

UJI DIAGNOSTIK LINE PROBE ASSAY DENGAN LOWENSTEIN JENSEN LINI DUA PADA PASIEN *Mycobacterium tuberculosis* RIFAMPICIN RESISTEN

Titi Yuliana¹ · Nurhidayanti^{2*} · Bastian³ · Regy Andrian Sesta⁴

^{1,2,3,4} Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas sains dan Teknologi, IkesT Muhammadiyah Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia
e-Mail: nuri89_yanti@yahoo.com
No Tlp WA : 08112648222

Abstract

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) or MDR TB is drug-resistant TB to at least 2 (two) of the most potent anti-TB drugs, namely INH and Rifampicin together or accompanied by resistance to other first-line anti-TB drugs such as ethambutol, streptomycin and pyrazinamide. Molecular techniques have been developed by WHO for rapid detection of MDR-TB is essential for timely initiation of treatment. To determine the difference between the Line Probe Assay and second-line Lowenstein Jensen diagnostic tests in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis patients. Cross Sectional. The research was conducted at BBLK Palembang from January to March 2023 with a total sample of 38 samples. The results showed that the Genotype MTBDRsl ver 2.0 with Lowenstein Jensen as the Gold Standard was 100% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV, 100% NPV, and 100% accuracy. Data analysis using the Line Probe Assay method showed no difference between the Lowenstein Jensen method as the gold standard and Asymp. Sig. (2-tailed) that is equal to 1,000. Two-line MDR TB resistance Line Probe Assay method is as good as the Lowenstein Jensen method.

Keywords : Line 2 MDR TB resistance, Line Probe Assay, Lowenstein Jensen

Abstrak

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) atau TBC MDR adalah TBC resistan Obat terhadap minimal 2 (dua) obat anti TBC yang paling poten yaitu INH dan Rifampisin secara bersama-sama atau disertai resisten terhadap obat anti TBC lini pertama lainnya seperti etambutol, streptomisin dan pirazinamid. Teknik molekular sudah dikembangkan WHO untuk diagnosa cepat TB-MDR yaitu Gen expert dan Line Probe. Deteksi yang akurat dan cepat TB-MDR sangat penting untuk memulai pengobatan yang tepat waktu. Untuk mengetahui perbedaan antara uji diagnostic Line Probe Assay dan Lowenstein Jensen lini dua pada pasien Mycobacterium tuberculosis rifampicin resisten. Penelitian ini dilakukan di BBLK Palembang pada bulan Januari - Maret 2023. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metode cross sectional dengan desain post-test only control grup design antara hasil uji antibiotik Mycobacterium tuberculosis lini dua antara metode Line probe Assay dengan Lowenstein Jensen. Hasil penelitian menunjukkan Genotype MTBDRsl ver 2.0 dengan Lowenstein Jensen sebagai Gold Standar adalah sensitivitas 100%, Spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 100%, dan Accuracy 100%. Analisis data metode Line Probe Assay menunjukkan tidak ada perbedaan dengan metode Lowenstein Jensen sebagai gold standar dengan Asymp. Sig. (2-tailed) yaitu sebesar 1,000. Resistensi TB MDR Lini Dua metode Line Probe Assay sama baiknya dengan metode Lowenstein Jensen.

Kata Kunci : Resistensi TB MDR lini 2 , Line Probe Assay, Lowenstein Jensen

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang merupakan penyebab utama kesehatan yang buruk dan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sampai pandemi virus corona (COVID-19), TB adalah penyebab utama kematian dari

agen infeksi tunggal, peringkat di atas HIV/ AIDS. TBC disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*, yang menyebar ketika orang yang sakit TBC mengeluarkan bakteri ke udara (misalnya melalui batuk). Penyakit ini biasanya mempengaruhi paru-paru (TB paru) tetapi dapat mempengaruhi tempat lain. Kebanyakan orang (sekitar 90%) yang mengembangkan penyakit ini adalah orang dewasa, dengan lebih banyak kasus di antara pria dari pada wanita. Sekitar seperempat dari populasi dunia telah terinfeksi *M. tuberculosis* (WHO, 2021).

Pada tahun 2020 kasus TB terbanyak berada di wilayah WHO Asia Tenggara (43%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%), dengan bagian yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,3%), Amerika (3,0%) dan Eropa (2,3%). 30 negara dengan beban TB tinggi menyumbang 86% dari semua perkiraan kasus insiden di seluruh dunia, dan delapan dari negara ini menyumbang dua pertiga dari total global: India (26%), Cina (8,5%), Indonesia (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh (3,6%) dan Afrika Selatan (3,3%) (WHO, 2021).

TB yang resisten terhadap multi-obat (TB-MDR) tetap menjadi krisis kesehatan masyarakat dan ancaman keamanan kesehatan. WHO memperkirakan ada 558.000 kasus baru dengan resistensi terhadap rifampisin - obat lini pertama yang paling efektif di mana 82% memiliki TB-MDR. Dari 558.000 kasus TBC RO tersebut hanya 160.684 yang berhasil ditemukan dan diobati pada tahun 2017. WHO memperkirakan sekitar 190.000 pasien TBC RO akan meninggal karena tidak adanya akses terhadap layanan TBC RO yang efektif. Data surveilans TBC RO di seluruh dunia juga menunjukkan hasil yang kurang memuaskan dalam hal angka keberhasilan pengobatan dengan paduan pengobatan individual, yaitu sekitar 55% (WHO, 2018b).

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) atau TBC MDR adalah TBC resistan Obat terhadap minimal 2 (dua) obat anti TBC yang paling poten yaitu INH dan Rifampisin secara bersama-sama atau disertai resisten terhadap obat anti TBC lini pertama lainnya seperti etambutol, streptomisin dan pirazinamid (Kemenkes RI, 2019b).

Pada bulan Mei 2016 WHO mengeluarkan rekomendasi penggunaan paduan pengobatan jangka pendek 9-11 bulan untuk tiga kelompok pasien, yaitu: pasien TBC RR atau MDR yang belum pernah diobati dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini kedua; atau pada pasien yang kemungkinan kecil terjadi resistansi; atau terbukti tidak resistan terhadap fluorokuinolon dan obat injeksi lini kedua (SLID/Second Line

Injectable Drug). Rekomendasi ini berdasarkan pada hasil kajian dari berbagai studi observasional mengenai penggunaan paduan pengobatan jangka pendek di beberapa negara Asia dan Afrika (Bangladesh, Benin, Burkina Faso, Burundi, Kamerun, Afrika Tengah, Kongo, Nigeria, Swaziland, dan Uzbekistan) yang menunjukkan angka keberhasilan pengobatan menggunakan paduan jangka pendek mencapai 84% (95%CI: 79%-87%) dibandingkan dengan angka keberhasilan pengobatan menggunakan paduan pengobatan individual yang hanya mencapai 62% (95%CI: 53%-70%) (Kemenkes RI, 2018).

Teknik molekular sudah dikembangkan WHO untuk diagnosa cepat TB-MDR yaitu Gen expert dan Line Probe. Deteksi yang akurat dan cepat TB-MDR sangat penting untuk memulai pengobatan yang tepat waktu. Line Probe Assay (LPA) adalah tes diagnostik in vitro kualitatif berdasarkan teknologi DNA-STRIP untuk identifikasi kompleks *M. tuberculosis* dan resistensinya terhadap fluorokuinolon, amikasin dan kanamisin. Hain Lifescience, GmbH, Jerman telah meningkatkan sensitivitas Genotipe MTBDRplusVER 2.0 LPA untuk deteksi TB-MDR, dengan kemungkinan menerapkan alat dalam sampel dahak BTA negatif (Yadav et al., 2019).

DST lini dua TB-MDR bisa dilakukan dengan dua cara yaitu, kultur padat Lowenstein Jensen dan kultur cair MGIT. Kultur Lowenstein Jensen melihat resistensi dengan metode proporsi jumlah koloni *M. tuberculosis* pada hari ke 28-42 dibandingkan dengan jumlah koloni tanpa obat, sedangkan kultur cair MGIT melihat resistensi dengan break point angka pertumbuhan > 100 pada hari ke 5-19 (rata-rata 17 hari) dengan obat. Kedua kultur tersebut jauh lebih lambat bila di bandingkan dengan LPA (Maningi et al., 2019).

Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian menggunakan Gene-Xpert, LPA dengan kultur cair sebagai gold standar dengan hasil Gene-Xpert memiliki karakteristik kinerja diagnostik yang lebih baik daripada Mikroskop AFB tetapi lebih rendah jika dibandingkan dengan LPA (Aricha et al., 2019).

LPA direkomendasikan oleh WHO sebagai alat diagnostik cepat untuk menentukan kerentanan obat *M. Tuberculosis* dalam spesimen smear positif atau pada isolat dari spesimen negatif smear. LPA memiliki akurasi tinggi untuk mendiagnosis TB dan multi drug resistance. Diagnosa TB-MDR lini dua dengan LPA dapat di deteksi dalam waktu 24-48 jam (1-2 hari) jauh lebih cepat bila dibandingkan dengan DST lini dua kultur Lowenstein Jensen (Yadav et al., 2019).

Saat ini belum ada data yang cukup tentang efektivitas klinis tes ini di berbagai negara dan kurangnya bukti tentang minimalisasi biaya dalam diagnosis dan pengobatan TB-MDR karena menggunakan teknik LPA ini. Diagnosis yang tepat dalam waktu yang singkat dapat meminimalkan waktu pengobatan TB-MDR dengan menggunakan Shorter Therapy Regimen (STR) 9-11 bulan (Kemenkes RI, 2019a).

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul Uji Diagnostik Line Probe assay dengan Lowenstein Jensen Lini Dua pada Pasien *Mycobacterium tuberculosis* Rifampicin Resisten.

BAHAN DAN METODE

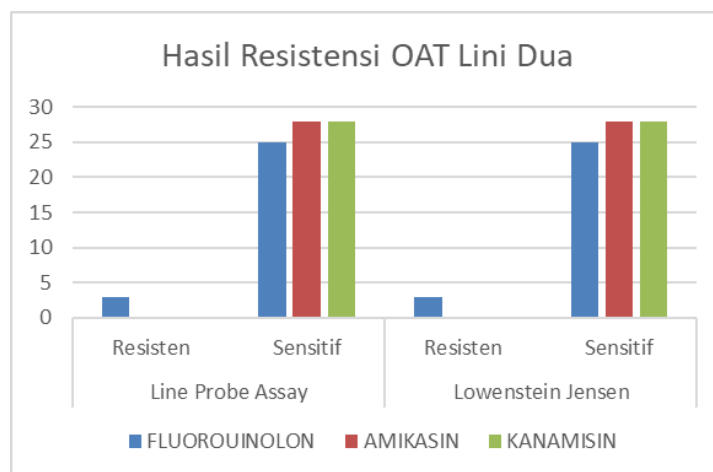
Jenis penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah metode cross sectional. (Syapitri et al., 2021). Kriteria inklusi terdiri atas *Mycobacterium tuberculosis* BTA positif, Spesimen *Mycobacterium tuberculosis* Rimpaficin Resisten, *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten yang tumbuh di media Lowenstein Jensen, Pertumbuhan koloni > 5 koloni Sedangkan kriteria eksklusi ialah Pot atau wadah Sputum tidak steril, pecah, rusak atau bocor, specimen non sputum, specimen tanpa permohonan pemeriksaan atau tidak menggunakan formular TB 04. (Joyce et al., 2021)

Populasi penelitian menggunakan seluruh specimen sputum *Mycobacterium tuberculosis* yang diterima BBLK Palembang bulan Januari 2023 dengan Teknik purposive sampling.

Data dalam penelitian uji diagnostik dimana test uji berskala data nominal 2 kategori maka hasil pengamatan disajikan dalam bentuk tabulasi silang 2 (dr.Hardisman, MHID., 2021).

HASIL

Hasil uji kepekaan fluorokuinolon, amikasin dan kanamisin pada *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten menggunakan Line Probe Assay dan Lowenstein jensen dari 28 sampel dapat dilihat pada gambar 1 sebagai berikut:



Gambar 1. Hasil Resistensi OAT Lini Dua

Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan hasil frekuensi *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten terhadap OAT lini dua fluorokuinolon sebanyak 3(10,7%) sampel resisten sedangkan yang sensitif sebanyak 25(89,3%) sampel. Sedangkan pada OAT Second Line Lini Dua semua menunjukkan hasil sensitive. Berdasarkan pemeriksaan GenoType MTBDRsl ver 2.0 dan DST didapatkan hasil dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten dapat dihitung Sensitivitas, Spesifisitas, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value Dan Accuracy sebagai berikut:

Line Probe Assay	Lowenstein Jensen			Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV
	Sensitif	Resisten	Total				
Sensitif	25	0	25	100	100	100	100
Resisten	0	3	3				
Total	25	3	28				

Berdasarkan gambar 2 didapatkan hasil dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten performans LPA genotype MTBDRsl ver 2.0 dengan DST terhadap resistensi OAT lini dua di dapatkan sensitivitas 100% , spesifisitas 100% , PPV 100%, NPV 100% dan accuracy 100%.

DISKUSI

Berdasarkan penelitian ini dari 28 sampel *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten dilakukan pemeriksaan LPA genotype MTBDRsl ver 2.0 dan dibandingkan dengan pemeriksaan DST masing-masing untuk resistensi fluorokuinolon, second line injeksi (amikasin dan kanamisin) maupun gabungan ketiga OAT lini dua tersebut didapatkan analisa spesifisitas 100%, sensitivitas 100%, PPV 100%, NPV 100% dan accuracy 100.

Gao et al pada tahun 2018 melakukan penelitian genotype MTBDRsl ver. 2.0 dibandingkan dengan DST lini dua dari 353 spesimen TB MDR didapatkan sensitivitas uji MTBDRsl untuk mendeteksi resistensi FQ adalah 80,5% (95% CI: 72,0-87,4%), 80,7% (95% CI: 67,7-89,5%) untuk deteksi resistensi SLID dan 73,5% (95% CI: 53,3-86,5%) untuk resistensi XDR. Sedangkan spesifisitas uji MTBDRsl adalah 100 % (95% CI: 98,5-100,0%) untuk mendeteksi resistensi terhadap FQ 99,3% (95% CI: 97,3-99,9%) untuk resistensi terhadap SLID dan 99,1% (97,3-99,8%) untuk mendeteksi XDR. PPV pada penelitian Gao et al adalah sebesar 100% (95% CI: 95,0-100,0%) untuk FQ dan 95,8% (95% CI: 84,6-99,3%) untuk agen injeksi lini kedua, sedangkan NPV adalah 91,6% (95% CI: 88,2-94,1%) untuk FQ dan 96,4% (95% CI: 93,5-98,1%) untuk lini kedua agen injeksi (Gao et al, 2018).

Hasil penelitian ini sesuai dengan dua studi sebelumnya yang mengevaluasi MTBDRsl versi 2.0 pada 187 orang, termasuk 37 (19,8%) dikonfirmasi kasus TB dengan resistensi terhadap fluorokuinolon dengan pengujian langsung pada sampel dahak yang diproses dibandingkan dengan standar referensi DST berbasis kultur fenotipik, didapatkan sensitivitas dan spesifisitas perkiraan (95% CI) genotype MTBDRsl versi 2.0 adalah 100% (59% hingga 100%) dan 100% (86% hingga 100%) berdasarkan penelitian FIND 2018 dan 97% (83% hingga 100%) dan 98%(93% hingga 100%) berdasarkan penelitian Tagliani 2015 (WHO, 2018).

Berdasarkan penelitian ini dari 28 sampel *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten dilakukan pemeriksaan LPA genotype MTBDRsl ver 2.0 dan dibandingkan dengan pemeriksaan DST masing-masing untuk resistensi fluorokuinolon, second line injeksi (amikasin dan kanamisin) maupun gabungan ketiga OAT lini dua tersebut didapatkan bahwa hasil yang sama pada kedua

metode pemeriksaan ini sehingga resistensi TB MDR Lini Dua metode Line probe Assay bisa digunakan sebagai metode cepat untuk membantu pengobatan.

Batas deteksi LPA adalah 10.000 CFU / ml yaitu sama dengan mikroskop smear, sedangkan kultur adalah 10-100 CFU/ml. Sangat mungkin bahwa LPA telah melewati sampel dengan jumlah basil rendah. Pasien dengan TB yang resisten terhadap rifampisin atau MDR yang dikonfirmasi, SL-LPA dapat digunakan sebagai tes awal dibandingkan DST berbasis kultur fenotipik, karena lebih cepat untuk mendeteksi resistensi terhadap fluorokuinolon (WHO, 2016).

Line Probe Assay bukan pengganti untuk kultur konvensional dan DST. Kultur mikobakteriologis masih diperlukan untuk spesimen BTA-negatif, sementara konvensional DST masih perlu untuk mengkonfirmasi TB-XDR. Namun, implementasi Line Probe Assay dalam algoritma skrining TB-MDR dapat secara signifikan mengurangi permintaan konvensional kultur dan kapasitas laboratorium DST karena dapat meminimalisasi waktu dan biaya dalam pengobatan TB-MDR (Kemenkes RI, 2018).

Penelitian juga sejalan dengan yang dilakukan oleh Anthwal et al di India dengan isolat sebanyak 207 Tingkat kesesuaian yang tinggi antara 99% sampai 100% (nilai \bar{y} : 0,83-1,0). Studi ini menunjukkan keberhasilan integrasi kit yang dikembangkan dengan LPA. Meskipun metode LPA ini tidak memiliki efektivitas dan kualitas yang lebih baik dalam mendeteksi bakteri resisten dengan melihat mutasi (yang terdeteksi oleh probe MUT) jika bakteri resisten mewakili < 5% dari total populasi. Apabila bakteri resisten disimpulkan oleh tidak munculnya pita pada probe WT mungkin akan ada kasus resisten yang terlewatkan, jika populasi resisten kurang dari 95% dari total populasi bakteri. Namun Pemeriksaan metode LPA ini menunjukkan keunggulan dalam efisiensi waktu (Anthwal et al., 2021).

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan jurnal sebelumnya yaitu studi Mchaki et al tahun 2022 yang mengevaluasi MTBDRsl versi 2.0 dengan 357 isolat dengan hasil besarnya Asymp. Sig. (2-tailed) yaitu sebesar 0.853 dengan akurasi 95,2%. Ini juga menunjukkan keunggulan LPA mengenai deteksi dalam membedakan isolat TB yang resisten dan sensitif (Mchaki et al., 2022). Pemeriksaan uji isolat *Mycobacterium tuberculosis* rifampisin resisten

menggunakan Line Probe Assay MTBDRsl Ver 2.0 adalah multiplex PCR dengan deteksi mutasi 4 gen yaitu, *gyrA* dan *gyrB* (resisten fluorokuinolon), *rrs* (resisten amikasin) dan *eis* (resisten kanamisin). DNA yang sudah teramplifikasi kemudian dihibridisasi dengan probe. Jika DNA dan probe berikatan maka akan terbentuk pita yang akan terdeteksi secara visual melalui pembentukan warna. Warna yang terbentuk disebabkan reaksi enzimatik antara streptavidin yang berikatan dengan primer biotinilasi.

Hasil yang sama juga dilakukan oleh Maningi et al tahun 2019 dengan Uji probe garis menunjukkan kesepakatan yang sangat baik ($k = 0,93$) (Maningi et al., 2019)

KESIMPULAN

Sensitifitas Line Probe Assay MTBDRsl Ver 2.0 pada penelitian ini dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* didapatkan sebesar 100%, Spesifisitas Line Probe Assay MTBDRsl Ver 2.0 pada penelitian ini dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* didapatkan sebesar 100% , *Positive predictive value* Line Probe Assay MTBDRsl Ver 2.0 pada penelitian ini dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* didapatkan sebesar 100% , *Negative predictive value* Line Probe Assay MTBDRsl Ver 2.0 pada penelitian ini dari 28 isolat *Mycobacterium tuberculosis* didapatkan sebesar 100% , Line probe assay MTBDRsl ver. 2.0 sama baiknya dengan gold standar DST lini dua Lowenstein Jensen.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada tim Instalasi Laboratorium TB BBLK Palembang dan semua pihak yang telah berperan dalam penelitian.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada kemungkinan terjadi konflik kepentingan pada publikasi artikel ini.

REFRENSI

Anthwal, D., Gupta, R. K., Singhal, R., Bhalla, M., Verma, A. K., Khayyam, K. U., Myneedu, V. P., Sarin, R., Gupta, A., Gupta, N. K., Singh, M., Tyagi,

- J. S., & Haldar, S. (2021). Compatibility of a novel filter paper-based bio-safe sputum transport kit with line probe assay for diagnosing drug-resistant tuberculosis: A single-site evaluation study. *ERJ Open Research*, 7(3), 1-11. <https://doi.org/10.1183/23120541.00137-2021>
- Aricha, S. A., Kingwara, L., Mwirigi, N. W., Chaba, L., Kiptai, T., Wahogo, J., Otwabe, J. S., Onyango, P. O., Karanja, M., Ayieko, C., & Matu, S. W. (2019). Comparison of GeneXpert and line probe assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin-mono resistance at the National Tuberculosis Reference Laboratory, Kenya. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4470-9>
- Barnard M. ed al. (2018). *GenoType MTBDRsl Line Probe Assay Shortens Timeto Diagnosis of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a High-Throughput Diagnostic Laboratory*. Vol 186, p.
- Bawonte, T. G., Mambo, C. D., & Masengi, A. S. R. (2021). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tuberculosis Multidrug Resistance (TB MDR). *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 117-125. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i1.31949>
- Deelder, W., Christakoudi, S., Phelan, J., Benavente, E. D., Campino, S., McNERNEY, R., Palla, L., & Clark, T. G. (2019). Machine Learning Predicts Accurately *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance From Whole Genome Sequencing Data. *Frontiers in Genetics*, 10, 922. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00922>
- Depkes RI. (2009). *Klasifikasi umur menurut kategori*. Ditjen Yankes.
- dr.Hardisman, MHID., P. . (2021). *Penelitian Diagnostik dan Prognostik*. Prenada Media.
- Hidayat, A. A. A. (2014). *Metode penelitian keperawatan dan teknik analisis data* (Nurchasanah (ed.)). Salemba Medika.
- Kemenkes. (2017). *Profil Dinas Kesehatan Kota Surabaya*. Dinas Kesehatan, 163.
- Kemenkes, P. (2020). *Temukan TB Obati Sampai Sembuh Penatalaksanaan Tuberculosis Resisten Obat di Indonesia*.
- Kemenkes RI. (2019a). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor hk.01.07/menkes/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis*. 2, 89.
- Kemenkes RI. (2019b). *Manajemen Terpadu Pengendalian TB Resistan Obat (MTPTRO)*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Kemenkes RI. (2021). *Pemeriksaan Biakan, Identifikasi, dan Uji Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* complex terhadap Obat Anti Tuberculosis pada Media Padat dan Media Cair*.

- Kemendes RI, D. J. P. P. dan P. L. (2018). Petunjuk Teknis Pemeriksaan Line Probe Assay (LPA) Lini 2. 2018(September).
- Kementerian Republik Indonesia. (2020). Pemeriksaan Line Probe Assay (LPA) dua Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mahon, C.R. and Lehman, D. C. (2019). Textbook of Diagnostic Microbiology.
- Maksum, I. P., Suhaili, S., Amalia, R., Kamara, D. S., Rachman, S. D., & Rachman, R. W. (2018). PCR Multiplex untuk Identifikasi Mycobacterium tuberculosis Resisten terhadap Isoniazid dan Rifampisin pada Galur Lokal Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Barat. *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(2), 107-118. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i2.7226>
- Maningi, N. E., Malinga, L. A., Antiabong, J. F., Lekalakala, R. M., & Mbelle, N. M. (2019). Comparison of line probe assay to BACTEC MGIT 960 system for susceptibility testing of first and second-line anti-tuberculosis drugs in a referral laboratory in South Africa. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2898-3>
- Mchaki, B. R., Mgya, F. X., Kunambi, P. P., Hang'ombe, B., Matee, M. I., & Munyeme, M. (2022). Comparative Performance of Line Probe Assay and GeneXpert in the Detection of Rifampicin Monoresistance in a TB-Endemic African Country. *Antibiotics*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111489>
- Muslim, A. S. (2020). Determinan yang mempengaruhi hasil error pada metode pemeriksaan tes cepat molekuler tuberculosis. *Jurnal Bagus*, 02(01), 402-406.
- Rahayu, S. R., Fauzi, L., & Maharani, C. (2021). Kualitas Pelayanan Kesehatan Tuberculosis melalui Quote Tb Light sebagai Upaya “ To End Tb .” *Inovasi Sains Dan Kesehatan*, 3, 49-82.
- Rivani, E., Sabrina, T., & Patricia, V. P. (2019). Perbandingan uji diagnostik GeneXpert MTB/RIF untuk mendeteksi resistensi rifampicin Mycobacterium tuberculosis pada pasien Tb paru di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 6(1), 23-28. <https://doi.org/10.32539/jkk.v6i1.7236>
- UNAIR, L. (2022). Buku Ajar Tuberculosis Diagnostik Mikrobiologis - Google Books. https://www.google.co.id/books/edition/Buku_Ajar_Tuberculosis_Diagnostik_Mikrob/vkiRDwAAQBAJ?hl=id&gbpv=1
- Wardani, K. A. (2022). Teori Mikrobiologi (S. Arianto (ed.)). Yayasan Penerbit Muhammad Zaini.

- WHO. (2016). Be Po. *European Respiratory Journal*, 44(1), 23-63.
- WHO. (2018a). Global tuberculosis control report. *The National Medical Journal of India*, 14(3), 189-190.
- WHO. (2018b). TB burden report 2018. In World Health Organization (Vol. 63, Issue 10). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
- WHO. (2021). GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021.
- Widodo, Devi Etivia Purlinda, A. R. (2022). Dasar-Dasar Mycobacterium Tuberculosis. In Pustaka Rumah C1nta. https://books.google.co.id/books?id=LiiKEAAAQBAJ&newbks=0&printsec=frontcover&pg=PA109&dq=karakteristik+mycobacterium+tuberculosis&hl=id&source=newbks_fb&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Wulandari, C., & Maritska, Z. (2022). Detection of Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolate Caused By Mutation in the GyrA Gene. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 9(1), 117-122. <https://doi.org/10.32539/jkk.v9i1.16554>
- Yadav, R. N., Singh, B. K., Sharma, S. K., Sharma, R., Soneja, M., Sreenivas, V., Myneedu, V. P., Hanif, M., Kumar, A., Sachdeva, K. S., Paramasivan, C. N., Vollepore, B., Thakur, R., Raizada, N., Arora, S. K., & Sinha, S. (2019). Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072036>
- Zhang, Y., & Yew, W. W. (2022). Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis. Edited by C-Y. Chiang. Number 1 in the series]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13, 1320-1330.