

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia**  
**(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)**  
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016  
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

**Pelindung:**

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

**Ketua:**

Puspa Wardhani

**Wakil Ketua:**

Maimun Zulhaidah Arthamin

**Sekretaris:**

Dian Wahyu Utami

**Bendahara:**

Bastiana Bermawi

**Anggota:**

Osman D. Sianipar

**Penelaah Ahli:**

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

**Penelaah Pelaksana:**

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

**Berlangganan:**

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr, SpPK**

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

**Alamat Redaksi:**

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.

Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

**Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011**

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**DAFTAR ISI**

**PENELITIAN**

Perbedaan Kolagen IV di Kerusakan Hati dan Infeksi Hepatitis C di Pasien Talasemia dengan Kelebihan Zat Besi ( <i>Difference of Collagen IV in Liver Damage and Hepatitis C Infection in Iron Overload Thalassemia Patients</i> ) <b>Nuri Dyah Indrasari, Ina Susianti Timan, Pustika Amalia</b> .....	1-8
Pemeriksaan Tingkat sdLDL Serum Sebagai Petanda Diagnostik Stenosis Koroner ( <i>Serum sdLDL Level as A Diagnostic Marker of Coronary Stenosis</i> ) <b>Indranila K. Samsuria, Laily Adninta</b> .....	9-15
Hubungan <i>Glycated</i> Albumin dengan Angka Banding Kolesterol LDL/HDL di Diabetes Melitus Tipe 2 ( <i>Association of Glycated Albumin with LDL/HDL Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetics</i> ) <b>Tiwik Eriskawati, Tahono, M.I. Diah. P</b> .....	16-21
Deteksi <i>Clostridium Difficile</i> Toksigenik Menggunakan Uji Cepat Toksin dan <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> ( <i>Toxigenic Clostridium Difficile Detection Using Toxin Rapid Test and Real Time Polymerase Chain Reaction</i> ) <b>Ika Yasma Yanti, Dalima Ari Wahono Astrawinata</b> .....	22-26
Kloning dan Overekspresi Protein P24-Gag HIV ( <i>Cloning and Overexpression P24-Gag of HIV</i> ) <b>Efrida, Andani Eka Putra</b> .....	27-33
Analisis Kadar Serum Feritin di Karsinoma Payudara ( <i>Analysis of Feritin Levels in Carcinoma Mammae</i> ) <b>Sriwati Atjo, Uleng Bahrun, Hardjoeno</b> .....	34-37
<i>Turnaround Time</i> Uji Cocok Serasi di Pelayanan Bank Darah ( <i>Turnaround Time Cross Match in the Blood Bank</i> ) <b>Glent Nurtanio, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif</b> .....	38-41
Fc $\gamma$ II (CD32) Monosit di Infeksi Dengue Primer dan Sekunder { <i>Fc<math>\gamma</math>RII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection</i> } <b>Umi S. Intansari, Usi Sukorini, Shanti Ika Sari</b> .....	42-47
Kesahihan Pemeriksaan <i>Complex Specific Cocktail Antigen</i> Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Metode Cepat <i>Immuno-chromatography</i> pada Cairan Serebrospinal Pasien Meningitis Tuberkulosis { <i>Validity of Rapid Immuno-chromatography Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient</i> } <b>Livia Noviani, Ida Parwati, Ganiem AR, Turbawati DK</b> .....	48-54

Kenasaban Kadar 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum dengan Derajat Defisit Neurologis pada Strok Iskemik { <i>Correlation of Serum 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) with Neurological Deficits in Ischemic Stroke</i> }	
<b>Liza, Ida Parwati, Andi Basuki Prima Birawa, Sylvia Rachmayati</b> .....	55–59
LDL Teroksidasi dan Kepadatan Mineral Tulang ( <i>Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density</i> )	
<b>Sheila Febriana, Yurdiansyah, Siti Rafiah, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun</b> .....	60–64
Perbedaan Kadar <i>Prolylcarboxypeptidase</i> di Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Pasien Angina Stabil ( <i>The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient</i> )	
<b>Maenaka Smaratunga, Rita C, Indrati AR, Martha JW</b> .....	65–71
Analisis Feritin dan AST to Platelet Ratio Index sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis ( <i>Analysis Ferritin and AST to Platelet Ratio Index As A Marker Degree of Fibrosis Chronic Liver Disease</i> )	
<b>Yulianti Yasin, Uleng Bahrun, Ibrahim Abdul Samad</b> .....	72–76
Neopterin dan Peroksida Serum Sebagai Petanda Makrofag Teraktivasi pada Tuberkulosis Paru Aktif dan Individu Berkebahayaan Tinggi ( <i>Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals at High Risk</i> )	
<b>I Nyoman Wandu, Ni Made Linawati, I Made Bagiada, IWP Sutirta Yasa, AAN. Subawa</b> .....	77–81
Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 ( <i>Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus</i> )	
<b>Amarensi M Betaubun, Nurahmi, Uleng Bahrun, Ruland Pakasi</b> .....	82–86
Nitrit Oksida dan Volume Edema Otak pada Strok Perdarahan dalam Otak dengan Polimorfisme G894T ( <i>Nitrit Oxide and Cerebral Edema Volume in Intracerebral Hemorrhagic Strok with G894T Polymorphism</i> )	
<b>Iskandar Zakaria, Arif Faisal, Sri Sutarni, Ahmad Hamim Sadewa, Imran</b> .....	87–91
<b>TELAAH PUSTAKA</b>	
Fungsi dan Pemeriksaan Limfosit T $\gamma\delta$ ( <i>Functions and Examination of <math>\gamma\delta T</math> lymphocytes</i> )	
<b>Yulia Nadar Indrasari, Jusak Nugraha</b> .....	92–98
<b>LAPORAN KASUS</b>	
Mieloma Multipel Nonsecretory ( <i>Nonsecretory Multiple Myeloma</i> )	
<b>Maimun Zulhaidah Arthamin, Nyi R. Wahidah, Boy A. Sihite</b> .....	99–103
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	104

**Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 22 No. 1 November 2015**

Purwanto AP, AAG. Sudewa, Rismawati Yaswir, July Kumalawati, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini,  
Maimun Z. Arthamin, Rustadi Sosrosuhardjo, Tahono, Prihatini, Jusak Nugraha, Aryati,  
Kusworini Handono, Endang Retnowati, Edy Widjajanto, FM. Judajana

# **KESAHIHAN PEMERIKSAAN COMPLEX SPECIFIC COCKTAIL ANTIGEN TB (ESAT-6, CFP-10, MPT-64) METODE CEPAT IMMUNOCHROMATOGRAPHY PADA CAIRAN SEREBROSPINAL PASIEN MENINGITIS TUBERKULOSIS**

{Validity of Rapid Immunochromatography Complex Specific Cocktail Antigen TB (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient}

Livia Noviani<sup>1</sup>, Ida Parwati<sup>1</sup>, Ganiem AR<sup>2</sup>, Turbawati DK<sup>1</sup>

## **ABSTRACT**

The early diagnosis of definite tuberculous meningitis (TBM) is very important in reducing its mortality. The current gold standard of TBM relies on the isolation of *M. tuberculosis* from cerebrospinal fluid (CSF) either with direct staining or *M. tuberculosis* culture, but these examination have a low sensitivity due to the paucibacillary condition. Recently there is an assay using rapid Immunochromatography (ICT) cocktail antigen TB in CSF to diagnose TBM. This method can detect ESAT-6, CFP-10 and MPT-64 antigen as an important virulence factor for the spreading of bacteria to extra pulmonary which is secreted by *M. tuberculosis* in CSF from TBM patient. The aim of this study was to know the validity of rapid ICT cocktail antigen TB using CSF against MODS culture and acid-fast bacili as a gold standard to diagnose TBM by analyzing. This study is carried out by a descriptive observational study using cross sectional study design. The subjects are patients who were diagnosed as suspected TBM based on Marais criteria and were obtained from the Department of Neurology Hospital Dr. Hasan Sadikin. The examination was done at the Clinical Microbiology Department of Clinical Pathology Dr. Hasan Sadikin hospital since January 2014 until May 2014. A total of 41 subjects which consisted of six (6) subjects with a definite diagnosis of TBM, 26 with probable TBM and nine (9) with possible TBM were enrolled in this study. The result of this assay against acid-fast bacili has the 100% sensitivity, 64.1% specificity, 12.5% PPV, 100% NPV, LR(+) 2.78, LR(-) 0 and 65.8% accuracy. The result of this assay against *M. tuberculosis* culture has the 83.3% sensitivity, 68.5% specificity, PPV 31.2%, NPV 96%, LR(+) 2.65, LR(-) 0.24, accuracy 70.7% and prevalence ratio 7.8. Based on this study, it can be concluded that the validity of this assay against acid-fast bacili has a high sensitivity, moderate specificity, low PPV, high NPV and moderate accuracy. The result of this assay against *M. tuberculosis* culture has a moderate sensitivity and specificity, low PPV, high NPV and moderate accuracy.

**Key words:** Rapid ICT cocktail antigen TB, *M. tuberculosis* culture, tuberculous meningitis

## **ABSTRAK**

Penetapan diagnosis dini meningitis tuberkulosis (TB) yang definitif penting dalam mengurangi angka kematian. Baku emas adalah dengan menemukan *M. tuberculosis* dalam cairan serebrospinal (CSS) baik dengan pemeriksaan mikroskopis langsung maupun kultur *M. tuberculosis*. Namun, pemeriksaan ini memiliki kepekaan rendah karena terdapat kondisi pausibasiler. Saat ini terdapat pemeriksaan cepat *Immunochromatography* (ICT) cocktail antigen TB yang mendeteksi antigen ESAT-6, CFP-10 dan MPT-64 dan berperan sebagai faktor virulensi pada penyebaran bakteri ke ekstrapulmonal yang disekresikan oleh bakteri *M. tuberculosis* ke dalam cairan serebrospinal pasien pengidap meningitis TB. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kesahihan pemeriksaan cepat ICT cocktail antigen TB menggunakan CSS untuk diagnosis meningitis TB dengan baku emas kultur MODS dan mikroskopis BTA. Bentuk penelitian adalah observasional deskriptif khusus dengan rancangan penelitian potong lintang. Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis sebagai terduga mengidap meningitis TB berdasarkan patokan *Marais* yang didapatkan dari Departemen Penyakit Saraf RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pemeriksaan dikerjakan di Divisi Mikrobiologi Departemen Patologi Klinis RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak bulan Januari 2014 sampai dengan Mei 2014. Sebanyak 41 subjek terdiri dari enam (6) orang yang terdiagnosis meningitis TB pasti, 26 meningitis TB berpeluang, 9 meningitis berkemungkinan diikutsertakan dalam penelitian ini. Hasil memeriksa cepat ICT cocktail antigen TB terhadap baku emas mikroskopis BTA memiliki kepekaan 100%, kekhasan 64,1% dan nilai duga positif 12,5% dan negatif 100%, *Likelihood Ratio* (LR)(+) 2,78, LR(-) 0, kecermatan 65,8%. Hasil memeriksa cepat ICT cocktail antigen TB terhadap baku emas kultur memiliki kepekaan 83,3%, kekhasan 68,5% dan nilai duga positif 31,2% serta yang negatif 96%, LR(+) 2,65, LR(-) 0,24, kecermatan 65,8%, angka banding jumlah penyakit tertentu 7,8. Berdasarkan kajian ini, dapat disimpulkan bahwa kesahihan pemeriksaan baku emas mikroskopis BTA memiliki kepekaan tinggi, kekhasan sedang, nilai

<sup>1</sup> Departemen Patologi Klinik FK UNPAD/ RS Dr Hasan Sadikin, Bandung. E-mail: livianoviani@gmail.com

<sup>2</sup> Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK UNPAD/ RS Dr Hasan Sadikin, Bandung

duga positif rendah dan yang negatif tinggi, serta kecermatan sedang. Kesahihan pemeriksaan baku emas kultur MODS memiliki kepekaan sedang, kekhasan sedang, nilai duga positif rendah dan yang negatif tinggi, serta kecermatan sedang.

**Kata kunci:** ICT cocktail antigen TB metode cepat, kultur *M.tuberculosis*, meningitis TB

---

## PENDAHULUAN

Meningitis TB merupakan salah satu manifestasi klinis paling berbahaya dari TB di ekstra pulmonal.<sup>1,2</sup> Kejadian meningitis TB adalah sekitar 5% dari seluruh kasus TB di ekstra pulmonal.<sup>3</sup> Kejadian meningitis TB di antara seluruh kasus meningitis di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung antara tahun 2006–2008 adalah sebesar 153 dari 185 kasus tersebut (82,7%).<sup>4</sup>

Meningitis TB dikelompokkan menggunakan patokan diagnosis *Marais* yang terdiri dari: pasti (*definite*), berpeluang (*probable*) dan kemungkinan (*possible*). Penetapan diagnosis meningitis TB merupakan hal sulit karena manifestasi klinisnya bermacam-macam dan hasil menganalisis CSS sulit dibedakan dengan penyakit lain yang terdapat di Susunan Saraf Pusat (SSP) seperti: meningitis *Cryptococcus* dan *carcinomatous*.<sup>5</sup> Diagnosis cepat lewat penguatan laboratoris terkait meningitis TB yang pasti dan permulaan pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang tepat sangat penting dalam mengurangi angka kematian dan gejala susulan pasien yang mengidap meningitis TB.<sup>2</sup>

Baku emas pemeriksaan laboratoris untuk mendiagnosis meningitis TB pasti sampai saat ini adalah dengan menemukan bakteri *M.tuberculosis* di CSS baik pada pemeriksaan mikroskopis langsung Basil Tahan Asam (BTA) dengan pewarnaan *Ziehl-Neelsen* (ZN) maupun dengan kultur *M.tuberculosis*. Pemeriksaan kultur *M.tuberculosis* masih memiliki banyak kesulitan, di antaranya memerlukan waktu lama dan bakteri yang hidup. Sedangkan pemeriksaan mikroskopis langsung memiliki kepekaan rendah karena ada kondisi pausibasiler (jumlah bakteri *M.tuberculosis* sedikit) di CSS pasien meningitis TB.<sup>3,5,6</sup>

Pengembangan alat diagnosis yang murah, cepat, sederhana menjadi keutamaan penting untuk mendeteksi kasus TB di negara dengan keterbatasan sumber daya. Pemeriksaan imunologis TB termasuk kegiatan yang banyak dikerjakan karena cepat dan caranya relatif sederhana.<sup>7</sup> Sehubungan seluruh urutan genom *M.tuberculosis* dapat terungkap, menyebabkan identifikasi target antigen yang lebih khas terutama yang disandi oleh genom *Regions of Difference* (RD) 1–16. Gen RD1, RD2 dan RD3 adalah tiga (3) wilayah genom *M. tuberculosis* yang terdelesi di galur *M.bovis Bacille Calmette Guerin* (BCG) yang

biasa digunakan di vaksin BCG. Gen RD1 dan RD2 di *M.tuberculosis* adalah gen yang menyandi antigen *Early secretory antigen target* 6 kDa (ESAT-6), *Culture Filtrate Protein* 10 kDa (CFP-10) dan *M.tuberculosis protein* (MPT-64).<sup>8</sup> Antigen ini merupakan khas *M. tuberculosis* dan merupakan salah satu faktor virulensi *M.tuberculosis* yang penting dalam penyebaran bakteri antar sel dan ekstrapulmonal.<sup>9</sup> Meningitis TB terjadi jika terdapat ruptur *focus Rich* yang menyebabkan bakteri *M.tuberculosis* dan antigen yang disekresi dilepaskan ke dalam CSS, sehingga antigen TB ESAT-6, CFP-10 dan MPT-64 dapat ditemukan di CSS pasien meningitis TB.<sup>10</sup> Penelitian Song dkk<sup>11</sup> pada tahun 2013 menggunakan metode ELISA untuk mendeteksi antigen ESAT-6 di CSS pasien meningitis TB dan didapatkan kepekaan 88% dan kekhasan 92%.

Salah satu metode memeriksa imunologis yang menarik untuk diteliti adalah yang berhubungan dengan *Immunochromatography* (ICT) metode cepat. Metode cepat ICT merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan target pemeriksaan dalam waktu relatif cepat tanpa memerlukan peralatan khusus dan mahal. Baru-baru ini metode cepat ICT telah dikembangkan untuk mendeteksi *complex specific cocktail antigen* TB (ESAT-6, CFP-10 dan MPT-64) menggunakan antibodi monoklonal terhadap *cocktail antigen* ESAT-6, CFP-10 dan MPT-64 yang dapat digunakan bagi bahan pemeriksaan cairan tubuh termasuk CSS. Pemeriksaan ini selanjutnya akan disebut sebagai ICT *cocktail antigen* TB metode cepat. Kepekaan dan kekhasan pemeriksaan ini adalah untuk bahan dahak pasien TB paru dengan baku emas kultur *M.tuberculosis* di media *Lowenstein Jensen* masing-masing 85% dan 91%.<sup>12</sup> Kepekaan dan kekhasan penggunaan pemeriksaan cara ini di bahan untuk penyelidikan CSS pasien meningitis TB belum diketahui hingga saat ini.

Berdasarkan uraian tersebut di atas dan diperkuat dengan kenyataan bahwa belum terdapat penelitian mengenai pemeriksaan cepat ICT *cocktail TB antigen* untuk mendiagnosis meningitis TB di RSHS Bandung, maka peneliti tertarik untuk mengetahui kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB di bahan pemeriksaan CSS untuk mendiagnosis penyakit tersebut. Tujuan penelitian untuk mengetahui kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail TB antigen* menggunakan CSS untuk diagnosis meningitis TB dengan baku emas kultur MODS dan mikroskopis BTA.

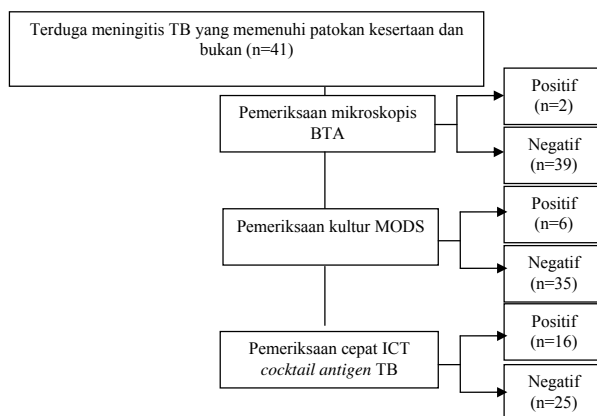
## METODE

Subjek penelitian adalah pasien yang telah didiagnosis secara klinis sebagai terduga meningitis TB berdasarkan patokan *Marais* yang datang berobat ke Unit Gawat Darurat atau Poliklinik Penyakit Saraf RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung serta bersedia disertakan dalam kajian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan dan memenuhi persyaratan kesertaan.

Bentuk penelitian adalah analitik observasional deskriptif khusus dengan rancangan penelitian potong lintang yaitu uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur *M.tuberculosis* dan mikroskopis BTA.

Patokan kesertaan subjek penelitian adalah: Pasien dewasa (usia  $\geq 18$  tahun); Terduga suspek meningitis TB yang telah didiagnosis secara klinis berdasarkan patokan *Marais* dengan angka  $\geq 6$ . Patokan tidak disertakan subjek penelitian adalah: Ditemukan bakteri atau jamur penyebab meningitis yang lain di CSS subjek penelitian; Bahan pemeriksaan CSS traumatik; Pasien yang telah mendapat pengobatan OAT  $>7$  hari.<sup>13</sup>; Pasien yang baru berhenti pengobatan OAT  $\leq 14$  hari.<sup>13</sup>

Penetapan besar sampel dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus besarnya untuk uji kesahihan dengan keluaran kepekaan dan kekhasan.<sup>14</sup> Jumlah sampel (n) yang didapatkan adalah banyak n terbesar, yaitu antara n keluaran kepekaan dan kekhasan. Jumlah sampel minimal untuk penelitian ini adalah 39 subjek ditambah 10% untuk kemungkinan terjadi kehilangan data. Bahan pemeriksaan yang digunakan pada penelitian ini adalah CSS pasien yang didapatkan dari pungsi lumbal.



**Gambar 1.** Bagan hasil meneliti

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	20	49
Perempuan	21	51
Usia (tahun)		
Rerata	36	
Rentang	18–67	
Patokan diagnosis <i>Marais</i>		
Pasti	6	15
Berpeluang	26	63
Berkemungkinan	9	22

**Tabel 2.** Hasil angka positivities pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB, mikroskopis BTA dan kultur MODS

Pemeriksaan	Angka positivities)	
	n	%
ICT <i>cocktail antigen</i> TB Metode cepat (n=41)	16	39
Mikroskopis BTA (n=41)	2	5
Kultur MODS (n=41)	6	15

**Tabel 3.** Hasil angka positivities pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB berdasarkan pengelompokan meningitis TB

Pengelompokan meningitis TB <i>Marais</i>	Angka positivities rapid ICT <i>cocktail antigen</i> TB		
	n (%)	Z <sub>x</sub> <sup>2</sup> F-E	Nilai P
Pasti (n=6)	5 (83) <sup>a,b</sup>		
Berpeluang (n=26)	9 (35) <sup>a,c</sup>	6,23	0,044
Berkemungkinan (n=9)	2 (22) <sup>b,c</sup>		

Ket: Z<sub>x</sub><sup>2</sup> F-E= Uji Fisher Exact (P < 0,05= Berbeda bermakna), (a): P=0,043, (b): P=0,034, (c): P=0,403

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan sejak bulan Januari 2014 sampai dengan Mei 2014. Pada penelitian ini didapatkan 41 subjek penelitian. Setiap subjek penelitian diperiksa dengan menganalisis secara rutin CSS, pemeriksaan mikroskopis BTA, Gram, tinta india, ICT *cocktail antigen* TB metode cepat, kultur MODS (Gambar 1). Ciri subjek penelitian dapat dilihat di Tabel 1.

**Tabel 4.** Uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap kultur MODS

ICT <i>cocktail antigen</i> TB metode cepat	Kultur MODS		Jumlah keseluruhan
	Kultur (+)	Kultur (-)	
Positif	5	11	16
Negatif	1	24	25
Jumlah keseluruhan	6	35	41

Hasil angka positività pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB, mikroskopis BTA dan kultur MODS dapat dilihat di Tabel 2.

Hasil memeriksa cepat ICT *cocktail antigen* TB berdasarkan pengelompokan meningitis TB menurut patokan diagnosis *Marais* dapat dilihat di Tabel 3.

Hasil uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur MODS dapat dilihat di Tabel 4.

Hasil uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB adalah sebagai berikut: kepekaan 83,3%, kekhasan 68,5%, nilai duga positif 31,2% dan negatif 96,0%, LR(+) 2,65, LR(-) 0,24, kecermatan 70,7%, angka banding jumlah penyakit tertentu 7,8.

Sepanjang penelusuran kepustakaan dan pengetahuan peneliti, kajian ini merupakan pertama yang menyelidiki kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB untuk bahan pengujian CSS pasien meningitis TB. Pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB merupakan penyelidikan baru untuk mendeteksi beberapa antigen (*cocktail*) yang dihasilkan oleh *M.tuberculosis* pada satu (1) alat. Penggunaan *cocktail antigen* sebagai target pemeriksaan imunodiagnostik TB lebih disarankan dibandingkan dengan deteksi antigen tunggal untuk meningkatkan kepekaan dan kekhasan metode memeriksa imunologis.<sup>15</sup> Di meningitis TB terdapat kondisi pausibasiler yang menyebabkan dapat mendeteksi bakteri secara langsung menggunakan pemeriksaan mikroskopis dan kultur kepekaannya kurang baik. Sehubungan hal tersebut, dicoba mencari cara lain untuk mendeteksi *M.tuberculosis* dengan cara menyelidiki antigen khas dan disekresi oleh *M.tuberculosis*. Dengan demikian diharapkan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB dapat membantu mengatasi masalah kesulitan dalam mendiagnosis meningitis TB secara definitif.

Penggolongan subjek penelitian berdasarkan patokan diagnosis meningitis TB menurut *Marais* didapatkan meningitis TB pasti sebanyak 15% (6/41), berpeluang sebesar 63% (26/41) dan yang berkemungkinan sebesar 22% (9/41). Berdasarkan telitian Ganiem dkk<sup>4</sup> yang dilakukan selama kurun waktu 2 tahun (2006–2008) didapatkan bahwa

meningitis TB pasti sebesar 56,2% (86/153) dan berpeluang sebesar 43,8% (67/153). Telitian Song dkk<sup>11</sup> pada tahun 2012 mendapatkan meningitis TB pasti sebanyak 20% (10/50) dan yang hanya terdiagnosis secara klinis sebesar 80% (40/50). Telitian Ganiem dkk<sup>4</sup> menggunakan semua modalitas memeriksa (kultur cair *MB-Bac* dan padat dengan media *Ogawa*, serta mikroskopis BTA, PCR) untuk menemukan bakteri *M.tuberculosis* CSS pasien meningitis TB, sehingga didapatkan angka positivitànya yang pasti lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian ini dan telitian Song dkk.<sup>11</sup> Pada penelitian ini dan yang dilakukan oleh Song dkk<sup>11</sup> hanya menggunakan pemeriksaan kultur dan mikroskopis BTA sebagai baku emas.

Berdasarkan Tabel 2 angka positività pemeriksaan mikroskopis BTA sebesar 5% (2/41), kultur MODS sebesar 15% (6/41) dan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB sebesar 39% (16/41). Telitian Kashyap dkk<sup>16</sup> mengenai deteksi antigen ESAT-6 dengan metode *in-house* ELISA tidak langsung yang dibandingkan dengan hasil memeriksa mikroskopis BTA dan kultur cair *M.tuberculosis*. Berdasarkan telitian Kashyap dkk<sup>16</sup>, kultur cair *M.tuberculosis* memberikan hasil positif sebesar 18% (15/85), pemeriksaan mikroskopis BTA menghasilkan positif 0% (0/85) dan deteksi antigen ESAT-6 metode *in-house* ELISA tidak langsung memberikan hasil positif sebesar 86% (73/85).<sup>16</sup> Beberapa kemungkinan alasan dapat menyebabkan angka positività pada penelitian ini rendah di kultur *M.tuberculosis*, di antaranya: Di meningitis TB terdapat kondisi pausibasiler tempat ditemukan jumlah bakteri yang sedikit di CSS. Penyebab kondisi pausibasiler di meningitis TB di antaranya adalah bahan pemeriksaan CSS diambil dengan cara pungsi lumbal dan CSS dari pengambilan tersebut mengandung kadar bakteri *M.tuberculosis* yang lebih rendah jika dibandingkan dengan CSS yang diambil langsung dari ventrikular atau sisternal karena bakteri *M.tuberculosis* dapat terperangkap di dalam eksudat padat baik di sisternal basal atau di leptomeningen. Dan eksudat ini menghalangi bakteri *M.tuberculosis*, sehingga tidak dapat mencapai CSS di daerah lumbal.<sup>3,17</sup> Metode kultur memerlukan bakteri yang masih hidup pada saat dilakukan penanaman, sehingga jika bakteri *M. tuberculosis* yang terdapat di bahan pemeriksaan CSS telah mati, maka akan menghasilkan kultur yang negatif.

Berdasarkan Tabel 3 hasil memeriksa cepat ICT *cocktail antigen* TB terkait penggolongan diagnosis meningitis TB menurut *Marais*, angka positività di penyakit tersebut yang pasti adalah sebesar 83% (5/6) dan di meningitis TB berpeluang sebesar 35% (9/26), serta yang di berkemungkinan sebesar 22% (2/9). Pemeriksaan yang digunakan pada penelitian

ini menggunakan metode cepat ICT secara kualitatif, sehingga hasil memeriksa yang didapat adalah positif atau negatif. Penelitian oleh Song dkk<sup>11</sup> menggunakan metode ELISA tidak langsung untuk mendeteksi antigen ESAT-6 di CSS mendapatkan hasil positif di meningitis TB pasti sebesar 90% (9/10) dan di meningitis TB, yang hanya terdiagnosis secara klinis didapatkan sebesar 87,5% (35/40). Pada penelitian tersebut kadar minimal antigen ESAT-6 yang dapat terdeteksi adalah 1 ng/mL, sehingga hasilnya dikatakan positif bila didapatkan lebih dari 1 ng/mL. Kadar ESAT-6 antara kelompok meningitis TB pasti dan yang didiagnosis secara klinis memberikan hasil berbeda secara bermakna ( $p < 0,001$ ). Yaitu rerata kadar antigen ESAT-6 di meningitis TB pasti sebesar  $112,87 \pm 16,67$  ng/mL, sedangkan yang didiagnosis secara klinis terdapat sebesar  $78,20 \pm 10,22$  ng/mL. Hasil meneliti oleh Song<sup>11</sup> ini serupa dengan kajian oleh Kashyap dkk sebelumnya.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini terlihat angka positivitas pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen TB* semakin meningkat seiring dengan tingkatan penggolongan meningitis TB yang semakin berat menurut *Marais* dengan nilai P yang berbeda bermakna ( $P = 0,044$ ). Yaitu antara tiga (3) kelompok penggolongan meningitis TB dan angka positivitas paling baik di meningitis TB pasti. Berdasarkan penelitian oleh Song dan Kashyap<sup>16</sup> kemungkinan hal ini dapat terjadi karena di meningitis TB pasti didapatkan kadar antigen lebih tinggi dibandingkan dengan meningitis TB berpeluang dan berkemungkinan. Namun, pada penelitian ini belum dapat dibuktikan karena metode cepat ICT yang digunakan bersifat kualitatif dan tidak dapat digunakan untuk menentukan kadar target antigen. Salah satu alasan pemilihan metode cepat ICT pada penelitian ini adalah karena mudah, sederhana, hasilnya cepat dan dapat digunakan sebagai alat *Point of Care Testing* (POCT). Namun, kekurangannya tidak dapat menentukan kadar target antigen yang diperiksa.

Hasil uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen TB* terhadap baku emas kultur MODS didapatkan hasil kepekaan 83,3%, kekhasan 68,5%, nilai duga positif 31,2%, dan yang negatif 96%, LR(+) 2,65, LR(-) 0,24, kecermatan 70,7%. Berdasarkan Tabel 4 terdapat satu (1) dari enam (6) subjek penelitian memberikan hasil negatif pada pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen TB*, tetapi memberikan hasil positif di kultur MODS. Penelitian Song dkk<sup>11</sup> didapatkan satu (1) dari 10 subjek penelitian yang memberikan hasil negatif (kadar ESAT-6  $< 1$  ng/mL) pada pemeriksaan deteksi antigen ESAT-6 metode ELISA tidak langsung, tetapi memberikan hasil positif di kultur *M.tuberculosis*. Hasil ini disebut sebagai negatif palsu. Nilai negatif palsu ini akan mempengaruhi nilai kepekaan.

Beberapa kemungkinan yang dapat menyebabkan hasil negatif palsu pada penelitian ini di antaranya adalah: setiap alat pemeriksaan pasti memiliki batas deteksi, tetapi di perangkat penyisipan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen TB* tidak tertera batasnya. Namun, didasari telitian Shen dkk<sup>9</sup> yang memakai metode cepat ICT untuk mendeteksi antigen ESAT-6 dan CFP-10 di isolat kultur cair *M.tuberculosis* menyebutkan bahwa untuk mengidentifikasi keberadaan antigen ESAT-6/CFP-10 di metode cepat ICT diperlukan kadar minimal bakteri *M.tuberculosis* di dalam isolat kultur sebanyak  $3 \times 10^3$ - $3 \times 10^5$  organisme/mL. Hasil negatif palsu pada penelitian ini kemungkinan dapat terjadi karena jumlah bakteri *M.tuberculosis* yang kurang di bahan pemeriksaan CSS.

Berdasarkan Tabel 4 terdapat 11 dari 35 subjek penelitian memberikan hasil positif pada pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen TB*, tetapi pada pemeriksaan kultur MODS bakteri *M.tuberculosis* tidak tumbuh. Penelitian Song dkk<sup>11</sup> didapatkan 35 dari 40 subjek penelitian memberikan hasil positif (kadar ESAT-6  $> 1$  ng/mL) pada pemeriksaan deteksi antigen ESAT-6 metode ELISA tidak langsung, tetapi memberikan hasil negatif di kultur *M.tuberculosis*. Penelitian Kashyap dkk<sup>16</sup> didapatkan 53 dari 70 subjek penelitian memberikan hasil positif (kadar ESAT-6  $> 1$  ng/mL) pada pemeriksaan deteksi antigen ESAT-6 metode ELISA tidak langsung, tetapi memberikan hasil negatif di kultur cair *M.tuberculosis*. Berdasarkan tabel  $2 \times 2$ , hasil ini disebut sebagai positif palsu. Hasil positif palsu ini akan mempengaruhi nilai kekhasannya. Beberapa kemungkinan yang dapat menyebabkan hasil positif palsu pada penelitian ini di antaranya adalah baku emas yang digunakan adalah metode kultur. Metode kultur masih disarankan oleh WHO untuk digunakan sebagai baku emas dalam mendeteksi infeksi *M.tuberculosis*. Namun, penggunaan kultur sebagai baku emas memiliki kelemahan karena hal tersebut tidak sempurna. Sebab kejadiannya dipengaruhi oleh banyak faktor yang berhubungan dengan kelangsungan hidup bakteri *M.tuberculosis* di media kultur.<sup>14,22,23</sup> Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kelangsungan hidup bakteri di media kultur di antaranya adalah: Jika subjek penelitian sebelumnya sudah mendapatkan pengobatan antibiotik golongan kuinolon sebelum datang ke RSHS yang menyebabkan daya hidup *M.tuberculosis* berkurang, sehingga dapat tidak tumbuh di media kultur; Di meningitis TB terdapat kondisi pausibasiler yaitu tempat jumlah bakteri yang sedikit di CSS. Jumlah bakteri *M.tuberculosis* di CSS pasien meningitis TB hanya sekitar  $1^{00}$ - $1^{02}$  organisme/mL, sedangkan batas deteksi kultur *M.tuberculosis* adalah  $1^{01}$ - $1^{02}$  organisme/mL<sup>3</sup>. Jika di CSS hanya didapatkan jumlah bakteri



yang kurang dari 1<sup>01</sup> kemungkinan tidak akan tumbuh di media kultur.

Hasil positif palsu pada penelitian ini lebih disebabkan karena penggunaan kultur sebagai bakuan emas yang tidak sempurna tidak dapat dihindari. Untuk meningkatkan angka positivitas baku emas pada penelitian ini seharusnya memakai semua modalitas pemeriksaan untuk menemukan bakteri *M.tuberculosis* di CSS seperti pada penelitian Ganiem dkk<sup>4</sup> Namun, karena keterbatasan biaya penelitian maka hal ini menjadi salah satu keterbatasan penelitian ini.

Pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur MODS memiliki kepekaan sebesar 83,3% dan kekhasan sebesar 68,5%. Pada penelitian ini didapatkan nilai kepekaan dan kekhasan yang sedang. Dalam hal ini nilai kepekaan lebih baik dibandingkan dengan nilai kekhasan. Penelitian Song dkk<sup>11</sup> didapatkan kepekaan ESAT-6 metode ELISA adalah 88% dan kekhasannya 92%. Penelitian Kashyap dkk<sup>16</sup> didapatkan kepekaan ESAT-6 metode ELISA adalah 80% dan kekhasannya 94%. Di kedua penelitian ini dibandingkan kelompok pasien terduga meningitis TB dengan kelompok pembanding (meningitis bukan karena TB), sehingga perhitungan kepekaan dan kekhasan bukan berdasarkan baku emas kultur melainkan berdasarkan diagnosis klinis subjek penelitian, sehingga didapatkan hasil kepekaan dan kekhasan cukup baik walaupun jika dibandingkan dengan baku emas kultur terdapat banyak pemeriksaan yang memberikan hasil positif palsu.

Nilai duga positif pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur MODS adalah 31,2%. Nilai duga positif adalah kemungkinan seseorang benar-benar menderita penyakit bila hasil memeriksanya positif. Nilai duga positif pada penelitian ini rendah karena terdapat banyak hasil positif palsu, yaitu didapatkan hasil tersebut pada pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB. Namun, memberikan hasil negatif di baku emas kultur. Nilai duga negatif pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur MODS adalah 96%. Nilai duga negatif adalah kemungkinan seseorang tidak menderita penyakit bila hasil memeriksanya negatif. Nilai duga negatif pada penelitian ini tinggi, sehingga pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB dapat digunakan untuk “menolak (*rule out*)” diagnosis meningitis TB.

Berdasarkan penafsiran hasil LR(+) dan LR(-), kekuatan uji kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB berada di antara sedang dan sangat baik (LR(+)=2,65; LR(-)=0,24). Angka banding jumlah penyakit yang didapatkan pada penelitian ini adalah 7,8 yang memiliki arti bahwa pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB yang positif memberikan

kemungkinan 7,8 kali untuk menghasilkan kultur MODS positif.

Pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB adalah kegiatan untuk mendeteksi keberadaan antigen yang disekresi oleh *M.tuberculosis* hidup yang terdapat di CSS pasien meningitis TB. Sedangkan pemeriksaan mikroskopis BTA dan kultur adalah kegiatan untuk mendeteksi keberadaan langsung bakteri *M.tuberculosis* di CSS yang diambil dengan cara pungsi lumbal. Berdasarkan beberapa kepustakaan disebutkan bahwa di meningitis TB, kadar tertinggi bakteri *M.tuberculosis* terdapat di daerah dasar otak tempat eksudat terkumpul dan dapat menghalangi bakteri *M.tuberculosis*, sehingga tidak dapat mencapai CSS di daerah lumbal.<sup>3,7,17</sup>

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan di antaranya adalah: Penggunaan baku emas kultur yang merupakan bakuan emas tidak sempurna. Namun, penggunaannya tidak dapat dihindari karena masih disarankan oleh WHO sebagai baku emas penetapan diagnosis TB. Pada penelitian ini tidak digunakan semua modalitas pemeriksaan untuk menemukan bakteri *M.tuberculosis* di CSS pasien meningitis TB; Pada penelitian ini tidak dibandingkan kelompok subjek meningitis TB dengan kelompok meningitis diakibatkan oleh penyebab lainnya; Batas deteksi alat pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB yang digunakan pada penelitian ini belum diketahui dengan jelas.

## SIMPULAN

Kesahihan pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB terhadap baku emas kultur memiliki kepekaan dan kekhasan sedang, nilai duga positif rendah dan yang negatif tinggi, serta kecermatan sedang.

Didasari telitian ini ditemukan angka positivitas pada pemeriksaan cepat ICT *cocktail antigen* TB yang meningkat sesuai tingkatan penggolongan meningitis TB yang semakin berat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sumi MG, Mathai A, Sarada C, Radhakrishnan VV. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a dot immunobinding assay To detect mycobacterial antigen in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol.* 1999 Dec; 37(12): 3925-7.
2. Mathai A, Radhakrishnan VV, George SM, Sarada C. A newer approach for the laboratory diagnosis of tuberculous meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001 Apr; 39(4): 225-8.
3. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connolly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis.* 2007 Jul; 11(4): 348-54.

4. Ganiem AR, Parwati I, Wisaksana R, van der Zanden A, van de Beek D, Sturm P, et al. The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. *Aids*. 2009 Nov 13; 23(17): 2309–16.
5. Katti MK. Immunodiagnosis of tuberculous meningitis: rapid detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid by reverse passive hemagglutination assay and their characterization by Western blotting. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2001 Jul; 31(1): 59–64.
6. Haldar S, Sharma N, Gupta VK, Tyagi JS. Efficient diagnosis of tuberculous meningitis by detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in cerebrospinal fluid filtrates using PCR. *J Med Microbiol*. 2009 May; 58(Pt 5): 616–24.
7. Sumi MG, Annamma M, Sarada C, Radhakrishnan VV. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a dot-immunobinding assay. *Acta neurologica Scandinavica*. 2000 Jan; 101(1): 61–4.
8. Mustafa Abu S, Al-Attayah R. Tuberculosis: looking beyond BCG vaccines. *J Postgrad Med*. 2003 Apr-Jun; 49(2): 134–40.
9. Shen GH, Chiou CS, Hu ST, Wu KM, Chen JH. Rapid identification of the Mycobacterium tuberculosis complex by combining the ESAT-6/CFP-10 immunochromatographic assay and smear morphology. *J Clin Microbiol*. 2011 Mar; 49(3): 902–7.
10. Krishnan N, Robertson BD, Thwaites G. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010 Nov; 90(6): 361–6.
11. Song F, Sun X, Wang X, Nai Y, Liu Z. Early diagnosis of tuberculous meningitis by an indirect ELISA protocol based on the detection of the antigen ESAT-6 in cerebrospinal fluid. *Irish journal of medical science*. 2013 Jul 18; 183(1): 85–8.
12. Biotech J. M. tuberculosis antigen (TB Ag) Rapid Test Kit. In: Corp B, editor. China, JD Biotech, 2012; 1–2.
13. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 1984 Nov-Dec; 9(6): 511–44.
14. Puspongoro HD. Uji Diagnostik. Dalam: Sastroasmoro S, editor. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta, CV Sagung Seto, 2002; 219–44.
15. Alexandra IS, Dorina B, Gabriela ID, Eugenia P, Irina R, Manole C. Immunologic Diagnosis of Neurotuberculosis. Romania 2011 [updated 1 Januari 2014]; 147-60]. Tersedia dari: <http://www.intechopen.com/books/understanding-tuberculosis-global-experiences-and-innovative-approaches-to-the-diagnosis-immunologic-diagnosis-of-neurotuberculosis>.
16. Kashyap RS, Ramteke SS, Morey SH, Purohid HJ, Taori GM, Daginawala HF. Diagnostic value of early secreted antigenic target-6 for the diagnosis of tuberculous meningitis patient. *Infection*. 2009 Dec; 37(6): 508–13.
17. Radhakrishnan VV, Sehgal S, Mathai A. Correlation between culture of Mycobacterium tuberculosis and detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Med Microbiol*. 1990 Dec; 33(4): 223–6.
18. Park MY, Kim YJ, Hwang SH, Kim HH, Lee EY, Jeong SH, et al. Evaluation of an immunochromatographic assay kit for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2009 Feb; 47(2): 481–4.
19. Mustafa AS, Abal AT, Chugh TD. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex and non-tuberculous mycobacteria by multiplex polymerase chain reactions. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 1999 Jan; 5(1): 61–70.
20. Bekmurzayeva A, Sypabekova M, Kanayeva D. Tuberculosis diagnosis using immunodominant, secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013 Jul; 93(4): 381–8.
21. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature reviews Immunology*. 2012 May; 12(5): 352–66.
22. Dendukuri N. Statistical approaches for dealing with imperfect reference standards. *Advanced TB diagnostics course*; July 2012, Montreal, McGill, 2012; 5–15.
23. Huerga H, Varaine F, Okwaro E, Bastard M, Ardizonni E, Sitienei J, et al. WHO clinical-radiological algorithm to diagnose smear-negative tuberculosis in HIV positive patients. *PLoS ONE*. 2007; 7(12): e51336.