

# Sensitivitas dan Spesifisitas Kultur *Mycobacteria Tuberculosis* Menggunakan Media Cair Pada Sediaan *Bronchoalveolar Lavage* (BAL) dari Pasien Tuberkulosis Paru BTA Negatif

Hesti Setiastuti Setiarsih\*, Wiwien Heru Wiyono\*, Erlina Burhan\*, Retno Kadarsih Soemanto\*\*, Indah Suci Widyahening\*\*\*

\* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta.

\*\* Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

\*\*\* Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

---

## **Sensitivity and Specificity of *Mycobacteria Tuberculosis* Culture Using Liquid Media on *Bronchoalveolar Lavage* From Negative Acid Fast Bacilli Pulmonary Tuberculosis Patients**

### **Abstract:**

**Introduction:** Diagnostic tuberculosis using acid fast bacilli (AFB) microscopy and conventional Lowenstein Jensen (LJ) culture remain the cornerstone but the sensitivity of these traditional methods is quite low, especially in the samples containing small number of organism. There is a need for rapid, sensitive and accurate detection of these organisms in clinical specimens to hasten the administration of appropriate antimycobacterial therapy and prevent the spread of infection in the community. Sputum smear-negative pulmonary tuberculosis (SSN-PTB) is a common problem faced by clinicians. Performing fiber optic bronchoscopy (FOB) and subjecting the bronchoalveolar lavage (BAL) material to diagnostic methods of smear and mycobacterial culture appears to be helpful in the diagnosis of SSN-PTB.

**Methods:** Cross sectional study and diagnostic test, data collected from sputum smear-negative pulmonary tuberculosis patients between April 2010 until Juli 2010. The fiber optic bronchoscopy was performed to get BAL material, examined smear and mycobacterial culture using liquid media (*Mycobacterial growth indicator tube/BACTEC MGIT 960* automated) and solid media (LJ). The *BACTEC MGIT 960*<sup>®</sup> and LJ cultures will compared each other in growing *M. tuberculosis* and the time for detecting *M. tuberculosis* earlier.

**Results:** There were 33 patients (13 female, 20 male). The mean of age was 33.55 years old. The positive AFB smear BAL was 7 patients (21.2%), the positive culture by *MGIT 960*<sup>®</sup> medium was 21 patients (63.64%), the mean time to detection of *M. tuberculosis* in smear positive was 16 days for *MGIT 960* and in smear negative specimens it was 19.07 days. The positive culture of LJ medium was 15 patients (45.45%), the mean time to detect of *M. tuberculosis* in smear positive was 32 days for LJ. and in smear negative specimens it was 39.78 days. The sensitivity of *BACTEC MGIT 960*<sup>®</sup> is 100 % and specificity is 66.67 %.

**Conclusion:** Detection of *M tuberculosis* using liquid media (*BACTEC MGIT 960*<sup>®</sup>) performed on BAL samples in AFB negative pulmonary TB patients yielded has shorter duration compared with conventional Lowenstein Jenssen solid media and high sensitivity.

**Key Word:** sputum smear-negative pulmonary tuberculosis, *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT), bronchoalveolar lavage.

### **Abstrak:**

**Pendahuluan:** Diagnostik tuberkulosis menggunakan pemeriksaan mikroskopi basil tahan asam (BTA) dan kultur konvensional Lowenstein Jensen (LJ) tetap menjadi standard tetapi sensitivitas dari metode tersebut cukup rendah, terutama dalam sampel yang mengandung sejumlah kecil organisme. Ada kebutuhan untuk deteksi cepat, sensitif dan akurat dari organisme dalam spesimen klinis untuk mempercepat pemberian terapi antimycobacterial yang tepat dan mencegah penyebaran infeksi di masyarakat. TB paru BTA negatif merupakan masalah umum yang dihadapi oleh dokter. Pemeriksaan bronkoskopi serat optik (BSO) dan melakukan kurasan bronchoalveolar untuk metode

diagnostik BTA dan kultur mycobacterial membantu dalam diagnosis TB paru BTA negatif.

**Metode:** Penelitian potong lintang dan uji diagnostik, data yang dikumpulkan penderita TB paru BTA negatif antara April 2010 sampai Juli 2010. Bronkoskopi serat optik dilakukan untuk mendapatkan bahan, memeriksa BTA dan kultur mycobacterium menggunakan media cair (kurasan bronchoalveolar untuk BACTEC MGIT 960) dan media padat (LJ). MGIT BACTEC 960<sup>®</sup> dan kultur LJ akan dibandingkan satu sama lain dalam menumbuhkan *M. tuberculosis* dan waktu yang diperlukan untuk mendeteksi *M. tuberculosis*.

**Hasil:** Sebanyak 33 pasien (13 perempuan, 20 laki-laki). Rerata usia 33,55 tahun. Rata-rata BTA positif kurasan bronchoalveolar adalah 7 pasien (21,2%), kultur positif pada media MGIT 960<sup>®</sup> adalah 21 pasien (63,64%), rata-rata waktu untuk mendeteksi *M. tuberculosis* pada BTA positif adalah 16 hari untuk MGIT 960 dan pada spesimen BTA negatif itu adalah 19,07 hari. Kultur positif medium LJ adalah 15 pasien (45,45%), rata-rata waktu pada untuk mendeteksi *M. tuberculosis* pada BTA positif adalah 32 hari untuk LJ, dan pada spesimen BTA negatif adalah 39,78 hari. Kepekaan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> adalah 100% dan spesifisitas 66,67%.

**Kesimpulan:** Deteksi *M. tuberculosis* menggunakan media cair (BACTEC MGIT 960<sup>®</sup>) yang dilakukan pada sampel BAL di pasien TB paru BTA negatif memiliki durasi yang lebih singkat dibandingkan dengan media padat konvensional Lowenstein-Jensen dan mempunyai sensitivitas yang tinggi.

**Kata Kunci:** TB paru BTA negatif, Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT), kurasan bronchoalveolar.

## PENDAHULUAN

Biakan dengan media padat digunakan secara luas untuk menjadi landasan penegakkan utama diagnosis dalam program penanggulangan TB.<sup>1-3</sup> Kelemahan pemeriksaan biakan dengan media padat dalam hal lamanya pertumbuhan kuman (sekitar 4-8 minggu) menyebabkan dikembangkannya teknik pemeriksaan biakan dengan media cair antara lain dengan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> yang lebih akurat, sensitif dan cepat mendeteksi kuman *M. tuberculosis* dibandingkan media padat. Biakan media cair BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dapat dilakukan secara manual ataupun otomatis dengan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dan data di RS Persahabatan tentang nilai sensitivitas dan spesifisitas biakan media cair belum ada.<sup>4,5</sup>

Biakan dengan menggunakan sistem BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> adalah cara diagnostik tuberkulosis paru dengan menanam spesimen pada 7 ml media *Middlebrook 7H9 broth base* yang mengandung 110uL indikator fluoresensi dengan *tris 4,7 diphenyl-1,10 phenanthroine ruthenium chloride pentahydrate* dalam basis karet silikon (*silicon rubber base*) dan kemudian diinkubasi selama 4-8 minggu pada suhu 37°C pada mesin yang dilengkapi dengan sensor fluoresens otomatis.<sup>6-10</sup>

Penggunaan bronkoskop serat optik lentur untuk

pencucian (kurasan) saluran napas bagian distal telah digunakan secara luas mulai tahun 1970-an. *Bronchoalveolar lavage* digunakan untuk mendapatkan komponen selular maupun non-selular permukaan epitel saluran napas bagian bawah. Diagnosis dengan menggunakan BAL pada infeksi *M. tuberculosis* bertujuan untuk menemukan BTA dalam spesimen saluran napas. Uji ini diharapkan dapat meningkatkan nilai sensitivitas pemeriksaan pada kasus TB paru BTA sputum negatif.<sup>11</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian dengan desain penelitian potong lintang. Penelitian dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI / Rumah Sakit Persahabatan (RSP) Jakarta dan Departemen Mikrobiologi FKUI untuk pemeriksaan mikroskopik dan biakan bakteriologi. Penelitian dimulai bulan April sampai dengan Juli 2010 atau sampai tercapai jumlah sampel yang diinginkan.

Populasi penelitian adalah pasien rawat jalan dan rawat inap di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI RS Persahabatan Jakarta. Jumlah sampel berdasarkan perhitungan adalah 33 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien berusia 17 – 55 tahun dengan keluhan batuk lebih dari 2 minggu

dengan atau tanpa disertai batuk darah, nyeri dada, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, penurunan berat badan, demam lebih dari 1 bulan serta keringat malam, pemeriksaan foto toraks sesuai dengan gambaran TB, hasil pemeriksaan BTA sputum negatif, kasus baru, pasien bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*, mampu dan bersedia menjalani prosedur tindakan bronkoskopi. Kriteria eksklusi adalah sesak berat, hamil. Subjek diambil dengan cara *consecutive sampling*.

Pasien TB paru sputum BTA negatif setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang kemudian dilakukan seleksi untuk mencari sampel yang memenuhi kriteria penerimaan. Pasien sampel kemudian diminta kesediaannya untuk menjadi subjek penelitian dengan terlebih dahulu diberikan penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian serta cara pemeriksaan yang akan dilakukan. Pasien tersebut apabila bersedia akan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan bronkoskopi untuk mengambil cairan BAL. Spesimen BAL sejumlah 10 cc dikirim ke laboratorium Mikrobiologi FKUI untuk dilakukan biakan dengan media padat LJ dan media cair BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dalam waktu < 2 jam dengan menggunakan *container* khusus. Spesimen kemudian *dicentrifuge* dengan 3000 rpm selama 15 menit, supernatan dikeluarkan, pelet diambil. Lakukan dekontaminasi dan homogenisasi dengan NaOH 4% dengan volume yang sama banyak dengan volume spesimen kemudian diputar dengan *vortex mixer* selama 2 menit dan tunggu 10 menit, *centrifuge* kembali dengan 3000 rpm selama 15 menit, supernatan dikeluarkan, pelet diambil dan tambahkan HCl 2N sampai warna berubah menjadi kuning. Spesimen yang sudah didekontaminasi dan homogenisasi diinokulasi pada tabung LJ dan MGIT. Tabung LJ diletakkan pada rak miring dan dimasukkan dalam inkubator suhu 37°C sedangkan tabung MGIT dimasukkan ke dalam mesin MGIT 960.<sup>12,13</sup>

Suatu *BBL* MGIT OADC mengandung 15 ml *Middlebrook* OADC *enrichment*. Kandungan perliternya adalah albumin, dekstrose, katalase, asam oleat.

Campuran antibiotik BBL MGIT PANTA mengandung campuran *lyophilized* senyawa antibiotik. Satu vial mengandung polimiksin B, amfoterisin B, asam nalidiksat, trimetropim, azlosilin. Bila BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dan L positif, dilakukan uji konfirmasi dan identifikasi *M. tuberculosis* dengan cara spesimen diambil dari tabung dan dibuat apusan ZN kemudian dilihat dari bawah mikroskop. Bila uji positif dilanjutkan uji identifikasi kuman dengan uji niasin dan (p)-*nitrobenzoic acid* (PNB). Biakan MGIT positif sesuai dengan hasil deteksi pada mesin otomatis MGIT 960 dan hasil positif bila sudah dikonfirmasi dengan BTA mikroskopik dengan pengecatan ZN. Biakan MGIT negatif bila pertumbuhan kuman tetap 0 sampai dengan hari ke 42.<sup>12,13</sup>

Data yang didapat diolah untuk mendapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif. Hasil uji diagnostik disajikan dalam bentuk tabel 2x2 kemudian dilakukan penghitungan sesuai rumus masing-masing.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 33 pasien TB paru BTA negatif yang menjalani tindakan BAL dari bulan April 2010 sampai dengan Juli 2010 di RS Persahabatan. Spesimen BAL dilakukan biakan menggunakan media cair yaitu BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dan media padat LJ, yang digunakan sebagai baku emas di laboratorium Mikrobiologi FKUI. Hasil pemeriksaan mikroskopik BTA cairan BAL positif pada 7 pasien (21,2%). Hasil biakan menggunakan LJ positif pada 15 pasien (45,45%), LJ negatif 18 pasien (54,55%) dan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> positif 21 pasien (63,63%), BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> negatif 12 pasien (36,36%). Data subjek penelitian dilakukan analisis statistik seperti ditulis dibawah ini.

### Karakteristik subjek

Karakteristik pasien TB paru BTA negatif kasus baru pada penelitian ini adalah berdasarkan jenis kelamin, usia, keluhan utama saat datang yaitu batuk darah, batuk >2 minggu, sesak napas dan nyeri dada.

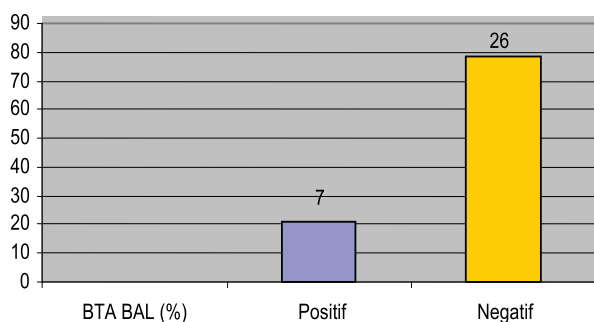
Gejala respirasi antara lain batuk >2 minggu, batuk darah, nyeri dada, sesak napas dan gejala sistemik berupa nafsu makan menurun, berat badan menurun, demam, keringat malam, lemas kemudian penampakan bronkoskopi. Secara lebih jelas seperti tampak pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	N	Persen
<b>Jenis Kelamin</b>	20	60,60
- Laki-laki	13	39,39
- Perempuan		
<b>Usia</b>		
- 17-25 th	13	39,39
- 26-35 th	7	21,21
- 36-45 th	5	15,15
- 46-55 th	8	24,24
<b>Keluhan utama</b>		
- Batuk darah	12	36,36
- Batuk >2 minggu	10	30,30
- Sesak napas	9	27,27
- Nyeri dada	2	0,061
<b>Gejala respirasi</b>		
- Batuk >2 minggu	26	78,79
- Batuk darah	16	48,48
- Sesak napas	9	27,27
- Nyeri dada	13	39,39
<b>Gejala sistemik</b>		
- BB turun	25	75,76
- Nafsu makan turun	23	69,70
- Demam	21	63,64
- Lemas	15	42,42
- Keringat malam	13	39,39
<b>Foto toraks</b>		
- Lesi minimal	7	21,21
- Lesi luas	26	78,79
<b>Penampakan bronkoskopi</b>		
- Normal	20	60,6
- Radang	7	21,2
- Edema	6	18,2

### Hasil pemeriksaan mikroskopik BTA BAL

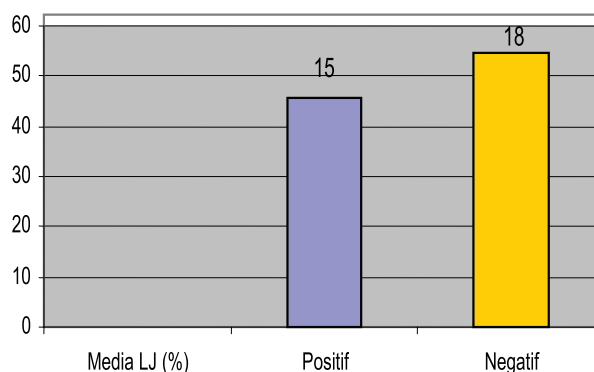
Semua subjek penelitian dilakukan pemeriksaan mikroskopik BTA dari spesimen BAL dan didapatkan hasil positif lebih besar (7 pasien) daripada hasil negatif (26 pasien).



Gambar 1. BTA BAL

### Hasil biakan *M. tuberculosis* menggunakan LJ

Semua subjek dilakukan pemeriksaan biakan menggunakan media padat (LJ) sebagai baku emas. Pada 33 pasien TB paru BTA negatif didapatkan hasil biakan *M.tuberculosis* positif lebih kecil (15 pasien) daripada biakan negatif (18 pasien). Hasil tes niasin positif dan PNB negatif ditemukan pada 15 biakan positif yang menunjukkan hasil biakan adalah kuman *M.tuberculosis*. Jadi nilai kepositivan biakan menggunakan media LJ adalah 45,45%.



Gambar 2. Hasil biakan *M tuberculosis* menggunakan media LJ

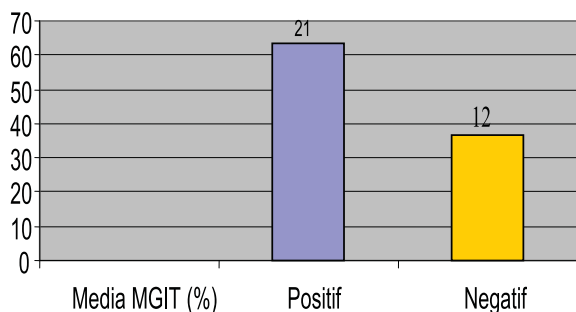
### Hasil biakan *M .tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960®

Semua subjek dilakukan pemeriksaan biakan menggunakan media cair (BACTEC MGIT 960®). Pada 33 pasien TB paru BTA negatif didapatkan hasil biakan *M.tuberculosis* positif lebih besar (21 pasien) daripada biakan negatif (12 pasien). Pada hasil biakan positif kemudian dilakukan tes niasin dan PNB untuk mengidentifikasi kuman *M. tuberculosis*. Hasil tes niasin positif dan PNB negatif ditemukan pada 21 biakan positif yang menunjukkan hasil biakan adalah kuman *M.tuberculosis*. Jadi nilai kepositivan MGIT 960® adalah 63,64%.

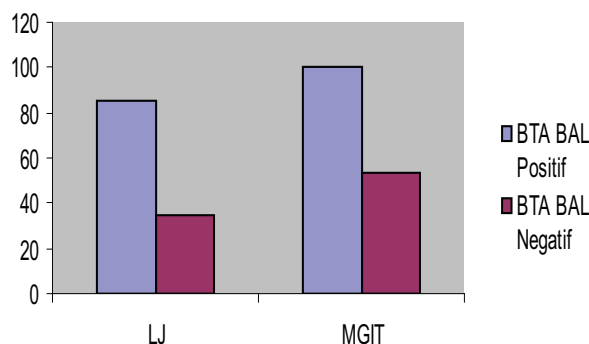
### Perbandingan nilai kepositivan biakan *M tuberculosis* menggunakan media LJ dan BACTEC MGIT 960®

Pada 33 pasien TB paru BTA negatif didapatkan nilai kepositivan biakan *M tuberculosis* menggunakan media LJ (45,45%) lebih kecil daripada BACTEC MGIT

960® (63,64%).



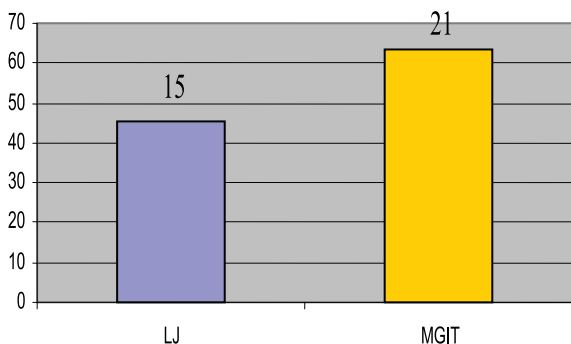
Gambar 3. Hasil biakan *M.tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960®



Gambar 5. Hasil pemeriksaan BTA BAL, biakan *M.tuberculosis* menggunakan LJ dan BACTEC MGIT 960®

### Perbandingan nilai kepositivan biakan *M tuberculosis* menggunakan media LJ dan BACTEC MGIT 960®

Pada 33 pasien TB paru BTA negatif didapatkan nilai kepositivan biakan *M tuberculosis* menggunakan media LJ (45,45%) lebih kecil daripada BACTEC MGIT 960® (63,64%).



Gambar 4. Perbandingan nilai kepositivan LJ dan BACTEC MGIT 960®

### Hasil pemeriksaan BTA, biakan LJ dan BACTEC MGIT 960® pada BAL

Semua subjek dilakukan pemeriksaan BTA, biakan menggunakan media padat LJ dan media cair BACTEC MGIT 960® pada cairan BAL. Dari 7 pasien BTA positif didapatkan hasil biakan LJ positif lebih kecil (6 pasien) daripada BACTEC MGIT 960® (7 pasien) dan dari 26 pasien BTA negatif didapatkan biakan LJ positif (9 pasien) lebih kecil daripada BACTEC MGIT 960® (14 pasien).

### Uji diagnostik pemeriksaan biakan *M. tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960® dan LJ

Data tabel 2 di bawah ini terlihat dari 21 pasien dengan biakan BACTEC MGIT 960® positif didapatkan hasil biakan LJ positif pada 15 pasien dan 6 pasien dengan hasil LJ negatif. Hasil tersebut berarti terdapat 6 spesimen terjadi *discrepancy* (ketidaksesuaian). Dari 12 spesimen dengan hasil BACTEC MGIT 960® negatif didapatkan semua hasil biakan LJ juga negatif.

Tabel 2. Uji diagnostik biakan-biakan *M.tuberculosis* dengan BACTEC MGIT 960® dan LJ

MGIT	LJ		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	15	6	21
Negatif	0	12	12
Jumlah	15	18	33

Nilai sensitivitas 100 %, spesifisitas 66,67 %, nilai duga positif 71,43%, nilai duga negatif 100%, rasio kemungkinan positif 3,0 dan rasio kemungkinan negatif 0.

### Uji diagnostik pemeriksaan biakan *M.tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960® dan LJ pada BTA BAL positif

Data tabel 3 di bawah ini terlihat dari 7 pasien dengan BTA BAL positif didapatkan 7 pasien dengan biakan BACTEC MGIT 960 positif dan 6 pasien dengan biakan LJ positif. Hasil tersebut berarti terdapat 1 spesimen terjadi ketidaksesuaian.

Nilai sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai duga positif 85,7%, nilai duga negatif 0%, Rasio



kemungkinan positif tak terhingga, rasio kemungkinan negatif 0.

Tabel 3. Uji diagnostik biakan *M.tuberculosis* dengan BACTEC MGIT 960 dan LJ pada BTA BAL positif

MGIT	LJ		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	6	1	7
Negatif	0	0	0
Jumlah	6	1	7

### Uji diagnostik pemeriksaan biakan *M.tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960® dan LJ pada BTA BAL negatif

Data tabel 4 di bawah ini terlihat dari 26 pasien dengan BTA BAL negatif didapatkan 14 pasien dengan biakan MGIT positif dan 9 pasien dengan biakan LJ positif. Hasil tersebut berarti terdapat 5 spesimen terjadi ketidaksesuaian. Dari 12 spesimen dengan hasil MGIT negatif didapatkan semua hasil biakan LJ juga negatif.

Tabel 4. Uji diagnostik biakan *M.tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960 dan LJ pada BTA BAL negatif

MGIT	LJ		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	9	5	14
Negatif	0	12	12
Jumlah	9	17	26

Nilai sensitivitas 100%, spesifisitas 70,59% nilai duga positif = 64,29%, nilai duga negatif 100%, rasio kemungkinan positif 3,4, rasio kemungkinan negatif 0.

### Lama waktu tumbuh biakan *M. tuberculosis* antara media LJ dan BACTEC MGIT 960®

Pada subjek dilakukan penghitungan waktu tumbuhnya biakan pada media LJ dan BACTEC MGIT 960® (lihat tabel 5). Pada pasien dengan BTA BAL positif BACTEC MGIT 960® positif rerata lama waktu tumbuh biakan adalah 16 hari, tercepat 9 hari dan terlama 39 hari. Pada pasien dengan BTA BAL negatif BACTEC MGIT 960® positif rerata lama waktu tumbuh adalah 19,14 hari, tercepat 11 hari, terlama 31 hari. Pada pasien dengan BTA BAL positif LJ positif rerata lama waktu tumbuh adalah 32 hari, tercepat 26 hari,

terlama 38 sedangkan dengan BTA BAL negatif LJ positif rerata lama waktu tumbuh adalah 38,8 hari, tercepat 28 hari dan terlama 62 hari.

Tabel 5. Perbandingan waktu tumbuh biakan *M.tuberculosis* antara media LJ dan BACTEC MGIT 960®

Jenis Pemeriksaan	Jumlah	Minuman	Maksimum	Rerata
	(hari)	(hari)	(hari)	(hari)
Biakan LJ	9	5	14	14
- BAL (+)	0	12	12	12
- BAL (-)	9	17	26	26
Biakan BACTEC MGIT 960®				
- BAL (+)				
- BAL (-)				

## PEMBAHASAN

Diagnosis TB paru dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, foto toraks, sputum mikroskopik dan biakan sebagai standar baku emas diagnosis namun demikian tidak selalu ditemukan basil dalam pemeriksaan mikroskopis maupun biakan atau perlu waktu yang lama menunggu hasil biakan sehingga diagnosis TB sampai saat ini masih menjadi masalah.<sup>8</sup> Hasil sediaan apus BTA negatif dari sputum tidak menyingkirkan seseorang menderita TB oleh karena itu diagnosis TB harus dikonfirmasi dengan biakan *M.tuberculosis*. Biakan lebih sensitif dibandingkan sediaan apus mikroskopik yaitu 80-85% dibandingkan 30-60% karena biakan dapat mendeteksi hingga 50 bakteri per mililiter sputum, memiliki nilai spesifisitas cukup tinggi yaitu 98% dan dapat mendeteksi hingga 80% kasus TB. Kendala yang sering ditemukan pada biakan *M tuberculosis* adalah waktu yang lama karena memang aktivitas metabolik *M tuberculosis* yang rendah.<sup>2,9</sup>

Long dkk.<sup>14</sup> mendapatkan bahwa 75% kasus TB adalah TB paru dengan BTA dan biakan positif pada 38% kasus, BTA negatif dan biakan positif pada 48% kasus serta BTA dan biakan negatif pada 14% kasus. Diagnosis definitif dini pada sputum BTA negatif sangat diperlukan karena mempengaruhi hasil terapi dan kesehatan masyarakat. Penularan dari pasien TB paru sputum BTA sekitar 22%. Tuberkulosis paru dengan sputum BTA negatif kurang infeksius dibandingkan TB paru BTA positif, hal ini dibuktikan oleh suatu penelitian

yang menunjukkan kontak dengan pasien sputum BTA positif menyebabkan uji mantoux positif lebih tinggi dibandingkan kontak dengan pasien sputum BTA negatif walaupun demikian pada negara dengan prevalens HIV tinggi, TB dengan sputum BTA negatif mempunyai prognosis yang buruk. Pada suatu penelitian di Afrika sepertiga pasien dengan sputum BTA negatif meninggal dalam 1 tahun pertama setelah ditegakkan diagnosis TB.<sup>5</sup>

### **Karakteristik subjek**

Jumlah seluruh subjek penelitian adalah 33 pasien TB paru dengan BTA negatif yang terdiri dari 60,60% pasien laki-laki dan 39,39% perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Rasunna<sup>15</sup> tahun 2008 di RS Persahabatan yaitu laki-laki 59,8% dan perempuan 40,6%, Iman<sup>16</sup> tahun 2008 laki-laki 59%, perempuan 47,8%. Putra<sup>17</sup> tahun 2007 di RS Moewardi Surakarta pada pasien TB paru sputum BTA negatif mendapatkan laki-laki pada 71,6% dan perempuan pada 28,4% pasien sedangkan Priantini<sup>18</sup> tahun 2005 di Surakarta mendapatkan laki-laki 67,7% dan perempuan 32,2%. WHO melaporkan dari 170 negara ternyata insidens TB paru lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan hal ini diperkirakan karena laki-laki memiliki peran sosial yang lebih tinggi sehingga risiko terpajan kuman *M. tuberculosis* lebih tinggi.<sup>3</sup>

Rentang usia sampel penelitian antar 17 tahun sampai 55 tahun, jumlah kelompok usia 17-25 tahun didapatkan paling banyak yaitu 39,39%. Hasil ini sesuai dengan Priantini<sup>18</sup> yang mendapatkan kelompok usia paling banyak adalah 16-25 tahun yaitu 29% sedangkan Iman<sup>16</sup> mendapatkan kelompok usia terbanyak antara usia 25-34 tahun (34,5%). Putra<sup>17</sup> pada kelompok usia 46-55 tahun sebesar 21,6%. Rasuna<sup>15</sup> mendapatkan pasien berusia dibawah 45 tahun paling banyak yaitu 79%. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan pasien TB terbanyak mengenai usia produktif.

Keluhan utama pasien saat datang pertama kali datang ke poliklinik atau dirawat yang paling banyak adalah batuk darah pada 36,36% pasien, batuk lebih dari 2 minggu 30,30% pasien diikuti sesak napas pada

27,27% dan nyeri dada pada 0,061% pasien. Priantini<sup>18</sup> mendapatkan keluhan utama pasien TB paru batuk lebih dari 3 minggu 48,4%, sesak napas 29%, batuk darah 12,9%. Penelitian Putra<sup>17</sup> mendapatkan keluhan utama yang membawa pasien TB datang berobat adalah batuk lebih dari 2 minggu 50%, batuk darah 12%, nyeri dada 9% dan penurunan berat badan 3%.

Gejala respirasi yang sering pada penelitian ini batuk >2 minggu pada 78,79% pasien, batuk darah 48,48% pasien, sesak napas pada 24,24% pasien dan nyeri dada pada 39,39% pasien. Gejala sistemik yang tersering BB turun pada 75,76% pasien diikuti nafsu makan turun 69,70% pasien, demam 63,64% pasien, lemas pada 42,42% pasien kemudian keringat malam pada 39,39% pasien. Gejala respirasi terbanyak batuk sesuai dengan penelitian Rasuna<sup>15</sup> yang mendapatkan batuk merupakan keluhan tersering pada 85,9% pasien sedangkan gejala sistemik tersering adalah nafsu makan turun. Pada penelitian ini gambaran lesi luas terdapat pada sebagian besar pasien (78,79%). Gambaran bronkoskopi pada pasien TB paru memberikan gambaran kelainan pada 13 (39,39%) pasien yang terdiri dari gambaran peradangan pada 7 (21,2%) pasien dan edemaotus 6 (18,2%) pasien sedangkan gambaran normal pada 20 (60,6%) pasien.

### **Perbandingan nilai kepositivan LJ dan BACTEC MGIT 960®**

Pemeriksaan BTA mikroskopik cairan BAL pada penelitian ini mendapatkan BTA positif pada 7 (21,2%) pasien dan negatif pada 26 (78,8%) kemudian spesimen BAL tersebut dilakukan biakan menggunakan media LJ dan BACTEC MGIT 960® kemudian spesimen BAL tersebut dilakukan biakan menggunakan media LJ dan BACTEC MGIT 960®. Pada biakan dengan LJ didapatkan 15 pasien (45,45%) dengan hasil biakan *M.tuberculosis* positif dan biakan negatif pada 18 pasien (54,55%). Pada biakan *M.tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960® didapatkan hasil positif pada 21 (63,64%) pasien dan biakan negatif pada 12 pasien (36,36%). Pada hasil biakan positif kemudian dilakukan kembali pemeriksaan sediaan apus menggunakan ZN serta tes niasin dan

PNB untuk mengidentifikasi kuman *M. tuberculosis*. Hasil tes niasin positif dan PNB negatif ditemukan pada 21 biakan positif yang berarti hasil biakan adalah kuman *M. tuberculosis*.

Hal ini menunjukkan BACTEC MGIT 960® mempunyai nilai kepositivan yang lebih tinggi (63,64%) dibandingkan LJ (45,45%). Media BACTEC MGIT 960® mempunyai kemampuan mendeteksi *M. tuberculosis* 18,19% lebih tinggi dibandingkan LJ. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan metode ini dapat meningkatkan nilai kepositivan 15-20% dibandingkan media padat seperti LJ.<sup>12,13</sup> Menurut Siddiqi<sup>13</sup> medium cair mempunyai nilai yang penting pada pasien TB dengan BTA negatif, TB ekstra paru dan pasien yang telah mendapat terapi OAT dalam waktu lama. Nilai kepositivan biakan menggunakan BACTEC MGIT 960® lebih tinggi dibandingkan LJ dapat disebabkan antara lain karena medium BACTEC MGIT 960® mempunyai kandungan zat yang lebih kaya dibandingkan LJ yaitu asam oleat, albumin, dekstrose dan katalase. Suplemen ini baik untuk pertumbuhan mikobakterium khususnya *M. tuberculosis complex*. Sensor terhadap oksigen yang terdapat pada dasar tabung MGIT juga membantu mempercepat deteksi mikobakterium. Volume spesimen yang diinokulasi lebih banyak pada media BACTEC MGIT 960® (0,5 ml) dibandingkan media LJ (0,1 ml) juga menyebabkan *M. tuberculosis* lebih besar kemungkinan untuk tumbuh pada media BACTEC MGIT 960®.<sup>12,13</sup>

#### **Nilai diagnostik biakan *M. tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960® pada BAL**

Nilai sensitivitas biakan *M. tuberculosis* menggunakan MGIT 960® sebesar 100% dan spesifisitas 66,67%, nilai duga positif 71,4%, nilai duga negatif 100%, rasio kemungkinan positif 3 dan rasio kemungkinan negatif 0. Hal ini berarti kemampuan BACTEC MGIT 960® untuk mendeteksi biakan *M. tuberculosis* adalah 100%. Nilai spesifisitas 66,67% berarti uji diagnostik dengan menggunakan BACTEC MGIT 960® menunjukkan bahwa TB paru dapat disingkirkan pada 66,67% pasien yang tidak menderita TB paru. Nilai duga positif 71,4% berarti kemungkinan

seseorang menderita penyakit 71,4% bila hasil MGIT 960® positif. Nilai duga positif dan negatif disebut juga *posterior probability* karena ditetapkan setelah hasil uji diagnostik diketahui. Nilai ini sangat berfluktuasi, tergantung pada prevalens penyakit sehingga disebut sebagai bagian yang tidak stabil dari uji diagnostik. Rasio kemungkinan positif 3 dan rasio kemungkinan 0 menunjukkan bahwa uji diagnostik ini cukup kuat.<sup>19</sup>

Pada penelitian ini terjadi ketidaksesuaian pada 6 pasien dengan hasil biakan BACTEC MGIT 960® positif sedangkan LJ negatif oleh karena itu diperlukan uji identifikasi lain untuk membuktikan bahwa biakan yang tumbuh memang *M. tuberculosis*. Pada penelitian ini uji identifikasi kuman yang digunakan masih konvensional yaitu uji PNB dan niasin. Pada uji niasin positif ternyata tidak hanya *M. tuberculosis* yang tumbuh tetapi beberapa strains dari *M. africanum*, *M. bovis*, *M. marinum* dan *M. chelonae* dapat memberikan nilai positif oleh karena itu diperlukan identifikasi yang lebih spesifik seperti menggunakan DNA probes atau *sequencing* tetapi karena keterbatasan dana dan fasilitas yang belum tersedia maka peneliti tidak menggunakan metode ini.<sup>20,21</sup>

Pada penelitian ini didapatkan 1 spesimen dengan BTA positif tetapi biakan *M. tuberculosis* menggunakan LJ negatif dan BACTEC MGIT 960® positif. Hal ini kemungkinan dapat disebabkan karena spesimen tersebut berasal dari pasien TB yang telah mendapat OAT selama 2 minggu walaupun hal ini memang harus dibuktikan sehingga jumlah kuman yang *viable* berkurang dan tidak terdeteksi pada biakan yang menggunakan LJ. Basil tahan asam yang terlihat di mikroskop mungkin merupakan basil yang kurang *viable* atau mati sehingga jumlah kuman yang *viable* terlalu sedikit untuk tumbuh pada media LJ. Nilai sensitivitas BACTEC MGIT 960® yang tinggi (96,8%) juga didapatkan pada penelitian Priantini<sup>18</sup> tahun 2006 di RS Moewardi terhadap 57 sputum pasien TB paru dengan nilai spesifitas lebih rendah yaitu 57,7%. Pada penelitian tersebut sampel penelitian adalah pasien tersangka TB paru, spesimen berasal dari sputum, mesin MGIT 960 yang digunakan adalah mesin MGIT 960® manual, media padat yang digunakan sebagai



standar baku emas adalah media Kudoh dan tidak dilakukan identifikasi mikobakterium, hanya dilakukan sedian apus ZN setelah hasil MGIT 960<sup>®</sup> positif.

Penelitian multisenter oleh Hanna dkk.<sup>22</sup> yang membandingkan MGIT 960<sup>®</sup>, BACTEC 460 TB dan LJ pada 247 pasien mendapatkan MGIT 960<sup>®</sup> dapat mendeteksi mikobakteria sebesar 80%, diikuti BACTEC 460 TB 75% dan LJ 69% sedangkan untuk mendeteksi *M tuberculosis* lebih baik menggunakan kombinasi BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dengan LJ yaitu 92% dan kombinasi BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dengan BACTEC 460 TB sebesar 90%. Deteksi *M tuberculosis* hanya dengan menggunakan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> sebesar 77%, hasil tersebut berbeda 13,4% lebih tinggi dibandingkan hasil penelitian ini (63,6%) karena jumlah sampel yang jauh berbeda dan pada penelitian ini sampel hanya berasal dari pasien TB paru sputum BTA negatif. Penelitian oleh Hanna dkk.<sup>22</sup> merupakan penelitian multisenter dengan sampel dari spesimen respirasi dan nonrespirasi (feses, urin, dll), menggunakan pemeriksaan BTA dengan auramin-rhodamin yang mempunyai sensitivitas lebih tinggi dibandingkan ZN serta identifikasi mikobakterium menggunakan DNA *Accuprobe*.

Rishi dkk.<sup>23</sup> pada tahun 2007 melaporkan bahwa BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> lebih cepat dan sensitif dalam mendiagnosis TB paru dan ekstraparu. Penelitian ini dilakukan pada 500 sampel pasien tersangka TB. Sampel berasal dari sputum induksi, cairan serebrospinal, cairan pleura, bilasan bronkus, pus, urine, cairan asites, dll dengan hasil BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> positif pada 98,06% kasus dari 258 kasus biakan positif mikobakterium dan LJ 63,95% kasus. Penelitian oleh Casal dan Vaquero<sup>24</sup> pada 337 sampel yang berasal dari sputum, BAL, cairan pleura dan urin mendapatkan nilai sensitivitas BACTEC MGIT 960<sup>®</sup>, BACTEC TB *system* dan LJ berturut-turut 95,4%, 97%, 90,6% dan nilai spesifisitas 100%, 100%, 100% serta nilai duga positif 100%, 100%, 100% dan nilai duga negatif 89,3%, 92%, 81,3%. Nilai sensitivitas pada penelitian ini lebih tinggi tetapi nilai spesifisitas lebih rendah dibandingkan penelitian Casal. Pada penelitian Casal jumlah sampel yang digunakan lebih banyak

dan tidak hanya terbatas pada pasien dengan sputum BTA negatif dan identifikasi mikobakterium menggunakan DNA *Accuprobe* yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi.

Nilai sensitivitas dan spesifisitas BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> pada BAL dengan BTA positif masing-masing 100% sedangkan pada BAL dengan BTA negatif adalah 100% dan 66,67%. Nilai sensitivitas pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Cruciani dkk. Penelitian metaanalisis oleh Cruciani dkk.<sup>9</sup> mendapatkan sensitivitas BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> 89% untuk sedian apus BTA positif dan 73% untuk sedian apus BTA negatif. Hal ini dapat terjadi karena pada BTA positif jumlah kuman lebih banyak dibandingkan BTA negatif sehingga nilai sensitivitas pun akan meningkat.

#### **Lama waktu tumbuh biakan antara media LJ dan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup>**

Pada subjek dilakukan penghitungan waktu tumbuhnya biakan pada media LJ dan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup>. Pada pasien dengan BTA BAL positif BACTEC MGIT<sup>®</sup> positif rerata lama waktu tumbuh biakan adalah 16 hari, tercepat 9 hari dan terlama 39 hari. Pada 7 pasien BTA positif lama waktu tumbuh biakan *M tuberculosis* berturut-turut 10, 9, 14, 11, 11, 18 dan 39 hari. Hasil yang ekstrim terdapat pada 1 pasien dengan lama waktu tumbuh biakan 39 hari bila sampel ini dikeluarkan maka rerata waktu tumbuh adalah 12,17 hari. Hasil ekstrim ini kemungkinan dapat terjadi karena pasien tersebut ternyata telah mendapat obat anti tuberkulosis selama 2 minggu walaupun hal ini harus dibuktikan. Lama waktu biakan dipengaruhi antara lain oleh jumlah kuman dalam spesimen yang ditanam; tipe spesies mikobakterium seperti *M tuberculosis*, *M bovis* tumbuh lebih lambat dibandingkan *M avium*; tipe spesimen seperti spesimen ekstraparu biasanya memerlukan waktu yang lebih lama karena jumlah kuman biasanya lebih sedikit; pasien yang pernah diterapi obat anti tuberkulosis (OAT) lama dan sering sudah terjadi resistensi obat; proses pengolahan spesimen juga mempengaruhi hasil. Nilai pH yang terlalu rendah atau tinggi

menyebabkan kematian mikobakterium ataupun menyebabkan waktu tumbuh mikobakterium lebih lama.<sup>12,13</sup>

Pada pasien dengan BTA BAL negatif BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> positif rerata lama waktu tumbuh adalah 19,07 hari, tercepat 11 hari, terlama 39 hari. Hal ini sesuai dengan penelitian Hanna dkk.<sup>22</sup> mendapatkan hasil pada BTA negatif didapatkan rerata lama waktu tumbuh pada biakan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> adalah 18,1 hari. Rishi dkk.<sup>23</sup> mendapatkan hasil yang lebih singkat yaitu pada BTA 13,35(3-32) hari. Pada pasien dengan BTA BAL positif LJ positif rerata lama waktu tumbuh adalah 32 hari, tercepat 26 hari, terlama 38 sedangkan dengan BTA BAL negatif LJ positif rerata lama waktu tumbuh adalah 39,78 hari, tercepat 28 hari dan terlama 60 hari. Perbedaan lama waktu tumbuh biakan pada BTA positif antara BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> dan LJ adalah 16 hari lebih cepat pada BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> sedangkan pada BTA negatif perbedaannya adalah 20,17 hari lebih cepat pada BACTEC MGIT 960<sup>®</sup>. Pada penelitian Rishi untuk BTA positif rerata lama waktu tumbuh pada biakan LJ adalah 27,09(7-48) hari sedangkan BTA negatif 30,02(14-48) hari.

Casal dan Vaquero<sup>24</sup> juga mendapatkan hasil yang lebih singkat untuk biakan yang menggunakan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> yaitu 9 hari untuk sediaan apus BTA positif dan 14 hari untuk BTA negatif sedangkan biakan menggunakan LJ 24 hari untuk BTA positif dan 29 hari untuk BTA negatif. Begitu pula pada penelitian Cruciani<sup>9</sup> mendapatkan hasil yang lebih singkat yaitu rerata waktu pertumbuhan kuman 11,7 untuk sediaan apus BTA positif dan 16,5 hari untuk sediaan apus BTA negatif. Rerata waktu pertumbuhan kuman pada biakan LJ 22,3 hari untuk sediaan apus BTA positif dan 33,7 hari untuk sediaan apus BTA negatif.

## KESIMPULAN

1. Pada penelitian ini pemeriksaan biakan *M tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> pada spesimen BAL mempunyai nilai sensitivitas yang sangat tinggi yaitu 100% dalam mendiagnosis TB paru BTA negatif. Pemeriksaan ini dapat

digunakan dipergunakan untuk menunjang diagnosis bila klinis dan radiologis mendukung TB paru BTA negatif..

2. Nilai spesifisitas biakan *M tuberculosis* menggunakan BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> pada spesimen BAL sebesar 66,67%.
3. Nilai duga positif sebesar 71,4% berarti kemungkinan seseorang menderita penyakit 71,4% bila hasil biakan *M tuberculosis* menggunakan media cair positif.
4. Pemeriksaan biakan *M tuberculosis* digunakan sebagai penunjang diagnosis pada kasus TB paru BTA negatif menggunakan media BACTEC MGIT 960<sup>®</sup> memberikan hasil yang lebih cepat dibandingkan LJ.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Aditama TY, Kamso S, Basri C, Surya A, editors. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis. 2th eds. Jakarta: Depkes RI; 2008.p.1-13.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta : Indah Offset Citra Grafika; 2006.p.1-8.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009 : epidemiology strategy financing. Geneva : WHO Press; 2009.p.11-32.
4. National TB Program of Indonesia. Keep fighting against TB. Annual TB report 2005. Ministry of Health, Republic Indonesia. Jakarta; 2005.p.2-6.
5. Mandelson M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. British Medical Bulletin.2007;81:149-65.
6. Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial disease. In: Murray JF, Mason RJ, Broaddus VC, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. 4<sup>th</sup> edition. New York: WB Saunders Company; 2005.p.979-1043.
7. Sidiqqi K, Lambert L, Lambert M, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low income countries: the current

- evidence. *The Lancet infectious disease*.2003; 3: 288-96.
8. Edginton ME, Rakgokong L, Verver S, Madhi SA, Koornhof HJ, Wong ML, et al. Tuberculosis culture testing at a tertiary care hospital: options for improved management and use for treatment decisions. *Int J Tuberc Lung Dis*.2008;12:786-91.
  9. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Sarpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology*.2004;42:2321-5.
  10. Ardito F, Posteraro B, Sanguinetti M, Zanetti S, Fadda G. Evaluation of Bactec Mycobacteria growth indicator tube ( MGIT 960) automated system for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*.2001;39:4440-4.
  11. Helmers RA, Pisani RJ. Bronchoalveolar lavage. In: Prakash UBS, editor. *Bronchoscopy*. New york: Revens Press; 1994.p.155-82.
  12. Siddiqi SH. For BACTEC MGIT 960 TB system. FIND MGIT Demonstration Project.2005.p.7-55.
  13. Siddiqi S. An update on laboratory diagnosis of tuberculosis. Jakarta 2008.
  14. Long R. Smear-negative pulmonary tuberculosis in industrialized countries. *Chest*. 2001;120:330-3.
  15. Rassuna V. Pengamatan hasil akhir pengobatan tuberculosis paru BTA negatif kasus baru di RS Persahabatan. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirologi FKUI. Jakarta 2008.
  16. Iman N. Pengamatan foto toraks penderita TB paru BTA negatif yang mendapat obat antituberkulosis. Tesis Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirologi FKUI. Jakarta 2008.
  17. Putra IWA. Nilai diagnostik pemeriksaan reaksi rantai polimerase, pada tuberculosis paru sputum basil tahan asam negatif. Tesis. Jakarta 2007.
  18. Priantini NY. Nilai diagnostik Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) untuk tuberculosis paru. FKUI. Tesis. Jakarta 2006.
  19. Pusponegoro HD, Wirya IGNW, Pudjadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. In: Sastroasmoro S, Ismael S editor. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Jakarta:Sagung Seto; 2002.p.166-84.
  20. Palominoo JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis, feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J*.2005; 26: 339-50.
  21. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*.5th eds. Philadelphia: A Wolters Kluwer Company; 2006.p.1065-92.
  22. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliot B, Morgan MA, Novak SM, Gerdes S, Rusch S, et al. Multicenter evaluation of the Bactec MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *Clinical Microbiology*.1999;37:748-52.
  23. Rishi S, Sinha P, Malhotra B, pal N. A comparative study for detection of mycobacteria by bactec MGIT 960, lowenstein Jensen media and direct AFB smear examination. *Ind Jour Journal of of Med Microbiology*.2007; 25: 383-6.
  24. Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Lowenstein Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis*.1997;1;81-4.