

HASIL PEMERIKSAAN IMUNOKROMATOGRAFI COACTAIL ANTIGEN M.TUBERCULOSIS DAN METODE MOLEKULER PADA SUSPEK HIV

Rizana Fajrunni'mah¹, Mega Mirawati², Annisa Husnun Hanifah³, Alfia Uzma Nabilla Tasya⁴
^{1,2,3,4}Poltekkes Kemenkes Jakarta III
 e-mail: rie.ners@gmail.com

ABSTRACT

Background Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection. Tuberculosis is one of the most common infections in people with HIV/ AIDS. Deaths due to TB in HIV patients occur due to delayed diagnosis. GeneXpert is a breakthrough discovery for TB diagnosis based on molecular examination using the semi quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction Assay (RT-PCR) method. An examination has now been developed to detect MTB antigens using the method of rapid immunochromatography in the hope that it can be used as a means of supporting TB diagnosis better than detection of antibodies to MTB.

Aim This study aims to compare the results of the TB GeneXpert RTPCR method with the rapid immunochromatography method in suspect HIV.

Method This study uses a quantitative design with observational analytic design (cross sectional) with primary and secondary data collection.

Result The results of this study found the value of sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value of the ICT test in a row of 21%, 76%, 40%, 55.8%.

Conclusion ICT TB has low sensitivity and sufficient specificity so that it is still not good if used for initial screening to detect pulmonary TB in suspect HIV.

Keywords: Tuberculosis, HIV, molecular method, rapid immunochromatography method

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Angka insidensi, mortalitas, dan morbiditas penyakit TB masih tergolong tinggi terutama di negara-negara yang sedang berkembang. Penyakit tuberkulosis sangat mudah menular dan sebagian besar mengenai kelompok usia produktif yaitu 15-64 tahun sehingga penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan global yang penting. *World Health Organization* (WHO) pada 2011 memperkirakan terdapat 8,7 juta kasus baru TB di dunia dan 13% diantaranya

merupakan koinfeksi pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan mortalitas 1,4 juta orang per tahun. 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 immunodeficiencyvirus* (HIV)¹, 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)².

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). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)³, 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%).

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu infeksi paling sering pada penderita HIV/AIDS. Akibat kerusakan *cellular immunity* oleh infeksi HIV menyebabkan berbagai infeksi oportunistik, seperti TB. Angka kematian akibat infeksi TB pada penderita HIV lebih tinggi, TB merupakan penyebab kematian tersering (30-50%) pada penderita HIV/AIDS. Mekanisme infeksi TB pada penderita HIV melalui : reaktivasi, infeksi baru yang progresif. Infeksi HIV mengakibatkan kerusakan luas pada sistem imunitas seluler sehingga terjadi koinfeksi. Infeksi TB mengakibatkan progresifitas perjalanan HIV/AIDS yang lebih cepat hingga kematian⁴. Berbagai penelitian mengenai hasil otopsi pada pasien HIV menunjukkan bahwa TB paru sebagai penyebab kematian dengan prevalensinya berkisar 14-54%. Kematian akibat TB pada pasien HIV

terjadi karena diagnosis tertunda. Hasil apusan basil tahan asam (BTA) sputum secara mikroskopik seringkali negatif dan lamanya waktu kultur *M. tuberculosis*⁵. Pada pasien HIV, jumlah koloni basil dalam sputum lebih sedikit. Salah satu alasannya karena tidak terbentuk granuloma terutama pada subjek dengan CD4+ yang rendah. Hal ini pula yang menyebabkan hasil sputum BTA kebanyakan negatif pada pasien HIV⁶.

Pemeriksaan laboratorium TB yang dilakukan meliputi pemeriksaan hematologi, bakteriologi (secara langsung atau dengan biakan), pemeriksaan imunologi uji tuberkulin, pemeriksaan serologi, pemeriksaan dengan bantuan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan pemeriksaan fenomena sekunder karena proses penyakit⁷. Pemeriksaan penunjang *gold standard* diagnosis penyakit TB adalah kultur *Mycobacterium tuberculosis* dengan sensitivitas 99% dan spesifisitas 100%. Kultur akan menunjukkan hasil positif apabila minimal terdapat 50 basil tahan asam (BTA) per mL sputum dan membutuhkan waktu lama untuk menunggu pertumbuhan bakteri yaitu 6-8 minggu, jadi pemeriksaan ini kurang praktis⁸. Pemeriksaan penunjang diagnosis TB lain yang lebih mudah dilakukan adalah pemeriksaan direct smear sputum SPS (sewaktu-pagi-sewaktu). WHO menyatakan bahwa diagnosis TB paru dapat ditegakkan dengan menggunakan *direct smear sputum*, apabila 2 atau lebih dari 3 sampel SPS

menunjukkan BTA positif. Sensitivitas pemeriksaan direct smear sputum pada daerah dengan koinfeksi HIV rendah sebesar 70% dan pada daerah dengan koinfeksi HIV tinggi sebesar 35%. Pemeriksaan direct smear sputum akan menunjukkan hasil positif apabila minimal terdapat 5000 BTA/mL sputum⁸.

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 molekuler⁹. 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 invitro 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 ini¹⁰. Akurasi Xpert MTB/RIF® pada penelitian Afriliyantina, dkk¹¹ mendapatkan hasil sensitivitas 93%; spesifisitas 91,3%; NDP (Nilai Duga Positif) 95,2%; dan NDN (Nilai Duga Negatif) 87,5%. Hasil ini menunjukkan Xpert MTB/RIF® sangat baik digunakan untuk diagnosis TB terutama pada pasien HIV.

Sarana imunodiagnostik TB lain telah dikembangkan sejak akhir abad 19 untuk mendeteksi antibodi yang dibentuk oleh individu yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) akibat invasi MTB dengan metode *Immunochromatography* (ICT-TB rapid test), kemudian pada tahun 2011 WHO menerbitkan *policy statement* yang berisi bahwa tidak merekomendasikan penggunaan reagen komersial serodiagnostik untuk deteksi antibodi TB dalam penegakan diagnosis TB dikarenakan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini bervariasi¹². Pembentukan antibodi terhadap antigen MTB memerlukan waktu lama karena infeksi MTB merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat dan lebih melibatkan respon imun seluler dibandingkan respon imun humoral dalam patogenesisnya sehingga pemeriksaan ini tidak dapat mendeteksi penyakit TB secara dini. Pemeriksaan ini juga sering memberikan hasil false negatif pada orang yang *immunocompromised*¹³. Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan untuk

mendeteksi antigen MTB menggunakan metode rapid *immunochromatography* dengan harapan dapat dijadikan salah satu sarana penunjang diagnosis TB yang lebih baik daripada deteksi antibodi terhadap MTB. Namun penelitian yang secara khusus untuk menilai kemampuan metode ICT dalam mendiagnosis TB pada pasien HIV dengan kecurigaan TB belum ada. Sehingga perlu dilakukan penelitian tentang perbandingan pemeriksaan TB metode RTPCR GeneXpert dengan metode rapid *immunochromatography* pada suspek HIV.

METODE PENELITIAN

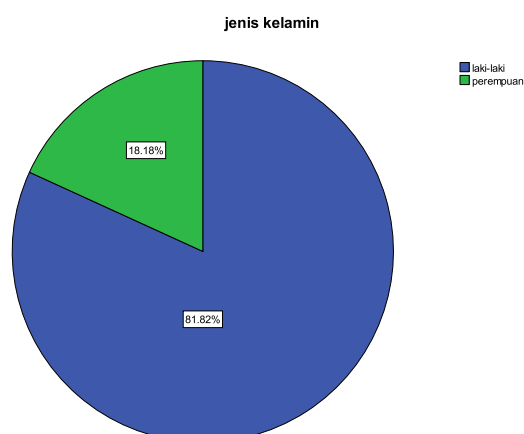
Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kuantitatif dengan desain analitik observasional (*cross sectional*) dengan variabel independen dan variabel dependen dikumpulkan pada saat atau periode yang bersamaan¹⁴. Sampel penelitian ini sejumlah 44 responden.

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *non-probability sampling* yaitu *consecutive sampling*. Pengumpulan data hasil pemeriksaan metode molekuler dilakukan melalui data laboratorium dan data primer dalam melakukan pemeriksaan *immunochromatografi*.

Analisis data menggunakan analisis univariat yaitu persentase masing-masing variabel, analisis bivariat dengan *chi-square* dan menilai sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif dan prediksi negatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

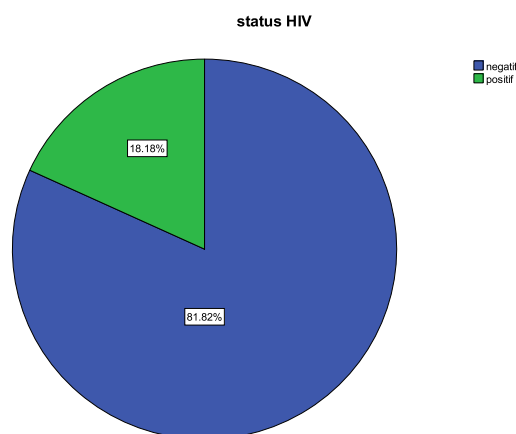
Sampel penelitian ini adalah data pasien suspek HIV yang dilakukan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler/GeneXpert yang terkonfirmasi dari catatan rekam medik dan laboratorium sejumlah 44 yang dilanjutkan dengan pemeriksaan rapid Tb Antigen. Berikut ini hasil analisis deskriptifnya.



Gambar 1. Distribusi jenis kelamin

Berdasarkan hasil penelitian ini, persentase jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (81,8%) dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan (18,2%). Meskipun responden dalam penelitian ini adalah pasien yang masih suspek HIV karena datang dari klinik VCT untuk melakukan pemeriksaan GeneXpert namun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang hampir sama antara lain: Amin di RSCM¹⁵ menyatakan bahwa sebagian besar penderita TB-HIV merupakan laki-laki (81,2%). Begitu juga dengan kelompok pasien koinfeksi HIV-TB di RSUP Sanglah

Bali tahun 2013 paling banyak didapatkan pada lelaki dengan 21 orang (77,7%)¹⁶. Namun hasil yang agak berbeda didapatkan pada penelitian Widiyanti¹⁷ yang menyatakan bahwa kelompok pasien koinfeksi HIV-TB di RS Mitra Masyarakat Timika Papua lebih banyak terdapat pada perempuan sebanyak 78.8%. Hal ini juga sesuai dengan kondisi prevalensi HIV yang ada di Indonesia sampai akhir tahun 2017 memiliki rasio antara laki-laki dan perempuan adalah 2:1, dan prevalensi AIDS pada laki-laki sebesar 57%¹⁸.



Gambar 2. Status HIV

Kelompok responden penelitian ini rata-rata 48,3 tahun (14-82 tahun), yang diantaranya sebesar 18,2% adalah HIV positif, serta 43,2% positif pada pemeriksaan Genexpert. Penderita HIV terbanyak pada kelompok umur 25-49 tahun sebesar 69,2%¹⁹. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Soraya¹⁶ yang

menyatakan pasien TB-HIV lebih banyak ditemukan pada pasien usia 15-35 tahun sebesar 15 orang (55,5%) dibandingkan pada usia >35 tahun yaitu 12 orang (44,5%). Usia rerata pasien adalah 34,7 tahun. Begitu juga dengan Permitasari¹⁹ yang melaporkan bahwa pasien koinfeksi TB-HIV di RSUP dr.Kariadi Semarang

pada kelompok golongan umur 15-35 tahun memiliki persentase tertinggi yaitu sebanyak 49 orang (59%) dan golongan umur >35 tahun (41%). Pada penelitian Widiyanti¹⁷ didapatkan kelompok umur 15-35 tahun merupakan kelompok umur terbanyak, yaitu sebanyak 35 orang (87.5%) pasien yang mengalami koinfeksi tuberculosis - HIV.

Menurut Jayakody et.al²⁰, pasien TB paru usia <45 tahun lebih banyak dibandingkan usia ≥45 tahun. Tuberkulosis paru banyak di usia <45 tahun disebabkan mobilitas tinggi sehingga resiko tertular tinggi. Perkiraan secara global sekitar 10 juta orang (kisaran, 9,0-11,1 juta) menderita penyakit TB pada tahun 2017 terdiri dari

5,8 juta pria, 3,2 juta wanita dan 1,0 juta anak-anak. Ada kasus di semua negara dan kelompok usia, tetapi secara keseluruhan 90% adalah orang dewasa (usia ≥15 tahun), 9% adalah orang yang hidup dengan HIV (72% di Afrika) dan dua pertiga adalah di delapan negara: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) dan Afrika Selatan (3%)²¹.

Hasil pemeriksaan sputum responden dengan menggunakan metode GeneXpert yaitu sebanyak 43,2% positif dan sisanya negatif. Sedangkan hasil pemeriksaan metode rapid ICT didapatkan hasil 22,7% positif dan 77,3% negatif.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi dan analisis hubungan hasil pemeriksaan metode GeneXpert dan rapid ICT

Variabel	Hasil Metode GeneXpert						Nilai p
	Positif		Negatif		Jumlah		
	n	%	n	%	n	%	
Hasil Metode Rapid ICT							
Positif	4	9,1%	6	13,6%	10	22,7%	1,000
Negatif	15	34,1%	19	43,2%	34	77,3%	
Jumlah	19	43,2%	25	56,8%	44	100%	

Berdasarkan tabel tersebut dapat dilihat bahwa nilai p 1,000 (nilai $p > 0,05$) yang artinya tidak terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan metode GenExpert dan rapid ICT. Berikut ini perhitungan

sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif dari pemeriksaan metode rapid ICT terhadap GeneXpert.

$$\begin{aligned}\text{Sensitivitas} &= \frac{a}{a+c} \times 100\% \\ &= \frac{4}{4+15} \times 100\% \\ &= 21\%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Nilai Prediksi Positif} &= \frac{a}{a+b} \times 100\% \\ &= \frac{4}{4+6} \times 100\% \\ &= 40\%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Spesifisitas} &= \frac{d}{b+d} \times 100\% \\ &= \frac{19}{6+19} \times 100\% \\ &= 76\%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Nilai Prediksi Negatif} &= \frac{d}{c+d} \times 100\% \\ &= \frac{19}{15+19} \times 100\% \\ &= 55,8\%\end{aligned}$$

Keterangan:

a= *True Positive*

b= *False Positive*

c= *False Negative*

d= *True Negative*

Pemeriksaan serologi *Immunochromatographic Tuberculosis* (ICT TB) pada tersangka HIV yang menggunakan metode GeneXpert sebagai *gold* standarnya mempunyai sensitivitas uji diagnostik sebesar 21% yang berarti hanya 21% di antara penderita TB yang dapat dideteksi oleh alat ini. maka sensitivitas pada penelitian ini bernilai rendah. Jadi bila pemeriksaan ICT TB dilakukan pada penderita TB maka tidak semua akan menunjukkan tes yang positif tergantung pada perjalanan penyakit dan penyakit imunosupresi yang diderita pasien, ini berarti alat ini tidak bisa mendeteksi penyakit TB paru dengan baik sehingga

masih diperlukan pemeriksaan penunjang lainnya untuk mendiagnosis penyakit TBC secara akurat. Walaupun uji ini mudah dan cepat dilakukan, tetapi tidak cukup baik untuk digunakan sebagai uji diagnostik rutin dikarenakan nilai sensitivitasnya yang rendah.

Berdasarkan nilai spesifisitas yang diperoleh sebesar 76 % berarti besar kemungkinan penyakit TB paru yang dapat disingkirkan pada tersangka penderita TB paru yang memiliki uji ICT TB negatif sebesar 76 %. Apabila seseorang mendapat hasil uji ICT TB negatif, tidak berarti pasien tersebut tidak menderita TB paru. Dari uji statistik lainnya diperoleh nilai

prediksi positif sebesar 40 % yang berarti kemungkinan seseorang didiagnosis TB bila hasil uji ICT positif adalah rendah karena nilai ini hampir sebanding dengan mereka yang tidak didiagnosis TB. Sedangkan hasil nilai prediksi negatif sebesar 55,8% yang berarti kemungkinan seseorang tidak didiagnosis menderita TB sebesar 55,8%. Jika berdasarkan penelitian Subroto²² nilai sensitivitas cocktail antigen TB rapid ICT didapatkan hasil 93,9%, spesifisitas 82,8% terhadap sputum jika dibandingkan dengan hasil kultur media Ogawa. Berdasarkan penelitian Afriliyantina¹² didapatkan kemampuan diagnostik GeneXpert dalam mendiagnosa TB paru dibandingkan dengan kultur media cair Bactec pada pasien HIV sangat baik yaitu nilai sensitivitas 93%, spesifisitas 91,3%, nilai duga positif 95,2%, nilai duga negatif 87,5%.

KESIMPULAN

Sensitivitas uji ICT TB adalah rendah (21%) dan spesifisitasnya cukup baik (76%) sehingga uji ICT TB ini masih kurang baik jika digunakan untuk screening awal dalam mendeteksi TB pada pasien suspek HIV

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organisation, 2013. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organisation.
2. World Health Organisation, 2014. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organisation.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013. *Riset kesehatan dasar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
4. Mulyadi, Fitrika Y, 2011. "Hubungan Tuberkulosis Dengan HIV/AIDS". *Idea Noursing Journal* Vol.2, No.2, p:162-166.
5. Salwani D, 2012. Kemampuan gabungan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium serta BACTEX MGIT 960 dalam diagnosis tuberkulosis pada suspek HIV. [tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
6. Schwander, Ellner JJ, 2006. *The Human Host: Immunology and Susceptibility*. In: Mario R, editor. *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach*. London: Informa Health Care. p. 117-54.
7. Sinaga, H, 2011. *Isolasi dan Identifikasi Mycobacterium tuberculosis untuk Petugas Laboratorium*. Palembang: Multi Sarana.
8. Parsons LM, et al, 2011. "Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities". *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 24, No. 2, pp.314-350.
9. Lyanda A, 2012. "Rapid TB test". *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. Vol.8, pp:12-17.
10. Wulandari Y, Wiqoyah N, Mertaniasih NM, 2011. "Nucleic acid amplification of the RPOB region of Mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis diagnosis". *Folia Medica Indonesiana* Vol 47(4), pp 224-229.
11. Afriliyantina NI, dkk, 2015. "Kemampuan Diagnostik Pemeriksaan Xpert MTB/RIF® dengan Acuan Kultur Media Cair

- pada Suspek HIV". *Ina J CHEST Crit and Emerg Med*. Vol. 2, No.3, pp 118-122.
12. Weyer K, Mirzayev F, Migliori, Gemert, et al, 2013. "Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF". *European Respiratory Journal*, Vol 42, pp 252-271.
 13. Mathur ML, LoBue PA, & CatanzaroA, 1999. Evaluation of a serologic test for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Disc*, Vol 3(8), pp 732-5.
 14. Sastroasmoro S, Ismael S, 2008. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 3. Jakarta: Sagung Seto.
 15. Amin Z, Uyainah A, Yuniastuti E, Djoerban Z, 2013. "Profil Pasien TbHiv Dan Non Tb-Hiv Di RSCM". *Bul Penelit Kesehat*. Vol 41(4), pp 195-9.
 16. Soraya D, Artika DM, 2016. "Profil Pasien Koinfeksi TB-HIV Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Bali Tahun 2013". *EJURNAL Med*, Vol 5(20), pp 66- 71.
 17. Widiyanti M, Fitriana E, Iriani E, 2016. "Karakteristik Pasien Koinfeksi TB-HIV Di Rumah Sakit Mitra Masyarakat Mimika Papua". *SEL*, Vol. 3 No. 2, pp 49-55.
 18. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2018. *Situasi Umum HIV/AIDS dan Tes HIV*.
<http://www.pusdatin.kemkes.go.id/article/view/17020100001/situasi-penyakit-hiv-aids-di-indonesia.html>
 19. Permitasari, 2012. *Faktor risiko terjadinya koinfeksi tuberkulosis pada pasien HIV/AIDS di RSUP dr. Kariadi Semarang*. KTI. Pendidikan Kedokteran Universitas Diponegoro.
 20. Jayakody W, Harries A.D, Malhotra S, Alwis S, Samaraweera S, Pallewatta N, 2013. "Characteristics And Outcomes Of Tuberculosis Patients Who Fail To Smear Convert At Two Months In Sri Lanka". *PHA*, Vol 3(1), pp 26-30.