

Pemeriksaan Basil Tahan Asam (BTA) pada Sputum dengan Pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) Sebagai Metode Populer untuk Penegakkan Diagnosis TB Paru

Khariri¹

¹*Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan*

²*Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI*

Email: arie.tegale@gmail.com

Corresponding Author: Khariri

Penulis Pertama: Telp:

E-mail: penuli arie.tegale@gmail.com

Abstrak: Tuberkulosis paru merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi ini telah menyebar hampir di sepertiga penduduk dunia dan sebagian besar tidak dapat dikendalikan karena banyaknya penderita yang tidak berhasil disembuhkan. Indonesia menempati peringkat ketiga di dunia untuk jumlah penderita tuberkulosis. Penyakit ini menjadi penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit pernafasan pada semua kelompok usia. Prevalensi tuberkulosis paru berdasarkan definisi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) adalah angka penderita tuberkulosis paru BTA positif pada 100.000 populasi berusia 15 tahun keatas. Adapun batasan BTA positif adalah pasien yang memiliki paling sedikit dua spesimen dahak dengan hasil BTA positif atau satu spesimen dahak dengan BTA positif diikuti oleh pemeriksaan foto paru. Tulisan ini merupakan literature review tentang pemeriksaan basil tahan asam (BTA) pada sputum dengan metode pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) untuk diagnosis TB paru. Pemeriksaan tuberkulosis dapat dilakukan dengan beberapa metode. Salah satu metode yang cukup sederhana dan dapat diterapkan di laboratorium Puskesmas di berbagai daerah adalah dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN). Point prevalence tuberkulosis diperoleh berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopik dahak dengan Basil Tahan Asam (BTA) yang dilakukan dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN). Dahak yang dilakukan pemeriksaan adalah dahak pagi dan sewaktu. Pemeriksaan mikroskopik BTA dilakukan oleh Puskesmas Rujukan Mikroskopik (PRM) dan Puskesmas Pelaksana Mandiri (PPM). *Point Prevalence* tuberkulosis Indonesia berdasarkan hasil pemeriksaan 2 slide BTA positif (289 per 100.000 penduduk) sedikit lebih tinggi dari estimasi Prevalensi 2010 menurut WHO (244 per 100.000 penduduk). Meskipun banyak kelemahan, metode pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) masih banyak dimanfaatkan terutama di laboratorium sederhana seperti Puskesmas di daerah.

Kata kunci: Basil Tahan Asam (BTA), diagnosis, sputum, tuberkulosis, Ziehl Neelsen.

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini umumnya menyerang organ paru dan sebagian lagi menyerang di luar paru, seperti kelenjar getah bening, kulit, usus atau saluran pencernaan, selaput otak, dan sebagainya. *Mycobacterium tuberculosis* disebut juga dengan basil tahan asam dan merupakan salah satu bakteri patogen intrasel yang sangat kuat sehingga membutuhkan waktu yang cukup lama dalam pengobatan infeksi TB telah lama dikenal dan sampai saat ini masih menjadi penyebab utama kematian di dunia.^{(1),(2)}

Penyakit TB menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dengan 7 juta kasus dan 2 juta kematian setiap tahunnya. Diperkirakan sebanyak 2 juta

orang mempunyai reaksi imun terhadap *M. tuberculosis* tanpa disertai dengan gejala klinis, gambaran foto thoraks atau hasil pemeriksaan bakteriologi yang spesifik.⁽³⁾

Angka Kejadian Tuberkulosis

Data Badan Kesehatan Dunia atau World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa sebanyak 10,4 juta orang di dunia terinfeksi TB. Dari jumlah tersebut sebanyak 1,7 juta orang meninggal dan sejumlah 0,4 juta di antaranya juga menderita HIV. Infeksi TB telah mengakibatkan lebih dari 95% kematian di negara dengan ekonomi rendah dan menengah. Penyakit TB merupakan penyebab kematian pertama yang disebabkan penyakit menular dan termasuk sepuluh penyakit yang paling mematikan di dunia. Beberapa negara yang merupakan penyumbang 64% kasus TB baru yaitu India, Indonesia, China, Filipina, Pakistan, Nigeria, dan Afrika Selatan. Indonesia berada pada urutan ketiga dari enam negara yang menyumbang 60% kasus TB di seluruh dunia, setelah Cina dan India.⁽²⁷⁾

Berdasarkan laporan kasus pada tahun 2017, jumlah kasus TB baru di Indonesia sebanyak 420.994. Berdasarkan Survei Prevalensi TB tahun 2013-2014, prevalensi TB dengan konfirmasi bakteriologis di Indonesia sebesar 759 per 100.000 penduduk usia 15 tahun ke atas dan prevalensi TB dengan BTA positif sebesar 257 per 100.000 penduduk usia 15 tahun ke atas. (Kementerian Kesehatan, 2014) Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi TB berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan adalah sebesar 0,4% dari jumlah penduduk. Angka ini sama besar dengan hasil Riskesdas tahun 2013. Semakin bertambahnya usia menjadikan prevalensi TB semakin tinggi. Hal ini kemungkinan dapat disebabkan terjadinya reaktivasi tuberkulosis dan durasi paparan TB lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya.^{(9),(11)}

Angka notifikasi kasus (*case notification rate/CNR*) adalah jumlah semua kasus TB yang diberikan pengobatan dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk yang ada di suatu wilayah tertentu. Apabila dikumpulkan serial, angka ini akan menggambarkan kecenderungan meningkat atau menurunnya penemuan kasus dari tahun ke tahun di suatu wilayah.⁽¹⁴⁾ Cakupan pengobatan semua kasus TB yang diobati adalah jumlah semua kasus TB yang diobati dan dilaporkan di antara perkiraan jumlah semua kasus TB. Selama 10 tahun terakhir angka notifikasi dan cakupan pengobatan kasus TB cenderung terdapat peningkatan yang signifikan. Penyakit TB dapat menginfeksi semua orang, namun TB lebih berkembang pada masyarakat dengan hunian padat, status sosial ekonomi yang rendah, kelompok terpinggirkan dan populasi rentan lainnya terkait dengan pekerjaan, salah satunya pada tenaga kesehatan yang berhubungan langsung dengan penderita TB.⁽²⁵⁾

Penularan Faktor Risiko Tuberkulosis

Bakteri *M. tuberculosis* dapat menyebar di udara melalui percikan ludah penderita yang mempunyai BTA positif ketika berbicara, batuk, atau bersin. Sekali batuk dapat menghasilkan 3000 percikan sputum. Basil tuberkulosis dapat bertahan di udara selama beberapa jam, terutama di daerah yang padat, ventilasi udara kurang, lembab dengan pencahayaan kurang. Penularan TB memerlukan kontak yang cukup dekat dan lama dengan penderita. Seseorang yang semakin lama berinteraksi dengan penderita TB akan berisiko tinggi untuk tertular. Anggota keluarga yang tinggal serumah dengan penderita TB mempunyai risiko lebih besar terinfeksi bakteri *M. tuberculosis*. Pada penderita TB laten yang tidak menimbulkan gejala, bakteri *M. tuberculosis* tetap tinggal di dalam tubuhnya.⁽¹⁷⁾

Bakteri tersebut dapat berkembang menjadi aktif jika daya tahan tubuh orang tersebut menurun, seperti pada penderita dengan stress fisik, penderita HIV-AIDS, orang dengan status gizi buruk, orang lanjut usia atau pada pasien yang sedang dalam pengobatan immunosupresif. Kuman tuberkulosis dapat menyebar melalui pembuluh darah, kelenjar getah bening, sehingga dapat menginfeksi hampir seluruh organ tubuh seperti paru-paru, otak, ginjal, saluran pencernaan, tulang, kelenjar getah bening.^{(22),(18)}

Perumahan yang rapat dan kumuh merupakan tempat yang sangat rentan terhadap penularan TB. Selain karena ventilasi yang minimal, sinar matahari juga tidak bisa menembus langsung sehingga kuman yang ada pada percikan dapat lebih lama dan lebih mudah tertular pada orang lain. Daya penularan seorang pasien ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari paru. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan sputum, semakin banyak resiko menularkan dari penderita tersebut. Faktor yang memungkinkan seseorang terserang kuman TB ditentukan oleh konsentrasi percikan dalam udara dan lamanya menghirup udara. Penyebab TB adalah bakteri yang menyebar di udara melalui semburan air liur dari batuk atau bersin pengidap TB. Beberapa kelompok orang yang memiliki resiko tinggi tertular TB antara lain yaitu orang dengan sistem kekebalan tubuh yang menurun misalnya pengidap HIV/AIDS, diabetes atau orang yang sedang menjalani kemoterapi, orang yang mengalami malnutrisi atau kekurangan gizi, pecandu narkoba, perokok, dan para petugas medis yang sering berhubungan dengan pengidap TB.⁽¹⁸⁾

Meskipun demikian, pada dasarnya penularan TB tidak semudah yang dibayangkan. Tidak semua orang yang menghirup udara yang mengandung bakteri TB akan langsung menderita TB. Pada kebanyakan kasus, bakteri yang terhirup ini akan berdiam di paru-paru tanpa menimbulkan penyakit atau menginfeksi orang lain. Bakteri tetap ada di dalam tubuh sambil menunggu saat yang tepat untuk menginfeksi, yaitu ketika daya tahan tubuh sedang lemah.⁽⁴⁾

Respon Imun pada Infeksi Tuberkulosis

Respon imun pada individu yang terinfeksi *M. tuberculosis* ditandai dengan adanya pembentukan granuloma. Sebanyak 10% infeksi *M. tuberculosis* akan berkembang menjadi TB aktif dan sisanya sebagai TB laten yang ditandai dengan respons imun melawan bakteri (tes tuberkulin positif), tanpa disertai infeksi klinis aktif baik secara mikrobiologis maupun radiologis. Tuberkulosis laten mempunyai potensi teraktifasi kembali menjadi TB aktif eksaserbasi akut dan menjadi sumber infeksi baru. Orang dengan TB laten dapat sehat selama bertahun-tahun karena sembuh spontan tetapi mempunyai risiko tinggi untuk menjadi TB aktif selama hidupnya.⁽²⁶⁾

Penderita TB diduga mengalami gangguan sistem imun. Sitokin merupakan protein yang di sintesis oleh sel yang dapat mempengaruhi sel lainnya dan dihasilkan sebagai respon terhadap stimulus sistem imun. Sitokin dapat sebagai mediator, pengatur imunitas, inflamasi, hematopoiesis. Sitokin bisa bereaksi secara sinergis dengan dua atau lebih sitokin lain, bersama sama atau secara antagonis. Sitokin memicu pelepasan sitokin lainnya, dan sitokin juga dapat berperan mencegah reaksi berlebihan inflamasi.^{(13),(15)}

Sitokin merupakan sinyal penting untuk mengaktifkan kerja sel yang lain, sehingga jenis sitokin yang dihasilkan tersebut memberikan efek pada sel targetnya. Sitokin imunologi tipe 1 atau sel tipe Th1 yang meningkatkan respons imun seluler (IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-2, IL-11, IL-12, IL-18). Sitokin Th-1 mengaktifkan makrofag, membentuk sitokin pro inflamasi dan menginduksi mekanisme imun efektor sitotoksik dari makrofag. Sel tipe Th2 yang mendukung respons antibodi (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13). Sitokin Th-2 menginduksi pembentukan antibodi, juga menghambat fungsi makrofag, disebut sebagai sitokin anti inflamasi.^{(7),(5)}

Diagnosis Tuberkulosis

Seseorang yang diduga terinfeksi TB maka perlu dilakukan beberapa hal untuk menegakkan diagnosis. Penegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan anamnesa baik terhadap pasien maupun keluarganya, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium (darah dan dahak), foto thoraks dan uji tuberkulin. Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain.^{(19),(16)}

Mengingat prevalensi TB di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke fasilitas layanan kesehatan dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai seorang tersangka (suspek) pasien TB. Pemeriksaan dahak secara mikroskopis perlu dilakukan secara langsung pada pasien remaja dan dewasa, serta skoring pada pasien anak.⁽¹⁹⁾

Pemeriksaan Laboratorium

Semua orang yang diduga terinfeksi TB harus dilakukan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan ini merujuk pada pemeriksaan apusan dari dahak atau specimen lain, kultur atau biakan dan metode pemeriksaan cepat lainnya yang direkomendasikan oleh WHO. Di daerah yang dilengkapi dengan pementauan mutu eksternal, kasus TB baru yang positif ditegakkan melalui pemeriksaan BTA positif minimal dari satu specimen. Namun untuk daerah yang tidak terpantau mutunya, kasus TB baru didapatkan dari pemeriksaan dengan hasil positif minimal pada dua specimen.⁽⁸⁾

Diagnosis TB harus dilakukan secara cepat dan tepat karena menentukan langkah terapi yang akan diberikan. Penegakan diagnosis TB dilakukan berdasarkan pemeriksaan BTA dalam dahak. Pemeriksaan mikroskopis pada teknis pelaksanaannya masih ditemukan kendala ketepatan diagnosis. Pemeriksaan foto thoraks juga dapat dilakukan untuk mendukung diagnosis meskipun tidak semua fasilitas kesehatan memilikinya. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) mempunyai berbagai strain yang menentukan manifestasi klinisnya sehingga diperlukan beberapa metode pemeriksaan secara serial untuk deteksi dan identifikasi strain bakteri *MTB*, selain pemeriksaan mikroskopis BTA.^{(21),(6)}

Pemeriksaan secara serial untuk TB meliputi tes pemeriksaan mikroskopis BTA, tes cepat molekuler cepat GeneXpert, metode molekuler polymerase chain reaction (PCR), metode kultur duplo pada media Lowenstein Jensen (LJ) dan Middlebrook (MB) 7H10 dengan komplemen tes antigen MPT64 (SD Biotec). Pengembangan metode pemeriksaan untuk penegakan diagnosis TB telah banyak dilakukan seperti metode mikroskopis untuk deteksi BTA pada sediaan dahak pasien, pengembangan metode kultur atau pembiakan bakteri yang ditemukan dalam sampel dahak, metode molekuler polymerase chain reaction (PCR) dan molekuler lainnya, serta pengembangan teknik radiologis.^{(18),(12)}

Salah satu metode yang cukup sederhana dan dapat diterapkan dan laboratorium puskesmas di berbagai daerah adalah dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN). Point prevalence tuberculosis diperoleh berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopik dahak dengan Basil Tahan Asam (BTA) yang dilakukan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN). Dahak yang dilakukan pemeriksaan adalah dahak pagi dan sewaktu. Pemeriksaan mikroskopik

BTA dilakukan oleh Puskesmas Rujukan Mikroskopik (PRM) dan Puskesmas Pelaksana Mandiri (PPM). *Point Prevalence* tuberkulosis Indonesia berdasarkan hasil pemeriksaan 2 slide BTA positif (289 per 100.000 penduduk) sedikit lebih tinggi dari estimasi Prevalensi 2010 menurut WHO (244 per 100.000 penduduk). Meskipun banyak kelemahan, metode pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) masih banyak dimanfaatkan terutama di laboratorium sederhana seperti puskesmas di daerah.^{(9),(11)}

Kelebihan dan Kekurangan Pewarnaan BTA

Pemeriksaan mikroskopis dahak merupakan hal yang sangat penting dalam program penanggulangan TB untuk menegakkan diagnosis, evaluasi dan tindak lanjut pengobatan dari pemeriksaan 3 spesimen dahak sewaktu pagi sewaktu (SPS). Metode pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) masih menjadi pilihan pertama untuk deteksi awal infeksi TB. Teknik ini dianggap lebih mudah dilakukan, murah, efisien dan mempunyai spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi bakteri tahan asam (BTA) pada sputum. Metode ini juga dapat dilaksanakan di semua unit laboratorium termasuk yang paling sederhana.^{(20),(23),(18)}

Sensitivitas pemeriksaan mikroskopis sputum dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti prevalensi tuberkulosis, kualitas dan jumlah spesimen, metode pewarnaan, dan kemampuan dan tenaga laboratorium yang melakukan pemeriksaan. Pemeriksaan BTA pada sputum dengan metode pewarnaan ZN akan menunjukkan hasil positif bila di dalam sputum mengandung paling sedikit 105 BTA/ml. Untuk melakukan pembacaan hasil pewarnaan ZN diperlukan pembesaran 100x lensa objektif dan 10x lensa okuler.⁽²³⁾

Hasil pemeriksaan mikroskopis sputum BTA yang positif memiliki nilai diagnostik yang tinggi sebagai penunjang diagnosis pasien klinis tuberkulosis paru. Namun hasil pemeriksaan mikroskopis sputum BTA yang negatif belum bisa menyingkirkan diagnosis TB paru. Nilai spesifisitas pemeriksaan mikroskopis BTA yang tinggi menunjukkan bahwa dengan tidak ditemukannya BTA pada sputum yang dilakukan pemeriksaan kemungkinan besar menunjukkan tidak ditemukannya BTA.^{(18),(24),(23)}

4. KESIMPULAN

Nilai spesifisitas yang tinggi pada pemeriksaan mikroskopis BTA menjadi alasan bahwa pemeriksaan mikroskopis BTA masih merupakan metode yang paling baik untuk membantu penegakan diagnosis tuberkulosis secara laboratorium. Metode pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) masih menjadi pilihan pertama untuk deteksi awal infeksi TB dengan beberapa kelebihan antara lain mudah, murah, efisien dan mempunyai spesifisitas yang

tinggi untuk mendeteksi bakteri tahan asam (BTA) pada sputum dan dapat dilaksanakan di semua unit laboratorium.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] Aini, N., Ramadiani, & Putra, H. R. (2017). Sistem Pakar Pendiagnosa Penyakit Tuberkulosis. *Jurnal Informatika Mulawarman*, 12(1), 56-63.
- [2] Andayani, S., & Astuti, Y. (2017). Prediksi Kejadian Penyakit Tuberkulosis Paru Berdasarkan Usia Di Kabupaten Ponorogo Tahun 2016-2020. *Indonesian Journal for Health Sciences*, 1(2), 29-33. <https://doi.org/10.24269/ijhs.v1i2.482>
- [3] Buchari. (2019). Uji Serologi pada Penderita Tuberkulosis Aktif. *Jurnal Kedokteran Nangroe Medika*, 2(4), 18-26.
- [4] Febrian, M. (2015). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian TB Paru Anak di Wilayah Puskesmas Garuda Kota Bandung. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 3(2), 64-79.
- [5] Hermayanti, D. (2014). *Respons imun dan pemeriksaan serologi pada tuberkulosis*. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
- [6] Jasaputra, D. K., Onggowidjaja, P., & Soeng, S. (2010). Akurasi Deteksi Mycobacterium tuberculosis dengan Teknik PCR menggunakan "Primer X" dibandingkan dengan Pemeriksaan Mikroskopik (BTA) dan Kultur Sputum Penderita dengan Gejala Tuberkulosis Paru. *Jurnal Kedokteran Maranatha*, 5(1), 7-13.
- [7] K, A. A., H, L. A., & Shiv, P. (2014). *Effector Mechanisms of T Cell-Mediated Immunity Functions of T Cells in Host Defense. Basic Immunology: Functions And Disorders Of The Immune System*. Elsevier Saunders.
- [8] Kaswandani, N., Setyanto, D. B., & Rahajoe, N. N. (2016). Akurasi Polymerase Chain Reaction (PCR) Dibandingkan dengan Uji Tuberkulin untuk Diagnosis Tuberkulosis pada Anak. *Sari Pediatri*, 12(1), 42. <https://doi.org/10.14238/sp12.1.2010.42-6>
- [9] Kementerian Kesehatan. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Litbang Kesehatan.
- [10] Kementerian Kesehatan. (2014). *Survey Prevalensi TB di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- [11] Kementerian Kesehatan. (2018). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Litbang Kesehatan.
- [12] Kurniawan, E., Raveinal, R., Fauzar, F., & Arsyad, Z. (2016). Nilai Diagnostik Metode "Real Time" PCR GeneXpert pada TB Paru BTA Negatif. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), 730-738. <https://doi.org/10.25077/jka.v5i3.609>
- [13] Munasir, Z. (2011). Respons Imun Terhadap Infeksi Bakteri. *Sari Pediatri*, 2(4), 193-197.
- [14] Novianty, F. (2015). *Evaluasi Input Sistem Surveilans Penemuan Suspek Tuberkulosis (TB) di Puskesmas Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Magelang*. Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Semarang.
- [15] Pakpahan EA, S. H. (2018). Profil interleukin pro inflamasi pada pasien TB. *Majalah Ilmiah Methoda*, 8(3), 25-33.
- [16] Parera, L., & Talarima, B. (2016). Faktor Yang Berhubungan Dengan Keterampilan Petugas Laboratorium Dalam Penegakan Diagnosis Penyakit TB Melalui Hasil Cross Check. *Global Health Science*, 1(2), 59-65.
- [17] Pertiwi, R., Wuryanto, M., & Sutningsih, D. (2012). Hubungan Antara Karakteristik Individu, Praktik Hygiene dan Sanitasi Lingkungan dengan Kejadian Tuberculosis di Kecamatan Semarang Utara Tahun 2011. *Jurnal Kesmas*, 1(2), 435-445.
- [18] Ramadhan, R., & Fitria, E. (2017). Deteksi Mycobacterium tuberculosis dengan Pemeriksaan Mikroskopis dan Teknik PCR pada Penderita Tuberkulosis Paru di Puskesmas Darul Imarah. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*, 4(2), 73-81.
- [19] Safithri, F. (2017). Diagnosis TB Dewasa dan Anak Berdasarkan ISTC (International Standard for TB Care). *Saintika Medika*, 7(2). <https://doi.org/10.22219/sm.v7i2.4078>

- [20] Saptawati, L., Mardiasuti, Karuniawati, A., & Rumende, C. M. (2006). Evaluasi Metode Fastplaquebtm untuk Mendeteksi Mycobacterium tuberculosis pada Sputum di Beberapa Unit Pelayanan Kesehatan Di Jakarta-Indonesia. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*, 8(1), 1-6.
- [21] Soetikno, R. D. (2005). *Kesesuaian antara Foto Toraks dan Mikroskopis Sputum pada Evaluasi Respons Pengobatan Tuberkulosis Paru setelah Enam Bulan Pengobatan Compatibility between Chest Radiograph and Microscopic Sputum Examination at Response Evaluation of Lungs Tuberculosis af.* 43(3), 140-145.
- [22] Strake, J. (2011). Transmission of Mycobacterium Tuberculosis to and from Children and Adolescent. *Semin Pediatr Infect Dis*, 12, 115-124.
- [23] Suryawati, B., Saptawati, L., Putri, A. F., & Aphridasari, J. (2018). Sensitivitas Metode Pemeriksaan Mikroskopis Fluorokrom dan Ziehl-Neelsen untuk Deteksi Mycobacterium tuberculosis pada Sputum. *Smart Medical Journal*, 1(2), 56-60. <https://doi.org/10.13057/smj.v1i2.28704>
- [24] Susanti, D. (2013). Pemeriksaan Basil Tahan Asam (BTA) pada Sputum Penderita Batuk \geq 2 Minggu di Poliklinik Penyakit Dalam BLU RSUP. Prof. Dr. R.D Kandou Manado. *E-CliniC*, 1(1), 1-5. <https://doi.org/10.35790/ecl.1.1.2013.4037>
- [25] Tabilantang, D., Nelwan, J., & Kaunang, W. (2018). Analisis Spasial Distribusi Tuberkulosis Paru Basil Tahan Asam (BTA) Positif di Kota Manado Tahun 2015-2017. *Jurnal Kesmas*, 7(4), 10-17.
- [26] Widjaja. (2011). Infeksi Laten Tuberkulosis : Keseimbangan antara sistem imun pejamu dan strategi bertahan M. tuberculosis. Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, RS Immanuel Bandung Indonesia. *Continuing Medical Education*. *Continuing Medical Education*, 38(2).
- [27] World Health Organization. (2016). *Global tuberculosis report 2016*. World Health Organization.