

Nilai Diagnostik Metode “Real Time” PCR GeneXpert pada TB Paru BTA Negatif

Eka Kurniawan¹, Raveinal², Fauzar³, Zulkarnain Arsyad⁴

Abstrak

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. TB masih tetap menjadi masalah kesehatan dunia karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh kuman ini dan sumber penularannya berasal dari Basil Tahan Asam (BTA) positif maupun negatif. TB paru BTA negatif didiagnosis berdasarkan gambaran klinis dan rontgen torak yang sesuai TB serta pertimbangan dokter sehingga hal ini dapat menimbulkan under atau over diagnosis TB. GeneXpert merupakan pemeriksaan molekuler dengan metode “real time” PCR dan merupakan penemuan terobosan untuk mendiagnosis TB secara cepat. Tujuan penelitian ini adalah melakukan penilaian validitas GeneXpert pada TB paru BTA negatif dibandingkan dengan kultur Lowenstein Jensen. Desain penelitian uji diagnostik ini adalah *cross sectional study*. Penelitian dilakukan terhadap 40 orang pasien TB paru BTA negatif di Puskesmas sekitar kota Padang dan pasien yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RS dr. M. Djamil Padang. Dilakukan pemeriksaan sputum dengan GeneXpert dan dibandingkan dengan kultur Lowenstein Jensen. Hasil uji diagnostik dengan GeneXpert untuk mendiagnosis TB paru BTA negatif didapatkan sensitivitas 83.33%, spesifisitas 95.46%, nilai prediksi positif 93.75%, nilai prediksi negatif 87.5% dan akurasi 90% serta hasil uji kappa didapatkan 0.796. Disimpulkan GeneXpert memiliki sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi yang tinggi pada TB paru BTA negatif.

Kata kunci: nilai diagnostik, TB paru BTA negatif, GeneXpert

Abstract

*Pulmonary tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB is still a global health problem. Approximately one third of the world population is infected by *Mycobacterium tuberculosis* and the source of infection came from smear positive and negative patient. Smear negative pulmonary TB can be considered based on clinical symptom and chest x-ray as well as description of TB and it's depend on doctor's decision, so this can lead to under or over-diagnosis. Molecular examination with real time PCR method of GeneXpert is a breakthrough invention to diagnose TB quickly. The objective of this study was to assess the validity of GeneXpert in smear negative pulmonary TB and it's compared with Lowenstein Jensen culture. Study design was diagnostic test with cross sectional study. Research conducted on 40 patients with smear negative pulmonary TB in public health centers around the city of Padang and the patients who were treated at the Internal Medicine department of dr. M. Djamil hospital Padang. Sputum examination conducted by GeneXpert compared with Lowenstein Jensen culture. Diagnostic value of GeneXpert for diagnosing smear negative pulmonary tuberculosis are sensitivity 83.33%, specificity 95.46%, positive predictive value 93.75%, negative predictive value 87.5% and accuracy 90%. Kappa value is 0.796. GeneXpert has a high sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy on smear negative pulmonary tuberculosis.*

Keywords: diagnostic value, smear negative pulmonary tuberculosis, GeneXpert

Affiliasi penulis: Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP dr. M. Djamil Padang

Korespondensi: Eka Kurniawan, Email : drkaka.kurniawan@gmail.com, Telp: 085263455078

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Gejala utama adalah batuk selama dua

minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu sputum, bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, *malaise*, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik dan demam lebih dari satu bulan.¹

Pengobatan TB yang efektif memang sudah tersedia, tapi sampai saat ini TB masih tetap menjadi masalah kesehatan dunia yang utama. Tuberkulosis dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang satu pertiga penduduk dunia terinfeksi oleh *M. tuberculosis*.²

Laporan *World Health Organisation* (WHO) tahun 2012 didapatkan 8,6 juta orang jumlah kasus TB paru dengan 1,3 juta meninggal karena TB (termasuk 320.000 kematian dengan *human immunodeficiency virus* (HIV))³, sedangkan tahun 2013 dilaporkan jumlah kasus TB paru mencapai 9 juta orang dan 1,5 juta orang meninggal karena TB (termasuk 360.000 yang positif menderita HIV).⁴

Berdasarkan data WHO, Indonesia adalah negara dengan insidensi TB ke-5 di dunia pada tahun 2013 yakni 410.000 – 520.000 kasus. Empat negara dengan insidensi TB tertinggi yaitu India (2–2,3 juta kasus), China (0,9–1,1 juta kasus), Nigeria (340.000–880.000 kasus), Pakistan (370.000–650.000 kasus).⁴

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0,4%, tidak berbeda dengan tahun 2007. Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), DKI Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%) dan Papua Barat (0,4%). Sementara provinsi Sumatera Barat berada pada posisi ke-20 dari seluruh provinsi dengan prevalensi 0,2%.¹

Diagnosis TB paru cukup mudah dikenal mulai dari keluhan-keluhan klinis, gejala-gejala, kelainan fisis, kelainan radiologis sampai dengan kelainan bakteriologis. Tetapi dalam prakteknya tidaklah selalu mudah menegakkan diagnosis.²

Menurut *American Thoracic Society* (ATS) dan WHO 1964 diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *M. tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan, namun tidak semua memberikan sediaan atau biakan sputum yang

positif karena kelainan paru yang belum berhubungan dengan bronkus atau pasien tidak bisa membatukkan sputumnya dengan baik sehingga diagnosis tuberkulosis paru banyak ditegakkan berdasarkan kelainan klinis dan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini cukup banyak sehingga memberikan efek terhadap pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan.²

Sumber penularan TB paru adalah pasien TB dengan Basil Tahan Asam (BTA) positif melalui percik relik sputum yang dikeluarkannya, namun bukan berarti bahwa pasien TB dengan hasil pemeriksaan negatif tidak mengandung kuman dalam sputumnya. Hal tersebut bisa terjadi oleh karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji < 5000 kuman/ml sputum sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung.⁵

Pemeriksaan BTA pada spesimen sputum telah digunakan di seluruh dunia untuk menegakkan diagnosa TB. Pasien dengan BTA sputum negatif kurang infeksius dibandingkan dengan BTA sputum positif tetapi tetap menjadi sumber penularan kuman TB. Mikroskop dapat mendeteksi kuman mikobakterium dengan jumlah minimal 5000 kuman/ml sputum, sedangkan jumlah yang dapat menginfeksi hanya beberapa kuman. Oleh karena itu, orang dalam kontak dengan pasien TB paru BTA negatif tetap berada pada risiko infeksi akibat *M. tuberculosis* dan perkembangan selanjutnya menjadi aktif.⁶

Proporsi kasus TB dengan BTA negatif di Indonesiamengalami peningkatan dari 56% pada tahun 2008 menjadi 59% pada tahun 2009. Peningkatan jumlah kasus TB dengan BTA negatif yang terjadi selama beberapa tahun terakhir sangat mungkin disebabkan oleh karena meningkatnya pelaporan kasus TB dari rumah sakit yang telah terlibat dalam program TB nasional.⁷

Pasien TB dengan BTA negatif dengan kultur positif memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB sebesar 26%, sedangkan pasien TB dengan hasil kultur negatif dan foto torak positif adalah 17%.⁵ Totsmann *et al* (2008) di Belanda mendapatkan pasien dengan BTA negatif dan kultur positif akan menjadi sumber penularan TB sebesar 13%.⁶

Meskipun metode tercepat, termudah dan termurah yang tersedia adalah pewarnaan BTA namun sensitivitasnya yang rendah telah membatasi penggunaannya terutama di daerah dengan insiden TB rendah, TB ekstrapulmoner serta pada pasien terinfeksi HIV.^{8,9} Pulasan BTA sputum juga mempunyai sensitivitas yang rendah terutama TB nonkavitasi yang memberikan kepositifan 10%. Pada pasien dengan gambaran klinis TB paru diperkirakan 40% mempunyai hasil negatif pada pulasan sputumnya. Foto polos toraks memberi hasil dengan sensitivitas tak lebih 30% pada negara berkembang. Bila terdapat gambaran infiltrat di lobus atas dan kavitas pada foto polos toraks, maka kemungkinan TB paru 80–85%.¹⁰

Dhingra VK *et al* (2003) menilai validitas dan reliabilitas pemeriksaan BTA sputum dibandingkan dengan kultur pada media Lowenstein Jensen terhadap 5776 pasien tuberkulosis paru. Didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan BTA sputum sebesar 62% dan 99% dengan nilai prediksi positif 96,4% dan nilai prediksi negatif 84,2%.¹¹

Sesuai dengan alur diagnosis dan tindak lanjut TB paru pada dewasa, pasien dengan pemeriksaan klinis dan BTA negatif pada fasilitas yang tidak bisa dirujuk, terlebih dahulu diberikan terapi antibiotik non obat anti tuberkulosis (OAT). Pada fasilitas rujukan apabila pada foto toraks mendukung kearah TB, berdasarkan pertimbangan dokter dapat didiagnosis TB. Namun bila tidak mendukung kearah TB, pertimbangan dokter dapat menganggap bukan TB.⁵ Sehingga hal yang demikian dapat menimbulkan *under* atau *overdiagnosis* TB.

Teknik kultur masih dianggap sebagai pemeriksaan baku emas karena identifikasi dan sensitivitas yang lebih baik dibanding pemeriksaan BTA, namun pertumbuhan lambat bakteri *M. tuberculosis* merupakan hambatan besar untuk diagnosis cepat penyakit ini. Kelemahan lainnya adalah fasilitas pemeriksaan kultur yang hanya ada di laboratorium tertentu.¹²

Adanya beberapa kekurangan metode ini dan membutuhkan waktu yang lama dalam menentukan diagnosis pasti TB paru, maka dibutuhkan alat diagnostik yang cepat dan mempunyai sensitivitas dan

spesifisitas yang tinggi untuk memperbaiki metoda diagnostik yang konvensional seperti pewarnaan BTA dan kultur. Berbagai metoda baru telah dikembangkan saat ini untuk diagnosis cepat TB aktif dengan teknik terbaik seperti pemeriksaan genotip atau molekuler.¹²

GeneXpert merupakan penemuan terobosan untuk diagnosis TB berdasarkan pemeriksaan molekuler yang menggunakan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction Assay* (RT-PCR) semi kuantitatif yang menargetkan wilayah *hotspot* gen *rpoB* pada *M. tuberculosis*, yang terintegrasi dan secara otomatis mengolah sediaan dengan ekstraksi *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dalam *cartridge* sekali pakai. Penelitian *in vitro* menunjukkan batas deteksi kuman TB dengan metode RT-PCR GeneXpert minimal 131 kuman/ml sputum. Waktu hingga didapatkannya hasil kurang dari dua jam dan hanya membutuhkan pelatihan yang simpel untuk dapat menggunakan alat ini.^{13,14,15}

Teknik pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert didasarkan pada amplifikasi berulang dari target DNA dan kemudian dideteksi secara fluorimetrik. Teknik ini dapat mengidentifikasi gen *rpoB* *M. tuberculosis* dan urutannya secara lebih mudah, cepat dan akurat. Gen ini berkaitan erat dengan ketahanan sel dan merupakan target obat rifampisin yang bersifat bakterisidal pada *M. tuberculosis* dan *M. leprae*. Penelitian pendahuluan menyatakan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi pada sampel saluran pernapasan untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dan sekaligus mendeteksi resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin.^{13,14,15}

Penelitian Boehme CC *et al* (2010) meneliti 171 kasus TB BTA negatif/kultur positif didapatkan 72,5% positif dengan sekali pengujian dengan metode RT-PCR GeneXpert. Jika dilakukan pengujian sampel sampai 3 kali, sensitivitas meningkat menjadi 90,2%.¹⁶

Menurut WHO tahun 2011, dari hasil *controlled clinical validation trials* yang melibatkan 1730 penderita suspek TB atau *Multi Drug Resistant* (MDR) TB didapatkan dengan uji satu sampel, sensitivitas pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert pada BTA negatif/kultur positif 72,5% dan meningkat menjadi 90,2% bila ketiga sampel diuji, dengan spesifisitas 99%.¹⁷

Van Rie A *et al* (2013) meneliti kasus suspek TB dengan BTA negatif, didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan BTA adalah 27% dan 99%, sedangkan pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert didapatkan sensitivitas 67% dan spesifisitas 99%. Semua kasus yang diidentifikasi oleh RT-PCR GeneXpert mendapatkan terapi pada hari yang sama atau pada hari berikutnya.¹⁸

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan jumlah penyakit infeksi TB yang tinggi di dunia, maka sangat diperlukan diagnosis dan pengobatan yang cepat dan tepat sehingga dapat menekan penularannya. Mengingat cukup banyaknya kasus BTA negatif pada pasien yang diduga menderita tuberkulosis, maka sangat diperlukan pemeriksaan diagnostik yang cepat untuk membuktikan ada tidaknya kuman *M. tuberculosis* tersebut.

Berdasarkan hal di atas perlu dilakukan penelitian tentang pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert ini pada kasus suspek tuberkulosis paru dengan BTA sputum negatif karena belum didapatkan laporannya di Indonesia, dengan tujuan untuk mengetahui validitas metode RT-PCR GeneXpert sebagai alat diagnostik yang cepat dan menentukan pada penderita TB paru BTA negatif.

METODE

Penelitian ini adalah uji diagnostik dengan desain *cross sectional study* dan dilakukan setelah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Unand dan persetujuan tindakan medik (*informed consent*) dari pasien. Populasi adalah pasien yang dirawat di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dan pasien Puskesmas sekitar kota Padang suspek TB paru dengan BTA negatif. Sampel adalah penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada subyek yang potensial dilakukan skrining awal, diterangkan tentang protokol penelitian dan pasien diminta persetujuan untuk mengikuti penelitian.

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 \cdot Sen (1 - Sen)}{d^2 P}$$

Keterangan :

n : besar sampel d : presisi penelitian
Z α : tingkat kemaknaan P : proporsi
Sen : sensitivitas uji

Tingkat kemaknaan sebesar 95%, sensitivitas uji 90%, presisi penelitian sebesar 15% dengan proporsi pada populasi menggunakan P = 0,4 sehingga berdasarkan rumus diperlukan jumlah sampel 38,416 dan dibulatkan menjadi 40 orang.

Kriteria inklusi yaitu penderita tuberkulosis paru dengan BTA negatif, usia > 13 tahun, sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien yang menolak mengikuti penelitian.

Semua penderita suspek tuberkulosis paru dilakukan pemeriksaan BTA sputum sebanyak 3 kali dengan teknik SPS. Pasien yang hasil pemeriksaan BTA negatif 3 kali dilakukan pemeriksaan rontgen torak. Pasien yang rontgen torak sesuai gambaran TB menurut dokter ahli radiologi dijadikan sampel penelitian dengan diminta kesediaannya secara sukarela dan mengisi form persetujuan. Dicatat identitas, meliputi ; nama, umur, jenis kelamin, alamat, anamnesis, lama keluhan, riwayat pengobatan dan pemeriksaan fisik. Spesimen sputum diambil kembali pada pasien suspek TB paru secara spontan pada pagi hari. Spesimen sputum yang sudah dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam botol dilakukan sentrifugasi. Dari deposit hasil sentrifugasi, sputum diinokulasikan untuk penanaman pada media Lowenstein Jensen lalu diinkubasi pada suhu 37 derajat C. Hasil penanaman di media Lowenstein Jensen dapat diperoleh setelah 6 – 8 minggu.

Deposit hasil sentrifugasi sputum juga diperiksa dengan metode RT-PCR GeneXpert. Sputum diinkubasi selama 15 menit di suhu kamar. Selanjutnya sputum diambil dengan pipet khusus dan dimasukkan ke dalam *cartridge*. Setelah itu *cartridge* dimasukkan ke dalam alat GeneXpert. Sputum diproses dan diperiksa oleh GeneXpert secara otomatis, hasilnya dapat diperoleh setelah \pm 2 jam.

Data yang didapatkan dilakukan analisis statistik deskriptif yang meliputi karakteristik penderita berupa umur, jenis kelamin, riwayat pengobatan TB dan gradasi rontgen torak. Dilakukan penghitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP), nilai prediksi negatif (NPN) dan akurasi uji metode RT-PCR GeneXpert dibandingkan uji standar kultur Lowenstein Jensen.

HASIL

Telah dilakukan penelitian uji diagnostik pada 40 orang pasien TB paru BTA negatif di Instalasi Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil dan Puskesmas sekitar kota Padang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien TB paru BTA negatif

Variabel (satuan)	n (%)	SD
Umur (tahun)		44,4(16,8)
< 20	1 (2,5)	
20 – 29	11 (27,5)	
30 – 39	6 (15)	
40 – 49	4 (10)	
50 – 59	9 (22,5)	
≥ 60	9 (22,5)	
Jenis Kelamin		
Laki – laki	24 (60)	
Perempuan	16 (40)	
Riwayat Pengobatan TB		
Pernah	5 (12,5)	
Tidak pernah	35 (87,5)	
Gradasi Lesi Rontgen Torak		
Minimal	20 (50)	
<i>Moderate advanced</i>	17 (42,5)	
<i>Far advanced</i>	3 (7,5)	

Pada penelitian ini didapatkan umur rerata pasien TB paru BTA negatif adalah 44,45 (16,8) tahun dengan umur termuda 18 tahun dan umur tertua 72 tahun. Kelompok usia terbanyak adalah usia 20-29 tahun. Pada penelitian ini didapatkan yang berjenis kelamin laki-laki 24 orang (60%) sedangkan yang berjenis kelamin perempuan 16 orang (40%). Yang pernah mendapat pengobatan TB sebanyak 5 orang (12,5%) sedangkan 35 orang (87,5%) belum pernah mendapat pengobatan TB. Sedangkan berdasarkan gradasi lesi rontgen torak pasien, didapatkan lesi minimal 20 orang (50%), *moderateadvanced* 17 orang (42,5%) dan *faradvanced* 3 orang (7,5%).

Pada Tabel 2 dibawah ini terlihat hasil kultur Loweinstein Jensen yang positif sebanyak 18 orang (45%) dan kultur yang negatif sebanyak 22 orang.

Tabel 2. Distribusi frekuensi TB paru BTA negatif berdasarkan hasil kultur

Kultur Loweinstein Jensen	N	%
Kultur positif	18	45
Kultur negatif	22	55
Total	40	100

Pada Tabel 3 dibawah ini terlihat hasil pemeriksaan 40 sampel dengan metode RT-PCR GeneXpert, didapatkan yang positif sebanyak 16 orang (40%) dan negatif sebanyak 24 orang (60%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi TB paru BTA negatif berdasarkan hasil metode RT PCR GeneXpert

GeneXpert	N	%
GeneXpert positif	16	40
GeneXpert negatif	24	60
Total	40	100

Pada penelitian ini didapatkan dari 40 pasien TB paru BTA negatif yang diteliti didapatkan pasien positif benar menderita TB paru adalah 15 orang, positif palsu sebanyak 1 orang, negatif palsu 3 orang dan negatif benar 21 orang. Dari data tersebut didapatkan nilai sensitivitas 83,33%, spesifisitas 95,46%, nilai prediksi positif 93,75%, nilai prediksi negatif 87,5%, akurasi 90% dan nilai uji kappa 0,796.

Tabel 4. Hasil uji diagnostik metode RT-PCR GeneXpert dibandingkan kultur Loweinstein Jensen pada pasien TB Paru BTA negatif

GeneXpert	Kultur Loweinstein Jensen		Total
	Kultur (+)	Kultur (-)	
GeneXpert (+)	15	1	16
GeneXpert (-)	3	21	24
Total	18	22	40

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 40 orang pasien TB paru BTA negatif dan didapatkan sebagian besar penderita berada pada rentang umur 20-29 tahun yaitu 11 orang (27,5%) dengan umur termuda 18 tahun dan tertua 72 tahun dan umur rata-rata 44,4

(16,8). Jenis kelamin laki-laki yaitu 24 orang (60%), lebih banyak daripada perempuan yang berjumlah 16 orang (40%). Penelitian Andina *et al* (2012) juga mendapatkan hal yang sama dengan penelitian ini, dimana pada pasien TB paru BTA negatif di RSUP Adam Malik, RS Pirngadi dan BPPP Medan diperiksa dengan PCR, dari 36 sampel yang diteliti didapatkan rentang umur pasien termuda 17 tahun dan tertua 78 tahun, dengan jenis kelamin laki-laki 25 orang (69,5%) dan perempuan 11 orang (30,5%).¹⁹

Penelitian Sihotang *et al* (2012) mendapatkan dari 58 penderita TB, rentang umur 25 – 49 tahun sebanyak 48,2% dengan jenis kelamin laki-laki 56,9% serta perempuan sebanyak 43,1%.²⁰

Penelitian Munoz *et al* (2013) pada 50 pasien dengan TB paru BTA negatif di Barcelona, juga mendapatkan hal yang sama dengan peneliti dimana umur rata-rata 49,3 (20,2) tahun dengan jumlah pasien laki-laki 35 orang (70%) dan perempuan 15 orang (30%).²¹

Tingginya angka penderita TB pada rentang umur produktif pada laki-laki diduga ada hubungannya dengan tingkat aktifitas dan pekerjaan sebagai tenaga produktif yang memungkinkan untuk mudah tertular dengan kuman TB setiap saat dari penderita lain yang BTA positif ataupun BTA negatif.

Pasien yang belum pernah mendapat obat anti tuberkulosis sebelumnya lebih banyak yaitu 35 orang (87,5%) daripada yang sudah pernah mendapat OAT yaitu 5 orang (12,5%). Penelitian Sihotang *et al* (2012) mendapatkan dari 58 penderita TB, rentang umur 25 – 49 tahun sebanyak 48,2% dengan jenis kelamin laki-laki 56,9% serta perempuan sebanyak 43,1%. Tipe penderita yang terbanyak adalah penderita dengan kasus baru/belum pernah mendapat terapi TB sebelumnya yaitu sebesar 91,38%.²⁰

Penelitian Van Rie *et al* (2013) mendapatkan pasien yang pernah mendapat pengobatan TB sebanyak 35 orang (18%) sedangkan yang belum pernah mendapat pengobatan TB sebanyak 164 orang (82%).¹⁸

Pentingnya data tentang riwayat mengkonsumsi obat TB sebelumnya pada pasien adalah guna kewaspadaan terhadap pemberian obat TB kategori 2 pada pasien tersebut atau terhadap adanya MDR-TB.

Berdasarkan gradasi lesi rontgen torak pada pasien, didapatkan lesi minimal 20 orang (50%), *moderate advanced* 17 orang (42,5%) dan *far advanced* 3 orang (7,5%). Penelitian Mulyadi *et al* (2011) telah meneliti 34 orang pasien yang diagnosis ditegakkan dengan TB paru. Didapatkan hal yang sama, dimana 5 orang (14,7%) dengan hasil pemeriksaan BTA sputum negatif dengan gambaran rontgen torak lesi minimal 2 orang (40%), lesi moderat 2 orang (40%) dan lesi *far advanced* 1 orang (20%).²²

Parhusip (2009) meneliti peranan foto rontgen torak pada 54 orang pasien TB paru BTA negatif di kota Medan dan mendapatkan hal yang sama dengan peneliti. Didapatkan hasil 9 orang (16,7%) dengan adanya lesi. Lesi pada rontgen torak tersebut didapatkan lesi minimal sebanyak 3 orang (33,3), lesi sedang 2 orang (22,2%) dan 4 orang (44,4%) dengan lesi yang luas.²³

Pada penelitian ini didapatkan hasil kultur Lowenstein Jensen yang positif sebanyak 18 orang (45%) dan negatif sebanyak 22 orang (55%). Penelitian Jasaputra *et al* (2005) juga mendapatkan hal yang sama, dimana sebanyak 22 sampel sputum yang BTA negatif dari BP4 Bandung dilakukan pemeriksaan PCR. Didapatkan hasil kultur positif sebanyak 13 orang (59%) sedangkan negatif 9 orang (41%).²⁰

Penelitian Swai *et al* (2011) mendapatkan hasil dari 467 pasien dengan BTA negatif dimana 318 (68,1%) orang dengan HIV di Tanzania didapatkan hasil kultur positif 127 orang (27,2%) dan negatif 340 orang (72,8%).²⁴

Pada penelitian ini dari hasil pemeriksaan 40 sampel dengan metode RT-PCR GeneXpert, didapatkan positif sebanyak 16 orang (40%) dan negatif sebanyak 24 orang (60%) serta tidak didapatkan adanya resistensi rifampisin. Penelitian Jasaputra *et al* (2005) juga mendapatkan hal yang sama, dimana dari 22 sampel sputum BTA negatif dari BP4 Bandung dilakukan pemeriksaan PCR didapatkan hasil PCR yang positif sebanyak 14 orang (63,6%) sedangkan yang negatif 8 orang (36,4%).²⁰

Penelitian Munoz *et al* (2013) mendapatkan hasil yang berbeda, yaitu 50 pasien yang BTA negatif, setelah dilakukan pemeriksaan dengan metode RT-

PCR didapatkan positif sebanyak 34 orang (68%) dan negatif sebanyak 16 orang (32%) serta tidak didapatkan adanya resistensi rifampisin.²¹

Penelitian Van Rie *et al* (2013) mendapatkan hasil yang juga berbeda dengan peneliti dimana dari 199 sampel sputum pasien BTA negatif, hanya 16 orang (8%) yang hasil metode RT-PCR yang positif sedangkan sisanya 183 (92%) hasilnya negatif. Hasil ini didapatkan karena adanya kemungkinan bias dalam pengambilan sampel karena tidak ketatnya mengikuti algoritma WHO dalam mendiagnosis TB paru BTA negatif mengakibatkan hasil RT-PCR sedemikian rupa.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas 83,33%, spesifisitas 95,46%, nilai prediksi positif 93,75%, nilai prediksi negatif 87,5%, akurasi 90% dan nilai uji kappa 0,796. Akurasi pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert yaitu 90% dengan tingkat kesesuaian atau konsistensi pemeriksaan antara metode RT-PCR GeneXpert dengan kultur Loweinstein Jensen (uji kappa) mendekati sempurna (*excellent agreement*) yaitu 0,796.

Hasil ini sesuai dengan yang diharapkan, dimana pada alat uji diagnostik yang terutama dipergunakan untuk menyingkirkan ada atau tidak adanya suatu penyakit, maka diharapkan nilai sensitivitas, spesifisitas, akurasi dan uji kappa yang tinggi sehingga akan lebih memastikan diagnosis pasien.

Pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert ini memiliki nilai sensitivitas yang tinggi, sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining untuk menjangkau pasien yang menderita TB paru, sedangkan nilai spesifisitas yang tinggi dapat menentukan seorang pasien betul-betul menderita TB paru atau tidak menderita TB paru. Metode RT-PCR GeneXpert ini dapat digunakan sebagai alat skrining maupun penentu diagnosis TB paru sehingga pemberian terapi dapat segera diberikan.

Penelitian Boehme CC *et al* (2010) juga mendapatkan hal yang sama, 171 kasus TB BTA negatif/kultur positif didapatkan 72,5% positif dengan sekali pengujian dengan metode RT-PCR GeneXpert. Jika dilakukan pengujian sampel sampai 3 kali, sensitivitas meningkat menjadi 90,2% spesifisitas

99%.¹⁶ *Field Demonstration Studies* tahun 2011 pada 6673 penderita, didapatkan akurasi pemeriksaan yang tidak jauh berbeda dengan penelitian ini yaitu > 80% pada penderita dengan BTA negatif.¹⁷

Penelitian Zeka *et al* (2011) mendapatkan hasil yang kurang lebih sama dengan penelitian ini, dimana penelitian tersebut dilakukan pada pasien tuberkulosis dengan memeriksa sampel dari paru dan ekstraparu dengan metode RT-PCR GeneXpert. Pada sampel yang diambil dari paru dengan hasil BTA negatif didapatkan sensitivitas 68,6%, spesifisitas 100%, NPP 94,6% dan NPN 100%.²⁵ Sedangkan Van Rie A *et al* (2013) meneliti pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert, sensitivitas 67% dan spesifisitasnya 99%. Semua kasus yang diidentifikasi oleh metode RT-PCR GeneXpert mendapatkan terapi pada hari yang sama atau pada hari berikutnya.¹⁸

Walusimbi *et al* (2013) mendapatkan hasil penelitian yang kurang senada dengan peneliti pada pasien HIV dengan hasil pemeriksaan BTA yang negatif. Dilakukan metaanalisis terhadap 24 publikasi dan didapatkan sensitivitas pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert yaitu 67% (62 – 71%) dan spesifisitasnya 98% (97 – 99%). Beberapa hal yang dapat menjelaskan variabilitas ini karena variasi prevalensi HIV, perbedaan tingkat keparahan HIV dan komorbiditas pada pasien yang diteliti.²⁶

Pada penelitian ini didapatkan 3 sampel dengan hasil metode RT-PCR GeneXpert yang MTB negatif, namun hasil kultur Loweinstein Jensen adalah MTB positif (*false negatif*). Hal ini kemungkinan dapat terjadi karena jumlah kuman *M. tuberculosis* pada sampel berjumlah < 131 kuman/ml, sehingga pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert tidak dapat mendeteksinya. Sedangkan kultur Loweinstein Jensen dapat mendeteksi kuman *M. tuberculosis* yang jumlahnya 50 – 100 kuman/ml sputum. Penyebab lain adalah karena kultur Loweinstein Jensen selain menumbuhkan kuman *M. tuberculosis*, juga dapat menumbuhkan kuman *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT) sehingga dapat menimbulkan hasil kultur positif.

Penelitian Tamhane A *et al* (2009) meneliti pasien TB-HIV dengan BTA negatif yang hasil kultur sputum positif, didapatkan pertumbuhan kuman MOTT

4 kali lebih banyak dibandingkan pertumbuhan kuman *M. tuberculosis* pada kultur sputum.²⁷

Peneliti mendapatkan satu sampel sputum dengan hasil metode RT-PCR GeneXpert yang MTB positif, namun hasil kultur Loweinstein Jensen adalah MTB negatif (*true negatif*). Hal ini kemungkinan karena metode RT-PCR GeneXpert dapat mendeteksi DNA kuman *M.tuberculosis* yang sudah mati pada sampel sputum sehingga menyebabkan hasil deteksi MTB positif. Pada kultur sputum kuman tidak tumbuh kemungkinan karena jumlah kuman *M. tuberculosis* yang hidup kurang dari 50 – 100 kuman/ml sputum. Penelitian Jasaputra *et al* (2005) juga mendapatkan hal yang sama, dimana 22 sampel sputum BTA negatif dari BP4 Bandung dilakukan pemeriksaan PCR dan kultur. Pada satu sampel penelitian dengan hasil PCR positif, namun hasil kultur Loweinstein Jensen negatif. Dari hasil penelitian ini didapatkan sensitivitas dengan PCR yaitu 100%, spesifisitas 88,8% dan akurasi 95,45%.²⁴

Berdasarkan hasil pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert pada 40 sampel, peneliti tidak mendapatkan adanya kasus MDR-TB. Kecurigaan MDR-TB terhadap satu orang pasien yang sebelumnya memiliki riwayat pengobatan TB kategori 2, namun setelah diperiksa dengan metode RT-PCR GeneXpert hal ini tidak terbukti.

KESIMPULAN

Metode RT-PCR GeneXpert mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi yang tinggi untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis paru BTA negatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan, 2013
2. Amin Z, Bahar A. Tuberkulosis paru. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing 2014, hlm. 863-72.

3. World Health Organisation. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organisation; 2013.
4. World Health Organisation. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organisation; 2014.
5. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2014.
6. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, *et al*. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:1135–42.
7. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Strategi nasional pengendalian TB di Indonesia 2010-2014. Jakarta:Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011.
8. Pfyffer GE. Mycobacterium:general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007.
9. Vincent V, Gutiérrez MC. Mycobacterium: Laboratory characteristics of slowly growing mycobacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editor (penyunting). *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2007.
10. Young DB, Perkins MD, Duncan K, CE Barry. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest*. 2008; 118:1255-65.
11. Dhingra VK, Aggarwal N, Rajpal S, Aggarwal JK, Gaur SN. Validity and reliability of sputum smear examination as diagnostic and screening test for tuberculosis. *IJAAI* 2003;17(2):67-69.
12. Lyanda A. Rapid TB test. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. 2012;8:12-17.
13. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir* 2005;26:339-50
14. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, *et al*. A systematic review of rapid

- diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007;11:1-96
15. Wulandari Y, Wiqoyah N, Mertaniasih NM. Nucleic acid amplification of the RPOB region of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis diagnosis. *Folia Medica Indonesiana* 2011;47(4):224-229.
 16. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
 17. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF System; 2011.
 18. Van Rie A, Page-Shipp L, Hanrahan CF, Schnippel K, Dansey H, Bassett J, *et al.* Point-of-care Xpert® MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(3):368–72.
 19. Andina M. Deteksi *mycobacterium tuberculosis* pada sputum penderita tuberculosis paru basil tahan asam negatif dengan reaksi rantai polimerase. 2012. Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/33327>
 20. Jasaputra DK, Onggowidjaja P, Soeng S. Akurasi deteksi *mycobacterium tuberculosis* dengan teknik PCR menggunakan “Primer X” dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik (BTA) dan kultur sputum penderita dengan gejala tuberculosis paru. *JKM* 2005;5(1):7-13.
 21. Muñoz L, Moure R, Porta N, Gonzalez L, Guerra R, Alcaide F. GeneXpert® for smear - negative pulmonary tuberculosis: does it play a role in low-burden countries? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;75:325–6.
 22. Mulyadi, Mudatsir, Nurlina. Hubungan tingkat kepositivan pemeriksaan basil tahan asam (BTA) dengan gambaran luas lesi radiologi toraks pada penderita tuberculosis paru yang dirawat di SMF Pulmonologi RSUDZA Banda Aceh. *J Respir Indo* 2011;31(3):133-7.
 23. Parhusip MB. Peranan foto dada dalam mendiagnosis tuberculosis paru tersangka dengan BTA negatif di puskesmas kodya Medan. Tesis. Universitas Sumatera Utara; 2009.
 24. Swai HF, Mugusi FM, Mbwambo JK. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Research Notes* 2011;4:475.
 25. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 2011;49(12):4138–41.
 26. Walusimbi S, Bwanga F, De Costa A, Haile M, Joloba M, Hoffner S. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:507.
 27. Tamhane A, Cheng P, Dobbs T, Mak S, Sar B, Kimerling ME. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(3):347–54.