

**ABSTRAK**

**UJI KESESUAIAN *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR)  
*TUBERCULOSIS PaxView® TB/NTM ULFA KIT DENGAN GENEXPERT*  
UNTUK DIAGNOSIS TUBERKULOSIS PARU**

**Latar belakang:**

Tuberkulosis (TB) adalah masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan penyebab kematian paling umum kedua di dunia dari penyakit menular setelah HIV / AIDS. Pemahaman tentang TB akan membantu mengidentifikasi penyakit ini. *Multiplex Polymerase Chain Reaction* (MPCR) adalah yang paling sensitif di antara semua tes cepat yang digunakan untuk deteksi patogen mikroba. MPCR dengan *Universal Lateral Flow Assay* (ULFA) merupakan salah satu teknologi yang dapat menghibridisasi sampel dengan menggunakan primer target spesifik dan memungkinkan inspeksi visual hasil hibridisasi DNA pada membran nitroselulosa

**Metode:**

Penelitian ini adalah uji kesesuaian dengan rancangan *cross sectional*. Data hasil *GeneXpert* diperoleh dari pemeriksaan pasien terduga TB paru di RS. Karang Tembok dan RS. Ibnu Sina Gresik. Sampel untuk pemeriksaan MPCR ULFA diperoleh dari dahak tersimpan pasien terduga TB paru.

**Hasil dan Pembahasan:**

Hasil pemeriksaan *GeneXpert* dari 189 pasien menunjukkan 80 sampel terdeteksi MTB (42,3%), 109 sampel tidak terdeteksi MTB (*Mycobacterium Tuberculosis*) (57,7%) dan 3 sampel terdeteksi resisten rifampicin (1,6%). Hasil pemeriksaan TB/NTM (*Non-Tuberculosis Mycobacterium*) MPCR ULFA menunjukkan 81 pasien terdeteksi TB positif (42,9%), 5 pasien NTM positif (2,6%), 92 pasien TB/NTM negatif (48,7%), dan 11 pasien menunjukkan hasil invalid (5,8%). Kesesuaian hasil TB/NTM MPCR ULFA dengan *GeneXpert* pada hasil positif adalah 69 (85,2%) dan 88 (90,7 %) pada hasil yang negatif. Terdapat 21 sampel yang hasilnya tidak sesuai antara keduanya. Hasil uji Kappa menunjukkan kesesuaian antara hasil TB/NTM MPCR ULFA dengan hasil *GeneXpert* ( $p < 0,001$ ), dengan nilai koefisien Kappa sebesar 0,761 yang menunjukkan adanya kesesuaian kuat antara hasil TB/NTM MPCR ULFA dengan *GeneXpert*

**Simpulan:**

Hasil pemeriksaan dahak pasien terduga TB paru dengan *GeneXpert* sesuai dengan hasil pemeriksaan TB/NTM MPCR ULFA

**Kata Kunci:** .

TB paru, *GeneXpert*, TB/NTM MPCR ULFA

## ABSTRACT

### **The suitability test of Polymerase Chain Reaction (PCR) between Tuberculosis PaxView® TB / NTM ULFA kit with GeneXpert for Lung Tuberculosis diagnosis**

#### **Background:**

Tuberculosis (TB) is a major public health problem worldwide. An understanding of TB will help to identify the disease earlier. Multiplex Polymerase Chain Reaction (MPCR) is the most sensitive of all the rapid tests. MPCR with Universal Lateral Flow Assay (ULFA) is a technology that can hybridize samples using specific target primers and allows visual inspection of DNA hybridization results

#### **Method:**

This study was a suitability test with a cross sectional design. GeneXpert results were obtained from examining patients suspected of pulmonary TB in the Karang Tembok Hospital and Ibnu Sina Hospital. Samples for ULFA MPCR examination were obtained from stored sputum samples of suspected pulmonary TB patients.

#### **Results and Discussion:**

The results of the GeneXpert examination from 189 patients showed that 80 samples were detected MTB (*Mycobacterium Tuberculosis*) (42.3%), 109 samples were not detected MTB (57.7%) and 3 samples were resistant to rifampicin (1.6%). TB / NTM (Non-Tuberculosis Mycobacterium) MPCR ULFA examination results: 81 patients detected positive TB (42.9%), 5 NTM positive patients (2.6%), 92 TB / NTM negative (48.7%), and 11 invalid results (5.8%). The suitability of TB / NTM MPCR ULFA results with GeneXpert on positive results was 69 (85.2%) and 88 (90.7%) on negative results. There were 21 samples that did not match. Kappa test results indicated a match between TB / NTM MPCR ULFA results and GeneXpert results ( $p < 0.001$ ), with a Kappa coefficient of 0.761, was show a strong agreement between TB / NTM MPCR ULFA results and GeneXpert.

#### **Conclusion:**

Sputum examination results of suspected pulmonary TB patients with TB/NTM MPCR ULFA showed a suitability with the results of GeneXpert examination

#### **Key words: .**

Pulmonary TB, GeneXpert, TB / NTM MPCR ULFA

## RINGKASAN

Tuberkulosis (TB) adalah masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan penyebab kematian paling umum kedua di dunia dari penyakit menular setelah HIV / AIDS. Galur TB yang resisten dan peningkatan pasien yang mengalami immunosupresi berpotensi membuat penyakit ini mematikan. Pemahaman tentang TB akan membantu mengidentifikasi penyakit dini, mengurangi penularan untuk mencegah komplikasi dan mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien TB.

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)), 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). 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)

*Multiplex Polymerase Chain Reaction* (MPCR) adalah yang paling sensitif di antara semua tes cepat yang digunakan untuk deteksi patogen mikroba. MPCR dengan *Universal Lateral Flow Assay* (ULFA) merupakan salah satu teknologi yang dapat menghibridisasi sampel dengan menggunakan primer target spesifik dan memungkinkan inspeksi visual hasil hibridisasi DNA pada membran nitroselulosa. Salah satu perangkat diagnosis TB dengan PCR adalah PaxView® TB/NTM ULFA kit. Alat ini dapat mendeteksi TB dan NTM dalam satu pemeriksaan. Memiliki sensitifitas tinggi dan hasil cepat, tetapi belum ada penelitian di Indonesia yang mengevaluasi kesesuaian PaxView® TB/NTM ULFA kit dengan *GeneXpert*. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti kesesuaian diagnostik PaxView® TB/NTM ULFA kit dengan *GeneXpert* pada penderita tuberkulosis paru. Terdapat beberapa sekuen target yang dapat dipakai untuk mendeteksi asam nukleat *M. tuberculosis*. Tes yang paling spesifik untuk mengevaluasi *M. tuberculosis* adalah adanya DNA berulang IS6110.

Jenis penelitian ini adalah uji kesesuaian dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian dimulai Mei 2019 sampai Agustus 2019. Lokasi penelitian ini adalah RSUD Karang tembok Surabaya dan RSUD Ibnu sina Gresik untuk pengambilan sampel dahak, hasil BTA dan hasil TCM. Pemeriksaan PCR menggunakan PaxView® TB/NTM MPCR-ULFA kit dilakukan di Departemen / instalsi Patologi Klinik FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo. Populasi dalam penelitian ini adalah penderita diduga TB dengan usia  $\geq 18$  tahun yang berobat jalan di poli paru RSUD Karang Tembok Surabaya dan RSUD Ibnu Sina Gresik. Besar sampel minimal pemelitian ini adalah 144 sampel. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Subjek penelitian terdiri dari 189 pasien terduga TB paru. Rentang usia berkisar antara 18 – 72 tahun. Rerata usia dan simpangan baku adalah  $45,88 \pm 15,038$  tahun. Median usia (min – maks) adalah 45 tahun. Jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan. Hal ini sesuai dengan beberapa laporan penelitian terdahulu. Penderita TB paru di Indonesia tahun 2018 didominasi laki-laki

(57,58%). Di provinsi Jawa timur tercatat jumlah pasien TB menurut jenis kelamin adalah laki-laki 55,29% dan perempuan 44,71%. Rentang usia penderita TB baru di Indonesia adalah 45-54 tahun.

Hasil pemeriksaan *GeneXpert* pada 189 sampel menunjukkan 80 sampel terdeteksi MTB (42,3%), 109 sampel tidak terdeteksi MTB (57,7%) dan 3 sampel terdeteksi resisten rifampicin (1,6%). Pada penelitian ini, kesesuaian hasil TB/NTM MPCR ULFA dengan *GeneXpert* pada hasil positif adalah 69 (86,3%) dan 89 (90,8 %) pada hasil yang negatif. Terdapat 20 sampel yang hasilnya tidak sesuai antara keduanya, yaitu 11 (13,8%) hasil *GeneXpert* negatif yang menunjukkan hasil MPCR ULFA positif dan 9 (9,2%) sampel hasil *GeneXpert* positif yang menunjukkan hasil MPCR ULFA negatif. Semua sampel dengan MTB menunjukkan IS6110 positif (80 sampel), 53 sampel menunjukkan Mtp40 positif, 51 sampel menunjukkan rpoB positif. Kesesuaian hasil TB/NTM MPCR ULFA dan *GeneXpert* pada sampel yang tidak terdeteksi MTB lebih besar yaitu 90,8%, dibandingkan pada sampel dengan MTB positif yang hanya 86,3%. Terdapat diskrepansi hasil pada 20 sampel, yaitu 11 (13,8%) hasil *GeneXpert* negatif yang pada pemeriksaan MPCR ULFA terdeteksi positif dan terdapat 9 (9,2%) sampel hasil *GeneXpert* positif yang menunjukkan hasil MPCR ULFA negatif. Hasil uji Kappa menunjukkan terdapat kesesuaian antara hasil TB/NTM MPCR ULFA dengan hasil *GeneXpert* ( $p < 0,05$ ), dengan nilai koefisien Kappa sebesar 0,772 (kesesuaian kuat : 0,6 – 0,8). Hal sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan terdapat kesesuaian hasil yang baik antara MPCR yang menargetkan segmen IS6110 dan gen MPB64 dengan *GeneXpert*.

Hasil pemeriksaan dahak pasien terduga TB paru dengan *GeneXpert* menunjukkan kesesuaian yang kuat dengan pemeriksaan menggunakan TB/NTM MPCR ULFA.

## SUMMARY

Tuberculosis (TB) is a major public health problem worldwide and the second most common cause of death in the world from infectious diseases following HIV / AIDS. TB resistant strains and an increase in immunosuppressed patients have the potential to make this disease deadly. An understanding of TB will help to identify disease early, reduce transmission to prevent complications and reduce the morbidity and mortality of TB patients.

The 2012 World Health Organization (WHO) report found 8.6 million people with pulmonary TB cases with 1.3 million deaths due to TB (including 320,000 deaths with Human Immunodeficiency Virus (HIV)), while in 2013 its had been reported to have reached 9 million people and 1.5 million people died of TB (including 360,000 who were HIV positive). Based on the WHO data, Indonesia is a country with the fifth TB incidence in the world in 2013 which was 410,000 - 520,000 cases. Four countries with the highest TB incidence are India (2–2.3 million cases), China (0.9-1.1 million cases), Nigeria (340,000-880,000 cases), Pakistan (370,000–650,000 cases).

Multiplex Polymerase Chain Reaction (MPCR) is the most sensitive of all rapid tests used for the detection of microbial pathogens. MPCR with Universal Lateral Flow Assay (ULFA) is a technology that can hybridize samples using specific target primers and allows visual inspection of DNA hybridization results on nitrocellulose membranes.

One of the TB diagnostic devices with PCR is the PaxView® TB / NTM ULFA kit. This device can detect TB and NTM in one examination. Has a high sensitivity and fast results, but there are no studies in Indonesia that evaluate the compatibility of the PaxView® TB / NTM ULFA kit with GeneXpert. This prompted researchers to examine the diagnostic suitability of the PaxView® TB / NTM ULFA kit with GeneXpert in patients with pulmonary tuberculosis. There are several target sequences that can be used to detect *M. tuberculosis* nucleic acids. The most specific test for evaluating *M. tuberculosis* is the presence of repetitive DNA IS6110

This type of research was a suitability test with a cross sectional design. The study began in May 2019 until August 2019. The locations of this study were Karang Tembok Hospital Surabaya and Ibnu Sina General Hospital Gresik for sputum sampling, BTA results and TCM results. PCR examination using the PaxView® TB / NTM MPCR-ULFA kit was carried out at the Clinical Pathology Laboratory Dr. Soetomo Hospital Surabaya. The population in this study were patients with suspected TB with age  $\geq 18$  years who were treated at the Pulmonary Out Patient Clinic at Karang Tembok Hospital in Surabaya and Ibnu Sina Gresik Hospital. The minimum sample size for this research was 144 samples.

The study subjects consisted of 189 patients suspected of pulmonary TB. The age range ranges from 18 - 72 years. The mean age and standard deviation was  $45.88 \pm 15.038$  years. The median age (min - max) is 45 years. The number of male patients was greater than female patients. This was consistent with several previous research reports. Pulmonary TB patients in Indonesia in 2018 were dominated by males

(57.58%). In the province of East Java the number of TB patients according to sex was 55.29% males and 44.71% females. The age range of new TB sufferers in Indonesia was 45-54 years.

The results of the GeneXpert examination showed that 80 samples were detected for MTB (42.3%), 109 samples were not detected for MTB (57.7%) and 3 samples resistant to rifampicin (1.6%). In this study, the suitability of TB / NTM MPCR ULFA results with GeneXpert on positive results was 69 (86.3%) and 89 (90.8%) on negative results.. There were 11 (13.8%) negative GeneXpert that showed positive MPCR ULFA results and there were 9 (9.2%) samples of positive GeneXpert results that showed negative MPCR ULFA results. All of the samples with MTB showed positive IS6110 (80 samples), 53 samples showed positive Mtb40, 51 samples showed positive rpoB. The suitability of TB / NTM MPCR ULFA and GeneXpert results in samples not detected by MTB was greater 90.8%, compared to samples with positive MTB which was only 86.3%. There was a discrepancy of results in 20 samples, namely 11 (13.8%) negative GeneXpert results which tested positive for MPCR ULFA and 9 (9.2%) positive GeneXpert positive samples showed negative MPCR ULFA results. The Kappa test results showed that there was a match between the TB / NTM MPCR ULFA results and the GeneXpert results ( $p < 0.05$ ), with a Kappa coefficient value of 0.772 (strong conformity: 0.6 - 0.8). This was in accordance with a previous studies which stated there was a good fit between MPCR targeting the IS6110 segment and the MPB64 gene with GeneXpert.

Sputum examination results of patients suspected of pulmonary TB with GeneXpert showed strong compatibility with examinations using TB / NTM MPCR ULFA.