

**ANALISIS KOMPARATIF PEMERIKSAAN *LATERAL FLOW*
LIPOARABINOMANAN (LF-LAM) DIBANDINGKAN XPERT MTB/RIF
PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN MALNUTRISI
DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

TESIS

**Oleh :
DWI ROBBIARDY EKSA
2128031003**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**ANALISIS KOMPARATIF PEMERIKSAAN *LATERAL FLOW*
LIPOARABINOMANAN (LF-LAM) DIBANDINGKAN XPERT MTB/RIF
PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN MALNUTRISI
DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

TESIS

Oleh :

DWI ROBBIARDY EKSA

2128031003

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
DOKTER SPESIALIS PARU**

Pada

**Program Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

Analisis Komparatif Pemeriksaan *Lateral Flow Lipoarabinomanan (LF-LAM)* Dibandingkan Xpert MTB/Rif Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Malnutrisi Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Oleh

DWI ROBBIARDY EKSA

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan Indonesia menempati peringkat kedua setelah India dan estimasi 1.060.000 kasus pada 2023. TB sering terjadi pada individu malnutrisi. Di Provinsi Lampung, angka penemuan kasus baru hanya 57%, menunjukkan banyak kasus belum terdeteksi. Penelitian ini membandingkan pemeriksaan urin LF-LAM TB dan sputum Xpert MTB/RIF pada pasien terduga TB paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini merupakan studi observasional komparatif dengan pendekatan cross-sectional, melibatkan 52 pasien rawat inap dan rawat jalan melalui consecutive sampling. Subjek adalah kasus baru TB paru dengan gambaran klinis dan radiologis aktif, IMT <18,5 kg/m², albumin <3,5 mg/dl, serta bersedia mengikuti penelitian yang berlangsung Januari 2023–Juni 2024.

Penelitian pada 52 pasien terduga TB paru dengan malnutrisi menunjukkan mayoritas usia >19-44 tahun (20 orang), jenis kelamin laki-laki (42 orang), memiliki kebiasaan merokok (41 orang), indeks brinkman kategori sedang (20 orang), lesi paru kategori luas (41 orang), indeks masa tubuh rendah derajat berat (30 orang) dan hipoalbumin ringan (28 orang). Hasil pemeriksaan LF-LAM TB menunjukkan tingkat positif sebesar 75%, sedangkan Xpert MTB/Rif mencapai 94,23%, dengan nilai $p = 0,002$ yang mengindikasikan perbedaan signifikan antara keduanya. LF-LAM TB memberikan hasil bermakna pada empat subkelompok, yaitu usia, indeks Brinkman, IMT, dan albumin, dengan nilai p masing-masing ($p = 0,000$), ($p = 0,000$), ($p = 0,040$), dan ($p = 0,010$). Sementara itu, Xpert MTB/Rif signifikan pada lima subkelompok, meliputi usia, kebiasaan merokok, indeks Brinkman, lesi paru, dan albumin, dengan nilai p berturut-turut ($p = 0,000$), ($p = 0,033$), ($p = 0,000$), ($p = 0,033$), dan ($p = 0,009$).

Xpert MTB/Rif terbukti lebih superior dalam mendeteksi TB paru pada pasien dengan malnutrisi dibandingkan LF-LAM TB.

Kata kunci : tuberkulosis, LF-LAM TB, Xpert MTB/Rif, diagnostik

ABSTRACT

Comparative Analysis of Lateral Flow Lipoarabinomannan (LF-LAM) Examination Compared to Xpert MTB/Rif in Pulmonary Tuberculosis Patients With Malnutrition at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province

By

DWI ROBBIARDY EKSA

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death globally, with Indonesia ranking second after India and an estimated 1,060,000 cases reported in 2023. TB frequently occurs in individuals with malnutrition. In Lampung Province, the case detection rate for new TB cases is only 57%, indicating a substantial number of undiagnosed and untreated cases. This study aims to compare the diagnostic performance of urinary LF-LAM TB with sputum Xpert MTB/RIF in suspected pulmonary TB patients with malnutrition at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. This research is a comparative observational study using a cross-sectional approach, involving 52 inpatient and outpatient participants selected through consecutive sampling. Eligible subjects were newly suspected pulmonary TB cases with clinical and radiological features suggestive of active TB, a body mass index (BMI) of less than 18.5 kg/m², serum albumin level below 3.5 mg/dL, and who provided informed consent to participate. The study was conducted from January 2023 to June 2024.

Among the 52 suspected pulmonary TB patients with malnutrition, the majority were aged >19-44 years old (20 people), male (42 people), smokers (41 people), moderate Brinkman index (20 people), extensive lung lesions (41 people), had severely low BMI (30 people) and mild hypoalbumin (28 people). The LF-LAM TB examination showed a positive detection rate of 75%, while Xpert MTB/Rif reached 94.23%, with a p-value of 0.002, indicating a significant difference between the two tests. LF-LAM TB yielded significant results in four subgroups: age, Brinkman index, BMI, and albumin, with p-values of 0.000, 0.000, 0.040, and 0.010, respectively. Meanwhile, Xpert MTB/Rif was significant in five subgroups: age, smoking habits, Brinkman index, lung lesions, and albumin, with p-values of 0.000, 0.033, 0.000, 0.033, and 0.009, respectively.

Xpert MTB/Rif has been proven to be more effective in detecting pulmonary TB in malnourished patients compared to LF-LAM TB.

Keywords: tuberculosis, LF-LAM TB, Xpert MTB/Rif, diagnostics

LEMBAR PERSETUJUAN

Judul Tesis : ANALISIS KOMPARATIF PEMERIKSAAN
LATERAL FLOW LIPOARABINOMANAN (LF-
LAM) DIBANDINGKAN XPRT MTB/RIF PADA
PASIEIN TUBERKULOSIS PARU DENGAN
MALNUTRISI DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2024

Nama Mahasiswa : Dwi Robbiardy Eksa

NPM : 2128031004

Program Studi : Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Gatot Sudiro Hendarto, Sp.P(K)

dr. Fransisca TY. Sinaga, Sp.P(K)

NIP. 19760322 200604 1 008

NIP. 19790602 202421 2 003

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Retno Ariza S. Soemarwoto, Sp.P(K), FCCP, FISR.

NIP. 19670324 201503 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Gatot Sudiro Hendarto, Sp.P(K), FISIR

Sekretaris : dr. Fransisca TY Sinaga, M.Kes, Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. Pad Dilangga, Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. M. Junus Didiék Herdato, Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. Andreas Infianto, MM., Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. Diyan Ekawati, Sp.P(K), FISIR, FAPSR

Anggota : dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISIR

Anggota : dr. Adhari Ajipumomo, Sp.P(K), FISIR

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 19760120 200312 2 001

3. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung

Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si
NIP. 19640326 198902 1 001

Tanggal Lulus Ujian : **10 Februari 2025**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dwi Robbiardy Eksa.
NPM : 2128031003
Program Studi : Profesi Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran
Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis dengan judul “ANALISIS KOMPARATIF PEMERIKSAAN LATERAL FLOW LIPOARABINOMANAN (LF-LAM) DIBANDINGKAN XPERT MTB/RIF PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DENGAN MALNUTRISI DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG” adalah hasil karya sendiri dan menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini disusun berdasarkan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan asli dari penulis sendiri dan tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Lampung. Jika terdapat karya orang lain, penulis akan mencantumkan sumber secara jelas.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Demikian pernyataan ini dibuat dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak benaran dalam pernyataan ini, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Maret 2025

Yang membuat pernyataan,


METERAI
TEMPEL
SOPA1AMX401885164

Dwi Robbiardy Eksa

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 7 Juni 1985, merupakan anak kedua dari empat bersaudara dari Ayahanda ir. H. Eka Syahputra (Alm) dan Ibunda Hj. Saadah Bahri, S.Pd.

Penulis menjalani Pendidikan mulai dari Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 2 Sukarame Kota Bandar Lampung tahun 1997, Sekolah Menengah Pertama (SMP) pada SMP Negeri 2 Kota Bandar Lampung dan tamat pada tahun 2000, serta Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 10 Kota Bandar Lampung yang diselesaikan pada tahun 2003.

Tahun 2003, penulis melanjutkan pendidikan tinggi di Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati dan menyelesaikan Pendidikan dokter pada tahun 2010. Selanjutnya tahun 2012, penulis menyelesaikan profesi dokter umum di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Cirebon Provinsi Jawa Barat dan Rumah Sakit Umum Waled Kabupaten Cirebon Provinsi Jawa Barat. Pada tahun 2019 penulis menyelesaikan pendidikan Strata 2 (S2) di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Malahayati.

Tahun 2021, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi Universitas Lampung. Selama Pendidikan penulis telah mempublikasikan berbagai jurnal penelitian baik Nasional maupun Internasional. Penulis melakukan publikasi dan presentasi jurnal penelitian pada event Internasional APSR Kyoto, Jepang tahun 2021, APSR Singapura tahun 2023, dan event Nasional Konker PDPI XVII Lampung, Indonesia tahun 2024. Pada tahun yang sama penulis juga berkontribusi sebagai salah satu penulis pada buku yang telah ber-ISBN secara nasional dengan judul Asma Akibat Kerja. Saat ini penulis aktif sebagai pengurus dalam berbagai organisasi seperti pada Asosiasi Kesehatan Haji (AKHI) wilayah Lampung, Forum Indonesia Anti Narkoba (FIAN), Perhimpunan Ahli Kesehatan Kerja Indonesia (PAKKI) Pengda Lampung dan Himpunan Mahasiswa Pulmonologi (Himapulmo) FK Unila.

PERSEMBAHAN

Karya tulis ini ku persembahkan untuk :

Papa (Alm) dan Mama tercinta (ir. H. Eka Syahputra & Hj. Saadah Bahri, S.Pd).

Bapak dan Ibu mertua (H. Rete Kuntadi & Hj. Kamiyatun) yang selalu memberikan dukungan, doa, nasihat dan motivasi yang tidak terhingga.

Isteriku tersayang (Susi Puji Astuti, SE) dan anandaku tercinta (Arjuna Muhammad Adzikra Arsy),

Kakak (Dian Utama Eksa, ST) dan kedua adik kembarku tersayang (Tri Andarini Eksa, Amd.Keb dan Tri Hastuti Eksa, Amd.Keb), serta seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan dan semangat yang tiada henti.

MOTTO

"Moral diatas hukum dan adab diatas ilmu..."

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas kemudahan dan kesehatan yang diberikan, sehingga penelitian berjudul “*Analisis Komparatif Pemeriksaan Lateral Flow Lipoarabinomannan (LF-LAM) dibandingkan Xpert MTB/rif Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung*” dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat serta salam tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat penyelesaian pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi & Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Retno Ariza S. Soemarwoto, Sp.P(K), FCCP, FISIR, selaku Koordinator Program Studi PPDS Pulmonologi & Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang dengan penuh dedikasi telah membimbing, berbagi ilmu, serta memberikan kritik, saran, dan nasihat yang sangat berharga dalam proses penyelesaian penelitian ini;
4. Prof. dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K), FCCP, FISIR sebagai guru besar di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Indonesia yang dengan tulus meluangkan waktu untuk memberikan arahan, wawasan, serta masukan yang membangun dalam perjalanan akademik ini;
5. dr. Diyan Ekawati, Sp.P(K), FISIR, FAPSR selaku Pembimbing Akademik yang dengan penuh perhatian telah mendampingi, memberikan dukungan, serta berbagi ilmu dan pengalaman berharga sepanjang proses penelitian ini;

6. dr. Gatot Sudiro Hendarto, Sp.P(K), FISIR sebagai pembimbing utama yang dengan sabar dan tekun membimbing serta memberikan masukan, arahan, dan dorongan yang sangat berarti dalam penyelesaian penelitian ini;
7. dr. Fransisca Tarida Yuniar Sinaga, Sp.P(K), FISIR selaku pembimbing kedua yang dengan ikhlas memberikan waktu, ilmu dan pandangannya yang tajam, serta memberikan saran yang sangat membantu dalam proses penelitian ini;
8. Seluruh Pembahas yang dengan antusias turut berkontribusi memberikan masukan, kritik serta pandangan yang sangat bermanfaat bagi penyempurnaan penelitian ini;
9. Seluruh Staf pengajar PSPDS Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan dan pengetahuan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
10. Keluarga besar yang telah memberikan doa, harapan dan dukungan;
11. Teman-teman seperjuangan angkatan pertama PPDS Pulmonologi FK Unila 2021 yang telah membantu dan saling memberikan semangat serta teman-teman junior PPDS yang telah banyak terlibat dan berkontribusi dalam proses penelitian ini;
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga penelitian yang sederhana ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandar Lampung, Maret 2025



Dwi Robbiardy Eksa

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DATAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	5
1.3. Tujuan penelitian	5
1.4. Manfaat penelitian	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis	7
2.2. Kekurangan energi protein dan malnutrisi	39
2.3. Tuberkulosis dengan malnutrisi	42
2.4. <i>Lipoarabinomannan</i>	44
2.5. <i>Lateral flow lipoarabinomannan antigen TB</i>	49
2.6. Kerangka teori	56
2.7. Kerangka konsep	57
2.8. Hipotesis	57

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis penelitian	58
3.2. Desain penelitian	58
3.3. Tempat dan waktu penelitian	58
3.4. Subjek penelitian	59
3.5. Variabel penelitian	61
3.6. Definisi operasional	61
3.7. Pengolahan data instrumen	63
3.8. Pengolahan data	64
3.9. Analisis data	65
3.10. Etika penelitian	66
3.11. Alur penelitian	67

BAB IV. HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik univariat	68
4.2. Uji komparatif LF-LAM TB terhadap xpert MTB/Rif	70

BAB V. PEMBAHASAN

5.1. Analisis univariat	74
5.2. Nilai komparatif LF-LAM TB terhadap Xpert MTB/Rif ...	79
5.3. Uji kemaknaan LF-LAM TB dibandingkan Xpert MTB/Rif	83
5.4. Keterbatasan Penelitian	85

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan	87
6.2. Saran	88

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar.

1. Gambar 1. Patogenesis tuberkulosis primer dan sekunder	13
2. Gambar 2. Immunopatogenesis tuberkulosis	16
3. Gambar 3. Skema perkembangan sarang tuberkulosis pasca primer	18
4. Gambar 4. Alur penegakkan diagnosis tuberkulosis	26
5. Gambar 5. Patogenesis tuberkulosis primer dan pasca primer secara gambaran radiologis	37
6. Gambar 6. Skema penyebab penurunan status gizi	39
7. Gambar 7. Struktur LAM pada dinding sel <i>mycobacterium</i>	45
8. Gambar 8. Prinsip pemeriksaan LF-LAM	54
9. Gambar 9. Intepretasi hasil pemeriksaan LF-LAM	55
10. Gambar 10. Kerangka Teori	56
11. Gambar 11. Kerangka konsep	57
12. Gambar 12. Alur penelitian	67

DAFTAR TABEL

Tabel.

1. Tabel 1. Keadaan gizi menurut indeks antropometri	40
2. Tabel 2. Kategori ambang batas IMT untuk orang Indonesia	41
3. Tabel 3. Perubahan Rekomendasi WHO pada penggunaan uji LF-LAM untuk diagnosis dan skrining TB aktif dengan HIV	50
4. Tabel 4. Definisi operasional	61
5. Tabel 5. Uji komparatif LF-LAM terhadap Xpert MTB/RIF	65
6. Tabel 6. Gambaran karakteristik subjek penelitian	68
7. Tabel 7. Distribusi diagnosis TB paru pada malnutrisi berdasarkan pemeriksaan LF-LAM TB terhadap Xpert MTB/Rif	70
8. Tabel 8. Tingkat positif LF-LAM TB dalam mendeteksi TB paru pada pasien dengan indeks masa tubuh rendah	71
9. Tabel 9. Tingkat positif Xpert MTB/Rif dalam mendeteksi TB paru pada pasien dengan indeks masa tubuh rendah	71
10. Tabel 10. Tingkat positif LF-LAM TB dalam mendeteksi TB paru pada pasien dengan hipoalbumin	72
11. Tabel 11. Tingkat positif Xpert MTB/Rif dalam mendeteksi TB paru pada pasien dengan hipoalbumin	72
12. Tabel 12. Uji non parametrik (wilcoxon) LF-LAM dan Xpert MTB/Rif terhadap variabel univariat	73

DAFTAR SINGKATAN

BTA	Basil tahan asam
COVID-19	<i>Corona Virus Disease – 2019</i>
CTL	<i>Cytotoxic T-lymphocyte</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN- γ	<i>Interferon - gamma</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LF-LAM	<i>Lateral Flow Lipoarabinomannan</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAAT	<i>Nucleic acid amplification test</i>
NK Cell	<i>Natural killer cell</i>
ODHA	Orang dengan HIV-AIDS
POCT	<i>Point of care test</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RIF	Rifampicin
SDG	<i>Standard development goals</i>
TB	Tuberkulosis
TB RO	Tuberkulosis Resistan Obat
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor - alpha</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor - beta</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu tantangan utama dalam kesehatan global dan menjadi fokus dalam tujuan pembangunan berkelanjutan (*Sustainable Development Goals/SDGs*) di bidang kesehatan (WHO, 2024). Penyakit menular ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), yang bersifat tahan asam sehingga sering disebut sebagai basil tahan asam (BTA). Tuberkulosis termasuk dalam sepuluh besar penyebab kematian di dunia. Infeksi ini umumnya menyerang parenkim paru dan dikenal sebagai TB paru, tetapi juga dapat menyebar ke organ lain yang disebut TB ekstra paru. Tuberkulosis berisiko menimbulkan komplikasi yang memperburuk kondisi kesehatan, meningkatkan angka kesakitan dan kematian, serta berdampak negatif pada aspek sosial dan ekonomi penderitanya.(Alsayed, 2023).

Berdasarkan Laporan TB Global tahun 2024 oleh *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa pada tahun 2023 terdapat 8,2 juta kasus baru tuberkulosis di seluruh dunia, hal ini meningkat dari sebelumnya 7,5 juta kasus pada tahun 2022 sehingga menjadikan TB kembali sebagai penyebab kematian utama dari penyakit infeksius melampaui penyakit *corona virus disease-2019* (COVID-19). Hampir setengah dari orang yang menderita TB di dunia kesulitan untuk mendapatkan akses pengobatan dan temuan kasusnya tidak dilaporkan termasuk jumlah orang yang diberi pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat (WHO, 2024).

Penyakit tuberkulosis di Indonesia saat ini menempati peringkat ke-2 setelah India di dunia. Diperkirakan 10,8 juta orang menderita TB pada tahun

2023 di seluruh dunia dari sebelumnya 10,7 juta orang di tahun 2022 dengan sekitar 1,25 juta kematian disebabkan oleh TB dan angka kematian ini menurun dari 1,32 juta pada tahun 2022. Angka notifikasi kasus TB selama 2 tahun terakhir (2022-2023) meningkat tajam setelah mengalami pandemi COVID-19 selama periode 2019-2021 dengan jumlah kasus terdiagnosis TB yang turun jauh pada tahun 2020 yaitu penurunan global sebesar 18% menjadi 5,8 juta. Kasus TB tertinggi sepanjang sejarah pada tahun 2022 dan 2023 ini menunjukkan telah terjadi penundaan penegakan diagnosis sejumlah orang yang mengidap TB karena pandemi COVID-19 dan peningkatan jumlah keseluruhan orang yang mengidap penyakit TB (WHO, 2024).

Pada tahun 2023 diestimasi terdapat 1.060.000 kasus (385 per 100.000 penduduk) kasus TB baru terjadi di Indonesia dengan angka kematian akibat TB sebesar 144.000 per tahun termasuk pada kasus TB *human immunodeficiency virus* (TB-HIV) positif (WHO, 2024). Kasus TB-HIV secara nasional diperkirakan kejadiannya sebesar 24.000 kasus (9 per 100.000 penduduk). Meskipun banyak kemajuan yang telah dilakukan Indonesia, jumlah insidensi TB baru di negara ini masih menjadi permasalahan yang tidak kunjung terselesaikan sehingga menjadi tantangan terbesar yang membutuhkan peran serta semua pihak karena tingginya angka kesakitan dan kematian akibat penyakit ini (Kemenkes RI, 2019).

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) dalam profil kesehatan Indonesia tahun 2024, Provinsi Lampung memiliki *success rate* (SR) atau angka keberhasilan pengobatan seluruh kasus TB sebesar 96,4%, hal ini melampaui target SR yang ditetapkan Kemenkes RI yaitu 90%, sementara itu angka penemuan kasus TB atau *case detection rate* (CDR) di Provinsi Lampung masih sangat rendah yaitu hanya sebesar 57%, angka ini masih jauh dibawah target yang telah ditetapkan Kemenkes RI yaitu 90% (Kemenkes RI dan Dinkes Prov. Lampung 2024).

Angka CDR yang rendah di Provinsi Lampung menunjukkan masih banyak kasus TB yang belum ditemukan dan diobati secara dini, sehingga mengindikasikan penularan TB yang masih tinggi. Permasalahan kasus TB di

provinsi Lampung membutuhkan peran serta semua pihak dalam menerapkan berbagai strategi mulai dari deteksi dini dan telusur kasus TB, pemeriksaan yang cepat dan akurat menggunakan pemeriksaan mikroskopis atau dengan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) Xpert MTB/RIF menggunakan spesimen sputum (dahak) sampai pada pengobatan, pengawasan minum obat dan pelaporan (ISTC, 2015).

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF dalam upaya deteksi dini dan penegakkan diagnosis dengan menggunakan spesimen sputum memiliki kemampuan deteksi yang lebih baik dibandingkan analisis mikroskopis bakteri tahan asam (BTA). Spesifisitas dan sensitifitas Xpert MTB/Rif dibandingkan BTA yaitu sebesar 99% berbanding 31% dan durasi pemeriksaan yang hanya membutuhkan waktu 2-3 jam. Akan tetapi pemeriksaan ini membutuhkan spesimen dahak yang berkualitas baik (mukopurulen atau purulen) dengan volume yang cukup 3-5cc dan mesin Xpert yang membutuhkan perawatan yang sensitif terhadap debu dan guncangan (PDPI 2021, Cepheid 2019 dan Pramana dkk, 2021).

Penegakkan diagnosis TB Paru secara mikrobiologis umumnya dilakukan pada spesimen dahak, baik menggunakan pemeriksaan mikroskopis BTA dibawah mikroskop maupun yang lebih baru saat ini yaitu tes cepat molekuler Xpert MTB/RIF. Akan tetapi tes berbasis sputum memiliki beberapa keterbatasan seperti pasien dapat mengalami kesulitan untuk mengekspektoransi dahak terutama pada mereka dengan malnutrisi dan koinfeksi HIV lanjut, selain itu tes berbasis dahak tidak dapat mendeteksi TB ekstrapulmonal tanpa ada keterlibatan paru (Ricks dkk, 2020). Hal ini telah mendorong peningkatan penelitian terhadap pengembangan alat diagnostik berbasis non-sputum seperti dengan menggunakan spesimen urin dalam penegakan TB paru (Lawn, 2016).

Pemeriksaan antigen pada penyakit tuberkulosis dengan menggunakan spesimen urin memiliki banyak keuntungan yaitu lebih minimal invasif dibandingkan spesimen dahak, pengaturan ruang pemeriksaan yang lebih sederhana, risiko paparan dan infeksi yang lebih rendah terhadap petugas pemeriksa serta dapat mendeteksi TB ekstrapulmoner melalui kuman *Mtb* yang tersirkulasi.(Lawn, 2016). Uji ini bertujuan untuk mendeteksi antigen *lipoarabinomannan* (LAM) yang merupakan bagian dari dinding sel mikobakteri (Ricks dkk, 2020).

Alere Determine Lateral Flow Lipoarabinomannan TB Antigen (LF-LAM) adalah alat diagnostik berbasis urin yang tersedia secara komersial untuk TB saat ini namun belum tersedia secara luas di Indonesia. Tessema dkk menyatakan bahwa pemeriksaan LF-LAM memiliki kemampuan potensial dalam membantu diagnostik pasien tuberkulosis yang memiliki berat badan kurang dengan spesifisitas sebesar 82.7% (Tessema dkk, 2016). Uji LF-LAM yang tidak mahal dengan waktu pemeriksaan 25 menit dan membutuhkan sampel urine 60 µl adalah pemeriksaan yang cukup sederhana untuk digunakan sebagai tes skrining pada pasien dengan TB klinis berat terutama koinfeksi HIV dan mereka yang disertai gizi buruk atau malnutrisi sehingga dapat menjadi salah satu pilihan alternatif saat ini (WHO, 2019).

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. H. Abdul Moeloek merupakan pusat rujukan utama di provinsi Lampung untuk penanganan pasien tuberkulosis dengan penyulit seperti TB resistan obat, TB dengan kasus berat dan malnutrisi serta TB koinfeksi HIV (Profil RSAM, 2020). Saat ini penelitian terkait uji sensitifitas dan spesifisitas LF-LAM sebagai metode pemeriksaan penunjang untuk diagnosis Tuberkulosis koinfeksi HIV di Indonesia masih sedikit dan untuk penegakan diagnosis Tuberkulosis non HIV dengan malnutrisi belum pernah dilakukan. Dari uraian diatas maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk menganalisis secara komparatif pemeriksaan LF-LAM TB dibandingkan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti yaitu sebagai berikut :

“Bagaimana analisis komparatif pemeriksaan *Lateral Flow Lipoarabinomanan* (LF-LAM) dibandingkan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2024 ?”

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis secara komparatif pemeriksaan LF-LAM TB dibandingkan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Diketahui karakteristik demografi pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.
2. Diketahui nilai tingkat positif LF-LAM TB pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.
3. Diketahui nilai tingkat positif Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.
4. Diketahui nilai signifikansi secara komparatif LF-LAM TB dibandingkan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.
5. Diketahui nilai signifikansi LF-LAM TB dibandingkan Xpert MTB/RIF pada kondisi karakteristik pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran, khususnya dalam perkembangan teknologi alat diagnostik yang semakin inovatif. Selain itu penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi peningkatan kualitas deteksi dini penyakit Tuberkulosis. Melalui pengembangan analisis pemeriksaan LF-LAM TB pada pasien terduga Tuberkulosis dengan malnutrisi, diharapkan metode diagnostik yang digunakan menjadi lebih efektif dan efisien serta dapat membantu tenaga medis dalam upaya deteksi dini tuberkulosis yang lebih cepat dan tepat. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya dalam upaya meningkatkan keakuratan diagnosis dan pengendalian penyebaran penyakit Tuberkulosis khususnya di Indonesia.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi institusi pendidikan dapat menjadi masukan, menambah ilmu pengetahuan dan dasar pengembangan penelitian selanjutnya di bidang metode diagnostik tuberkulosis khususnya di lingkungan Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis (PPDS) Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Bagi institusi Rumah Sakit, khususnya RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dapat menjadi masukan sebagai landasan atau bahan pertimbangan dalam pengembangan layanan pada metode pemeriksaan untuk diagnostik Tuberkulosis.
3. Bagi masyarakat dapat memberikan informasi pengetahuan terkait metode diagnostik tuberkulosis terbaru yang saat ini sedang terus dikembangkan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. TUBERKULOSIS

2.1.1. Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh mikroorganisme yang disebut *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (PDPI, 2021). Berdasarkan organ yang terinfeksi dibagi menjadi 2 yaitu :

1. TB paru adalah Tb yang berlokasi di parenkim (jaringan) paru. TB Paru merupakan lokasi infeksi Mtb yang paling sering dan diperkirakan sekitar 80% dari seluruh kasus kejadian Tuberkulosis.
2. TB ekstra paru adalah TB yang mempengaruhi organ selain paru, paling sering di pleura, kelenjar getah bening, tulang belakang, persendian, saluran genitourinari, sistem saraf, abdomen dan organ lainnya. Kasus TB ekstra paru hampir tidak pernah menular, kecuali jika mereka juga menderita TB paru. Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus TB ekstra paru diklasifikasikan sebagai pasien TB paru (Kusmiati, 2019).

2.1.2. Etiologi

Pada Infeksi TB terdapat 5 bakteri yang berkaitan erat yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* dan *M. cannetii*. *M. tuberculosis* (Mtb) hingga saat ini merupakan bakteri yang paling sering ditemukan dan menular antar manusia melalui rute udara. *Mycobacterium tuberculosis* adalah kuman gram positif, bentuk batang, tidak berspora, tidak memiliki kapsul, pertumbuhannya lambat dan membelah diri setiap 18-24 jam. *Mycobacterium tuberculosis* berukuran 0,6 µm, tebal 0,3-0,6 µm dan

panjang 1-4 μm . Bakteri ini memiliki kemampuan menahan penghilangan warna oleh asam atau alkohol sehingga disebut juga sebagai basil tahan asam (BTA). *Mycobacterium tuberculosis* tidak tahan panas, sensitif terhadap sinar matahari dan akan mati pada suhu 6°C selama 15-20 menit. Biakan dapat mati jika terkena sinar matahari langsung selama 2 jam. Kuman ini dapat bertahan 20-30 jam di dalam dahak. Basil yang berada dalam percikan bahan dapat bertahan hidup 8-10 hari. Biakan basil ini dalam suhu kamar dapat hidup 6-8 bulan dan dapat disimpan dalam lemari dengan suhu 20°C selama 2 tahun (Lissa, 2017).

Basil tuberkulosis Secara mikroskopis berbentuk batang lurus dan tipis. Komponen utama penyusun dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* adalah terdiri dari asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waxes*), trehalosa dimikolat atau disebut juga *cord factor* dan mycobacterial sulfolipids yang mengambil peranan dalam virulensi (Lissa, 2017). Selain itu dinding sel Mtb juga memiliki unsur lain yaitu polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks inilah yang membuat Mtb bersifat tahan asam. (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021) Mikobakteri tidak dapat dimasukkan ke dalam kelompok bakteri gram-positif maupun gram-negatif. Ketika diwarnai dengan pewarnaan dasar bakteri tersebut tidak dapat dihilangkan warnanya oleh alkohol kecuali dengan iodin. Sifat tahan asam Mtb bergantung kepada integritas selubung lilin (PDPI, 2021).

Pewarnaan teknik Ziehl-Neelsen dilakukan untuk identifikasi bakteri tahan asam. Pada apusan sputum atau potongan jaringan, mikobakteri dapat terlihat dengan warna kuning-oranye fluoresens setelah diwarnai dengan pewarnaan fluorokrom (auramine, rhodamine) (Lissa, 2017). Media kultur terdapat dua jenis yaitu sebagai kultur primer mikobakterium dengan media padat maupun cair. Media padat seperti *Lowenstein-Jensen* (LJ) dan *Middlebrook* 7H10 dan 7H11, sementara media cair seperti *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) dan *Middlebrook* 7H9. Penggunaan kedua jenis media ini dalam kultur memungkinkan isolasi yang lebih efektif dan identifikasi yang lebih cepat serta akurat terhadap mikobakterium patogen (Lissa, 2017).

2.1.3. Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan salah satu dari penyebab utama kematian di dunia akibat suatu agen infeksius. Berdasarkan laporan global tuberkulosis WHO tahun 2024 diperkirakan 10,8 juta orang menderita TB pada tahun 2023 di seluruh dunia dari sebelumnya 10,7 juta orang di tahun 2022 dengan 1,25 juta kematian disebabkan oleh TB pada tahun 2023 yang angka kematian ini menurun dari 1,32 juta pada tahun 2022. Angka kejadian kasus TB selama 2 tahun terakhir (2022-2023) meningkat tajam setelah mengalami pandemi COVID-19 selama periode 2019-2021. Kasus TB tertinggi sepanjang sejarah pada tahun 2022 dan 2023 ini menunjukkan telah terjadi penundaan penegakan diagnosis pada orang yang mengidap TB karena pandemi COVID-19 dan peningkatan jumlah keseluruhan pengidap penyakit TB (WHO, 2024).

Penyakit tuberkulosis menempati sepuluh besar penyebab kematian dan merupakan penyakit menular penyebab kematian kedua setelah COVID-19 di dunia. (*Tuberculosis*, no date) Pada tahun 2023 dari sekitar 10.8 juta orang yang menderita tuberkulosis terdapat jenis kelamin laki-laki sebanyak 6 juta, perempuan sebanyak 3,6 juta dan anak-anak 1,2 juta. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total kasus TB di seluruh dunia, dengan India sebagai negara teratas untuk jumlah kasus TB diikuti oleh Indonesia, China, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Congo (WHO, 2024).

Penyakit tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2023 diestimasi terdapat 1.060.000 kasus (385 per 100.000 penduduk) kasus TB baru terjadi di Indonesia dengan angka kematian akibat TB sebesar 144.000 per tahun termasuk pada kasus TB *human immunodeficiency virus* (TB-HIV) positif (WHO, 2024). Kasus TB-HIV secara nasional diperkirakan terjadiannya sebesar 36.000 kasus (14 per 100.000 penduduk). Jumlah kasus TB-RO diperkirakan sejumlah 24.000 kasus dari pasien TB paru yang dilaporkan berasal dari 2.4% kasus baru dan 13% kasus pengobatan ulang. (Kementerian Kesehatan RI, 2019) Kasus TB yang mengalami peningkatan dari tahun ke tahun membutuhkan perhatian serius dan kerjasama seluruh pihak dalam mengeradikasi TB di Indonesia (WHO, 2024).

2.1.4. Patofisiologi

Tempat masuk kuman *Mycobacterium tuberculosis* bisa melalui saluran pernafasan, saluran pencernaan dan luka terbuka di kulit. Penularan TB yang paling sering adalah melalui infeksi saluran pernafasan atau *airborne infection* dari penderita TB aktif yang mengalami batuk atau bersin (Schwander, 2021). Satu batuk pada penderita tuberkulosis paru dapat melepaskan hingga 3.500 percik basil dan satu kali bersin dapat memproduksi hingga 1.000.000 percik basil. Patogenesis TB secara garis besar mengalami empat tahap yaitu terinhalasi kuman Mtb, munculnya sel inflamasi, kontrol proliferasi kuman Mtb, tuberkulosis post primer. Paru merupakan celah masuk kuman lebih dari 98% kasus infeksi TB. (Alsayed, 2023).

Kuman TB dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup dapat mencapai alveolus karena ukurannya yang sangat kecil. Masuknya *Mycobacterium tuberculosis* ini akan segera diatasi oleh mekanisme imunologis non spesifik. Makrofag alveolus akan menfagosit Mtb dan umumnya sanggup menghancurkan sebagian besar Mtb. Akan tetapi pada sebagian kecil kasus makrofag tidak mampu menghancurkan Mtb dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag. *Mycobacterium tuberculosis* dalam makrofag yang terus berkembang biak akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut. Lokasi pertama koloni kuman di jaringan paru disebut fokus primer Gohn (Werdhani, 2014).

Fokus primer Mtb menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi fokus primer. Penyebaran Mtb menyebabkan terjadi inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Fokus primer terletak di lobus paru bawah atau tengah, kelenjar limfe yang akan terlibat adalah kelenjar limfe parahilus sedangkan jika fokus primer terletak di apeks paru maka yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Kompleks primer merupakan gabungan antara fokus primer, kelenjar limfe regional yang membesar (limfadenitis) dan saluran limfe yang meradang (limfangitis) (PDPI, 2021).

Waktu yang diperlukan sejak masuknya Mtb hingga terbentuk kompleks primer disebut sebagai masa inkubasi TB, biasanya berlangsung dalam waktu 4-8 minggu dengan rentang waktu antara 2-12 minggu. Dalam masa inkubasi kuman tumbuh hingga mencapai jumlah 10^3 - 10^4 dan merupakan jumlah yang cukup untuk merangsang respons imunitas seluler. Selama proses awal infeksi terjadi pertumbuhan logaritmik Mtb sehingga jaringan tubuh tersensitisasi terhadap tuberkulin. Pada saat terbentuknya kompleks primer ini infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi dan ditandai oleh terbentuknya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein yaitu timbulnya respons positif pada uji tuberkulin atau *tuberculin skin test* (TST) (Schwander, 2021).

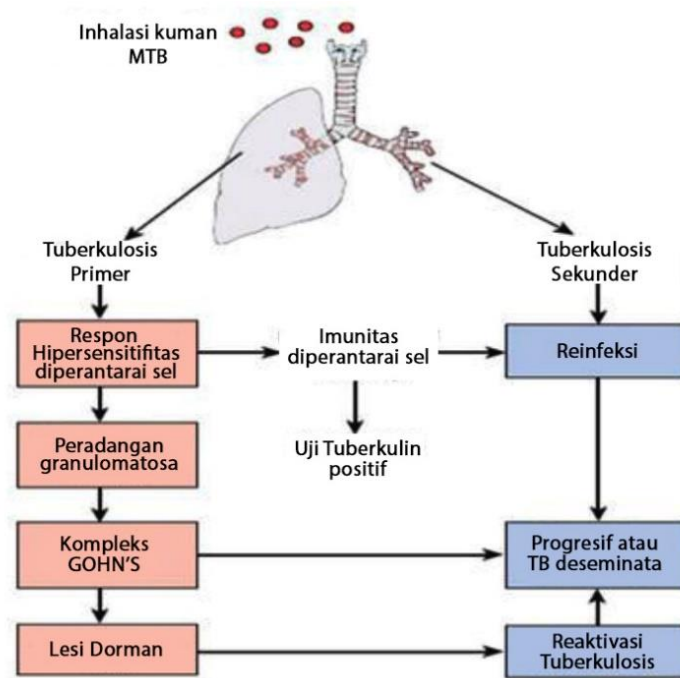
Selama masa inkubasi hasil uji tuberkulin masih negatif. Setelah kompleks primer terbentuk maka selanjutnya imunitas seluler tubuh terhadap TB juga akan terbentuk. Pada sebagian besar individu dengan sistem imun yang baik maka imunitas seluler yang berkembang akan menghentikan proliferasi Mtb. Akan tetapi sejumlah kecil Mtb dapat tetap hidup dalam granuloma. Setelah imunitas seluler terbentuk selanjutnya fokus primer di jaringan paru mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau kalsifikasi setelah mengalami nekrosis perkijuan dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis dan enkapsulasi akan tetapi penyembuhannya biasanya tidak sesempurna fokus primer di jaringan paru. (Schwander, 2021).

Fokus primer di paru dapat membesar dan menyebabkan pneumonitis atau pleuritis fokal. Jika terjadi nekrosis perkijuan yang berat maka bagian tengah lesi akan mencair dan keluar melalui bronkus sehingga meninggalkan rongga di jaringan paru (kavitas). Kelenjar limfe hilus atau paratrakea yang mulanya berukuran normal saat awal infeksi akan membesar karena reaksi inflamasi yang berlanjut. Bronkus dapat terganggu dan terjadi obstruksi parsial pada bronkus akibat tekanan eksternal sehingga dapat menyebabkan ateletaksis. Kelenjar yang mengalami inflamasi dan nekrosis perkijuan dapat merusak dan menimbulkan erosi dinding bronkus sehingga menyebabkan TB endobronkial atau membentuk fistula (PDPI, 2021).

Jaringan perkejuan dapat menimbulkan obstruksi komplrit pada bronkus sehingga menyebabkan gabungan pneumonitis dan ateletaksis, yang sering disebut sebagai lesi kolaps segmental. Selama masa inkubasi sebelum terbentuk imunitas seluler dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Pada penyebaran limfogen, kuman menyebar ke kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer. Sedangkan pada penyebaran hematogen kuman TB masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Proses penyebaran hematogen ini menyebabkan TB disebut sebagai penyakit sistemik dan penyebaran yang paling sering terjadi adalah dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (*occult hamatogenic spread*). Melalui cara ini kuman TB menyebar secara sporadik dan sedikit demi sedikit sehingga tidak menimbulkan gejala klinis (Lissa, 2017).

Kuman TB kemudian mencapai berbagai organ di seluruh tubuh. Organ yang biasanya dituju adalah organ yang mempunyai vaskularisasi baik misalnya otak, tulang, ginjal dan paru, terutama apeks paru atau lobus atas paru. Di berbagai lokasi tersebut kuman TB akan bereplikasi dan membentuk koloni kuman sebelum terbentuk imunitas seluler yang akan membatasi pertumbuhannya. Di dalam koloni tersebut dan kemudian dibatasi pertumbuhannya oleh imunitas seluler, kuman tetap hidup dalam bentuk dorman. Fokus ini disebut fokus simon dan umumnya tidak berlanjut menjadi penyakit tetapi berpotensi untuk menjadi fokus reaktivasi (PDPI, 2021).

Apabila daya tahan tubuh pejamu menurun maka fokus simon dapat mengalami reaktivasi kuman laten atau reinfeksi dan menjadi penyakit TB sekunder atau pasca primer yang dapat dilihat pada gambar 1. TB sekunder dapat menimbulkan keadaan patologis di organ terkait misalnya pada paru, meningen, tulang dan lain-lain sehingga muncul gejala klinis. Bentuk penyebaran hamatogen lainnya adalah penyebaran hematogenik generalisata akut (*acute generalized hamatogenic spread*). Pada bentuk ini kuman TB masuk dan beredar dalam darah ke seluruh tubuh. Hal ini dapat menyebabkan timbul manifestasi klinis penyakit TB secara akut yang disebut TB diseminata dan ini timbul dalam waktu 2-6 bulan setelah terjadi infeksi (Lissa, 2017).



Gambar 1. Patogenesis tuberkulosis primer dan sekunder (Lissa, 2017).

Tuberkulosis diseminata terjadi karena tidak adekuatnya sistem imun pejamu (host) dalam mengatasi infeksi TB. Salah satu bentuk TB diseminata adalah tuberkulosis milier yang merupakan hasil dari *acute generalized hematogenic spread* dengan jumlah kuman yang besar. Semua tuberkel yang dihasilkan melalui cara ini akan mempunyai ukuran yang lebih kurang sama. Istilah milier berasal dari gambaran lesi diseminata yang menyerupai butur padi-padian (*millet seed*). Secara patologi anatomis lesi ini berupa nodul kuning berukuran 1-3 mm yang secara histologi merupakan granuloma (Lissa, 2017).

Bentuk penyebaran hematogen yang jarang terjadi adalah *protracted hematogenic spread*. Bentuk penyebaran ini terjadi bila fokus perkijuan menyebar ke saluran vaskular di dekatnya sehingga sejumlah kuman TB akan masuk dan beredar di dalam darah. Secara klinis, sakit TB akibat penyebaran tipe ini tidak dapat dibedakan dengan *acute generalized hematogenic spread*. Orang dengan kondisi imun buruk lebih rentan mengalami penyakit TB aktif. Hal ini juga dapat terjadi pada kondisi medis lain yaitu saat sistem imun mengalami penekanan seperti pada kasus HIV, silikosis, diabetes melitus dan penggunaan kortikosteroid atau obat imunosupresan jangka panjang (CDC, 2017).

2.1.5. Immunopatogenesis

Droplet yang mengandung Mtb ditangkap oleh makrofag alveolar yang berfungsi sebagai pertahanan pertama paru. Makrofag alveolar akan melepaskan sitokin proinflamasi seperti interferon gamma (IFN- γ) yang akan menghambat pertumbuhan kuman Mtb dan menyebabkan terjadinya fusi lisosom. Kuman Mtb yang belum tereliminasi oleh mekanisme pertahanan awal makrofag alveolar dan sel dendritik akan merangsang pelepasan mediator imunitas seperti *tumor necrosis factor*-alpha (TNF- α), interleukin (IL)6, IL-12, IL-1 α , dan IL-1 β yang mengaktifasi makrofag untuk menginduksi pemusnahan kuman Mtb. Sebagai respon dari pelepasan IL-12 dan IL-1 β yang diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik maka sel *natural killer* (NK) mengaktifasi sel T *cluster of differentiation* 4+ (CD4+) dan (CD8+) untuk menghasilkan Interferon gamma (IFN- γ) (Schwander, 2021).

Efek lokal inflamasi paru terjadi karena rangsangan oleh proliferasi Mtb, sel inflamasi perifer termasuk sel monosit, neutrofil, dan sel dendritik yang dihasilkan oleh paru. Sel dendritik diaktifkan oleh jalur *toll like receptor* (TLR) dan sel monosit akan berdiferensiasi ke makrofag efektor yang akan menghasilkan substansi mikrobisidal termasuk TNF- α , yang berkontribusi pada pertumbuhan Mtb dan pembentukan granuloma. Fase selanjutnya yaitu terjadi penghambatan proliferasi dari kuman Mtb dengan pembentukan granuloma (Schwander, 2021).

Perangsangan sitokin akan menghasilkan makrofag untuk berdiferensiasi ke dalam sel epiteloid yang akan bergabung menjadi *giant cells* dan membentuk struktur granuloma yang terdiri dari agregasi sel T dan makrofag terinfeksi yang mengandung kuman Mtb untuk mencegah penyebaran. Sitokin proinflamasi yang memegang peranan penting dalam menjaga formasi dan stabilitas granuloma adalah IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, dan kemokin inflamasi yang dibutuhkan untuk pembentukan granuloma. Peran penting sitokin lainnya adalah untuk merekrut sel imun tambahan ke lokasi infeksi dan meningkatkan aktivitas fagositik makrofag dalam mengendalikan kuman Mtb (CDC, 2017).

Mekanisme pembentukan granuloma selanjutnya diikuti dengan pembentukan infeksi TB primer lokal yang menjadi stabil atau disebut juga infeksi laten tuberkulosis (ILTB). Pada kondisi ini sistem imun tubuh mampu menekan pertumbuhan Mtb, namun bakteri tetap berada dalam keadaan dorman di dalam tubuh tanpa menimbulkan gejala klinis. Jika sistem imun tetap kuat maka ILTB dapat bertahan selama bertahun-tahun tanpa berkembang menjadi penyakit aktif. Apabila kuman Mtb gagal dieliminasi akibat melemahnya sistem imun maka akan terjadi reaktivasi tuberkulosis pasca primer. Kondisi ini dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti malnutrisi, komorbid (misalnya diabetes melitus atau HIV/AIDS), serta penggunaan obat imunosupresif. Ketika reaktivasi terjadi, Mtb berkembang biak kembali menyebabkan peradangan hebat dan kerusakan jaringan paru. Selain itu reaktivasi ini mengakibatkan penyebaran infeksi ke bagian tubuh lain melalui sistem limfatik atau aliran darah, yang dikenal sebagai TB ekstrapulmoner. Gambar 2 menjelaskan imunopatogenesis tuberkulosis (Lissa, 2017).

2.1.6. Tuberkulosis Primer

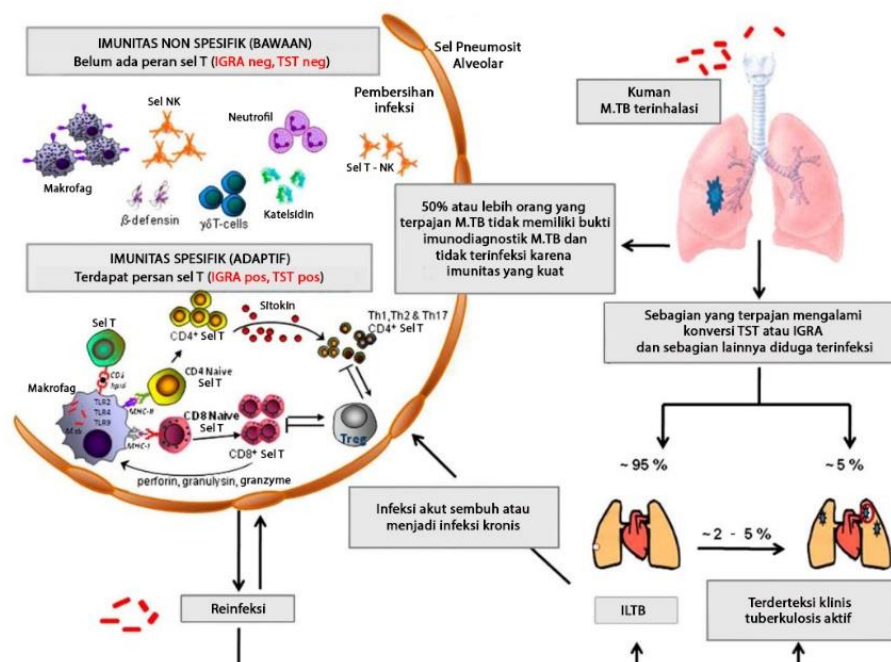
Daerah konsolidasi meradang di alveoli yang terinfeksi oleh Mtb akan membentuk sarang tuberkulosis kecil yang disebut fokus Ghon atau sarang primer. Sarang primer atau disebut juga afek primer akan membentuk kompleks primer bersama dengan limfangitis regional. Proses ini membutuhkan waktu 4-8 minggu dan nantinya dapat menjadi (Lissa, 2017) :

1. Sembuh tanpa meninggalkan bekas sama sekali (*restitution ad integrum*).
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas dan bakteri bersifat dormant (sarang Ghon, garis fibrotik)
3. Terjadi penyebaran dengan cara :
 - a. Perkontinuitatum yaitu menyebar ke daerah sekitarnya. Contohnya adalah epituberkulosis yang menyebabkan penekanan bronkus. Hal ini dapat menyebabkan atelektasis. Kuman tuberkulosis akan menjalar sepanjang bronkus yang mengalami obstruksi ke lobus paru yang mengalami atelektasis dan terjadilah peradang di lobus tersebut. Kejadian ini dikenal sebagai epituberkulosis (Lissa, 2017).

b. Bronkogen yaitu penyebaran kuman Mtb melalui saluran pernafasan baik di paru bersangkutan ataupun ke paru sebelahnya.

c. Hematogen dan limfogen yaitu penyebaran kuman Mtb melalui pembuluh darah dan limfe yang kemudian masuk sirkulasi.

Penyebaran ini tergantung dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi dari kuman tersebut. Komplikasi dari penyebaran ini dapat berakhir dengan sembuh dan meninggalkan sekuele atau disebut juga gejala klinis yang timbul akibat bekas TB (Lissa, 2017).



Gambar 2. Immunopatogenesis tuberkulosis (Schwander, 2021).

2.1.7. Tuberkulosis Pasca Primer

Tuberkulosis pasca primer merupakan pola penyakit yang terjadi pada host yang sebelumnya pernah tersensitisasi bakteri TB. Proses ini terjadi setelah periode laten yang membutuhkan waktu bulanan hingga tahunan setelah infeksi primer. Hal ini terjadi karena reaktivasi kuman laten atau reinfeksi. Reaktivasi terjadi ketika kuman Mtb dorman yang menetap di parenkim paru setelah infeksi primer mulai kembali bermultiplikasi. Hal ini dapat terjadi akibat respon dari melemahnya sistem imun host oleh karena infeksi HIV maupun kondisi malnutrisi (CDC, 2017).

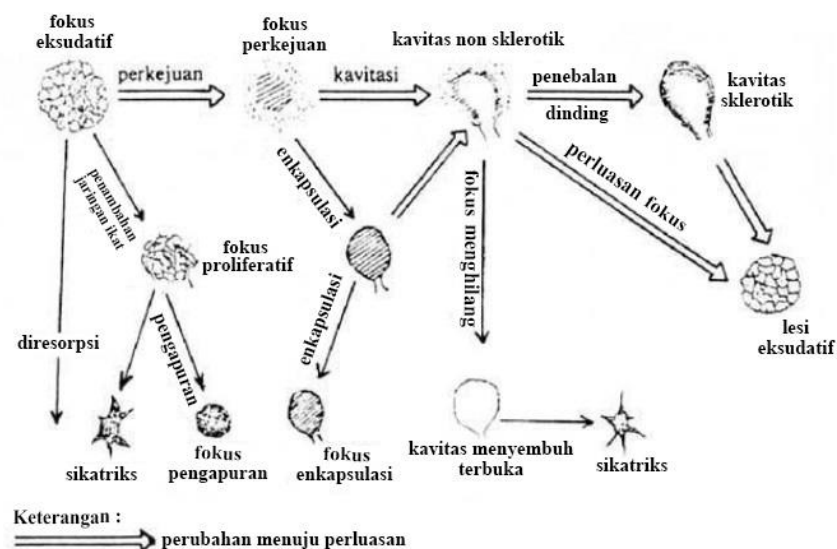
Reinfeksi terjadi ketika seorang yang pernah mengalami infeksi primer terpapar kembali oleh kontak dengan orang yang terinfeksi penyakit TB aktif. Dalam sebagian kecil kasus hal ini merupakan bagian dari proses infeksi primer. Setelah terjadi infeksi primer perkembangan cepat menjadi penyakit intra-torakal lebih sering terjadi pada anak dibanding pada orang dewasa. Foto toraks mungkin dapat memperlihatkan gambaran limfadenopati intratorakal dan infiltrat pada lapang paru. Tuberkulosis pasca primer biasanya mempengaruhi parenkim paru namun dapat juga melibatkan organ tubuh lain. Karakteristik dari TB paru pasca primer adalah ditemukan kavitas dan kerusakan paru yang luas. Pemeriksaan sputum biasanya menunjukkan hasil yang positif dan biasanya tidak ditemukan limfadenopati intratorakal (CDC, 2017).

Tuberkulosis paru pasca primer ditandai dengan timbulnya sarang kecil (ektasis) dini, umumnya terletak di segmen apikal lobus superior. Hal ini disebabkan oleh tekanan oksigen di daerah apeks paru lebih tinggi sehingga basil TB dapat berkembang lebih baik karena basil TB bersifat aerob. Sarang kecil ini awalnya membentuk suatu sarang eksudatif kecil. Sarang eksudat akan mengalami salah satu jalan seperti (Lissa, 2017) :

1. Sarang diresopsi kembali dan sembuh dengan tanpa cacat yang tertinggal.
2. Sarang meluas dan terjadi proses penyembuhan dengan pembentukan jaringan yang mengalami fibrosis. Jaringan fibrosis ini nantinya akan mengalami pengapuran dan akan sembuh dalam bentuk perkapuran.
3. Sarang eksudat akan meluas dan membentuk jaringan perkejuan (jaringan kaseosa) dan berakhir dengan pembentukan rongga atau kavitas. Kavitas awalnya berdinding tipis kemudian dindingnya akan mengalami penebalan sehingga disebut kaverne atau kavitas sklerotik (Lissa, 2017).

Kavitas sklerotik atau kaverne kemudian akan menjadi :

- Bertambah luas dan menyebabkan timbulnya sarang pneumoni yang baru. Sarang pneumoni yang baru terbentuk ini akan mengikuti alur perjalanan seperti yang disebutkan di atas.
- Memadat dan membungkus diri (enkapsulasi) dan disebut sebagai tuberkuloma. Tuberkuloma bisa mengapur dan menyembuh, tetapi bisa juga aktif kembali dengan mencair dan berubah menjadi kavitas lagi.
- Sembuh dan bersih disebut juga *open healed cavity* atau kavitas yang menyembuh dan membungkus diri lalu setelahnya menciut sehingga kelihatan seperti bintang (*stellate shaped*) (Lissa, 2017).



Gambar 3. Skema perkembangan sarang tuberkulosis pasca primer (Lissa, 2017).

Kaverne atau kavitas sklerotik dapat menyebabkan peradangan pada arteri yang terdapat di dinding kaverne. Peradangan arteri ini akan menimbulkan aneurisma yang disebut aneurisma dari Rasmussen pada arteri yang berasal dari cabang arteri pulmoner. Apabila aneurisma ini pecah maka akan dapat terjadi gejala batuk berdarah atau disebut juga hemoptisis. Hemoptisis dengan ekspektoransi volume darah sedikitnya 250-600ml atau bahkan lebih dari 600ml dalam 24 jam maka dikategorikan sebagai hemoptisis masif. Pada kondisi hemoptisis masif penderita dapat terjadi shock dan menyebabkan kematian (Lissa, 2017).

2.1.8. Faktor risiko tuberkulosis

Terdapat kelompok orang yang memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita penyakit TB yaitu sebagai berikut (Kemenkes RI, 2019) :

1. Orang dengan koinfeksi HIV positif, gizi buruk atau malnutrisi dan penyakit imunokompromais lain.
2. Orang yang mengonsumsi obat imunosupresan dalam jangka waktu lama.
3. Memiliki kebiasaan merokok
4. Mengonsumsi alkohol
5. Anak usia <5 tahun dan lansia
6. Memiliki kontak erat dengan orang yang memiliki TB aktif.
7. Berada di tempat dengan risiko tinggi terinfeksi tuberkulosis (seperti lembaga pelayaran, fasilitas perawatan jangka panjang)
8. Petugas kesehatan

2.1.9. Klasifikasi tuberkulosis Paru

1. Berdasarkan hasil pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) maka TB Paru diklasifikasikan menjadi (Kemenkes RI, 2019) :

a. Tuberkulosis paru BTA (+) adalah :

- Minimal satu dari dua spesimen dahak yang diperiksa SP (sewaktu-pagi) didapatkan hasil BTA positif.
- Pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan pemeriksaan foto torak menunjukkan gambaran TB aktif.
- Pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan didapatkan positif pada hasil biakan

b. Tuberkulosis paru BTA negatif adalah :

- Hasil pemeriksaan spesimen dahak 2x menunjukkan BTA negatif tetapi klinis dan gambaran foto torak menunjukkan TB aktif.
- Hasil pemeriksaan dahak 2x menunjukkan BTA negatif namun hasil biakan positif

2. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan yaitu :

a. **Kasus baru**

Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mengonsumsi OAT sebelumnya atau riwayat mendapatkan OAT <1 bulan (<28 dosis bila memakai obat program). Pasien dengan status kasus baru memerlukan perhatian khusus untuk memastikan pengobatan dimulai tepat waktu, teratur dan dalam pengawasan yang memadai agar tingkat kesembuhan dapat tercapai dan mencegah kejadian resistensi obat. Sementara kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya yaitu pasien yang pernah mendapatkan OAT 30 hari atau lebih (≥ 28 dosis bila memakai obat program) dan termasuk kasus di bawah ini (Kemenkes RI, 2019).

b. **Kasus kambuh (relaps)**

Kasus kambuh adalah pasien yang sebelumnya pernah mengonsumsi OAT kemudian dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap pada akhir pengobatan dan saat ini ditegakkan diagnosis episode kasus TB kembali (karena reaktivasi atau episode baru yang disebabkan reinfeksi). Bila curiga lesi aktif kembali berdasarkan munculnya perubahan pada hasil gambaran radiologi maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan yaitu infeksi sekunder, infeksi jamur atau TB paru kambuh (Lissa, 2017).

c. **Kasus pengobatan gagal**

Kasus gagal pengobatan adalah kondisi pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis atau mikrobiologis selama menjalani pengobatan, meskipun telah diberikan regimen obat sesuai dengan pedoman yang berlaku. Dalam kasus TB istilah ini digunakan untuk menggambarkan pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif setelah awalnya negatif, meskipun telah menjalani pengobatan selama waktu yang diharapkan untuk mencapai kesembuhan (Kemenkes RI, 2019).

d. Kasus putus berobat (*loss to follow up*)

Kasus putus berobat adalah pasien yang pernah menelan OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut. Putus berobat memiliki konsekuensi serius termasuk risiko kekambuhan penyakit, perkembangan resistensi terhadap obat anti-TB misalnya TB resistan obat, serta peningkatan kemungkinan penularan infeksi kepada orang lain. Hal yang sangat penting bagi tenaga kesehatan adalah memantau kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan dan memberikan edukasi, dukungan serta intervensi yang diperlukan untuk mencegah kasus putus berobat (PDPI, 2021).

e. Kasus lalai berobat

Pasien yang sudah melakukan pengobatan OAT minimal 1 bulan dan berhenti mengkonsumsi selama dua minggu atau lebih, kemudian datang kembali untuk berobat. Umumnya pasien tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan spesimen dahak BTA positif. Kasus ini biasanya terjadi akibat berbagai alasan, seperti kurangnya pemahaman pasien tentang pentingnya pengobatan yang teratur, efek samping obat yang mengganggu, kendala ekonomi atau masalah akses ke fasilitas kesehatan (Lissa, 2017).

f. Kasus gagal

Kasus gagal pengobatan merupakan pasien BTA positif dan pada pemeriksaan spesimen dahak akhir bulan ke-5 hasil BTA masih tetap positif (tidak konversi) atau menjadi kembali positif pada satu bulan sebelum berakhir pengobatan. Kasus ini juga dapat didefinisikan sebagai pasien BTA negatif dengan gambaran radiologi positif dan menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan dan atau pada saat pemeriksaan radiologi ulang hasilnya menunjukkan gambaran perburukan (Lissa, 2017).

g. Kasus bekas TB

Hasil pemeriksaan dahak (ataupun biakan) secara mikroskopis menunjukkan hasil negatif dan gambaran radiologi paru menunjukkan hasil lesi TB inaktif serta gambaran radiologi serial menunjukkan gambaran yang menetap. Riwayat pemberian pengobatan OAT adekuat akan lebih mendukung (Alsayed, 2023). Bekas TB juga dapat merupakan kasus dengan hasil pemeriksaan radiologi yang menunjukkan gambaran yang meragukan terhadap lesi TB aktif, namun setelah mendapat pengobatan OAT selama dua bulan ternyata tidak ada perubahan pada gambaran radiologi. Kondisi ini menunjukkan bahwa lesi yang ada kemungkinan besar merupakan sisa kerusakan jaringan akibat infeksi sebelumnya, bukan manifestasi dari infeksi aktif yang sedang berlangsung (Lissa, 2017).

3. Klasifikasi hasil uji kepekaan obat dibagi menjadi dua yaitu TB sensitif obat (TB-SO) dan TB resistan obat (TB-RO) yang dibagi lagi menjadi :
 - a) Monoresistan : bakteri resisten terhadap salah satu OAT lini pertama.
 - b) Resistan Rifampisin (TB RR) : *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain.
 - c) Poliresistan : bakteri resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama, namun tidak Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) bersamaan.
 - d) *Multi drug resistant* (TB-MDR) : resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan dengan atau tanpa diikuti resistensi terhadap OAT lini pertama lainnya.
 - e) *Pre extensively drug resistant* (TB Pre-XDR) : memenuhi kriteria TB MDR dan resistan terhadap minimal satu fluorokuinolon
 - f) *Extensively drug resistant* (TB XDR) : adalah TB MDR + resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon + salah satu dari OAT grup A (levofloksasin, bedakuilin, atau linezolid) (PDPI, 2021).

2.1.10. Gambaran klinis

Gejala klinis dari penyakit TB paru seringkali tidak memiliki suatu gambaran yang khas. Gejala yang timbul sangat bervariasi mulai dari suatu penyakit yang tidak menunjukkan gejala sampai pada bentuk penyakit dengan gejala sangat terlihat. Gejala TB paru dapat muncul dalam berbagai bentuk, mulai dari tanpa gejala atau asimtomatik, hingga gejala yang sangat mencolok dan berat. Gejala yang dijumpai dapat berupa akut, sub akut, tetapi lebih sering menahun dan terdapat gejala respiratorik maupun gejala sistemik (CDC, 2017).

a. Gejala respiratorik

1. Batuk

Gejala yang timbul paling dini adalah batuk. Batuk juga merupakan gangguan yang paling sering dikeluhkan. Biasanya penderita akan mengeluhkan terdapat sekret saat bangun pagi hari yang terkumpul pada waktu penderita tidur (Lissa, 2017). Bila hal ini terus berlanjut sekret yang dikeluarkan akan semakin banyak dan batuk menjadi lebih dalam sehingga mengganggu aktivitas penderita. Apabila yang terserang trakea atau bronkus, batuk akan terdengar sangat keras dan berulang-ulang. Apabila yang terserang laring batuk terdengar sebagai *hollow sounding cough* yaitu batuk tanpa tenaga yang disertai suara serak. Biasanya batuk sudah dialami ≥ 2 minggu (Alsayed, 2023).

2. Dahak

Dahak pada awalnya dapat berupa mukoid dan jumlahnya sedikit kemudian seiring berjalan waktu dahak akan menjadi mukopurulen (kuning atau kuning kehijauan) sampai purulen. Dahak merupakan salah satu tanda khas yang sering ditemukan pada penderita TB terutama pada pasien dengan fase aktif penyakit. Karakteristik dahak dapat memberikan petunjuk penting tentang keberadaan infeksi tuberkulosis karena dahak merupakan salah satu spesimen penting dalam penegakan diagnosis TB dan tahap penyakit (Alsayed, 2023).

3. Batuk darah

Darah yang dikeluarkan oleh penderita saat mengalami batuk darah dapat berupa garis darah, bercak darah, gumpalan darah atau darah segar dalam jumlah yang banyak (*profuse*). Batuk darah bukan merupakan *initial symptom* atau tanda permulaan dari TB karena batuk darah merupakan tanda terjadinya eksavasasi dan ulserasi pada pembuluh darah yang berada di dinding kavitas dan menandakan proses TB lanjut. Batuk darah masif terjadi apabila terjadi ruptur aneurisma *rasmussen* pada dinding kavitas atau terdapat perdarahan yang berasal dari bronkiektasis atau terdapat ulserasi trakeobronkial. Keadaan ini bersifat gawat darurat dan dapat berujung pada kematian akibat terjadi obstruksi saluran napas oleh komponen bekuan darah (Lissa, 2017).

4. Nyeri dada

Nyeri dada pada penyakit TB termasuk nyeri pleuritik (tajam dan seperti ditusuk) dapat dirasakan hilang timbul akibat batuk atau bernapas dalam. Bila nyeri bertambah berat berarti telah terjadi pleuritis luas. Nyeri pleuritis dapat dirasakan di daerah aksilla, ujung scapula, atau di tempat lainnya. Nyeri pleuritis adalah gejala yang signifikan dan sering kali menunjukkan keterlibatan pleura dalam proses penyakit. Penanganan yang tepat dapat membantu mengurangi gejala, mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Lissa, 2017).

5. Wheezing dan dispnea

Wheezing adalah suara pernapasan dengan frekuensi tinggi yang terdengar di akhir ekspirasi. *Wheezing* terjadi karena penyempitan lumen endobronkus yang disebabkan oleh karena penumpukkan sekret, bronkostenosis, peradangan, jaringan granulasi, ulserasi dan sebab lainnya. Sementara dispnea atau sesak napas merupakan tanda dari proses lanjut TB paru atau disebut juga *late symptom*. Dispnea terjadi karena restriksi dan obstruksi saluran pernapasan serta *loss of vascular bed*/vascular thrombosis yang dapat berakibat pada gangguan difusi, hipertensi pulmonal dan korpulmonal (PDPI, 2021).

b. Gejala Sistemik

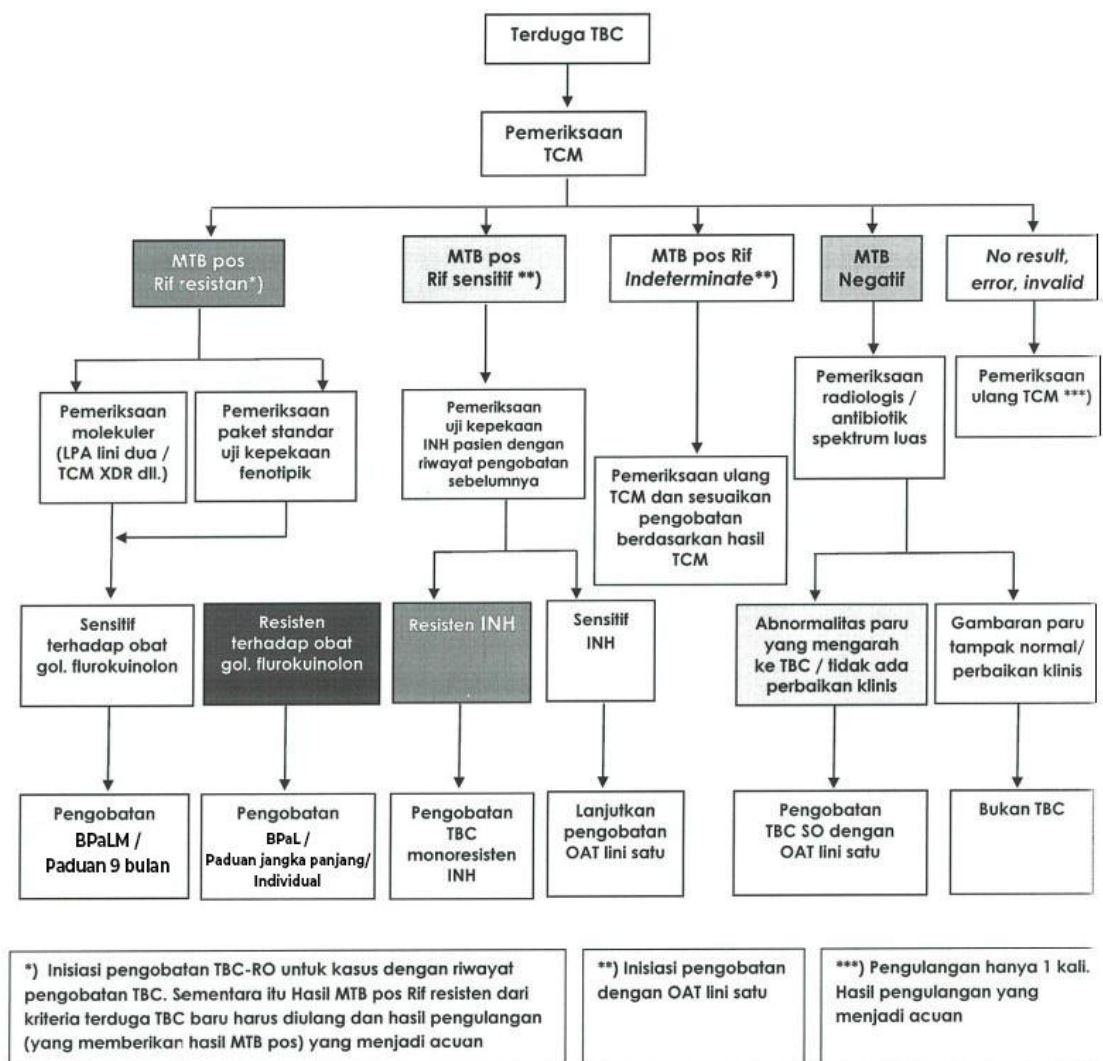
Demam merupakan gejala yang paling sering dijumpai pada gejala sistemik dari TB. Demam juga merupakan gejala paling penting. Biasanya suhu tubuh akan sedikit meningkat pada waktu siang ataupun sore hari. Suhu tubuh meningkat adalah tanda proses penyakit berkembang menjadi progresif (Lissa, 2017). Penderita TB dapat mengalami demam terutama apabila suhu tubuh naik dengan cepat tetapi tidak diikuti dengan pengeluaran panas (kalor) dengan kecepatan yang sama. Keringat malam merupakan gejala patognomonik untuk penyakit tuberkulosis. Keringat malam umumnya timbul apabila proses tuberkulosis telah lanjut. Hal ini dapat juga terjadi pada penderita dengan gangguan vasomotor (Alsayed, 2023).

Anoreksia dan penurunan berat badan merupakan manifestasi dari toksemia pada tuberkulosis yang timbul belakangan. Gejala ini sering dikeluhkan jika proses TB menjadi progresif (Lissa, 2017). Penderita TB juga dapat mengeluhkan lemah badan yang disebabkan oleh kerja berlebihan, kurang tidur, dan keadaan sehari-hari yang kurang menyenangkan. Gejala ini biasanya disertai oleh perubahan sikap dan temperamen (penderita menjadi mudah tersinggung), fokus perhatian penderita berkurang atau menurun pada pekerjaan, anak yang menjadi tidak aktif, atau penderita yang terlihat neurotik (PDPI, 2021).

Selain gejala tersebut diatas, perlu digali riwayat lain untuk menentukan faktor risiko seperti kontak erat dengan pasien TB, lingkungan tempat tinggal kumuh dan padat penduduk dan orang yang bekerja di lingkungan berisiko menimbulkan pajanan infeksi paru, misalnya tenaga kesehatan atau aktivis TB. Gejala tuberkulosis ekstra paru tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis tuberkulosis akan terjadi pembesaran yang lambat dan tidak nyeri dari kelenjar getah bening, pada meningitis tuberkulosis akan terlihat gejala meningitis, sementara pada pleuritis tuberkulosa terdapat gejala sesak napas dan kadang nyeri dada pada sisi yang rongga pleuranya terdapat cairan (Alsayed, 2023).

2.1.11. Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis dilakukan beberapa tahapan dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan bakteriologis seperti tes cepat molekular (TCM) *Xpert MTB/Rif* dengan spesimen sputum atau dahak, pencitraan radiologi seperti foto thorak dan CT Scan thorak serta pemeriksaan penunjang lainnya (CDC, 2017). Melalui anamnesis dapat kita ketahui gejala-gejala klinis apa saja yang dialami oleh pasien. Dari gejala klinis kita dapat juga membuat diagnosis banding dari tuberkulosis (PDPI, 2021).



Gambar 4. Alur penegakkan diagnosis tuberkulosis (Kemenkes RI, 2023).

2.1.12. Pemeriksaan fisis

Kelainan pemeriksaan fisis pada penderita tuberkulosis paru umumnya terletak pada paru. Kelainan yang didapat tergantung dari luas kelainan struktur paru. Awal perkembangan penyakit umumnya tidak ditemukan kelainan. Gejala yang paling sering pada TB paru adalah batuk kronis. Batuk biasanya berdahak dan terkadang bercampur darah. Gejala konstitusional seperti demam, penurunan berat badan, limfadenopati dan keringat malam sering dilaporkan. Tuberkulosis ekstra paru dapat menyerang organ mana pun dan dapat memiliki gambaran klinis yang bervariasi (CDC, 2017). Pemeriksaan fisis bergantung pada organ yang terlibat. Pasien dapat mengalami krepitasi dan suara napas bronkial, terutama di lobus atas atau area yang terkena, yang mengindikasikan terdapat kavitas atau konsolidasi. Hal ini terjadi khususnya pada TB Paru. Sementara pemeriksaan fisis pada TB ekstra paru bervariasi dan dapat meliputi limfadenopati, lesi kulit, efusi pleura, defisit neurologis pada meningitis TB, penurunan kesadaran dan kolaps vertebra (CDC, 2017).

Tuberkulosis primer sering menyebabkan kekeruhan atau konsolidasi pada lapang paru bagian tengah dan bawah yang terkait dengan adenopati mediastinum. Sedangkan tuberkulosis sekunder biasanya melibatkan lobus atas, menyebabkan konsolidasi, pembentukan rongga atau kavitas atau jaringan parut fibrotik. Tuberkulosis paru aktif juga dapat mengakibatkan penyebaran tuberkel secara sistemik dan bermanifestasi sebagai TB milier, yang menyerupai lesi berbentuk millet pada foto radiografi dada. Tuberkulosis juga dapat menyebar ke organ luar paru menyebabkan TB ekstra paru seperti sebaran ke pleura, usus, tulang belakang atau sistem saraf pusat (meningitis TB). Pasien koinfeksi HIV dengan imunosupresi memiliki risiko lebih tinggi untuk TB ekstra paru (Talha NJ dkk, 2025).

2.1.13. Pemeriksaan bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis merupakan pemeriksaan standar baku yang digunakan untuk mendiagnosis TB (Alsayed, 2023).

a. Spesimen

Spesimen yang dipakai untuk pemeriksaan bakteriologis dalam kasus tuberkulosis adalah sputum segar, bilasan lambung, urin, cairan pleura, cairan serebrospinal, cairan sendi, bahan biopsy, darah atau bahan lain yang dicurigai (Lissa, 2017). Dahak yang diambil adalah dahak 2 kali yaitu sewaktu dan pagi (SP). Cara pengambilan dahak SP adalah sewaktu yaitu saat kunjungan dan pagi yaitu saat keesokan harinya pada saat mengantarkan dahak kembali atau dilakukan setiap pagi selama 2 hari berturut-turut. Jumlah kuman MTB >5.000 kuman per mililiter dahak dapat dilihat pada pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam (BTA) positif (Alsayed, 2023).

b. Cara pengumpulan dan pengiriman bahan

Cara pengambilan dahak yaitu sebanyak 2 kali dengan minimal satu kali dahak diambil pada pagi hari. Pengambilan dahak juga harus menggunakan dahak yang berkualitas yaitu volume 3-5ml dan purulen. Untuk pemeriksaan TCM maka pemeriksaan dahak cukup satu kali. Bahan pemeriksaan hasil biopsy jarum halus (BJH) dapat dibuat menjadi sediaan apus kering di gelas objek. Untuk kepentingan kultur dan uji kepekaan dapat ditambahkan NaCl 0.9% 3-5 ml sebelum dikirim ke laboratorium mikrobiologi dan patologi anatomi (PDPI, 2021).

c. Cara pemeriksaan dahak dan bahan lain

Pemeriksaan bakteriologi dari spesimen dahak dan bahan lain (cairan pleura, cairan cerebrospinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, BAL, urin, feses dan jaringan biopsy termasuk BJH) dapat dilakukan dengan cara mikroskopis maupun biakan. Pemeriksaan bakteriologi menggunakan metode mikroskopis dan biakan merupakan standar untuk mendiagnosis TB. Pemilihan spesimen dan metode bergantung pada lokasi infeksi. Selain itu pemeriksaan sensitivitas obat melalui biakan penting untuk

mendeteksi resistensi terhadap obat TB. Kombinasi beberapa metode dapat meningkatkan akurasi diagnosis, terutama pada kasus TB ekstraparu atau TB dengan BTA negatif (PDPI, 2021).

d. Pemeriksaan BTA mikroskopis

Pemeriksaan BTA mikroskopis dibagi 2 yaitu dengan menggunakan pewarnaan *Ziehl-Nielsen* maupun dengan mikroskopis fluoresens : *auramin-rhodamin*. Jika BTA secara mikroskopis ditemukan dalam spesimen maka ini menjadi bukti presumptif infeksi tuberkulosis. Interpretasi hasil dari pemeriksaan dahak sebanyak 2 kali dinyatakan BTA positif jika 2 kali positif atau 1 kali positif dengan 1 kali negatif, sementara BTA dikatakan negatif jika didapatkan 2 kali hasil pemeriksaan negatif. (Rossato Silva dkk, 2021).

Interpretasi pemeriksaan mikroskopik dibaca dengan skala IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) sesuai dengan rekomendasi WHO yaitu (PDPI, 2021) :

- a) Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapangan pandang = negatif
- b) Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang = dituliskan jumlah bakteri yang ditemukan (*scanty*)
- c) Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang = + (1+)
- d) Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang = ++ (2+)
- e) Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang = +++ (3+)

e. Pemeriksaan biakan bakteri TB (kultur)

Kultur sputum adalah **metode baku emas (*gold standard*)** dalam diagnosis TB paru yang melibatkan biakan bakteri MTB dalam media pertumbuhan padat seperti *Lowenstein-Jensen* (LJ) atau media cair *Mycobacteria Growth Indikator Tube* (MGIT). Mekanisme kerja kultur sputum bergantung pada kemampuan MTB untuk tumbuh dan berkembang biak dalam kondisi optimal. Prosedur pemeriksaan dimulai dengan pengumpulan sputum, dekontaminasi untuk menghilangkan flora

non-TB, inokulasi pada media kultur, dan inkubasi pada suhu 37°C selama beberapa minggu hingga koloni MTB tumbuh.(PDPI, 2021).

Kelebihan kultur sputum adalah sensitivitas tinggi, terutama untuk mendeteksi MTB dengan beban bakteri rendah, serta kemampuannya mengidentifikasi resistensi obat lebih luas melalui uji kepekaan obat (DST). Namun, kekurangannya adalah waktu yang lama (2-8 minggu untuk hasil positif), risiko kontaminasi, dan kebutuhan laboratorium dengan fasilitas *biosafety level 2* (BSL-2). False positif pada kultur sputum bisa terjadi akibat kontaminasi oleh *Mycobacterium non-tuberculosis* (NTM) atau kesalahan laboratorium. False negatif dapat terjadi jika jumlah MTB dalam sampel sangat rendah, pasien sudah menerima terapi anti-TB sebelumnya atau terjadi kontaminasi oleh mikroorganisme lain yang menghambat pertumbuhan MTB. Meskipun Xpert MTB/RIF lebih cepat, kultur sputum tetap menjadi metode referensi diagnosis TB terutama dalam kasus meragukan atau untuk pengujian resistensi yang lebih luas. (Rossato Silva dkk, 2021).

Media Lowenstein-Jensen

Media Lowenstein-Jensen (LJ) adalah media padat yang menggunakan media berbasis telur (*egg base*). Pemeriksaan ini dapat mendeteksi 10 – 1.000 kuman MTB/ml.(PDPI, 2021). Prosedur media padat LJ dimulai dengan pengumpulan sampel sputum dari pasien. Sampel kemudian dilakukan proses dekontaminasi menggunakan larutan NALC-NaOH (*N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide*) untuk membunuh bakteri non-TB yang dapat mengganggu pertumbuhan MTB. Setelah proses dekontaminasi, sampel dicuci dengan buffer fosfat untuk menghilangkan sisa bahan kimia yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri.(Pawar dkk, 2016).

Selanjutnya sampel diinokulasikan ke dalam tabung atau cawan yang mengandung media LJ, yang kaya akan nutrisi seperti telur, garam mineral, dan *malachite green* sebagai agen selektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri non-mikobakteri. Tabung kultur kemudian

diinkubasi pada suhu 37°C dalam kondisi aerob selama 6–8 minggu dengan pemantauan mingguan untuk mendeteksi pertumbuhan koloni MTB, yang khas berbentuk kasar, berwarna krem atau kekuningan, dan memiliki tekstur seperti kembang kol. Setelah koloni tumbuh, konfirmasi lebih lanjut dapat dilakukan dengan uji mikroskopis (Ziehl-Neelsen) dan uji biokimia atau molekuler untuk memastikan identitas MTB. (Pawar dkk, 2016).

Kelebihan metode kultur pada media LJ adalah sensitivitasnya yang tinggi, terutama untuk sampel dengan beban bakteri rendah, serta kemampuannya dalam mendeteksi keberadaan MTB yang masih hidup, sehingga berguna untuk uji kepekaan obat (*Drug Susceptibility Testing*). Selain itu, media LJ lebih murah dibandingkan media cair dan tidak memerlukan peralatan otomatis yang kompleks. Akan tetapi metode ini memiliki beberapa kekurangan yaitu waktu yang lama untuk mendapatkan hasil (hingga 8 minggu), risiko kontaminasi oleh bakteri lain selama proses inkubasi, serta memerlukan laboratorium dengan fasilitas biosafety level 2 (BSL-2) untuk mencegah risiko penyebaran infeksi. (Pawar dkk, 2016).

Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)

Pemeriksaan MGIT adalah metode deteksi Mtb dan uji resistensi obat dengan sistem berbasis media cair. Tabung MGIT mengandung fluorokrom sensitif oksigen yang menghasilkan fluoresensi saat bakteri tumbuh, sehingga memungkinkan deteksi dini TB. Pertumbuhan bakteri serta mikobakteri meningkatkan fluoresensi. Dalam kasus *M. tuberculosis*, pada saat positif, maka diperkirakan terdapat setidaknya 10⁵ – 10⁶ unit pembentuk pertumbuhan kuman (CFU) per ml media. Tabung MGIT mengandung 7 ml kaldu 7H9 *Middlebrook*. Untuk prosedur MGIT manual ditambahkan 0.5 ml suplemen pertumbuhan/pengayaan OADC (Oleat acid, albumin, dekstrosa, catalase) dan 0.1 ml campuran antibiotik PANTA (polimiksin b, amfoterisin b, nalidiksat asam, trimetropim, azlosilin) sebagai supresi pertumbuhan basil kontaminasi. (Tayyab dkk., 2018)

Pertumbuhan bakteri dipantau manual dengan sinar UV atau otomatis melalui BACTEC MGIT 960 yang mendeteksi fluoresensi setiap 60 menit. Jika dalam 42 hari tidak ada pertumbuhan, hasil dinyatakan negatif. Uji resistensi dilakukan dengan membandingkan pertumbuhan kuman dalam tabung tanpa obat (kontrol) dan tabung berisi obat. Jika bakteri tetap tumbuh, maka dinyatakan resistan, sedangkan jika terhambat, dianggap rentan. Metode MGIT lebih cepat dibandingkan media padat Lowenstein-Jensen (LJ), sehingga mempercepat diagnosis dan deteksi resistensi TB.(Frascella dkk, 2021).

Pemeriksaan biakan dengan media MGIT rata-rata memerlukan 21,2 hari (kisaran 4–53 hari), lebih cepat dibandingkan metode Lowenstein-Jensen, yang membutuhkan 40,4 hari (kisaran 30–56 hari). MGIT juga dianggap lebih praktis, mudah, dan cost-effective dalam membiakkan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Jika biakan menunjukkan pertumbuhan kuman, identifikasi spesies dilakukan dengan rapid test TB Ag MPT64. Hasil biakan positif dapat dilanjutkan dengan uji resistensi terhadap obat anti-TB (OAT) lini pertama dan kedua. (Tayyab dkk., 2018).

2.1.14. Pemeriksaan khusus

a. Tes Cepat Molekular (Xpert MTB/RIF)

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF atau disebut juga sebagai tes cepat molekular (TCM) adalah tes molekuler berbasis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang digunakan untuk mendeteksi MTB serta resistensi terhadap rifampisin (RIF) dalam waktu cepat. Mekanisme kerjanya melibatkan amplifikasi DNA spesifik MTB dan analisis keberadaan mutasi pada gen *rpoB*, yang berkaitan dengan resistensi rifampisin. Prosedur pemeriksaan dimulai dengan pencampuran sputum dengan reagen khusus untuk lisis bakteri dan pelepasan DNA. Campuran ini kemudian dimasukkan ke dalam cartridge yang secara otomatis dianalisis oleh mesin Xpert.(Tayyab dkk, 2018)

Pengujian Xpert MTB/RIF mencakup reagen untuk mendeteksi resistensi MTB-kompleks dan RIF dari sampel dahak. Terdapat kontrol pemrosesan sampel (SPC) dan kontrol pemeriksaan probe (PCC) di dalam kartrid. Kontrol pemrosesan sampel diperlukan dalam uji Xpert MTB/Rif untuk mengontrol pemrosesan bakteri target dan untuk memantau *inhibitor* dalam reaksi PCR, sementara kontrol pemeriksaan probe bertujuan untuk memverifikasi rehidrasi reagen, pengisian tabung PCR dalam kartrid, integritas probe, dan stabilitas pewarna. Uji ini mendeteksi resistensi kompleks MTB dan RIF secara bersamaan dengan mengamplifikasi urutan spesifik kompleks MTB dari gen *rpoB* yang diperiksa dengan lima sinyal molekuler (Sinyal A – E) untuk mutasi dalam wilayah penentu resistensi rifampin. Setiap sinyal molekuler diberi label dengan fluorofor yang berbeda. Nilai siklus maksimum atau *cycle threshold* (Ct) yang valid sebesar 39,0 untuk Sinyal A, B, dan C serta 36,0 untuk Sinyal D dan E yang ditetapkan untuk analisis data MTB/RIF.(Cepheid, 2019)

Kelebihan Xpert MTB/RIF adalah hasilnya cepat (sekitar 2 jam), memiliki sensitivitas mencapai 98,5% dan spesifisitas sebesar 98,8% terutama pada kasus TB dengan beban bakteri tinggi, serta dapat mendeteksi resistensi rifampisin secara langsung. Tes ini selain memiliki kelebihan juga terdapat kekurangan yaitu biaya yang relatif tinggi, keterbatasan dalam mendeteksi TB dengan beban bakteri rendah, serta kemungkinan hasil yang tidak valid akibat kontaminasi atau kesalahan teknis. False positif pada Xpert MTB/RIF dapat terjadi akibat kontaminasi sampel atau jika terdapat DNA MTB non-viabel dari infeksi TB lama. Sedangkan false negatif bisa disebabkan oleh jumlah bakteri yang terlalu sedikit dalam sampel, mutasi gen *rpoB* di luar area deteksi atau inhibisi PCR oleh bahan dalam sputum.(Tayyab dkk, 2018), (Rossato Silva dkk, 2021).

b. Pemeriksaan serologi, dengan berbagai metode:

– *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Teknik ini dapat mendeteksi respons ikatan antigen-antibodi. Salah satu jenis pemeriksaan ini adalah menggunakan *Alere Determine Lateral Flow Lipoarabinomannan TB Antigen* (LF-LAM) (WHO, 2019).

– *Immunochromatographic tuberculosis* (ICT)

Uji ICT dapat mendeteksi antibody *M. tuberculosis* dalam serum. Uji ICT menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma *M.tuberculosis* (Lissa, 2017).

c. Pemeriksaan molekular lainnya (PDPI, 2021) :

- MTBDRplus (uji kepekaan untuk R dan H) dan MTBDRsl (uji kepekaan untuk etambutol, aminoglikosida dan florokuinolon)
- *Molecular beacon testing* (uji kepekaan untuk R)
- *PCR-Based Methods of IS6110 Genotyping* dan *Spoligotyping*
- *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP)
- MIRU / VNTR Analysis dan PGRS RFLP
- *Genomic Deletion Analysis* maupun *Genoscholar* seperti :
 - PZA TB II (uji kepekaan untuk Z)
 - NTM+MDRTB II (uji kepekaan untuk identifikasi spesies *Mycobacterium* dan uji kepekaan H + R)
 - FQ+KM-TB II (uji kepekaan florokuinolon dan kanamisin)

d. Pemeriksaan penunjang lain

– Analisa cairan pleura

Pemeriksaan ini perlu dilakukan pada pasien yang mengalami efusi pleura. Sebagaimana diketahui bahwa tuberkulosis dapat juga bermanifestasi menyebabkan efusi pleura. Interpretasi hasil analisa yang mendukung diagnosis efusi pleura yang disebabkan kuman tuberkulosis adalah apabila uji rivalta positif dan kesan cairan eksudat. Lalu didapati sel limfosit dominan dan glukosa rendah pada analisa cairan pleura (Lissa, 2017).

– Pemeriksaan histopatologi jaringan

Bahan jaringan dapat diambil melalui biopsi atau otopsi. Biopsi dapat dilakukan dengan biopsi aspirasi yang menggunakan jarum halus pada kelenjar getah bening, biopsi pleura yang menggunakan torakoskopi atau jarum abram dan biopsi jaringan paru baik menggunakan prosedur biopsi transtorakal, biopsi jarum *core* maupun menggunakan prosedur bronkoskopi. Pemeriksaan histopatologi jaringan merupakan salah satu pemeriksaan yang penting terutama jika pemeriksaan penunjang lainnya sulit menemukan kuman TB ini (Rossato Silva dkk, 2021).

– Pemeriksaan darah

Pemeriksaan darah rutin tidak menjadi indikator yang spesifik pada kasus tuberkulosis. Laju endap darah (LED) pada jam pertama dan kedua dapat digunakan sebagai indikator proses penyembuhan pasien. Pemeriksaan kadar limfosit dalam darah juga kurang spesifik. Sehingga pemeriksaan darah menjadikannya sebagai pemeriksaan yang tidak sensitif dan tidak spesifik untuk infeksi TB namun dapat membantu klinisi dalam mengetahui komorbiditas yang menyertai (Lissa, 2017).

– Uji tuberkulin

Tes tuberkulin yang positif menunjukkan kalau seseorang telah terinfeksi tuberkulosis pada masa lalu. Uji tuberkulin tidak dapat menentukan apakah dalam kondisi penyakit TB aktif atau bersifat sebagai imunitas terhadap penyakit, sehingga uji tuberkulin ini tidak dapat digunakan sebagai penegakkan diagnosis tuberkulosis terutama pada dewasa. Orang yang melakukan tes tuberkulin dan hasilnya positif memiliki resiko untuk terjadi reaktivasi infeksi primer (PDPI, 2021).

2.1.15. Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan radiologi khususnya foto toraks merupakan pemeriksaan yang penting untuk menegakkan diagnosis TB (PDPI, 2021). Penggunaan foto toraks yang tepat dapat mendeteksi TB paru dini atau *early preclinical stage* untuk mencegah bentuk penyakit kronis dan pembentukan sekuel. Luas lesi pada foto toraks dapat terlihat apabila penderita terkena infeksi kuman TB sebanyak 10 mg. Kelainan foto toraks baru akan terlihat setelah 10 minggu pasca terinfeksi kuman TB. Foto toraks juga memiliki peran untuk menilai luas lesi serta komplikasi pada pasien dengan sputum BTA (+), sedangkan TB paru sputum BTA (-) dapat ditegakkan diagnosis dengan gejala klinis dan temuan foto toraks yang sesuai dengan TB (Rossato Silva dkk, 2021).

Pada akhir pengobatan TB pemeriksaan foto toraks memegang peranan sebagai penilai sekuele di paru dan pleura. Pemeriksaan foto toraks juga dapat dipakai sebagai penilaian kasus TB kambuh (PDPI, 2021). Foto toraks penderita yang telah menyelesaikan pengobatan TB menunjukkan gambaran lesi-lesi paru yang menghilang atau bisa juga menunjukkan lesi yang tidak aktif seperti fibrosis, kalsifikasi, atelektasis, ataupun penebalan pleura. Komplikasi TB misalnya bronkiektasis, jamur dan luluh paru dapat juga terlihat pada foto toraks (Rossato Silva dkk, 2021).

Diagnosis TB aktif berdasarkan temuan foto toraks yaitu :

1. Foto toraks normal hanya ditemukan pada 5% penderita TB paru pasca primer, sedangkan 95% penderita lainnya menunjukkan kelainan.
2. Foto toraks kasus TB paru dapat memperlihatkan minimal 1 dari 3 pola kelainan radiologi yaitu kelainan di apeks, kavitas atau terdapat nodul retikuler dengan sensitivitas 86% dan spesifitas 83%.
3. Pada foto toraks menunjukkan kelainan di apeks unilateral atau bilateral. Tidak semua kasus TB memiliki kavitas. Hanya 19-50% kasus yang memiliki kavitas. Kavitas TB umumnya berdinding tebal dan irregular. Apabila terdapat *free air-fluid* hal ini menunjukkan abses anaerob.
4. Penyebaran secara endobronkial dapat memberikan kelainan gambaran foto toraks berupa noduler yang berkelompok (Lissa, 2017).

American Thoracic Society (ATS) menyatakan bahwa luas proses yang tampak pada gambaran foto toraks dapat dibagi menjadi berikut :

1. Lesi minimal (*minimal lesion*)

Lesi minimal terjadi bila proses tuberkulosis paru hanya mengenai sebagian kecil dari satu ataupun dua paru dengan luas yang tidak melebihi volume paru yang terletak di chondrosternal junction dari iga kedua dan prosesus spinosus dari vertebra torakalis IV atau vertebra torakalis V dan tidak ditemukan kavitas. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan jaringan masih bersifat ringan. Kondisi ini sering kali ditemukan pada tahap awal infeksi atau pada pasien dengan imunitas tubuh yang cukup baik yaitu respons tubuh mampu membatasi penyebaran bakteri (Lewinsohn dkk, 2017).

2. Lesi sedang (*moderately advanced lesion*)

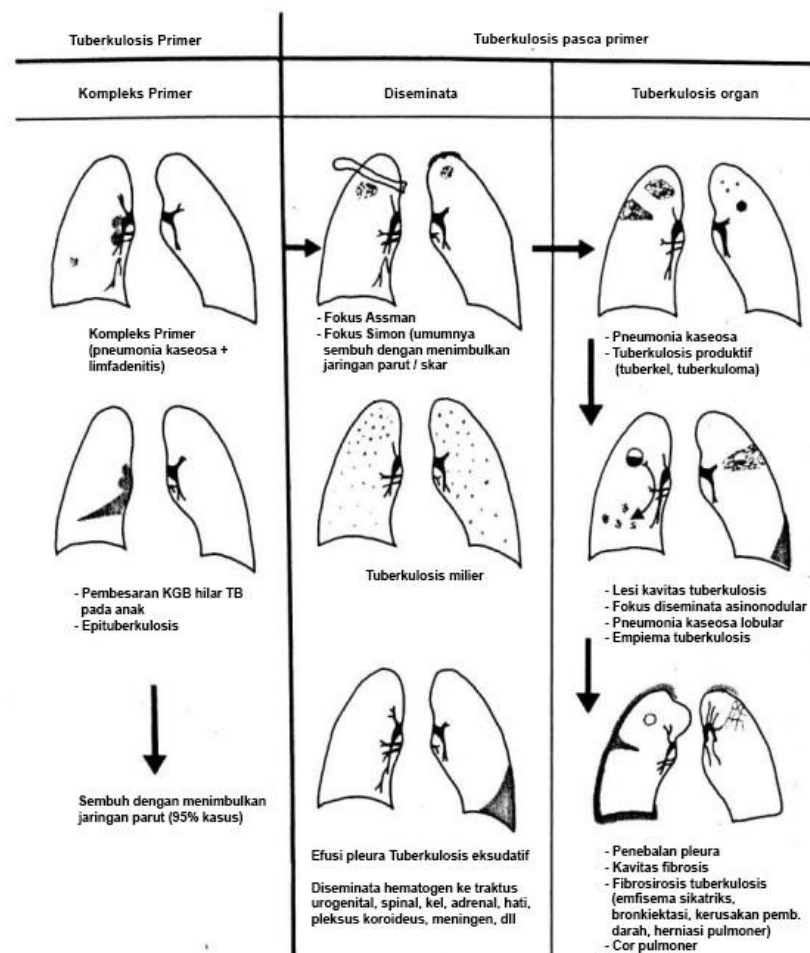
Lesi sedang terjadi apabila proses tuberkulosis paru lebih luas dibandingkan lesi minimal dan dapat menyebar dengan densitas sedang. Luas proses yang terjadi tidak boleh lebih luas dari satu paru, atau seluruh proses yang terjadi paling banyak seluas satu paru, atau apabila proses tuberkulosis yang terjadi mempunyai densitas lebih padat dan lebih tebal maka tidak boleh lebih dari sepertiga luas satu paru. Proses ini dapat/tidak dapat disertai dengan kavitas. Bila disertai dengan kavitas maka diameter semua kavitas tidak boleh lebih dari 4 cm (Lewinsohn dkk, 2017).

3. Lesi luas (*far advanced*)

Kelainan yang terjadi lebih luas daripada lesi sedang. Lesi ini dapat melibatkan sebagian besar dari satu paru atau bahkan kedua paru, dan jika terdapat kavitas maka ukurannya >4cm, disertai fibrosis dan kerusakan jaringan paru yang masif. Kondisi ini biasanya menandakan stadium lanjut dari penyakit dan infeksi telah berkembang secara progresif, baik akibat keterlambatan diagnosis maupun pengobatan yang tidak adekuat. Pasien dengan lesi luas sering mengalami gejala berat seperti batuk kronis, hemoptisis, sesak napas dan penurunan berat badan yang signifikan (Lewinsohn dkk, 2017).

Gambaran radiologis yang dicurigai sebagai lesi TB aktif berupa :

- Bayangan berawan / nodular di segmen apikal dan pascaerior lobus superior paru dan segmen superior lobus inferior.
 - Terdapat kavitas. Kavitas yang dijumpai lebih dari satu akan semakin menunjukkan lesi TB aktif. Kavitas dikelilingi oleh bayangan opak berawan dan nodular.
 - Bayangan bercak milier.
 - Umumnya dijumpai efusi unilateral. Efusi pleura bilateral jarang dijumpai.
- Sedangkan gambaran radiologi yang dicurigai sebagai lesi dari TB inaktif adalah berupa lesi fibrotik, kalsifikasi dan *Schwarte* atau penebalan pleura

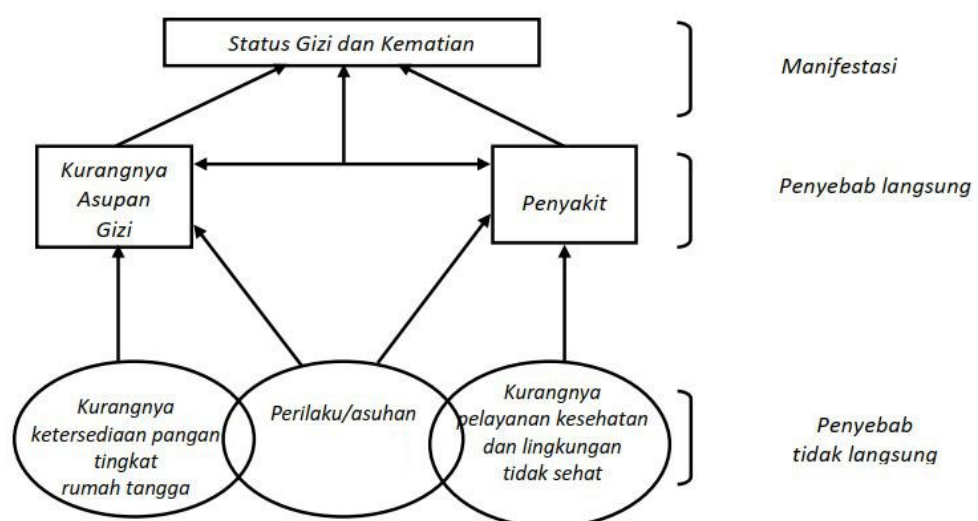


Gambar 5. Patogenesis tuberkulosis primer dan pasca primer secara gambaran radiologis (Lewinsohn dkk, 2017)

2.2 KEKURANGAN ENERGI PROTEIN DAN MALNUTRISI

Status gizi seseorang tergantung dari asupan gizi dan kebutuhannya, jika asupan gizi dan kebutuhan tubuhnya seimbang maka akan menghasilkan status gizi baik. Kebutuhan asupan gizi setiap individu berbeda antar individu tergantung pada usia, jenis kelamin, aktivitas, berat badan dan tinggi badan. Kebutuhan protein antara anak, dewasa dan lansia tidak sama, juga kebutuhan energi seseorang yang menjadi atlet akan jauh lebih besar daripada seseorang yang bukan atlet. Kebutuhan zat besi pada wanita usia subur lebih banyak dibandingkan kebutuhan zat besi laki-laki, karena zat besi diperlukan untuk pembentukan darah merah (hemoglobin) dan karena pada wanita terjadi siklus menstruasi secara periodik setiap bulan (Harjatmo dkk, 2017).

Kekurangan energi protein (KEP) akan berakibat pada mutu kualitas sumber daya manusia, oleh karena itu KEP harus ditangani dengan benar dan tepat. Masalah KEP dapat diketahui dari rendahnya cadangan lemak dan otot yang ditandai dengan tubuh yang kurus. Jika asupan gizi rendah maka seseorang tidak mempunyai daya tahan tubuh (antibodi) yang cukup, akibatnya akan mudah sakit atau jika sudah terkena suatu penyakit akan menjadi sulit untuk sembuh. Hal ini dapat mengakibatkan tingginya angka kesakitan dan kematian (Harjatmo dkk, 2017).



Gambar 6. Skema penyebab penurunan status gizi (Harjatmo dkk, 2017)

Menilai status gizi dapat dilakukan melalui beberapa metode pengukuran, tergantung pada jenis kekurangan gizi. Penilaian ini dilakukan melalui berbagai metode pengukuran yang dipilih berdasarkan jenis kekurangan gizi yang ingin diidentifikasi. Hasil penilaian status gizi dapat menggambarkan berbagai tingkat kekurangan gizi, misalnya status gizi yang berhubungan dengan tingkat kesehatan atau berhubungan dengan penyakit tertentu. Menilai status gizi tubuh dapat diukur melalui empat metode penilaian sebagai berikut (Harjatmo dkk, 2017) :

a. Metode antropometri

Antropometri dapat digunakan sebagai indikator untuk penilaian status gizi karena pertumbuhan seseorang yang optimal memerlukan asupan gizi yang seimbang. Gizi yang tidak seimbang akan mengakibatkan terjadinya gangguan pertumbuhan. Kekurangan gizi dapat mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan, lambatnya proses penyembuhan maupun perburukan prognosis pada suatu penyakit termasuk pada infeksi tuberkulosis. Pemeriksaan status gizi ini dilakukan dengan cara melakukan pengukuran tubuh atau anggota tubuh seseorang menggunakan (Harjatmo dkk, 2017) :

- Rasio berat badan dan tinggi badan dengan menggunakan Indeks masa tubuh (IMT)
- Panjang depa (bentangan tangan)
- Lingkar kepala dan lingkar lengan atas
- Rasio lingkar pinggang dan lingkar panggul

Tabel 1. Keadaan gizi menurut indeks antropometri

Status Gizi	Ambang batas baku untuk keadaan gizi berdasarkan indeks				
	BB/U	TB/U	BB/TB	LLA/U	LLA/TB
Gizi Baik	>80%	>85%	>90%	>85%	>85%
Gizi Kurang	61-80%	71-85%	81-90%	71-85%	76-85%
Gizi Buruk	≤60%	≤70%	≤80%	≤70%	≤75%

Dikutip dari (Schwander, 2021).

Tabel 2. Kategori ambang batas IMT untuk orang Indonesia

Kategori	Klasifikasi berat badan	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	$<17,0 \text{ KgM}^2$
	Kekurangan berat badan tingkat ringan	$17,0 - 18,5 \text{ KgM}^2$
Normal		$>18,5 - 25 \text{ KgM}^2$
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	$>25 - 27 \text{ KgM}^2$
	Kelebihan berat badan tingkat berat	$>27,0 \text{ KgM}^2$

Dikutip dari (Schwander, 2021).

b. Metode laboratorium

Penentuan status gizi dengan metode laboratorium adalah salah satu metode yang dilakukan secara langsung pada tubuh atau bagian tubuh. Tujuan penilaian metode laboratorium ini dilakukan untuk mengukur status gizi seseorang dengan menggunakan peralatan laboratorium kimia. Tes biokimia ini mengukur zat gizi dalam cairan tubuh, jaringan tubuh atau ekskresi urin. Misalnya mengukur status protein dalam sirkulasi tubuh dengan pemeriksaan albumin dan mengukur status anemia dengan pemeriksaan hemoglobin. Nilai albumin serum $2.5 - <3.5 \text{ mg/dl}$ termasuk kategori hipoalbumin ringan-sedang, sementara albumin $<2.5 \text{ mg/dL}$ merupakan kategori hipoalbumin berat (Harjatmo dkk, 2017).

c. Metode klinis dan metode pengukuran konsumsi pangan

Metode klinis adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya gangguan kesehatan termasuk gangguan gizi yang dialami seseorang. Pemeriksaan klinis dilakukan dengan beberapa cara di antaranya melalui kegiatan anamnesis, observasi, palpasi, perkusi dan auskultasi. Sementara pengukuran konsumsi makanan sering juga disebut survei konsumsi pangan yang merupakan salah satu metode pengukuran status gizi. Asupan makan yang kurang akan mengakibatkan status gizi kurang. Sebaliknya asupan makan yang lebih akan mengakibatkan status gizi lebih. Tujuan umum dari pengukuran konsumsi pangan adalah untuk mengetahui asupan gizi dan makanan serta mengetahui kebiasaan dan pola makan baik pada individu, rumah tangga maupun kelompok masyarakat (Harjatmo dkk, 2017)

2.3 TUBERKULOSIS DENGAN MALNUTRISI

Malnutrisi atau malnutrisi energi protein (MEP) adalah defisiensi energi dan protein akibat keadaan tertentu seperti trauma dan infeksi kronis (Pratomo dan Burhan, 2014). Temuan klinis penderita TB sehubungan dengan status nutrisi buruk adalah anoreksia, penurunan berat badan, indeks massa tubuh (IMT), lingkaran lengan atas (LLA) dan kadar albumin serum. Prevalensi IMT rendah yaitu <18.5 pada penderita TB adalah sekitar 60% dan terdapat kemungkinan sebanyak 11 kali lipat seorang penderita TB memiliki IMT <18.5 dan 7 kali lipat berpotensi memiliki LLA <24 cm dibanding orang dewasa normal (Pratomo dan Burhan, 2014).

Penderita TB dapat mengalami hipoalbuminemia (kadar albumin serum <3.5 g/L) akibat asupan nutrisi yang kurang maupun karena aktivitas sitokin yang mengakibatkan penurunan regulasi sintesis albumin. Sebaliknya, kondisi malnutrisi dengan hipoalbumin dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi TB. Hipoalbumin menyebabkan penurunan status imun sehingga terjadi penurunan produksi limfosit dan kemampuan proliferasi sel imun. Keadaan ini berdampak pada penurunan kadar IFN- γ dan IL-2 serta peningkatan kadar TGF- β maupun penurunan produksi limfosit akibat atrofi timus. Penurunan status imun akibat malnutrisi ini mengakibatkan peningkatan pertumbuhan mikroorganisme dan risiko diseminasi (Chandrasekaran dkk, 2017).

Infeksi TB meningkatkan kebutuhan energi tubuh, terutama untuk mempertahankan fungsi normal, yang ditandai dengan peningkatan resting energy expenditure (REE) sebesar 10–30% dibandingkan individu sehat. Kondisi ini memicu anoreksia akibat peningkatan leptin, yang mengurangi asupan makanan dan menyebabkan malabsorpsi nutrisi. Selain itu, penderita TB mengalami peningkatan proteolisis dan lipolisis, yang menghambat sintesis protein dan lemak endogen, sehingga memperparah kenaikan REE. Proses ini dikenal sebagai anabolic block, yang berkontribusi terhadap malnutrisi pada penderita TB. (Chandrasekaran dkk., 2017).

Penurunan massa otot dihubungkan dengan peningkatan produksi IL-1 β , IL-6, TNF- α dan malondialdehid (MDA) akibat proses inflamasi. Proses inflamasi mengaktivasi jalur proteolisis *ATP-dependent ubiquitin protease* intraselular dan selanjutnya protein dihancurkan proteasom yang diregulasi oleh TNF- α . Peningkatan IFN- γ , IL6, dan TNF- α akibat infeksi TB menghambat aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL) di jaringan lemak. Enzim LPL berperan dalam proses bersihan trigliserida. Peningkatan enzim ini meningkatkan bersihan trigliserida sehingga menurunkan sintesis asam lemak dan meningkatkan proses lipolisis lemak di jaringan. Peningkatan TNF- α juga dihubungkan dengan anoreksia sehingga terjadi gangguan asupan yang memicu dan memperberat malnutrisi (Chandrasekaran dkk, 2017).

Kebutuhan energi pada infeksi TB ditetapkan berdasarkan kebutuhan nutrien dan energi pada keadaan hiperkatabolik dan malnutrisi berat, yaitu sekitar 35-40 kkal/kgBB ideal. Koinfeksi TB-HIV tanpa gejala klinis akan meningkatkan kebutuhan energi tersebut hingga 10% dan koinfeksi TB-HIV dengan gejala klinis meningkatkan kebutuhan energi tersebut hingga 30%. Asupan protein diet diperlukan untuk mencegah kurang energi protein lebih lanjut yaitu sebanyak 1.2-1.5 g/kgBB atau sekitar 15% dari asupan energi total atau sekitar 75-100g/hari. (Pratomo dan Burhan, 2014)

Studi yang dilakukan di Malawi menemukan bahwa rendahnya IMT pasien berhubungan dengan peningkatan keparahan penyakit paru sehingga penderita TB dengan malnutrisi berhubungan dengan keterlambatan penyembuhan, peningkatan angka kematian dan risiko kekambuhan. TB dengan malnutrisi memiliki kendala klinis lainnya yaitu kesulitan berjalan tanpa bantuan dan seringkali tidak mampu mengekspektoransi dahak dengan baik dan volume yang cukup sementara tingkat kejadian TB paru kasus baru dan kekambuhan TB meningkat pada subjek dengan IMT $\leq 90\%$ dari berat badan ideal atau IMT $< 18,5$.

Tuberkulosis paru sering terjadi pada individu yang kekurangan gizi, karena gizi yang tidak memadai melemahkan pertahanan imun tubuh. Malnutrisi berperan penting dalam menyebabkan hipoalbuminemia melalui berbagai

mekanisme imunopatogenik yang mengganggu metabolisme protein dan fungsi imun, membuat individu lebih rentan terhadap infeksi tuberkulosis dan perkembangannya. Malnutrisi dengan hipoalbuminemia melemahkan sistem imun dan memengaruhi kinerja tes diagnostik. (Maaz dkk, 2024), (Chandrasekaran dkk, 2017), (Feleke dkk, 2019).

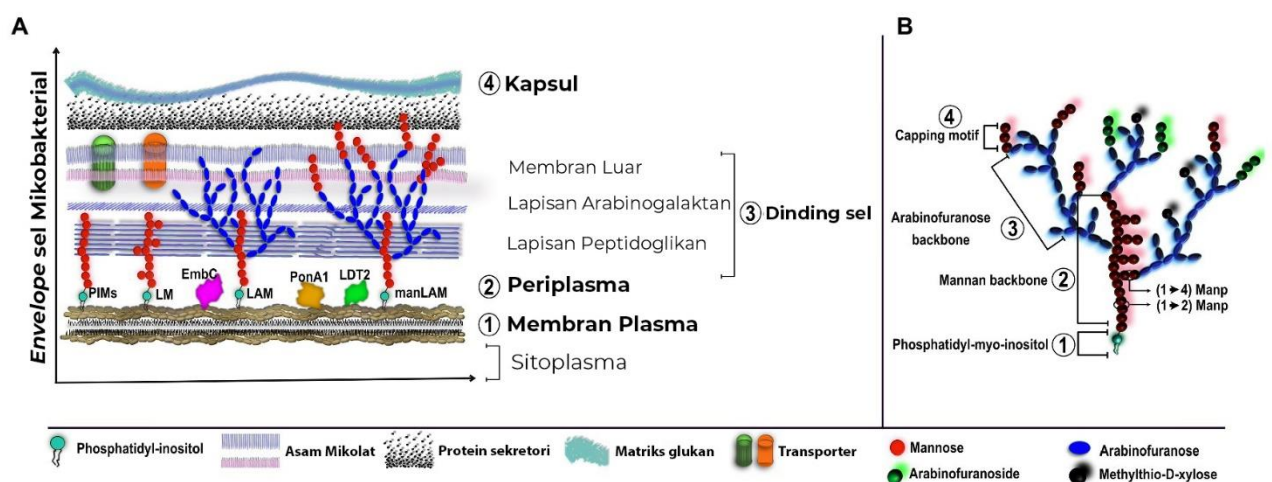
Individu yang kekurangan gizi sering kali kesulitan mengeluarkan dahak, sehingga sulit mendapatkan sampel sputum yang berkualitas untuk tes Xpert MTB/Rif sebagai salah satu alat diagnostik utama untuk TB paru di Indonesia. Sistem imun yang melemah juga memungkinkan *Mycobacterium tuberculosis* bereplikasi lebih mudah dan lolos dari granuloma paru, menyebar melalui aliran darah dan sistem limfatik. Jika bakteri mencapai ginjal melalui aliran darah, bakteri tersebut dapat terdeteksi dalam urin. Uji LF-LAM untuk mendeteksi antigen Mtb dalam urin menjadi lebih efektif seiring dengan meningkatnya Mtb yang terdegradasi dalam urin, sementara akurasi uji Xpert MTB/Rif dapat terganggu karena sampel dahak yang tidak mencukupi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan diagnostik yang disesuaikan untuk memastikan deteksi yang akurat berdasarkan kondisi dan karakteristik pasien.(WHO, 2019)

2.4 LIPOARABINOMANNAN

Lipoarabinomannan (LAM) merupakan komponen lipopolisakarida utama dari dinding sel genus *Mycobacterium* yang pertama kali ditemukan di tahun 1980-an. *Lipoarabinomannan* berada di permukaan sel sehingga ia dapat dengan mudah berinteraksi dengan reseptor inang dan bertindak sebagai imunomodulator. *Lipoarabinomannan* juga sangat imunogenik dan anti-LAM antibodi diproduksi selama infeksi mikobakteri (Ricks dkk, 2020). Antigen LAM berukuran 19.000 ($\pm$ 8.500) dalton dan merupakan produk dominan dari Mtb yang dapat terdeteksi dalam serum, sputum dan urin. Tes urin *Lateral Flow Lipoaribonomannan* Antigen TB (LF-LAM TB) telah menunjukkan bukti nyata terhadap akurasi diagnostik untuk TB. dengan sensitivitas yang umumnya rendah (WHO, 2019). Sensitivitas uji LF LAM

TB telah dilaporkan meningkat pada pasien individu yang mengalami imunokompromais seperti TB koinfeksi HIV dan TB dengan keadaan gizi buruk atau malnutrisi (Bulterys dkk, 2020).

Lipoarabinomannan dibagi menjadi beberapa jenis yaitu *phosphatidylinositol mannoside* atau PIM (terdapat di semua *Mycobacterium*), *phosphoinositol lipoarabinomannan* atau PILAM (ditemukan pada *M. smegmatis* – non patogen), *Lipomannan* atau LM (terdapat pada semua *mycobacterium*) dan *mannosylated lipoarabinomannan* atau ManLAM (yang terdapat pada *M. tuberculosis* dan *M. leprae* – patogen). ManLAM adalah jenis *lipoarabinomannan* yang memiliki kemampuan membantu bakteri Mtb untuk menghindari sistem imun dengan menghambat fusi fagosom-lisosom. ManLAM dapat termodifikasi dan semakin memperkuat strategi bertahan hidup bakteri dalam sel inang, menjadikan Mtb lebih virulen. *Lipoarabinomannan* khususnya jenis ManLAM memiliki tiga struktur utama dengan inti mannan terlipidasi yang terdiri dari residu *d-mannopyranose* (Manp), *arabinan* yang mengandung *d-arabinofuranose* dan *capping* yang menempati ujung arabinan (Lowary and Achkar, 2022).



Gambar 7. Struktur *lipoarabinomannan* pada dinding sel *mycobacterium*. (Flores dkk, 2021)

Lipoarabinomannan yang berada pada dinding sel Mtb berfungsi sebagai faktor virulensi yang memodulasi respons imun inang, terutama dengan menghambat mekanisme pertahanan makrofag. Setelah Mtb masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi, bakteri ini difagositosis oleh makrofag alveolar, namun LAM mencegah fusi antara fagosom dan lisosom, sehingga bakteri dapat bertahan hidup dan berkembang biak di dalam makrofag tanpa dihancurkan oleh enzim pencernaan. Selain itu, LAM juga menekan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO), yang seharusnya berperan dalam membunuh patogen intraseluler.(Drain dkk., 2024)

Selain menghambat mekanisme destruksi intraseluler, LAM juga memodulasi pelepasan sitokin untuk mengatur respons imun. *Lipoarabinomannan* dapat merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β yang berperan dalam rekrutmen sel imun ke lokasi infeksi. Di sisi lain, LAM juga dapat meningkatkan pelepasan IL-10, sebuah sitokin antiinflamasi yang menekan aktivasi makrofag dan mengurangi efektivitas respons imun seluler. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan sistem imun yang menguntungkan bakteri, sehingga infeksi dapat bertahan dalam waktu yang lama.(Lowary and Achkar, 2022).

Dalam interaksinya dengan sel inang, epitop LAM dikenali oleh beberapa reseptor spesifik di permukaan sel sistem imun dan epitel saluran napas manusia. Reseptor utamanya adalah *mannose receptor* (MR, CD206), yang terdapat pada makrofag alveolar dan sel dendritik. Interaksi LAM dengan MR memfasilitasi masuknya Mtb ke dalam makrofag tanpa menginduksi respons destruktif yang efektif. Selain itu LAM juga berikatan dengan *toll-like receptor 2* (TLR2) dan *toll-like receptor 4* (TLR4) pada makrofag dan epitel bronkial, yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi tetapi juga dapat menyebabkan deregulasi respons imun.(Lowary and Achkar, 2022).

Selain MR dan TLR, LAM juga berikatan dengan *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN, CD209), yaitu reseptor yang terdapat pada sel dendritik dan makrofag. Interaksi ini berperan dalam internalisasi Mtb serta modulasi respons imun

adaptif, termasuk penekanan aktivasi sel T. Selain itu, LAM dapat dikenali oleh Scavenger Receptors (SR-A, MARCO), yang berperan dalam internalisasi bakteri tetapi tidak selalu mengarah pada penghancuran yang efektif terutama pada individu dengan kondisi imunokompromais seperti koinfeksi HIV dan malnutrisi.(Drain dkk., 2024)

Interaksi antara LAM dan berbagai reseptor bergantung pada kondisi imunologis seseorang. Pada individu dengan sistem imun yang sehat (imunokompeten), LAM cenderung berikatan dengan *toll-like receptor 2* (TLR2) dan *toll-like receptor 4* (TLR4) yang terdapat pada makrofag dan sel epitel saluran napas. Aktivasi kedua reseptor ini memicu serangkaian sinyal yang melibatkan faktor transkripsi NF- κ B, yang kemudian merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Sitokin seperti TNF- α memiliki peran utama dalam menarik sel imun ke lokasi infeksi dan membentuk granuloma untuk mengisolasi Mtb. Sementara itu, IL-6 dan IL-1 β berfungsi memperkuat respons inflamasi untuk melawan bakteri. Selain itu, LAM juga berinteraksi dengan DC-SIGN (CD209) yang terdapat pada sel dendritik, sehingga meningkatkan produksi IL-12, yang selanjutnya mendorong diferensiasi sel T-helper 1 (Th1) yang kemudian melepaskan IFN- γ untuk mengaktifkan makrofag agar lebih efektif dalam membunuh Mtb.(Vergne dkk, 2015).

Pada individu dengan kondisi imunokompromais, seperti penderita HIV/AIDS, malnutrisi, atau pasien yang menjalani terapi immunosupresif, interaksi LAM dengan sistem imun cenderung berbeda. Dalam kondisi ini, LAM lebih banyak berikatan dengan *mannose receptor* (MR, CD206) dan DC-SIGN (CD209), yang justru berkontribusi terhadap penekanan respons imun. Ketika LAM berikatan dengan MR pada makrofag, bakteri Mtb dapat masuk ke dalam sel tanpa diaktifkan mekanisme penghancurannya. Selain itu, ikatan ini juga merangsang pelepasan IL-10, yang bersifat sebagai antiinflamasi dan mampu menekan aktivasi makrofag, sehingga produksi TNF- α dan IL-6 menjadi berkurang. Peningkatan kadar IL-10 juga menghambat ekspresi molekul kostimulatori pada sel dendritik yang

diperlukan untuk aktivasi sel T. Akibatnya sistem imun menjadi kurang responsif dan memungkinkan Mtb untuk bertahan hidup dan berkembang biak dalam tubuh lebih lama.(Flores dkk, 2021)

Interaksi LAM dengan DC-SIGN pada individu imunokompromais semakin menekan aktivasi sistem imun. Ikatan ini memicu produksi IL-10 secara lebih dominan, sekaligus menurunkan produksi IL-12 yang berperan dalam aktivasi sel Th1 dan pelepasan IFN- γ . Akibatnya, makrofag tidak mendapatkan sinyal yang cukup untuk membunuh Mtb secara efektif, sehingga bakteri dapat berkembang biak dengan cepat. Pada saat yang sama, aktivitas TLR2 dan TLR4 juga berkurang akibat rendahnya ekspresi reseptor atau terganggunya jalur sinyalnya. Kondisi ini menyebabkan penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , yang seharusnya berperan dalam membentuk inflamasi dan granuloma untuk membatasi penyebaran infeksi. (Vergne dkk, 2015).

Lipoarabinomannan memainkan peran penting dalam perkembangan infeksi TB paru dengan menghambat penghancuran Mtb, memodulasi pelepasan sitokin, dan berinteraksi dengan berbagai reseptor di sel sistem imun. Dengan mekanisme ini, Mtb dapat bertahan dalam tubuh inang untuk jangka waktu yang lama, berkontribusi terhadap sifat laten dan kronis dari tuberkulosis dan hal ini juga menjelaskan bahwa individu dengan sistem imun yang lemah lebih rentan mengalami tuberkulosis aktif serta penyebaran bakteri yang lebih luas, termasuk beban bakteri yang lebih banyak sehingga LAM dapat tersirkulasi dan terdeteksi di dalam urin.(Drain dkk., 2024).

2.5 **LATERAL FLOW LIPOARABINOMANNAN ANTIGEN TB (LF-LAM)**

Faktor yang membuat LAM menjadi biomarker yang menarik untuk TB adalah bahwa LAM berasal spesifik dari spesies mikobakteri yang banyak terdapat pada dinding sel MTB, stabil terhadap panas dan protease serta memiliki epitop struktural yang unik untuk MTB. Antigen mikobakteri dalam serum atau urin telah menarik minat para peneliti karena jenis biomarker TB ini tidak memerlukan pengumpulan sampel dahak dan dapat dengan mudah diukur dalam format uji cepat berbasis *immunoassay* yang murah. Karakteristik ini mengarah pada pengembangan uji LAM aliran lateral (LF-LAM) sebagai tes cepat pada metode pemeriksaan sehingga memungkinkan LAM dideteksi dalam sampel urin (WHO, 2019). Uji LF-LAM urin akhir-akhir ini telah dievaluasi untuk diagnosis TB pada pasien terinfeksi HIV. Pemeriksaan LF-LAM (*Alere Determine*) urin yang menggunakan prinsip metode ELISA dilaporkan memiliki sensitivitas secara keseluruhan 59-67%, meningkat sampai setinggi 85% pada pasien TB-HIV dengan jumlah sel CD4 50 sel/ml³ dan spesifisitas keseluruhan 80-94% (Ricks dkk, 2020).

Terdapat beberapa kemungkinan untuk menjelaskan sensitivitas yang lebih tinggi dari uji LAM pada pasien imunokompromais. Salah satu teori mengutip korelasi sensitivitas yang lebih tinggi akibat beban bakteri yang lebih besar dan oleh karena multiplikasi bakteri *M. tuberculosis* yang relatif lebih besar pada pasien dengan gangguan fungsi imun atau dapat juga karena kurangnya pembentukan granuloma secara umum pada pasien imunokompromais sehingga bakteri bereplikasi dalam jaringan dan akan memudahkan difusi LAM untuk masuk ke dalam sirkulasi. Penjelasan kedua adalah bahwa tingkat pembentukan kompleks antigen-antibodi yang lebih besar pada pasien TB tanpa imunosupresi mengganggu ekskresi LAM dalam urin. Disfungsi podosit yang sering terjadi pada HIV lanjut juga dapat meningkatkan permeabilitas glomerulus sehingga mengakibatkan peningkatan kadar LAM dalam urin pasien (Ricks dkk, 2020).

Pemeriksaan LF-LAM urin merupakan pemeriksaan yang mudah untuk digunakan, memiliki prinsip kerja yang sederhana dan cukup murah, mampu

memberikan hasil dalam 25 menit dari 60 µl urin.(Bulterys dkk., 2020) Akurasi diagnostik pemeriksaan mikroskopis BTA dan radiologi thorak rutin untuk TB terkait HIV maupun TB pada pasien malnutrisi sangat kecil sementara diagnosis berbasis kultur membutuhkan waktu yang lama, mahal dan tidak tersedia di sebagian besar fasilitas layanan kesehatan di negara berkembang. (Bulterys dkk, 2020).

Akurasi diagnostik tes antigen urin LF-LAM (*Alere, Determine*) untuk skrining TB paru terkait HIV sebelum terapi antiretroviral (ART) maupun pada TB paru dengan status gizi buruk atau malnutrisi dapat dipertimbangkan dalam diagnosis tuberkulosis aktif (Kusumawardani dkk, 2021). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 telah mengeluarkan revisi panduan penggunaan uji LF-LAM pada diagnosis tuberkulosis koinfeksi HIV. Uji ini sangat berguna untuk mendiagnosis TB-HIV, terutama mereka dengan penyakit HIV lanjut atau jumlah CD4 rendah dengan panduan yang dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 3. Perubahan Rekomendasi WHO pada penggunaan uji LF-LAM untuk diagnosis dan skrining TB aktif dengan HIV

Panduan WHO (2015)	Update Panduan WHO (2019)	Perubahan
Pada rawat inap : Digunakan untuk membantu dalam diagnosis TB-HIV pasien rawat inap dewasa dengan tanda dan gejala TB (paru atau ekstra paru) yang memiliki jumlah $CD4 \leq 100$ sel/μL, atau Pasien HIV positif yang sakit parah dengan jumlah sel CD4 diketahui maupun tidak (rekomendasi kondisional; kualitas bukti rendah).	Pada rawat inap : penggunaan LF-LAM untuk membantu diagnosis TB aktif pada orang dewasa HIV-positif, remaja dan anak-anak : - dengan tanda dan gejala TB (paru atau ekstra paru) (Rekomendasi kuat; kepastian dalam bukti sedang) Atau - dengan penyakit HIV tahap lanjut lanjut atau sakit parah (rekomendasi kuat; kepastian dalam bukti sedang)	Peningkatan kualitas Bukti dan peningkatan cakupan rekomendasi : - semua gejala atau pasien rawat inap TB-HIV yang sakit parah, tanpa melihat hitung sel CD4; - semua pasien rawat inap dengan penyakit HIV tahap lanjut; Dan - pasien rawat inap TB-HIV dengan atau tanpa tanda dan gejala TB dengan jumlah CD4 <200.

	Atau • TB-HIV dengan jumlah CD4 < 200 terlepas dari tanda dan gejala TB (rekomendasi kuat; kepastian dalam bukti sedang)	
Pada rawat jalan : orang dewasa positif HIV dengan tanda dan gejala TB (paru atau ekstra paru) dengan jumlah CD4 ≤100 sel/L, Atau pasien HIV-positif yang sakit parah dengan jumlah sel CD4 diketahui maupun tidak	Pada rawat jalan : LF-LAM digunakan untuk membantu diagnosis TB aktif dengan HIV-positif dewasa, remaja dan anak-anak : • dengan tanda dan gejala TB (paru atau ekstra paru) (rekomendasi kondisional; kepastian dalam bukti rendah), Dan • TB-HIV dengan jumlah CD4 < 100 terlepas dari tanda dan gejala TB (rekomendasi kondisional; kepastian dalam bukti sangat rendah).	peningkatan cakupan rekomendasi : – semua pasien rawat jalan dengan tanda dan gejala TB atau sakit parah, Dan – pasien rawat jalan dengan jumlah CD4 <100, terlepas dari tanda dan gejala TB.
Pada rawat jalan : LF-LAM tidak boleh digunakan untuk diagnosis TB kecuali untuk orang dengan infeksi HIV dengan jumlah sel CD4 rendah atau HIV yang sakit serius, (rekomendasi kuat; kepastian dalam bukti akurasi tes rendah)	Pada rawat jalan : WHO tidak merekomendasikan penggunaan LF-LAM untuk membantu dalam diagnosis TB aktif koinfeksi HIV pada dewasa, remaja dan anak-anak: • HIV tanpa menilai gejala TB (rekomendasi kuat, kepastian dalam bukti akurasi tes sangat rendah) • HIV tanpa gejala TB dengan jumlah sel CD4 tidak diketahui, atau jumlah CD4 ≥200 (rekomendasi kuat, kepastian dalam bukti akurasi tes sangat rendah) Atau • HIV tanpa gejala TB dengan jumlah sel CD4 100-200 (rekomendasi kondisional, kepastian dalam bukti akurasi tes sangat rendah)	Definisi yang lebih baik pada populasi pasien rawat jalan untuk rekomendasi penggunaan LF-LAM.
LF-LAM tidak boleh digunakan sebagai	Lihat rekomendasi pada koinfeksi TB-HIV pasien rawat	Klarifikasi dari

tes skrining untuk TB. (rekomendasi kuat, kepastian dalam bukti akurasi tes rendah)	inap dan rawat jalan diatas untuk penggunaan LF-LAM yang disarankan untuk digunakan di antara individu TB-HIV terlepas dari tanda dan gejala TB. Lihat rekomendasi pada koinfeksi TB-HIV pasien rawat jalan diatas untuk situasi di mana WHO tidak merekomendasikan penggunaan LF-LAM.	rekomendasi untuk penggunaan pada individu dengan atau tanpa tanda dan gejala TB : – LF-LAM sangat kuat direkomendasikan untuk pasien rawat inap dengan penyakit HIV lanjut dan individu dengan jumlah CD4 < 200 tanpa memperhatikan gejala, Dan – LF-LAM disarankan untuk pasien rawat jalan dengan hitung sel CD4 <100 tanpa memperhatikan gejala.
Rekomendasi juga berlaku untuk anak dengan HIV positif disertai tanda dan gejala TB (paru dan ekstra paru) (bukti sangat terbatas tentang spesifisitas yang rendah dari Uji LF-LAM pada anak-anak.	Rekomendasi juga berlaku untuk remaja dan anak-anak yang tinggal dengan orang terinfeksi HIV. (bukti untuk populasi ini masih terbatas).	

Dikutip dari (WHO, 2019)

Keterangan :

- Sakit parah didefinisikan berdasarkan empat tanda bahaya yaitu laju pernapasan >30/menit, suhu >39 °C, detak jantung >120/menit dan tidak dapat berjalan tanpa bantuan termasuk pasien dengan malnutrisi atau gizi buruk.
- Untuk orang dewasa, remaja, dan anak-anak berusia 5 tahun atau lebih, “penyakit HIV lanjut” didefinisikan sebagai sel CD4 jumlah kurang dari 200 sel/mm³ atau kejadian klinis stadium 3 atau 4 WHO pada presentasi untuk perawatan. Semua anak dengan HIV yang berusia di bawah 5 tahun harus dianggap memiliki penyakit lanjut pada presentasi klinis (WHO, 2019).

Meskipun WHO telah merekomendasikan penggunaan uji LF-LAM ini lebih kepada skrining TB koinfeksi HIV, akan tetapi beberapa penelitian akhir-akhir ini telah dilakukan untuk menilai spesifisitas dan sensitivitas uji LF-LAM sebagai alat bantu diagnosis TB pada mereka yang mengalami

malnutrisi atau gizi buruk. Tessema dkk. menyatakan bahwa parameter klinis dan radiologis yang memiliki asosiasi terkuat terkait dengan ekskresi LAM urin adalah pada mereka yang sugestif TB dengan ditemukan hemoptisis, penurunan berat badan, kehilangan nafsu makan, demam, keringat malam, nyeri dada dan temuan radiologis patologis (Tessema dkk, 2016).

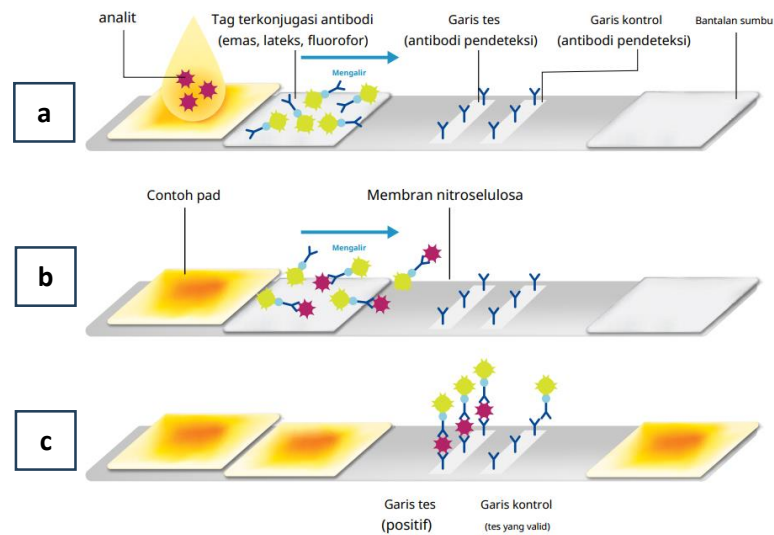
Penelitian yang dilakukan Paris dkk. pada tahun 2017 juga mendukung penelitian sebelumnya diatas dengan menyatakan bahwa konsentrasi LAM dalam urin pasien terinfeksi TB lebih tinggi pada mereka yang disertai dengan jumlah *mycobacterium* TB dalam dahak yang tinggi dan mereka yang mengalami status gizi buruk atau malnutrisi. Hal ini konsisten dengan keadaan seperti cachexia pada pasien dengan infeksi TB lanjut. Semua pasien dalam set penelitian Paris dkk. ini dipastikan memiliki TB paru dengan kultur dan terbukti HIV-negatif dan semuanya memiliki fungsi ginjal yang normal (Paris dkk, 2017).

2.5.1 Prinsip pemeriksaan uji LF-LAM

Pemeriksaan LF-LAM merupakan uji imunokromatografi yang digunakan untuk deteksi kualitatif antigen LAM dari mikobakteri dalam spesimen urin manusia. LAM adalah komponen lipopolisakarida utama dari dinding sel luar mikobakteri yang merupakan glikoprotein yang ditemukan di permukaan sel. Kuman TB dapat menyebar ke berbagai organ pada orang dengan HIV-AIDS (ODHA) yang sakit parah termasuk mereka yang mengalami malnutrisi. LAM yang masuk ke dalam sirkulasi pembuluh darah akhirnya akan disaring oleh ginjal sehingga LAM dapat dideteksi dalam urin terutama pada pasien dengan HIV tahap lanjut dan TB diseminata. (Bjerrum dkk, 2020).

Keberadaan LAM dalam urin biasanya menunjukkan penyakit parah yang memerlukan perawatan segera. Pada pasien TB dengan imunokompromais, proliferasi basil tidak mampu dihentikan oleh respon imun seluler yang spesifik karena tingkat CD4 pasien yang rendah dan penurunan regulasi sel mediator inflamasi dan imunitas yang terganggu akibat proses malnutrisi (WHO, 2019). Pemeriksaan LF-LAM menggunakan antibodi poliklonal yang

sangat murni untuk menangkap molekul LAM (antigen target) dengan uji imunosorben terkait-enzim berbasis sandwich aliran lateral (WHO, 2019).



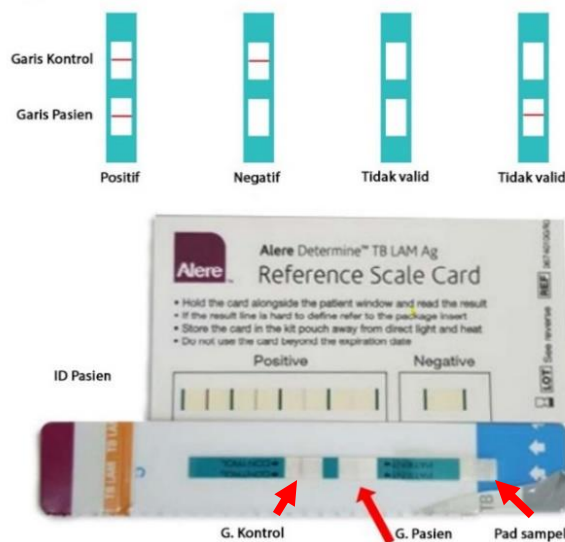
Gambar 8. Prinsip pemeriksaan LF-LAM

Dikutip dari (WHO, 2019).

Pemeriksaan LAM dilakukan dengan menambahkan spesimen urine ke pad uji kemudian menggerakkan antigen LAM melintasi strip sehingga berikatan dengan antibodi konjugat koloid emas membentuk imunokompleks (a), aliran kapiler menggerakkan imunokompleks melewati jendela kontrol dan jendela pasien yang kemudian ditangkap oleh antibodi anti-LAM yang difiksasi ke membran nitroselulosa (b) dan keberadaan LAM dikonfirmasi oleh antibodi konjugat koloid emas (c) (WHO, 2019). Timbulnya pita atau garis berwarna kemerahan di jendela pasien menunjukkan hasil positif dan menunjukkan bahwa terdapat antigen LAM dari mikobakteri dalam sampel (WHO, 2019).

Jika tidak ada pita atau garis yang terlihat di jendela pasien maka antigen LAM dinyatakan tidak ada atau mungkin ada tetapi di bawah batas deteksi sehingga hasilnya dianggap negatif. Jendela kontrol ditambahkan untuk memastikan validitas tes sehingga pita atau garis harus terlihat di jendela kontrol untuk setiap tes. Pita atau garis kontrol menggunakan antibodi dengan spesifisitas koloid emas. Molekul LAM dapat ditemukan di semua mikobakteri dan tidak dapat membedakan antara MTB dan spesies

mikobakteri lainnya seperti *M. Leprae* dan *M. avium*, namun di daerah endemik TB dan pada populasi target yang direkomendasikan WHO untuk menggunakan LF-LAM, hasil positif kemungkinan mencerminkan infeksi TB (WHO, 2019).

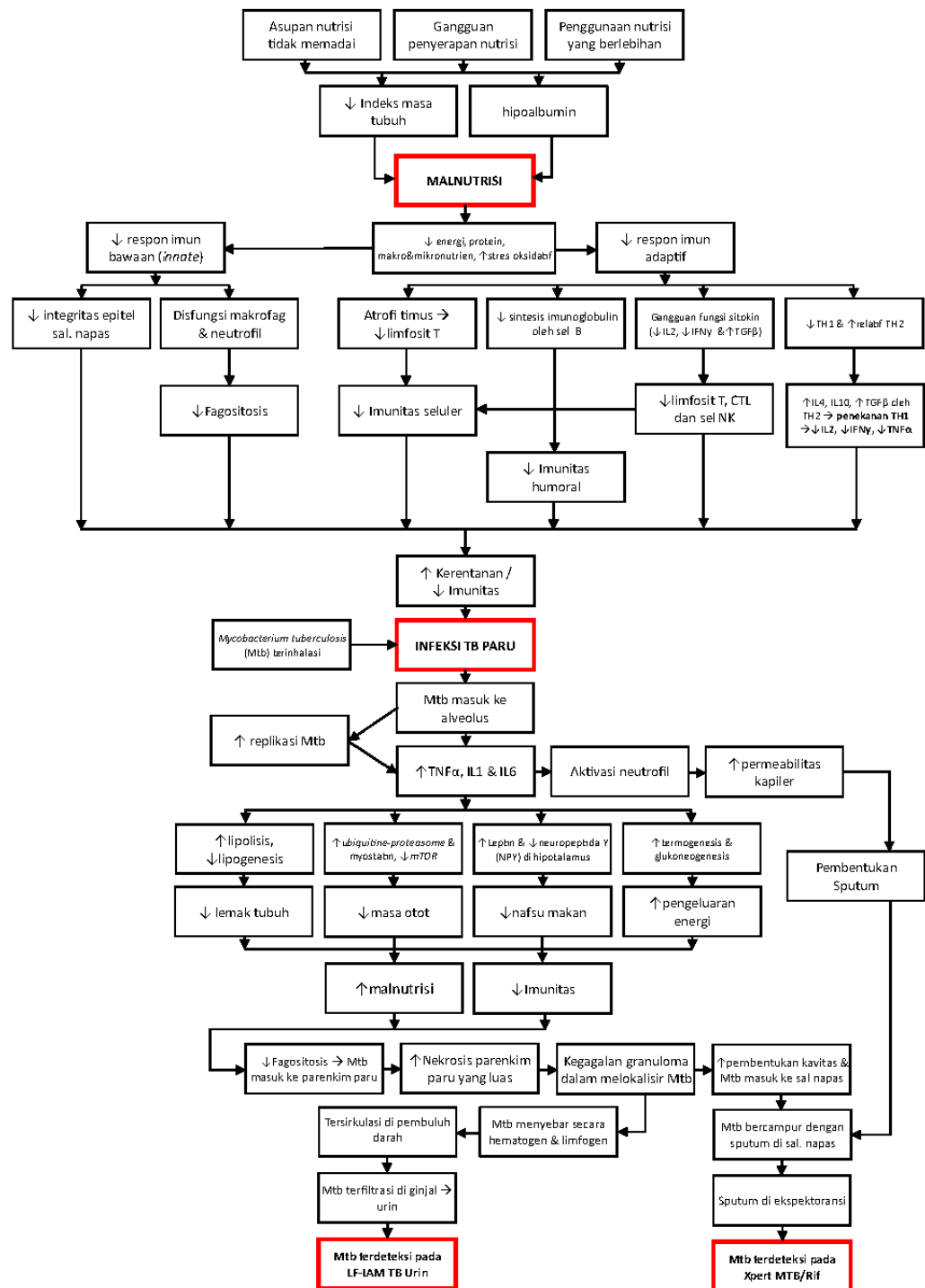


Gambar 9. Intepretasi hasil pemeriksaan LF-LAM
Dikutip dari (WHO, 2019).

2.5.2 Langkah pemeriksaan uji LF-LAM :

1. Persiapkan pengambilan sampel urin aliran tengah (*midstream*) pagi hari pada pasien dengan menggunakan tabung urin steril. Uji harus dilakukan maksimal 8 jam setelah urin didapatkan jika disimpan dalam suhu ruangan dan dapat dilakukan pemeriksaan sampai 3 hari jika disimpan dalam suhu 2-8°C.
2. Ambil kit Determine TB-LAM dan lepaskan segel foil penutup depan dengan cara merobek kit dari bagian atas.
3. Beri kode identitas pasien yang diperiksa pada kit Determine TB-LAM.
4. Teteskan urin sebanyak 60 µl menggunakan mikropipet pada pad sampel di kit Determine TB-LAM. Tunggu dalam waktu 25 -35 menit.
5. Setelah 25 menit hasil dapat diinterpretasikan dibawah pencahayaan lampu ruangan. Hasil tidak boleh diamati dibawah cahaya sinar matahari langsung. Hasil tidak boleh dibaca lebih dari 35 menit (WHO, 2019).

2.6 KERANGKA TEORI



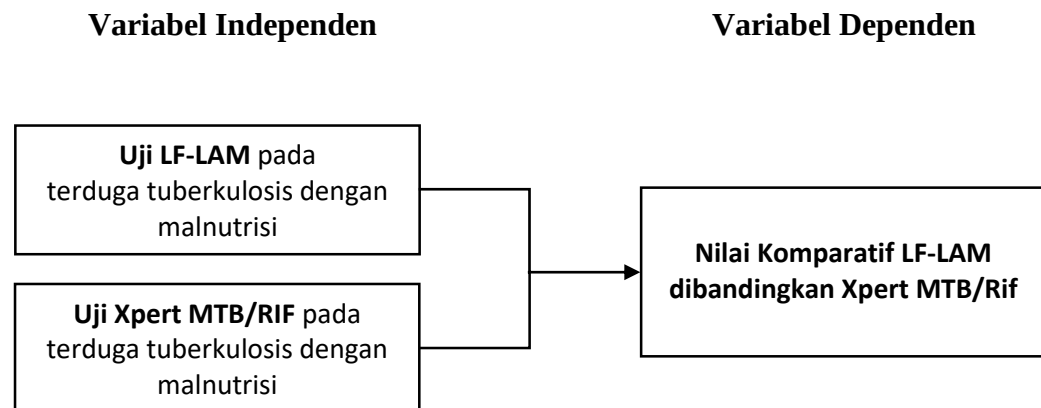
Gambar 10. Kerangka Teori

Dimodifikasi dari (WHO, 2019 dan Pratomo, 2014)

Keterangan :

 yang diteliti
 tidak diteliti

2.7 KERANGKA KONSEP



Gambar 11. Kerangka Konsep

2.8 HIPOTESIS

H₀ : terdapat perbedaan nilai komparatif antara LF-LAM dengan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis dengan malnutrisi.

H_a : tidak terdapat perbedaan nilai komparatif antara LF-LAM dengan Xpert MTB/RIF pada pasien terduga tuberkulosis dengan malnutrisi.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. JENIS PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah kuantitatif dengan pendekatan observasional. Variabel independen penelitian ini adalah uji LF-LAM dan uji Xpert MTB/RIF sedangkan variabel dependen adalah nilai komparatif. Pengumpulan data menggunakan instrument penelitian, analisis data bersifat kuantitatif/statistik dengan tujuan untuk menguji hipotesis yang telah ditetapkan (Notoatmodjo, 2018).

3.2. DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah uji komparatif dengan pendekatan *cross sectional* yaitu suatu penelitian yang mempelajari hubungan atau interaksi antara faktor risiko (independen) dengan akibat atau efek (dependen) dengan data penelitian diperoleh secara serentak pada saat waktu yang sama (Notoatmodjo, 2018).

3.3. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

3.3.1. Tempat penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di bangsal paru rawat inap dan poli paru rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.3.2. Waktu penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Januari 2023 – Juni 2024.

3.4. SUBJEK PENELITIAN

3.4.1. Populasi

Populasi adalah sejumlah subjek yang mempunyai karakteristik tertentu (Notoatmodjo, 2018).

Populasi target :

Pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di provinsi Lampung.

Populasi terjangkau :

Seluruh pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di bangsal paru rawat inap maupun poliklinik Paru RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode bulan Januari 2023 – Juni 2024.

3.4.2. Sampel penelitian

Sampel adalah bagian dari populasi yang ingin dipilih dari keseluruhan objek yang akan diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi. Sampel pada penelitian ini adalah pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek periode bulan Januari 2023 – Juni 2024 yang terpilih berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Estimasi besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besaran sampel untuk penelitian uji komparatif sebagai berikut (Dahlan, 2018) :

$$N = \left(\frac{Z_{\alpha}^2 \text{Sen} (1 - \text{Sen})}{d^2 P} \right)$$

Keterangan :

N : besar sampel.

Z_{α} : deviat baku tingkat kesalahan, ditetapkan sebesar 5%, sehingga $Z_{\alpha} = 1,96$.

Sen : nilai sensitivitas LF-LAM yang diharapkan, ditetapkan sebesar 90%.

d : Presisi penelitian LF-LAM yang masih dapat diterima, ditetapkan 10%.

P : Prevalensi tuberkulosis paru pada subjek yang diduga
tuberkulosis = 82.7% ~ 83%

Maka

$$N = \left(\frac{1,96^2 \times 0,90 \times (1-0,9)}{0,1^2 \times 0,83} \right)$$

$$= 41,65 \sim 42 \text{ sampel} \rightarrow 42 \text{ sampel}$$

Dengan demikian besar sampel minimal yang akan diambil dalam penelitian ini adalah **42 orang**, pada penelitian kali ini pengambilan sampel didapatkan sejumlah **52 orang**.

3.4.3. Teknik sampling

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel didasarkan pada suatu pertimbangan tertentu yang dibuat oleh peneliti sendiri berdasarkan ciri dan sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya sampai jumlah sampel minimal terpenuhi (Notoatmodjo, 2018). Penelitian ini menggunakan kriteria yaitu pasien terduga tuberkulosis paru dengan malnutrisi di bangsal paru rawat inap maupun poliklinik paru RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode bulan Januari 2023 – Juni 2024.

3.4.4. Kriteria sampel

a. Kriteria inklusi

1. Pasien sadar penuh, orientasi baik dengan umur 18-65 tahun
2. Pasien terduga TB paru kasus baru dengan klinis dan foto torak yang mendukung ke arah TB paru aktif.
3. Pasien terduga TB paru kasus baru yang memiliki nilai IMT <18.5kg/m² dan kadar albumin serum <3.5 mg/dL.
4. Bersedia mengikuti penelitian dan telah menandatangani lembar *informed consent*.

b. Kriteria eksklusi

1. Pasien terduga TB paru kasus baru yang tidak dapat mengeluarkan sputum
2. Memiliki kondisi penyakit kronis seperti diabetes melitus, hepatitis, gagal ginjal kronis, maupun keganasan.
3. HIV positif

3.5. VARIABEL PENELITIAN

3.5.1. Variabel independen

Variabel independen pada penelitian ini adalah uji LF-LAM dan Xpert MTB/RIF.

3.5.2. Variabel dependen

Variabel dependen pada penelitian ini adalah nilai komparatif (Tingkat positif LF-LAM, tingkat positif Xpert MTB/Rif dan kemaknaan yang dinilai secara statistik dengan nilai P).

3.6. DEFINISI OPERASIONAL

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia (tahun)	Rentang waktu yang dihitung sejak seseorang dilahirkan hingga waktu tertentu, biasanya diukur dalam satuan tahun. (Kemenkes RI, 2016)	Kuisisioner	Observasi	1. 60th keatas 2. >44 - 60th 3. >19 - 44th 4. >10 - 19th	Ordinal
Jenis kelamin	perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan yang berkaitan dengan alat fungsi reproduksi, termasuk karakteristik fisis. (Artaria, 2016)	Kuisisioner	Observasi	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
Merokok	Membakar tembakau yang kemudian dihisap asapnya, baik menggunakan rokok maupun menggunakan pipa. (Sekeronej dkk, 2020)	Kuisisioner	Observasi	1. Merokok 2. Tidak merokok	Nominal

Indeks brinkman	Skala yang digunakan untuk mengukur intensitas kebiasaan merokok seseorang, dengan menghitung jumlah rokok yang dikonsumsi per hari dan durasi merokok dalam tahun. (Hapsari dan Rimbun, 2021)	Kuisisioner	Observasi	1. Berat (>600) 2. Sedang (200-599) 3. Ringan (<200) 4. Tidak diklasifikasikan (Tidak merokok)	Ordinal
Luas lesi paru (Foto torak)	Area yang terpengaruh oleh kelainan atau kerusakan pada jaringan paru, yang dapat disebabkan oleh berbagai kondisi medis. (Edwina dkk, 2016)	Foto torak	Observasi	1. Luas 2. Sedang 3. Minimal	Ordinal
Indeks masa tubuh (IMT) kurang	Indikator pengukuran status gizi berdasarkan perbandingan berat badan terhadap kuadrat tinggi badan dengan hasil <18,5 (Harjatmo dkk, 2017).	<i>Body weight scale – Stature meter</i>	Observasi	1. Berat (<17) 2. Ringan (17 - <18,5)	Ordinal
Hipoalbumin	Indikator pengukuran status gizi berdasarkan kadar albumin dalam darah <3.5 mg/dL (Harjatmo dkk, 2017).	<i>Automatic chemistry analyzer</i>	Observasi	1. Berat (<2.5mg/dL) 2. Ringan (2.5-<3.5)	Ordinal
Variabel Independen					
LF-LAM	Pemeriksaan urin yang menggunakan prinsip metode ELISA yang mendeteksi antigen <i>Lipoarabinomannan</i> , komponen dinding sel bakteri MTB. (WHO, 2019)	<i>Kit Determine TB LAM Ag Abbot®</i>	Observasi	1 : positif 2 : negatif	Nominal
Xpert MTB/RIF	Pemeriksaan molekular otomatis untuk mendeteksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dan sekaligus mendeteksi resistensi terhadap Rifampisin. (PDPI 2021).	GeneXpert® + Cartridge MTB/RIF	Observasi	1 : positif 2 : negatif	Nominal
Variabel Dependen (Uji Komparatif)					
Nilai Komparatif	Nilai yang diperoleh dari hasil perbandingan antara dua atau lebih variabel untuk menentukan keunggulan, kelemahan, atau perbedaan di antara variabel tersebut.	GeneXpert® MTB/RIF Determine TB LAM Ag Abbot®	Penghitungan dengan program komputer	1 : tidak signifikan 2 : signifikan	Nominal

3.7. PENGOLAHAN DATA INSTRUMEN

3.7.1. Alat pengumpulan data

1. Lembar observasi

Dalam penelitian ini lembar observasi digunakan untuk mencatat hasil pengamatan yang dilakukan terhadap uji LF-LAM dan Xpert MTB/RIF untuk melihat Nilai komparatif pada pasien terduga tuberkulosis dengan malnutrisi di bangsal paru rawat inap maupun poliklinik paru RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

2. *Digital Body Weight Scale* (GEA-ZT120)

Merupakan alat atau timbangan yang digunakan untuk mengukur bobot berat pada seseorang dalam satuan ukur kilogram.

3. *Stature meter*

Merupakan alat yang digunakan untuk mengukur tinggi badan seseorang dalam rentang 0 – 200 dengan satuan ukur centimeter.

4. *Automatic chemistry analyzer* (ILAB Taurus)

Adalah alat laboratorium kimia klinis yang digunakan untuk melakukan menganalisa unsur-unsur kimia yang terdapat pada suatu sampel darah termasuk albumin serum.

5. Kit *Determine TB LAM Ag Abbot®*

Adalah alat ukur dalam bentuk strip test aliran lateral imunokromatografi yang mengukur antigen *Lipoarabinomannan* tuberkulosis melalui sampel urin dengan prinsip metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). (World Health Organization, 2019a)

6. *Xpert® + Cartridge MTB/RIF*

Xpert + cartridge MTB/RIF adalah alat *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) dengan prinsip *nucleic acid amplification test* (NAAT) yang berfungsi untuk mendeteksi keberadaan dari kompleks DNA bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan resistensi (kekebalan) bakteri tersebut terhadap pengobatan dengan Rifampisin (Cepheid, 2019).

3.7.2. Teknik pengumpulan data

Teknik yang digunakan peneliti untuk mengumpulkan data adalah dengan teknik *consecutive sampling*. Pengambilan sampel secara *consecutive* ini dilakukan dengan mengambil sampel secara sengaja dan bertujuan sesuai dengan persyaratan sampel yang diperlukan (Notoatmodjo, 2018).

3.8. PENGOLAHAN DATA

Data yang telah diisi dan dikumpulkan kemudian dikoreksi apakah telah diisi semua. Data yang telah terkumpul kemudian dilakukan pengolahan data dengan langkah-langkah sebagai berikut :

1. *Editing* : Kegiatan untuk melakukan pengecekan isian jawaban subjek penelitian apakah sudah lengkap, jelas dan relevan.
2. *Coding* : Kegiatan merubah data berbentuk huruf menjadi data berbentuk angka atau bilangan untuk mempermudah entry data.
3. *Processing* : Proses pengentrian data dari kuesioner ke program komputer agar dapat dianalisis. Data yang diambil bersifat kuantitatif dengan memberikan nilai pada setiap isian. Skor tersebut diolah dengan membuat pengelompokan berdasarkan variable yang akan diukur.
4. *Cleaning* : Kegiatan pengecekan kembali data yang dientri kedalam komputer tidak terdapat kesalahan.

3.9. ANALISIS DATA

3.9.1. Analisis univariat

Analisis statistik deskriptif dilakukan dengan melihat distribusi frekuensi responden pada masing-masing variabel. Analisis univariat merupakan gambaran frekuensi dan pola tertentu dari kelompok responden terhadap variabel uji LF-LAM dan Xpert MTB/RIF yang dapat berguna untuk parameter nilai komparatif pada terduga pasien tuberkulosis dengan malnutrisi. Analisis ini memungkinkan untuk mengidentifikasi hubungan antara variabel yang diuji dan memberikan gambaran yang lebih jelas tentang

efektivitas setiap metode dalam mendiagnosis tuberkulosis pada pasien malnutrisi.

3.9.2. Analisis bivariat

1. Analisis bivariat di lakukan untuk melihat hubungan tingkat positif atau *positive rate* uji LF-LAM dan Xpert MTB/Rif terhadap nilai komparatif pada pasien terduga tuberkulosis dengan malnutrisi. Uji bivariat menggunakan tabel silang 2x2 untuk mengetahui tingkat positif LF-LAM dan Xpert MTB/Rif serta dilakukan uji komparatif untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna tingkat positif LF-LAM dibandingkan Xpert MTB/Rif. Langkah perhitungan validitas diagnostik yaitu dengan membuat tabel silang 2x2 pada baris yang merupakan hasil pemeriksaan LF-LAM dan pada kolom merupakan hasil pemeriksaan Xpert MTB/Rif. Kemudian dilakukan perhitungan tingkat positif atau *positive rate* pada masing-masing uji LF-LAM dan Xpert MTB/Rif dan selanjutnya dilakukan uji *chi square* untuk mengetahui nilai P.

Tabel 5. Uji Komparatif LF-LAM terhadap Xpert MTB/RIF

		Xpert/MTB Rif		Total
		(+)	(-)	
LF-LAM	(+)	a	b	a+b
	(-)	c	d	c+d
		a+c	b+d	N

Keterangan :

- a : Hasil pemeriksaan LF-LAM positif tuberkulosis paru dan Xpert MTB/RIF positif tuberkulosis paru
- b : Hasil pemeriksaan LF-LAM positif tuberkulosis paru dan Xpert MTB/RIF negatif tuberkulosis paru
- c : Hasil pemeriksaan LF-LAM negatif tuberkulosis paru dan Xpert MTB/RIF positif tuberkulosis paru
- d : Hasil pemeriksaan LF-LAM negatif tuberkulosis paru dan Xpert MTB/RIF negatif tuberkulosis paru
- N : Jumlah subjek yang diduga tuberkulosis paru

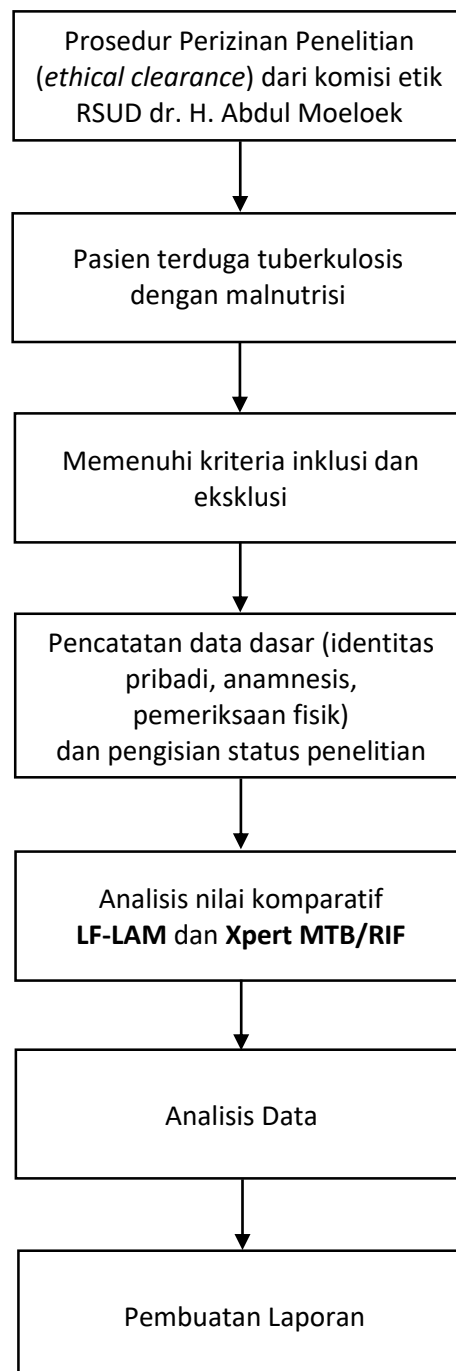
Rumus perhitungan :

- 1). Tingkat positif LF LAM TB = $a+b/n \times 100\%$
- 2). Tingkat positif Xpert MTB/Rif = $a+c/n \times 100\%$
2. Setelah dilakukan penghitungan tingkat positif LF-LAM dan Xpert MTB/Rif, tahap selanjutnya dilakukan uji komparatif untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna tingkat positif LF-LAM dibandingkan Xpert MTB/Rif pada terduga tuberkulosis paru yang mengalami malnutrisi dengan menggunakan uji non parametrik (*chi-square*). Kemudian dilanjutkan dengan melakukan uji non parametrik (*wilcoxon*) untuk mengetahui hubungan antara LF-LAM dan Xpert MTB/Rif dengan variabel univariat yang diteliti.

3.10. ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini selama pelaksanaannya tidak bertentangan dengan nilai-nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian. Peneliti melakukan Informed consent terhadap pasien dan izin penelitian telah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung melalui surat izin penelitian no. 010/KEPK-RSUDAM/VIII/2022. Seluruh prosedur penelitian dilaksanakan dengan memperhatikan prinsip-prinsip etika, termasuk penghormatan terhadap privasi dan kerahasiaan data responden. Penelitian ini dijalankan dengan memastikan kesejahteraan dan hak-hak peserta tetap terlindungi sepanjang proses penelitian.

3.11. ALUR PENELITIAN



Gambar 12. Alur Penelitian

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. KESIMPULAN

Telah dilakukan penelitian uji komparatif LF-LAM TB terhadap Xpert MTB/Rif pada 52 orang pasien terduga tuberkulosis paru yang mengalami malnutrisi di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan kesimpulan sebagai berikut :

1. Karakteristik pasien tuberkulosis paru yang mengalami malnutrisi pada penelitian ini adalah mayoritas pada rentang usia >19-44 tahun (20 orang), jenis kelamin laki-laki (42 orang), memiliki kebiasaan merokok (41 orang), indeks brinkman kategori sedang (20 orang), lesi paru kategori luas (41 orang), indeks masa tubuh rendah derajat berat (30 orang) dan hipoalbumin ringan (28 orang).
2. Tingkat positif LF-LAM TB dalam mendeteksi tuberkulosis paru yang mengalami malnutrisi adalah sebesar 75%.
3. Tingkat positif *Xpert* MTB/Rif dalam mendeteksi tuberkulosis paru yang mengalami malnutrisi adalah sebesar 94,23%.
4. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik (signifikan) dengan nilai $p=0.002$ pada uji komparasi kemampuan LF-LAM TB dibandingkan *Xpert* MTB/RIF yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara pemeriksaan LF-LAM dibandingkan dengan *Xpert* MTB/Rif. Kemampuan diagnostik LF-LAM TB lebih inferior dibanding *Xpert* MTB/Rif (75% berbanding 94,23%).
5. Uji LF LAM TB menunjukkan hasil signifikan pada 4 (empat) subkelompok yaitu usia ($p=0.000$), indeks brinkman ($p=0.000$), indeks masa tubuh ($p=0.040$) dan albumin ($p=0.010$). Sementara *Xpert*

MTB/Rif menunjukkan hasil yang signifikan pada 5 (lima) subkelompok yaitu usia ($p=0.000$), merokok ($p=0.033$), indeks brinkman ($p=0.000$), lesi paru ($p=0.033$) dan albumin ($p=0.009$). Uji Xpert MTB/Rif memiliki tingkat positif yang lebih baik dibandingkan dengan LF-LAM TB pada berbagai kondisi karakteristik pasien TB paru.

6.2. SARAN

1. Pemeriksaan LF-LAM TB sebaiknya dapat digunakan secara luas untuk skrining pasien TB paru di fasilitas kesehatan perifer di Indonesia terutama pada pasien suspek TB dengan status HIV positif atau yang mengalami keparahan penyakit yang berat dan malnutrisi.
2. Pemeriksaan LF-LAM TB dapat menjadi alternatif pemeriksaan untuk membantu dokter dalam upaya deteksi dini kejadian TB paru pada malnutrisi terutama pada kondisi pasien yang mengalami kesulitan untuk mengeksplorasi dahak sehingga pemeriksaan Xpert MTB/Rif tidak dapat dilakukan dan kondisi alat radiologi diagnostik yang tidak dimiliki oleh fasilitas kesehatan di perifer.
3. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dari uji LF-LAM TB ini dengan sampel populasi yang lebih banyak, *multi centre*, dan menggunakan standar baku emas (kultur sputum) agar hasil validitas penelitian uji komparatif LF-LAM TB ini semakin baik dimasa yang akan datang.
4. Penyempurnaan teknologi LF-LAM TB yang semakin baik oleh produsen alat laboratorium terkait akan dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas LF-LAM TB kedepannya sehingga dapat digunakan sebagai salah satu alternatif uji komparatif terhadap TB pada non HIV dan non malnutrisi.
5. Uji LF-LAM TB yang digunakan bersamaan dengan Xpert MTB/Rif sputum ataupun dengan kultur sputum sangat disarankan sebagaimana rekomendasi WHO karena dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam penegakan diagnosis dini TB paru.
6. Alat LF-LAM TB cukup efektif untuk menyaring individu berisiko tinggi, termasuk mereka yang memiliki kondisi imunodefisiensi,

malnutrisi, hipoalbumin, atau koinfeksi HIV. Di wilayah endemis yang sering terjadi penundaan diagnosis atau bahkan terlewat, penggunaan LF-LAM TB bersama dengan metode diagnostik Xpert MTB/Rif maupun kultur sputum dapat meningkatkan deteksi TB, memudahkan dimulainya pengobatan tepat waktu dan berkontribusi pada upaya eradikasi penyakit TB khususnya di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Alsayed SR, and Gunosewoyo H. (2023). Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets', *International Journal of Molecular Sciences*. 6:1-18.
- Artaria MD. (2016). Dasar biologi variasi jenis kelamin, gender dan orientasi seksual. *Biokultur Jour*. 2:157–165.
- Bjerrum S. (2020). Diagnostic accuracy of a novel and rapid lipoarabinomannan test for diagnosing tuberculosis among people with human immunodeficiency virus. *Open Forum Infectious Diseases*. 7(1):530.
- Broger T. (2019). Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *The lancet infectious diseases jour*. 19(8):852–61.
- Bulterys MA. (2020). Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: A status update. *Journal of Clinical Medicine*. 9(1):1–14.
- Cepheid. (2019). GeneXpert. Medquest. p:1–58.
- Chandrasekaran P. (2017). Malnutrition: Modulator of immune responses in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 8:1–8.
- Cho SH. (2022). Association of underweight status with the risk of tuberculosis : a nationwide population - based cohort study. *Scientific Reports*. p1–8.
- Dahlan M. (2018). Penelitian diagnostik, validitas dan realibilitas Edisi 2. Jakarta: PT. Epidemiologi Indonesia. p4-20.
- Dong Z. (2022). Age period cohort analysis of pulmonary tuberculosis reported incidence, China, 2006–2020, *Infectious Diseases of Poverty*. 11(1):1–10.
- Drain PK. (2024). Real-world diagnostic accuracy of lipoarabinomannan in three non-sputum biospecimens for pulmonary tuberculosis disease, *eBioMedicine*. 108:105-53.
- Edwina I, Soetikno RD, Hikmat IH. (2016). Hubungan antara luas lesi pada foto toraks penderita tb paru dewasa yang memiliki riwayat diabetes melitus dengan indeks massa tubuh di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, *Jurnal Radiologi Indonesia*. 1.3:138–144.
- Elhalawany N. (2021). Role of detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV patients: Egyptian experience. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 15.1:1-5.
- Feleke BE, Feleke TE, Biadlegne F. (2019). Nutritional status of tuberculosis patients, a comparative cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*. 19(1):1–9.
- Flores J, Cancino JC, Chavez-Galan L. (2021). Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It?, *Frontiers in Microbiology*. 12:1-10.

- Frascella B, Richards AS, Sossen B, Emery J, Odone A, Law I, et al. (2021). Subclinical Tuberculosis Disease-A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clinical Infectious Diseases*, 73.3:1-11.
- Ganesan H dan Gopinath P. (2019). Prevalence of hypoalbuminemia among tuberculosis patients receiving anti tuberculosis therapy : A cross sectional study. 3(2):9-13.
- Habibzadeh F. (2023). On determining the sensitivity and specificity of a new diagnostic test through comparing its results against a non-gold-standard test, *Biochemia Medica*. 33(1):1-5.
- Hapsari BAP, Wulaningrum PA dan Rimbun R. (2021). Association between Smoking Habit and Pulmonary Tuberculosis at Dr. Soetomo General Academic Hospital. *Biomolecular and Health Science Journal*. 4(2):89.
- Harjatmo TP, Pari HM dan Wiyono S. (2017). Metode penilaian status gizi. Dalam: Thamaria N, editor. *Buku Ajar Penilaian Status Gizi*. Jakarta: PPSDM Kemenkes RI. p44-73.
- Ikatan Dokter Indonesia. (2015). *Standard Internasional-Untuk-Penanganan TB - ISTC Edisi 3*. 1-18.
- Jiang C, Chen Q and Xie M. (2020). Smoking increases the risk of infectious diseases : A narrative review. 1-17.
- Kemenkes RI. (2021). *Surat Edaran Perubahan Alur Diagnosis dan Pengobatan TB di Indonesia 2021*. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. 3-5.
- Kemenkes RI. (2024). *Profil Kesehatan Indonesia 2023*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 1-52.
- Kemenkes RI. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan RI no 25/2016 tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Usia tahun 2016-2019. 11(1):1-35.
- Kemenkes RI. (2019). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis*, KMKRI No HK.01.07/Menkes/755/2019. 1-139.
- Kusmiati T dan Winariani. (2019). Infeksi tuberkulosis. Dalam: I. Anang, editor. *Buku Ajar Paru*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo. p15-60.
- Kusumawardani A. (2021). The use of urinary Lipoarabinomannan (LAM) as a rapid diagnostic test for adult pulmonary tuberculosis in HIV-Positive Patients: an evidence-based case report. *Journal of international dental and medical research*. 14(1):461-66.
- Dinkes Prov Lampung. (2024). *Profil Kesehatan Provinsi Lampung 2024*. 44:106-16.
- Lawn SD. (2012). Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: A state of the art review. *BMC Infectious Diseases*. 12:1-9.
- Lewinsohn DM. (2017). Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children, *clinical infectious diseases*. 64(2):1-33.
- Lissa S. (2017). Hubungan luas lesi foto toraks dengan BTA positif sputum pada penderita TB paru di Medan. 1-5.

- Liu L. (2021). Prevalence and molecular characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hainan, China: from 2014 to 2019. *BMC Microbiology*. 21(1):1–11.
- Lowary TL dan Achkar JM. (2022). Tailor made: New insights into lipoarabinomannan structure may improve TB diagnosis. *Journal of Biological Chemistry*. 298(3):10-16.
- Maaz M. (2024). The association and interactions of malnutrition, micronutrients, and drug therapy in the management of tuberculosis. *World Nutrition*. 15(2):102–14.
- Mai D. (2024). Exposure to *Mycobacterium* remodels alveolar macrophages and the early innate response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Pathogens*. 20(1):1–28.
- Marcoa R. (2018). Tuberculosis and gender - factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. *j.pulmoe*. 1-6.
- Notoatmodjo S. (2018). Uji klinis. Dalam: Notoatmodjo S, editor. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta. p21-38.
- Ogundeji A. (2018). Evaluation of Diagnostic Accuracy of TB LAM Rapid Urine Antigen Screening Assay , GeneXpert and Smear Microscopy for TB and HIV Co- infected Population in the Guinea Savannah Zone of Nigeria PhD Public Health. Texila American University Guyana. 6(4):1–13.
- Paris L. (2017). Urine lipoarabinomannan glycan in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis correlates with disease severity, *Science Translational Medicine*. 9(420):1–12.
- Pawar SS, Shah SR dan Udgaonkar US. (2016). Comparison of Conventional Lowenstein Jensen Medium and Middlebrook Biphasic Medium for isolation of *Mycobacterium Tuberculosis*. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 3(6):1583–586.
- Peer V, Schwartz N dan Green MS. (2023). Gender differences in tuberculosis incidence rates - A pooled analysis of data from seven high-income countries by age group and time period. *Front. Public Health*. 1-8.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021). *Guideline Tuberkulosis PDPI 2021*. PDPI. 001:1–78.
- Pramana PHI, Dwija IBN, dan Hendrayana MA. (2021). Spesifisitas dan Sensitifitas Pemeriksaan Mikroskopis TBC Dibandingkan Pemeriksaan Kultur TBC pada Pasien Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode Januari-Desember 2015. *Jurnal Medika Udayana*. 10(6):79–84.
- Pratomo IP dan Burhan E. (2014). Malnutrisi dan Tuberkulosis. *J Indon Med Assoc*. 62:1-6.
- Ricks S. (2020). The potential impact of urine-LAM diagnostics on tuberculosis incidence and mortality: A modelling analysis. *PLoS Medicine*. 17(12):1–20.
- Rossato D, Rabahi M, Sant'anna C, Rodriguez J, Capone D, Bombarda S. et al. (2021). Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47.2:1-13.
- RSAM (2020). *Profil RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung*. 1(2):142–46.

- Schwander S dan Dheda K. (2011). Human lung immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: Insights into pathogenesis and protection, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183(6):696–707.
- Sekeronej DP, Saija AF dan Kailola NE. (2020). Tingkat Pengetahuan Dan Sikap Tentang Perilaku Merokok Pada Remaja Tahun 2019. *PAMERI: Pattimura Medical Review*. 2(1):59–70.
- Syafina I. (2024). Evaluasi sensitivitas dan spesifisitas Xpert MTB RIF dan Xpert MTB RIF Ultra pada berbagai spesimen untuk mendiagnosis tuberkulosis ekstra paru: Sebuah telaah literatur sistematis, *Holistik Jurnal Kesehatan*, 18(3):335–49.
- Talha NJ, Akshay A, Anoosh ZG, Abdul HS. (2025). Active Tuberculosis. *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, 1:1-7.
- Tayyab N. (2018). Direct susceptibility testing on MGIT 960 TB system: A rapid method for detection of drug resistant tuberculosis, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 28(8):590–93.
- Tessema TA. (2016). Clinical and radiological features in relation to urinary excretion of lipoarabinomannan in Ethiopian tuberculosis patients, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 34(3):167–71.
- Tlali M. (2020). Sensitivity of the lateral flow urine lipoarabinomannan assay in ambulant adults with advanced HIV disease: Data from the TB Fast Track study, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 114(8):556–60.
- World Health Organization. [internet]. Tuberculosis. [disitasi 30 Mei 2022]. Tersedia dari : URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- Vergne I, Gilleron M dan Nigou J. (2015). Manipulation of the endocytic pathway and phagocyte functions by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 4:1–9.
- Werdhani RA. (2014). Patofisiologi, diagnosis dan klasifikasi tuberkulosis. Dalam: Werdhani RA, editor. *Buku Ajar Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi, dan Keluarga FKUI*, 180.p15–22.
- World Health Organization. (2024). Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO. 5-48.
- World Health Organization. (2019). Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV - Policy Update 2019. 10-29.
- World Health Organization. (2019). Practical implementation of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for detection of active tuberculosis in people living with HIV. 31-44.
- Zhang Y. (2023). Breakthrough of chemiluminescence-based LAM urine test beyond HIV-positive individuals: Clinical diagnostic value of pulmonary tuberculosis in the general population. *Medicine (United States)*. 102(48):p363-71.