malaquias, T., & Vieira, M.M. 2018. The reliability of rifampicin resistance identified on Xpert® MTB/RIF as a proxy for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a reference center for MDR-TB in Rio de Janeiro, Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 197.
- Singhal, R. & Myneedu, V. P. 2015. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 4 (1). pp. 1–6.
- Sirait, N., Ida, P., Nina, S.D., & Nida, S. 2013. Validitas metode polymerase chain reaction GeneXpert MTB / RIF pada bahan pemeriksaan sputum untuk mendiagnosis multidrug resistant tuberculosis. *MKB*. 45(4), hal. 234–240.
- Steingart, K.R., Schiller, I., Horne, D.J., Pai, M., Boehme, C.C., & Dendukuri, N. 2014. Xpert ® MTB / RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*. 21(1). pp. 1–36.
- Suleiman, K. & Lessem, E. 2017. *An activist's guide to tuberculosis diagnostic tools*. New York: Treatment Action Group.
- Theron, G., Rouxjeane, V., Greg, C., Liezel, S., Jason, L., Richard, M., Duncan, C., Aliasgar, E., & Jonny, P. 2016. Xpert MTB / RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis : Can We Distinguish True From False Positive Results?. *Clinical Infectious Disease*. 62(8). pp. 995–1001.
- Thwaites, G. 2014. Tuberculosis. In: Farrar, J., Peter, J.H., Thomas, J., Gagandeep, K., David, L., & Nicholas, W. (Editor). *Manson's Tropical Disease* (pp. 470–492). Elsevier Saunders, China.
- Walter, N. & Daley, C. 2012. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. In: Spiro, S., Silvestri, G., & Agusti, A. (Editor). *Clinical Respiratory Medicine* 4th ed. (pp. 384–392). Elsevier Saunders, Philadelphia, USA.
- WHO. 2014. Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational 'how-to': practical considerations. WHO/HTM/TB/2014.1, France.

WHO. 2017. Global Tuberculosis Report.

([http://www.who.int/tb/publications/C2\\_2017GLOBAL\\_FACTSHEET.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/C2_2017GLOBAL_FACTSHEET.pdf?ua=1) Diakses 12 Juli 2018).

Yamamoto, Y. 2002. PCR in diagnosis of infection: detection of bacteria in cerebrospinal fluids. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 9(3). pp. 508–514.

Zahoor, D., Anjum, F., Farhat, K., & Munazah, M. 2018. Evaluation of smear microscopy and geneXpert for the rapid diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in North India: a descriptive prospective study. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 6(5). pp. 1756–1760.