

# Pemeriksaan Urin untuk Menunjang Penegakan Diagnosis pada Pasien Tuberkulosis

Irma Nurul Hikmah Sitakar & Achmad Mauludin & Heni Muflihah

*Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,*

*Bandung, Indonesia*

*email: irmanurulhikmah01@gmail.com, achmadmauludin@unisba.ac.id, henimuflihah@unisba.ac.id*

**ABSTRACT:** Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia ranks the third largest TB case in the world in 2018. Diagnosis of TB still relies on microscopic examination of sputum which has a low accuracy value in detecting low bacterial counts, while culture takes a long time. In addition, high quality sputum is difficult to obtain due to disease conditions or in pediatric patients. Therefore, urine has the potential to be used in diagnostic methods because the collection of urine is easier than sputum and blood. The purpose of this study was to conduct a literature review to identify the potential for urine to support the diagnosis of TB. The method of searching for articles was done online from the Pubmed, Springer Link, and Science direct database. The steps for filtering the articles follow the PRISMA flow. In the final stage, 16 eligible articles were selected based on patient, intervention, comparison, outcome, and study (PICOS) criteria, namely TB patients, urine tests, TB diagnosis, and the original study.. The results showed that urine can be used to support the diagnosis of TB in 15 out of 16 articles. Urine lipoarabinomannan (LAM) and moleculare test MTB / RIF examinations can be used as a diagnostic alternative for TB patients, especially in HIV patients with suspected TB.

**Keyword:** Diagnosis, LAM, Tuberculosis, Urine, Xpert MTB/RIF

**ABSTRAK:** Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia menempati urutan ketiga kasus TB terbanyak di dunia pada tahun 2018. Diagnosis TB masih bergantung pada pemeriksaan mikroskopik sputum yang memiliki nilai akurasi rendah dalam mendeteksi jumlah bakteri yang rendah, sedangkan kultur memerlukan waktu lama. Selain itu sputum yang berkualitas sulit didapat karena kondisi penyakitnya atau pada pasien anak. Oleh sebab itu, urin memiliki potensi untuk digunakan dalam metode diagnostik karena pengambilan urin yang lebih mudah dibandingkan sputum dan darah. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan literature review untuk mengidentifikasi potensi urin sebagai penunjang diagnosis TB. Metode pencarian artikel dilakukan secara online dari database Pubmed, Springer Link, dan Science direct. Tahapan penyaringan artikel mengikuti alur PRISMA. Pada tahap akhir, 16 artikel yang eligible dipilih berdasarkan kriteria patient, intervention, comparison, outcome, and study (PICOS), yaitu pasien TB, pemeriksaan urin, diagnosis TB, dan original study. Hasil penelitian mendapatkan bahwa urin dapat digunakan untuk menunjang diagnosis TB pada 15 dari 16 artikel. Pemeriksaan deteksi liporaabinomannan (LAM) dan tes molekular MTB/RIF urin dapat digunakan sebagai alternatif diagnostik pasien TB terutama pada penderita HIV suspek TB.

**Kata kunci:** Diagnosis, LAM, Tuberculosis, Urin, Xpert MTB/RIF

## 1 PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Menurut *World Health Organization* (WHO), secara global diperkirakan 10 juta orang jatuh sakit dengan TB pada 2018. Saat ini Indonesia menjadi negara dengan beban TB ketiga tertinggi di dunia. Penanggulangan TB masih menghadapi

tantangan baik dari segi terapi maupun diagnosis.

Penegakan diagnosis infeksi TB dapat dilakukan menggunakan dua jenis pemeriksaan yaitu secara bakteriologis dan imunologis. Pemeriksaan bakteriologi bertujuan untuk menemukan bukti adanya bakteri meliputi pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA), kultur dan tes cepat molekular (TCM). Pemeriksaan secara imunologis bertujuan untuk mendeteksi respon imun tubuh terhadap infeksi TB. Pemeriksaan ini

meliputi *tuberculin skin test* (TST) dan *interferon gamma release assay* (IGRA). Pemeriksaan bakteriologis saat ini digunakan sebagai standar untuk menegakan diagnosis TB aktif.

Pemeriksaan mikroskopis BTA sudah dikembangkan lebih dari 100 tahun lalu oleh Robert Koch. Keterbatasan metode ini antara lain memerlukan sedikitnya  $10^4$  BTA dalam 1 mL sputum. Hal ini yang menyebabkan hampir 50% kasus TB paru hasil BTA-nya negatif. Selain itu, terdapat sekitar 30% penderita TB paru yang tidak dapat memproduksi sputum sehingga hasil pemeriksaan mikroskopik BTA negatif belum menyingkirkan diagnosis TB paru. Penegakkan diagnosis TB pada masa kanak - kanak masih menjadi kendala karena sulitnya mendapatkan spesimen dahak untuk konfirmasi mikrobiologis. Umumnya anak belum mampu untuk mengekspektorasi sputum. Oleh karena itu, penggunaan cairan tubuh lain seperti urin sangat diperlukan untuk pemeriksaan penunjang diagnosis TB pada anak. Salah satu pemeriksaan yang menggunakan specimen urin untuk menunjang diagnosis TB adalah uji lipoarabinomannan (LAM).

Lipopolisakarida LAM dapat ditemukan dalam jumlah yang cukup besar pada kultur *M. tuberculosis* secara *in vitro*. Lipopolisakarida LAM memiliki kesamaan ukuran dengan mioglobin pada kerusakan otot yang juga dapat masuk ke urin dari aliran darah dengan fungsi glomerulus ginjal yang baik. Oleh karena itu, molekul LAM bebas masuk ke urin dengan proses yang sama. Namun demikian, LAM bersifat antigenik sehingga dapat ditemukan berbentuk kompleks imun pada sirkulasi yang tidak memungkinkan melewati membran basal glomerular. Proporsi kompleks LAM-antibodi dan LAM bebas pada aliran darah berperan dalam penentuan antigen dalam urin.

Identifikasi molekul untuk diagnosis TB dalam urin memungkinkan karena urin mengandung sejumlah protein dan metabolit yang berhubungan dengan *host* dan organisme. Penelitian tentang penggunaan urin untuk menunjang diagnosis TB sangat menarik untuk dikaji bukti ilmiah berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan.

## 2 METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah *Scoping*

*Review*. Pada penelitian ini *literature* yang dikaji adalah tentang pemeriksaan urin untuk menunjang diagnosis TB. Populasi pada *Scoping Review* ini adalah artikel pada jurnal internasional yang berkaitan dengan pemeriksaan urin untuk menunjang penegakan diagnosis pada pasien TB pada 3 database yaitu *PubMed*, *Springer Link* dan *Science Direct* sejumlah 30.919 artikel. Database yang digunakan adalah *PubMed*, *Springer Link*, dan *Science Direct* dengan kata kunci “Tuberculosis”[MESH] AND “Urine”[MESH] pada *PubMed* sedangkan Tuberculosis AND Urine AND Diagnosis pada *Springer Link* dan Tuberculosis AND Urine AND Diagnostic test pada *Science Direct*.

Penyusunan protokol review menggunakan metode PRISMA.

### Pencarian Data.

Pencarian data mengacu pada sumber database *PubMed*, *Springer Link*, dan *Science Direct* yang disesuaikan dengan judul penelitian abstrak, dan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel. Jumlah jurnal yang didapat setelah melakukan pencarian pada *PubMed* berjumlah 319, *Springer Link* 14.450, dan *Science Direct* 16.150 jurnal. Sehingga total seluruh jurnal yang didapat adalah 30.919 jurnal.

### Skrining Data.

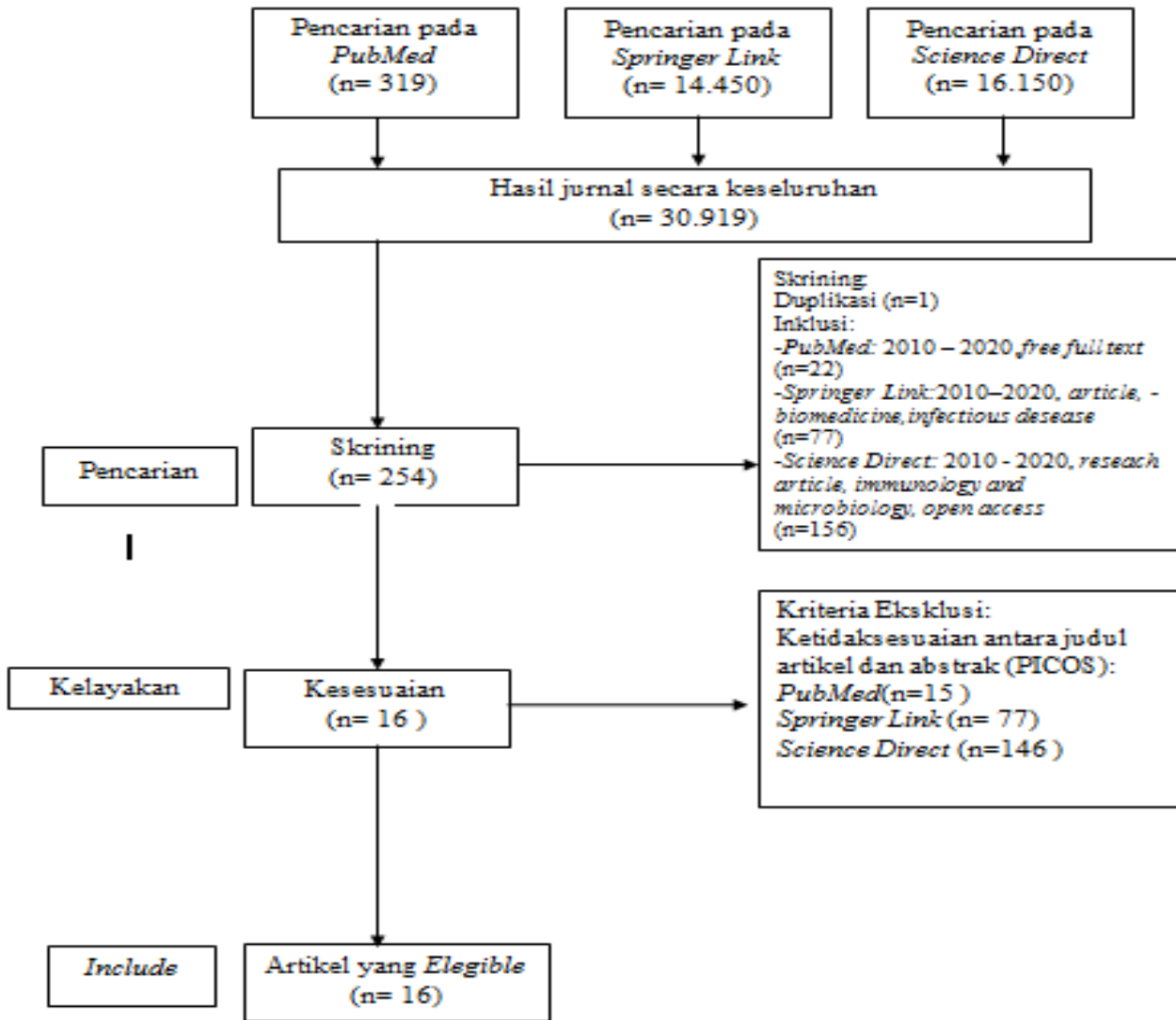
Skrining adalah penyaringan atau pemilihan data (artikel penelitian) yang bertujuan memilih masalah penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan membuang jurnal yang diduplikasi. Jumlah jurnal setelah melalui skrining pada *PubMed* berjumlah 22, *Springer Link* 77, dan *Science Direct* 156 jurnal. Setelah 1 artikel duplikasi dibuang total artikel pada tahap ini berjumlah 254 artikel.

Artikel yang didapat dipilih berdasar atas kesesuaian judul dan abstrak dengan kriteria PICOS pada penelitian ini. Jumlah jurnal yang didapat pada *PubMed* 7, *Springer Link* 0, dan *Science Direct* 9. Total jurnal yang sesuai adalah 16 jurnal.

### Penilaian Kualitas (Kelayakan) Data.

Semua data artikel penelitian berupa artikel penelitian kuantitatif atau kualitatif yang memenuhi semua syarat dan kriteria untuk dilakukan analisis lebih lanjut. Prosedur

penyusunan PRISMA pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram Prisma.

### 3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil dari penyaringan artikel pada jurnal

**Tabel 1.** Hasil *Scoping Review* Pemeriksaan Urin Untuk Menunjang Penegakan Diagnosis Pada Pasien Tuberkulosis

No	Judul/peneliti	Metode Pengukuran	Hasil
(1)	(2)	(3)	(4)
1	<i>Urine Xpert MTB/RIF for the diagnosis of childhood</i>	1. Pemeriksaan urin menggunakan urine Xpert MTB/RIF pada 182 sampel. 2. Pemeriksaan bakteriologis sputum dan aspirat nasofaring	1. Semua sampel memiliki hasil negatif menggunakan urin Xpert MTB/RIF. Diagnosis TB berdasarkan klinis pada 50 orang (28%) dan berdasarkan pemeriksaan bakteriologis pada 5 orang (3%). Pemeriksaan urin tidak

internasional yang diperoleh dari tiga database didapatkan enam belas artikel yang relevan dengan tujuan penelitian ini. Enam belas artikel direview dari 10 aspek dan dianalisis untuk menjawab tujuan khusus penelitian ini, yaitu mengetahui apakah urin dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis TB.

<p><i>tuberculosis</i>: Lopez, Anna, Lena. Dkk<sup>7</sup></p>	<p>menggunakan asupan Xpert MTB/RIF dan kultur bakteri media padat pada 164 sampel</p>	<p>dapat menunjang diagnosis TB</p>
<p>2. <i>Detection of Mycobacterium tuberculosis in urine by Xpert MTB/RIF Ultra: a useful adjunctive diagnostic tool in HIV-associated tuberculosis</i> : Atherton, Rachel R. Dkk<sup>8</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di Uganda pada tahun, desain penelitian Case report. Pemeriksaan CSF dengan mikroskop untuk bakteri termasuk BTA kultur. Xpert ultra. Pemeriksaan urin dengan TB LAM kultur bakteri dan Xpert</p>	<p>2. Seratus enam puluh empat (164) anak telah dikumpulkan dahak atau nasoparing aspirasi. Tiga memiliki resistensi MTB dan Rifampisin terdeteksi, 1 memiliki <i>M. tuberculosis</i> tetapi tidak ada resistensi Rifampisin, 1 memiliki <i>M. tuberculosis</i> tetapi resistensi Rifampisin tidak dapat ditentukan dan 159 negatif pada Xpert.</p> <p>1. Urin dari kateter dengan pemeriksaan LAM-TB negative.</p> <p>2. Urin sentrifugasi dengan pemeriksaan Ultra Xpert MTB/RIF positif</p> <p>3. Hasil kultur bakteri TB pada urin senstrifugasi dan darah negative Pemeriksaan urin menggunakan Xpert MTb/RIF ultra berpotensi digunakan untuk menunjang TB ekstra paru</p>
<p>3 <i>Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan (LAM) for diagnosing tuberculosis in hospitalized HIV - infected children</i>: LaCOURSE dkk<sup>9</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di Kenya pada tahun 2016 dengan desain penelitian <i>Randomized controlled trial</i>, jumlah responden 181 orang.</p> <p>2. Anak-anak yang dirawat di rumah sakit dan terinfeksi HIV &lt;12 tahun. Saat pendaftaran, sputum atau aspirasi lambung dikumpulkan untuk kultur TB dan Xpert, feses untuk Xpert, dan urin untuk lateral flow lipoarabinomannan (LAM).</p>	<p>1. Di antara 165 anak yang terinfeksi HIV, median usia adalah 24 bulan memiliki imunopresi yang parah. 13 (7,9%) anak telah dikonfirmasi TB (kultur positif dan / atau Xpert).</p> <p>2. Sensitivitas Xpert feses dan LAM urin meningkat di antara anak-anak dengan imunopresi berat</p>
<p>4. <i>Disseminated tuberculosis among hospitalised HIV patients in South Africa: a common condition that can be rapidly diagnosed using urine-based assays</i>Kerkhoff dkk<sup>10</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2017 dengan desain penelitian <i>Prospective observational</i>, dengan jumlah responden 609 orang.</p> <p>2. Urine diuji menggunakan Xpert pada sampel urin segar, Sampel urin beku juga dicairkan dan diuji secara retrospektif menggunakan uji Determine TB-LAM.</p> <p>3. Sampel dahak diuji menggunakan mikroskop fluoresensi, uji Xpert MTB / RIF dan dikultur dalam tabung indikator pertumbuhan mikobakteri.</p>	<p>1. Dari 609 orang dewasa HIV dilibatkan dalam penelitian dan secara sistematis diselidiki untuk TB. Dari 427 pasien yang tersisa, 17 tidak memiliki sampel darah untuk kultur mikobakteri, sehingga 410 memiliki hasil kultur darah <i>M.tuberculosis</i>. Pasien-pasien ini didominasi oleh wanita dengan defisiensi imun lanjut (CD4, 150 sel / uL) menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan TB-LAM</p>
<p>5. <i>Rapid microbiological screening for tuberculosis in HIV-positive patients on the first day of acute hospital admission by systematic testing of urine samples using Xpert MTB/RIF: a prospective</i></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2015, desain penelitian <i>Prospective cohort</i>, jumlah responden 427.</p> <p>2. Pasien dewasa berusia ≥18 tahun direkrut selama 4 hari setiap minggu dari bangsal medis pria dan wanita. Semua pasien dengan status HIV yang sebelumnya negatif atau tidak, ditawarkan tes menggunakan dua tes cepat. Semua pasien dengan tes positif.</p>	<p>1. Dari 2.391 kultur dan uji Xpert yang dilakukan, TB didiagnosis pada 139 pasien (CD4, 80 sel / μL).</p> <p>2. Prevalensi TB sangat tinggi. Namun, gejala pasien dan faktor risiko tidak dapat memprediksi TB dengan baik. Secara keseluruhan, ≥1 sampel non-pernapasan seperti urin dites positif.</p>

<i>cohort in South Africa: Lawn dkk<sup>11</sup></i>		
6. <i>Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda</i> : Shah dkk <sup>12</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian dilakukan di Uganda pada tahun 2013, desain penelitian <i>Decision-analysis</i>, jumlah responden 1000 orang.</li> <li>2. Pemeriksaan mikroskopis dahak; dahak Xpert; smear-microscopy dikombinasikan dengan LF-LAM; dan Xpert dikombinasikan dengan LF-LAM. Hasil utamanya adalah biaya dan Disability Adjusted Life Year</li> </ol>	Kombinasi Xpert dengan LF-LAM dianggap sangat hemat biaya dengan kesediaan untuk membayar ambang perkapita Uganda. Efektivitas biaya dari algoritme Xpert plus LF-LAM paling dipengaruhi oleh biaya HIV dan harapan hidup pasien setelah pengobatan TB.
7. <i>HIV-associated tuberculosis: relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays</i> : Lawn dkk <sup>13</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2013, desain penelitian <i>Prospective cohort</i>, jumlah responden 602 orang.</li> <li>2. Menggunakan tes diagnostik yang secara prospektif diterapkan pada sputum (mikroskop smear fluoresensi, Xpert MTB / RIF dan kultur cairan (standar referensi) dan secara <i>retrospektif</i> diterapkan pada sampel urin yang disimpan</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TB positif kultur sputum didiagnosis pada 15% (89/602) pasien (jumlah CD4, 131 sel / <math>\mu</math>L) termasuk 6 yang meninggal. sensitivitas diagnosis berbasis urin dan sputum menggunakan uji Determine TB-LAM dan Xpert MTB / RIF secara substansial lebih besar pada sub-kelompok dengan prognosis yang lebih buruk.</li> <li>2. Diagnosis cepat sampel urin dapat dilakukan pada &gt; 80% pasien dalam sub-kelompok dengan prognosis buruk seperti yang didefinisikan oleh jumlah CD4 &lt;100 sel / <math>\mu</math>L.</li> </ol>
8. <i>Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study</i> : Broger dkk <sup>14</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian dilakukan di Africa pada tahun 2019 desain penelitian <i>Prospective cohort</i>, jumlah responden 968 orang.</li> <li>2. Untuk studi akurasi diagnostik ini, sampel urin dikumpulkan dari pasien rawat inap (berusia <math>\geq</math>18 tahun) dengan HIV</li> <li>3. Sampel urin diuji dengan uji FujiLAM dan AlereLAM. Tujuan utama penelitian adalah untuk menilai keakuratan diagnostik FujiLAM dibandingkan dengan AlereLAM, terhadap standar referensi mikrobiologi termasuk diagnosis klinik</li> </ol>	Secara keseluruhan, 18 dari 1.095 tes FujiLAM gagal pada percobaan pertama. Tingkat AlereLAM pada percobaan pertama adalah 0 · 4% (empat dari 1095 tes) dan keempat tes ulangan memberikan hasil pada percobaan kedua. Kesepakatan antar-pembaca tinggi untuk tes FujiLAM dan AlereLAM 97 · 0% untuk FujiLAM, dan 96 · 7%
9. <i>Utility of urine as a clinical specimen for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in people living with HIV in Addis Ababa, Ethiopia</i> : Chemedda dkk <sup>15</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian dilakukan di Ethiopia pada tahun 2018, desain penelitian <i>Crosssectional</i>, jumlah responden 143 orang.</li> <li>2. Setiap pasien diajari untuk memberikan sputum pagi dan urin berpasangan untuk mikroskop smear, kultur, dan RD9-PCR.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Dari 117 pasien yg di uji, 13 pasien diamati sebagai kultur urin positif.</b></li> <li>2. <b>Dari 84 individu negatif untuk mikobakteri dengan kultur sputum, 4 adalah kultur urin positif</b></li> <li>3. <b>Sensitivitas urin dibandingkan dengan kultur sputum masing-masing adalah 39,4%.</b></li> <li>4. <b>PCR berbasis RD9 langsung pada sputum mendeteksi 9 individu yang kultur sputum negatif untuk <i>M. Tuberculosis</i>. Angka deteksi <i>M. tuberculosis</i> dari urin pada pasien yang tidak dapat mengeluarkan dahak adalah 9.</b></li> </ol>
10. <i>Host urine immunological biomarkers as potential candidates for the</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2020, desain penelitian <i>cohort</i>. Jumlah responden 151 orang.</li> <li>2. Penelitian memasukkan peserta yang mengalami batuk yang telah</li> </ol>	Dari 151 peserta penelitian, 34 didiagnosis dengan TB dan 26 adalah HIV-positif. Tujuh biomarker menunjukkan potensi sebagai kandidat diagnosis TB, dengan peningkatan akurasi (pada HIV-

<p><i>diagnosis of tuberculosis</i> : Eribo dkk<sup>16</sup></p>	<p>berlangsung selama minimal 2 minggu, dengan nyeri dada, kehilangan nafsu makan, demam, berkeringat di malam hari.</p> <p>3. Hanya peserta yang setuju secara tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian dan menjalani tes HIV yang terdaftar.</p>	<p>positif).</p>
<p>11. <i>Incremental yield and cost of urine Determine TB-LAM and sputum induction in seriously ill adults with HIV</i>: Boyles dkk<sup>17</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2018 desain penelitian <i>Prospective cohort</i>, jumlah responden 332 orang.</p> <p>2. Penelitian ini mendaftarkan pasien rawat inap HIV-positif dengan batuk. Tes Xpert MTB / RIF dan kultur mikobakteri dilakukan pada sputum menggunakan induksi sputum bila diperlukan, dan tes LAM dilakukan pada urin yang disimpan.</p>	<p>Tuberkulosis dikonfirmasi pada 169 dari 332 pasien. Hasil LAM, Xpert MTB / RIF pada sputum spontan (Xpert Spot), dan Xpert MTB / RIF pada sputum spontan atau induksi (Xpert SI) masing-masing adalah 35,5%, 23,1%, dan 90,5%. Menambahkan kultur ke Xpert MTB / RIF hanya meningkatkan hasil masing-masing sebesar 1,2% dan 2,7%. Penggunaan uji LAM mengurangi biaya.</p>
<p>12. <i>Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV</i>: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB Research Network : Suwanpimolkul dkk<sup>18</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di Thailand pada tahun 2017, desain penelitian <i>cohort</i>, jumlah responden 594.</p> <p>2. Partisipan dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ada dan tidaknya infeksi HIV.</p> <p>3. Peserta kemudian diklasifikasikan lebih lanjut menjadi empat kelompok untuk mengevaluasi sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (PPV), dan nilai prediksi negatif (NPV) dari tes LAM urin pada pasien HIV-positif koinfeksi dengan TB (kelompok 1). Pasien HIV-negatif dengan TB diseminata (kelompok 2), penderita HIV-negatif dengan gangguan kekebalan dengan TB (TB non-diseminata) (kelompok 3), dan penderita penyakit selain TB (kelompok 4).</p>	<p>1. Sensitivitas tes LAM urin pada pasien kelompok 1 dengan jumlah sel T CD4 &gt; 100, 100, dan 50 masing-masing adalah 38,5%, 40,6%, dan 45%. Spesifisitas dan PPV dari tes LAM urin &gt; 80%. Sensitivitas tes adalah 20%, pada kelompok 2 dan 3 adalah 12,5%, dan spesifisitas dan PPV adalah 100% untuk kedua kelompok.</p> <p>2. Hasil tes LAM urin positif, secara signifikan dikaitkan dengan kematian.</p>
<p>13. <i>Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy</i> : Lawn dkk<sup>19</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di South Africa pada tahun 2012, desain penelitian <i>Prospective observational</i>, jumlah responden 602.</p> <p>2. Dua sampel dahak diminta dari masing-masing pasien, yang diinduksi dengan saline hipertonik 3% nebulised.</p> <p>3. Sampel urin dikumpulkan dalam wadah steril dan disimpan pada suhu -20 ° C dalam waktu 3 jam setelah pengambilan.</p>	<p>1. Dari 516 pasien yang dilibatkan dalam analisis, 478 memiliki data Pada kelompok pasien ini, sensitivitas Determine TB-LAM dan gabungan mikroskop smear adalah 41,0% dibandingkan 66,7% untuk Xpert.</p> <p>2. Pada uji MTB / RIF di antara 115 pasien dengan jumlah CD4 kurang dari 100 sel per µL, sensitivitasnya adalah 62,5% untuk Tentukan TB-LAM dan gabungan mikroskopi smear dan 79,2%.</p> <p>3. Dalam subset ini, sensitivitas Determine TB-LAM dan Xpert MTB / RIF spesifisitas adalah 98%</p>
<p>14. <i>Utility of multiplex real-time PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis</i>: Raveendran dkk<sup>20</sup></p>	<p>1. Penelitian dilakukan di India pada tahun 2016, desain penelitian <i>cohort</i>, jumlah responden 150.</p> <p>2. Penelitian dilakukan selama satu tahun dari April 2012 hingga Maret 2013. Sebanyak 150 spesimen biologis dikumpulkan dari pasien dengan diagnosis klinis</p>	<p>Hasil pesimen positif dengan smear, kultur, dan PCR. Sensitivitas dan spesifisitas PCR multiplex adalah 91,9% dan 88,4%, masing-masing, menggunakan standar emas komposit. Nilai prediksi positif dan negatif dari PCR diperkirakan masing-masing 85,1% dan 93,8%.</p>

## EPTB

15. <i>First description of agonist and antagonist IP-10 in urine of patients with active TB:</i> Petrone dkk <sup>21</sup>	1. Penelitian dilakukan di Itali pada tahun 2018, desain penelitian <i>cohort</i> , jumlah responden 58 orang. 2. Total IP-10 dan bentuk agonis / antagonisnya diukur dengan ELISA digital SIMOA dalam urin yang diperoleh dari pasien dengan TB aktif pada awal dan setelah pengobatan..	Pasien dengan TB aktif memiliki tingkat IP-10 total dan agonis yang secara signifikan lebih tinggi pada awal dibandingkan dengan HD. Bentuk agonis atau antagonis mencerminkan penurunan ini meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik.
16. <i>Discovery of a unique Mycobacterium tuberculosis protein through proteomic analysis of urine from patients with active tuberculosis;</i> Pollock dkk <sup>22</sup>	1. Penelitian dilakukan di USA pada tahun 2018, desain penelitian <i>Prospective cohort</i> , jumlah responden 62 orang. 2. Pemeriksaan protein urin menggunakan mass spectrophotometri. Pemeriksaan antibody dalam serum menggunakan ELISA	1. Penemuan biomarker pada urin 21- mer <i>Mtb</i> peptide sequence yang sesuai dengan 2 jenis isolate klinis. Biomarker ini tidak ditemukan pada urin pasien tanpa TB 2. Antibody pada serum mengenali sekombinan protein

Penilaian Penelitian *scoping review* ini dilakukan untuk mengetahui bukti-bukti penelitian tentang urin dalam menunjang diagnosis TB. Hasil *review* enam belas artikel di dapatkan, pada penelitian Lovez dkk Semua sampel memiliki hasil negatif menggunakan urin Xpert MTB/RIF. Diagnosis TB tegak berdasarkan klinis pada 50 orang (28%) dan berdasarkan pemeriksaan bakteriologis pada 5 orang (3%) Pemeriksaan urin tidak dapat menunjang diagnosis TB Seratus enam puluh empat (164) anak telah dikumpulkan dahak atau nasoparing aspirasi. Tiga memiliki resistensi *M.tuberculosis* dan Rifampisin terdeteksi, 1 memiliki *M. tuberculosis* tetapi tidak ada resistensi Rifampisin, 1 memiliki *M. tuberculosis* tetapi resistensi Rifampisin tidak dapat ditentukan dan 159 negatif pada Xpert.

penelitian Chameda dkk, Rachel dkk dan Eribo dkk<sup>16</sup> Menunjukkan bahwa pemeriksaan urin menggunakan tes Xpert MTB/RIF dan determine TB-LAM memungkinkan diagnosis cepat TB. Pada penelitian yang di lakukan oleh Lawn dkk menunjukkan sampel urin, mudah diperoleh, memiliki risiko bahaya biohazard rendah, dan tidak menimbulkan aerosol infeksius seperti sputum. Pada penelitian yang di lakukan oleh Kherkhoff dkk menunjukkan bahwa TB-LAM tes memiliki kemampuan memberikan hasil dalam waktu 30 menit. Pada penelitian yang dilakukan Lawn dkk menunjukkan pemeriksaan berbasis urin mengatasi kesulitan yang sering terjadi dalam mendapatkan sampel dahak dari pasien. Penelitian

Kherkhoff dkk juga menunjukkan hubungan antara deteksi LAM urin menunjukan hasil positif. WHO merekomendasikan LAM urin harus digunakan untuk membantu deteksi TB pada penderita HIV.

Hasil penelitian ini sesuai dengan artikel *review* yang dilakukan Peter dkk penelitian yang dipublikasikan pada tahun 2017 menjelaskan bahwa urin semakin banyak diteliti sebagai sampel klinis yang cocok untuk identifikasi *M. tuberculosis* untuk diagnosis TB. Pada penelitian Peter dkk juga menerangkan bahwa deteksi antigen mikobakteri dalam urin untuk tujuan diagnostik telah disarankan sejak tahun 1930-an. LAM glikolipid 17,5 kD, ditemukan di dinding sel luar spesies mikobakteri, telah diteliti sebagai antigen diagnostik. LAM, faktor virulensi imunogenik, dilepaskan dari sel bakteri yang aktif secara metabolik selama infeksi TB. LAM stabil terhadap panas, disaring oleh ginjal dan terdeteksi dalam urin. Sehingga data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa LAM dapat mendeteksi *M.tuberculosis*.

Penelitian yang dilakukan Peter dkk juga menjelaskan bahwa keuntungan menggunakan urin sebagai sampel diagnostik, bersama dengan fakta bahwa urin kemungkinan mengandung sejumlah protein dan metabolit yang berhubungan dengan host dan mikroorganisme, identifikasi. Penelitian ini, menggunakan teknologi proteomik dan metabolomik untuk menyaring peptida dan metabolit urin dalam upaya menemukan molekul

protein spesifik TB. Dengan menggunakan teknik ini, dapat mengidentifikasi empat antigen spesifik TB, termasuk *ornithine carboxyl transferase*, yang mungkin berguna untuk diagnosis dan pemantauan TB paru. Selain itu, para peneliti sedang mengevaluasi antibodi monoklonal terhadap antigen TB yang diketahui, termasuk antigen LAM dan region of difference (RD) -1, untuk diagnosis TB menggunakan sampel urin.

Hasil *review* jurnal secara menyeluruh disimpulkan bahwa Pemeriksaan urin dapat dijadikan sebagai pemeriksaan penunjang untuk diagnosis TB pada 15 artikel. Terdapat 1 artikel yang menunjukkan bahwa urin tidak dapat menunjang dalam diagnosis TB. Pada 15 jurnal yang lain menjelaskan bahwa urin merupakan sampel yang dapat menunjang pemeriksaan TB dengan cara menggunakan pemeriksaan LAM. LAM tes memiliki sensitivitas yang lebih baik dibanding sputum BTA terutama pada penderita TB-HIV dengan imunodefisiensi lanjut. Selain itu menurut penelitian bahwa sampel urin mudah diperoleh, memiliki risiko bahaya biohazard rendah, dan tidak menimbulkan aerosol infeksius seperti sputum.

#### 4 KETERBATASAN

Penelitian dengan metode *scoping review* ini memiliki keterbatasan dalam pelaksanaannya. Pemilihan kombinasi *keywords* dan kriteria inklusi pada setiap *database* memengaruhi jumlah artikel yang relevan. Terdapat beberapa artikel yang direview tidak menyajikan analisis statistik, sehingga penilaian pemeriksaan urin untuk tes diagnostik tidak bisa dinilai secara kuantitatif.

#### 5 SIMPULAN

Pemeriksaan urin dapat dijadikan sebagai pemeriksaan penunjang untuk diagnosis TB pada 15 artikel. Terdapat 1 artikel yang menunjukkan bahwa urin tidak dapat menunjang dalam diagnosis TB anak.

Komponen urin yang digunakan untuk menunjang diagnosis TB adalah struktur dari organisme bakteri *M. tuberculosis*. Struktur ini berupa gen bakteri yang dideteksi Expert MTB/RIF, protein LAM atau temuan terbaru suatu peptida.

#### 6 UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Unisba Islam Bandung, pembimbing dan yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan *scoping review* ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- WHO. 1-WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Online annexes [Internet]. Who-1. 2019.
- Murwaningrum A, Abdullah M, Makmun D. Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis Intestinal. *J Penyakit Dalam Indones* [Internet]. 2017;3(3):165.
- Subroto H, Parwati I, Turbawaty DK, Alisjahbana B. Gambaran Validitas Pemeriksaan Complex Specific Cocktail Antigen Mycobacterium tuberculosis (ESAT-6, CFP-10, MPT-64) Metode Rapid Immunochromatography pada Bahan Pemeriksaan Sputum dan Serum Penderita Tuberkulosis Paru. *Maj Kedokt Bandung*. 2017;49(3):178–85.
- Nicol MP, Allen V, Workman L, Isaacs W, Munro J, Pienaar S, et al. Urine lipoarabinomannan testing for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: A prospective study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2(5):e278–84.
- Boenjamin HA, Syahmar I, Prasetyo J, Marchian N, Rini T, Zaini J. Akurasi Uji Antigen Urin LAM TB sebagai Metode Alternatif Diagnosis Tuberkulosis Paru; Laporan Kasus Berbasis Bukti. *J Respirologi Indones*. 2017;37(2):157–64.
- Peter J, Green C, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A, Dheda K. Urine for the diagnosis of tuberculosis: Current approaches, clinical applicability, and new developments. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):262–70.
- Lopez AL, Aldaba JG, Morales-Dizon M, Sarol JN, Daag JV, Ama MC, et al. Urine Xpert MTB/RIF for the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;79:44–6.
- Atherton RR, Cresswell F V., Ellis J, Skipper C, Tadeo KK, Mugumya G, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in urine by Xpert MTB/RIF Ultra: A useful adjunctive



- diagnostic tool in HIV-associated tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018;75:92–4.
- Kerkhoff AD, Barr DA, Schutz C, Burton R, Nicol MP, Lawn SD, et al. Disseminated tuberculosis among hospitalised HIV patients in South Africa: A common condition that can be rapidly diagnosed using urine-based assays. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11.
- Broger T, Sossen B, du Toit E, Kerkhoff AD, Schutz C, Ivanova Reipold E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):852–61.
- Eribo OA, Leqheka MS, Malherbe ST, McAnda S, Stanley K, van der Spuy GD, et al. Host urine immunological biomarkers as potential candidates for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;99:473–81.
- Boyles TH, Griesel R, Stewart A, Mendelson M, Maartens G. Incremental yield and cost of urine Determine TB-LAM and sputum induction in seriously ill adults with HIV. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018;75:67–73.
- Lacourse SM, Pavlinac PB, Cranmer LM, Njuguna IN, Mugo C, Gatimu J, et al. Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV-infected children. *Aids*. 2018;32(1):69–78.
- Suwanpimolkul G, Kawkitinarong K, Manosuthi W, Sophonphan J, Gatechompol S, Ohata PJ, et al. Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB Research Network. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;59:96–102.
- Raveendran R, Wattal C. Utility of multiplex real-time PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2016;20(3):235–41.
- Petrone L, Bondet V, Vanini V, Cuzzi G, Palmieri F, Palucci I, et al. First description of agonist and antagonist IP-10 in urine of patients with active TB. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;78:15–21.
- Pollock N, Dhiman R, Daifalla N, Farhat M, Campos-Neto A. Discovery of a unique Mycobacterium tuberculosis protein through proteomic analysis of urine from patients with active tuberculosis. *Microbes Infect* [Internet]. 2018;20(4):228–35.
- Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. HIV-associated tuberculosis: Relationship between disease severity and the sensitivity of new sputum-based and urine-based diagnostic assays. *BMC Med*. 2013;11(1).
- Chemeda A, Abebe T, Ameni G, Worku A, Mihret A. Utility of urine as a clinical specimen for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in people living with HIV in Addis Ababa, Ethiopia. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* [Internet]. 2019;17:100125.
- Shah M, Dowdy D, Joloba M, Ssengooba W, Manabe YC, Ellner J, et al. Cost-effectiveness of novel algorithms for rapid diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals in Uganda. *Aids*. 2013;27(18):2883–92.