

PANDUAN ACTIVIST UNTUK ALAT DIAGNOSTIK TUBERCULOSIS

TAG

Treatment Action Group

July 2020

Ditulis oleh: David Branigan

Ditinjau oleh: Patrick Agbassi, Stijn Deborggraeve, Mikashmi Kohli, Blessina Kumar, Lynette Mabote, Emily MacLean, Albert Makone, Lindsay McKenna, Madhukar Pai, and Alexandra Zimmer

PENDAHULUAN

Mendiagnosa tuberculosis (TB) adalah langkah penting untuk memastikan bahwa semua orang dengan TB menerima pengobatan efektif dan pada akhirnya disembuhkan dari penyakit mematikan ini. Meskipun tidak ada uji diagnostik TB yang sempurna, teknologi dan alat yang digunakan untuk mendiagnosa TB terus berkembang karena investasi dalam penelitian dan pengembangan TB, menjadikannya lebih akurat, sederhana, dan tepat untuk digunakan pada **titik perawatan (point-of-care)**. Sebagaimana alat diagnostik TB terus berkembang, begitu pula rekomendasi dan pedoman dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengenai bagaimana alat-alat ini harus digunakan secara optimal dalam program-program di setiap negara. Pedoman berikut ini meninjau alat diagnostik TB yang ada saat ini dan yang akan datang serta merinci pedoman terbaru WHO mengenai alat-alat ini.

Semua orang yang berisiko TB memiliki hak untuk uji diagnostik TB dengan standar perawatan tertinggi. Pada tahun 2020, Komite PBB untuk urusan Ekonomi, Sosial, dan Hak-hak Budaya (CESCR) mengeluarkan sebuah komentar umum mengenai hak semua orang berhak mendapatkan manfaat dan penerapan dari kemajuan ilmiah. Dalam komentar tersebut CESCR menjelaskan bahwa elemen dasar dari hak tersebut adalah "kualitas," yang didefinisikan sebagai "yang paling maju, terkini dan secara umum diterima serta ilmu pengetahuan yang dapat diverifikasi yang ada pada saat itu, menurut standar yang dapat diterima secara umum oleh komunitas ilmiah."¹ WHO merupakan badan utama untuk menentukan kualitas dari uji diagnostik TB dan memberikan rekomendasi kebijakan yang terperinci serta pedoman mengenai penggunaan dan implementasi yang optimal dari test-test ini. Sebagai bagian dari ini, WHO menyimpan sebuah daftar diagnostik esensial (EDL) dari uji diagnostik TB yang WHO rekomendasikan supaya di prioritaskan dan diterapkan oleh negara-negara.² Namun, banyak negara telah gagal untuk sepenuhnya meningkatkan skala dan menerapkan uji diagnostik TB menurut pedoman WHO dan EDL, hingga gagal untuk memenuhi tanggung-jawab hak azasi mereka di bawah **hak atas ilmu pengetahuan** dan hak atas kesehatan.³

Jalur diagnostik TB merupakan titik masuk yang dilalui orang dengan TB mengakses **perawatan TB berjenjang**. Di bawah keadaan optimal, masyarakat yang terdampak TB secara teratur ditawarkan test dan skrining TB, diikuti dengan pengobatan TB atau **terapi pencegahan TB (TPT)**⁴ sewajarnya (lihat Gambar 1: Standar perawatan tertinggi untuk diagnosa TB). Namun, pada kenyataannya, banyak orang yang mencari perawatan hanya setelah mengembangkan gejala TB aktif, dan mereka seringkali menghadapi stigma ketika melakukannya.^{5,6,7} Dari orang-orang yang didiagnosa, banyak yang tidak menerima uji kerentanan obat yang diperlukan untuk menginformasikan regimen pengobatan yang optimal. Sementara itu, tingkat inisiasi terapi pencegahan TB (TPT) yang rendah tetap ada di antara orang-orang yang berisiko tinggi, membuat mereka berisiko mengembangkan penyakit TB aktif.⁸

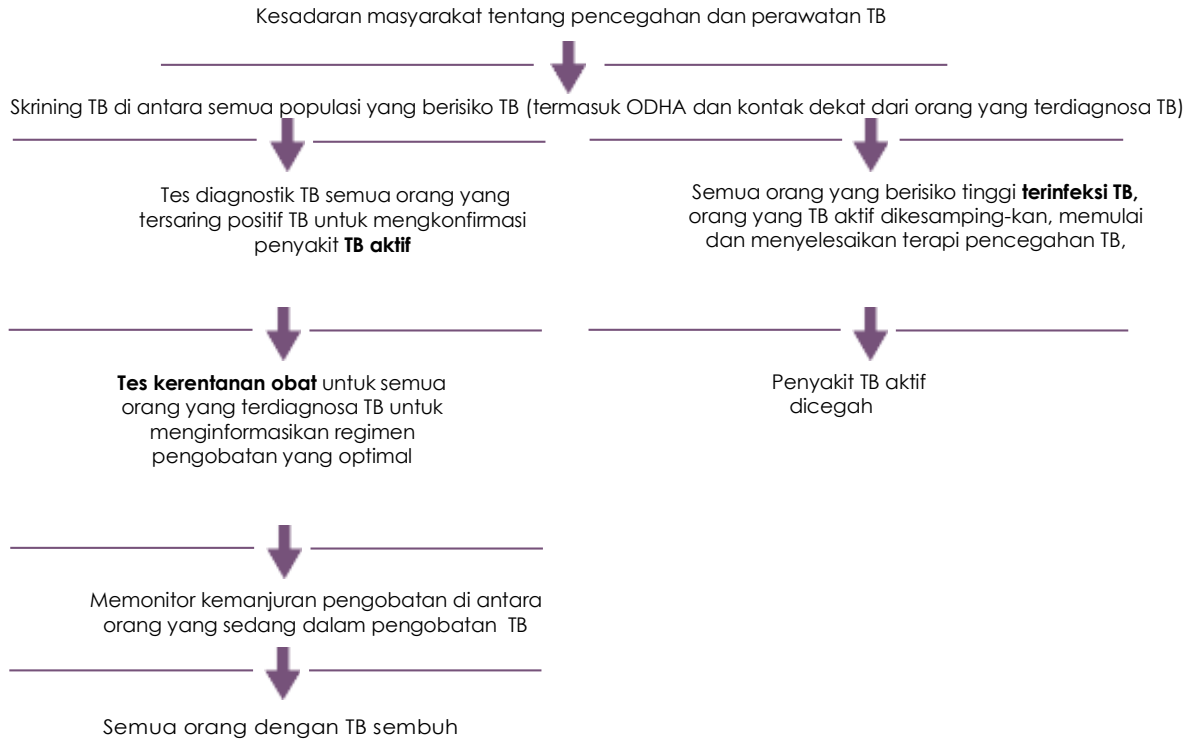
TITIK PERAWATAN: lokasi di mana seseorang datang untuk mengobati suatu penyakit atau kondisi.

HAK ATAS ILMU PENGETAHUAN: hak azasi bagi semua orang untuk menikmati manfaat dari kemajuan ilmiah dan penerapannya yang diabadikan dalam pasal 15 Konvensi Internasional dalam hal Ekonomi, Sosial dan Hak-hak Budaya

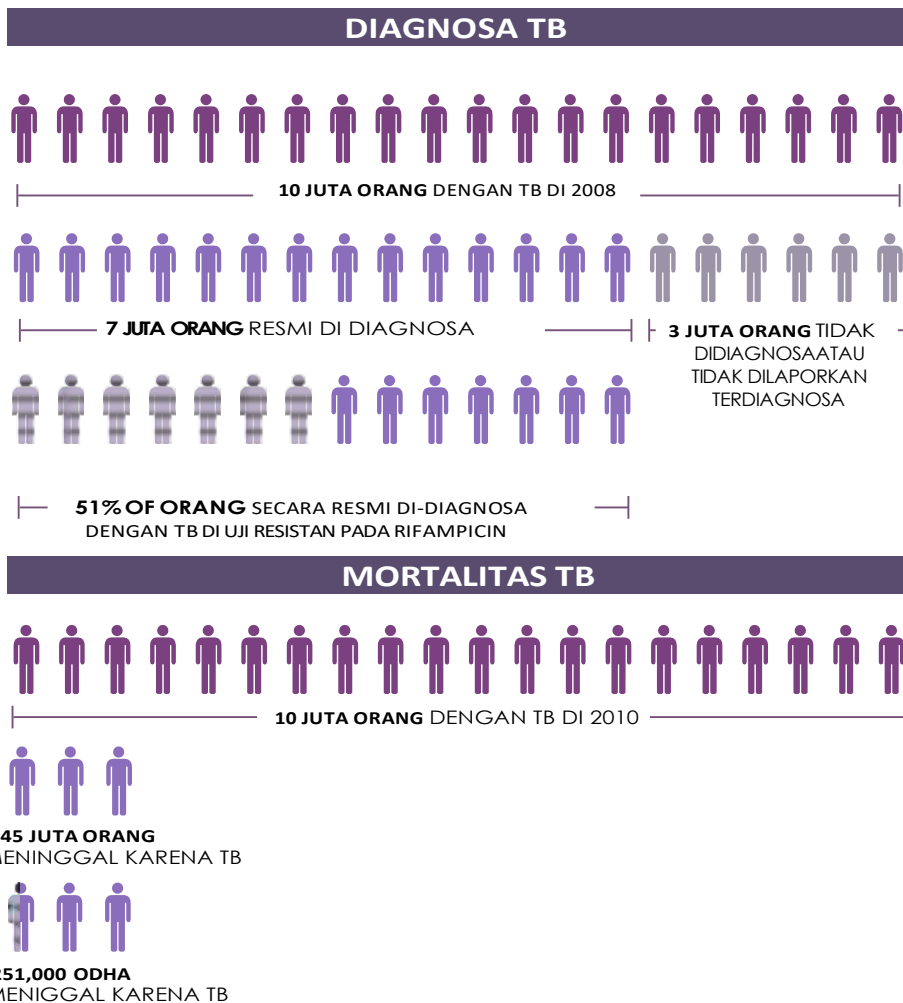
PERAWATAN TB BERJENJANG: keseluruhan jalannya perawatan TB, termasuk diagnosis, perawatan dan pengobatan

TERAPI PENCEGAHAN TB (TPT): perawatan yang diterima orang dengan infeksi TB untuk mencegah perkembangan dari infeksi ke penyakit TB aktif; TPT terkadang juga diberikan untuk melindungi orang yang tidak terinfeksi namun berisiko terpapar dan terinfeksi TB

Gambar 1: Standar perawatan tertinggi untuk diagnosa TB



Gambar 2: Kondisi global TB pada tahun 2018⁹



TB AKTIF: TB yang secara aktif bereproduksi di dalam tubuh, menyebabkan kerusakan jaringan yang membuat orang sakit, dan dapat menularkan penyakit dari satu orang ke orang lain

TEST KERENTANAN OBAT: test yang digunakan untuk menentukan resistansi terhadap obat-obatan TB

INFEKSI TB: infeksi dengan bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*, terkadang disebut sebagai infeksi TB laten / *latent TB infection* (LTBI)

Kegagalan-kegagalan yang kritis dari diagnosis dan skrining TB ini berkontribusi terhadap keseluruhan tingkat TB aktif yang tinggi, penularan TB yang berlanjut di masyarakat, perkembangan dari meningkatnya resistansi terhadap obat-obatan TB, serta penderitaan dan kematian akibat TB yang dapat dihindari. Pada tahun 2018, 10 juta orang mengembangkan penyakit TB aktif secara global. Dari orang-orang ini, hanya 7 juta orang yang secara resmi didiagnosa, menyisakan kesenjangan 3 juta orang dengan TB—30 persen—yang apakah tidak didiagnosa atau tidak dilaporkan sebagai yang telah didiagnosa. Hanya sekitar setengah dari orang-orang yang didiagnosa dengan TB ini juga menerima test kerentanan obat untuk menguji resistansi obat TB rifampicin, obat TB yang kuat yang bersama dengan isoniazid sebagai penopang pengobatan TB lini pertama. Juga pada tahun 2018, diperkirakan 1,45 juta orang—termasuk 250.000 orang dengan HIV/AIDS—meninggal karena TB, suatu penyakit yang dapat dicegah dan dapat disembuhkan.¹⁰

Guna menyadari standar perawatan tertinggi dari diagnosis TB, program TB nasional harus mengimplementasikan alat diagnostik TB sesuai dengan rekomendasi WHO. Namun, hambatan besar menghalangi jalan untuk membuat standar perawatan ini menjadi kenyataan bagi semua orang dengan TB. Ini termasuk harga yang tinggi dari banyak alat diagnostik TB; penyerapan yang lambat dari alat diagnostik TB yang direkomendasikan WHO oleh negara-negara; donor dan pendanaan domestik yang tidak memadai untuk memperkenalkan, meningkatkan skala secara penuh, dan mengimplementasikan alat-alat diagnostik TB dalam penggunaan rutin; ketidak efisienan sistem kesehatan; serta biaya katastropik yang berkaitan dengan diagnosis untuk orang dengan TB. Hambatan-hambatan ini harus dihilangkan apabila dunia ingin mewujudkan standar tertinggi perawatan untuk uji diagnostik TB dan untuk menutupi kesenjangan diagnostik TB.

Kami menuliskan pedoman ini untuk mendukung para aktivis dalam mengadvokasi, baik di negara maupun di tingkat dunia, akses ke test diagnostik TB pada standar perawatan tertinggi bagi semua orang yang berisiko TB. Pedoman ini merinci rekomendasi WHO terbaru yang menginformasikan standar perawatan ini, bersama dengan banyaknya alat diagnostik TB yang tersedia dan cara alat-alat ini harus digunakan secara optimal dalam program-program negara, termasuk di antara populasi khusus seperti anak-anak, orang dengan TB ekstra paru, dan orang-orang yang hidup dengan HIV/AIDS (ODHA). Pengorganisasian pedoman ini biasanya mengikuti jalan diagnostik TB. Ini dimulai dengan tinjauan alat-alat yang digunakan untuk mendiagnosa penyakit TB aktif, yang meliputi (1) alat skrining untuk menentukan siapa yang harus dites untuk TB, (2) alat diagnostik untuk **mengkonfirmasi secara mikrobiologis** adanya TB, (3) test kerentanan obat untuk mengidentifikasi resistansi terhadap obat-obatan TB, dan (4) alat-alat untuk memonitor kemanjuran dari pengobatan TB. Pedoman ini kemudian meninjau alat-alat untuk mendiagnosa infeksi TB, membahas pertimbangan-pertimbangan akses kunci untuk mewujudkan hak atas ilmu pengetahuan untuk diagnosis TB, dan merinci cara sehingga para aktivis dapat mengambil tindakan untuk memastikan bahwa semua orang yang berisiko TB menerima uji diagnostik TB yang berkualitas.

**KONFIRMASI
MIKROBIOLOGIS:**
mendeteksi kehadiran fisik
bakteri TB dalam sampel yang
diberikan

DAFTAR TABEL

1. Mendiagnosa penyakit TB Aktif

- 1.1 Menentukan siapa yang harus di test: melacak kontak dan skrining kelompok-kelompok yang berisiko tinggi
 1. Skrining gejala
 2. Rontgen dada/ X-Ray
- 1.2 Konfirmasi mikrobiologis dan test kerentanan obat
 1. Test cepat molekuler untuk TB dan uji resistansi rifampicin
 - a. Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra
 - b. Truenat MTB, MTB Plus, dan MTB-RIF Dx
 2. Loop-mediated isothermal amplification (TB LAMP)
 3. Test Urin LAM untuk mendukung diagnosis TB cepat di antara ODHA
 - a. Menentukan TB LAM Ag
 - b. SILVAMP TB LAM
 4. Test kerentanan obat
 - a. Test Cepat Molekuler
 - b. Test High-throughput molekuler
 - c. Line probe assays (LPAs)
 - d. Kultur cair
- 1.3 Monitoring pengobatan
 1. Mikroskopis Smear dan Kultur

2. Mendiagnosa infeksi TB

- 2.1 Test Tuberkulin kulit
- 2.2 Interferon-gamma release assay (IGRA)

3. Mewujudkan hak atas ilmu pengetahuan untuk test diagnostik TB

- 3.1 Harga yang adil untuk alat diagnostik TB
- 3.2 Penyerapan negara dan penerapan uji diagnostik TB yang berkualitas
- 3.3 Akses ke alat diagnostik TB yang baru dan lebih baik

4. Mengambil tindakan: Meminta pertanggungjawaban dan tindakan

Tabel:

Tabel 1: Alat skrining

Tabel 2: Perbandingan alat deteksi yang dibantu-komputer yang tersedia

Tabel 3: Test Cepat Molekuler

Tabel 4: Amplifikasi isothermal dengan perantara loop

Tabel 5: Test LAM

Tabel 6: Test Kerentanan Obat

Tabel 7: Test monitoring pengobatan

Tabel 8: Test Infeksi TB

Kotak:

Kotak 1: Standar referensi untuk mengukur akurasi test diagnostik TB

Kotak 2: Kelemahan dari alat diagnostik TB yang ada saat ini; karakteristik dari alat baru yang kita butuhkan

Kotak 3: Mengganti mikroskopis smear sebagai test diagnostik TB awal

Kotak 4: Mendiagnosa TB dalam populasi khusus

Kotak 5: Kepekaan dan spesifisitas test Xpert pada orang dengan TB ekstra pulmonal (di luar paru-paru) dan anak-anak

Kotak 6: Sekuensing generasi berikutnya—DST masa depan?

Kotak 7: Test diagnostik TB pada konteks COVID-19

Kotak 8: Kampanye Saatnya untuk \$ 5

Gambar:

Gambar 1: Standar perawatan tertinggi untuk diagnose TB

Gambar 2: Kondisi global TB pada tahun 2018

Gambar 3: Temuan kasus aktif versus pasif

Gambar 4: Sepuluh tahun test cepat molekuler

Gambar 5: Reaksi rantai polimerase (PCR)

Gambar 6: Alur kerja GeneXpert versus Truenat

Gambar 7: Mendeteksi LAM dalam urin

Gambar 8: Mendeteksi resistansi obat menggunakan line probe assays (LPA)

Gambar 9: Prosedur test tuberkulin kulit

1. MENDIAGNOSA PENYAKIT TB AKTIF

Tahapan untuk mendiagnosa penyakit TB aktif meliputi yang pertama menentukan siapa yang harus di test dan kemudian mengadakan test diagnostik yang dapat mengkonfirmasi adanya bakteri TB secara mikrobiologis pada sampel seperti **sputum(dahak)** dari paru-paru, spesimen ekstra pulmonal dari bagian tubuh yang lain, urin, maupun tinja. WHO merekomendasikan agar orang-orang yang diskriminasi positif gejala TB harus juga di skrining untuk HIV dan menerima rontgen dada sebagai test skrining kedua dan agar orang dengan rontgen dada yang abnormal terduga TB harus dievaluasi lebih jauh dengan test diagnostik TB. WHO merekomendasikan **test cepat molekuler** sebagai test awal untuk mendiagnosa TB dan resistansi terhadap rifampicin. Apabila sampel test positif resistan terhadap rifampicin, pekerja layanan kesehatan harus mengadakan test kerentanan obat komprehensif terhadap obat-obatan TB lini pertama lainnya dan lini kedua untuk menginformasikan regimen pengobatan yang optimal.

KOTAK 1: STANDAR PERAWATAN TERTINGGI UNTUK AKURASI DIAGNOSA TB

Kultur cair merupakan test yang paling **sensitif** dan **spesifik** untuk mendiagnosa penyakit TB aktif, atau “standar emas” dari test diagnostik TB. Dengan demikian, kultur cair secara umum digunakan sebagai **referensi mikrobiologis standar (MRS)** untuk sebagian besar test akurasi, yang menegakkan referensi itu berlawanan dengan performa test lainnya yang dapat diperbandingkan. Tetapi bahkan kultur cair tidak akurat secara sempurna, dan pada beberapa kasus tidak mampu mendeteksi TB aktif, bahkan ketika bakteri TB ada. Ini khususnya kasus bagi anak-anak dan ODHA, yang seringkali memiliki sedikit jumlah bakteri TB di dalam tubuh, yang disebut **TB paucibacillary**, atau TB yang menyebar ke seluruh tubuh, yang disebut **TB diseminata**. Karena standar referensi mikrobiologis kinerjanya lebih buruk pada anak-anak dan ODHA, sebuah **standar referensi komposit (CRS)**—termasuk kultur cair, evaluasi klinis dari gejala TB, dan pada beberapa kasus rontgen dada—juga dapat digunakan untuk mengukur akurasi test pada populasi-populasi ini.

DAHAK : campuran ludah dan dahak yang dikeluarkan dari paru dengan cara batuk

TEST CEPAT MOLEKULER : test diagnostik yang secara cepat mendeteksi DNA dari bakteri TB dan/atau DNA mutasi yang berkaitan dengan resistansi terhadap obat tertentu

SENSIFITAS (KEPEKAAN) : spesifikasi pengujian yang mewakili proporsi orang dengan suatu penyakit yang secara tepat diidentifikasi oleh sebuah test memang menderita suatu penyakit

SPESIFISITAS : spesifikasi pengujian yang mewakili proporsi orang tanpa penyakit yang diidentifikasi dengan benar oleh sebuah test memang tidak menderita penyakit

REFERENSI MIKROBIOLOGIS

STANDARD : standar akurasi yang ditetapkan oleh test yang sangat sensitif dan spesifik yang digunakan untuk secara mikrobiologis mengkonfirmasi keberadaan TB, yang dengannya akurasi test lain dapat dibandingkan.

TB PAUCIBACILLARY : TB aktif yang disebabkan oleh sejumlah kecil kuman TB; bentuk TB yang umum di antara ODHA dan anak-anak.

TB DISEMINATA : TB aktif yang menyebar ke seluruh tubuh dan bukan hanya di satu situs; bentuk TB yang umum pada ODHA

STANDAR REFERENSI KOMPOSIT (CRS) : standar akurasi yang mencakup standar referensi mikrobiologis plus evaluasi klinis dari gejala TB dan pada beberapa kasus rontgen dada, yang boleh digunakan ketika akurasi dari standar referensi mikrobiologi saja mungkin tidak memadai (misalnya di antara ODHA dan anak-anak), dan yang dengannya akurasi test lain dapat diperbandingkan

1.1 Penentuan siapa yang di test: pelacakan kontak dan skrining kelompok yang berisiko tinggi

Table 1: Peralatan Skrining

Alat Skrining	Sensitivitas*	Spesifitas*	Biaya (USD)	Pabrik Produsen	Rekomendasi WHO
Skrining Symptom	77% (semua TB symptom)	68% (semua TB symptom)	N/A	N/A	Orang yang disklining positif gejala TB harus disklining untuk HIV dan menerima CXR sebagai test skrining kedua ¹¹
X-ray Dada (CXR)	90% (mengikuti skrining gejala positif)	56% (mengikuti skrining gejala positif)	\$1 (digital CXR) ¹²	Banyak	Orang dengan CXD yang abnormal CXR terduga TB harus diberikan test diagnostik TB ¹³
CAD4TB	85–100%	23–69% ¹⁴	\$0.45 to \$0.95 ¹⁵	Delft Imaging	WHO diharapkan untuk meninjau software computer-aided detection (CAD) pada pertengahan sampai akhir 2020
qXR	71%	80% ¹⁶	\$0.40 (volume terendah-Berdasarkan harga) ¹⁷	Qure.ai	

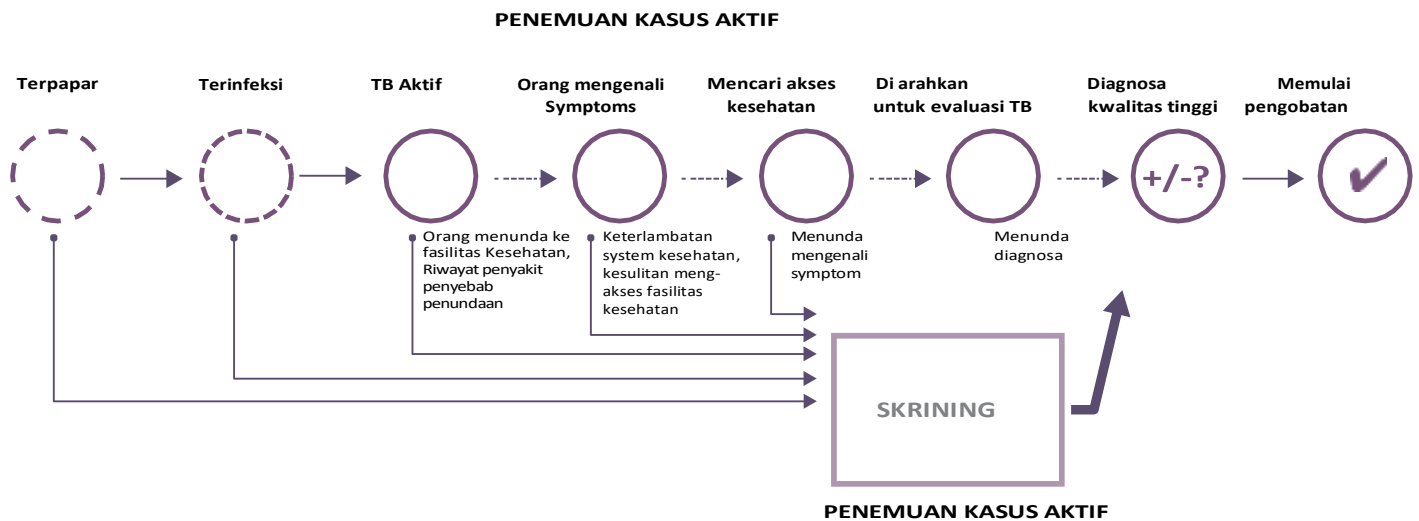
* Microbiological reference standard (MRS)-Standar referensi Mikrobiologi

Tidak perlu menguji semua orang untuk TB. Prevalensi TB berbeda-beda menurut lokasi geografis dan kelompok populasi. WHO tidak merekomendasikan skrining “sembarangan” untuk mencari tanda dan gejala TB. Sebaliknya WHO merekomendasikan skrining “sistematis” pada orang di negara dengan prevalensi atau beban TB yang tinggi dan pada populasi khusus yang berisiko tinggi TB, termasuk kontak serumah atau dekat dari orang dengan penyakit TB aktif; ODHA; narapidana; orang-orang di pusat penahanan; dan orang dengan akses yang buruk ke layanan kesehatan, seperti orang yang hidup di daerah kumuh perkotaan dan tunawisma.¹⁸ Metoda skrining TB yang direkomendasikan WHO mencakup skrining gejala untuk mengevaluasi orang dengan gejala TB dan rontgen dada untuk mengidentifikasi kelainan paru-paru yang mungkin menandakan TB. Dalam kombinasi, metode-metode skrining ini memiliki kepekaan tinggi dalam membantu menyaring orang dengan TB, tetapi spesifitas rendah untuk menentukan TB, yang berarti bahwa metoda tersebut sesuai untuk mengidentifikasi orang yang mungkin memiliki TB pada tingkat sensitivitas tinggi, tetapi tidak dapat secara definitif membedakan TB dari penyakit dan kondisi lainnya. Orang yang disklining positif TB memerlukan test diagnostik lebih lanjut.

Menentukan siapa yang akan di test TB dapat melibatkan penemuan kasus aktif ataupun penemuan kasus pasif. Penemuan kasus aktif secara sistematis menyaring orang yang ada di wilayah prevalensi tinggi atau orang yang berisiko tinggi TB. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi orang dengan TB di awal perkembangan penyakit supaya mereka dapat memulai pengobatan, sehingga mengurangi penularan TB, begitu pula penderitaan dan kematian akibat TB. Penemuan kasus aktif mencakup **pelacakan kontak** dari kontak serumah dan kontak dekat lainnya dari orang yang terdiagnosa dengan penyakit TB aktif. Penemuan kasus pasif mengevaluasi orang untuk TB sebagai bagian dari perawatan kesehatan rutin atau ketika orang dengan gejala TB datang untuk berobat. Selain penemuan kasus pasif, penemuan kasus aktif lebih disarankan daripada hanya penemuan kasus pasif saja, karena banyaknya hambatan yang harus diatasi orang dengan TB sebelum mengakses diagnosis dan perawatan TB dalam banyak rangkaian, yang berkontribusi pada penundaan yang lama serta perkembangan lebih lanjut dan penularan penyakit itu.¹⁹

PELACAKAN KONTAK: mengidentifikasi kontak serumah dan kontak dekat dari orang dengan TB

Gambar 3: Temuan kasus aktif versus pasif



Diadaptasi dari gambar WHO perbandingan *Perbandingan jalur skrining yang dimulai pasien dan penyedia untuk untuk diagnose dan pengobatan Tuberculosis (TB)*²⁰

1.1.1 Skrining gejala

Skrining gejala melibatkan penilaian gejala diikuti dengan evaluasi klinis untuk menentukan apakah gejala-gejala itu dapat mengindikasikan TB. Gejala umum dari **TB pulmonal (TB Paru)** meliputi: batuk yang sedang berlangsung (untuk durasi berapa lama pun), keringat malam, penurunan berat badan, demam, dan batuk berdarah (yang disebut **hemoptisis**).²¹ Gejala umum dari **TB ekstra pulmonal** meliputi keringat malam, penurunan berat badan, dan demam. Setelah skrining gejala positif, ahli medis dapat merekomendasikan rontgen dada dan/atau test diagnostik TB.

1.1.2 Rontgen dada (X-Rays)

Rontgen dada, atau **pencitraan radiografik**, menghasilkan sebuah gambar struktur internal paru-paru yang memungkinkan ahli medis untuk mengidentifikasi kelainan paru-paru yang mungkin menandakan TB. Pada gambar rontgen dada, udara pada paru-paru tampak seperti ruang hitam, dan kelainan paru-paru—seperti lesi yang disebabkan oleh TB—tampak seperti bayangan abu-abu atau putih. Karena kelainan tersebut juga dapat menandakan penyakit lain seperti pneumonia (radang paru), pengujian lebih lanjut diperlukan. Di antara ODHA, yang kelainan paru-paru akibat TB jarang terjadi, rontgen dada kurang sensitif untuk mendeteksi kemungkinan TB. Pencitraan sinar X dapat berbasis film atau digital, dengan preferensi untuk pencitraan digital karena jumlah radiasi yang diperlukan lebih rendah, kontrol yang lebih baik untuk gambar kontras, tidak diperlukan film yang mahal, dan kompatibilitas dengan perangkat lunak **Computer-Aided Detection (CAD)**. CAD yang menggunakan algoritme kecerdasan buatan (artificial intelligence-AI) dan sistem pembelajaran yang mendalam untuk membantu dalam mengidentifikasi kelainan paru-paru pada rontgen dada, bermanfaat untuk digunakan pada pengaturan sumber daya yang rendah di mana akses ke teknis radiografi terlatih mungkin terbatas. Namun, panduan teknis mengenai penggunaan alat-alat ini akan diperlukan—terutama dalam hal pengaturan skor ambang untuk membedakan antara gambar rontgen dada yang normal dan abnormal. WHO diharapkan untuk meninjau teknologi CAD—termasuk CAD4TB dan perangkat lunak qXR—pada pertengahan hingga akhir tahun 2020.

TB PULMONAL: TB pada paru-paru

HEMOPTISIS: batuk berdarah atau lendir dari paru-paru yang bernoda darah, yang umumnya terjadi kemudian dalam perkembangan TB paru

TB EKSTRA PULMONAL: TB pada bagian-bagian tubuh di luar paru-paru

PENCITRAAN RADIOGRAFI: suatu teknik pencitraan yang memproyeksikan sejumlah kecil radiasi ke seluruh tubuh untuk menghasilkan gambar dari struktur internalnya (misalnya sinar X)

COMPUTER-AIDED DETECTION (CAD): perangkat lunak komputer berbasis kecerdasan buatan (artificial intelligence) yang membantu ahli medis untuk mendeteksi kelainan paru-paru pada rontgen dada dan untuk menerjemahkan hasilnya

Table 2: Perbandingan alat deteksi yang dibantu-komputer yang tersedia²²

Alat CAD	Perusahaan	Pemakaian daring & luring*	Penggunaan Pada layanan primer	Waktu Proses per image	Harga per image (USD)
CAD4TB	Delft Imaging	Ya	Ya	<20 menit	\$0.45 to \$0.95
DxTB	DeepTek	Ya	Ya	2 menit	Harga berdasarkan Volume
InferRead DR Chest	InferVision	Ya	Ya	<5 menit	Harga Fleksibel
JF CXR-1	JF Healthcare	Ya	Ya	5 menit	Harga berdasarkan volume
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	Ya	Ya	20 menit	Harga berdasarkan volume
qXR	Qure.ai	Ya	Ya	<1 minute	\$0.40 (harga terendah berdasarkan volume) ²³
XrayAME	EPCON	Ya	Ya	20 menit	Harga Fleksibel

* Daring membutuhkan koneksi internet. Luring membutuhkan pembelian system terpisah, yang mungkin bisa mencapai US\$6,000, yang memuat Software AI dan Data CXR comparatif

1.2 Konfirmasi Mikrobiologis untuk penyakit TB aktif

Guna mendiagnosa penyakit TB aktif, test harus cukup sensitif dan spesifik—dengan persentase sangat kecil **hasil negatif** dan **positif palsu**—dan harus mampu mengkonfirmasi secara cepat keberadaan mikrobiologis bakteri TB dalam sampel. Ada beberapa metoda untuk konfirmasi mikrobiologi, yang mengikuti dasar tipologi “see the bugs,” “grow the bugs,” dan “multiply the bugs.”

“See the bugs”: Metoda yang paling menonjol untuk mendiagnosa dan secara mikrobiologis mengkonfirmasi TB di sepanjang sejarah adalah mikroskopis smear, di mana teknisinya secara langsung melihat bakteri TB dalam sampel menggunakan mikroskop. Mikroskopis smear adalah teknologi berusia seabad yang tidak cukup sensitif sebagai test diagnostik TB—mendeteksi TB hanya pada 50% sampel dengan keberadaan bakteri TB.²⁶ Oleh karena sensitivitas yang rendah ini, WHO tidak merekomendasikan mikroskopis smear sebagai test diagnostik TB awal.

“Grow the bugs”: Kultur cair—metoda lain untuk secara mikrobiologis mengkonfirmasi TB—adalah test yang paling sensitif dan spesifik, dan oleh karenanya merupakan “standar emas” untuk diagnosis TB. Untuk melakukan percobaan dengan kultur cair, teknisi harus menumbuhkan bakteri guna mendeteksinya; hasil konfirmasi bisa memakan waktu dua sampai enam minggu. Kultur cair dengan demikian tidak tepat sebagai test diagnosis TB awal, karena sementara seseorang menunggu hasil, penyakit TB mereka akan terus berkembang dan mungkin menyebar di rumah dan masyarakat.

“Multiply the bugs”: Sebaliknya, test cepat molekuler, sangat sensitif dan spesifik untuk mendeteksi dan secara mikrobiologis mengkonfirmasi TB dan dapat memproduksi hasil dalam waktu kurang dari dua jam. Test ini secara cepat menggandakan sekuen DNA yang menunjukkan adanya bakteri TB, dengan demikian memperkuatnya sehingga dapat dideteksi dalam sampel. Test cepat molekuler direkomendasikan oleh WHO sebagai test diagnostik TB awal untuk semua orang yang berisiko TB.

HASIL NEGATIF PALSU: hasil test yang tidak benar menunjukkan tidak adanya suatu penyakit atau kondisi, padahal penyakit atau kondisi tersebut sebenarnya ada

HASIL POSITIF PALSU: hasil test yang tidak benar menunjukkan adanya suatu penyakit atau kondisi, padahal penyakit atau kondisi tersebut sebenarnya tidak ada

KOTAK 2: KEKURANGAN DARI ALAT DIAGNOSTIK TB YANG ADA SAAT INI; KARAKTERISTIK ALAT BARU YANG KITA BUTUHKAN

Untuk menutup kesenjangan diagnostik TB tidak hanya memerlukan lebih banyak pengujian, tetapi juga alat yang lebih baik. Tidak ada test diagnostik yang sempurna yang tersedia saat ini, dan banyak yang memiliki kekurangan yang signifikan, seperti: akurasi yang tidak memadai (sensitivitas dan spesifisitas); hasil yang lama (membutuhkan kunjungan berkali-kali ke fasilitas kesehatan, yang berkontribusi pada mangkir untuk memulai pengobatan); pengujian sampel dilakukan jauh dari titik perawatan (yang memerlukan sistem transportasi sampel); ketergantungan yang berlebihan pada sampel dahak (yang sulit diproduksi anak-anak dan ODHA dan tidak sesuai untuk TB di luar paru); penggunaan **instrumen** mahal dengan persyaratan infrastruktur yang signifikan (seperti listrik dan AC yang konstan); dan harga yang tinggi untuk test dan instrumennya (yang membatasi kapasitas negara untuk meningkatkan skala dan menerapkan alat-alat ini). Meskipun demikian, kita harus menggunakan alat-alat yang kita miliki dengan cara yang memaksimalkan efektivitasnya, sambil mendorong keterjangkauan dan akses yang lebih besar serta mengadvokasi investasi dalam penelitian dan pengembangan (Litbang/R&D) yang diperlukan untuk menghasilkan pengujian yang lebih sederhana, dan lebih akurat yang dapat diberikan lebih dekat dengan titik perawatan.

WHO, bekerjasama dengan Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), telah mengembangkan serangkaian profil produk target (PPT) untuk memandu alat diagnostik TB baru dari Litbang, yang mengatasi banyak kekurangan dari alat yang ada saat ini. PPT menentukan jenis alat ideal yang diperlukan sesuai dengan kasus penggunaan untuk **diagnosa TB yang berbeda**, bersama dengan karakteristik idealnya dan harga target per pengujian. PPT WHO untuk alat diagnostic baru meliputi:

1. Test cepat berbasis-**biomarker**-non-dahak untuk mendeteksi TB (harga target: < US\$ 4)
2. **Triase** berbasis-komunitas atau test rujukan untuk mengidentifikasi orang dengan dugaan TB (harga target: < US\$ 1)
3. Test cepat berbasis-dahak untuk mendeteksi TB di tingkat **pusat mikroskopik** sistem perawatan kesehatan (harga target: < US\$ 4)
4. **Test kerentanan obat generasi berikutnya** di pusat mikroskopis (harga target: < US\$ 10)²⁴
5. Test yang memprediksi perkembangan dari infeksi TB ke penyakit aktif (harga target: < US\$ 5)²⁵

MANGKIR : ketika orang dengan TB keluar dari rangkaian perawatan

INSTRUMEN : peralatan atau mesin khusus yang digunakan untuk melakukan test diagnostik kompleks

PENGGUNAAN KASUS UNTUK DIAGNOSIS TB: skenario khusus yang memerlukan intervensi diagnostik TB

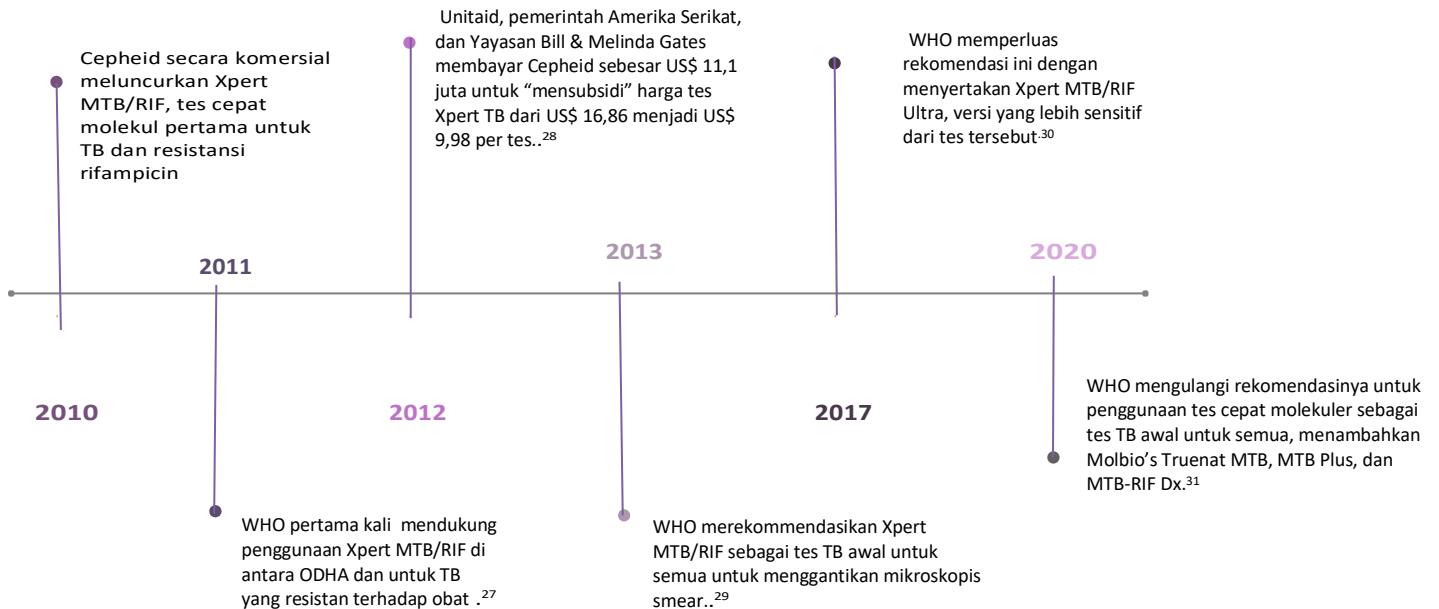
BIOMARKER : indikator terukur mengenai keberadaan atau tingkat keparahan suatu penyakit

TRIASE : memprioritaskan perawatan berdasarkan kebutuhan yang dinilai

PUSAT MIKROSKOPIK : fasilitas di mana mikroskop smear dilakukan, umumnya di tingkat kecamatan

TEST KERENTANAN OBAT GENERASI BERIKUT: teknologi baru untuk pengujian kerentanan obat, yang mencakup sekuensing genom utuh dan genom target

Gambar 4: Sepuluh tahun test cepat molekuler



Selain menguji TB, test cepat molekuler yang dipasarkan oleh perusahaan Cepheid dan Molbio juga menguji **resistensi** terhadap obat TB lini pertama rifampicin. Resistansi terhadap rifampicin adalah indikasi TB yang resistan rifampicin (RR-TB), namun itu juga bisa jadi mengindikasikan TB yang resistan terhadap banyak obat (multidrug-resistant TB/MDR-TB) atau TB yang resistan terhadap obat secara luas (extensively drug-resistant TB/XDR-TB). Setelah menerima hasil positif untuk resistansi rifampicin, test kerentanan obat untuk secara komprehensif menguji resistansi terhadap obat TB lain harus dilakukan, tetapi pengobatan TB harus segera dimulai dengan regimen yang dipilih sesuai dengan prevalensi lokal dan bentuk-bentuk TB yang resistan obat (DR-TB). Setelah menerima hasil konfirmasi DST, pengobatan regimen boleh disesuaikan dan dioptimalkan lebih jauh. Bentuk DST termasuk test molekuler cepat dan *throughput* tinggi dan *line probe assays (LPA)* (multiply the bugs), kultur cair (grow the bugs), dan pengurutan generasi berikutnya

RESISTANSI: mutasi yang terjadi pada bakteri TB yang memungkinkannya untuk bertahan hidup meskipun dengan adanya obat TB

KOTAK 3: MENGGANTI MIKROSKOPIS SMEAR SEBAGAI TEST DIAGNOSTIK TB AWAL

Terlepas dari rekomendasi WHO sejak tahun 2012 untuk penggunaan test cepat molekuler sebagai test TB awal untuk semua orang, banyak negara gagal untuk sepenuhnya meningkatkan skala test cepat molekuler dan malahan terus mengandalkan mikroskopis smear yang secara signifikan kurang sensitif dan lebih murah. Menurut survey terhadap 16 negara dengan beban TB yang tinggi, alasan untuk lambatnya peningkatan skala Xpert MTB/RIF sebagai test TB awal untuk semua orang termasuk "biaya yang tinggi," "kepekaan staff klinis yang buruk," "penyediaan layanan dan pemeliharaan yang tidak memadai," serta "sumber daya yang tidak memadai untuk keberlanjutan dan perluasan."³² Untuk benar-benar memenuhi kebutuhan pengujian, negara-negara dengan beban TB yang tinggi mungkin harus mengadakan enam kali lebih banyak test cepat molekuler daripada yang mereka adakan saat ini, belum lagi kebutuhan untuk alat test tambahan dan rencana layanan dan pemeliharaan yang diperluas.³³ Dengan harga US\$ 10* per test Xpert di bawah perjanjian "buy down" (membeli dengan subsidi), dan US\$ 9–\$12 per test Truenat, peningkatan sepenuhnya dan penerapan test-test ini terlalu mahal harganya. Harga lebih rendah dari test cepat molekuler difasilitasi dengan peningkatan donor dan pendanaan dalam negeri akan diperlukan untuk memfasilitasi transisi negara tersebut ke test cepat molekuler sebagai test diagnostik TB awal untuk semua (lihat Kotak 8: Saatnya untuk kampanye \$ 5 untuk informasi lebih lanjut mengenai harga wajar untuk test Xpert).

* US\$9.98 per test TB Xpert adalah harga sektor publik untuk 145 negara berkembang dan beban tinggi.³⁴

1.2.1 Test molekular cepat untuk TB dan resistan rifampicin

Table 3: Test molekular cepat

Test molekular cepat	Sensitivitas* (dahak) ³⁵	Specificitas* (dahak) ³⁶	Biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO ³⁷
Xpert MTB/RIF	MTB: 85% RIF: 96%	MTB: 98% RIF: 98%	\$10 ³⁸	Cepheid	Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra direkomendasikan sebagai test awal pada paru dan ekstra paru TB dan resistan rifampicin resistance pada orang dewasa dan anak.
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB: 90% RIF: 94%	MTB: 96% RIF: 99%	\$10 ³⁹	Cepheid	
Truenat MTB**	MTB: 73%	MTB: 98%	\$9 ⁴⁰	Molbio	Truenat MTB, MTB Plus, dan MTB-RIF Dx direkomendasikan sebagai test awal untuk TB paru dan resistan rifampicin pada orang dewasa dan anak.
Truenat MTB Plus**	MTB: 80%	MTB: 96%	\$12 ⁴¹	Molbio	
Truenat MTB-RIF Dx**	RIF: 84%	RIF: 97%	N/A (termasuk dalam harga MTB chips)	Molbio	

*Accurasi di estimasi pada TB paru dengan microbiological reference standard (MRS), lihat kotak 5 untuk Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra accurasi di estimasi untuk ekstraparu TB estimate test for extrapulmonary TB dan anak

**Sensitivitas dan specificitas Truenat berdasarkan data terbatas termasuk hasil dari tingkat pusat microscopy.

Singkatan:

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; RIF: rifampicin

WHO merekomendasikan test cepat molekular sebagai test TB awal untuk semua orang yang sedang dievaluasi untuk TB dan resistansi rifampicin. Test ini meliputi Xpert MTB/RIF Cepheid dan Xpert MTB/RIF Ultra dan Truenat MTB Molbio, MTB Plus, serta MTB-RIF Dx.⁴² Test cepat molekular adalah **test amplifikasi asam nukleat (Nucleic Acid Amplification Tests /NAATs)** yang menggunakan teknologi **reaksi rantai polimerase (polymerase chain reaction /PCR)** untuk menggandakan dan mendeteksi urutan DNA target yang mengindikasikan TB dan resistansi rifampicin. Test cepat molekular dijalankan dengan menambah porsi sampel yang akan dites ke kartrid uji atau chip dan memasukkannya ke dalam instrumen PCR. Test cepat molekular adalah test diagnostik yang sangat sensitif yang memproduksi hasil dalam waktu kurang dari dua jam.

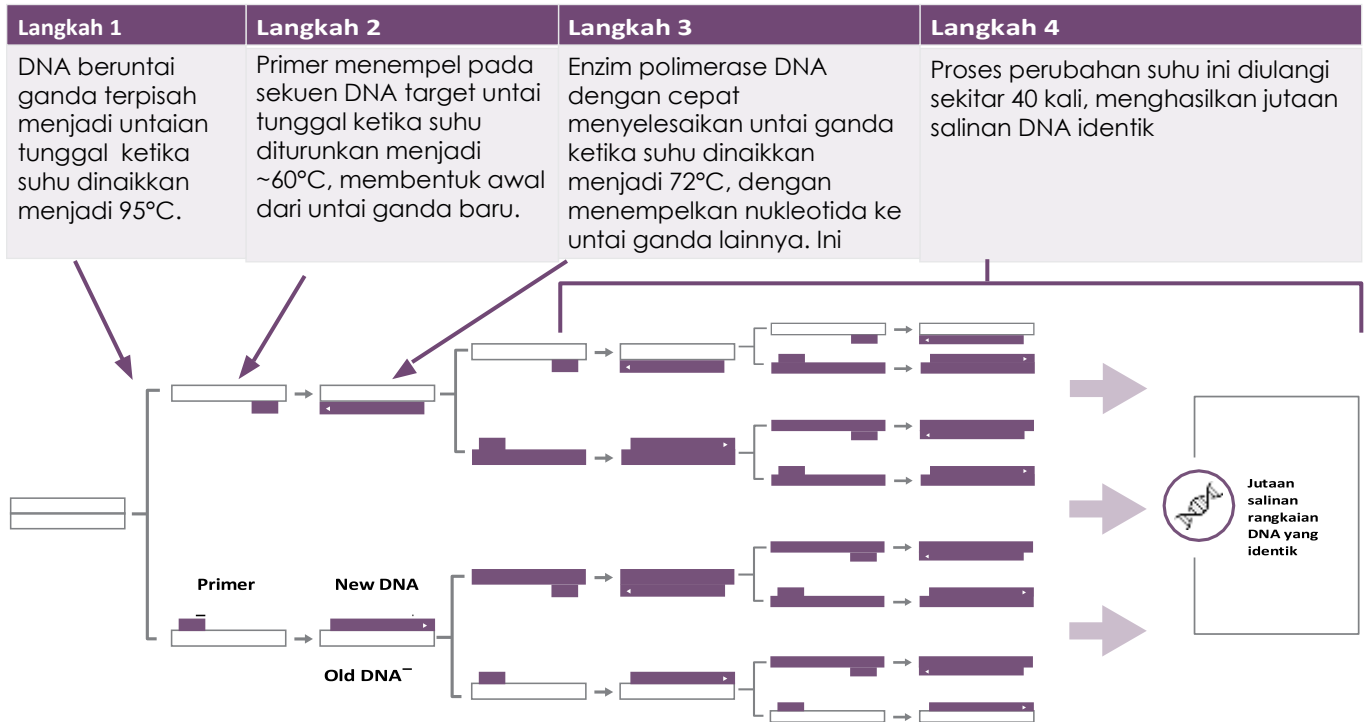
Test cepat molekular dirancang untuk penggunaan dalam pengaturan desentralisasi, seperti laboratorium distrik/kabupaten untuk test Xpert dan pusat mikroskopik untuk test Truenat. Idealnya, pengujian ini dapat dioperasikan lebih dekat ke titik perawatan, namun pengujian itu membutuhkan penggunaan instrumen mahal yang minimal memerlukan ruang pengujian khusus dan sejumlah akses ke listrik. Untuk menguji sampel dari pusat kesehatan masyarakat dan pengaturan titik perawatan lainnya, pengujian ini membutuhkan sistem pengangkutan sampel yang berada di tempat. Sistem pengangkutan sampel seringkali tidak efisien dan dapat menunda waktu pengembalian hasil, kadang sampai dua minggu.⁴⁴ Penundaan seperti ini tidak dapat diterima untuk test cepat molekular dan berkontribusi pada mangkir dari memulai pengobatan. Apabila sistem pengangkutan sampel akan digunakan, sistem tersebut harus menjadi bagian dari jaringan diagnostik efisien yang memprioritaskan waktu penyelesaian yang cepat untuk hasil dan keterkaitan yang cepat dengan pengobatan TB.⁴⁵

NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TESTS (NAATS)/TEST AMPLIFIKASI ASAM NUKLEAT: test yang menggandakan sekuen DNA tertentu untuk memperkuat dan mendeteksinya

POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)/REAKSI RANTAI POLIMERASE: metoda yang digunakan untuk menggandakan sekuen DNA tertentu secara cepat, yang dengan cepat menghasilkan jutaan salinan

DNA SEQUENCES/SEKUEN DNA: potongan-potongan berbeda dari kode genetik yang dapat digunakan sebagai penanda untuk mengidentifikasi

Gambar 5: Reaksi rantai polimerase (PCR)⁴³



1.2.1.a Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra

Pada tahun 2020, WHO merekomendasikan penggunaan Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra sebagai test TB awal dan resistansi rifampicin untuk semua orang yang sedang dievaluasi untuk TB pulmonal dan ekstra pulmonal, yang memperkuat dan memperluas rekomendasinya yang terdahulu pada tahun 2013.⁵³ Dibandingkan dengan Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra adalah test yang lebih sensitif namun kurang spesifik, dan harganya sama yaitu US\$ 10. Peningkatan sensitivitas dari Xpert MTB/RIF Ultra disebabkan oleh **pemeriksaan (probe)** tambahan yang mampu mendeteksi konsentrasi sangat kecil dari “jejak” TB, yang membuatnya sesuai untuk digunakan di antara anak-anak dan ODHA, yang seringkali memiliki bentuk TB paucibacillary dan diseminata. Spesifisitas Xpert MTB/RIF Ultra yang lebih rendah, atau tingkat hasil positif palsu yang lebih tinggi, sangat menonjol di antara orang yang sebelumnya menderita TB. Ketika pemeriksaan Xpert MTB/RIF Ultra mendeteksi hanya “jejak” TB—dan tidak mendeteksi konsentrasi bakteri TB yang lebih substansial—ini menghasilkan apa yang disebut dengan “**hasil jejak**,” yang pada banyak kasus adalah hasil yang tidak meyakinkan oleh karena tingkat kepositifan palsu yang tinggi.⁵⁴

PROBES/PEMERIKSAAN: fragmen DNA yang mengikat urutan DNA target dan berpendar, memungkinkan pendeteksian urutan DNA target tersebut

TRACE RESULTS/HASIL JEJAK: pendeteksian hanya jejak DNA TB, tanpa pendeteksian jumlah DNA TB yang substansial

Test Xpert berbasis kartrid, test otomatis penuh yang dijalankan menggunakan sistem GeneXpert. Instrumen GeneXpert tersedia dalam konfigurasi 1-, 2-, 4-, 16-, 48-, dan 80- modul, yang mencerminkan jumlah test yang dapat dilakukan langsung pada saat yang sama.⁵⁵ Instrumen-instrumen ini memiliki persyaratan infrastruktur yang signifikan, termasuk listrik yang berkelanjutan dan suhu AC ≤ 30°C.⁵⁶ Cepheid juga memasarkan sistem GeneXpert Edge, instrumen 1 modul bertenaga baterai portabel, namun juga memerlukan suhu AC ≤ 30°C, yang membatasi penggunaannya lebih dekat ke titik perawatan. Untuk mengatasi hambatan dalam melakukan test Xpert ini di titik perawatan, Cepheid mengembangkan Omni, sebuah instrumen 1 modul bertenaga baterai yang tidak memerlukan suhu AC, tetapi belum diluncurkan secara luas. Karena instrumen GeneXpert yang tersedia saat ini ditempatkan di laboratorium tingkat kabupaten, mereka sangat mengandalkan sistem pengangkutan sampel untuk sampel dari pusat kesehatan di tingkat masyarakat dan kecamatan, yang dapat menunda waktu pengembalian hasil—terkadang sampai dua minggu⁵⁷—dan berkontribusi pada mangkir dari memulai pengobatan

KOTAK 4: MENDIAGNOSA TB DI POPULASI KHUSUS

Anak-anak

Anak-anak yang terinfeksi TB jauh lebih mungkin berkembang menjadi penyakit TB aktif daripada orang dewasa dan lebih mungkin mengembangkan bentuk penyakit di luar paru-paru. Karena jumlah bakteri yang umumnya rendah pada anak-anak, yang disebut TB paucibacillary, sensitivitas dari test diagnostik TB umumnya lebih rendah pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Oleh karena itu, ada banyak situasi di mana anak tersebut memiliki TB, tetapi bahkan test cepat molekuler yang sangat sensitif tidak dapat mendeteksinya. Pada situasi seperti itu, pengobatan TB boleh dimulai berdasarkan diagnosa empiris, menurut penilaian terbaik dari dokter. WHO merekomendasikan penggunaan test cepat molekuler Xpert MTB/RIF Ultra pada anak-anak menggunakan spesimen dahak, **spesimen lambung, spesimen nasofaring**, dan spesimen tinja, dan merekomendasikan melakukan dua test pada spesimen yang tersedia.⁴⁶ Mengakui bahwa anak-anak sering kali kesulitan memproduksi dahak, dan untuk menghindari prosedur invasif yang diperlukan untuk mendapatkan sampel lain, maka spesimen tinja dapat digunakan. FIND dan KNCV Tuberculosis Foundation sedang mendukung pengembangan perangkat pemrosesan feses sederhana untuk test cepat molekuler guna meningkatkan kemudahan dan keandalan prosedur pengujian feses.^{47,48}

Orang dengan TB di luar paru (ekstra pulmonal)

Orang dengan TB ekstra pulmonal memiliki TB di luar paru-paru di bagian lain dari tubuh mereka, seperti kelenjar **getah bening, rongga pleura** yang mengelilingi paru-paru, otak dan sumsum tulang belakang (yang disebut TB meningitis), tulang atau sendi, dan **rongga perut**. Karena bakteri TB tidak berlokasi di paru-paru pada kasus ini, sampel dahak tidak dapat digunakan, dan sampel-sampel ekstra pulmonal lainnya harus didapatkan untuk pengujian dari wilayah tubuh yang mungkin terinfeksi. WHO merekomendasikan penggunaan test cepat molekuler Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/Rif Ultra untuk TB ekstra pulmonal pada sampel termasuk spesimen cairan serebrospinal, aspirasi kelenjar getah bening, **biopsi kelenjar getah bening, cairan pleura, urin, cairan sinovial, cairan peritoneal, cairan perikardial** dan darah.⁴⁹

Orang yang hidup dengan HIV/AIDS (ODHA)

ODHA jauh lebih mungkin untuk mengembangkan dari infeksi TB ke penyakit TB aktif daripada orang yang negatif HIV. TB adalah pembunuh ODHA nomor satu di seluruh dunia, menyebabkan sekira 250.000 kematian setiap tahunnya.⁵⁰ ODHA juga jauh lebih mungkin untuk mengalami TB diseminata—yaitu TB yang menyebar di seluruh tubuh—atau disebut dengan TB paucibacillary, daripada orang yang negatif HIV. Ini menyebabkan konsentrasi TB yang lebih rendah pada sampel yang diberikan dan sensitivitas test diagnostik TB yang lebih rendah pada ODHA. Banyak ODHA dengan penyakit HIV lanjut, atau AIDS, seringkali mengalami kesulitan memproduksi dahak, sehingga test yang mengandalkan dahak tidak optimal untuk populasi ini. Test berbasis urin, seperti test LAM (lihat Bagian 1.2.3), yang paling sensitif pada orang dengan AIDS, dapat digunakan untuk mendukung diagnosa TB cepat pada ODHA, dikombinasikan dengan test cepat molekuler seperti Xpert atau Truenat.⁵¹ Untuk ODHA yang datang terlambat ketika mereka sudah mengembangkan AIDS, test TB di tempat perawatan secara cepat dengan menggunakan test urin LAM dapat menggiring segera dimulainya pengobatan TB sehingga dapat menyelamatkan nyawa.⁵²

GASTRIC SPECIMENS/SPESEMEN

LAMBUNG: sampel yang dikumpulkan dari isi perut, yang mungkin berisi lendir dari paru-paru yang telah tertelan

NASOPHARYNGEAL SPECIMENS/SPESEMEN

NASOFARING: sampel lendir yang di kumpulkan dari saluran pernapasan menggunakan swab

LYMPH NODES/KELENJAR

GETAH BENING: struktur berbentuk kacang kecil yang berada di beberapa bagian tubuh dan dibungkus dengan sistem limfatik, yang menyaring zat-zat berbahaya dan mengandung sel-sel darah putih yang membantu melawan infeksi.

PLEURAL CAVITY/RONGGA

PLEURA: ruang di antara dua selaput yang mengelilingi paru-paru, yang berisi cairan

ABDOMINAL CAVITY/RONGGA

PERUT: ruang besar di batang tubuh yang berisi banyak organ

CEREBROSPINAL FLUID/CAIRAN

SEREBROSPINAL: cairan bening yang ditemukan di otak dan sumsum tulang belakang

LYMPH NODE

ASPIRATE/ASPIRASI

KELENJAR GETAH BENING: sampel yang diambil dari kelenjar getah bening menggunakan jarum halus

LYMPH NODE BIOPSY/BIOPSI

KELENJAR GETAH BENING: sebagian kelenjar getah bening yang diangkat melalui pembedahan untuk pengujian

PLEURAL FLUID/CAIRAN

PLEURA: cairan yang ditemukan di antara dua selaput yang mengelilingi paru-paru

SYNOVIAL FLUID/CAIRAN

SINOVIAL: cairan yang ditemukan di antara tulang rawan pada persendian

PERITONEAL FLUID/CAIRAN

PERITONEAL: cairan yang melumasi dinding jaringan dari rongga perut dan organ

PERICARDIAL FLUID/CAIRAN

PERIKARDIAL: cairan yang ditemukan di dalam selaput yang mengelilingi jantung

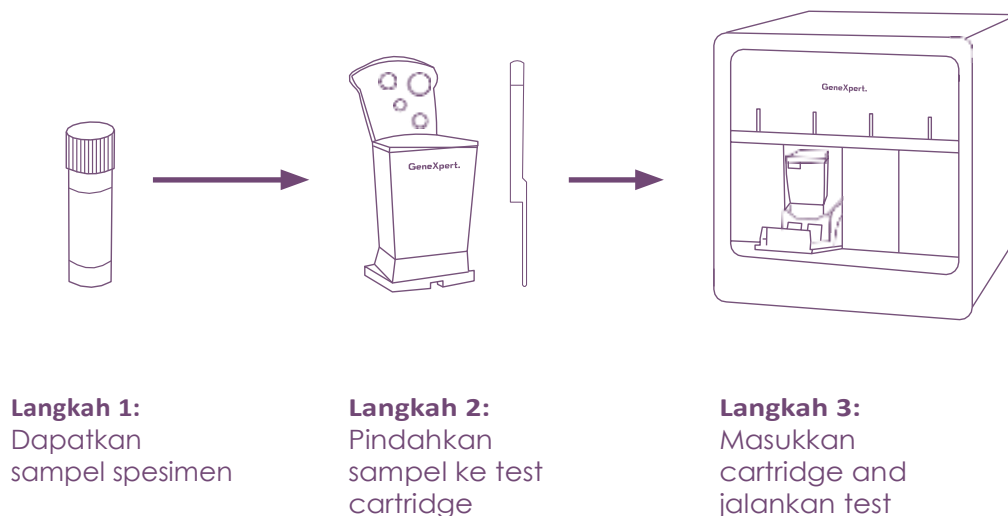
1.2.1.b Truenat MTB, MTB Plus, dan MTB-RIF Dx

Pada tahun 2020, WHO juga merekomendasikan Truenat MTB, MTB Plus, dan MTB-RIF Dx sebagai test TB awal dan resistansi rifampicin untuk semua orang yang sedang dievaluasi untuk TB pulmonal.⁵⁸ Persetujuan WHO untuk test Trueat telah memperkenalkan persaingan yang sangat dibutuhkan ke dalam pasar global untuk test cepat molekuler, yang belum ada sejak dirilisnya Xpert MTB/RIF pada tahun 2010. Test Truenat dirancang untuk digunakan untuk sistem kesehatan pada tingkat pusat mikroskopik, yang lebih dekat ke titik perawatan daripada laboratorium tingkat kabupaten dimana instrumen GeneXpert ditempatkan. Pengaturan tempat ini mungkin mengurangi ketergantungan pada sistem pengangkutan sampel, dengan demikian mengurangi waktu pengembalian hasil dan mangkir, yang mungkin meningkatkan hasil kesehatan untuk orang dengan TB.⁵⁹

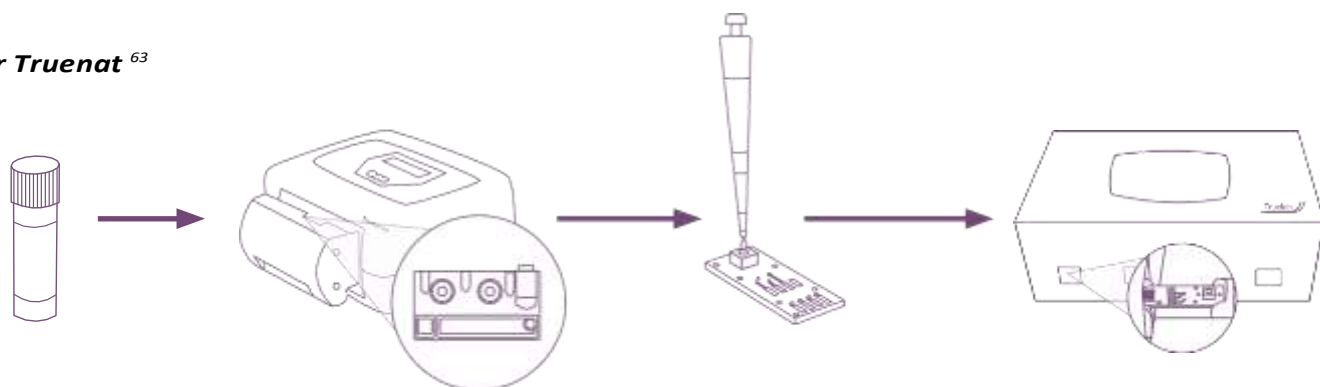
WHO menemukan sensitivitas dan spesifisitas dari test Truenat sebanding dengan test Xpert—mengakui bahwa karena Truenat masih baru, gambaran yang lebih lengkap mengenai kinerja test akan muncul ketika data baru sudah tersedia, termasuk akurasi untuk mendeteksi TB di antara anak-anak dan ODHA, begitu pula pada sampel ekstra pulmonal. Dibandingkan dengan Truenat MTB, Truenat MTB Plus menyertakan pemeriksaan tambahan yang meningkatkan sensitivitas dari test tersebut, yang—menunggu data kinerja tambahan—akan menjadikannya test yang sesuai untuk digunakan pada anak-anak dan ODHA dengan TB paucibacillary atau diseminata. Tidak seperti test Xpert yang menguji resistansi TB dan rifampicin secara bersamaan, Truenat menggunakan chip pengujian terpisah untuk resistansi TB dan rifampicin, yang diuji secara berurutan, dan juga membutuhkan seorang teknisi untuk melakukan pe-mipetan sampel (mikro-pipette) ke chip pengujian. Setelah mendapat hasil positif untuk TB, sampel yang sama dapat ditambahkan ke chip MTB-RIF Dx untuk pengujian resistansi rifampicin.

Test Truenat bersifat semi otomatis dan dilakukan menggunakan perangkat persiapan sampel Trueprep yang mengekstrak DNA dan alat PCR Truelab yang memproduksi hasilnya. Tidak seperti test Xpert yang sepenuhnya otomatis, test Truenat memerlukan beberapa langkah manual oleh teknisi terlatih, termasuk melakukan pemipetan sampel mikro dari perangkat Trueprep ke chip pengujian Truenat sebelum memasukkannya ke dalam perangkat Truelab. Instrumen Trueprep dan Truelab bertenaga baterai, beroperasi delapan jam sehari dengan sekali pengisian baterai, dan dapat dioperasikan tanpa AC pada suhu $\leq 40^{\circ}\text{C}$,⁶⁰ memungkinkannya untuk ditempatkan di pusat mikroskopik. Instrumen Truelab tersedia dalam pilihan 1-, 2-, dan 4- modul.⁶¹

Gambar 6: Alur kerja GeneXpert versus Truenat
Alur kerja GenXpert⁶²



Jalur Truenat⁶³



Langkah 1:
Dapatkan contoh Spesimen

Langkah 2:
Transfer sampel ke cartridge dan masukkan alat ekstraksi DNA

Langkah 3:
Sampel Micro-pipet dengan Ekstrak DNA untuk menguji Chip

Langkah 4:
Masukkan Chip kedalam alat PCR dan jalankan test

KOTAK 5: SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS DARI TEST XPERT PADA ORANG DAN ANAK-ANAK DENGAN TB EKSTRA PULMONAL

Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra memiliki sensitivitas dan spesifisitas berbeda-beda untuk TB ekstra pulmonal di antara orang dewasa. Dalam spesimen cairan serebrospinal, aspirasi kelenjar getah bening, biopsi kelenjar getah bening, cairan pleura, urin, cairan sinovial, cairan peritoneal, cairan perikardial, dan darah, sensitivitas Xpert MTB/RIF berkisar dari 50% untuk cairan pleura sampai 97% untuk cairan sinovial, dan spesifisitasnya berkisar dari 79% untuk biopsi kelenjar getah bening sampai 99% untuk cairan pleura. Pada spesimen cairan serebrospinal, aspirasi kelenjar getah bening, biopsi kelenjar getah bening, cairan pleura, urin, dan cairan sinovial, sensitivitas Xpert MTB/RIF Ultra berkisar dari 71% untuk cairan pleura sampai 100% untuk urin, dan spesifisitasnya juga berkisar dari 71% untuk cairan pleura sampai 100% untuk urin. Untuk pendeteksian resistansi rifampicin pada orang dewasa menggunakan spesimen ekstra pulmonal, WHO menemukan Xpert MTB/RIF 96% sensitif dan 99% spesifik, dan Xpert MTB/RIF Ultra 97% sensitif dan 99% spesifik.

Untuk penggunaan di antara anak-anak, yang biasanya memiliki TB paucibacillary yang sulit didiagnosa, Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra kurang sensitif pada dahak dan spesimen lain termasuk spesimen lambung, spesimen nasofaring, dan spesimen tinja. Sensitivitas Xpert MTB/RIF berkisar dari 46% untuk spesimen nasofaring sampai 73% untuk spesimen lambung, dengan spesifisitas berkisar dari 98% sampai 100% untuk semua jenis spesimen. Sensitivitas Xpert MTB/RIF Ultra berkisar dari 46% untuk spesimen nasofaring sampai 73% untuk dahak, dengan spesifisitas berkisar dari 97% sampai 98% untuk semua jenis spesimen. WHO juga mencatat manfaat tambahan dari melakukan dua test Xpert untuk membantu mendiagnosa TB pada anak-anak, menggunakan dua sampel apa saja yang tersedia, termasuk tinja. Untuk pendeteksian resistansi rifampicin pada anak-anak menggunakan dahak, WHO menemukan Xpert MTB/RIF 90% sensitif dan 98% spesifik.⁶⁴

1.2.2 Loop-mediated isothermal amplification (TB LAMP)

Table 4: Pengujian Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)

Test LAMP	Sensitivitas* (dahak)	Spesifisitas* (dahak) ⁶⁵	Biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO ⁶⁶
TB LAMP	78%	98%	□\$6 ⁶⁷	Eiken Chemical	TB LAMP mungkin bisa dipakai menggantikan test smear microscopy. Test molekuler cepat adalah test yang dianjurkan memulai test TB

* Microbiological reference standard (MRS) – Standar referensi Mikrobiologi

Pada tahun 2016, WHO juga merekomendasikan *loop-mediated isothermal amplification*, atau *TB LAMP*, sebagai test pengganti untuk mikroskopi smear. *TB LAMP* adalah test molekuler berbasis tabung reaksi yang sesuai untuk digunakan untuk sistem kesehatan di tingkat pusat mikroskopik. *TB LAMP* juga menargetkan sekuen DNA yang menunjukkan TB dan menggunakan teknik amplifikasi isothermal dengan perantara *loop/loop-mediated isothermal amplification* untuk menggandakan sekuen ini guna mendeteksinya dan memproduksi hasil. *TB LAMP* lebih murah—hanya US\$ 6 per test⁶⁸—daripada test cepat molekuler, dan hanya memerlukan waktu 40 menit untuk memproduksi hasil, namun test tersebut juga lebih rendah sensitivitasnya untuk mendeteksi TB yaitu: 78%. *TB LAMP* tidak dapat menguji resistansi rifamicin, dan oleh karenanya WHO hanya merekomendasikan penggunaan *TB LAMP* sebagai test untuk menggantikan test mikroskopis smear di wilayah yang rendah prevalensi TB yang resistan terhadap obat.⁶⁹ Mengingat rekomendasi WHO untuk menggunakan test cepat molekuler sebagai test awal untuk resistansi TB dan rifampicin untuk semua orang yang sedang dievaluasi untuk TB, penyerapan negara untuk *TB LAMP* tetap terbatas.

1.2.3 Tes Urine LAM untuk mendukung diagnosa TB cepat di antara ODHA

Table 5: Test LAM

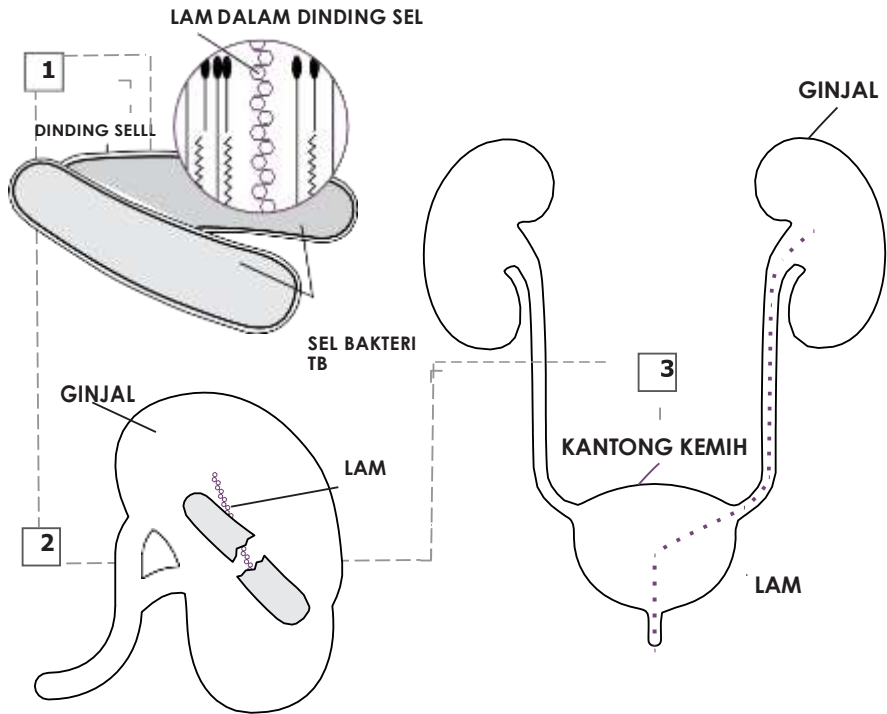
Test LAM	Sensitivitas ⁷⁰ (urine)	Spesifisitas* ⁷¹ (urine)	Biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO
Determine TB LAM Ag	56% 0–100 CD4 cells/mm ³ 25.3% 101–200 CD4 cells/mm ³	93.6% 0–100 CD4 cells/mm ³ 96.7% 101–200 CD4 cells/mm ³	\$3.50	Abbott (semula Alere)	Untuk penggunaan pada ODHA dengan (1) tanda dan gejala TB, (2) penyakit serius, atau (3) AIDS, dengan kurang dari 200 CD4 cells/mm ³ untuk pasien rawat inap, dan kurang dari 100 CD4 cells/mm ³ untuk pasien rawat jalan ⁷²
SILVAMP TB LAM	87.1% 0–100 CD4 cells/mm ³ 62.7% 101–200 CD4 cells/mm ³	80.5% 0–100 CD4 cells/mm ³ 95% 101–200 CD4 cells/mm ³	Tidak tersedia tersedia	Fujifilm	WHO diharapkan untuk meninjau SILVAMP TB LAM pada tahun 2021

* Microbiological reference standard (MRS)

Test urin **lipoarabinomannan (LAM)** adalah test TB cepat di titik perawatan untuk digunakan di antara ODHA. Test urin LAM adalah satu-satunya test TB di titik perawatan yang bebas instrumen, dan merupakan satu-satunya test TB yang terbukti mengurangi kematian.⁷³ Untuk ODHA yang datang untuk mengobati AIDS, melakukan test TB cepat dan segera memulai pengobatan bisa jadi masalah antara hidup atau mati. Test LAM menggunakan urin sebagai sampel, yang mudah didapatkan untuk ODHA dengan penyakit HIV lanjut, atau AIDS, yang seringkali mengalami kesulitan untuk menghasilkan dahak. Test urin LAM mendeteksi biomarker TB LAM, sebuah komponen dari bagian luar dinding bakteri TB. Banyak ODHA yang menderita TB diseminata, atau TB yang menyebar ke seluruh tubuh. Ketika bakteri TB dalam ginjal melepaskan LAM, ginjal mengeluarkan LAM ke dalam urin, yang merupakan cara ia dapat dideteksi (lihat Gambar 7: Mendeteksi LAM dalam urin).⁷⁴

LIPOARABINOMANNAN (LAM): komponen bagian luar dari dinding sel bakteri TB yaitu suatu biomarker yang menunjukkan keberadaan bakteri TB

Gambar 7: Mendeteksi LAM di urine



Diadaptasi dari Pedoman Aktifis untuk Uji Lam TAG Test⁷⁵

1.2.3.a Determine TB LAM Ag

Test *Determine TB LAM Ag* dari Abbott adalah test yang sederhana, berbasis kertas, **lateral-flow assay**—mirip dengan test kehamilan—yang dapat mendeteksi keberadaan LAM dalam urin hanya dalam waktu 25 menit. Sedikit urin dioleskan ke *strip* pengujian, dan hasilnya dapat ditentukan berdasarkan gradien garis yang muncul pada *strip*—dengan garis yang berwarna lebih gelap menunjukkan hasil yang positif. Test LAM dari Abbot murah, harganya hanya US\$ 3.50 per test,⁷⁶ dan telah terbukti hemat biaya untuk sistem kesehatan.⁷⁷ Test tersebut paling sensitif pada ODHA dengan AIDS, sensitivitas test meningkat seiring dengan penurunan jumlah sel CD4. Di antara orang yang hidup dengan HIV dengan tanda dan gejala TB terlepas dari jumlah sel CD4, test ini sekitar 52% sensitif pada pasien rawat inap, dan di antara orang yang hidup dengan HIV dengan AIDS (jumlah CD4 ≤ 200 cells/mm³), test ini sekitar 64% sensitif pada pasien rawat inap.⁷⁸

Pada tahun 2015, WHO merekomendasikan test LAM dari Abbot untuk “membantu dalam mendiagnosa” TB pada populasi terbatas ODHA dengan penyakit HIV tahap lanjut, atau AIDS.⁷⁹ Pada tahun 2019, WHO memperluas indikasi ini untuk menyertakan ODHA dengan (1) tanda dan gejala TB, (2) penyakit serius, atau (3) AIDS, dengan kurang dari 200 CD4 cells/mm³ untuk pasien rawat inap, dan kurang dari 100 CD4 cells/mm³ untuk pasien rawat jalan. Rekomendasi tahun 2019 secara eksplisit berlaku untuk orang dewasa, remaja, dan anak-anak yang hidup dengan HIV/AIDS. Dikombinasikan dengan test LAM, WHO merekomendasikan test cepat molekuler dengan *Xpert MTB/RIF Ultra* atau *Truenat MTB Plus* untuk mengkonfirmasi diagnosis TB dan meningkatkan **hasil test diagnostik** dari test-test tersebut,^{80,81} dan untuk menguji resistansi untuk rifampicin. Setelah mendapatkan hasil *LAM* yang positif, WHO merekomendasikan untuk segera memulai pengobatan sementara menunggu hasil test cepat molekuler.⁸²

LATERAL-FLOW ASSAY/TEST ALIRAN LATERAL: tes berbasis kertas yang mendeteksi keberadaan zat target dalam sampel cairan tanpa memerlukan peralatan khusus atau mahal

HASIL DIAGNOSTIK: kemungkinan tes atau kombinasi tes untuk memberikan informasi yang diperlukan guna menegakkan diagnosis

Uji LAM dari Abbott secara komersial telah tersedia sejak 2013 dan direkomendasikan oleh WHO sejak 2015, namun serapan test ini masih tetap terbatas. Negara-negara dengan beban TB dan HIV yang tinggi mengutip pembatasan anggaran sebagai hambatan utama untuk mengadopsi dan menerapkan uji LAM, bersama dengan “kurangnya data dan uji coba khusus negara, hambatan administratif seperti persetujuan dewan pengawas, kurangnya koordinasi antara program TB dan HIV Nasional, dan populasi pasien yang dirasa sedikit.”⁸³ “Lima tahun setelah WHO merekomendasikan penggunaan uji LAM, kurang dari 10 negara telah menerjemahkan kebijakan ke dalam praktik dengan meluncurkan LAM dalam program-program nasional mereka. Orang yang hidup dengan HIV/AIDS (ODHA) memiliki hak untuk mengakses test yang menyelamatkan nyawa ini. Kenyataan bahwa uji LAM sebagian besar masih belum tersedia merupakan pelanggaran hak-hak mereka dan hilangnya kesempatan untuk menyelamatkan nyawa.”⁸⁴

1.2.3.b SILVAMP TB LAM

Fujifilm, dengan dukungan dari FIND, telah mengembangkan SILVAMP TB LAM, uji LAM yang baru yang telah terbukti 30% lebih sensitif daripada uji LAM Abbott.⁸⁵ Ini meningkatkan hasil sensitivitas dari penggunaan teknologi yang mengikat partikel-partikel perak ke **antibodi** yang menempel ke **antigen** LAM untuk memperkuatnya. SILVAMP TB LAM dibuat dengan menggunakan bahan-bahan yang lebih mahal dan juga sedikit lebih rumit; yang membutuhkan 40 menit masa inkubasi dan langkah segera untuk memberikan hasil. Uji LAM dari Fujifilm belum tersedia secara komersial dan diharapkan akan ditinjau oleh WHO pada tahun 2021. Silvamp TB LAM dari Fujifilm harus memasuki pasar dengan harga yang sebanding dengan Determine TB LAM Ag dari Abbot, untuk memungkinkan penyerapan negara yang cepat dan penerapan test yang baru ini. Meskipun mungkin tergoda untuk menunggu Fujifilm dan yang lainnya untuk memberikan uji LAM yang lebih sensitif, uji LAM yang ada saat ini harus ditingkatkan dan diterapkan untuk meningkatkan diagnosis TB dan untuk mencegah penderitaan dan kematian yang dapat dihindari akibat TB di antara ODHA.

ANTIBODI: protein darah yang digunakan oleh sistem kekebalan untuk menetralkan patogen seperti bakteri

ANTIGEN: molekul atau komponen patogen seperti bakteri yang memicu respon imun

Untuk informasi lebih lanjut mengenai uji LAM, termasuk manfaat uji LAM, ketersediaannya di negara-negara dengan beban TB dan HIV yang tinggi, dan cara mengambil tindakan untuk meningkatkan penyerapan negara, lihat [TAG's An Activist's Guide to the LAM Test](#) and [The LAM Test Availability Dashboard](#) dari TAG.^{86,87}

1.2.4 Test Kerentanan Obat

Table 6: Test kerentanan obat

Test kerentanan obat	Sensitivitas* (dahak)	Spesifisitas* (dahak)	Biaya (USD) ⁸⁸	Produsen	Rekomendasi WHO
GenoType MTBDRplus Version 2.0	RIF: 98.2% INH: 95.4%	RIF: 97.8% INH: 98.8%	\$7.50	Hain	WHO merekomendasikan <i>line probe assays</i> <i>GenoType MTBDRplus Versi 2</i> , <i>GenoType MTBDRsl Versi 2</i> , dan <i>Genoscholar NTM+MDRTB II</i> sebagai tes awal untuk kerentanan obat, bukannya kultur cair ^{89,90}
GenoType MTBDRsl Version 2.0	FLQs: 100% AMK: 93.8% CAP: 86.2%	FLQs: 98.9% AMK: 98.5% CAP: 95.9% ⁹¹	\$7.50	Hain	
Genoscholar NTM+MDRTB II	RIF: 96.5% INH: 94.9%	RIF: 97.5% INH: 97.6%	\$16	Nipro	
BACTEC MGIT 960 system	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	Berbeda beda	BD	Kultur cair menggunakan <i>BACTEC MGIT 960 system</i> merupakan metoda pilihan untuk <i>phenotypic DST</i> ⁹²

Test kerentanan obat	Sensitivitas* (dahak)	Spesifisitas* (dahak)	biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO
Xpert MTB/XDR	INH: 83.3% MXF: 87.6–96.2% AMK: 70.7%	INH: 99.2% MXF: 94.3% AMK: 99.6% ⁹³	Belum tersedia	Cepheid	WHO diharapkan untuk meninjau Xpert MTB/XDR, RealTime MTB RIF/INH, BD MAX MDR-TB (RIF/INH), cobas MTB-RIF/INH, FluoroType MTBDR Versi 2.0, dan Genoscholar PZA TB II di akhir tahun 2020
RealTime MTB RIF/INH Resistance	RIF: 94.8% INH: 88.3%	RIF: 100% INH: 94.3% ⁹⁴	Belum tersedia	Abbott	
BD MAX MDR-TB (RIF/INH)	RIF: 90% INH: 82%	RIF: 95% INH: 100% ⁹⁵	Belum tersedia	BD	
cobas MTB-RIF/INH	RIF: 97.2% INH: 96.9%	RIF: 98.6% INH: 99.4% ⁹⁶	Belum tersedia	Roche	
FluoroType MTBDR Version 2.0	RIF: 98.9% INH: 91.7%	RIF: 100% INH: 100% ⁹⁷	Belum tersedia	Hain	
Genoscholar PZA TB II	PZA: 98.9%	PZA: 91.8% ⁹⁸	Belum tersedia	Nipro	

* Microbiological reference standard (MRS)- Standar referensi Mikrobiologi

Singkatan:
 AMK: amikacin BDQ: bedaquiline
 CAP: capreomycin CFZ: clofazimine
 DLM: delamanid FLQs: fluoroquinolones
 INH: isoniazid LZD: linezolid
 MXF: moxifloxacin PMD: pretomanid
 PZA: pyrazinamide RIF: rifampicin

Setelah bertahun-tahun pengobatan TB menggunakan obat yang sama, jenis bakteri TB yang resistan terhadap satu atau lebih obat TB telah muncul. TB yang resistan obat (DR-TB) memiliki berbagai profil, termasuk TB yang resistan terhadap rifampicin (RR-TB), TB yang resistan terhadap isoniazid (HR-TB), TB yang resistan terhadap banyak obat (MDR-TB), dan TB yang resistan terhadap obat secara ekstensif (XDR-TB). MDR-TB menunjukkan resistansi terhadap kedua **obat TB lini pertama** yaitu rifampicin dan isoniazid—obat TB yang paling kuat—dan mungkin termasuk resistansi terhadap fluoroquinolones **lini kedua**, moxifloxacin atau levofloxacin. XDR-TB menunjukkan resistansi terhadap keduanya, rifampicin dan isoniazid, resistansi terhadap fluoroquinolones, dan resistansi terhadap agen lini kedua yang dapat diinjeksikan, seperti amikacin. Regimen pengobatan DR-TB yang direkomendasikan saat ini, termasuk untuk XDR-TB, semuanya oral, dan WHO merekomendasikan agar negara-negara menghentikan penggunaan obat lini kedua yang dapat diinjeksikan karena efek sampingnya yang membahayakan, termasuk kehilangan pendengaran.⁹⁹

Lihat <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis/> dari TAG untuk informasi terkini mengenai regimen pengobatan DR-TB yang direkomendasikan WHO.¹⁰⁰

Setelah mendeteksi resistansi terhadap rifampicin setelah test cepat molekuler dengan test Xpert atau Truenat, test kerentanan obat yang komprehensif (DST) harus dimulai untuk menguji lebih lanjut resistansi obat. DST meliputi test molekuler dan *line probe assays (LPAs)* sehingga sekuen DNA target pada bakteri TB yang dihubungkan dengan resistansi terhadap obat-obatan tertentu. Itu juga termasuk kultur cair yang harus digunakan untuk obat TB yang baru seperti bedaquiline, delamanid, dan pretomanid serta obat TB yang digunakan kembali untuk pengobatan TB seperti linezolid dan clofazimine yang direkomendasikan oleh WHO untuk pengobatan TB MDR-TB dan XDR-TB. Obat-obatan ini adalah baru, atau baru di ditujukan untuk pengobatan TB, sekuen DNA target spesifik yang dikaitkan dengan resistansi terhadap obat-obatan ini belum teridentifikasi, oleh karena itu diperlukan DST **phenotypic**—dibandingkan **genotypic**-DST diperlukan.

OBAT TB LINI PERTAMA: obat-obatan yang digunakan untuk mengobati TB yang rentan terhadap obat (yaitu., rifampicin, isoniazid, ethambutol, dan pyrazinamide)

OBAT TB LINI KEDUA: obat-obatan yang digunakan untuk mengobati TB yang resistan terhadap obat-obatan lini pertama

PHENOTYPIC: pertumbuhan bakteri TB yang dapat diamati

GENOTYPIC: pendeteksian urutan DNA target sebagai penanda untuk TB atau pun resistansi terhadap obat TB

1.2.4.a Test cepat molekuler

Cepheid sedang mengembangkan kartrid Xpert MTB/XDR untuk digunakan dengan sistem GeneXpert. Xpert MTB/XDR dirancang untuk menjadi test lanjutan untuk Xpert MTB/RIF atau Xpert MTB/RIF Ultra dan untuk menguji resistansi terhadap isoniazid, moxifloxacin, ofloxacin, kanamycin, dan amikacin. Karena perubahan dalam regimen pengobatan yang direkomendasikan oleh WHO, bagaimanapun, ofloxacin dan kanamycin tidak lagi disertakan dalam regimen pengobatan TB, jadi DST untuk obat-obat ini tidak diperlukan lagi. Penggunaan Xpert MTB/XDR akan memerlukan peningkatan ke versi yang baru dari modul GeneXpert yang menggunakan format 10 warna dalam mempresentasikan hasil test; Xpert MTB/XDR tidak akan kompatibel dengan modul 6 warna yang lama. WHO diharapkan untuk meninjau Xpert MTB/XDR pada akhir tahun 2020.

1.2.4.b Test High-throughput molekular

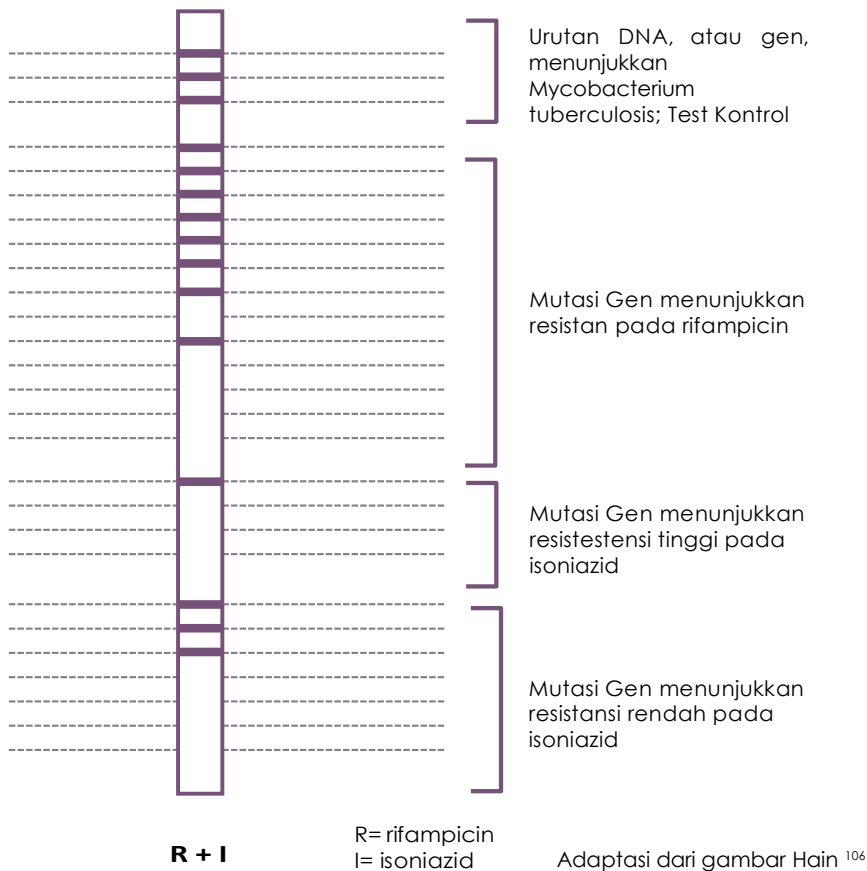
Test *High-throughput molekular* merupakan test molekular yang otomatis, sangat sensitif dan spesifik yang menggunakan teknologi reaksi rantai polimerase yang sama seperti test cepat molekuler Xpert dan Truenat. Walau demikian, test *high-throughput molekular* dijalankan pada instrumen yang dapat melakukan jumlah test yang jauh lebih besar sekaligus dan dirancang untuk ditempatkan di laboratorium sentral. Test *high-throughput molekular* saat ini tersedia untuk menguji resistansi terhadap rifampicin dan isoniazid termasuk *RealTime MTB RIF/INH* dari Abbot dan *cobas MTB-RIF/INH* dari Roche, yang dapat melakukan 96 pengujian sekaligus; *FluoroType MTBDR Versi 2* dari Hain, yang mampu melakukan sampai 95 pengujian sekaligus;¹⁰¹ dan *BD's BD MAX MDR-TB (RIF/INH)*, yang mampu melakukan 24 pengujian sekaligus—semuanya memberikan hasil dalam beberapa jam. Sementara masing-masing dari test ini sedang menuju evaluasi WHO, *RealTime MTB RIF/INH* dan *BD's BD MAX MDR-TB (RIF/INH)* dari Abbot telah ditinjau dan disetujui oleh panitia peninjau ahli untuk diagnostik (*Expert Review Panel for Diagnostics (ERPD)*), sebuah mekanisme persetujuan sementara dari Global Fund untuk memberantas AIDS, Tuberkulosis dan Malaria.¹⁰² Selain test kerentanan obat, produsen-produsen yang sama ini juga memasarkan test *high-throughput molekular* untuk mendeteksi TB. Akurasi, kecepatan dan kapasitas untuk menguji sampel dalam jumlah besar sekaligus merupakan keuntungan yang nyata dari test *high-throughput molekular*, namun penempatannya yang disentralisasi membuatnya tidak tersedia di tempat sebagian besar orang datang untuk mengobati TB. Sebagai tambahan, harga test-test ini—serta skema subsidi harga—belum diumumkan kepada publik.¹⁰³

1.2.4.c Line probe assays

Pada tahun 2016, WHO merekomendasikan penggunaan *line probe assay* (LPA) sebagai uji kerentanan awal untuk obat-obatan TB lini pertama dan kedua—daripada kultur cair—karena LPA sangat akurat dan memberikan hasil dengan cepat dalam satu hari—dibandingkan dengan sekitar dua atau enam minggu untuk uji kerentanan obat berbasis kultur. LPA mendeteksi sekuen DNA target yang dikaitkan dengan resistansi terhadap obat-obatan TB lini pertama dan beberapa yang lini kedua. *Line probe assay* yang direkomendasikan WHO mencakup *GenoType MTBDRplus Versi 2* dari Hain dan *Genoscholar NTM+MDR-TB II* dari Nipro yang menguji resistansi terhadap obat-obatan lini pertama rifampicin and isoniazid,¹⁰⁴ dan *GenoType MTBDRsl Versi 2* dari Hain yang menguji resistansi terhadap fluoroquinolones dan terhadap agen lini kedua yang dapat diinjeksikan, seperti amikacin.¹⁰⁵

Gambar 8: Mendeteksi resistansi obat menggunakan uji *line probe assays (LPA)*

Sebuah contoh dari GenoType MTBDRplus VER 2.0 LPA dari Hain mengindikasikan hasil positif untuk resistansi terhadap rifampicin dan isoniazid



Line probe assay adalah uji format terbuka berbasis laboratorium yang memerlukan sejumlah langkah manual untuk dilakukan oleh seorang teknisi laboratorium. LPA menggunakan teknologi reaksi rantai polimerase untuk menggandakan sekuen DNA target dalam uji tabung reaksi dan untuk memperkuatnya sehingga dapat dideteksi. Sekali DNA melalui sejumlah siklus amplifikasi yang cukup, strip LPA ditempatkan pada larutan yang dipenuhi dengan DNA yang diperkuat. Strip LPA memiliki beberapa *probe* untuk sekuen DNA target tertentu pada lokasi yang berbeda di sepanjang *strip* tersebut. Apabila sekuen DNA target ini ada dalam larutan, mereka akan mengikat ke *probe* dan membentuk pita berwarna pada strip, mengindikasikan hasil yang positif untuk resistansi terhadap obat TB tertentu. Sensitivitas LPA terbatas pada satu set sekuen DNA target yang menonjol yang dihubungkan dengan resistansi terhadap obat TB tertentu, jadi LPA tidak mendeteksi semua mutasi DNA yang mungkin berkontribusi terhadap resistansi.¹⁰⁷

1.2.4.d Kultur cair

Kultur cair—“standar emas” diagnosis TB—merupakan alat diagnostik TB yang esensial untuk laboratorium negara. Kultur cair merupakan satu bentuk uji kepekaan obat *phenotypic* (dengan menumbuhkan bakteri)—berbeda dengan uji kepekaan obat *genotypic* (dengan memperbanyak bakteri). Uji kerentanan obat berbasis kultur memerlukan pertumbuhan bakteri TB secara fisik dengan adanya zat obat murni. Apabila bakteri TB tumbuh meskipun ada obat, maka ini mengindikasikan hasil yang positif dari resistansi terhadap obat itu. Apabila bakteri TB tidak tumbuh, maka ini menunjukkan kerentanan TB terhadap obat itu. Kultur yang solid—sebuah metode menumbuhkan bakteri TB dari sampel zat seperti gelatin yang solid—lebih murah daripada kultur cair, tetapi membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mendapatkan hasil yaitu empat sampai delapan minggu. Kultur cair, di sisi lain, umumnya memberikan hasil Uji kerentanan obat dalam sekitar dua sampai enam minggu.

Sementara uji cepat seperti uji molekuler dan LPA direkomendasikan oleh WHO sebagai test awal untuk kerentanan TB terhadap obat-obatan TB lini pertama dan beberapa yang lini kedua, kultur cair direkomendasikan sebagai uji kerentanan awal untuk obat-obatan TB yang baru seperti bedaquiline, delamanid, dan pretomanid, serta obat-obatan yang digunakan kembali seperti linezolid dan clofazimine. Ini karena sekuen DNA target tertentu

yang dikaitkan dengan resistansi obat terhadap obat-obatan yang baru dan digunakan kembali namun belum teridentifikasi dan belum tersedia sebagai target untuk uji cepat dengan uji molekuler atau LPA. Untuk Uji kerentanan obat berbasis kultur, WHO merekomendasikan kultur cair menggunakan *BD's BACTEC MGIT 960 system* sebagai metode pilihan.¹⁰⁸ *BACTEC MGIT 960 system* dapat menampung 320 tabung kultur cair sekaligus dan dapat secara otomatis mengidentifikasi tabung yang mana yang positif dan tabung yang mana yang negatif untuk pertumbuhan bakteri TB. Zat obat yang murni harus diadakan untuk melakukan uji kerentanan berbasis kultur cair untuk obat-obatan yang baru maupun yang digunakan kembali.

KOTAK 6: SEKUENSING GENERASI BERIKUTNYA—UJI KEPEKAAN OBAT MASA DEPAN?

Tujuan uji kerentanan obat adalah untuk mengidentifikasi regimen pengobatan TB yang paling cocok dengan profil kerentanan obat dari jenis bakteri TB tertentu. Metode uji kerentanan yang tersedia saat ini dapat digabungkan untuk mencapai tujuan ini, namun bahkan di bawah kondisi yang ideal ini dibutuhkan sumber daya dan waktu yang signifikan—waktu yang tidak dimiliki banyak orang dengan TB-RO. Ketika seseorang tidak memberi respon terhadap regimen pengobatan TB karena resistansi obat, maka penyakit TB mereka akan terus berlanjut dan dapat mengembangkan peningkatan resistansi obat, yang menyebabkan penularan TB terus berlanjut dan penderitaan yang signifikan serta meningkatnya risiko kematian.

Sekuensing generasi berikutnya (SGB), yang mencakup sekuensing genom lengkap atau yang ditargetkan, menawarkan kemungkinan untuk secara akurat mengidentifikasi profil kerentanan obat yang lengkap dari satu jenis TB dalam satu atau dua hari. Penggunaan luas dari uji kerentanan obat sekuensing generasi berikutnya dapat menjadi alat yang mengubah permainan untuk secara cepat mengidentifikasi dan menerapkan regimen pengobatan TB yang optimal dan untuk meningkatkan hasil pengobatan untuk orang dengan TB-RO. Penyerapan sekuensing generasi berikutnya lambat dikarenakan biaya yang terlibat dalam peningkatan teknologi serta kebutuhan yang berkelanjutan untuk secara ekstensif memetakan genom TB dari seluruh dunia dan untuk mencocokkan sekuens DNA tertentu dengan resistansi phenotypic. Karena data genom TB menjadi lebih tersedia, dan sementara teknologi SGB menjadi semakin terjangkau, sekuensing generasi berikutnya akan menjadi alat yang sangat penting untuk mendiagnosa dan secara efektif mengobati TB-RO; bagaimanapun, informasi teknologi infrastruktur dan pelatihan yang signifikan akan diperlukan oleh negara-negara untuk menerapkan sekuensing generasi berikutnya.¹⁰⁹

1.3 Monitoring pengobatan

Table 7: Tests untuk monitoring pengobatan

Test untuk monitoring pengobatan	Sensitivitas*	Spesifisitas*	Biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO
Smear microscopy	50% (dahak)	98% ¹¹⁰ (dahak)	\$0.26 to \$10.50 ¹¹¹	Multiple	WHO merekomendasikan penggunaan smear microscopy and kulture, daripada microscopy saja, untuk monitoring pengobatan TB ¹¹²
BACTEC MGIT Kultur cair	100%	100%	\$16.88 ¹¹³	BD	
Kultur Padat	100%	100%	\$12.35 ¹¹⁴	Multiple	

* Microbiological reference standard (MRS) – Standar referensi Mikrobiologi

1.3.1 Mikroskopis smear dan kultur

Selama pengobatan untuk TB yang rentan obat atau resistan obat, penting sekali untuk memonitor secara dekat efektivitas dari regimen pengobatan, guna mengidentifikasi kegagalan pengobatan secepat mungkin supaya regimen pengobatan dapat disesuaikan apabila diperlukan. Saat yang paling penting dalam pengobatan TB adalah konversi sampel dari TB positif ke TB negatif, yang biasanya terjadi setelah dua atau tiga bulan pengobatan. Alat yang digunakan saat ini untuk memonitor pengobatan TB mencakup mikroskopis smear dan kultur. Uji cepat molekuler dan uji *genotypic* lainnya tidak dapat digunakan untuk memonitor pengobatan karena mereka tidak dapat membedakan antara basil TB yang hidup dan yang mati. Mikroskopis smear memberikan hasil secara cepat dalam bilangan menit akan tetapi kurang sensitif daripada kultur dalam mendeteksi keberadaan bakteri TB dalam sampel. Karena kepekaan kultur yang tinggi, konversi sampel dari kultur yang positif ke kultur yang negatif merupakan bukti paling penting mengenai kemanjuran pengobatan TB, meskipun itu memerlukan waktu dua sampai enam minggu untuk kultur membuah hasil. WHO merekomendasikan penggunaan keduanya, mikroskopis smear dan kultur dalam memonitor pengobatan TB.¹¹⁵ Penelitian sedang dilakukan untuk mengembangkan test yang baru dan lebih baik dalam memonitor pengobatan TB, namun tak satupun dari test ini yang mendekati komersialisasi. Sementara ini, mikroskopis smear harus terus digunakan sebagai alat untuk memonitor pengobatan dan belum bisa digantikan sepenuhnya (lihat Kotak 3: *Mengganti mikroskopis smear sebagai uji diagnostik TB awal*).

2. MENDIAGNOSA INFEKSI TB

Table 8: Test untuk Infeksi TB

Test untuk infeksi TB	Sensitivitas*	Spesifisitas*	Biaya (USD)	Produsen	Rekomendasi WHO
Test Tuberkulin kulit	70%	66% ¹¹⁶	\$0.08 to \$5.62 ¹¹⁷	Multiple	Baik test tuberkulin kulit (TST) atau interferon-gamma release assay (IGRA) bisa digunakan untuk test infeksi TB, tetapi ini bukan diminta dalam memulai TPT pada ODHA atau anak-anak yang kontak dengan orang dengan TB. ¹¹⁸
QuantiFERON-TB Gold Plus	85–100%	87–100% ¹¹⁹	\$15.90 ¹²⁰	Qiagen	
T-SPOT.TB	88–90%	88–92%	\$8.78 ¹²²	Oxford Immunotec	

* Akurasi berdasarkan estimasi; tidak ada standard "standard emas" dalam akurasi test Infeksi TB

Sekitar seperempat dari 7,8 milyar orang di dunia yang menderita infeksi TB yang tidak menular dan pada kebanyakan kasus tidak berkembang menjadi penyakit TB aktif. Orang dengan infeksi TB memiliki risiko seumur hidup sebesar 5 sampai 15% untuk mengembangkan penyakit TB aktif.¹²³ Untuk kontak dekat dari orang yang menderita TB aktif, dan untuk ODDHA, risiko ini jauh lebih tinggi.¹²⁴ Terapi pencegahan TB (TPT) direkomendasikan oleh WHO membantu mencegah perkembangan infeksi TB menjadi penyakit TB. Menguji infeksi TB dan menyaring TB aktif dapat membantu mengidentifikasi orang yang harus menerima TPT; namun, mendiagnosa infeksi TB bukanlah prasyarat untuk memulai terapi pencegahan TB, yang dapat dimulai secara langsung di populasi yang tinggi risiko, misalnya ODHA atau anak-anak yang merupakan kontak serumah dengan orang yang menderita TB aktif, dan orang yang TB-nya telah disingkirkan.¹²⁵ Penelitian sedang berlangsung untuk mengembangkan alat untuk mendeteksi tahapan di mana TB berkembang dari infeksi TB menjadi penyakit TB aktif, yang disebut dengan **TB yang baru mulai**. Meskipun beberapa *biomarker* yang menjanjikan untuk TB yang baru mulai ini telah diidentifikasi,¹²⁶ test untuk mendeteksi *biomarker* ini belum mendekati komersialisasi.

TB YANG BARU MULAI (INCIPIENT TB): tahapan dalam spektrum infeksi TB yang mengindikasikan perkembangan penyakit TB aktif

Lihat [An Activist's Guide to Rifapentine for the Treatment of TB Infection](#) dari TAG untuk informasi lebih lanjut mengenai infeksi TB dan TPT.¹²⁷

Alat untuk mendiagnosa infeksi TB yang ada sekarang mencakup test kulit tuberkulin yang terdiri dari **injeksi intradermal** pas di bawah kulit dan *interferon-gamma release assays (IGRA)* yang berbasis laboratorium dan memerlukan sampel darah. Kedua test mendeteksi respon kekebalan seseorang terhadap pengenalan antigen TB, yang secara langsung menunjukkan paparan terhadap bakteri TB di masa lalu. Kedua test ini memiliki sensitivitas yang lebih rendah pada anak-anak dan orang dengan sistem kekebalan yang dikompromikan, seperti ODHA. Tak satupun dari test ini yang mampu mendeteksi apakah infeksi TB akan berkembang menjadi penyakit TB aktif. Tak satupun dari test ini yang dapat membedakan antara infeksi TB dan penyakit TB aktif, jadi test-test ini tidak dapat digunakan untuk mendiagnosa TB aktif. Bagi mereka yang diuji positif terinfeksi TB aktif, pengevaluasian gejala dan rontgen dada mungkin diperlukan untuk menyaring orang dengan penyakit TB aktif sebelum memulai TPT. Tidak ada "standar emas" untuk akurasi test TB. Uji kepekaan dapat diperkirakan menurut persentase orang yang dites positif terinfeksi TB dan lanjut berkembang menjadi kultur TB yang dikonfirmasi aktif; test spesifisitas mungkin diperlukan menurut jumlah hasil positif palsu di antara populasi dengan risiko infeksi TB yang sangat rendah. Penyerapan dan penerapan test untuk infeksi TB oleh negara-negara dengan beban TB yang tinggi masih tetap terbatas, namun itu dapat ditingkatkan melalui penurunan harga dari test-test ini serta pengembangan test untuk infeksi TB yang lebih baik yang mudah untuk diterapkan pada titik perawatan dalam pengaturan kesehatan masyarakat.¹²⁸

2.1 Test kulit tuberkulin (TST)

Test kulit tuberkulin adalah bentuk test yang paling umum untuk infeksi TB secara global. Test-test ini murah dan sesuai untuk pengaturan sumber daya yang rendah. Test ini terdiri dari injeksi intradermal dari antigen tuberkulin pas di bawah kulit—biasanya di bawah lengan—dan penilaian setelah 48-72 jam untuk mengukur ukuran dari **indurasi**, atau jumlah pembengkakan pada tempat yang diinjeksi. Ukuran bengkak dikaitkan dengan kekuatan respon kekebalan dan mengindikasikan keberadaan antibodi untuk antigen tuberkulin. Karena beberapa antigen tuberkulin yang digunakan dalam test kulit tuberkulin sama dengan yang digunakan dalam vaksin TB Bacille Calmette-Guérin (BCG), test kulit tuberkulin mungkin mengindikasikan respon kekebalan di antara orang yang sebelumnya sudah menerima vaksin BCG yang tidak terinfeksi TB. Hasil positif palsu pada orang dengan vaksin BCG berkontribusi pada menurunnya spesifisitas dari test kulit tuberkulin. Test kulit lainnya seperti test kulit C-TB, yang mungkin akan segera tersedia di pasar global, menggunakan antigen TB yang tidak biasa bagi mereka yang menggunakan vaksin BCG, sehingga mengurangi hasil positif palsu dan meningkatkan spesifisitas dari test ini.¹²⁹ Semua test kulit untuk infeksi TB memerlukan kunjungan tindak lanjut kedua dengan ahli kesehatan dua atau tiga hari setelah menerima injeksi untuk menilai respon kekebalan.

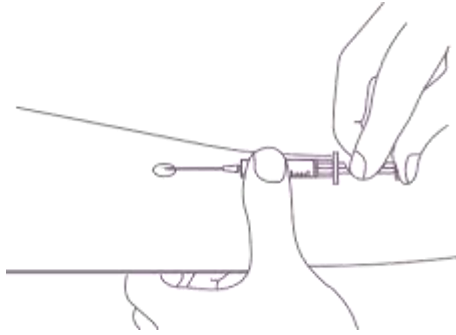
INJEKSI INTRADERMAL INJECTION: injeksi tepat dibawah permukaan kulit.

INDURASI: inflamasi atau bengkak yang membentuk benjolan yang dapat diukur

Figure 9: Prosedur test Tuberkulin kulit

LANGKAH 1:

Injeksi Intradermal Antigen Tuberkulin



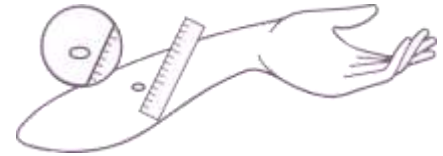
LANGKAH 2:

Tunggu 48-72 jam



LANGKAH 3:

Ukur diameter indurasi dari injeksi dan interpretasikan hasilnya



2.2 Interferon-gamma release assays (IGRA)

Uji pelepasan interferon gama/Interferon-gamma release assays (IGRA) adalah test infeksi TB yang lebih mahal daripada test kulit tuberkulin dan memerlukan infrastruktur laboratorium yang substansial. IGRA berbasis laboratorium dan menguji sampel darah untuk respon kekebalan terhadap antigen TB. Antigen TB yang digunakan oleh IGRA tidak umum untuk vaksin BCG, jadi spesifisitas dari IGRA tidak terpengaruh oleh vaksin BCG sebelumnya. IGRA mendeteksi dan mengukur jumlah protein interferon gamma dari sel darah putih selama respon imun terhadap antigen TB. Pelepasan protein interferon gamma merupakan aspek yang relatif spesifik dari respon imun terhadap antigen TB. IGRA dapat memproduksi hasil dalam satu hari dan memiliki kepekaan dan spesifisitas untuk infeksi TB yang dapat dibandingkan dengan test kulit tuberkulin,¹³⁰ tetapi karena mereka memerlukan infrastruktur laboratorium yang substansial, IGRA kurang umum digunakan di negara-negara yang berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan dengan test kulit tuberkulin. WHO merekomendasikan dua IGRA yang tersedia secara komersial yaitu: QuantiFERON-TB Gold Plus—yang menggantikan versi sebelumnya QuantiFERON Gold In-Tube—yang diproduksi oleh Qiagen dan T-SPOT.TB, yang diproduksi oleh Oxford Immunotec.¹³¹

3. MENYADARI HAK PADA ILMU PENGETAHUAN UNTUK TEST DIAGNOSTIK

Di bawah hak atas ilmu pengetahuan, semua orang yang berisiko TB memiliki hak atas uji diagnostik TB yang berkualitas. Namun, untuk menyadari hak ini dalam praktiknya, diperlukan identifikasi **hambatan sistemik** yang menghalangi akses ke uji diagnostik TB yang berkualitas dan mengembangkan inisiatif advokasi untuk mengatasi dan menyingkirkannya. Pada tingkat masyarakat, hambatan sistemik termasuk pendanaan tidak mencukupi, kemauan politik tidak memadai dan pengaruh pasar tidak memadai. Pada tingkat individu, hambatan seperti ini termasuk stigma sosial yang luas berkaitan dengan TB, ketidak-efisienan sistem kesehatan menyebabkan penundaan panjang diagnosis TB, dan **biaya katastrofik** yang berkaitan dengan diagnosis TB untuk orang dengan TB. Hambatan-hambatan sistemik ini berhubungan dekat, dan sangat penting bagi aktivis TB untuk bekerjasama dalam solidaritas pada semua tingkatan untuk mengatasi hambatan ini. Aktivis TB harus menjelaskan pada pemerintah negara, donor global, dan perusahaan diagnostik bahwa kita tidak akan menerima apapun yang kurang dari standar tertinggi untuk perawatan dan uji diagnostik TB dan kita akan terus meng-advokasi dengan cara yang lebih efektif dan transformatif sampai kita mencapai hal ini.

HAMBATAN SISTEMIK:
hambatan yang dibentuk dalam struktur dan institusi masyarakat

BIAYA KATASTROFIK:
biaya perawatan kesehatan yang menyebabkan beban finansial yang luar biasa besar pada individu dan keluarga

3.1 Penetapan harga yang adil untuk alat diagnostik TB

Uji diagnostik TB harus gratis untuk semua orang yang berisiko TB. Orang yang sedang dievaluasi untuk TB tidak boleh menghadapi kesulitan finansial ketika meng-akses uji diagnostik TB yang berkualitas. Agar negara-negara menyediakan uji diagnostik TB gratis sesuai dengan rekomendasi WHO, harga alat diagnostik TB harus adil, supaya alat-alat ini dapat sepenuhnya ditanggung oleh program nasional atau skema asuransi kesehatan pemerintah.

Penetapan harga adil artinya alat-alat ini harus diberi harga sesuai dengan **harga pokok penjualan (HPP)** mereka, yang merupakan jumlah biaya yang dikeluarkan produsen untuk memproduksi setiap alat diagnostik. Penetapan harga berdasarkan volume juga harus diterapkan, supaya ketika volumen penjualan meningkat—dan menghasilkan efisiensi produksi yang mengurangi HPP—maka harga alat akan turun. Sebagai tambahan, penetapan harga harus mencerminkan investasi publik dan filantropi dalam penelitian dan pengembangan (Litbang) dan peluncuran alat diagnostik TB, untuk memastikan bahwa publik tidak membayar dua kali untuk alat-alat ini. Guna memastikan bahwa penetapan harga adil, biaya HPP dan Litbang serta investasi publik dan filantropi harus dibuat transparan. Poin data ini adalah informasi kesehatan publik dan bukanlah “rahasia dagang.” Kampanye saatnya untuk \$ 5 yang dipimpin oleh masyarakat sipil, sebagai contoh, sedang menyerukan kepada Cepheid untuk menurunkan harga test Xpert menjadi \$ 5, untuk mendukung negara-negara dalam meningkatkan skala test cepat molekuler sebagai test TB awal untuk semua (lihat Kotak 8: *Kampanye saatnya untuk \$ 5*).¹³⁶ Perusahaan diagnostik memiliki tanggung jawab untuk bekerja dengan negara-negara untuk mencapai penetapan harga adil untuk test diagnostik TB, guna memungkinkan negara-negara dalam memenuhi tanggung jawab hak azasi manusia di bawah hak atas ilmu pengetahuan dan hak atas kesehatan.

HARGA POKOK

PENJUALAN: biaya pembuatan sebuah produk, yang termasuk bahan baku, tenaga kerja, biaya overhead, dan royalti kekayaan intelektual

RAHASIA DAGANG: sejenis kekayaan intelektual yang terdiri dari informasi rahasia yang memberikan keunggulan kompetitif bagi sebuah bisnis

KOTAK 7: TEST DIAGNOSTIK TB DALAM KONTEKS COVID-19

Sebelum dimulainya pandemi COVID-19, diagnosis TB adalah aspek yang paling menantang dari perawatan TB berjenjang. Pada tahun 2018, 3 juta orang—atau 30 persen orang dengan TB—apakah tidak didiagnosis atau tidak dilaporkan terdiagnosis TB.¹³² Ini sebagian dikarenakan banyak program negara terus mengandalkan mikroskopis smear sebagai uji TB awal, meskipun kepekaannya rendah dan rekomendasi WHO untuk menggunakan test cepat molekuler yang lebih sensitif sebagai test TB awal. Sebelum COVID-19, banyak orang dengan TB memerlukan sampai delapan minggu untuk menerima diagnosis TB, dan pada konteks COVID-19, penundaan ini telah diperpanjang, menyebabkan orang-orang dengan TB yang berkembang ke tahap lebih lanjut dari penyakit itu dan meningkatkan risiko penularan TB.¹³³

Dalam tanggapan yang mendesak terhadap pandemi COVID-19, banyak laboratorium TB yang telah mengalihkan fokus mereka kepada COVID-19 dan menjauh dari TB, dan banyak instrumen pengujian TB seperti GeneXpert sepertinya digunakan untuk menguji COVID-19, yang mungkin menyebabkan berkurangnya kapasitas untuk menguji TB dan penyakit lainnya. Sementara itu, perusahaan-perusahaan diagnostik telah mengubah jalur produksi mereka untuk memproduksi lebih banyak test COVID-19, sehingga mengurangi produksi untuk test TB. Sebagai tambahan, banyak pemberi dana dan peneliti—dalam tanggapan mendesak mereka untuk menanggapi pandemi—telah mengarahkan sumber daya dan upaya yang signifikan untuk menanggapi COVID-19, seringkali dengan mengorbankan investasi dan penelitian yang sedang berjalan untuk mengembangkan test TB yang baru dan lebih baik.¹³⁴

Pemangku kepentingan TB tidak boleh meninggalkan TB dalam konteks COVID-19; sebaliknya:

- pemerintah harus mempertahankan layanan test TB rutin bahkan ketika memperluas layanan untuk memenuhi uji COVID-19;
- donor tidak boleh mengalihkan pendanaan dari TB ke COVID-19—mengakui bahwa TB sudah sangat kekurangan dana—dan sebaliknya harus memperluas sumber daya secara keseluruhan
- perusahaan-perusahaan diagnostik tidak boleh menurunkan prioritas produksi test untuk TB dan penyakit kemiskinan lainnya untuk uji COVID-19 yang lebih menguntungkan;
- peneliti tidak boleh meninggalkan penelitian TB demi penelitian COVID-19 dan harus membangun di atas kemajuan yang ada yang dibuat untuk memastikan perkembangan yang kokoh dari diagnostik TB yang baru; dan
- aktivis harus melipatgandakan upaya untuk mengadvokasikan akses ke uji diagnostik TB dan meminta pertanggungjawaban semua pemangku kepentingan untuk mempertahankan komitmen mereka terhadap TB.¹³⁵

3.2 Penyerapan dan penerapan negara untuk alat diagnostik TB berkualitas

Di bawah pasal 15 dari Perjanjian Internasional mengenai Hak Azasi Ekonomi, Sosial dan Budaya, negara-negara wajib memenuhi hak atas ilmu pengetahuan bagi orang yang berisiko TB dengan memastikan bahwa mereka memiliki akses ke uji diagnostik TB berkualitas.¹⁴³ Namun, banyak pemerintah negara, telah gagal untuk sepenuhnya meningkatkan skala dan memastikan akses ke alat diagnostik TB sesuai dengan rekomendasi WHO, gagal dalam memenuhi kewajiban hak azasi mereka di bawah hak atas ilmu pengetahuan. Sejak tahun 2013, WHO telah merekomendasikan Xpert MTB/RIF sebagai test TB awal untuk semua orang yang berisiko TB; tetapi saat ini, di tahun 2020, mikroskopis smear—dengan sensitivitasnya yang lebih rendah—terus digunakan sebagai test TB awal oleh banyak negara. Standar perawatan TB memerlukan uji kerentanan obat segera untuk secara komprehensif menginformasikan regimen pengobatan yang optimal, namun pada tahun 2018, hanya sekitar 50% orang yang didiagnosa dengan TB menerima uji kerentanan obat untuk resistansi rifampicin,¹⁴⁴ apalagi uji kerentanan obat untuk obat-obatan lini pertama dan kedua lainnya.

Pemerintah negara harus meningkatkan pendanaan kesehatan dalam negeri dan anggaran TB, berinvestasi yang cukup dalam memperkuat sistem kesehatan—termasuk infrastruktur dan kapasitas laboratorium—dan sepenuhnya meningkatkan skala dan menerapkan alat diagnostik TB yang berkualitas. Negara-negara juga harus memperbarui kebijakan program TB dan HIV nasional dan pedoman penerapan yang sesuai dengan rekomendasi WHO yang baru; memastikan bahwa skrining dan test diagnostik TB diterapkan dan diintegrasikan di semua tingkatan sistem kesehatan dan termasuk dalam penyediaan baik perawatan aktif maupun pasif; dan mengadakan pelatihan pekerja kesehatan di seluruh negeri untuk penerapan alat diagnostik TB dan algoritma diagnostik yang baru. Donor global juga memiliki tanggung jawab untuk meningkatkan pendanaan dalam mendukung negara-negara untuk menguatkan sistem kesehatan dan laboratorium, dan untuk pengadaan alat diagnostik TB dalam skala besar. Contohnya, untuk memastikan bahwa dana donor digunakan untuk mendukung penyerapan negara untuk alat diagnostik TB yang direkomendasikan WHO, selama beberapa tahun terakhir aktivis masyarakat sipil mengadvokasi untuk uji LAM bagi ODHA agar disertakan dalam *U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)* dan *Country Operational Plans (COPs)*. Setelah advokasi ini, jumlah negara yang menyertakan uji LAM dalam COPs mereka meningkat dua kali lipat dari enam negara di tahun 2018 menjadi 12 negara di tahun 2019, namun keseluruhan penyerapan dari pengujian LAM tetap rendah.¹⁴⁵

3.3 Akses ke alat diagnostik TB yang baru dan lebih baik

Menyadari hak atas ilmu pengetahuan untuk test diagnostik TB juga memerlukan investasi yang signifikan dalam penelitian dan pengembangan alat yang baru dan lebih baik sesuai dengan target profil produk WHO, yang menetapkan penggunaan kasus ideal dan karakteristik alat yang diperlukan untuk menutup kesenjangan diagnostik TB dan mengakhiri TB. Sebagai contoh, perangkat diagnostik yang ada saat ini tidak memiliki test diagnosis TB di titik perawatan yang cepat, akurat, murah, dan bebas instrumen; tidak ada test untuk mendeteksi perkembangan infeksi ke penyakit TB aktif; dan tidak ada uji diagnostik yang sangat akurat untuk ODHA dan anak-anak. Mengatasi dan mengisi kesenjangan perangkat diagnostik TB saat ini memerlukan lebih banyak investasi dalam Litbang TB oleh pemerintah negara, donor global, dan perusahaan diagnostik.¹⁴⁶ Ini juga membutuhkan keterlibatan masyarakat dalam pengembangan alat diagnostik TB yang baru. Pengembang dan produsen diagnostik harus mengundang keterlibatan seperti ini pada tahap awal pengembangan alat yang baru, agar masyarakat dapat secara bermakna menginformasikan pertimbangan rancangan dan akses yang kritis dan memastikan bahwa alat diagnostik TB yang baru akan memenuhi kebutuhan masyarakat yang terdampak TB.

KOTAK 8: KAMPANYE SAATNYA UNTUK \$ 5

Pada tahun 2011, perusahaan diagnostik Cepheid bermitra dengan FIND untuk mengembangkan program penetapan harga konsesi negara berkembang yang bebannya tinggi, menetapkan harga test TB MTB/RIF-nya sebesar \$16,86.¹³⁷ Mengakui sifat test cepat molekuler untuk TB yang mengubah permainan, pada tahun 2012, Unitaid, pemerintah Amerika Serikat, dan Yayasan Bill & Melinda Gates membayar Cepheid \$ 11,1 juta untuk “membeli” harga test tersebut menjadi \$ 9,98 selama 10 tahun, sampai 2022. Bahkan harga ini terlalu tinggi untuk banyak negara, yang tidak mampu untuk sepenuhnya meningkatkan skala Xpert MTB/TIF sebagai uji TB awal untuk semua seperti yang direkomendasikan WHO (lihat Kotak 3: Mengganti mikroskopis smear sebagai uji diagnostik TB awal). Meskipun volume penjualan tahunan Cepheid meningkat dari di bawah 2 juta test pada tahun 2012 menjadi hampir 12 juta test pada tahun 2018¹³⁸—yang menyebabkan efisiensi produksi yang substansial dan biaya produksi yang lebih rendah—namun harga test TB Xpert tidak diturunkan.

Pada tahun 2019, kampanye Saatnya untuk \$ 5 yang dipimpin oleh masyarakat sipil dibentuk untuk menuntut Cepheid menurunkan harga test Xpert untuk TB dan penyakit lainnya menjadi US\$ 5, sudah termasuk biaya layanan dan pemeliharaan.¹³⁹ Harga target ini diinformasikan oleh sebuah analisis biaya pokok penjualan (HPP) yang independen, yang menemukan bahwa Cepheid hanya membutuhkan biaya antara US\$ 2,95 sampai US\$ 4,64 untuk memproduksi setiap test Xpert TB.¹⁴⁰ Analisis itu juga menemukan bahwa efisiensi produksi yang dicapai Cepheid melalui produksi uji TB yang diperluas juga berlaku untuk untuk test penyakit lainnya, seperti hepatitis C serta infeksi menular seksual (IMS) lainnya. Sebagai tambahan, pengembangan teknologi GeneXpert dan peluncuran global test Xpert MTB/RIF dimungkinkan melalui lebih dari US\$ 160 juta pendanaan publik dari pemerintah Amerika Serikat,¹⁴¹ belum lagi besarnya jumlah pendanaan publik dan filantropi yang digunakan untuk pengadaan dan peningkatan instrumen test GeneXpert dan Xpert MTB/RIF di negara-negara yang tinggi beban TB selama dekade yang lalu.

Kampanye Saatnya untuk \$ 5 telah berkorespondensi dengan Cepheid melalui serangkaian surat terbuka, di mana para penandatangan masyarakat sipil merinci tuntutan mereka untuk harga \$ 5 yang mencakup semua untuk semua test Xpert dan untuk transparansi harga pokok penjualan (HPP). Cepheid memberi tanggapan bahwa perusahaan tidak setuju dengan temuan analisis HPP independen, namun perusahaan itu tidak dapat membagikan harga pokok penjualan yang sesungguhnya karena ini adalah informasi bisnis yang “sensitif” dan “kompetitif”.¹⁴² Tidak dapat diterima bahwa Cepheid terus meraup keuntungan besar dari penjualan test Xpert sementara orang dengan TB memiliki akses terbatas untuk test yang didanai publik ini oleh karena harganya yang tinggi. Kampanye Saatnya untuk \$ 5 terus mengeskalsasiuntutannya untuk HPP yang transparan dan penetapan harga yang adil dari test Xpert untuk TB dan penyakit lainnya. Untuk informasi lebih lanjut mengenai cara untuk terlibat dengan kampanye ini, silahkan hubungi Petugas Proyek TB TAG, David Branigan di david.branigan@treatmentactiongroup.org.

4. MENGAMBIL TINDAKAN: MEMINTA PERTANGGUNGJAWABAN DAN TINDAKAN

Pedoman Aktivistis ini menyediakan informasi mengenai penggunaan alat diagnostik TB yang optimal dan cara alat-alat ini harus diimplementasikan dalam sistem kesehatan untuk menyadari standar perawatan tertinggi untuk diagnosis TB. Ini juga menyoroti kesenjangan yang kritis dalam penyerapan dan penerapan alat diagnostik TB dan mengidentifikasi hambatan yang membatasi akses ke test diagnostik TB yang berkualitas. Menyingkirkan hambatan-hambatan ini untuk mengakses dan menutup kesenjangan diagnostik memerlukan akuntabilitas dan tindakan dari pemerintah negara, donor global dan perusahaan diagnostik. Aktivistis dapat menuntut ini dengan:

1

Meminta pemerintah negara untuk :

- meningkatkan pendanaan untuk penelitian dan pengembangan (Litbang) TB untuk memenuhi atau melampaui pembagian yang adil dari target pendanaan,¹⁴⁷ dan menyertakan kondisi harga pokok penjualan (HPP) yang transparan dan penetapan harga yang adil—yang mencerminkan HPP, volume, dan investasi publik dan filantropi—sebagai bagian dari seluruh perjanjian pendanaan Litbang dengan pengembang diagnostik TB;
- meningkatkan pendanaan dalam negeri untuk kesehatan dan memperluas anggaran TB agar cukup berinvestasi dalam memperkuat sistem kesehatan nasional—termasuk infrastruktur dan kapasitas laboratorium—dan sepenuhnya meningkatkan skala dan menerapkan alat diagnostik TB yang berkualitas sesuai dengan rekomendasi WHO sambil terlibat dalam pengadaan bersama dengan negara-negara lainnya dan donor global untuk mengamankan alat diagnostik TB dengan harga yang serendah mungkin melalui berbagi volume; dan
- memperbarui kebijakan program TB dan HIV nasional dan menerapkan pedoman sesuai dengan rekomendasi WHO yang baru, dan menegakkan rencana-rencana yang jelas untuk pengenalan yang cepat, peningkatan skala, dan penerapan alat diagnostik TB dan algoritma yang direkomendasikan WHO, termasuk melalui pelatihan pekerja kesehatan dan teknisi laboratorium di seluruh negeri dalam penggunaan alat dan teknologi diagnostik yang baru.

2

Meminta untuk Donor Global untuk :

- meningkatkan pendanaan untuk Litbang dari alat diagnostik TB yang baru, dan termasuk komitmen akses yang mengikat yang membutuhkan transparansi HPP dan penetapan harga yang adil sebagai syarat pendanaan Litbang;
- meningkatkan dukungan pendanaan untuk negara-negara untuk berinvestasi dalam pengenalan, peningkatan skala penuh, dan penerapan alat diagnostik TB yang berkualitas sesuai dengan rekomendasi WHO; dan
- berkoordinasi bersama dan dengan negara-negara untuk menerapkan kekuatan pengadaan kolektif dan pengaruh untuk menegosiasikan harga yang lebih rendah untuk alat diagnostik TB yang mencerminkan HPP, volume, dan pendanaan publik dan filantropi, dan berinvestasi dalam membangun pengetahuan dan kapasitas regional dan negara—termasuk melalui transfer teknologi—untuk pembuatan diagnostik generik.

3

Meminta perusahaan diagnostik untuk:

- berinvestasi dalam Litbang alat diagnostik TB yang baru sejalan dengan profil produk target WHO dan melibatkan masyarakat—termasuk Badan Penasehat Masyarakat (BPM)—untuk menginformasikan pertimbangan rancangan dan akses pada tahap awal pengembangan alat-alat baru ini;
- berkomitmen terhadap transparansi dan struktur penetapan harga yang adil dan bekerjasama dengan pemerintah, donor global dan aktor lainnya untuk mengembangkan harga yang secara transparan mencerminkan HPP, volume, dan investasi publik dan filantropi; dan
- memastikan bahwa alat diagnostik TB yang baru dapat diakses di semua negara dengan beban TB yang tinggi, sehingga rencana layanan dan pemeliharaan—jika berlaku—efektif dan diberi harga yang adil dan terjangkau, dan bahwa kapasitas produksi yang memadai tersedia untuk mencapai volume yang sepenuhnya memenuhi kebutuhan pasokan dan harga dari semua negara dengan beban TB yang tinggi.

REFERENSI

1. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). Geneva: Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights; 2020. <https://undocs.org/E/C.12/GC/25>.
2. World Health Organization. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/medical_devices/publications/EDL_2_0_Standalone.pdf?ua=1.
3. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing. TAGline. 2020 May; 28:1. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/05/tagline_05_2020_right_to_quality_tb_diagnostic_testing.pdf.
4. Global Coalition of TB Activists. How to protect ourselves from TB: about TB preventive treatment. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2020. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2020/03/How-to-Protect-Ourselves-from-TB-.pdf?v=7d31e0da1ab9>.
5. Global Coalition of TB Activists. Women & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2018/06/Women-and-Stigma-Full-Book.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
6. Global Coalition of TB Activists. Men & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/MenStigma_ebook.pdf?v=7d31e0da1ab9.
7. Global Coalition of TB Activists. Childhood TB & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/Book-Childhood-TB-and-Stigma.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
9. Ibid.
10. Ibid.
11. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1.
12. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>.
13. Ibid.
14. Harris M, Qi A, Jeagal L, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of artificial intelligence-based computer programs to analyze chest x-rays for pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2019 Sep 3; 14(9):e0221339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221339>.
15. Stop TB Partnership and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). AI4HLTH website. (cited 2020 June 22). <https://www.ai4hlth.org/product-profiles/Delft-Imaging>.
16. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, et al. Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India. Sci Rep. 2020 Jan 14; 10(1):210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3>.
17. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
18. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis.
19. Ibid.
20. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1.
21. Ibid.
22. Stop TB Partnership and FIND. AI4HLTH website.
23. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
24. World Health Organization. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO_HTM_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1.
25. World Health Organization. Development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>.
26. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report. Geneva: World Health Organization; 2009. <http://www.stoptb.org/wg/qli/assets/documents/EGM%20Report%20on%20Microscopy%20Methods%20FINAL%20November%202009.pdf>.
27. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization; 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf?sequence=1.
28. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; 2019. <https://msfaccess.org/time-for-5>.

29. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng_.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
30. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>.
31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
32. England K, Masini T, Fajardo E. Detecting tuberculosis: rapid tools but slow progress. Public Health Action. 2019 Sep 21; 9(3):80–3. <https://doi.org/10.5588/pha.19.0013>.
33. Piatek AS, Wells WA, Shen KC, Colvin CE. Realizing the "40 by 2022" commitment from the United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis: what will it take to meet rapid diagnostic testing needs? Global Health: Science and Practice. 2019 Dec; 7(4):551–63. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-19-00244>.
34. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) [Internet]. GeneXpert negotiated prices. (cited 2020 June 23). <https://www.finddx.org/harga/genexpert/>.
35. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
36. Ibid.
37. Ibid.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
39. Ibid.
40. Deborggraeve, Stijn (MSF Access Campaign, Brussels, Belgium). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2020 February 25.
41. Ibid.
42. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
43. Primer Design [Internet]. Beginner's Guide to Real-Time PCR. (cited 2020 June 6). http://www.primerdesign.co.uk/assets/files/beginners_guide_to_real_time_pcr.pdf.
44. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective. BMC Health Serv Res. 2020 March; 20, 162. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4997-x>.
45. Albert H, Purcell R, Wang YY, et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. PLoS One. 2020 Jun 3; 15(6): e0233620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233620>.
46. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
47. The South African Medical Research Council (SAMRC) and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (Press Release). FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. 2018 March 23. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2018/03/PRESS-RELEASE-paediatric-TB_SPK_FINAL.pdf.
48. KNCV Tuberculosis Foundation [Internet]. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. 2020 Jan 28 (cited 2020 June 23). <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
49. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
50. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
52. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jul 28; 392(10144):292–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
53. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
54. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. Lancet Respir Med. 2020 Feb 14; 8(4):368–82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30370-4).
55. Cepheid [Internet]. GeneXpert Systems. (cited 2020 June 7). https://www.cepheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System.

56. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1.
57. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective.
58. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
59. Lee DJ, Kumarasamy N, Resch SC, et al. Rapid, point-of-care diagnosis of tuberculosis with novel Truenat assay: cost-effectiveness analysis for India's public sector. PLoS One. 2019 Jul 2; 14(7):e0218890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218890>.
60. Stop TB Partnership. Practical considerations for implementation of Truenat. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>.
61. Molbio [Internet]. Our products. (cited 2020 June 7). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
62. Cepheid [Internet]. Simplified workflows for better outcomes. (cited 2020 July 6). https://www.cepheid.com/en_US/impact/simplified-workflow-connectivity.
63. Molbio [Internet]. Home. (cited 2020 July 6). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
64. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
65. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>.
66. Ibid.
67. Stop TB Partnership Global Drug Facility. LOOPAMP (LAMP) test technical information note. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/LAMP_info_note.pdf.
68. Ibid.
69. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.
70. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. PLoS Medicine. 2020 May 1; 17(5): e1003113. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003113>.
71. Ibid.
72. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019). Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
73. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19; 387(10024):187–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
74. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016 Mar; 110(3):180–5. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
75. Almeida A. An activist's guide to the LAM test. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/activists_guide_tb_lam.pdf.
76. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
77. Yakhelef N, Audibert M, Ferlazzo G, et al. Cost-effectiveness of diagnostic algorithms including lateral-flow urine lipoarabinomannan for HIV-positive patients with symptoms of tuberculosis. PLoS One. 2020 Jan 30; 15(1): e0227138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227138>.
78. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).
79. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193633/9789241509633_eng.pdf?sequence=1.
80. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
81. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. BMC Med. 2017 Mar 21; 15:67. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.
82. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis--rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
83. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers [version 2; peer review: 2 approved]. Gates Open Res. 2020 Apr 7; 4:24. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13112.2>.

84. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
85. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipocarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug 1; 19(8):852-861. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
86. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
87. Branigan D. Availability of LAM testing in countries with high burdens of TB and HIV. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/availability_dashboard.pdf.
88. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
89. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>.
90. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>.
91. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar; 55(3):791-800. <https://doi.org/10.1128/JCM.01865-16>.
92. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
93. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med*. 2017 Sept 14; 377:1043-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.
94. Abbott [Internet]. Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance. (cited 2020 June 7). <https://www.molekular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>.
95. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis*. 2019 Sept 27; ciz932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>.
96. Roche [Internet]. cobas MTB-RIF/INH. (cited 2020 June 7). <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html#productSpecs>.
97. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 May; 56(6):e00072-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00072-18>.
98. Whitfield MG, Marras SAE, Warren RM, et al. Rapid pyrazinamide drug susceptibility testing using a closed-tube PCR assay of the entire *pncA* gene. *Sci Rep*. 2020 Mar 6; 10:4234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61286-7>.
99. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
100. McKenna L. An activist's guide to treatment for drug-resistant tuberculosis. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis>.
101. Hillemann D, Haasis C, Andres S, et al. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates.
102. Stop TB Partnership. Implementation of ERPD-approved molecular tests for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid Stop TB information note. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/ERP%20approved%20TB%20diagnostics%20info%20note.pdf>.
103. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of TB. *J Clin Microbiol*. Forthcoming 2020.
104. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.
105. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.
106. Hain Lifescience [Internet]. GenoType MTBDRplus VER 2.0. (cited 2020 July 6). <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>.
107. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf.
108. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
109. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf?ua=1>.
110. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report.
111. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2013 Feb 15; 8(2):e56074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056074>.
112. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf.

113. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis.* 2013 Jul 29; 13:352. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>.
114. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Aug ;14(8):1024-1031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626948/>.
115. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
116. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest.* 2010 Dec; 138(6):1456–63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0366>.
117. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. *Health Sci Rep.* 2020 May 3; 3(2):e158. <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
118. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>.
119. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth generation QuantiFERON-TB Gold-Plus: what is the evidence? *J Clin Microbiol.* 2020 June; JCM.01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
120. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
121. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB.
122. Stop TB Partnership Global Drug Facility. July 2020 Diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stop-tb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
123. World Health Organization [Internet]. Tuberculosis key facts. 24 March 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail-tuberculosis>.
124. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
125. Ibid.
126. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci Rep.* 2020 May 25; 10. 8629. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65043-8>.
127. Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/04/rifapentine_guide_2020.pdf.
128. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers.
129. Ruhwald M, Andersen PL. New tests for detection of Mycobacterium tuberculosis infection: sufficient to meet the WHO 2035 targets? *Future Microbiol.* 2016 Aug 22; 11(9):1101–4. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0131>.
130. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
131. Ibid.
132. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
133. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai: TB diagnostics advocacy in the context of COVID-19. 2020 June 12 (cited 2020 June 23). <https://www.treatmentactiongroup.org/webinar/podcast-with-dr-madhukar-pai-tb-diagnostics-advocacy-in-the-context-of-covid-19/>.
134. Venkatesan P. COVID-19 diagnostics—not at the expense of other diseases. *Lancet Microbe.* 2020 June 1; 1(2)E64. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30041-0).
135. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai.
136. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5. (cited 2020 June 24). <http://tbonline.info/posts/2020/4/4/time-lower-price-xpert-cartridges-us-5/>.
137. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
138. Van Gemert, Wayne (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Geneva, Switzerland). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 October 7.
139. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
140. Cambridge Consultants/Médecins Sans Frontières (MSF). Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. 2019 March 27. https://msfaccess.org/sitest/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf.
141. World Health Organization. Global Investments in tuberculosis research and development: past, present and future. A policy paper prepared for the first WHO global ministerial conference on ending tuberculosis in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259412/9789241513326-eng.pdf;jsessionid=1CFF87486B75690_AB1FC3BFE2978CBFF?sequence=1.
142. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5.
143. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing.

144. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
145. Branigan D, Mabote L, Makone A, et al. Impact of civil society advocacy on the introduction of TB LAM testing in PEPFAR-eligible countries. 51st Union World Conference on Lung Health. Forthcoming 2020.
146. Barr L. Tuberculosis research funding trends 2005–2018. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/tbrd_2019_web.pdf.
147. Ibid.



www.treatmentactiongroup.org
90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
tag@treatmentactiongroup.org