

# Analisis Secara Bakteriologik, Imunoserologik dan *Polymerase Chain Reaction* terhadap Sampel Pasien Suspek Limfadenitis tuberkulosis

Nur Afiah<sup>1</sup>, Mansyur Arief<sup>1</sup>, Mochammad Hatta<sup>2</sup>

1. Departement of Clinical Pathology, Medical Faculty, Hasanuddin University, Makassar
2. Department of Microbiology, Medical Faculty, Hasanuddin University, Makassar

Corresponding author:

Nur Afiah

[nurafiahnasir@yahoo.com](mailto:nurafiahnasir@yahoo.com)

## ARTICLE INFO

### Keywords:

*Mycobacterium tuberculosis*, apusan basil tahan asam, Imunokromatografi, Polymerase Chain Reaction

### How to cite:

Afiah N, Arief M, Hatta M. Analisis Secara Bakteriologik, Imunoserologik dan Polymerase Chain Reaction terhadap Sampel Pasien Suspek Limfadenitis tuberkulosis. *Nusantara Medical Science Journal*. 2020; 5(1):1-13.

**DOI:** [nmsj.v5i1.8442](https://doi.org/10.24127/nmsj.v5i1.8442)

## ABSTRACT

*Latar Belakang:* Penelitian ini bertujuan menganalisis kemampuan tes imunoserologi, bakteriologi dan sitologi untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* berdasarkan tes Polymerase Chain Reaction (PCR) pada penderita suspek limfadenitis tuberkulosa. Penelitian dilakukan secara cross sectional pada 35 sampel di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSD Labuang Baji, Laboratorium Patologi Anatomi Swasta dan Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Unhas. Ditemukan hasil positif paling banyak berturut-turut pada tes sitologi (80%), tes ICT (68,5%), tes PCR (62,8%), tes apusan basil tahan asam (BTA) (31,5%). Sensitivitas dan spesifisitas tes sitologi (72,3% dan 7,69%), tes ICT (63,64% dan 23,08%), dan tes apusan BTA (22,73% dan 58,85%) terhadap PCR. Sedangkan sensitivitas dan spesifisitas kombinasi tes Mycotec TB dengan BTA (22,73% dan 84,62%), kombinasi tes ICT dengan sitologi (50% dan 30,77%) dan kombinasi tes BTA dengan sitologi (22,73% dan 61,54%). Tes sitologi mempunyai sensitivitas yang paling tinggi terhadap PCR lalu diikuti oleh tes ICT, tes apusan BTA, sedangkan spesifisitasnya paling tinggi pada tes apusan BTA, lalu tes ICT dan tes sitologi. Nilai sensitivitas kombinasi tes ICT dengan sitologi lebih tinggi daripada kombinasi tes ICT dengan BTA dan kombinasi tes BTA dengan tes sitologi BTA yang mempunyai nilai yang sama.

Copyright © 2020 NMSJ. All rights reserved.

## 1. INTRODUCTION

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang paru serta organ tubuh lainnya. *Mycobacterium tuberculosis* bersifat khusus, yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan sehingga disebut Basil Tahan Asam (BTA), cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan

hidup beberapa jam di tempat yang gelap dan lembab. Di dalam jaringan tubuh kuman ini dapat bersifat tidak aktif (dormant) (DEPKES, 2002).

Menurut WHO terdapat 22 negara yang mempunyai prevalensi penderita TB yang tinggi, 10 negara berada di Asia dengan prevalensi yang tertinggi ialah India, Cina dan Indonesia. Pada bulan Maret 1993 WHO mendeklarasikan TB sebagai *global health emergency*. TB dianggap masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pada tahun 1998 ada 3.617.047 kasus TB yang tercatat diseluruh dunia (DEPKES, 2002; Simon KG, 2005).

Di Indonesia penyakit TB merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Tahun 1995, hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit TB merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernapasan di semua kelompok usia dan nomor satu di antara golongan penyakit infeksi (Amin Z, 2005; Pahwa R, 2005).

Kejadian TB ekstrapulmoner juga sangat tinggi di Asia dan pada populasi Kaukasia. Sekitar 30-40 % kasus TB ekstrapulmoner adalah TB kelenjar limfe. Limfadenitis TB juga meningkat seiring dengan peningkatan frekuensi penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) (Pahwa R, 2005).

Diagnosis TB ekstrapulmoner sangat sulit, khususnya apabila gambaran klinik yang tidak mendukung dengan bukti bakteriologi yang minim. Diagnosis didasarkan atas tes basil tahan asam menggunakan mikroskop merupakan tes yang sederhana dan cepat dengan sensitivitas yang rendah, sedangkan kultur lebih sensitif dan spesifik tetapi memerlukan waktu beberapa minggu untuk mendapatkan hasil. *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan teknik yang lebih sensitif untuk mendiagnosis *Mycobacterium tuberculosis*. Metode multiplex-PCR jika dibandingkan dengan metode biakan konvensional sensitivitasnya 100% dan spesifisitasnya 78%, sedangkan pada L-TB sensitivitasnya 89.5% dan spesifisitasnya 86.1% (Pahwa R, 2005; Zhou AT, 1996).

Diagnosis limfadenitis TB didasarkan atas pemeriksaan histopatologi dan apusan basil tahan asam atau dengan kultur bakteriologi. Pada saat ini, sitologi *fine needle aspiration* (FNA) merupakan pemeriksaan yang penting untuk mengevaluasi adenopati perifer sebagai prosedur alternatif yang non-invasif untuk biopsi eksisi. Kriteria diagnosis secara sitologi limfadenitis TB adalah ditemukannya sel-sel epitel granuloma dengan atau tanpa sel-sel *giant multinuclear* dan nekrosis kaseosa (Pahwa R, 2005).

Sekarang ini dikembangkan pemurnian antigen-antigen yang disekresi oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu antigen 38kDa yang spesifik terhadap spesies kompleks TB dan mendeteksi sampai 85% pasien dengan BTA sputum positif dengan metode ELISA (Zhou AT, 1996). Salah satu jenis tes imunoserologis adalah ICT TB XP (recombinant) merupakan tes rapid menggunakan metode *immunochromatographi test* (ICT) yang mengandung antigen 16kDa, 38kDa dan ESAT-6. ICT TB memiliki sensitivitas 72% dan spesifisitas 82 % jika dibandingkan dengan metode *gold standar* kultur (Panbio, 2007).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk menganalisis berbagai tes untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* melalui tes apusan BTA, imunoserologis, dan PCR pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

## 2. METHODS

Penelitian dilakukan secara *cross sectional* untuk menganalisis berbagai tes yang digunakan untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Penelitian dilakukan di Unit Pelayanan Laboratorium (UPL) RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS. Labuang Baji, Laboratorium Patologi Anatomi swasta dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Unhas yang berlangsung dari November 2006 sampai Pebruari 2007.

Populasi penelitian TB adalah penderita suspek limfadenitis TB yang berkunjung ke Poliklinik Interna/Paru serta pasien rawat inap di RS. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Labuang Baji Makassar kemudian dirujuk ke Bagian Patologi Anatomi

## 3. MAIN HEADING OF THE ANALYSIS OR RESULTS

Telah dilakukan penelitian terhadap 35 sampel cairan limfe penderita suspek limfadenitis TB yang terdiri atas 18 laki-laki dan 17 perempuan dengan umur antara 17 - 66 tahun.

### 1. Hasil Tes Sitologi, BTA, ICT dan PCR

Tabel 1. Hasil tes serologis, BTA, ICT dan PCR

Tes	Positif		Negatif	
	n	%	n	%
Sitologi	28	80	7	20
BTA	11	31.5	24	68.5
ICT TB	24	68.5	11	31.5
PCR	22	62.8	13	37.2

Berdasarkan sitologi ditemukan 28 sampel positif (80%) yaitu dengan gambaran adanya sel datia langhans, sel-sel epiteloid yang mengelilingi tuberkel dan nekrosis

perkejuan dan 7 sampel negatif (20%). Pada tes BTA ditemukan hasil positif sebanyak 11 sampel (31.5%) dan hasil negatif sebanyak 24 sampel (68.5%). Tes ICT menunjukkan hasil positif sebanyak 24 sampel (68.5%) dan hasil negatif sebanyak 11 sampel (31.5%). Sedangkan pada PCR hasil yang positif lebih banyak dari pada yang negatif yaitu 22 positif (62.8%) dan 13 negatif (37.2%).

## 2. Analisis Tes Sitologi, Tes BTA, Tes ICT Terhadap Tes PCR

Tabel 2. Hasil tes sitologi terhadap hasil tes

Tes		PCR		Total
		Positif	Negatif	
Sitologi	Positif	16	12	28
	Negatif	6	1	7
Total		22	13	35

Sensitivitas :  $(16/22) \times 100\% = 72.3\%$

Spesifisitas :  $(1/13) \times 100\% = 7.69\%$

Terdapat ketidaksesuaian antara hasil sitologi dan PCR. Hasil sitologi menunjukkan 28 orang (80%) dan PCR 22 orang (62.8%). Hasil tes sitologi positif terhadap tes PCR positif diperoleh 16 sampel, kemudian hasil tes sitologi negatif terhadap tes PCR positif diperoleh 6 sampel. Hasil tes sitologi positif terhadap tes PCR negatif diperoleh 12, kemudian hasil tes sitologi negatif terhadap tes PCR negatif diperoleh 1 sampel (tabel 2)

Tabel 3. Hasil tes ICT terhadap PCR

Tes		PCR		Total
		Positif	Negatif	
ICT	Positif	14	10	24

	Negatif	8	3	11
Total		22	13	35

Sensitivitas :  $(14/22) \times 100\% = 63.64\%$

Spesifisitas =  $(3/13) \times 100\% = 23.08$

Hasil tes ICT positif terhadap tes PCR positif diperoleh 14, kemudian hasil tes ICT negatif terhadap tes PCR positif diperoleh 8. Hasil tes sitologi positif terhadap tes PCR negatif diperoleh 10, kemudian hasil tes sitologi negatif terhadap tes PCR negatif 3 sampel (Tabel 3)

Tabel 4. Hasil tes BTA terhadap PCR

Tes	PCR		Total	
	Positif	Negatif		
BTA	Positif	5	6	11
	Negatif	17	7	24
Total		22	13	35

Sensitivitas :  $(5/22) \times 100\% = 22.73\%$

Spesifisitas :  $(7/13) \times 100\% = 58.85$

Hasil tes BTA positif terhadap tes PCR positif diperoleh 5 sampel,, kemudian hasil tes BTA negatif terhadap tes PCR positif diperoleh 17 sampel. Hasil tes BTA positif terhadap tes PCR negatif diperoleh 6 sampel, kemudian hasil tes BTA negatif terhadap tes PCR negatif diperoleh 7 sampel (tabel 4)

Tabel 5. Pola Kombinasi Hasil Tes BTA, ICT, dan PCR

No	Hasil Tes				Jumlah	
	Sitologi	ICT	BTA	PCR	N	%
1	+	+	-	+	6	17
2	+	+	-	-	6	17
3	+	+	+	+	5	14.2

4	+	-	-	+	5	14.2	
5	+	+	+	-	3	8.5	
6	+	-	+	-	3	8.5	
7	-	+	-	+	3	8.5	
8	-	-	-	+	3	8.5	
9	-	+	-	-	1	2.8	
		28	24	11	22	35	100,00%

Pola hasil kombinasi tes sitologi, ICT, apusan BTA dan PCR. Pola yang menunjukkan hasil positif pada semua tes terdapat pada 5 sampel (14.2%). Urutan tertinggi adalah kombinasi tes sitologi + ICT + PCR sebanyak 6 sampel (17%), kombinasi tes sitologi + ICT sebanyak 6 sampel (17%), kombinasi tes sitologi + ICT + BTA + PCR sebanyak 5 sampel (14.2%), kombinasi tes sitologi + PCR sebanyak 5 sampel (14.2%), kombinasi tes sitologi + ICT + BTA sebanyak 3 sampel (8.5%), kombinasi tes sitologi + BTA sebanyak 3 sampel (8.5%), kombinasi tes ICT + PCR sebanyak 3 sampel (8.5%), 3 sampel (8.5%) hanya positif pada PCR dan 1 sampel (2.8%) hanya positif pada ICT.

### 3. Analisis Kombinasi Tes Terhadap Tes PCR

Tabel 6. Analisis kombinasi tes (kedua tes positif) terhadap PCR

Tes		PCR		Total	Sensitivitas	Spesifisitas
		Positif (n=22)	Negatif (n=13)			
<b>BTA + ICT</b>	Positif	5	2	7	22,73%	84,62%
	Negatif	17	11	28		
<b>Sitologi +ICT</b>	Positif	11	9	20	50,00%	30,77%
	Negatif	11	4	15		
<b>Sitologi + BTA</b>	Positif	5	5	10	22,73%	61,54%
	Negatif	17	8	25		

Hasil kombinasi tes BTA + ICT terhadap tes PCR diperoleh sensitivitas 22.73% dan spesifisitas 84.62%. Hasil kombinasi tes sitologi + ICT terhadap tes PCR diperoleh sensitivitas 50 % dan spesifisitas 30.77%. Hasil kombinasi tes sitologi + BTA terhadap tes PCR diperoleh sensitivitas 22.7 % dan spesifisitas 61.54 %. (tabel 6)

Tabel 7. Kombinasi tes (salah satu tes positif) terhadap PCR

Tes		PCR		Total	Sensitivitas	Spesifisitas
		Positif (n=22)	Negatif (n=13)			
<b>BTA + ICT</b>	Positif	14	13	27	63,64%	0,00%
	Negatif	8	0	8		
<b>Sitologi +ICT</b>	Positif	19	13	32	86,36%	0,00%
	Negatif	3	0	3		
<b>Sitologi + BTA</b>	Positif	16	12	28	72,73%	7,69%
	Negatif	6	1	7		

Berbeda dengan hasil pada tabel 6, jika kombinasi tes mempunyai salah satu hasil positif. Maka hasil kombinasi tes BTA + ICT sensitivitasnya naik menjadi 63.4%, kombinasi tes sitologi + ICT sensitivitasnya naik menjadi 86.36% dan kombinasi tes sitologi + BTA sensitivitasnya naik menjadi 72.3%. Tetapi spesifisitas tes menjadi lebih rendah.

Tabel 8. Analisis tes sitologi dan ICT terhadap kombinasi PCR + BTA (salah satu positif)

Tes		PCR + BTA		Total	Sensitivitas	Spesifisitas
		Positif	Negatif			
<b>Sitologi</b>	Positif	22	6	28	78.5%	14.28%
	Negatif	6	1	7		
<b>ICT</b>	Positif	17	7	24	60.7%	0.00%
	Negatif	11	0	11		

Analisis tes sitologi terhadap kombinasi PCR dan BTA, sensitivitas 78.5% dan spesifisitas 14.28%. Analisis tes ICT terhadap kombinasi PCR dan BTA, sensitivitas 60.7% dan spesifisitas 0.00%

#### 4. DISCUSSIONS

Diagnosis tuberkulosis ekstrapulmoner khususnya limfadenitis TB seringkali agak menyulitkan karena mempunyai gambaran klinik yang tidak khas. Jumlah sampel yang sedikit dan lambatnya pertumbuhan basil TB merupakan keterbatasan dalam mendeteksi TB menggunakan metode konvensional dalam hal ini BTA dan kultur. Untuk mengidentifikasi mikroorganisme sampai pada penemuan spesies, maka saat ini metode molekuler sudah digunakan secara luas untuk mendiagnosis penyakit-penyakit infeksi (Kidane, D.2002).

Pada penelitian ini, terdapat 35 sampel penderita suspek limfadenitis TB, dilakukan tes sitologi, BTA, ICT dan PCR. Tes kultur tidak dilakukan karena volume spesimen yang diperoleh sangat sedikit untuk dilakukan kultur dan identifikasi, maka ditentukan PCR sebagai pengganti baku emas. PCR merupakan teknik yang cepat dan dapat dipercaya untuk mendiagnosis *Mycobacterium tuberculosis*, dengan sensitivitas antara 55% - 95% pada kultur positif (Pahwa,R.2005). Penelitian Pahwa (2005) pada penderita limfadenitis TB, sensitivitas PCR 89.9% dan spesifisitas 86.1% terhadap kultur positif. Sensitivitas dan spesifisitas PCR cukup baik sehingga dapat digunakan sebagai pengganti baku emas.

PCR merupakan metode yang sangat penting untuk mendiagnosis *Mycobacterium tuberculosis*, dan saat ini membantu secara klinik dalam diagnosis TB di negara berkembang. Walaupun demikian PCR mempunyai kelemahan yaitu memerlukan tenaga yang terlatih dan peralatan yang mahal. PCR dibandingkan dengan metode konvensional mempunyai sensitivitas tinggi, memberikan hasil dalam waktu yang singkat.



Berdasarkan desainnya maka PCR dapat membedakan antara *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dan mikobakterium jenis lainnya dan dapat mengidentifikasi mutasi gen pada resisten obat (Mirza S.2003)

Pada umumnya limfadenitis dapat juga disebabkan kondisi yang lain termasuk sarcoidosis, karsinoma, limfoma atau sarkoma, adenitis virus/bakteri, jamur, toxoplasmosis, *cat scratch fever*, *collagen vascular disease*, penyakit-penyakit sistem retikuloendotelial (Sloane, MF, 2004). Dekade yang lalu, diagnosis limfadenitis TB dilakukan dengan biopsi eksisi, dengan gambaran histopatologi granuloma kaseosa kemudian diagnosis ditegakkan dengan menemukan mikobakterium dengan pewarnaan BTA, atau kultur. Secara histopatologi gambaran granuloma kaseosa menunjukkan infeksi mikobakterium tapi ada beberapa penyakit mempunyai gambaran histopatologi yang sama.

Saat ini, FNA menjadi pemeriksaan pilihan yang penting untuk mengevaluasi limfadenopati perifer, dengan sensitivitas diatas 80% dalam mendiagnosis limfadenitis TB . Secara sitologi diagnosis limfadenitis TB adalah ditemukannya sel-sel epiteloid, dengan atau tanpa sel-sel giant multinukleat dan nekrosis kaseosa. Kemudian sebaiknya dilanjutkan dengan BTA dan kultur untuk konfirmasi dan meningkatkan nilai diagnostik FNA (Sloane, MF, 2004).

Hasil analisis pada tabel 3, yaitu tes sitologi terhadap PCR menunjukkan bahwa sensitivitas 72.3% dan spesifisitas 7.69%. Sensitivitas sitologi terhadap PCR cukup baik jika dilakukan pada pasien yang sakit, tetapi dengan spesifisitasnya yang rendah.

Duapuluh delapan sampel yang hasil sitologinya adalah limfadenitis TB, terdapat 16 sampel PCR positif dan 12 sampel PCR negatif. Pada sampel PCR negatif mungkin penyebabnya bukan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tetapi mikobakterium spesies lain, karena potongan DNA yang digunakan untuk amplifikasi dan identifikasi adalah IS6110 yang spesifik bagi galur *Mycobacterium tuberculosis* yang tidak terdapat pada spesies lainnya (Tanaka I, 2003, Abe C, 1993; Kox LFF, 1995). Walaupun demikian, sitologi mempunyai spesifisitas yang rendah karena proses granuloma dengan nekrosis juga dapat ditemukan pada beberapa penyakit infeksi dan penyakit non infeksi lainnya yang mirip gambaran sitologi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mirza, S.2003)

Enam sampel yang sitologinya bukan limfadenitis TB tetapi hasil PCRnya positif, berarti pada sampel tersebut ditemukan DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Sampel tersebut didiagnosa sebagai tumor kista benigna, abses, reaksi hiperplasia, radang non spesifik, karsinoma epidermoid dan karsinoma nasofarings.

Sampel dengan diagnosa tumor kista benigna, karsinoma epidermoid, reaksi hiperplasia, dan karsinoma nasofaring memberikan hasil ICT negatif. Di Indonesia dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi (0,24%) maka faktor imunosupresi pada keganasan mempunyai kapabilitas terjadinya reaktivasi dari infeksi TB laten (Chakravorty, S.2005). Keadaan tersebut memberikan hasil tes PCR yang positif dan akibat faktor imunosupresi sehingga hasil ICTnya negatif.

Parameter yang terbaik dalam mendiagnosis penyakit infeksi TB adalah dengan menemukan basil TB. Pada limfadenitis TB, volume spesimen yang diperoleh sedikit dan tidak adekuat untuk dilakukan apusan BTA dan kultur, maka PCR dapat digunakan

untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* karena PCR dapat melacak DNA *Mycobacterium tuberculosis* walaupun volume spesimen sedikit.

Hasil analisis pada tabel 4, yaitu tes ICT terhadap PCR menunjukkan bahwa sensitifitasnya 63.64%. Sensitivitasnya cukup baik karena menggunakan ICT yang mengandung gabungan antigen 16kDa, 38kDa dan ESAT-6. Penelitian Demkow dkk. menggabungkan antigen 16kDa & 38kDa pada sampel limfadenitis TB dan mendapatkan sensitivitas 40% (Senol, G. 2006). Penelitian TB paru oleh Partakusuma dan Wahyuani, Jakarta menggunakan ICT pada serum penderita tuberkulosis paru menunjukkan sensitivitas 71,64%, spesifisitasnya 79,71% dibandingkan dengan tes kultur (Partakusuma LG, 2005).

Antigen immunodominant 16 kDa *Mycobacterium tuberculosis* yaitu Ag16, disekuensing dan homolog dengan *low molecular-weight heat- shock protein*. Antigen ini mengandung epitop sel B yang spesifik terhadap *Mycobacterium tuberculosis* kompleks. Antigen 38 kDa adalah antigen imunodominan lipoprotein yang diisolasi dan spesifik hanya pada *Mycobacterium tuberculosis* kompleks. ESAT-6 merupakan antigen *Mycobacterium tuberculosis* yang disekresikan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang patogen saja (Senol, G. 2006; Handojo, I. 2004).

Duapuluh empat sampel yang hasil ICTnya adalah positif, terdapat 14 sampel PCR positif dan 10 sampel PCR negatif, hasil PCR negatif mungkin penyebabnya bukan spesies *Mycobacterium tuberculosis*, atau terdapat inhibitor yang menghambat proses amplifikasi DNA pada PCR.

Kelemahan tes serologis pada umumnya adalah sensitivitasnya rendah yang dapat disebabkan heterogenitas respon humoral terhadap antigen-antigen *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien TB aktif, maka dibutuhkan tes-tes multi-antigen yang rasional untuk meningkatkan kemampuan tes tersebut. Spesifisitasnya yang rendah, karena sukar mendapatkan antigen yang murni dan tidak memberikan reaksi silang dengan mikobakterium jenis lainnya (Silva,VMC.et all.2003;Handojo,2004)

Hasil analisis pada tabel 5, yaitu tes BTA terhadap PCR menunjukkan bahwa sensitifitasnya 22.73%, menunjukkan sensitivitas tes yang rendah. Tes BTA merupakan alat diagnostik yang praktis dan murah tetapi mempunyai daya lacak yang rendah, yaitu baru positif bila jumlah kuman 5000 – 10000 kuman /ml dan sensitivitas diagnostiknya antara 10% - 50%. Pada penelitian ini, hanya 11 sampel (31.5%) memberikan hasil yang positif pada limfadenitis TB.

Sebelas sampel yang hasil BTAny adalah positif, terdapat 5 sampel PCR positif dan 6 sampel PCR negatif. Hasil PCR negatif mungkin disebabkan BTA memberikan hasil yang positif terhadap semua jenis mikobakterium sedangkan PCR hanya mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* saja.

Hasil tes BTA negatif dan PCR positif sebanyak 17 sampel, mempunyai daya lacak yang rendah, yaitu baru positif bila jumlah kuman 5000 – 10000 kuman /ml. Saat ini, telah diperkenalkan prosedur terbaru untuk penanganan sampel yaitu *universal sample processing* (USP). USP memproses secara efisien semua spesimen yang digunakan untuk apusan, kultur dan PCR. Jika dibandingkan antara metode konvensional dengan sampel yang sama maka USP memperlihatkan sensitivitas dan spesifisitas yang

lebih baik (Chakravorty, S. 2005). Sensitivitas USP lebih baik pada apusan (300-500 BTA/ml spesimen) yaitu hilangnya semua kotoran-kotoran tanpa memberikan efek pada *Mycobacterium tuberculosis* sendiri, memungkinkan apusan dan visualisasinya jauh lebih baik dari pada apusan BTA biasa (Chakravorty, S. 2005).

Diagnosis TB ekstrapulmoner sangat menarik, dengan beberapa alasan: volume spesimen yang tidak adekuat, pembagian spesimen untuk tes diagnostik yang berbeda (histologi/sitologi, analisis biokimia, mikrobiologi dan PCR), menyebabkan distribusi mikroorganisme yang tidak seragam; sifat dasar pausibasiler dalam spesimen; adanya inhibitor yang mengurangi performans teknik amplifikasi PCR, khususnya hasil biopsi, protein-protein yang terdapat pada cairan pleura (darah, protein, dan DNA) jika dalam konsentrasi yang tinggi dapat menghambat proses amplifikasi. Prosedur USP adalah pilihan yang tepat dalam diagnosis TB ekstrapulmoner dan membuktikan bahwa prosedur ini lebih efisien menghilangkan inhibitor (hasil biopsi) dan protein-protein (efusi pleura) (Chakravorty, S. 2005).

Berdasarkan pola kombinasi tes pada Tabel 6. Pola kombinasi **tessitologi + ICT+ PCR** memberikan hasil positif sedangkan BTA negatif. Hal ini dapat disebabkan Tes BTA merupakan alat diagnostik yang praktis dan murah tetapi mempunyai daya lacak yang rendah, yaitu baru positif bila jumlah kuman 5000 – 10000 kuman /ml dan sensitivitas diagnostiknya antara 10% - 50%.

Pola kombinasi **tessitologi + ICT** memberikan hasil positif sedangkan BTA dan PCR negatif. Keadaan tersebut dapat terjadi karena penyebabnya bukan *Mycobacterium tuberculosis* tetapi mikobakterium spesies lain, karena potongan DNA yang digunakan untuk amplifikasi dan identifikasi PCR adalah IS6110 yang spesifik bagi galur *Mycobacterium tuberculosis* yang tidak terdapat pada spesies lainnya dan BTA mempunyai daya lacak yang rendah.

Pola kombinasi **tessitologi + ICT + BTA + PCR** memberikan hasil positif. Pola tersebut menunjukkan kesesuaian masing-masing tes.

Pola kombinasi **tessitologi + PCR** memberikan hasil positif sedangkan ICT dan BTA negatif. Hal ini dapat disebabkan kemungkinan antibodi yang terbentuk tidak terdeteksi dengan antigen yang digunakan pada penelitian ini.

Pola kombinasi **tessitologi + ICT + BTA** memberikan hasil positif sedangkan PCR negatif. Kemungkinan basil yang terdeteksi bukan *Mycobacterium tuberculosis* yang memberikan gambaran sitologi yang sama dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. BTA memberikan hasil yang positif terhadap semua jenis mikobakterium. ICT mempunyai spesifisitasnya yang rendah, karena sukar mendapatkan antigen yang murni dan tidak memberikan reaksi silang dengan mikobakterium jenis lainnya.

Pola kombinasi **tessitologi + BTA** memberikan hasil positif sedangkan ICT + PCR negatif. Hal ini dapat terjadi karena mikobakterium yang terdeteksi bukan *Mycobacterium tuberculosis* dan hasil ICT yang negatif ditemukan pada pasien kurus, hal ini dapat saja disebabkan oleh respon imun yang terjadi tidak adekuat.

Pola kombinasi **tesICT + PCR** memberikan hasil positif sedangkan sitologi + BTA negatif. Keadaan ini ditemukan pada 3 sampel yang hasil sitologinya adalah

adenokarsinoma, abses dan radang nonspesifik. Hal ini dapat saja terjadi infeksi campuran dan gambaran sitologi yang tampak dominan mengarah pada infeksi lain/keganasan daripada proses spesifik.

Hasil **PCR** positif sedangkansitologi + ICT + BTA negatif, keadaan ini ditemukan pada 3 sampel yang hasil sitologinya adalah kista benigna, reaksi hiperplasia dan karsinoma nasofarings kemungkinan pada sampel tersebut ditemukan DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Faktor immunosupresi pada keganasan mempunyai kapabilitas terjadinya reaktivasi dari infeksi TB laten (Chakravorty, S.2005). Keadaan tersebut memberikan hasil tes PCR yang positif dan akibat faktor immunosupresi sehingga hasil ICTnya negatif

Hasil **ICT** positif sedangkansitologi + BTA + PCR negatif. Keadaan ini ditemukan sampel dengan gambaran sitologi radang non spesifik. Hasil positif immunoserologis menunjukkan adanya antibodi terhadap antigen, ini dapat saja terjadi pada orang pernah terinfeksi kuman TB namun kumannya tidak ditemukan pada spesimen limfe. Keadaan dapat pula menunjukkan proses tuberkulosis di tempat lain (tes immunoserologis tidak dapat menentukan lokasi maupun luas dari proses TB).

Hasil analisis kombinasi jika kedua tes yang dikombinasi positif (Tabel 7). Kombinasi tes sitologi + ICT mempunyai sensitivitas yang tinggi (50%) dibandingkan kombinasi antara tes BTA + ICT (22.7%) dan kombinasi antara tes sitologi + BTA (22.73%) terhadap tes PCR. Spesifisitas tes BTA + ICT (84.62%) lebih tinggi daripada spesifisitas tes tes sitologi + ICT (30.77%) dan tes sitologi + BTA (22.73%).

Jika dibandingkan antara Tabel 7 dan Tabel 8 maka terlihat bahwa pada Tabel 8 terjadi kenaikan sensitivitas jika dilakukan kombinasi jika salah satu dari kedua tes positif namun terjadi penurunan spesifisitas. Hasil kombinasi pada Tabel 8 menunjukkan sensitivitas kombinasi tes ini cukup baik untuk mendiagnosis limfadenitis TB, tetapi tidak baik digunakan untuk menyingkirkan diagnosis limfadenitis TB pada orang sehat karena spesifitasnya yang rendah.

Hasil analisis tes sitologi dan ICT terhadap kombinasi PCR + BTA jika salah satu positif tampak pada Tabel 9. Tes sitologi mempunyai sensitivitas 78.5% dan spesifitas 14.28% terhadap kombinasi PCR + BTA, lebih tinggi daripada sensitivitas sitologi terhadap PCR sendiri (Tabel 3). Begitu juga dengan tes ICT yang mempunyai sensitivitas 60.7% yang sensitivitasnya sedikit lebih rendah dibandingkan dengan ICT terhadap PCR sendiri (Tabel 4).

## 5. CONCLUSION

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 35 sampel pada penderita suspek tuberkulosis dapat disimpulkan bahwa :

1. Hasil positif paling banyak ditemukan pada tes sitologi kemudian diikuti ICT, tes PCR dan tes apusan BTA
2. Sensitivitas tes sitologi terhadap PCR lebih tinggi daripada sensitivitas tes ICT dan sensitivitas tes apusan BTA
3. Kombinasi tes sitologi + tes ICT terhadap PCR mempunyai sensitivitas lebih tinggi daripada kombinasi tes sitologi + tes apusan BTA dan tes ICT + tes apusan BTA

## REFERENCES

1. Abe, C., Hirano, K., Wada, M., Kazumi, Y., Takahashi, M., Yoshimura, T., Miyagi, C., Goto, S. 1993. Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Clinical Specimens by Polymerase Chain Reaction and Gene- Probe Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test. *J Clin Microbiol.* 31: 3270- 3274.
2. American Thoracic Society. 2000. American Journal Critical Care Medicine. 161.1376-95. (<http://www.atsjournals.org>.)
3. Amin, Z., Bahar, A. 2006. Tuberkulosis Paru. *Pulmonologi. Pusat Pendidikan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.*998-1003.
4. Bathia, A.S., Kumar, S., Harinath, B. 2003. Immunodiagnosis Of Tuberculosis Update. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 18 (2) 1-5.
5. Boom, R., Sol, C.J.A., Salimans, M.M.M., Jansen, P.M.E., Dillen, W., Noordan, J. 1990. Rapid and simple method for purification of nucleic acid. *J Clin Microbiol.* 33:752-754.
6. Chakravorty, S. et al. 2005. Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Smear, Culture and PCR using Universal Sample Processing Technology. *J.Clin.Microbiol.* 4357-4362.
7. Departemen Kesehatan RI. 2002. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Cetakan ke-8, Jakarta.
8. Ditjen PPM dan PL DEPKES. 2004. Penyakit Tuberkulosis.. <http://www.penyakitmenular.info/pm/detil.aspx?O&1273>
9. Eramova, I., Matic, S., Munz, M. 2006. Clinical Protocol for TB WHO European Region. World Health Organization, 41-46.
10. Halimun W.A., Hamdani, C., Endardjo, S. 1998. Petunjuk Praktis Cara Pembuatan Sediaan Sitologi. Bagian Patologi Anatomik. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
11. Handayani, S. 2002. Respon Imunitas Seluler pada Infeksi Tuberkulosis Paru. *Cermin Dunia Kedokteran.* Jakarta. 137:33-36
12. Handojo, I. 2004. Serologic Approach To The Rapid Diagnosis Of Tuberculosis. TB UPDATE III. Editor: Kabat, Winariani, Hasan H. Surabaya. 51-61.
13. Harnoko, K. Nawas, A. 2005. Limfadenitis Tuberkulosis Servikalis. *Jurnal Respirologi Indonesia.* Jakarta. Vol.25. No.4 :192-197
14. Hatta, M., Smith, H.E. 2007. Nested PCR for Detection of Salmonella typhi in Faecal and Urine . *American J.Trop.Med & Hygiene.* Vol.21.6417-426.
15. Hopewell, P. 2005. Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. Text Book of Respiratory Medicine. Elsevier. Philadelphia. 1013-15.
16. Hopewell, P. 2005. Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. Text Book of Respiratory Medicine. Elsevier. Philadelphia. 1013-15
17. Jorde, LB et al. *Medical Genetics.* 3th Edition, Mosby, USA, 2003; 6-49
18. Kanaujia, G.V., Lam, P.K., Perry, S., Brusasca, P.N., Catanzaro, A., Gennaro, M.L. 2005. Integration of Microscopy and Serodiagnostic tests to Screen for Active Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 9, Number 10. 1120-1126
19. Katalog Panbio. 2003. ICT TB, PT Pasific Biotekindo Indonesia.
20. Kidane, D. Et al. 2002. Identification of the Causative Organism of Tuberculous Lymphadenitis in Ethiopia by PCR. *J Clin Microbiol.* 4230

