

KARYA TULIS ILMIAH

**VALIDITAS METODE *POLYMERASE CHAIN REACTIONS*
GENEXPERT MTB/Rif UNTUK MENENTUKAN
RESISTENSI RIFAMPISIN BAKTERI
M. tuberculosis DI RSU PUSAT
H ADAM MALIK**



**LASMONO SUSANTO
P07534019250**

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
PROGRAM RPL
2020**

KARYA TULIS ILMIAH

**VALIDITAS METODE *POLYMERASE CHAIN REACTIONS*
GENEXPERT MTB/Rif UNTUK MENENTUKAN
RESISTENSI RIFAMPISIN BAKTERI
M. tuberculosis DI RSU PUSAT
H ADAM MALIK**

Sebagai Syarat Menyelesaikan Pendidikan Program Studi
RPL



**LASMONO SUSANTO
P07534019250**

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
PROGRAM RPL
2020**

LEMBAR PERSETUJUAN

**JUDUL : Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions* Genexpert Mtb/Rif
Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri *M. tuberculosis* di RSU Pusat H Adam Malik**

Nama` : Lasmono Susanto

NIM : P07534019250

Telah Diterima Dan Disetujui Untuk Diseminarkan Dihadapan Penguji
Medan, 14 Juni 2020

**Menyetujui
Pembimbing**



**Drs. Mangoloi Sinurat, M.Si
NIP: 195608131988031002**

**Ketua Jurusan Teknologi Laboratorium Medis
Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan**



**Endang Sofia, S.Si, M.Si
NIP: 196010131986032001**

LEMBAR PENGESAHAN

JUDUL : Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions* Genexpert Mtb/Rif Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri *M. tuberculosis* di RSU Pusat H Adam Malik

Nama` : Lasmono Susanto

NIM : P07534019250

Karya Tulis Ilmiah Ini Telah Diuji Pada Sidang Ujian Akhir Program RPL
Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Kemenkes Medan
2020

Penguji I



Liza Mutia SKM, M.Biomed
NIP: 198009102005012005

Penguji II



Sri Bulan Nasution, S.ST, M.Kes
NIP: 197104061994032002

Ketua Penguji



Drs. Mangoloi Sinurat, M.Si
NIP: 195608131988031002

**Ketua Jurusan Teknologi Laboratorium Medis
Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan**



Endang Sofia, S.Si, M.Si
NIP: 196010131986032001

LEMBAR PENGESAHAN

**JUDUL : Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions Genexpert*
Mtb/Rif Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri
M. tuberculosis di RSU Pusat H Adam Malik**

Nama` : Lasmono Susanto

NIM : P07534019250

**Karya Tulis Ilmiah Ini Telah Diuji Pada Sidang Ujian Akhir Program RPL
Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Kemenkes Medan
2020**

Penguji I



**Liza Mutia SKM, M.Biomed
NIP: 198009102005012005**

Penguji II



**Sri Bulan Nasution, S.ST, M.Kes
NIP: 197104061994032002**

Ketua Penguji



**Drs. Mangoloi Sinurat, M.Si
NIP: 195608131988031002**

**Ketua Jurusan Teknologi Laboratorium Medis
Pliteknik Kesehatan Kemenkes Medan**



**Endang Sofia, S.Si, M.Si
NIP: 196010131986032001**

PERNYATAAN

**VALIDITAS METODE *POLYMERASE CHAIN REACTIONS*
GENEXPERT MTB/RIF UNTUK MENENTUKAN
RESISTENSI RIFAMPISIN BAKTERI
M. Tuberculosis DI RSUD PUSAT
H ADAM MALIK**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam karya tulis ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebut dalam daftar pustaka.

Medan, Juni 2020

**Lasmono Susanto
NIM: P07534019250**

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
KTI, JUNI 2020**

Lasmono Susanto

Validity Of The Genexpert MTB/Rif Polymerase Chain Reaction Method To Determine Rifampicin Resistance Of *M. tuberculosis* Bacteria In H Adam Malik Medan Hospital Center.

i + 40, 5 table , 2 picture

ABSTRACT

TB disease control is currently constrained by limited diagnostic methods and diagnostic services. Culture-based OAT resistance tests are beyond the capabilities of most laboratories due to limited resources, high costs, complexity of technical issues and infrastructure requirements. Currently available molecular-based TB diagnostic method known as Genexpert MTB / Rif. This method is a fast automatic molecular examination to detect TB and the nature of bacterial resistance to the drug Rifampin. This method is considered more efficient, fast, simpler, and has high sensitivity and specificity. This study aims to analyze the validity of the MTB / Rif genexpert examination method including sensitivity and specificity compared to culture standards. The study was conducted at the TB Laboratory of the H Adam Malik Hospital Center in Medan from February - May 2020. The subjects of the study were patients who carried out the GeneXpert examination and the culture method / DST OAT resistance test. The research sample was sputum, which was subjected to microscopic examination, sensitivity test of the MGIT liquid media proportioning method and PCR Genexpert MTB / Rif. This study involved 44 research subjects consisting of 31 people (70.5%) men and 13 people (29.5%) women with a mean age of 43.27 years. From the results of the Genexpert MTB / Rif examination, it was found that Rifampin sensitive was 41% and rifampin resistant was 59%. From the examination of the OAT resistance test with culture method / DST, it was obtained Rifampin sensitive 43% and rifampin resistant 57%. The validity value of the Genexpert MTB / Rif method showed a sensitivity of 96% and a specificity of 94.4% with an accuracy of 95.5%. The conclusions of this study indicate that the Genexpert MTB / Rif method has high validity for diagnosing TB and the nature of resistance to rifampin compared to the gold standard of the proportioning method of *M. tuberculosis* sensitivity test on MGIT liquid media.

Keywords : *Tuberculosis, GeneXpert sensitivity, GeneXpert validity*
Reference : 57 (2000-2019)

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
KTI, JUNI 2020**

Lasmono Susanto

Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions Genexpert Mtb/Rif* Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri *M. tuberculosis* Di RSUD Pusat H Adam Malik

ii + 40, 5 tabel, 2 gambar

ABSTRAK

Pengendalian penyakit TB saat ini terkendala oleh metode diagnostik penyakit TB konvensional yang lama dan layanan diagnosis yang terbatas. Tes resistensi OAT berbasis biakan berada diluar kemampuan sebagian besar laboratorium karena terbatasnya sumber daya, biaya yang tinggi, kompleksitas masalah teknis dan persyaratan infrastruktur. Saat ini tersedia metode diagnostik TB berbasis molekuler yang dikenal dengan Genexpert MTB/Rif . Metode ini adalah suatu pemeriksaan molekuler otomatis yang cepat untuk mendeteksi TB serta sifat resistensi bakteri terhadap obat Rifampisin. Metode ini di anggap lebih efisien, cepat, sederhana, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Penelitian ini bertujuan menganalisis validitas metode pemeriksaan genexpert MTB/Rif meliputi sensitivitas dan spesifisitas dibandingkan dengan standart baku biakan. Penelitian dilakukan di Laboratorium TB RSUD Pusat H Adam Malik Medan sejak februari – mei 2020. Subjek penelitian adalah pasien yang melakukan pemeriksaan GeneXpert dan uji resistensi OAT metode kultur/DST. Sampel penelitian berupa dahak yang dilakukan pemeriksaan mikroskopis, uji kepekaan metode proporsi media cair MGIT dan PCR Genexpert MTB/Rif. Penelitian ini melibatkan 44 subjek penelitian yang terdiri dari 31 orang (70,5%) laki laki dan 13 orang (29,5%) perempuan dengan usia rata-rata 43,27 tahun. Dari hasil pemeriksaan *Genexpert MTB/Rif* diperoleh Rifampisin sensitive 41% dan rifampisin resisten 59%. Dari pemeriksaan uji resistensi OAT metode kultur/DST diperoleh Rifampisin sensitif 43% dan rifampisin resisten 57%. Nilai validitas metode *Genexpert MTB/Rif* menunjukkan sensitivitas 96% dan spesifisitas 94.4% dengan akurasi 95,5%. Simpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa metode *Genexpert MTB/Rif* memiliki validitas tinggi untuk mendiagnosis TB dan sifat resistensi terhadap rifampisin dibandingkan baku emas uji kepekaan *M. tuberculosis* metode proporsi pada media cair MGIT.

Kata Kunci : *Tuberculosis, sensitivitas GeneXpert, validitas GeneXpert.*
Daftar bacaan : 57 (2000-2019)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena karunia dan Rahmad-Nya sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan Karya Tugas Ilmiah ini dengan judul “Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions GeneXpert* Mtb/Rif Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri *M. tuberculosis* di RSUD Pusat H Adam Malik”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan sebagai salah satu syarat akademik sebagai mahasiswa Program Rekognisi Pengenalan Lampau (RPL) gelombang III Tahun Akademik 2019/2020 Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekes Kemenkes Medan.

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini bisa diselesaikan berkat bantuan dan kerjasama dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dra. Ida Nurhayati, M.Kes selaku Direktur Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan.
2. Ibu Endang Sofia, S.Si, M, Si selaku Ketua Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan
3. Bapak Drs. M. Sinurat, M.Si selaku Penasehat Akademik sekaligus Pembimbing Karya Tulis Ilmiah yang dengan penuh ketulusan telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penyusunan Karya Tulis ini.
4. Dr. Lia R Kusumawati, MS, SpMK (K), Ph.D selaku penanggung jawab, serta rekan rekan sejawat Ahli Teknologi Laboratorium Medis laboratorium TB RSUD Pusat H. Adam Malik yang telah banyak membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian.
5. Bapak dan ibu dosen yang telah banyak memberikan bimbingan selama program RPL-3 berlangsung.
6. Teman-teman Program RPL angkatan ke-3 tahun akademik 2019/2020 jurusan Teknologi Laboratorium Medis yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

Didalam pelaksanaan maupun penulisan Karya Tulis Ilmiah ini penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu

kritik dan saran yang bersifat membangun kepada peneliti/penulis sangat diharapkan agar dalam penelitian dan penulisan Karya Tulis Ilmiah dimasa yang akan datang dapat lebih disempurnakan.

Medan, Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRACK	i
ABSTRAK	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1. 1. Latar belakang	1
1. 2. Rumusan Masalah	3
1. 3. Tujuan Penelitian	3
1. 3. 1. Tujuan Umum	3
1. 3. 2. Tujuan Khusus	3
1. 4. Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2. 1. Penyebab Penyakit Tuberkulosis	5
2. 2. Karakteristik <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
2. 3. Struktur dinding sel <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7
2. 4. Mekanisme Resistensi Rifampisin pada <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	9
2. 5. Diagnostik TB metode kultur/uji resistensi obat TB	10
2. 6. Diagnosis TB TB Berbasis Molekuler	
2. 7. Sejarah RSU Pusat H Adam Malik	13
2. 8. Visi dan Misi RSU Pusat H Adam Malik	14
2. 9. Kerangka Konsep	15
2. 10. Defenisi Operasional	16
BAB 3 METODOLOGI	18
3. 1. Desain	18
3. 2. Tempat dan Waktu	18
3. 2. 1. Tempat	18
3. 2. 2. Waktu	18
3. 3. Populasi dan Sampel	18
3. 3. 1. Populasi Penelitian	18
3. 3. 2. Sampel Penelitian	19
3. 4. Metode Pengumpulan Data	19
3. 4. 1. Data Primer	19
3. 4. 2. Data Skunder	19
3. 5. Besar sampel	19

3. 6.	Cara Kerja	20
3. 6. 1.	Pemeriksaan uji <i>PCRGene-Xpert MTB/Rif</i>	20
3. 6. 2.	Kultur <i>Mycobacterium</i> pada media cair MGIT	21
3. 6. 3.	Uji Resistensi Obat metode proporsional media cair MGIT	23
3. 7.	Variabel Penelitian	25
3. 8.	Rencana Analisa Data	26
3. 9.	Interpretasi Hasil	27
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		28
4. 1.	Hasil	28
4. 1. 1.	Karakteristik Sampel Penelitian	28
4. 1. 2.	Perbandingan Hasil Pemeriksaan metode <i>PCRGenexpert MTB/Rif</i> dan metode biakan/Uji resistensi OAT	29
4. 1. 3.	Nilai validitas metode <i>PCR Genexpert MTB/Rif</i>	30
4. 2.	Pembahasan	31
4. 2. 1.	Karakteristik Sampel Penelitian	31
4. 2. 2.	Perbandingan dan validitas metode <i>PCR Genexpert MTB/Rif</i> dengan metode biakan/tes resistensi OAT	31
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		35
5. 1.	Kesimpulan	35
5. 2.	Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 9. 1. Defenisi operasional.....	18
Tabel 3. 9. 1. Tabel 2 x 2 Pemeriksaan PCR Genexpert MTB/Rif – Uji resistensiOAT	26
Tabel 3. 10. 1. Tabel interpretasi hasil.....	27
Tabel 4. 1. 1. Karakteristik sampel penelitian	28
Tabel 4. 1. 2. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Metode PCR Genexpert MTB/Rifdan metode biakan/Uji resistensiOAT	29
Tabel 4. 1. 3. Nilai validitas metode PCR Genexpert MTB/Rif	30

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.3. 1. Struktur dinding sel bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7
Gambar 2.4.1. Tahapan dalam proses Polymerase Chain Reaction (PCR).....	15

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis (TB) masih merupakan jenis penyakit infeksi yang telah menginfeksi hampir sepuluh juta penduduk dunia dengan 1,2 juta jiwa diantaranya meninggal dunia. Di Indonesia dugaan angka kejadian penyakit TB pada tahun 2018 adalah sekitar 845 ribu jiwa, dan sekitar 15% diduga TB dengan resisten obat anti TB (OAT). TB resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang kebal terhadap dua jenis OAT lini pertama yaitu obat Rifampisin dan Isoniazid yang diistilahkan dengan *Multi Drug Resistance Tuberculosis* (MDR TB) atau TB Resistensi Obat (TB RO). Pada tahun 2018 diperkirakan ada 24.000 kasus TB RO yang terjadi di Indonesia dan hanya sekitar sembilan ribu kasus yang berhasil didiagnosis dan dilaporkan. Rendahnya angka diagnosis yang dilaporkan ini menunjukkan kurangnya kapasitas diagnosis laboratorium (WHO, 2019)

Metode diagnosis penyakit TB yang merupakan standar baku adalah metode biakan dan uji resistensi OAT. Dengan menggunakan metode biakan dan uji resistensi OAT mampu membedakan antara kelompok bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* atau kelompok *Mycobacterium Other Than Tuberculosis* (MOTT), serta dapat diperoleh data mengenai sifat resistensi terhadap beberapa OAT (CDC, 2013). Saat ini metode biakan dan uji resistensi OAT semakin meningkat seiring dengan perluasan surveilans resistensi terhadap beberapa jenis OAT (Kim, 2005). Tes resistensi OAT berbasis biakan berada diluar kemampuan sebagian besar laboratorium karena terbatasnya sumber daya, biaya yang tinggi, kompleksitas masalah teknis dan persyaratan infrastruktur yang belum terpenuhi.

Kelemahan metode biakan dan uji resistensi OAT adalah lamanya waktu yang diperlukan untuk diagnosis TB sehingga akan berhubungan dengan kondisi klinis pasien yang bisa menjadi lebih buruk dan akan meningkatkan

penularan. Persyaratan yang berhubungan dengan kompleksitas infrastruktur laboratorium juga menjadi masalah dalam pengembangan metode ini (Falzon *et al*, 2011).

Metode yang terbaru adalah metode Polymerase Chain Reaction (PCR) yang dikenal dengan *GeneXpert MTB/Rif*. Metode ini lebih sensitif dibandingkan biakan dan uji resistensi OAT dan waktu pengerjaan yang lebih singkat (Hillemann *et al*, 2011). Kekurangan metode ini adalah hanya dapat mendeteksi sifat resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat rifampisin saja. Penelitian di Nigeria oleh Ikuabe dkk menemukan bahwa dari 22,9% pasien TB yang ditemukan dengan menggunakan metode tes molekuler Gene-Xpert MTB/Rif, sebanyak 14,7% adalah galur *Mycobacterium tuberculosis* yang kebal terhadap rifampisin. Temuan ini lebih besar dari prediksi WHO yang hanya sebesar 3,2-5,4% (Ikuabe *et al*, 2018).

Penelitian oleh Saeed dkk yang membandingkan hasil Rifampisin resisten menggunakan metode *GeneXpert MTB/Rif* dengan metode uji sresistensi OAT menunjukkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif metode *GeneXpert MTB/Rif* adalah rata-rata di atas 90% (Saeed *et al*, 2017). Penelitian oleh Alabi dkk yang menguji ulang strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin berdasarkan hasil uji resistensi OAT standar menunjukkan bahwa 100% hasilnya sama dengan hasil metode *GeneXpert MTB/Rif* (Alabi, 2017). Uji *GeneXpert MTB/Rif* adalah teknik yang efisien dan andal untuk diagnosis TB yang cepat, sederhana, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk deteksi resistensi rifampisin dalam kasus TB-RO (Guenouiet *et al*, 2016). Penelitian oleh Pandey dkk, menunjukkan bahwa secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan antara metode *GeneXpert MTB/Rif* dengan metode sensitivitas OAT untuk mendeteksi TB resisten rifampisin. Metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* ditemukan sangat sensitif, spesifik dan ini sebanding dengan standar baku metode biakan/sensitivitas OAT (Pandey *et al*, 2017). Kekurangan dari metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* antara lain umur simpan katrid yang singkat yaitu hanya 18 bulan, diperlukan pasokan

listrik yang stabil, perawatan dalam hal kalibrasi alat yang harus diulang setiap tahun dan berhubungan dengan biaya uji yang mahal.

1. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan penelitian perbandingan performa antara metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* dan metode uji resistensi OAT secara konvensional menunjukkan bahwa metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* bisa dilakukan dengan cepat dan mudah dengan sensitifitas dan spesifitas yang tinggi. Pertanyaan kritis yang memerlukan jawaban adalah apakah metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* ini dapat dijadikan sebagai standar baku alat uji diagnosis yang baru yang hasilnya tidak perlu dikonfirmasi ulang dengan uji resistensi OAT konvensional? Mampukah metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* menjawab kebutuhan informasi hasil laboratorium yang lebih lengkap tentang pola resistensi galur bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang di temukan dalam suatu sampel klinis?

1. 3. Tujuan Penelitian

1. 3. 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui validitas metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* dalam mendeteksi resistensi rifampisin dibandingkan dengan metode uji sensitifitas OAT media cair MGIT.

1. 3. 2. Tujuan Khusus:

- Untuk menentukan karakteristik subjek penelitian di Laboratorium TB RSUD Pusat H. Adam Malik Medan.
- Untuk menentukan persentase spesimen yang dideteksi sebagai rifampisin resisten dan rifampisin sensitif menggunakan metode *GeneXpert MTB/Rif*
- Untuk menentukan persentase spesimen yang dideteksi sebagai rifampisin resisten dan rifampisin sensitif menggunakan metode uji resistensi OAT media cair MGIT.
- Untuk menentukan sensitifitas, spesifisitas dan akurasi metode uji *GeneXpert MTB/Rif*.

1. 4. Manfaat Penelitian

- Memberi informasi tentang metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* dalam hal sensitifitas dan spesifisitas sehingga dapat digunakan sebagai standart uji untuk mendeteksi resistensi rifampisin.
- Sebagai tambahan kajian pustaka dalam pengembangan metode uji laboratorium untuk diagnosis penyakit TB.
- Sebagai referensi tambahan dalam pengambilan kebijakan baru dalam tatalaksana diagnosis penyakit TB

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Penyebab penyakit tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis (TB) pada manusia disebabkan oleh infeksi bakteri golongan *Mycobacterium tuberculosis complex* (Van Crevel *et al*, 2002). Kelompok *Mycobacterium tuberculosis complex* adalah *Mycobacterium* yang dapat menimbulkan gejala patologis terhadap manusia. *Mycobacterium tuberculosis complex (Mtb complex)* meliputi enam spesies lain yang terkait erat, yaitu : *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, dan *M. Canetti* (Brosch *et al*, 2002). Walaupun semua anggota *Mycobacterium tuberculosis complex* adalah bersifat patogen obligat dan penyebab penyakit TB, mereka menunjukkan sifat fenotipik yang berbeda beda dan menunjukkan respon yang berbeda pada host yg berbeda (Thwaites *et al*, 2008).

Mycobacterium tuberculosis sebagian besar menyebabkan penyakit pada organ paru manusia, namun bakteri ini juga dapat menyebabkan penyakit pada organ lain dan disebut dengan tuberkulosis extraparu. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyerang kelenjar lymph, pleura, pericardium, saluran cerna, saluran genital, tulang dan sendi serta sistem syaraf pusat (Delogu *et al*, 2013). *Mycobacterium bovis* adalah jenis spesies yang menimbulkan penyakit pada ternak dan manusia. Strain *Mycobacterium bovis* lebih dikenal sebagai Bacille de Calmette et Guerin dan digunakan sebagai bahan untuk pembuatan vaksin BCG (WHO, 2004). *Mycobacterium africanum* menimbulkan penyakit pada manusia terutama menyebabkan penyakit TB di negara-negara Afrika Barat. Gejala yang ditimbulkan oleh *Mycobacterium africanum* hampir sama dengan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* namun dengan patogenitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan *Mycobacterium bovis* (Gengenbacher dan Kaufmann, 2012). *Mycobacterium canetti* adalah strain langka dari *Mycobacterium tuberculosis complex* yang berhasil diisolasi dari pasien TB yang berasal dari daerah Afrika (Somoskovi *et al*, 2009). *Mycobacterium microti* terutama menyebabkan penyakit

pada serangga kecil, pada mammalia termasuk manusia walau dalam kasus yang sangat kecil (Emmanuel *et al*, 2007) *Mycobacterium caprae* menginfeksi manusia dan hewan terutama domba (Rodriguez *et al*, 2011). *Mycobacterium pinnipedii* terutama menginfeksi mammalia laut, misalnya anjing laut (Kiers *et al*, 2008).

2. 2. Karakteristik *Mycobacterium tuberculosis*

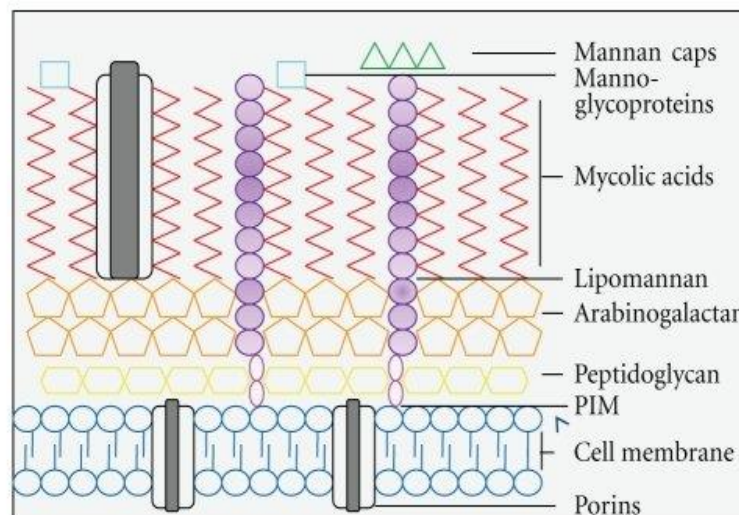
Secara mikroskopis bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang lurus atau bengkok, berwarna merah bila diwarnai dengan jenis pewarnaan tahan asam, bersifat lebih tahan terhadap asam dibandingkan dengan bakteri lain, memerlukan oksigen dalam pertumbuhannya, namun bisa bersifat fakultatif anaerob dan tidak membentuk atau menghasilkan spora. Secara *in vitro* pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* membentuk koloni yang berukuran kecil, permukaan kasar dan berwarna putih sampai kuning lemah. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tidak mempunyai alat untuk pergerakan sehingga bersifat non motil (Pfyffer, 2007). Bila diwarnai dengan pewarnaan Gram, kelompok bakteri *Mycobacterium* agak sulit dibedakan antara gram positif dan gram negatif karena struktur dinding sel bakteri ini tidak memberikan reaksi kimia yang spesifik terhadap pewarnaan gram, kadang dapat berwarna merah lemah namun kadang bisa tidak berwarna sama sekali. Lapisan pada dinding sel juga menampilkan karakteristik yang berbeda dengan kelompok bakteri yang lain. Keunikan genus *Mycobacterium* karena lapisan pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* adalah tahan terhadap pencucian dengan asam kuat, bersifat sangat hidrofobik, tahan terhadap proses pengeringan, tahan terhadap sifat asam/basa, dan tahan terhadap banyak antibiotik, serta mempunyai kemampuan imunostimulan (Zuber *et al*, 2008).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah anggota dari genus *Mycobacterium* yang patogen dengan laju pertumbuhan yang sangat lambat, waktu pertumbuhan pada biakan dengan media padat ditandai dengan tingkat pembelahan 12 hingga 24 jam sehingga memerlukan periode biakan hingga 21 hari untuk dapat menampilkan bentuk dari koloni. Mekanisme pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* yang tumbuh begitu lambat belum diketahui dengan

baik, namun dugaan yang paling logis adalah proses penyerapan nutrisi melalui dinding sel yang lambat karena sifat permeabilitas dinding sel yang kedap air sehingga memperlambat sintesis RNA (Hett *and* Rubbin, 2008). Secara umum kelompok bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* melakukan metabolisme secara aerobik, namun dapat berubah menjadi fakultatif anaerob pada saat melakukan metabolisme lemak. Perkembangan bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* terjadi didalam sel-sel makrofag dan sel monosit (Kothari *et al*, 2012).

2. 3. Struktur dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* bersifat hidrofobik yang ekstrim pada permukaan luar karena mengandung lipid dan glikolipid yang khas. Lipid ini meliputi asam mikolik (Mycolic Acid), mannosides fosfatidil inositol, phthiocerol dimycocerosate dan lipoglycans seperti lipomannan dan lipoarabinomannan yang berperan penting dalam menjaga integritas membran sel (Fukuda *et al*, 2013).



Gambar 2.3. 1. Struktur dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis*
(Sumber: Kleinnijenhuis *et.al*, 2011)

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* memiliki kandungan asam mikolik yang sangat khas pada struktur dinding sel yang berperan pada struktur dan fungsi dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Komposisi asam mikolik ini juga mempengaruhi virulensi dan sifat resistensi terhadap antibiotik (Carel *et al*,

2014). Struktur dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari tiga kompartemen yaitu membran plasma, kompleks-mAGP serta membran bagian luar. Membran bagian luar terdiri dari lemak bebas, yang dilengkapi dengan asam lemak alfa rantai pendek dan protein termasuk porin (pore forming protein) (Arora *et al*, 2011; Danilchanka *et al*, 2008). Dinding sel inti diistilahkan dengan kompleks mAGP (mycolyl-arabinogalactan-peptidoglikan), merupakan matriks yang tidak larut dari peptidoglikan (PG) yang terikat secara menyilang dengan arabinogalactans (AG), dan diesterifikasi pada bagian ujung distal dari asam mycolic (MA), dan disatukan melalui ikatan secara non-kovalen pada senyawa glycans, lipid dan protein (Alderwick *et al*, 2015). Komponen utama penyusun membran plasma bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah phospholipid berupa Cardiolipin (CL), Phosphatidylethanolamine (PE), Phosphatidylinositol (PI), Phosphatidyl Inositol Mannosides (PIM), Lipomannans (LM) dan lipoarabinomannans (LAM) (Crellin, 2013).

Cardiolipin merupakan phospholipid yang secara umum ditemukan pada membran dari semua jenis prokariot dan eukariot yang mengangkut beberapa elektron dan terlibat pada proses fosforilasi. Peran yang diusulkan dari CL di membran ini terutama meliputi dua aspek, yaitu efek pada struktur dan dinamika komponen lipid membran serta interaksi dengan protein yang berhubungan dengan membran (Poyry *et al*, 2009). Meskipun dasar molekuler untuk pengamatan ini belum diketahui secara jelas. CL yang dilepaskan dari *M. bovis bacillus Calmette-Guerin* (BCG) yang berada di phagosome host dan dikonversi ke bentuk lyso-CL oleh fosfolipase A2 host dan hal membuktikan bahwa lyso-CL dapat mempengaruhi respon imun selama proses infeksi (Crellin, 2013)

Phosphatidylethanolamine (PE) adalah juga merupakan jenis phosphoglycerol terbesar yang ditemukan pada semua jenis bakteri termasuk *Mycobacterium* (Nishibori, 2005). Fungsi PE masih menjadi misteri pada tingkat molekuler, tapi dugaan terkuat adalah memainkan peran penting sebagai komponen dari membran plasma. Phosphatidylinositol (PI) adalah kelas penting dari fosfolipid dan

dimodifikasi oleh glikosilasi secara luas menghasilkan lipoglycans yang disebut Phosphatidyl Inositol Mannosides (PIM), Lipomannan dan lipoarabinomannans (LAM) yang diduga melakukan peran tambahan dalam memodulasi respon imun inang melalui efek pada makrofag termasuk produksi sitokin, penghambatan pematangan phagosom dan apoptosis (Pitarque *et al*, 2008).

2. 4. Mekanisme resistensi rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis*

Struktur dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis* lebih tebal dan sangat hidrofobik sehingga mempengaruhi waktu pertumbuhan yang menjadi lebih lambat dan dapat bersifat inaktif/*dorman* (Misaki, *et al*, 2008). Dinding sel yang sangat hidrofobik ini juga berperan sebagai barrier permeabilitas sehingga memiliki resistensi yang lebih baik terhadap antibiotik. Mekanisme resistensi alamiah pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ini selalu melibatkan gen-gen yang mengekspresikan enzim hidrolitik maupun enzim yang memodifikasi obat, misalnya β -laktamase (Jhonson, *et al*, 2006). Pembentukan dinding sel ini juga merupakan ekspresi dari susunan gen-gen dari genom bakteri *Mycobacterium tuberculosis* itu sendiri. Struktur genom ini akan terus mengalami perubahan-perubahan yang merupakan mekanisme untuk mempertahankan diri, termasuk mekanisme mutasi melalui penghilangan sejumlah gen yang tidak diperlukan (Kato, *et al*, 2001).

Resistensi pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat terjadi karena adanya sejumlah mutasi pada sejumlah gen yang mengkode sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Dan mutasi ini dapat terjadi secara spontan pada gen di kromosom *Mycobacterium tuberculosis*. Gen *rpoB* adalah gen yang mengkode subunit beta, yang akan mengekspresikan salah satu protein penyusun enzim *DNA polymerase*. Pada saat bakteri terpapar oleh obat rifampisin, maka senyawa aktif rifampisin akan menempati/berikatan dengan *DNA polymerase sub unit beta* (Almaida *et al* 2011). Oleh karena adanya mutasi yang terjadi pada gen *rpoB* akan mengakibatkan

perubah struktur subunit beta sehingga obat rifampisin akan kehilangan *site of action*. Mutasi yang terjadi berupa perubahan nukleotida tunggal yang akan mengakibatkan perubahan susunan asam amino (Damtie *et al*, 2014).

2.5. Diagnosis TB metode kultur/uji resistensi obat TB

Dalam penegakan diagnosis TB secara bakteriologis, diagnosis pasti secara laboratorium adalah dengan cara menemukan adanya bakteri *M. tuberculosis* yang biasanya terkandung dalam sampel dari pasien yang diduga menderita TB. Ada beberapa metode laboratorium yang dikembangkan dalam upaya penegakan diagnosis penyakit TB, salah satunya adalah metode kultur. Metode kultur merupakan metode yang mengupayakan untuk menumbuhkan bakteri *M. tuberculosis* dalam suatu lingkungan yang paling sesuai dalam sebuah media yang diperkaya dengan nutrisi. Nutrisi yang ditambahkan dalam suatu media berbeda beda sesuai dengan jenis media yang digunakan. Sebagai contoh adalah media *Lowenstein–Jensen* (LJ) yang merupakan media padat yang diperoleh dari proses koagulasi telur ayam pada suhu 83°C selama 40 menit, yang didalamnya ditambahkan natrium pyruvate, gelatin, natrium glutamate, karbon aktif serta glyserol (Cambau and Drancourt, 2014). Contoh lain media padat adalah media *Middlebrook 7H10* dan *Middlebrook 7H11* yang mengandung garam mineral, glukosa, albumin bovine (V fraction), asam amino, asam oleic dan natrium pyruvate. Selain penggunaan media padat, media cair juga digunakan pada kultur TB, misalnya media cair *Middlesbrough 7H9* yang mengandung garam-garam anorganik, natrium citrat, glycerol, polysorbat 80 dan larutan OADC (Oleic acid, Albumin Bovine fraction V, Dextrose and Catalase detoxifying) serta kombinasi beberapa antibiotik sebagai penghambat pertumbuhan bakteri non TB (Ghatole *et al*, 2005).

Namun apapun media kultur TB yang digunakan, ada satu langkah penting yang menentukan keberhasilan kultur TB yaitu proses dekontaminasi. Proses dekontaminasi pada kultur TB adalah satu langkah untuk mengeliminasi

mikroorganisme lain yang terdapat didalam sampel pemeriksaan selain bakteri *Mycobacterium*. Terdapat beberapa metode/cara dan bahan yang digunakan dalam proses dekontaminasi pada kultur TB, mulai dari metode petrof, kombinasi NaOH-NaLC (modifikasi metode petrof), kombinasi NALC-NaOH dan asam sulfur 6% (*Pathak method*), serta metode terbaru NaOH-garam hipertonic (HS-NH Method) yang sangat efektif dalam mereduksi bahan kontaminasi tanpa menurunkan viabilitas bakteri TB. Pemilihan cara dan bahan untuk dekontaminasi ini harus disesuaikan dengan media kultur yang akan digunakan, karena hasil akhir proses dekontaminasi akan sangat mempengaruhi pemilihan/penggunaan media kultur TB yang akan dipakai (Ricaldi and Guerra, 2008).

Pemilihan media serta metode dekontaminasi yang tepat dapat dibuktikan dengan mendeteksi pertumbuhan bakteri TB pada media kultur. Pada media padat, pengamatan terhadap pertumbuhan koloni bakteri TB dapat dilakukan secara manual dengan melihat bentuk, warna dan ukuran koloni yang terbentuk pada permukaan media kultur serta lamanya waktu pertumbuhan koloni. Apabila pada permukaan koloni terdapat perubahan bentuk dan warna media kurang dari 24 jam maka ini membuktikan bahwa proses dekontaminasi tidak/kurang tepat sehingga agen penyebab kontaminasi akan berkembang lebih cepat, meskipun proses kontaminasi dapat terjadi pada minggu akhir dari periode kultur TB. Pada medium cair, ciri fisik koloni tidak dapat diamati secara langsung sehingga deteksi pertumbuhan disimpulkan dari perubahan variasi parameter fisik. Dalam Bactec MGIT 960[®] (*Becton Dickinson, East Rutherford, USA*) pertumbuhan disimpulkan dari penurunan jumlah/tekanan oksigen dalam tabung yang terdeteksi oleh sensor oksigen ruthenium pentahydrate yang tertanam dalam lapisan silikon yang terdapat dibagian bawah tabung, senyawa pengikat oksigen yang dilepas oleh oksigen yang terpakai akan berfluoresensi di bawah sinar UV dan dibaca oleh sensor mesin MGIT sebagai unit pertumbuhan (Tortoli et al, 1999). Bactec MGIT 960 adalah sistem kultur tercepat jika dibandingkan dengan sistem dan

media kultur lainnya, sensitivitas juga lebih tinggi bila dibandingkan dengan kultur pada media padat konvensional (Ardito et al, 2001).

Metode kultur dapat dilanjutkan dengan tes resistensi obat, yang secara resmi dikenal sebagai tes resistensi OAT. Tes resistensi OAT ini untuk mengetahui apakah seseorang yang terinfeksi oleh bakteri *M. tuberculosis* masih sensitif atau sudah kebal terhadap obat-obat TB, dengan demikian dari hasil tes resistensi OAT ini akan dapat diperoleh informasi jenis obat TB yang paling tepat. Pengujian resistensi obat terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* umumnya dilakukan setelah biakan berhasil diisolasi dari spesimen klinis. Tes resistensi OAT ini membutuhkan waktu lama, pertama untuk mengisolasi kultur dan kemudian melakukan tes resistensi OAT (uji resistensi obat tidak langsung). Jika uji keterentanan obat dapat dilakukan secara bersamaan ketika pada saat proses diinokulasi pada media padat dan atau cair (uji resistensi obat langsung) maka hal ini dapat menghemat waktu yang signifikan untuk mendeteksi resistensi obat, namun metode uji resistensi obat secara langsung belum memiliki standar prosedur yang memadai.

Uji resistensi obat tidak langsung dalam media padat konvensional telah menjadi standar/baku emas uji resistensi obat TB, satu-satunya kelemahan adalah bahwa butuh waktu lama untuk mendapatkan hasil pada media padat, karena tingkat pertumbuhan pada media tersebut lebih rendah (CLSI, 2007). Lamanya waktu yang dibutuhkan untuk uji resistensi obat TB pada media padat dapat diatasi dengan menggunakan uji resistensi obat TB menggunakan media cair. Penggunaan uji resistensi obat tidak langsung pada media cair sudah menjadi baku emas sejak 2007 ketika WHO merekomendasikan penggunaan media cair pada uji resistensi obat (WHO, 2007). Prosedur pengujian resistensi obat TB pada media cair tidak langsung menggunakan metode proporsional. Prinsip dasar prosedur ini adalah membandingkan pertumbuhan bakteri TB pada tabung media cair yang berisi obat dengan tabung media cair yang tidak

mengandung obat. Persentase adanya pertumbuhan bakteri TB pada tabung media cair yang mengandung obat diinterpretasikan sebagai resisten atau sensitive. Persentase pertumbuhan sama dengan atau lebih besar dari 1% diinterpretasikan sebagai resisten dan dibawah 1% sebagai sensitive. Pada media cair unit pertumbuhan sama dengan atau lebih besar dari 100 GU (growth unit) diinterpretasikan sebagai resisten dan kurang dari 100 GU sebagai sensitif (WHO, 2018).

2.6. Diagnosis TB Berbasis Molekuler

Pertumbuhan dan perkembangan ilmu dan teknologi dalam beberapa dekade terakhir memicu munculnya metode baru dalam hal peningkatan diagnosis TB secara laboratorium. Salah satu metode uji diagnosis yang telah disetujui oleh WHO adalah uji Xpert® MTB/Rif (Cepheid Inc, Sunnyvale, CA, USA) (Small, 2010). Metode *PCR GeneXpert MTB/Rif* adalah tes baru yang merevolusi pengendalian penyakit TB dengan berkontribusi pada diagnosis cepat penyakit TB dan resistensi obat rifampisin. Uji ini secara bersamaan mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis complex* dan sifat resistensi terhadap rifampin dalam waktu kurang dari 2 jam. Sebagai perbandingan, metode biakan menggunakan media padat Lowenstein Jensen membutuhkan waktu 2 hingga 6 minggu untuk pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan uji resistensi OAT membutuhkan waktu 4 sampai 6 minggu lagi. Sehingga uji biakan dan uji resistensi OAT membutuhkan waktu 6 sampai 8 minggu (Negi *et al*, 2005). Penggunaan media cair (misalnya *MGIT automatic*) membutuhkan waktu yang lebih singkat yaitu 21 sampai 42 hari (Lee *et al*, 2003). Informasi hasil diagnosis laboratorium yang lama ini akan mempengaruhi pemilihan rejimen pengobatan dan meningkatkan potensi penularan penyakit TB (Falzon *et al*, 2011).

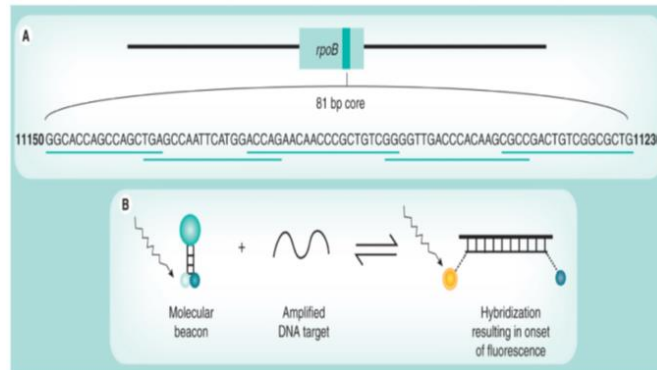
Lebih dari 95% *strain* bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat rifampisin mengalami mutasi pada gen *rpoB* yang mengkode *site*

activ enzim *RNA polymerase*. Metode *PCR Xpert MTB/Rif* mendeteksi *core area* 81 bp dari gen *rpoB* yang di apit oleh urutan gen yang spesifik dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Marlow *et al*, 2011). Posisi gen yang spesifik dan posisi mutasi gen yang spesifik ini juga yang memungkinkan dilakukannya pengujian deteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan uji resistensi rifampisin dilakukan secara bersamaan (Lawn dan Nicol, 2011).

Metode *PCR Xpert MTB/Rif* menggunakan metode *heminested real-time polymerase chain reaction (PCR) assay* untuk mendeteksi mutasi pada *regio hot spot rpoB*, kemudian diperiksa dengan *beacon molecular* sebagai probe (Boehme *et.al*, 2010). Teknik DNA probe ini akan melacak fragmen DNA bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan *beacon molekuler (gen probe)* sehingga akan membentuk ikatan komplementer (hibrid DNA-DNA). *Molekuler beacon (DNA probe)* yang sudah dilabel dengan bahan fluorofor berupa radioisotop dan akan diperbanyak dengan teknik *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, yaitu dengan melakukan amplifikasi DNA atau bagian DNA secara enzimatis, sehingga DNA *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam sampel walaupun sangat sedikit masih dapat dilacak oleh *DNA probe* (Gomez *et al*, 2010). Setelah hibridisasi, perubahan konformasi pada probe akan menyebabkan pemisahan fluorofor dan molekul *beacon* sehingga akan menimbulkan fluoresensi. Fluoresensi ini yang akan diukur dan data yang diperoleh dianalisa oleh sistem sehingga akan dihasilkan kesimpulan (Bodmer and Strohle, 2012)

Proses amplifikasi asam nukleat ini berlangsung didalam katrid yang terhubung pada Sistem Instrumen GeneXpert. Katrid ini mengandung semua bahan yang diperlukan untuk dapat melisis dinding sel bakteri, ekstraksi asam nukleat, enzim untuk amplifikasi, dan bahan/molekul deteksi gen yang sudah diamplifikasi. Sampel dahak yang dikumpulkan dari pasien yang diduga TB dicampur dengan reagen yang disediakan dalam kit, dan campuran ini dimasukkan dalam katrid dan ditempatkan di mesin *Xpert MTB/Rif*. Semua proses analisis

yang terjadi di mesin *PCR Xpert MTB/RIF* sepenuhnya berlangsung secara otomatis.



Gambar 2.4.1. Tahapan dalam proses *Polymerase Chain Reaction (PCR)*
Sumber: Lawn dan Nicol (2011)

Hasil dari pengujian metode *PCR Xpert MTB/Rif* akan memberi informasi apakah ditemukan adanya bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* di dalam sampel. Jika bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terdeteksi, sistem juga akan menyatakan apakah resistensi terhadap rifampisin juga terdeteksi, tidak terdeteksi, atau tidak dapat ditentukan (*indeterminate*). Apabila rifampisin resisten terdeteksi artinya adalah *strain* bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam contoh uji sudah resisten terhadap obat rifampisin. Bila rifampisin resisten tidak terdeteksi maka *strain* bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam contoh uji masih sensitif terhadap obat rifampisin. Pada hasil rifampisin resisten tidak dapat ditentukan artinya *strain* bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam contoh uji tidak dapat ditentukan sifat resistensi terhadap rifampisin. Dalam beberapa kasus seperti ini atau menunjukkan hasil yang tidak valid, maka pengujian harus dilakukan pengulangan.

2. 7. Sejarah RSU Pusat H Adam Malik

Nama RSU Pusat H Adam Malik pada awalnya bernama Rumah Sakit Umum Kelas A di Medan, berdasarkan pada Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 335/Menkes/SK/VII/1990. Pada tahun 1992 nama RS tersebut diubah menjadi RSU Pusat H Adam Malik berdasarkan Keputusan

Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 775/MENKES/SK/IX/1992. Nama H. Adam Malik diambil dari nama pahlawan nasional dan sekaligus mantan wakil presiden Republik Indonesia yang berasal dari Provinsi Sumatera Utara. Penggunaan nama H Adam Malik sebagai nama rumah sakit umum pemerintah ini adalah merupakan salah satu bentuk penghargaan dan kebanggaan terhadap Bapak H. Adam Malik sebagai pahlawan nasional, terlebih lagi Bapak H. Adam Malik merupakan ikon kebanggaan masyarakat Sumatera Utara yang mana namanya tidak hanya dikenal di Indonesia saja, tetapi juga di dunia internasional.

RSUP H. Adam Malik ini beralamat di Jalan Bunga Lau No.17. Medan, Kelurahan Kemenangan Tani, Kecamatan Medan Tuntungan. Telepon/Fax: (061) 8364581-8360143-8360051- Fax 8360255. Lokasi RSU Pusat H. Adam Malik ini sangat strategis karena berada di daerah yang berjarak kira-kira satu lima ratus meter dari jalan Djamin Ginting yang merupakan jalan raya menuju ke arah Berastagi. Letak daerah yang agak kedalam ini sangat mendukung bagi para pasien karena suasana tenang di daerah tersebut akan semakin mempercepat proses penyembuhan dari pasien. Selain itu, lingkungan disekitar RSU Pusat H. Adam Malik juga telah dilengkapi dengan fasilitas umum seperti minimarket, toko buah, rumah makan, apotik, toko penyedia jasa foto kopi, penginapan serta Bank, sehingga dapat memberi manfaat bagi para pengunjung rumah sakit, para pegawai, mahasiswa serta warga masyarakat yang berada di sekitar rumah sakit.

RSU Pusat H. Adam Malik adalah Rumah Sakit Umum Kelas A yang mempunyai fasilitas dan kemampuan pelayanan medik terlengkap di wilayah Sumatera bagian utara. Syarat dasar suatu RSU tipe A adalah mempunyai bentuk pelayanan paling sedikit empat spesialis dasar, lima spesialis penunjang medik, dua belas spesialis lain, dan tiga belas sub spesialis. Pada saat ini RSU Pusat H. Adam Malik memiliki semua persyaratan tersebut. Pelayanan RSU Pusat H. Adam Malik berfungsi sejak tanggal 17 Juni 1991, dan terbatas pada pelayanan rawat jalan. Pelayanan rawat inap di RSU Pusat H Adam Malik mulai berfungsi pada tanggal 2 Mei 1992 dan beroperasi secara total pada tanggal 21 Juli 1993 yang diresmikan oleh Presiden Soeharto.

2. 8. Visi dan Misi Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik

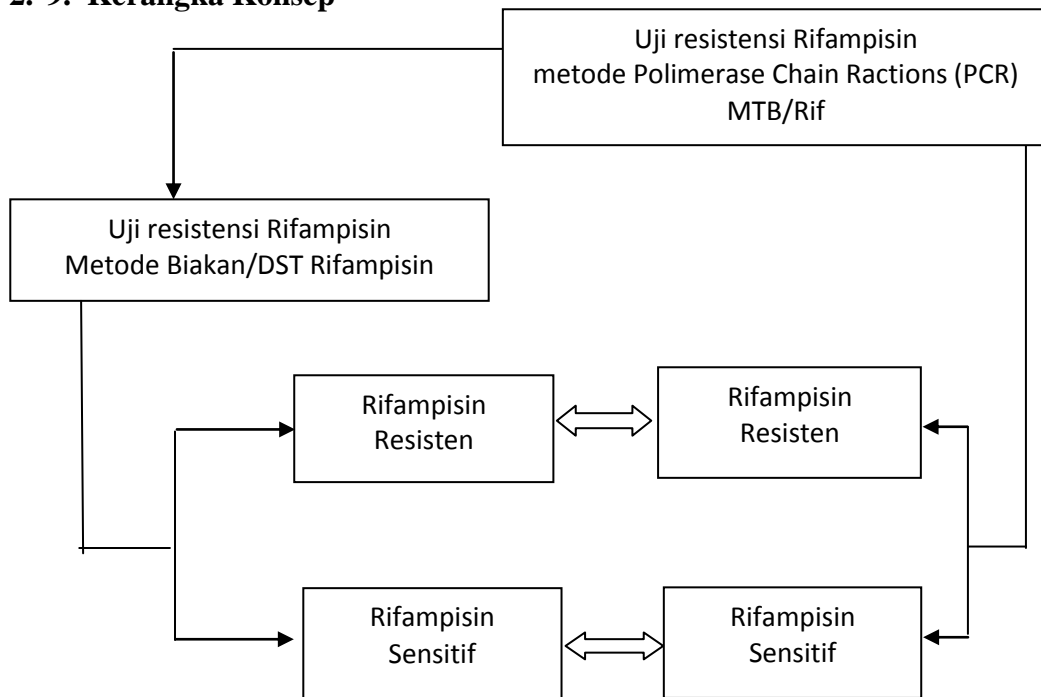
Misi RSU Pusat H. Adam Malik adalah menggambarkan tugas, cakupan dan tindakan yang dilakukan, serta kelompok masyarakat/penerima layanan yang harus dilayaninya. Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI NO.983/SK/MENKES/XI/92, rumah sakit umum mempunyai misi memberikan pelayanan kesehatan yang bermutu dan terjangkau oleh masyarakat dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Misi khusus rumah sakit umum adalah aspirasi yang ditetapkan dan ingin dicapai oleh manajemen rumah sakit.

Misi RSUP H. Adam Malik yang berdasarkan pada SK Menteri Kesehatan RI Nomor: 547/MENKES/SK/VI/1994 BAB I, pasal I adalah bahwa Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan mempunyai misi memberikan pelayanan kesehatan paripurna, bermutu dan terjangkau oleh semua lapisan masyarakat. RSU Pusat H. Adam Malik Medan sebagai tempat pendidikan dan pelatihan bagi tenaga kesehatan serta tempat penelitian dan pengembangan di bidang kesehatan dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Visi dan Misi RSU Pusat H Adam Malik telah mengalami beberapa perubahan yang didasarkan pada usaha dan upaya untuk dapat memberikan pelayanan yang terbaik bagi para penerima/pengguna layanan kesehatan di RSU Pusat H. Adam Malik. Visi dan Misi RSU Pusat H. Adam Malik saat ini adalah menjadi Rumah Sakit Pendidikan dan Pusat Rujukan Nasional yang Terbaik dan Bermutu di Indonesia pada Tahun 2019. Visi tersebut diwujudkan melalui Misi RSUP H Adam Malik Medan yaitu:

- Melaksanakan pelayanan, pendidikan, penelitian, dan pelatihan dibidang kesehatan yang paripurna, bermutu dan terjangkau
- Melaksanakan pengembangan kompetensi sumber daya manusia secara berkesinambungan.
- Mengampu rumah sakit jejaring dan rumah sakit di wilayah Sumatera.

2. 9. Kerangka Konsep



2. 10. Defenisi Operasional

Tabel 2. 9. Defenisi operasional

No	Variabel	Defenisi	Alat ukur	Cara kerja	Hasil ukur	Skala
1	Pemeriksaan GeneXpert	ditemukan adanya sel bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> didalam sampel yang dinilai oleh alat/mesin PCR GeneXpert®.	Mesin PCR GeneXpert®.	Mengukur banyaknya amplifikasi DNA dan adanya mutasi DNA bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> terhadap obat Rifampisin	Ditemukan ada atau tidak bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> serta sifat resistensi Rifampisin	katagorik
2	Pemeriksaan biakan/uji resistensi OAT	adanya pertumbuhan bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pada media MGIT yang mengandung OAT	Mesin BD MGIT960®.	mengukur perbandingan pertumbuhan bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pada media kontrol dengan media OAT dalam satuan unit pertumbuhan (<i>Growth unit</i>)	Perbandingan pertumbuhan dipresentasikan sebagai Resisten atau sensitif	katagorik

BAB 3

METODE PENELITIAN

3. 1. Desain

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain study cross-sectional. Data yang digunakan adalah data hasil pemeriksaan *Genexpert MTB/Rif* sejak februari hingga juni 2020 yang diambil secara konsekutif. Data diambil dari catatan TB 04 dan termasuk usia, jenis kelamin, dan hasil tes Gene-Xpert serta hasil uji resistensi OAT rifampisin. Hasil *GeneXpert MTB/Rif* dibandingkan dengan hasil uji resistensi rifampisin dari pasien yang sama, berkaitan dengan sensitivitas, spesifisitas, dan nilai akurasi.

3. 2. Tempat dan waktu

3. 2.1. Tempat

Penelitian dilakukan di RSUD Pusat H. Adam Malik unit Laboratorium TB MDR Instalasi Laboratorium Diagnosis Terpadu.

3.2.2. Waktu

Penelitian dilakukan sejak bulan februari sampai juni 2020.

3. 3. Populasi dan sampel

3. 3.1. Populasi penelitian

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosa TB positif/Rifampisin sensitif dan atau rifampisin resisten menggunakan metode *Genexpert MTB/Rif* di Laboratorium TB MDR RSUD Pusat H. Adam Malik Medan selama bulan februari sampai juni 2020.

3. 3.2. Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah sampel yang diagnosa TB positif/Rifampisin sensitif dan atau rifampisin resisten menggunakan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* di Laboratorium TB MDR RSUD Pusat H. Adam Malik Medan selama bulan februari s/d juni 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3. 4. Metode pengumpulan data

3. 4. 1. Data primer

Data primer adalah data yang diperoleh dengan cara pemeriksaan langsung terhadap sampel pasien penderita TB yang di diagnosa dengan mesin GeneXpert.

3. 4.2. Data sekunder

Data sekunder adalah data yang diperoleh dari data form TB 04 Laboratorium untuk melihat hasil uji resistensimetode biakan/DST.

3. 5. Kriteria inklusi dan eksklusi

3. 5. 1. Kriteria inklusi

Pasien berusia diatas 17 tahun (dewasa) dengan diagnosa pasti TB positif/ Rifampisin sensitif dan Rifampisin resisten berdasarkan hasil pemeriksaan *GeneXpert MTB/Rif*.

3. 5. 2. Kriteria eksklusi

Sampel pemeriksaan dengan hasil kultur negatif dan atau dengan hasil biakan yang kontaminasi atau dengan hasil biakan *Non Tuberculosis Mycobacterium*.

3. 6. Besar Sampel

Ingin diketahui sensitifitas dan spesifisitas metode uji *Genexpert MTB/Rif* dibandingkan dengan standar bakuuji resistensiOAT metode proporsional pada media cair MGIT. Dengan tingkat kepercayaan 95%, ($\alpha=0,05$; dan $Z\alpha= 1,96$), dan nilai sensitivitas uji *Genexpert MTB/Rif* yang diharapkan adalah sebesar 96,7% (Munir et.al., 2018) ($P=0,97$). Bila dugaan penyimpangan sebesar 10% ($d=0,1$), dengan menggunakan rumus proporsi tunggal maka besar sampel:

$$n = \frac{(Z\alpha^2 \times P \times Q)}{d^2}$$

n = besar sampel minimal

P = sensitivitas yang diinginkan

Q = 1 – P (1 – 0,97) yaitu 0,03

d = simpangan baku 10% (0,1)

$Z\alpha^2$ = deviasi baku alfa, yaitu 1,96

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,97 \times 0,03}{0,1^2}$$

$$n = \frac{3,8 \times 0,97 \times 0,03}{0,01}$$

$$n = 11$$

Bila proporsi resisten pada uji resistensi OAT sebesar 25% maka besar sampel untuk uji diagnosis ini adalah

$$N = \frac{n}{\text{proporsi resisten}}$$

$$N = \frac{11}{0,25}$$

$$N = 44$$

Sehingga besar sampel yang dibutuhkan adalah minimal 44 sampel

3.7. Cara Kerja

3.7.1. Pemeriksaan tes PCR Genexpert MTB/Rif (WHO, 2014b)

Alat:

- Mesin TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®])
- Catridge TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®]).
- Pipet tetes
- Sarung tangan karet

Bahan:

- Sampel sputum.
- Larutan buffer lysis (Xpert MTB/Rif sampel reagen[®])
- Larutan xylol 5%
- Larutan alcohol 70%

Cara kerja:

- Sampel sputum ditambah larutan buffer lysis (Xpert MTB/Rif sampel reagen[®]) dengan perbandingan satu bagian sampel dan dua bagian buffer lysis (Xpert MTB/Rif sampel reagen[®]) dan dihomogenkan.
- Larutan campuran diinkubasi pada suhu kamar selama 20 menit.
- Dengan menggunakan pipet tetes steril larutan campuran diambil sebanyak 2 ml dan dimasukkan kedalam Catridge TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®]).
- Catridge TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®]) yang telah berisi sampel dimasukkan kedalam mesin TCM (Xpert MTB/Rif Dx Sistem[®]).
 - o Pada menu GeneXpert Dx System, diklik *Create test*.
 - o Akan muncul kotak perintah *Scan Catridge Barcode*, dan dilakukan *scanning* pada barkode Catridge TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®]).
 - o Akan muncul kotak *Create test*, dan dilakukan pengisian data identitas pasien dan data sampel, dan pemilihan modul dilakukan secara otomatis.
 - o Tombol *Start Test* di Klik dan lampu indikator berwarna hijau pada modul akan berkedip/menyalakan.
 - o Catridge TCM (Xpert MTB/Rif Dx System[®]) yang sudah diisi sampel dimasukkan kedalam modul
 - o Pintu modul ditutup rapat sampai bunyi Klik untuk memulai tes.
 - o Hasil akan diperoleh dalam waktu sekitar 1 jam 50 menit.

3. 7. 2. Biakan *Mycobacterium* pada media cair MGIT

Alat:

- Tabung Centrifuge volume 50 ml
- Mesin centrifuge (Eppendorf 5810R[®])
- Mesin BD MGIT960[®]
- Pipet tetes
- Vortex
- Rak tabung Centrifuge
- Timer/stopwatchy.

Bahan:

- Media cair (BD BBL MGIT tube 7 ml[®])

- Sampel sputum
- Larutan NaOH-NALC (BD MycoPrep Kit[®])
- Larutan Buffer Phospat pH 6,8 (BD MycoPrep Kit[®])
- BD MGIT PANTA[®]
- MGIT *Growth Supplement*[®]
- Alkohol 70%
- Larutan Lysol 10%

Cara kerja.

- Persiapan media cair MGIT
 - Satu botol BD MGIT PANTA[®] ditambah dengan 15 ml Bactec MGIT *Growth Supplement*.[®]
 - Larutan di homogenkan dengan cara diaduk dengan lembut.
 - Sebanyak 0,8 ml campuran dimasukkan kedalam BD BBL MGIT Tube 7 ml[®].
- Dekontaminasi sampel
 - Sampel sputum dimasukkan kedalam tabung centrifuge sebanyak maksimal 5 ml dan ditambah dengan larutan NaOH-NaLC dengan volume sama banyak.
 - Campuran ini divortex sampai homogen dan dibiarkan pada suhu kamar selama 15 menit.
 - Kedalam campuran ini ditambahkan larutan Buffer Phospat pH 6,8 sampai volume 45 ml.
 - Larutan dihomogenkan dengan cara membolak balik tabung centrifuge sebanyak dua sampai tiga kali.
 - Dilakukan centrifugasi dengan kecepatan 3000 G selama 15 menit. Supernatan dibuang dan sedimen yang diperoleh ditambah dengan larutan Buffer Phospat pH 6,8 sebanyak 2 ml dan divortex sampai sedimen homogen kembali.
 - Larutan dibiarkan selama 15 menit untuk mengendapkan aerosol.

- Diambil 0,5 ml campuran dan dimasukkan kedalam media BD BBL MGIT tube 7 ml.
- Media BD BBL MGIT tube 7 ml yang berisi sampel dimasukkan kedalam mesin BD MGIT960
 - Drawer mesin MGIT960 dibuka dengan cara ditarik.
 - Pada monitor mesin BD MGIT960 ditekan icon Barcoding sampai lampu barkode menyala
 - Lakukan scan pada barcode tabung BD BBL MGIT tube 7 ml
 - Lampu lubang inkubasi pada mesin akan menyala berwarna hijau
 - Tabung dimasukkan kedalam lubang inkubasi dan drawer ditutup kembali.
 - Bila biakan positif maka akan mesin akan memberi tanda positif.

3.7.3. Uji resistensi metode proporsional media cair MGIT

Alat:

- Mesin BD MGIT960[®]
- Mikro Pipet
- Vortex
- Rak tabung
- *Timer/stopwatchy.*

Bahan:

- Media cair (BD BBL MGIT tube 7 ml)
- *MGIT Growth Supplement.*
- Larutan OAT
- Larutan NaCl 0,9%
- Alkohol 70%
- Larutan Lysol 10%

Cara kerja:

- Persiapan media cair MGIT.

- Kedalam BD BBL MGIT Tube 7 ml ditambah 0,8 ml larutan Bactec MGIT *Growth Supplement* dan digunakan sebagai media kontrol.
- Kedalam BD BBL MGIT Tube 7 ml ditambah 0,8 ml larutan Bactec MGIT *Growth supplement* dan ditambah dengan 0.1 ml larutan OAT sebagai media uji
- Uji resistensi OAT.
 - Tabung biakan BD BBL MGIT yang positif dikeluarkan dari drawer dan di inkubasi selama minimal 24 jam dan maksimal 3 x 24 jam.
 - Setelah 1 – 3 hari tabung biakan yang positif divortek.
 - Biarkan 15 menit
 - Pembuatan Larutan kontrol
 - Pada tabung reaksi yang steril dimasukan 10 ml larutan NaCl 0,9%.
 - Dan dari tabung biakan yang positif diambil 0,1 ml larutan media dan dimasukan kedalam 10 ml larutan NaCl 0,9% dan dihomogenkan.
 - Sebanyak 0,5 ml campuran ini dimasukan kedalam tabung BD BBL MGIT 7 ml yang tidak mengandung OAT (media kontrol)
 - Pembuatan larutan uji sensitivitas
 - Dari tabung biakan yang positif diambil 0,5 ml dan dimasukan kedalam tabung BD BBL MGIT 7 ml yang mengandung OAT (media uji)
 - Selanjutnya media kontrol dan media uji disusun kedalam carrier DST sesuai dengan urutan tabung media.
 - Carrier DST yang berisi tabung sampel dimasukan kedalam mesin BD MGIT960
 - Drawer mesin MGIT960 dibuka dengan cara ditarik.
 - Pada monitor mesin BD MGIT960 ditekan icon *Barcoding* sampai lampu barkode menyala
 - Lakukan scan pada *barcode* Carrier DST
 - Lampu lubang inkubasi pada mesin akan menyala berwarna hijau

- Tabung dimasukan kedalam lubang inkubasi dan drawer ditutup kembali.
- Bila hasil uji resistensi sudah selesai maka akan mesin akan memberi tanda positif.
- Interpretasi hasil resisten atau sensitif akan ditampilkan pada laporan hasil pemeriksaan.

3. 8. Variabel penelitian

- Sebagai variabel bebas adalah hasil pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* dengan skala Katagorik
- Sebagai variabel terikat adalah hasil pemeriksaan Uji resistensi OAT metode profesional media cair MGIT dengan skala katagorik

3. 9. Rencana analisa data

Data yang dikumpulkan ditampilkan dan ditabulasi dalam tabel uji diagnosis 2x2 dan dilakukan penghitungan sensitivitas dan spesifisitas, akurasi, Nilai Ramal Positif (NRP), Nilai Ramal Negatif (NRN).

Tabel 3.9. 1. Tabel 2 x 2 Pemeriksaan *PCR Genexpert MTB/Rif* – Uji resistensi OAT

		Uji resistensi OAT		
		Resisten	Sensitif	Jumlah
Uji <i>Genexpert MTB/Rif</i>	Resisten	a	b	a + b
	Sensitif	c	d	c + d
	Jumlah	a + c	b + d	a + b + c + d

Keterangan:

- a. Resisten murni yaitu apabila hasil pemeriksaan uji Gene-Xpert dan uji resistensi OAT adalah resisten
- b. Resisten palsu yaitu apabila hasil pemeriksaan uji Gene-Xpert resisten tapi hasil uji resistensi OAT adalah sensitif

- c. Sensitip palsu yaitu apabila hasil pemeriksaan uji Gene-Xpert sensitip tapi hasil uji resistensiOAT adalah resisten
- d. Sensitip murni yaitu apabila hasil pemeriksaan uji Gene-Xpert dan uji resistensiOAT adalah sensitip

Cara menghitung nilai :

- Sensitivitas = $\frac{a}{a+c} \times 100 \%$
- Spesifisitas = $\frac{d}{b+d} \times 100 \%$
- Akurasi = $\frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100 \%$
- Nilai ramalpositip = $\frac{a}{a+b} \times 100 \%$
- Nilai ramal negatip = $\frac{d}{c+d} \times 100 \%$
- Proporsi positip palsu = $\frac{b}{b+d} \times 100 \%$
- Proporsi negatip palsu = $\frac{c}{c+d} \times 100 \%$

3. 10. Interpretasi Hasil

Tabel 3.10. 1. Tabel interpretasi hasil

No. urut	Variable	Hasil	Interpretasi
1.	Pemeriksaan <i>Genexpert</i> <i>MTB/Rif</i>	- MTB Detected;Rifampisin not detected	- TB +/Rifampisin Sensitip
		- MTB Detected ;Rifampisin detected	- TB +/Rifampisin Resisten
2.	Pemeriksaan Biakan/DST	- Kultur + ; Rifampisin Sensitip	- Rifampisin Sensitip
		- Kultur + ; Rifampisin Resisten	- Rifampisin Resisten

BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

4. 1. 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini melibatkan empat puluh empat sampel penderita TB yang resisten dan sensitif terhadap rifampisin yang tegak diagnosa dengan menggunakan metode *PCR Genexpert MTB/Rif*. Data sampel dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin penderita TB, usia dan tingkat berat/ringan infeksi oleh bakteri *M. tuberculosis* pada hasil pemeriksaan *PCR Genexpert MTB/Rif* sebagai *MTB High*, *MTB Medium*, *MTB Low* dan *MTB very Low*. Karakteristik data sampel penelitian selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 4. 1. 1. Karakteristik sampel penelitian

No.	Variabel	n	proporsi
1	Jenis kelamin		
	- Laki laki	31	70,5%
	- Perempuan	13	29,5%
2	Usia		
	- 17 – 30 tahun	8	18,2%
	- 31 – 40 tahun	13	29,5%
	- 41 – 50 tahun	3	6,8%
	- 51- 60 tahun	14	31,8%
	- > 60 tahun	6	13,6%
		<i>Mean</i> 43.27	
3	Hasil <i>PCR Genexpert MTB/Rif</i>		
	- <i>MTB High</i>	8	18%
	- <i>MTB Medium</i>	20	45,5%
	- <i>MTB Low</i>	9	20,5%
	- <i>MTB Very Low</i>	7	16%
4	Hasil uji resistensi rifampisin metode <i>PCR Genexpert MTB/Rif</i>		
	- Rifampisin Sensitif	18	41%
	- Rifampisin Resisten	26	59%
5	Hasil Uji resistensi rifampisin metode sensitivitas OAT		
	- Rifampisin Sensitip	19	43%
	- Rifampisin Resisten	25	57%

Karakteristik sampel penelitian terdiri dari 31 sampel dari penderita TB dengan jenis kelamin laki-laki (70,5%) dan 13 sampel penderita TB dengan jenis kelamin wanita (29,5%). Usia rata-rata penderita Tb adalah 43,27 tahun dengan 31,8% berusia antara 51 – 60 tahun, 29,5 % berusia antara 31-40 tahun, 18,2% berusia antara 17-30 tahun, 13,6% berusia diatas 60 tahun dan 6,8% berusia antara 41-50 tahun. Tingkat infeksi sampel penelitian berdasarkan hasil pemeriksaan metode *PCRGenexpert MTB/Rif* adalah *MTB High* 8 sampel (18%), *MTB Medium* 20 sampel (45,5%), *MTB Low* 9 sampel (20,5%) dan *MTB Very Low* 7 sampel (16%). Hasil resistensi Rifampisin dengan metode *GeneXpert* menunjukkan 18 sampel (41%) dengan rifampisin sensitip dan 26 sampel (59%) dengan rifampisin resisten. Untuk hasil resistensi rifampisin dengan menggunakan metode sensitivitas OAT menunjukkan 19 sampel (43%) dengan rifampisin sensitip dan 25 sampel (57%) dengan rifampisin resisten.

4. 1. 2. Perbandingan Hasil Pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* – dan metode biakan/Uji resistensi OAT

Perbandingan hasil pemeriksaan *PCRGenexpert MTB/Rif* dengan metode biakan/sensitivitas OAT dalam mendeteksi resistensi Rifampisin menunjukkan dari empat puluh empat sampel yang di diagnosa dengan *PCRGenexpert MTB/Rif* dilakukan kultur dan semua sampel kultur positif. Dari sampel yang positif dilakukan uji resistensi rifampisin metode biakan/uji resistensi OAT. Perbandingan Hasil Pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* – dan metode biakan/Uji resistensi OAT dapat dilihat pada tabel 4. 1. 2.

Tabel 4. 1. 2. Perbandingan Hasil Pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* – dan metode biakan/Uji resistensi OAT

		Metode biakan/Uji resistensi OAT		
		Rif. Resisten	Rif. Sensitip	Jumlah
Metode <i>PCR GeneXpert MTB/Rif</i>	Rif. Resisten	25	1	26
	Rif. Sensitip	1	17	18
	Jumlah	26	18	44

Dari empat puluh empat sampel yang didiagnosa dengan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* sebanyak dua puluh lima sampel dengan hasil rifampisin resisten dan hasil pengujian dengan metode biakan/uji resistensi OAT sebanyak satu sampel dengan hasil sensitif. Untuk hasil rifampisin sensitif dengan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* sebanyak delapan belas sampel dan pada saat di uji dengan metode biakan/uji resistensi OAT sebanyak satu sampel dengan hasil rifampisin resisten.

4. 1. 3. Nilai validitas metode *PCR Genexpert MTB/Rif*

Nilai validitas yang meliputi nilai sensitivitas, spesifisitas dan akurasi, dari metode *PCR Genexpert MTB/Rif* dibandingkan dengan metode biakan/uji resistensi OAT dalam mendeteksi resistensi rifampisin ditampilkan pada tabel 4.

1. 3.

Tabel 4. 1. 3. Nilai validitas metode *PCR Genexpert MTB/Rif*

No	Variable validitas	Nilai validitas
1	Sensitivitas	96%
2	Spesifisitas	94,4%
3	Akurasi	95,5%

Nilai sensitivitas metode *PCR Genexpert MTB/Rif* adalah sebesar 96% dan nilai spesifisitas 94,4%, serta nilai akurasi 95,5%.

4.2. Pembahasan

4. 2. 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Dari 44 sampel penelitian karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin penderita TB diperoleh data bahwa 70,5% adalah jenis kelamin laki-laki dan 29,5% adalah jenis kelamin wanita. Temuan ini hampir sama dengan laporan WHO yang menyebutkan bahwa persentase kejadian penyakit TB di Indonesia lebih besar terjadi pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan pada jenis kelamin perempuan. Usia rata-rata penderita TB yang masuk dalam penelitian ini adalah 43,7 tahun, dan temuan ini juga diperkuat dengan laporan WHO tahun 2018 yang melaporkan bahwa usia penderita TB diatas usia 14 tahun adalah sebesar 89%.

Hal ini menunjukkan bahwa kejadian penyakit TB masih didominasi oleh penderita TB dengan usia yang masih produktif (WHO, 2019).

Tingkat infeksius dari penderita TB yang ditegakkan dengan metode *Genexpert MTB/Rif* pada penelitian ini adalah 45,5% pada tingkat medium sedangkan persentase rifampisin resisten adalah sebesar 57%. Persentase temuan ini sesuai dengan fakta bahwa penderita TB yang resisten terhadap rifampisin yang masih diobati dengan pengobatan TB lini pertama akan lebih infeksius karena efektifitas pengobatan rifampisin yang sudah menurun. Kasus temuan penyakit TB yang resisten terhadap rifampisin pada kasus pengobatan yang berulang juga lebih besar 127% dibanding dengan temuan TB resisten rifampisin pada kasus baru yang hanya 33% dari seluruh kasus TB resisten rifampisin yang ditemukan (WHO, 2019).

4. 2. 2. Perbandingan dan validitas metode PCR *Genexpert MTB/Rif* dengan metode biakan/tes resistensi OAT

Nilai sensitivitas metode *Genexpert MTB/Rif* dibandingkan dengan metode biakan/uji resistensi OAT pada penelitian ini sebesar 96%. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian yang menentukan nilai sensitivitas alat *Genexpert MTB/Rif* dengan membandingkan dengan metode biakan dan uji resistensi OAT menunjukkan nilai sensitivitas sebesar 93,6% (Susilawati et al, 2018). Penelitian oleh Rivani et al, bahkan menyebutkan bahwa nilai sensitivitas metode *Genexpert MTB/Rif* dalam mendeteksi resistensi rifampisin 10% lebih besar dibandingkan dengan metode biakan (Rinani et al, 2019). Hasil penelitian lain yang hampir sama dengan hasil penelitian kami ini adalah penelitian yang dilakukan oleh Susanti et al, yang mendapatkan nilai sensitifitas *Genexpert MTB/Rif* dibandingkan uji resistensi OAT pada media padat Lowenstein Jenness sebesar 92,86% (Susanti et al, 2015). Nilai sensitivitas yang tinggi ini dipengaruhi oleh nilai resisten murni yaitu apabila hasil pada pemeriksaan uji *Gene-Xpert MTB/Rif* dan uji resistensi OAT adalah resisten.

Dari sebanyak 44 sampel penelitian yang didiagnosa menggunakan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* terdapat 25 sampel sebagai MTB dengan rifampisin resisten, namun ketika diuji dengan menggunakan metode biakan/resistensi OAT menunjukkan sebanyak 24 sampel resisten rifampisin dan satu sampel sensitif rifampisin. Hasil ini memperlihatkan bahwa ada satu sampel dengan resisten palsu. Ketika dilakukan pengecekan ulang dengan melihat data langsung dari hasil pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* memperlihatkan bahwa sampel tersebut dengan hasil *MTB detected Very Low/Rifampisin Detected*. Interpretasi dari hasil metode *PCR Genexpert MTB/Rif* tersebut adalah bahwa pada sampel tersebut temuan *Deoksiribo Nucleid Acid (DNA)* dari bakteri *M. tuberculosis* sangat sedikit. Dengan jumlah DNA yang sangat sedikit tersebut akan mengakibatkan *start point* pada saat proses memperbanyak DNA juga akan semakin kecil. Rendahnya jumlah *copy DNA* akan mempengaruhi jumlah senyawa fluorofor yang akan dilepaskan, karena semakin banyak jumlah *copy DNA* akan berbanding lurus dengan jumlah *molecular Beacon* yang berhibridasi dan semakin memperbanyak senyawa fluorofor yang dilepas (Bodmer and Strohle, 2012). Pada hasil-hasil dengan tingkat MTB *very low* dan beberapa hasil dengan tingkat MTB *low* dapat menghasilkan pelepasan senyawa fluorofor yang sedikit dan tidak mencapai batas minimum yang dapat dibaca oleh sensor alat. Kondisi yang terjadi ini akan disimpulkan oleh alat sebagai adanya perubahan pada urutan basa nukleotida (mutasi) sehingga hasil pengukuran akan menyimpulkan sebagai rifampisin yang resisten.

Kemungkinan lain penyebab adanya resisten palsu pada hasil pemeriksaan metode *PCR Genexpert MTB/Rif* adalah mutasi DNA yang terjadi berada di luar *region gen rpo-B*, sedangkan adanya mutasi pada *regiogenrpo-B* pada bakteri *M. tuberculosis* menunjukkan resistensi bakteri *M. tuberculosis* terhadap rifampisin. Penelitian yang dilakukan oleh Ji *et al* menyatakan bahwa diperkirakan sebanyak 5% kelompok *M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin mengalami mutasi di luar *regio gen rpoB* (Ji et al, 2012). Resistensi palsu yang didapatkan pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh adanya mutasi yang

terjadi di luar *regiogen rpoB*, namun hipotesis ini perlu dibuktikan dengan penelitian lain yang lebih mendalam.

Nilai spesifisitas metode Genexpert MTB/Rif pada penelitian ini adalah 94,4%. Nilai spesifitas Genexpert MTB/Rif dipengaruhi oleh nilai sensitif palsu yaitu jika pada pemeriksaan Genexpert MTB/Rif menunjukkan hasil resisten rifampisin tetapi pada hasil uji kepekaan/OAT menunjukkan hasil sensitif terhadap rifampisin. Pada penelitian ini terdapat 17 sampel yang menunjukkan hasil sensitif terhadap rifampisin pada pemeriksaan Genexpert MTB/Rif tetapi terdapat satu sampel dengan hasil resisten terhadap rifampisin pada uji kepekaan/OAT. Kemungkinan yang dapat menyebabkan terjadinya sensitif palsu adalah terjadi infeksi campuran atau proporsi bakteri *M. tuberculosis* yang resisten rifampisin dalam persentase yang kecil dibandingkan dengan bakteri *M. tuberculosis* yang sensitif rifampisin. Akibat dari kecilnya persentase bakteri *M. tuberculosis* yang resisten rifampisin, maka DNA yang mengalami mutasi tidak terdeteksi oleh metode *PCR Genexpert MTB/Rif*. Pada saat dilakukan pengujian dengan metode kultur/resistensi OAT maka kelompok bakteri *M. tuberculosis* yang sensitif akan mati oleh rifampisin, dan dari sekelompok kecil bakteri *M. tuberculosis* yang telah resisten akan terus berkembang tanpa hambatan. Temuan penelitian kami ini juga didukung oleh temuan dari penelitian yang dilakukan oleh Lawn dan Nicol, yang menyatakan bahwa infeksi campuran *M. tuberculosis* yang masih sensitif dengan yang resisten rifampisin jika diuji dengan teknik *PCR*, jika persentase yang sensitif lebih banyak, maka bakteri *M. tuberculosis* yang resistensi terhadap rifampisin tidak dapat dideteksi (Lawn dan Nicol, 2011). Kejadian sensitif palsu juga dapat disebabkan karena terjadi kontaminasi pada target amplifikasi akibat katrid yang tidak tertutup rapat atau penggunaan pipet/spuit yang tidak steril dan sesuai pada saat memasukkan sampel (Helb et al, 2010).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- Karakteristik penderita TB di RSUP Haji Adam Malik Medan pada penelitian ini adalah penderita TB paling banyak pada usia 51 – 60 tahun dengan 70,5% dengan jenis kelamin laki-laki.
- Persentase spesimen yang dideteksi sebagai rifampisin resisten menggunakan metode *Genexpert MTB/Rif* adalah sebesar 59%
- Persentase spesimen yang dideteksi sebagai rifampisin resisten menggunakan metode uji resistensi OAT media cair MGIT adalah sebesar 57%.
- Nilai sensitifitas metode *PCR Genexpert MTB/Rif* adalah sebesar 96% dan nilai spesifisitas 94,4%, serta nilai akurasi 95,5%.
- Nilai ramal positif 96% dan nilai ramal negative 94,4% serta persentase positif palsu 5,5% dan negative palsu adalah 94,4%.
- Kemampuan metode *Genexpert MTB/Rif* dalam mendeteksi resistensi rifampisin dapat digunakan sebagai skrining untuk mendiagnosa penyakit TB yang resisten terhadap rifampisin .

5.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penyebab terjadinya resisten palsu dan sensitifpalsu pada metode *PCR Genexpert MTB/Rif* . Meskipun metode *PCR Genexpert MTB/Rif* mempunyai sensitifitas yang tinggi dalam mendeteksi rifampisin resisten namun belum mampu memberikan informasi tentang sifat resistensi terhadap OAT yang lain sehingga metode uji kepekaan obat konvensional sebagai baku emas diagnosa TB masih sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alabi A, Foguim F, Sankarganesh J, *et al*, 2017, *Comparative Evaluation Of Genotype Mtdrplus Version 2 And Gene Xpert Mtb/Rif Assays To Detect Mycobacterium Tuberculosis And Resistance Gene Patterns In Gabon*, *BMJ Glob Health*, 2(Suppl 2):A1–A67.
- Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, and Birch HL, 2015, *The Mycobacterial Cell Wall—Peptidoglycan and Arabinogalactan*, *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 5(8):a021113. doi: 10.1101/cshperspect.a021113
- Almeida Da Silva PE, Palomino JC. 2011, Molecular basis and mechanisms of drugresistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*, edition 66(7):1417–30.
- Ardito F, Posteraro B, Sanguinetti M, Zanetti S, Fadda G, 2001, *Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) Automated System for Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis*, *J Clin Microbiol*, 2001 Dec;39(12):4440-4. doi: 10.1128/JCM.39.12.4440-4444.2001.
- Arora A, Chandra NR, Das A, Gopal B, Mande SC, Prakash B, 2011, *Structural Biology Of Mycobacterium Tuberculosis Proteins: The Indian Efforts*, *Tuberculosis*; 91:456-468. doi:10.1016/j.tube.2011.03.004
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, *etal*, 2010, *Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance*. *N Engl J Med* ;363:1005–15.
- Bodmer T., Ströhle A. 2012, *Diagnosing Pulmonary Tuberculosis with the Xpert MTB/RIF Test*. *J. Vis. Exp.* (62), e3547 10.3791/3547, DOI :10.3791/3547 (2012)
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, 2002, *Evolution A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex*, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Mar 19; 99(6): 3684–3689. doi: 10.1073/pnas.052548299
- Carel C, Nukdee K, Cantaloube S, Bonne M, Diagne CT, *et al*, 2014, *Mycobacterium tuberculosis Proteins Involved in Mycolic Acid Synthesis and Transport Localize Dynamically to the Old Growing Pole and Septum*. *PLoS ONE.*; 9(5), DOI: 10.1371/journal.pone.0097148
- CDC, 2013, *Chapter 4: Diagnosis of Tuberculosis Diseases, dalam Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know*; sixth edition: 75-106.
- Cambau E, Drancourt M, 2014, *Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar; 20(3):196-201.

- CLSI., 2007, *Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and aerobic actinomycetes: approved standards, second edition, vol 26, no 23. CLSI document M24-2*. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Philadelphia.
- Crellin PK, Luo CY and Morita YS, 2013, *Chapter 6: Metabolism of Plasma Membrane Lipids in Mycobacteria and Corynebacteria*, INTECH; 119-148.
- Danilchanka O, Pavlenok M, and Niederweis M, 2008, *Role of Porins for Uptake of Antibiotics by Mycobacterium smegmatis*, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*; 52(9): 3127–3134. doi:10.1128/AAC.00239-0
- Damtie D, Woldeyohannes D, Mathewos B, 2014, *Review on Molecular mechanism of first line antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobact Dis* 4(6): 174.
- Delogu G, Sali M, and Fadda G, 2013, *The Biology of Mycobacterium Tuberculosis Infection*, *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1): e2013070. doi: 10.4084/MJHID.2013.070
- Emmanuel FX, Seagar AL, Doig C, Rayner A, Claxton P, and Laurenson I., 2007, *Human and Animal Infections with Mycobacterium microti* , *Scotland Emerging Infectious Diseases*, 13(12).
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, *et al*. 2011, *WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis: 2011 update*. *Eur Respir J*; 38(3): 516-28.
- Fukuda T, Matsumura T, Ato M, Hamasaki M, Nishiuchi Y, Murakam Y, *et al*, 2013, *Critical Roles for Lipomannan and Lipoarabinomannan in Cell Wall Integrity of Mycobacteria and Pathogenesis of Tuberculosis*, *Mbio Journal* Volume 4 Issue 1; e00472-12; DOI: 10.1128/mBio.00472-12.
- Ghatole M, Sable C, Kamale P, Kandle S, Jahagirdar V, Yemul V, 2005, *Evaluation of biphasic culture system for mycobacterial isolation from the sputum of patients with pulmonary tuberculosis*. *Indian J Med Microbiol*. 2005 Apr; 23(2):111-3.
- Gengenbacher M & Kaufmann, S. H. E., 2012, *Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy*, *FEMS Microbiol Rev*; 36: 514–532
- Guenauoui K, Harir N, Ouardi A, Zeggai S, 2016, *Use of GeneXpert Mycobacterium tuberculosis/rifampisin for rapid detection of rifampisin resistant Mycobacterium tuberculosis strains of clinically suspected multi-drug resistance tuberculosis cases*, *Ann Transl Med*, 4(9), doi: 10.21037/atm.2016.05.09

- Helb D, Jones M, Story E, et al. 2010, *Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of demand near patient technology*. J Clin Microbiol; 48(1):229-237.
- Hett EC and Rubin EJ, 2008, *Bacterial Growth and Cell Division: a Mycobacterial Perspective*, Microbiol Mol Biol Rev.;72(1):126–156. doi: 10.1128/MMBR.00028-07
- Johnson R, Streicher EM, Louw GE, Warren RM, van Helden PD, Victor TC. 2006, *Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*. Curr Issues Mol Biol;8:97–111.
- Kato-Maeda M, Rhee JT, Gingeras TR, Salamon H, Drenkow J, Smittipat N, et al. 2001, *Comparing genomes within the species Mycobacterium tuberculosis*. Genome Res.;11(4):547–54.
- Kiers A, Klarenbeek A, Mendelts B, Van Soolingen, Koeter DG, 2008, *The Union Transmission Of Mycobacterium Pinnipedii To Humans In A Zoo With Marine Mammals*, Int J Tuberc Lung Dis; 12(12): 1469–1473.
- Kim. S.J, 2005, *Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results*, Eur Respir J; 25: 564–569 DOI: 10.1183/09031936.05.00111304
- Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten L.A.B, Netea M.G, and Van Crevel R, 2011, *Innate Immune Recognition of Mycobacterium tuberculosis*, Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Volume Article ID 405310, 12 pages doi:10.1155/2011/405310
- Kothari H, Mohan Rao LV, Vankayalapati R, and Pendurthi UR, 2012, *Mycobacterium tuberculosis Infection and Tissue Factor Expression in Macrophages*, PLoS One. 2012; 7(9): e45700. doi: 10.1371/journal.pone.0045700
- Lawn.SD, and Nicol. MP, 2011, *Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampisin resistance*, Future Microbiol; 6(9): 1067–1082. doi:10.2217/fmb.11.84
- Lee J, Sou J, Lin CB, Wang JD, Lin TY, Tsai YC, et al. 2003, *Comparative evaluation of the BACTEC MGIT 960 system with solid medium for Identification of Mycobacterium*. Int J Tuberc Lung Dis;7(6):569–74

- Li J, Xin J, Zhang L, Jiang L, Cao H, Li L. 2012, *Rapid detection of rpoB mutations in rifampin resistant M. tuberculosis from sputum samples by denaturing gradient gel electrophoresis*. Int J Med Sci;9(2):148–56.
- Marlowe EM, Novan-Weekley SM, Cumpio J, et al. 2011, Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. J. Clin. Microbiol;49(4):1621
- Misaki W, Byarugaba W. 2008, Emphasizing the vitality of genomics related research in the area of infectious diseases. Sci Res Essay. 2008;3(4):125–31.
- Negi SS, Khan SF, Gupta S, Pasha ST, Khare S, Lal S. 2005, *Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis*. Indian J Med Microbiol;23:29–33.
- Nishibori A, Kusaka J, Hara, H, Umeda, M, and Matsumoto K, 2005, *Phosphatidylethanolamine Domains and Localization of Phospholipid Synthases in Bacillus subtilis Membranes*, Journal Of Bacteriology; 187(6): 2163–2174, doi:10.1128/JB.187.6.2163–2174.2005
- Pandey P, Pant ND, Raj Rijal K, Shrestha B, et al, 2017, *Diagnostic Accuracy of Genexpert MTB/Rif Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, PLoS ONE 12(1): doi:10.1371/journal.pone.0169798
- Ikuabe PO, Ebuenyi ID, 2018, *Prevalence of rifampicin resistance by automated Genexpert rifampicin assay in patients with pulmonary tuberculosis in Yenagoa, Nigeria*, Pan African Medical Journal; 29:204 doi:10.11604/pamj.2018.29.204.14579
- Pfyffer GE, 2007, *Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory detection, and Staining Procedures*, In P. R. Murray (Ed), *Manual of Microbiology (9th ed., Washington D.C., ASM Press 2007; 543-572*
- Gomez DI, Fisher-Hoch SP, Bordt AS, Quitugua TN, Robledo J, Alvarez N, et al, 2010, *Systematic Interpretation of Molecular Beacon Polymerase Chain Reaction for Identifying rpoB Mutations in Mycobacterium Tuberculosis Isolates With Mixed Resistant and Susceptible Bacteria*, Diagn Microbiol Infect Dis. ;67(1):37-46. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.12.007
- Pitarque S, Maumus GL, Payré B, Jackson, M, Puzo G, and Nigou J, 2008, *The immunomodulatory lipoglycans, lipoarabinomannan and lipomannan, are exposed at the mycobacterial cell surface*, Tuberculosis (Edinb); 88(6): 560–565. doi:10.1016/j.tube.2008.04.002.

- Ricaldi JN, Guerra H, 2008, *A simple and improved method for diagnosis of tuberculosis using hypertonic saline and sodium hydroxide to concentrate and decontaminate sputum*. Trop Doct. 2008 Apr; 38(2):97-99
- Rivani E, Sabrina T, Patricia V, 2019, Perbandingan uji diagnostik *Genexpert MTB/Rif* untuk mendeteksi resistensi rifampisin *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien Tb paru di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang, JKK, Volume 6, No 1.
- Rodríguez S, Bezos J, Romero B, de Juan L, Álvarez J, Castellanos E, et al, 2011, *Mycobacterium caprae* Infection in Livestock and Wildlife, Spain, Emerging Infectious Diseases; 17(3). DOI: 10.3201/eid1703.100618
- Saeed M, Iram S, Hussain S, Ahmed A, *etal*,2017, *GeneXpert: A new tool for the rapid detection of rifampisin resistance in mycobacterium tuberculosis*,J Pak Med Assoc, 67, 2.
- Small PM, 2010, *Mycobacterium tuberculosis diagnosis – time for a game change*.Nat. Engl. J. Med; 363:1070–1071. [PubMed: 20825320]
- Somoskovi A, Dormandy J, Mayrer AR, Carter M, Hooper N, Salfinger M, 2009, “*Mycobacterium canettii*” Isolated from a Human Immunodeficiency Virus-Positive Patient: First Case Recognized in the United State, A Case Reports, Journal Of Clinical Microbiology, Vol. 47, No. 1, p. 255–257 doi:10.1128/JCM.01268-08
- Susanty E, Amir Z, Siagian P, Yunita R, Eyanoe PC, 2015, Uji Diagnostik *Genexpert MTB/Rif* Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan, Jurnal Biosains Vo. 1 No. 2.
- Susilawati TN, Saptawati L, Damayanti KE, Larasati R., 2018, Evaluasi Metode *Genexpert MTB/Rif* dengan Sampel Raw Sputum untuk Mendeteksi Tuberkulosis Paru, Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia Vol. 2, No. 1
- Thwaites G, Caws M, Hong Chau TT, D’Sa A, Nguyen TNL, Mai NTH, *et al*, 2008, *Relationship between Mycobacterium tuberculosis Genotype and the Clinical Phenotype of Pulmonary and Meningeal Tuberculosis*, Journal Of Clinical Microbiology, Vol. 46, No. 4; 2008, p. 1363–1368; doi:10.1128/JCM.02180-07
- Van Crevel R, Ottenhaff TH, Van der Meer JW, 2002, *Innate Immunity To Mycobacterium Tuberculosis*, Clin Microbio Rev; 309-294
- WHO., 2019, *Global tuberculosis control 2018.*; World Health Organization, Geneva, Switzerland.

- WHO., 2018, *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*, World Health Organization, Geneva, Switzerland
- WHO., 2007. *Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and middle income settings. Summary report of the expert group meeting on the use of liquid culture media*. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- WHO, 2004 *WHO Consultations on the Characterization of BCG Vaccines*, Geneva.
- Zuber B, Chami M, Houssin C, Dubochet J, Griffiths G and Daffe M, 2008, *Direct Visualization of the Outer Membrane of Mycobacteria and Corynebacteria in Their Native State*. *Journal Of Bacteriology*; 190(16): 5672–5680 doi:10.1128/JB.01919-07

LAMPIRAN

PENJELASAN

“VALIDITAS METODE POLYMERASE CHAIN REACTION GENEXPERT MTB/Rif UNTUK MENENTUKAN RESISTENSI RIFAMPISIN BAKTERI *M. Tuberculosis* DI RSUD PUSAT H ADAM MALIK”

Bapak/ibu diundang untuk berpartisipasi dalam penelitian tentang validitas metode geneXpert MTN/Rif dibandingkan dengan metode biakan/resistensi OAT pada media cair MGIT. Silahkan membaca dan menyimpan lembar informasi ini.

Apa latar belakang penelitian ini?

Pengendalian penyakit TB saat ini terkendala oleh metode diagnostik penyakit TB konvensional yang lama dan layanan yang terbatas. Saat ini tersedia metode diagnostik TB berbasis molekuler yang dikenal dengan Genexpert MTB/Rif . Metode ini adalah suatu pemeriksaan molekuler otomatis yang cepat untuk mendeteksi TB serta sifat resistensi bakteri terhadap obat Rifampisin . Penelitian ini bertujuan menganalisis validitas pemeriksaan metode Genexpert MTB/Rif.

Apa yang akan terjadi bila saya ikut berpartisipasi dalam penelitian ini?

- Bapak/ibu akan diwawancarai selama lebih kurang 10 menit.
- Bapak/ibu akan diberi dua (2) tempat untuk menampung dahak/sputum
- Bapak/ibu akan diambil dahak/sputum sebanyak 2 kali yaitu pada saat bapak/ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini serta besok pagi .

Tes apa saja yang akan dilakukan?

- Dahak/sputum akan diperiksa untuk melihat apakah ada kuman TBC di dalam dahak/sputum.
- Pemeriksaan akan dilakukan di Laboratorium TBC RSUD Pusat H. Adam Malik.

Apakah akan ada resiko jika saya ikut berpartisipasi?

Tidak akan ada resiko yang bisa membahayakan Bapak/ibu. Bapak/ibu hanya akan diminta untuk menjawab pertanyaan dan memberikan sampel dahak.

Apakah keuntungan jika saya ikut berpartisipasi?

Hasil dari pemeriksaan dahak akan diinformasikan kepada Bapak/ibu serta dokter yang mengobati bila diperlukan. Dokter Bapak/ibu dapat menggunakan hasil pemeriksaan ini untuk pengobatan selanjutnya.

Apakah orang lain di rumah sakit akan tahu penyakit saya?

Hasil wawancara dan hasil tes yang dilakukan tidak akan diketahui oleh orang lain, selain petugas kesehatan yang terlibat dalam penelitian ini. Nama Bapak/ibu akan digantikan dengan angka pada formulir sehingga orang dalam penelitian ini hanya akan melihat angka tersebut.

Apa yang akan terjadi pada informasi saya pada saat penelitian ini selesai?

Semua spesimen dari hasil pemeriksaan darah dan kuman yang ditemukan didalam dahak akan diberi label yang berisi nomor. Kuman akan disimpan didalam lemari pendingin di RSUD Pusat H. Adam Malik untuk dapat diperiksa kembali pada masa yang akan datang. Hasil wawancara akan disimpan dan hanya bisa diakses oleh orang-orang yang berwenang dan akan disimpan sampai batas waktu yang tidak dapat ditentukan.

Kerahasiaan

Informasi tentang Bapak/ibu akan tetap bersifat rahasia, tanpa nama dan tidak akan diberikan kepada siapapun yang tidak terlibat dalam penelitian ini tanpa persetujuan Bapak/ibu.

Biaya

Bapak/ibu tidak akan mengeluarkan biaya apapun selain biaya rutin bapak/ibu ke dokter. Tidak akan ada tambahan biaya untuk semua tes yang dilakukan berkaitan dengan penelitian ini.

Pertanyaan

Apabila bapak/ibu mempunyai pertanyaan tentang penelitian ini, dapat menghubungi: Lasmono Susanto – 081397770206

LAMPIRAN

LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN
(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan dibawah ini bersedia menjadi respondent setelah diberikan penjelasan oleh si peneliti:

Nama :

Alamat :

Umur : (Thn)

Pendidikan :

Jenis kelamin :

Judul : Validitas Metode *Polymerase Chain Reactions Genexpert Mtb/Rif* Untuk Menentukan Resistensi Rifampisin Bakteri *M. Tuberculosis* Di RSUD Pusat H Adam Malik

Demikianlah surat persetujuan ini saya tandatangani tanpa adanya paksaan dari pihak manapun. Saya menyadari bahwa penelitian ini tidak akan merugikan saya sebagai responden, oleh sebab itu saya bersedia menjadi responden.

Medan, April 2020

Responden

(.....)

LAMPIRAN

LEMBAR CONTO HASIL PEMERIKSAAN GENEXPERT MTB/Rif

707979-RSUP Adam Malik-Medan-Indonesia

16

Test Report

Patient ID: [REDACTED]
Sample ID: 01.62.01.288
Test Type: Specimen
Sample Type:

Assay Information

Assay	Assay Version	Assay Type
Xpert MTB-RIF Assay G4	5	In Vitro Diagnostic

Test Result:

**MTB DETECTED HIGH;
Rif Resistance DETECTED**

Analyte Result

Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
Probe D	14.3	280	POS	PASS
Probe C	13.8	269	POS	PASS
Probe E	0.0	-10	NEG	PASS
Probe B	14.7	110	POS	PASS
SPC	28.1	268	NA	PASS
Probe A	13.4	123	POS	PASS
QC-1	0.0	0	NEG	PASS
QC-2	0.0	0	NEG	PASS

User: Irwan Alafanta
Status: Done
Expiration Date*: 25/10/20
S/W Version: 4.8
Cartridge S/N*: 664194936
Reagent Lot ID*: 55413
Notes:
Start Time: 16/04/20 08:51:40
End Time: 16/04/20 10:32:08
Instrument S/N: 707979
Module S/N: 617242
Module Name: A4

For In Vitro Diagnostic Use Only.

LAMPIRAN

**LEMBAR CONTOH HASIL PEMERIKSAAN BIAKAN/UJI RESISTENSI OAT
PADA MEDIA CAIR MGIT**

BACTEC MGIT 960

Unloaded AST Set Report

Instrument Number	Current Date/Time	Temperature			Software Version	Page Number
		A	B	C		
1	05/01/20 11:35	36.8°C	37.0°C	36.8°C	V6.01B	1

Sequence No: 439880026887 TIP: 8;17 SOP: 04/21/20 10:42 Removed Date: 05/01/20

Tube Position	Growth Unit	Status	Concentration	Drug Name
B/E09	400	C		Growth Control
B/E10	400	R	ug/mL	Streptomycin
B/E11	400	R	ug/mL	Isoniazid
B/E12	400	R	ug/mL	Rifampicin
B/E13	0	S	ug/mL	Ethambutol
B/E14	0	S	ug/mL	Amikacyn
B/E15	0	S	ug/mL	Kanamycin
B/E16	0	S	ug/mL	Ofloxacin

Sequence No: 439880034255 TIP: 8;12 SOP: 04/21/20 10:43 Removed Date: 05/01/20

Tube Position	Growth Unit	Status	Concentration	Drug Name
B/G06	400	C		Growth Control
B/G07	400	R	ug/mL	Streptomycin
B/G08	400	R	ug/mL	Isoniazid
B/G09	4	S	ug/mL	Rifampicin
B/G10	0	S	ug/mL	Ethambutol
B/G11	0	S	ug/mL	Amikacin
B/G12	0	S	ug/mL	Kanamycin
B/G13	0	S	ug/mL	Ofloxacin

Sequence No: 439880034249 TIP: 9;16 SOP: 04/21/20 10:43 Removed Date: 05/01/20

Tube Position	Growth Unit	Status	Concentration	Drug Name
B/H09	400	C		Growth Control
B/H10	0	S	ug/mL	Streptomycin
B/H11	0	S	ug/mL	Isoniazid
B/H12	400	R	ug/mL	Rifampicin
B/H13	0	S	ug/mL	Ethambutol
B/H14	0	S	ug/mL	Amikacyn
B/H15	0	S	ug/mL	Kanamycin
B/H16	0	S	ug/mL	Ofloxacin

LAMPIRAN

KEGIATAN PENELITIAN DI LABORATORIUM

