

SENSITIVITAS DAN SPESIFIKASI DETEKSI *Mycobacterium tuberculosis* METODE TES CEPAT MOLEKULER GENEXPERT DENGAN PEMERIKSAAN MIKROSKOPIS

Evy Ratnasari Ekawati¹⁾, Didik Setio Prayitno²⁾, Dheasy Herawati³⁾

¹⁾Program Studi D4 TLM Fakultas Ilmu Kesehatan UMAHA Sidoarjo

²⁾Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Paru Jember

³⁾Program Studi D3 TLM Fakultas Ilmu Kesehatan UMAHA Sidoarjo

Email: evysains@dosen.umaha.ac.id

ABSTRACT

The tuberculosis analysis may be made through microscopic strategies and the GeneXpert Molecular quick test. TCM is the modern-day discovery for the diagnosis via the semi-quantitative RTA technique. The rpoB gene hotspot place incorporated mycotuberculosis methods preparations automatically by extracting DNA in unmarried-use cartridges. This observation goal is to test the validity of GeneXpert TCM in comparison to microscopic methods. The form of research used is an experimental laboratory with qualitative assessment. The samples on this look had been 50 sputum samples from sufferers diagnosed with TB elderly 20-70 years with dilute situations to clarify the extent of sensitivity and specs for readings on GeneXpert and direct and 24-hour postpone the microscopic examination. The observation was conducted at the Jember Lung medical institution Laboratory. The consequences of the detection of *Mycobacterium tuberculosis* through the use of the TCM GeneXpert approach and direct and behind-schedule microscopic exams for twenty-four hours primarily based on Kruskal- Wallis statistical analysis acquired a significance price of zero.931 > $\alpha = 0.05$, indicating no sizeable distinction between the techniques used. The distribution of suspected tuberculosis sufferers became extra male (66%) than women (34%). Most age companies infected with pulmonary TB are 40-60 years (42%). as a consequence, it may be concluded that each technique has the identical diagnostic capability in identifying *Mycobacterium tuberculosis* and may be used consistent with the desires, costs, and laboratory centers

Keywords: *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, TCM GeneXpert, microscopic examination*

PENDAHULUAN

Mycobacterium tuberculosis merupakan patogen penyebab penyakit tuberkulosis. Infeksi tuberkulosis mudah ditularkan melalui droplet penderita tuberkulosis pada saat bersin atau batuk melalui perantara udara (Kenaope *et al.*, 2020; Masali *et al.*, 2021; Oumer *et al.*, 2021; Pečerska *et al.*, 2021; Zuraida *et al.*, 2021). Penderita tuberkulosis sekali batu atau bersin dapat mengeluarkan sekitar 3000 percikan dahak yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* (Guernier-Cambert *et al.*, 2019; Naim & Dewi, 2018; Osei-Wusu *et al.*, 2021; Shaikh *et al.*, 2019; Taddese & Misganaw, 2020).

India merupakan negara penyumbang kasus tuberkulosis terbesar di dunia, yaitu sebesar 2,8 juta kasus, secara berurutan Indonesia dan Tiongkok mengikuti dengan

jumlah sebesar 1,02 juta kasus dan 918 ribu kasus (Zuraida *et al.*, 2021). Penderita tuberkulosis paru jumlahnya semakin meningkat tiap tahun dan merupakan penyebab kematian ketiga terbanyak di Indonesia (Ambaye & Tsegaye, 2021; Degiacomi *et al.*, 2020; El Hamdouni *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2021).

Tuberkulosis di Indonesia berdasarkan data World Health Organization (WHO) sebanyak 845.000 penderita, jumlah tersebut naik sebanyak 2000 penderita jika dibandingkan kasus sebelumnya, yaitu 843.000 tersangka tuberkulosis. Kejadian tersebut memposisikan Indonesia menjadi satu diantara beberapa negara penyumbang kasus tuberkulosis di dunia, yaitu sebesar 60%

(Kemenkes RI, 2017; Naim & Dewi, 2018; Zuraida *et al.*, 2021).

World Health Organization (WHO) menyatakan berdasarkan data per 1 Mei 2019 diperkirakan terjadi insiden sebanyak 840.000 atau 319 per 100.000 penduduk dan kasus kematian karena tuberkulosis diperkirakan sebesar 107.000 atau 40 per 100.000 penduduk di negara Indonesia (Guernier-Cambert *et al.*, 2019; Syam, 2019).

Di Jawa Timur pada tahun 2021 tercatat terdapat 43.268 jiwa yang menderita tuberkulosis dan hal tersebut merupakan kasus tuberkulosis tertinggi ketiga di tingkat nasional. Angka keberhasilan pengobatan tuberkulosis di Jawa Timur masih perlu untuk ditingkatkan. Hal tersebut dikarenakan sebanyak 53% kabupaten atau kota belum mampu mencapai 90% keberhasilan dalam pengobatan tuberkulosis (Kominfo, 2022; Megatsari *et al.*, 2021).

Di Indonesia pemeriksaan sediaan dahak secara mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl Neelsen masih merupakan *gold standar* untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis. Pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam digunakan untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* berdasarkan ciri morfologinya memerlukan bantuan pewarnaan tahan asam, dimana sebelumnya harus dibuat sediaan/pulasan dahan di atas *object glass* kemudian diaplikasi dengan pewarna tahan asam. Metode pewarnaan yang digunakan diantaranya Ziehl Neelsen, Kinyoun Gabbet, dan Flourokrom (Ekawati, 2015; Masali *et al.*, 2021; Zuraida *et al.*, 2021).

Hasil pemeriksaan laboratorium yang berkualitas merupakan pokok utama kesuksesan dalam menanggulangi tuberkulosis. Pemeriksaan dahak di laboratorium klinik dalam membantu menegakkan diagnosa wajib melaksanakan pemantapan mutu, terutama terkait diagnosa Bakteri Tahan Asam secara mikroskopis (Fearn *et al.*, 2020; Hazra *et al.*, 2019; Kabasakalyan *et al.*, 2019; Najjingo *et al.*, 2019).

Pengembangan program pemeriksaan tuberkulosis untuk mendapatkan hasil yang cepat, sensitif dan akurasi tinggi, yaitu berupa pemeriksaan Tes cepat Molekuler (TCM) GeneXpert. Metode pemeriksaan molekuler ini memerlukan waktu dua jam untuk mendapatkan hasil identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* pada dahak. Metode ini memiliki keunggulan dalam hal sensitivitas dan spesifikasinya

sehingga mampu mengidentifikasi DNA *Mycobacterium tuberculosis* dan mendeteksi gen penyebab resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin. Pemeriksaan metode ini memiliki kelemahan, yaitu tidak bisa diaplikasikan untuk pemeriksaan berkesinambungan (*monitoring*) pada pasien yang menjalani terapi pengobatan (Agizew *et al.*, 2019; Mechal *et al.*, 2019; Oumer *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2020; Velen *et al.*, 2021). Pemakaian metode TCM GeneXpert sangat direkomendasikan oleh World Health Organization untuk mengevaluasi pasien tersangka tuberkulosis. Tes Cepat Molekuler GeneXpert dinilai mumpuni untuk diagnosa awal tuberkulosis dan penegakan diagnosa secara cepat (Song *et al.*, 2020; Wakode *et al.*, 2022).

Perluasan akses terhadap semua pasien tuberkulosis menggunakan pemeriksaan TCM GeneXpert dikoordinasikan ke tingkat Provinsi, Kabupaten/Kota dan fasilitas Kesehatan sangat diperlukan. Rumah Sakit Paru jember merupakan salah satu tempat pelayanan khusus paru di Jawa Timur yang menangani rujukan pemeriksaan tuberkulosis paru dengan TCM GeneXpert maupun mikroskopis BTA.

Penelitian tentang studi komparatif pewarnaan Ziehl Neelsen dan pewarnaan fluorescent pengamatan mikroskopis dalam diagnosa tuberkulosis paru yang pernah dilakukan oleh Masali *et al.* pada Juli 2019 hingga Januari 2021 melaporkan bahwa diantara 274 sampel dahak dari pasien tersangka tuberkulosis, sebanyak 50 (18,2%) positif oleh Ziehl Neelsen dan 116 (42,3%) positif. Sensitivitas, spesifitas, *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive Value* (NPV) pada pewarnaan fluoresen secara berurutan sebesar 98%, 70%, 42%, dan 99%. Pewarnaan fluoresen lebih unggul daripada pewarnaan Ziehl Neelsen dalam mendeteksi kasus tuberkulosis paru karena dapat mendeteksi kasus positif 24,1% lebih banyak daripada pewarnaan Ziehl Neelsen.

Penelitian lain tentang korelasi hasil pemeriksaan TCM dan mikroskopis dengan dekontaminasi dahak yang dilakukan oleh (Husna & Dewi, 2020) melaporkan sebanyak 10 sampel dahak penderita tersangka tuberkulosis yang diperiksa dengan dua metode tersebut memiliki kemampuan diagnosis yang sama dalam mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Uraian di atas menjadi dasar untuk dilakukan penelitian guna menguji tingkat

sensitivitas dan spesifikasi deteksi *Mycobacterium tuberculosis* metode tes cepat molekuler GeneXpert dengan pemeriksaan mikroskopis langsung dan tunda 24 jam

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimen Laboratoris dengan perbandingan kualitatif (*comparative study*), yang bertujuan membandingkan validitas TCM GeneXpert dengan pemeriksaan mikroskopis secara langsung ditunda selama 24 jam dengan penyimpanan pada suhu 2-8°C.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dimulai pada bulan Oktober 2020 sampai dengan bulan November 2020. Pengambilan, pengumpulan sampel dan penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Paru Jember.

Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini sebanyak 50 dahak dengan kondisi encer (*non purulent*) yang diambil dari pasien tersangka tuberkulosis. Sampel tersebut diperoleh dari pasien usia > 20 tahun dan < 75 tahun.

Pengumpulan Sampel Dahak

Pemberian identitas sampel mengacu pada pedoman nasional pengumpulan dahak, diawali dengan menyediakan pot sampel bertutup minimal 4 ulir, tidak bocor, *disposable*, bersih dan kering dengan lebar diameter mulut diameter ± 5 cm. Dahak dikumpulkan di *sputum booth* di area terbuka dengan paparan sinar matahari langsung, terdapat tempat cuci tangan, *handwash*, tempat sampah infeksius, tissue dan sepi dari lalu lalang banyak orang (Kemenkes RI, 2017).

Preparasi Cartridge TCM GeneXpert

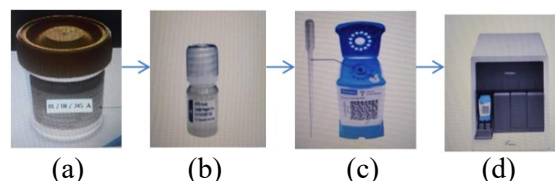
Preparasi *cartridge* mengacu pada metode *Kent and Kubica*. Diresuspensi 67 ml phosphate/H₂O buffer dalam dahak yang ada di dalam pot dengan perbandingan 2:1 kemudian pot ditutup dan dikocok kuat sepuluh samapai duapuluh kali selanjutnya diinkubasi pada suhu ruang selama 10 menit. Dilakuka pengocokan lagi dengan kuat dan diinkubasi lagi 5 menit. Apabila sampel masih kental, didiamkan lagi 5-10 menit, karena sebelum diproses dahak harus dalam kondisi cair dan homogen. Kemasan *cartridge* dibuka dan diberi label identitas sampel di bagian kanan atau kiri. Dipipet 2 mL

menggunakan pewarna Ziehl Neelsen pada sampel dahak pasien tersangka tuberkulosis.

dahak yang telah dipreparasi dari pot sampel kemudian dimasukkan kedalam *cartridge* dan ditutup. *Cartridge* yang sudah siap harus dimasukkan kedalam sistem dalam 30 menit.

Pemeriksaan Menggunakan TCM GeneXpert

Dimasukkan dahak terelusi di dalam *cartridge*, selanjutnya dipasang ke dalam mesin dan diuji berbarengan dengan SPC (*Sample Processing Control*) secara terpisah. Pelisisian sel secara ultrasonic akan merilis asam nukleat. *Deoxyribo Nucleic Acid* yang terelusi bercampur dengan reagen. Secara bersamaan terjadi proses amplifikasi PCR dan deteksi. Hasil keluar dalam waktu kurang dari 2 jam dan siap untuk dicetak.



Gambar 1. Preparasi Tes Cepat Molekuler GeneXpert. (a) sampel dahak; (b) Buffer; (c) *Cartridge* TCM dan *disposable* pipet sampel; (d) modul GeneXpert

Pembuatan Sediaan Dahak Langsung dan Tunda 24 jam Serta Pewarnaan Ziehl Neelsen

Bagian dahak yang purulen diambil kemudian dioleskan pada object glass dengan bentuk oval ukuran 2 x 3cm selanjutnya diratakan dengan lidi. Dikeringkan pada suhu kamar kemudian dilewatkan pada api bunsen 2-3 kali. Dilanjutkan dengan pewarnaan metode Ziehl Neelsen. Sediaan ditetesi larutan Carbol Fuchsin 1% kemudian sediaan dipanaskan pada api sampai keluar uap namun dijaga jangan samapi mendidih, selanjutnya didinginkan selama 10 menit. Dibilas perlahan menggunakan air mengalir. Sediaan ditetesi HCl-Alkohol 3% sampai cat utama luntur, lalu dibilas dengan air mengalir. Dituangkan Methylene Blue 0,1 % hingga meliputi seluruh permukaan sediaan, dibiarkan 1 menit dan bilas dengan air. Dikeringkan sediaan pada udara terbuka. Perlakuan yang sama untuk sampel

dahak tunda 24 jam yang disimpan pada suhu 2-8°C.

Teknik Pembacaan Sediaan Dahak Menggunakan Mikroskop Cahaya

Sediaan dahak dibaca menggunakan mikroskop cahaya perbesaran lensa obyektif 10 kali guna memastikan fokus bayangan, selanjutnya dipindah ke lensa obyektif perbesaran 100 kali dengan menggunakan minyak imersi untuk mengurangi pembiasan cahaya (Ekawati, 2015). Pembacaan dilakukan pada minimal 100 lapang pandang, sepanjang garis horizontal terpanjang dari ujung kanan ke ujung kiri atau sebaliknya. Morfologi mikroskopis *M. tuberculosis* berbentuk basil

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil deteksi *Mycobacterium tuberculosis* metode tes cepat molekuler GeneXpert dengan pemeriksaan mikroskopis langsung dan tunda 24 jam menggunakan

berwarna merah baik monobasil maupun berkelompok. Skala International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) digunakan sebagai acuan interpretasi hasil.

Penyimpanan Sediaan Apusan Dahak

Sediaan yang telah selesai dibaca, dibersihkan sisa minyak imersinya dengan menggunakan xylene atau pada permukaan sediaan yang terkena oil imersi diletakkan tissue supaya terserap, secara berurutan berdasarkan nomor register laboratorium disimpan dalam kotak sediaan.

pewarna Ziehl Neelsen pada sampel dahak pasien tersangka tuberkulosis disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil TCM GeneXpert serta pemeriksaan mikroskopis langsung dan tunda 24 ja

Metode	Intrepretasi Hasil	Jumlah Sampel	Prosentase %
Tes Uji Cepat Genexpert	Detected Very Low	10	20 %
	Detected Low	9	18 %
	Detected Medium	26	52 %
	Detected High	5	10 %
Mikroskopis Langsung (dahak segar)	Negatif	15	30 %
	Scanty	3	6 %
	Positif 1 (1 +)	17	34 %
	Positif 2 (2 +)	15	30 %
	Positif 3 (3 +)	0	0 %
Mikroskopis Tunda (dahak disimpan 24 jam pada suhu 2-8°C)	Negatif	19	38 %
	Scanty	8	16 %
	Positif 1 (1 +)	10	20 %
	Positif 2 (2 +)	13	26 %
	Positif 3 (3 +)	0	0 %

Berdasarkan tabel 1, dari 50 pasien suspek tuberkulosis paru, pada Tes Uji Cepat Molekuler Genexpert di dapatkan hasil “*Detected Very low*” sebesar 10 sampel (20 %), “*Detected Low*”sebesar 9 sampel (18 %), “*Detected Medium*” 26 sampel (52 %) dan yang

terakhir “*Detected High*” sebesar 5 sampel (10 %).

Data pada Tabel 1 dilanjutkan untuk diuji statistik dengan uji Kruskal-Wallis yang bertujuan menentukan ada atau tidaknya perbedaan signifikan antar perlakuan dan hasil ujinya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji statistic Kruskal-Wallis

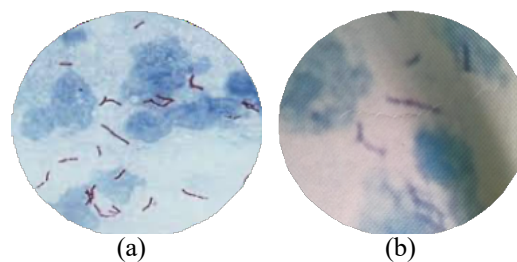
	Ulangan
Chi-Square	.143
df	2
Asymp. Sig.	.931

Hasil uji statistik pada Tabel 2 didapatkan nilai signifikansi sebesar $0,931 > \alpha = 0,05$, artinya tidak ada beda nyata antara hasil identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* metode TCM GeneXpert dengan hasil pemeriksaan mikroskopis langsung dan tunda 24 jam.

Deteksi *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan Tes Cepat Molekuler GeneXpert memiliki sensitivitas dan spesifitas yang baik, selain untuk deteksi, alat ini juga bisa digunakan untuk menguji resistensi bakteri terhadap rifampisin (Husna & Dewi, 2020).

Pemeriksaan menggunakan TCM GeneXpert satu-satunya uji molekuler dengan cakupan semua bagian yang mendasari reaksi yang dibutuhkan termasuk semua reagen yang digunakan dalam proses *Polymerase Chain Reaction* dalam sebuah *cartridge*. Pemeriksaan metode ini mampu mengidentifikasi gen kompleks *M. tuberculosis* secara langsung, baik dari dahak purulent maupun non purulent (encer). Metode pemeriksaan TCM GeneXpert juga mampu mendeteksi mutase pada gen *rpoB* dan resisten terhadap rifampisin. Pemeriksaan metode ini memiliki kekurangan, yaitu tidak bisa dipakai untuk monitoring pada penderita tuberkulosis dengan pengobatan (Alamgir *et al.*, 2021; Kemenkes RI, 2017; Wakode *et al.*, 2022; Yeong *et al.*, 2020)

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung di dapatkan hasil negatif sebesar 15 sampel (30 %), Scanty 3 sampel (6%), Positif 1 (1+) 17 sampel (34%), Positif 2 (2+) 15 sampel (30%), dan tidak di dapatkan hasil untuk Positif 3 (3+). Hasil pemeriksaan dahak mikroskopis tunda 24 jam di dapatkan perbedaan hasil dibandingkan dari pemeriksaan dahak mikroskopis langsung denga hasil negatif sebesar 19 sampel (38 %), scanty 8 sampel (16%), positif 1 (1+) 10 sampel (20%), positif 2 (2+) 13 sampel (26 %), dan tidak di dapatkan hasil untuk positif 3 (3+).



Gambar 1. Morfologi mikroskopis basil tahan asam. (a) sediaan dari dahak purulent; (b) sediaan dari dahak encer

Pengamatan secara mikroskopis dari sampel dahak encer dan saampel dahak purulent menunjukkan sedikit perbedaan kualitas hasil sediaan. Pada sediaan dari dahak purulent morfologi sel bakteri nampak jelas dan jumlah lebih banyak, sedangkan pada sediaan dahak cair morfologi sel nampak namun jumlah sedikit. Hal tersebut dapat mempengaruhi kesimpulan penarikan kesimpulan hasil.

Penegakan diagnose tuberkulosis hingga saat ini masih menggunakan pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam. Metode pemeriksaan ini membutuhkan kurang lebih 5 mL dahak yang dibuat preparate kemudian dicat dengan beberapa metode pewarnaan, diantaranya pewarnaan panas metode Ziehl Neelsen, pewarnaan dingin metode Kinyoun Gabbit (modifikasi Tan Thiam Hok). Keuntungan pemeriksaan mikroskopis adalah biayanya murah dan mudah dilakukan (Husna & Dewi, 2020; Kong *et al.*, 2021; Masali *et al.*, 2021). Pelaksanaan pewarnaan menggunakan Ziehl Neelsen juga memiliki kekurangan, diantaranya tidak hanya bakteri *M. tuberculosis* saja yang dapat menyerap zat warna, namun bakteri lain juga ada yang mampu menyerap zat warna dari Ziehl Neelsen, bakteri tersebut dinamakan *Mycobacteria other Than Tuberculosis* (MOTT) (Hazra *et al.*, 2019; Masali *et al.*, 2021).

Pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam secara diagnostik memiliki keterbatasan, hal tersebut disebabkan untuk mendapatkan hasil positif BTA dalam 1 mililiter dahak minimal terdapat 5000 sel bakteri dan per mililiter dahak minimal terdapat 50-100 bakteri sebagai diagnosa pasti (Guernier-Cambert *et al.*, 2019).

Tabel 3. Distribusi pasien tersangka tuberkulosis dari segi gender dan usia

Variabel	Jumlah	(%)	
Gender	Pria	33	66
	Wanita	17	34
Usia	< 40 tahun	18	36
	40-60 tahun	21	42
	> 60 tahun	11	22

Berdasarkan data pada Tabel 3, distribusi pasien berjenis kelamin pria sebanyak 33 orang (66%) merupakan pasien dengan tersangka tuberkulosis paru lebih banyak daripada pasien wanita yang hanya sebanyak 17 orang (34%). Berdasarkan distribusi usia, pasien tersangka tuberkulosis paru terbanyak terdapat di rentang usia 40-60 tahun, yaitu 21 orang (42%), pasien tersangka tuberkulosis dengan rentang usia < 40 tahun 18 orang (36%) dan pada kelompok rentang usia di atas 60 tahun sebanyak 11 orang (22%).

Pasien pria dengan suspek tuberkulosis lebih banyak daripada wanita, hal ini selaras dengan riset yang pernah dilaksanakan oleh Musarmi pada 100 pasien tuberkulosis paru di Rumah Sakit Paru Sumatra Barat didapatkan hasil yang hampir sama, yaitu pasien laki-laki sebanyak 68 orang (68%) dan perempuan 32 orang (32%) (Musarmi, 2019). Pada penelitian yang pernah dilaksanakan oleh Masali *et al.* pada tahun 2021 diungkapkan bahwa prevalensi penderita tuberkulosis paru adalah pasien pria sebesar 67,2% sedangkan wanita sebesar 32,8% (Masali *et al.*, 2021).

Angka penderita tuberkulosis rentang usia produktif pada pria cukup tinggi dikarenakan berkaitan dengan aktivitas dan pekerjaannya yang memungkinkan mudah tertular dengan *Mycobacterium tuberculosis* setiap saat dari suspek tuberkulosis lain (Liang *et al.*, 2019; Taddese & Misganaw, 2020).

Patogenesis tuberkulosis paru berupa infeksi primer pada saat usia reproduktif ada kemungkinan menjadi re-aktif jika sistem kekebalan tubuh turun dikarenakan beratnya pekerjaan yang tidak seimbang dengan *intake* nutrisi yang baik (Osei-Wusu *et al.*, 2021; Pečerska *et al.*, 2021)

KESIMPULAN

Hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa tidak ada beda nyata sensitivitas dan spesififikasi deteksi *Mycobacterium tuberculosis* secara uji statistik pada metode Tes Cepat Molekuler GeneXpert

serta pemeriksaan mikroskopis langsung dan tunda 24 jam, sehingga deteksi basil tahan asam dengan kedua metode tersebut memiliki kemampuan yang sama dan keduanya bisa dipakai berdasarkan keperluan, dana, sarana dan orasarana laboratorium.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Unit Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Paru Jember Jawa Timur, dan para tim riset yang terlibat langsung maupun tidak langsung dalam penelitian dan penyusunan artikel ini.

REFERENSI

- Agizew, T., Chihota, V., Nyirenda, S., Tedla, Z., Auld, A. F., Mathebula, U., Mathoma, A., Boyd, R., Date, A., Pals, S. L., Lekone, P., & Finlay, A. (2019). Tuberculosis treatment outcomes among people living with HIV diagnosed using Xpert MTB/RIF versus sputum-smear microscopy in Botswana: A stepped-wedge cluster randomized trial. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4697-5>
- Alamgir, M., Sajjad, M., Baig, M. S., & Noori, M. Y. (2021). Mutational frequencies in mycobacterial *rpoB* gene using gen expert/MTB Rif assay in rifampicin-resistant patients at a tertiary care setting in urban Sindh, Pakistan: Analysis from a five-year period. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *37*(4), 1151–1154. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3875>
- Ambaye, G. Y., & Tsegaye, G. W. (2021). Factors Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis among TB Patients in Selected Treatment Centers of Amhara Region: A Case-Control Study. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, *31*(1), 25–34. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i1.4>
- Degiacomi, G., Sammartino, J. C., Sinigiani, V., Marra, P., Urbani, A., & Pasca, M. R. (2020). In vitro Study of Bedaquiline Resistance in Mycobacterium tuberculosis Multi-Drug Resistant Clinical Isolates. *Frontiers in Microbiology*, *11*(September), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.559469>
- Ekawati, E. R. (2015). *Buku Ajar Bakteriologi I* (Edisi 1). Wade.
- El Hamdouni, M., Bourkadi, J. E., Benamor, J.,

- Hassar, M., Cherrah, Y., & Ahid, S. (2019). Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: Multi-centric prospective study. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3931-5>
- Fearn, A., Greenwood, D. J., Rodgers, A., Jiang, H., & Gutierrez, M. G. (2020). Correlative light electron ion microscopy reveals in vivo localization of bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis-infected lungs. *PLoS Biology*, *18*(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000879>
- Guernier-Cambert, V., Diefenbach-Elstob, T., Klotoe, B. J., Burgess, G., Pelowa, D., Dowi, R., Gula, B., McBryde, E. S., Refrégier, G., Rush, C., Sola, C., & Warner, J. (2019). Diversity of Mycobacterium tuberculosis in the Middle Fly District of Western Province, Papua New Guinea: microbead-based spoligotyping using DNA from Ziehl-Neelsen-stained microscopy preparations. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51892-5>
- Hazra, D., Shenoy, V. P., & Chawla, K. (2019). same Day sputum Microscopy for screening of Pulmonary tuberculosis: its Accuracy and Usefulness in Comparison with Conventional Method. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, *13*(2), 1251–1256. <https://doi.org/10.22207/JPAM.13.2.67>
- Husna, N., & Dewi, N. U. (2020). Comparison of Decontaminated Acid-Fast Bacilli Smear. *Jurnal Riset Kesehatan*, *12*(2), 316–323. <https://doi.org/10.34011/juriskesbdg.v12i2.894>
- Kabasakalyan, E., Davtyan, K., Cholakyans, V., Mirzoyan, A., Kentenyants, K., Petrosyan, D., Hayrapetyan, A., & Gupte, H. A. (2019). Change in TB diagnostic profile after introduction of GeneXpert MTB/RIF assay in National TB Program of Armenia, 2013-2017. *Journal of Infection in Developing Countries*, *13*(5), 22–27. <https://doi.org/10.3855/jidc.10920>
- Kemkes RI. (2017). Petunjuk Teknis Pemeriksaan TB Menggunakan Tes Cepat Molekuler. In *Kementerian Kesehatan RI*.
Kemkes RI. (2021). Laporan tuberculosis Nasional. In *Mobile Dashboard TB Indonesia*.
- Kenaope, L., Ferreira, H., Seedat, F., Otjombe, K., Martinson, N. A., & Variava, E. (2020). Sputum culture and drug sensitivity testing outcome among X-pert Mycobacterium tuberculosis/rifampicin-positive, rifampicin-resistant sputum: A retrospective study — Not all rifampicin resistance is multi-drug resistant. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *21*, 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.008>
- Kominfo. (2022). *Peringatan Hari TBC Sedunia, Khofifah Bertekad Jatim Capai Eliminasi TBC di Tahun 2030*.
- Kong, L., Xie, B., Liu, Q., Hua, L., Bhusal, A., Bao, C., Hu, J., & Xu, S. (2021). Application of acid-fast staining combined with GeneXpert MTB/RIF in the diagnosis of non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease. *International Journal of Infectious Diseases*, *104*, 711–717. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.091>
- Liang, Q., Pang, Y., Yang, Y., Li, H., Guo, C., Yang, X., & Chen, X. (2019). An improved algorithm for rapid diagnosis of pleural tuberculosis from pleural effusion by combined testing with GeneXpert MTB/RIF and an anti-LAM antibody-based assay. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4166-1>
- Masali, H. T., Takpere, A., & Shahapur, P. (2021). A Comparative Study of Ziehl-Neelsen Stain and Fluorescent Stain Microscopy in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, *15*(4), 2027–2033. <https://doi.org/10.22207/JPAM.15.4.24>
- Mechal, Y., Benaissa, E., El Mrimar, N., Benlahlou, Y., Bssaibis, F., Zegmout, A., Chadli, M., Malik, Y. S., Touil, N., Abid, A., Maleb, A., & Elouennass, M. (2019). Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4687-7>
- Megatsari, H., Ridwanah, A. A., Firdausi, N. J., Yoto, M., Antika, C. S., Sofie, N., &

- Laksono, A. D. (2021). *Tuberkulosis di Jawa Timur: Sebuah Studi Ekologi* (N. Nandini (ed.); Pertama, Issue July). Health Advocacy.
- Musarmi, Y. (2019). Prevalensi Hasil Kultur Mycobacterium tuberculosis Dan Mikroskopis Ziehl Neelsen Dari Sampel Sputum Suspek Penderita Tuberkulosis Paru Di Rumah Sakit Paru Sumbar. In *Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis Padang Padang*. http://repo.stikesperintis.ac.id/311/1/SKR_IPSI_SHARMY.pdf
- Naim, N., & Dewi, N. U. (2018). Performa Tes Cepat Molekuler Dalam Diagnosa Tuberkulosis Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 9(2), 113–122. <https://doi.org/10.32382/mak.v9i2.678>
- Najjingo, I., Muttamba, W., Kirenga, B. J., Nalunjogi, J., Bakesiima, R., Olweny, F., Lusiba, P., Katamba, A., Joloba, M., & Ssengooba, W. (2019). Comparison of GeneXpert cycle threshold values with smear microscopy and culture as a measure of mycobacterial burden in five regional referral hospitals of Uganda- A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 14(5), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216901>
- Osei-Wusu, S., Morgan, P., Asare, P., Adams, G., Musah, A. B., Siam, I. M., Gillespie, S. H., Sabiiti, W., & Yeboah-Manu, D. (2021). Bacterial Load Comparison of the Three Main Lineages of Mycobacterium tuberculosis Complex in West Africa. *Frontiers in Microbiology*, 12(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.719531>
- Oumer, N., Atnafu, D. D., Worku, G. T., & Tsehay, A. K. (2021). Determinants of multi-drug resistant tuberculosis in four treatment centers of Eastern Amhara, Ethiopia: A case-control study. *Journal of Infection in Developing Countries*, 15(5), 687–695. <https://doi.org/10.3855/JIDC.13265>
- Pečerska, J., Kühnert, D., Meehan, C. J., Coscollá, M., de Jong, B. C., Gagneux, S., & Stadler, T. (2021). Quantifying transmission fitness costs of multi-drug resistant tuberculosis. *Epidemics*, 36(May). <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2021.100471>
- Shaikh, A., Sriraman, K., Vaswani, S., Oswal, V., & Mistry, N. (2019). Detection of Mycobacterium tuberculosis RNA in bioaerosols from pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 86, 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.006>
- Song, Y. H., Li, Q., Ma, L. P., Liu, R. M., Jiang, G. L., Li, Q., & Gao, M. Q. (2020). Performance of the Xpert® MTB/RIF assay in the rapid diagnosis of tracheobronchial tuberculosis using bronchial washing fluid. *Journal of International Medical Research*, 48(10). <https://doi.org/10.1177/0300060520921640>
- Syam, A. F. (2019, May 27). Hari Tuberkulosis Sedunia: Kenali Sejak Dini, Ini Waktunya Berantas Tuberkulosis. *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, On Medicine*.
- Taddese, B. D., & Misganaw, A. S. (2020). Quality of Same-Day Sputum Smears Microscopy and Presumptive Tuberculosis Patients Drop-out at Health Facilities of Addis Ababa, Ethiopia. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 83(1), 89–95. <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0029>
- Velen, K., Podewils, L. J., Shah, N. S., Lewis, J. J., Dinake, T., Churchyard, G. J., Reichler, M., & Charalambous, S. (2021). Performance of GeneXpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis among symptomatic household contacts of index patients in South Africa. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(4). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab025>
- Wakode, P., Siddaiah, N., Manjunath, N., & Bahubali, V. K. H. (2022). GeneXpert: A Rapid and Supplementary Diagnostic Tool for Tuberculous Meningitis, Experience from Tertiary Neurocenter. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742138>
- Yeong, C., Byrne, A. L., Cho, J. G., Sintchenko, V., Crighton, T., & Marais, B. J. (2020). Use of GeneXpert MTB/RIF on a single pooled sputum specimen to exclude pulmonary tuberculosis among hospital inpatients placed in respiratory isolation. *International Journal of Infectious*

Diseases, 92, 175–180.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.024>
Zuraida, Z., Latifah, I., & Atikasari, Z. I. (2021).
Studi Literatur Hasil Pemeriksaan Tcm
(Tes Cepat Molekuler), Mikroskopik Bta
Dan Kultur Pada Suspek Tb
(Tuberkulosis). *Anakes : Jurnal Ilmiah
Analisis Kesehatan*, 7(1), 83–87.
<https://doi.org/10.37012/anakes.v7i1.517>.