

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang paling mengkhawatirkan. Berdasarkan laporan WHO tahun 2023, jumlah kasus baru TB seluruh dunia mencapai 7,5 juta pada tahun 2022, dimana 87% dari total kasus global terjadi di negara-negara berkembang. TB telah menyebabkan 1,3 juta (dengan *uncertainty interval* 95%: 1,18–1,43 juta) kematian di seluruh dunia selama tahun 2022, menjadikannya penyebab kematian terbesar kedua akibat penyakit infeksi setelah COVID-19. Pengendalian TB global terhambat oleh keterbatasan akses layanan kesehatan berkualitas, terutama di daerah pedesaan dan terpencil di negara berkembang. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dapat menginfeksi paru-paru (TB Paru) dan organ lainnya yang dikenal sebagai Tuberkulosis Ekstra Paru (TBEP). TB Paru menular melalui droplet (*airborne*), sedangkan TBEP menyebar secara hematogen dan tidak menular langsung antar manusia. TBEP dapat menyerang berbagai organ seperti kelenjar getah bening, pleura, dan meninges, dengan kompleksitas diagnosis yang membutuhkan pendekatan multidisiplin dalam penanganannya.^(1, 2)

Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TB tertinggi di dunia, menyumbang 10% dari total kasus global pada tahun 2022. Menurut Kementerian Kesehatan, selama periode 2021-2023 tren peningkatan kasus TB mengkhawatirkan, ditandai dengan lonjakan hampir dua kali lipat dari 443.235 kasus pada tahun 2021 menjadi 821.200 kasus pada tahun 2023. Dari total kasus tahun 2023 tersebut, sebanyak (92%) merupakan TB Paru dengan 755.513 kasus, sementara TBEP mencakup 8% dari total kasus dengan 65.687 kasus. Namun, angka kasus TBEP kemungkinan lebih tinggi mengingat adanya *underreporting*. Fenomena *underreporting* pada kasus TBEP menjadi perhatian serius karena beberapa faktor utama, meliputi kompleksitas diagnosis yang memerlukan pemeriksaan mendalam, keterbatasan fasilitas diagnostik di berbagai daerah, serta sulitnya mengidentifikasi variasi manifestasi TBEP yang dapat muncul di berbagai lokasi di luar paru-paru.⁽³⁻⁵⁾

Penegakan diagnosis TBEP menghadapi beberapa tantangan teknis dan praktis. Tantangan pertama adalah manifestasi klinis yang beragam dan tidak spesifik, yang sering menyebabkan keterlambatan diagnosis. Manifestasi ini dapat muncul di berbagai organ di luar paru-paru, dengan setiap lokasi infeksi menampilkan gejala yang berbeda-beda. Ketidakspesifikan gejala menjadi masalah tersendiri, dimana pasien sering menunjukkan gejala konstitusional umum seperti demam, penurunan berat badan, kelemahan, dan kehilangan nafsu makan. Gejala-gejala ini dapat dengan mudah dikacaukan dengan kondisi medis lainnya seperti keganasan, penyakit autoimun, atau infeksi lain. Situasi ini semakin kompleks dengan adanya nontuberkulosis mikobakteria (NTM), yang merupakan kelompok bakteri berbeda dari MTB namun dapat menghasilkan manifestasi klinis dan gambaran histopatologi yang sangat mirip dengan TBEP. Manifestasi klinis NTM sering kali menyerupai TBEP pada berbagai organ seperti kelenjar getah bening (limfadenitis), pleura (pleuritis), meninges (meningitis), dan organ dalam lainnya, sehingga sering kali terjadi kesalahan diagnosis antara TBEP dan kondisi patologis lainnya. ⁽⁶⁻⁸⁾

Tantangan berikutnya terkait dengan karakteristik mikrobiologis, khususnya sifat pausibasiler, dimana jumlah bakteri yang sangat sedikit pada spesimen klinis secara substansial mempersulit proses diagnosis. Kondisi ini semakin dipersulit dengan adanya keterbatasan metode diagnostik konvensional, terutama di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas. Di Indonesia, penegakan diagnosis TBEP menghadapi tantangan dengan berbagai keterbatasan metode diagnostik konvensional seperti histopatologi, pemeriksaan mikroskopis BTA, dan kultur MTB. ^(9, 10)

Pemeriksaan histopatologi, meski membutuhkan prosedur invasif dalam pengambilan spesimen dan ketidakterediaan ahli patologi anatomi, tetap menjadi metode utama dalam penegakan diagnosis TBEP. Pemeriksaan ini bertujuan mengidentifikasi respons imun dan jaringan inang yang terinfeksi MTB melalui analisis histopatologi. Berdasarkan penelitian di Nusa Tenggara Barat, ditemukan bahwa gambaran histopatologi pada penelitian tersebut mengidentifikasi dua pola granuloma yang berbeda: *well-organized granuloma* (WOG) dan *poorly organized granuloma* (POG). WOG ditemukan pada 72,6% kasus, ditandai dengan adanya sel

epiteloid yang tersusun rapi, sel datia langhans, dan nekrosis kaseosa. Sementara itu, POG yang ditemukan pada 27,4% kasus menunjukkan gambaran infiltrat sel radang yang tidak teratur tanpa pembentukan sel epiteloid atau sel datia langhans yang jelas. Temuan ini penting karena perbedaan pola granuloma dapat mempengaruhi interpretasi diagnosis dan diferensiasi TBEP dengan kondisi lain yang serupa. ⁽¹¹⁾

Selain histopatologi, pemeriksaan mikroskopis BTA dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) dan kultur MTB masih menjadi salah satu standar diagnosis TB. Pemeriksaan mikroskopis BTA dengan pewarnaan ZN memanfaatkan sifat tahan asam dari MTB, dimana bakteri akan tetap mempertahankan warna merah dari *carbolfuchsin* setelah dilakukan dekolorisasi dengan asam-alkohol. Metode ini memiliki keterbatasan berupa ketidakmampuannya dalam membedakan MTB dengan NTM karena keduanya memiliki sifat tahan asam yang sama. ^(12, 13)

Kultur MTB, yang dianggap sebagai standar baku emas (*gold standard*) dalam diagnosis TB. Keunggulan kultur meliputi, kemampuannya untuk mendeteksi bakteri viabel yang dapat tumbuh pada media kultur dan dapat membedakan antara MTB dengan NTM melalui karakteristik pertumbuhan koloni dan uji biokimia lanjutan. Namun, metode kultur juga memiliki keterbatasan berupa, waktu pembiakan yang lama (2-6 minggu untuk media padat dan 1-2 minggu untuk media cair dan risiko kontaminasi yang dapat mempengaruhi hasil kultur. Keterbatasan-keterbatasan metode diagnosis ini berimplikasi pada ketepatan dan ketepatan waktu diagnosis, yang pada akhirnya mempengaruhi *outcome* pengobatan pasien. ⁽¹³⁻¹⁵⁾

Menghadapi berbagai keterbatasan metode konvensional tersebut, perkembangan teknologi diagnostik molekuler telah menghadirkan GeneXpert sebagai alternatif yang menjanjikan dalam diagnosis TB, khususnya untuk kasus TBEP. **Metode ini memiliki kelebihan dibandingkan metode konvensional, termasuk waktu pemeriksaan yang lebih singkat, sensitivitas, dan spesifisitas yang lebih baik, lebih modern, dan akurat.** WHO pada tahun 2014 telah merekomendasikan untuk penggunaan GeneXpert sebagai alat diagnostik pilihan dalam pemeriksaan spesimen non-respirasi pada kasus TBEP, menggantikan pemeriksaan mikroskopis konvensional sebagai tes awal (*screening*). Rekomendasi

ini didasarkan pada keunggulan signifikan yang ditawarkan GeneXpert, termasuk waktu pemeriksaan yang jauh lebih singkat yaitu hanya 2-3 jam dibandingkan metode kultur yang membutuhkan waktu 4-8 minggu. ^(16, 17)

Efektivitas GeneXpert telah dibuktikan melalui berbagai studi komprehensif. Meta-analisis yang dilakukan oleh Xue gong et al. (2023) terhadap 144 penelitian menunjukkan sensitivitas keseluruhan mencapai 0.84 (95%CI 0.76–0.90) dan spesifisitas 0.97 (95% CI 0.94–0.99). Penelitian oleh Desai et al. (2024) di rumah sakit tersier bahkan mencatat sensitivitas 76.68%, spesifisitas 86.48%, nilai prediksi positif 96% dan nilai prediksi negatif 45.71% pada kasus TBEP. Yang lebih mengesankan, GeneXpert terbukti efektif untuk deteksi cepat TB dan identifikasi resistensi rifampisin, terutama di negara dengan prevalensi tinggi seperti India. Temuan-temuan ini menggarisbawahi potensi besar GeneXpert dalam meningkatkan akurasi dan kecepatan diagnosis TBEP, yang dapat mempercepat inisiasi pengobatan, membantu pemilihan regimen terapi yang tepat, mengurangi risiko penyebaran TB resisten obat, dan meningkatkan outcome pengobatan pasien. ^(18, 19)

Parameter kunci dalam menilai keandalan suatu metode diagnostik adalah sensitivitas dan spesifisitas. Sensitivitas mencerminkan kemampuan pemeriksaan dalam mendeteksi kasus TBEP positif. Sementara itu, spesifisitas mengukur akurasi dalam mengidentifikasi individu yang TBEP Negatif. Meski demikian, tingginya nilai sensitivitas atau spesifisitas tidak selalu menjamin ketepatan diagnosis secara keseluruhan, mengingat masih adanya kemungkinan hasil *false-positive* maupun *false-negative* yang dapat mempengaruhi keputusan klinis. Mengingat besarnya dampak ketepatan diagnosis terhadap *outcome* pasien, pengembangan dan implementasi metode diagnostik yang akurat menjadi prioritas utama dalam penanganan TBEP. Hal ini mencakup tidak hanya peningkatan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan, tetapi juga mempertimbangkan aspek praktis seperti kecepatan hasil, kemudahan pelaksanaan, dan kemungkinan penerapan di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas. ⁽²⁰⁻²²⁾

Masalah penelitian ini adalah pemeriksaan TBEP dengan metode molekuler dan non-molekuler memerlukan evaluasi yang komprehensif untuk memastikan efektivitas diagnostiknya dalam menegakkan diagnosis TBEP

dan identifikasi jenis NTM. Efektivitas diagnostiknya perlu dibandingkan dengan metode konvensional non-molekuler yang telah lama digunakan seperti pemeriksaan histopatologi, mikroskopis, dan kultur. Setiap modalitas diagnostik ini memiliki karakteristik performa yang berbeda dalam hal sensitivitas dan spesifisitas. Pemahaman mendalam tentang kelebihan dan keterbatasan masing-masing metode menjadi esensial untuk optimalisasi proses diagnosis.⁽²¹⁾

Urgensi evaluasi komprehensif ini semakin meningkat di wilayah dengan prevalensi TBEP yang tinggi, di mana kesalahan diagnosis dapat memiliki dampak yang serius tidak hanya pada level individu tetapi juga pada tingkat kesehatan masyarakat. *Under-diagnosis* dapat mengakibatkan keterlambatan pengobatan, sementara *missed-diagnose* dapat menyebabkan pemberian terapi yang tidak tepat pada kasus NTM yang salah didiagnosis sebagai TB. Kedua skenario ini berpotensi meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan beban ekonomi terkait penyakit.

Oleh karena itu, **diperlukan penelitian sistematis yang membandingkan efektivitas diagnostik berbagai metode pemeriksaan TBEP secara langsung dalam pengaturan klinis yang sama.** Hasil evaluasi ini akan memberikan bukti ilmiah yang kuat untuk membantu praktisi kesehatan dalam memilih modalitas diagnostik yang paling sesuai dengan konteks klinis dan sumber daya yang tersedia. Pemahaman yang lebih baik tentang karakteristik performa setiap metode akan memungkinkan pengembangan alur diagnostik yang lebih optimal untuk meminimalkan risiko kesalahan diagnosis pada kasus TBEP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang dikemukakan sebelumnya, rumusan masalah yang dibahas dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana efektivitas penegakan diagnosis tuberkulosis ekstra paru (TBEP) dengan menggunakan metode pemeriksaan molekuler dan metode pemeriksaan non- molekuler?
2. Apa saja jenis nontuberkulosis mikobakterium (NTM) yang menginfeksi ekstra paru pada manusia?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini dapat dilihat berdasarkan tujuan umum dan tujuan khusus penelitian. Berikut merupakan tujuan penelitian yang dimaksud:

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas penegakan diagnosis tuberkulosis ekstra paru dengan menggunakan metode molekuler dan non-molekuler.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui efektivitas penegakan diagnosis tuberkulosis ekstra paru dengan menggunakan metode pemeriksaan molekuler dan metode pemeriksaan non- molekuler.
2. Mengetahui jenis nontuberkulosis mikobakterium (NTM) yang menginfeksi ekstra paru pada manusia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Setelah melakukan penelitian, peneliti diharapkan lebih memahami dan mengembangkan ilmu yang didapatkan selama pendidikan serta menambah kemampuan untuk melakukan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Menambah informasi dan wawasan terkait penegakkan diagnosis tuberkulosis ekstra paru dengan menggunakan metode molekuler dan non-molekuler.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Menjadi referensi untuk proses pembelajaran terkait penegakkan diagnosis tuberkulosis ekstra paru dengan metode molekuler dan non-molekuler.

1.4.4 Bagi Institusi Kesehatan

1. Dapat menjadi referensi bagi tenaga kesehatan untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis ekstra paru dengan metode molekuler dan non-molekuler.
2. Dapat menjadi referensi bagi tenaga kesehatan untuk meningkatkan angka keberhasilan terapi kasus tuberkulosis ekstra paru pada sebagai hasil dari ketepatan penegakan diagnosis.
3. Dapat menurunkan angka kejadian kasus tuberkulosis ekstra paru.

1.4.5 Bagi Peneliti Lain

Menjadi referensi dalam melakukan penelitian terkait diagnosis penegakkan tuberkulosis ekstra paru dengan metode molekuler.