

# Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

**REF** GXMTB/XDR-10

Petunjuk Penggunaan

**IVD** CE

## **Pernyataan Merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup>, dan Xpert<sup>®</sup> adalah merek-merek dagang Cepheid, terdaftar di A.S. dan negara-negara lain.

Semua merek dagang lain merupakan hak milik dari pemiliknya masing-masing.

PEMBELIAN PRODUK INI MEMBERIKAN KEPADA PEMBELI HAK YANG TIDAK DAPAT DIALIHKAN UNTUK MENGGUNAKANNYA SESUAI DENGAN PETUNJUK PENGGUNAAN INI. TIDAK ADA HAK LAIN YANG DIBERIKAN SECARA TEGAS, SECARA TERSIRAT, ATAU DENGAN ESTOPEL. SELANJUTNYA, TIDAK ADA HAK UNTUK MENJUAL KEMBALI YANG DIBERIKAN BERSAMA PEMBELIAN PRODUK INI.

© 2020–2023 Cepheid.

Lihat Bagian 25 Riwayat Revisi untuk mengetahui deskripsi perubahan.

# Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

---

*Untuk Penggunaan Diagnostik In Vitro*

## 1 Nama Terdaftar

Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

## 2 Nama Umum atau Biasa

Xpert MTB/XDR

## 3 Tujuan yang Dimaksud

### 3.1 Tujuan Penggunaan

Uji Xpert MTB/XDR yang dijalankan di Sistem Instrumen GeneXpert, merupakan uji diagnostik *in vitro* reaksi rantai polimerase (PCR) kualitatif waktu-nyata bersarang untuk mendeteksi DNA kompleks *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dengan resistansi ekstensif terhadap obat (XDR, extensively drug resistant) dalam sampel sputum yang tidak diproses atau kultur BD<sup>™</sup> Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT<sup>™</sup>). Dalam spesimen dengan MTB terdeteksi, uji Xpert MTB/XDR juga dapat mendeteksi resistansi isoniazid (INH) yang berhubungan dengan mutasi pada gen *katG* dan *fabG1*, daerah intergenik *oxyR-ahpC*, dan promotor *inhA*; resistansi etionamid (ETH) yang hanya terkait dengan mutasi promotor *inhA*; resistansi fluorokuinolon (FLQ) yang terkait dengan mutasi di daerah penentu resistansi kuinolon (QRDR, quinolone resistance determining region) *gyrA* dan *gyrB*; dan resistansi obat suntik lini kedua (SLID, second line injectable drug) yang terkait dengan mutasi di daerah promotor gen *rrs* dan *eis*.

Uji Xpert MTB/XDR ditujukan untuk digunakan sebagai uji refleksi untuk spesimen (sputum yang tidak diproses, sedimen sputum konsentrat, atau kultur MGIT) yang ditentukan sebagai MTB positif. Uji ini ditujukan sebagai bantuan dalam diagnosis tuberkulosis (TB) XDR saat digunakan bersama temuan klinis dan laboratorium lainnya.

### 3.2 Pengguna/Lingkungan yang Dituju

Uji Xpert MTB/XDR ditujukan untuk dilakukan oleh pengguna yang terlatih di lingkungan laboratorium.

## 4 Ringkasan dan Uraian

Tuberkulosis (TB), penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, tetap merupakan salah satu penyakit paling mematikan di dunia. Pada 2018, terdapat sekitar 10 juta kasus TB baru dan sekitar setengah juta kasus baru TB resistan rifampisin, 78% di antaranya mempunyai TB resistan multiobat (MDR-TB, multi-drug resistant TB (MDR-TB))<sup>1</sup>. MDR-TB, didefinisikan sebagai resistansi terhadap isoniazid dan rifampisin (dua di antara obat lini pertama yang paling efektif), terus menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat dan pedoman pengobatan baru untuk yang meminta pengujian kerentanan obat cepat diterbitkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, World Health Organization)<sup>2,3</sup>. Namun demikian, pada 2018, jumlah global kasus MDR/RR-TB yang diumumkan masih hanya 39% dari perkiraan kasus kejadian dan jumlah orang yang terdaftar dalam pengobatan setara dengan 32%<sup>1</sup>. Sejalan dengan itu, meningkat pula kekhawatiran akan TB rentan rifampisin yang resistan isoniazid, yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati. Tanpa kemudahan akses ke pengujian resistan INH, berbagai negara kesulitan dalam mengidentifikasi pasien dan menerapkan rekomendasi pengobatan WHO 2018 untuk Hr-TB<sup>4</sup>. Kasus TB yang paling mengkhawatirkan ditimbulkan oleh galur MDR MTB yang mendapatkan resistansi tambahan terhadap fluorokuinolon dan salah satu dari obat suntik lini kedua, amikasin (AMK), kanamisin (KAN), atau kapreomisin

(CAP). Galur resistan tinggi ini disebut TB resistan ekstensif terhadap obat (XDR-TB). XDR-TB sangat sulit diobati dan dapat mengarah pada tingkat mortalitas yang tinggi, khususnya saat diagnosis XDR-TB tidak diperoleh dan pengobatan yang tepat tertunda<sup>5</sup>.

Kultur dan pengujian kerentanan obat fenotipik MTB memakan waktu dan tenaga serta mendatangkan bahaya biologis yang serius terhadap petugas laboratorium, mengakibatkan sedikitnya fasilitas terakreditasi di negara endemik<sup>2</sup>. Bahkan saat tersedia, pengujian kerentanan berbasis kultur memerlukan waktu mingguan hingga bulanan. MTB dapat juga diuji terhadap resistansi obat menggunakan asai genotipik yang cepat, sensitif, dan lebih aman, yang mendeteksi resistansi dengan mengidentifikasi mutasi yang diketahui memberikan resistansi terhadap obat lini pertama dan kedua pada sebagian besar galur klinis<sup>2</sup>. Pendekatan pengujian genotipik yang dapat disederhanakan menjadi beberapa langkah manual lebih dapat diterima untuk perawatan dekat pasien, yang dapat memperluas secara dramatis ketersediaannya bagi populasi yang kekurangan pelayanan kesehatan di lingkungan endemik rendah dan tinggi<sup>5</sup>.

## 5 Prinsip Prosedur

Uji Xpert MTB/XDR merupakan uji diagnostik *in vitro* otomatis untuk deteksi DNA kompleks XDR MTB dan resistansi yang terkait mutasi. Uji dilakukan pada Cepheid yang dilengkapi dengan modul warna GeneXpert 10.

memadukan dan mengotomatiskan pemrosesan sampel, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi urutan target dalam sampel menggunakan PCR waktu nyata bersarang dan deteksi puncak leleh. terdiri atas instrumen, komputer pribadi, pemindai kode batang, dan perangkat lunak yang telah dipasang untuk menjalankan uji pada sampel yang dikumpulkan dan melihat hasil. Sistem membutuhkan penggunaan kartrid Xpert sekali pakai yang berisi reagensia reaksi rantai polimerase (PCR) spesifik target dan menampung proses PCR dan deteksi puncak leleh. Karena kartrid Xpert bersifat swakandung, risiko kontaminasi silang antara sampel diminimalkan. Untuk melihat deskripsi lengkap tentang sistem, lihat .

Kartrid uji Xpert MTB/XDR mencakup reagensia untuk deteksi profil XDR MTB dan kontrol pemrosesan sampel (SPC, sample processing control) untuk mengontrol pemrosesan yang mencukupi dari bakteri target, dan untuk memantau keberadaan inhibitor dalam reaksi PCR. Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control) memverifikasi rehidrasi reagensia, pengisian tabung PCR dalam kartrid, integritas probe, dan stabilitas pewarna.

Kartrid uji Xpert MTB/XDR mempunyai semua reagensia di dalamnya, kecuali reagensia sampel (SR, sample reagent) yang mengharuskan pengguna untuk menambahkan SR ke spesimen sebelum memuat spesimen yang sudah mendapat perlakuan ke dalam kartrid. Uji ini ditujukan untuk dijalankan sebagai uji refleksi untuk sampel MTB positif.

Hasil diinterpretasikan oleh perangkat lunak GeneXpert dari sinyal fluoresens yang terukur dan algoritme perhitungan yang tertanam, serta akan ditampilkan dalam jendela Lihat Hasil (View Results) dalam format tabel dan grafik. Sistem ini juga melaporkan jika uji invalid, menjumpai kesalahan, atau tidak memberikan hasil. Xpert MTB/XDR mendeteksi XDR MTB dengan resistansi terhadap INH, ETH, FLQ, dan SLID secara langsung dari sputum yang tidak diproses atau dari sedimen sputum konsentrat dalam kurang dari 90 menit.

## 6 Bahan yang Disediakan

Kit Xpert MTB/XDR berisi cukup reagensia untuk memproses 10 spesimen pasien atau kendali mutu. Kit berisi hal berikut:

|  |  |
|--|--|
| <b>Xpert MTB/XDR Kartrid dengan Tabung Reaksi Terpadu</b>  | <b>10 per kit</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manik 1, Manik 2, Manik 3, Manik 4, dan Manik 5 (dikeringkan dengan pembekuan)</li> <li>• Manik Kontrol Pemrosesan Sampel (dikeringkan dengan pembekuan)</li> <li>• Reagensia 1</li> <li>• Reagensia 2</li> </ul> | 1 dari masing-masing per kartrid<br>1 dari masing-masing per kartrid<br>4,0 ml per kartrid<br>4,0 ml per kartrid |
| <b>Pipet transfer sekali pakai</b>   | <b>1 kantong berisi 12 per kit</b>   |
| <b>Reagensia Sampel</b>  | <b>10 x 8 ml per botol</b>   |
| <b>CD</b>  | <b>1 per kit</b>   |

- Berkas Definisi Asai (ADF)
- Petunjuk untuk mengimpor ADF ke dalam perangkat lunak GeneXpert
- Petunjuk Penggunaan (Sisipan Paket)

**Catatan** Reagensia Sampel (SR) dapat tanpa warna hingga berwarna ambar. Warna dapat meningkat seiring waktu, tetapi warna tidak berdampak pada kinerja.

**Catatan** Lembar Data Keselamatan (SDS) tersedia di [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) atau [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) **di bawah tab SUPPORT (DUKUNGAN)**.

**Catatan** Albumin serum sapi (bovine serum albumin, BSA) dalam manik-manik di dalam produk ini diproduksi dan dihasilkan secara eksklusif dari plasma sapi yang berasal dari Amerika Serikat. Tidak ada protein hewan memamah biak atau protein hewan lain yang diberikan dalam pakan hewan tersebut; hewan tersebut lulus dalam pengujian sebelum dan sesudah kematian. Selama pemrosesan, tidak ada pencampuran bahan dengan bahan dari hewan lain.

**Catatan** Pipet transfer mempunyai satu tanda yang menunjukkan volume minimum sampel yang sudah mendapat perlakuan untuk dipindahkan ke kartrid. Gunakan hanya untuk tujuan ini. Semua pipet lain harus disediakan oleh laboratorium.

## 7 Penyimpanan dan Penanganan

- Simpan isi kit Xpert MTB/XDR pada suhu 2–28 °C hingga tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label.
- Jangan membuka penutup kartrid hingga Anda siap melakukan pengujian.
- Mulailah uji dalam 2,5 setelah penambahan SR ke spesimen atau dalam 4 jam jika disimpan pada suhu 2–8 °C.
- Jangan menggunakan reagensia atau kartrid yang sudah melewati tanggal kedaluwarsa.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah bocor.

## 8 Bahan yang Dibutuhkan tetapi Tidak Disediakan

- GeneXpert Dx System: Instrumen GeneXpert yang dilengkapi dengan modul 10 warna GeneXpert, komputer, pemindai barcode, dan panduan operator
  - Untuk GeneXpert Dx System: Perangkat lunak versi 6.2 atau lebih tinggi
  - Printer: Jika dibutuhkan printer, hubungi Perwakilan Penjualan Cepheid untuk mengatur pembelian printer yang disarankan.
- Wadah sampel steril dengan penutup berulir
- Sarung tangan sekali pakai
- Label dan/atau spidol permanen untuk pelabelan
- Pipet steril untuk pemrosesan sampel

## 9 Peringatan dan Kewaspadaan

### 9.1 Umum

- *Untuk Penggunaan Diagnostik In Vitro*
- Perlakukan semua spesimen biologi, termasuk kartrid bekas, sebagai bahan yang mampu menjangkitkan agen yang menular. Karena sering kali tidak mungkin untuk mengetahui mana yang bersifat menular, semua spesimen biologis harus diperlakukan dengan langkah pencegahan standar.
- Pedoman untuk penanganan spesimen tersedia dari U.S. Centers for Disease Control and Prevention<sup>3</sup> serta Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>6,7,8</sup>
- Ikuti prosedur keamanan institusi Anda dalam bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologi.
- Kenakan sarung tangan pelindung sekali pakai, jas laboratorium, dan pelindung mata saat menangani spesimen dan reagensia. Cuci tangan dengan saksama setelah menangani spesimen dan reagensia uji.
- Spesimen biologis, alat transfer, dan kartrid bekas pakai harus dianggap sebagai mampu menularkan agen penyebab infeksi, yang membutuhkan kewaspadaan standar. Ikuti prosedur limbah lingkungan institusi Anda untuk pembuangan dengan benar kartrid bekas dan reagensia tidak terpakai. Berbagai bahan ini dapat menunjukkan karakteristik limbah

kimia berbahaya yang membutuhkan prosedur pembuangan spesifik nasional atau regional. Jika peraturan nasional atau regional tidak menyediakan arahan yang jelas mengenai pembuangan yang benar, maka spesimen biologis dan kartrid bekas pakai harus dibuang sesuai pedoman penanganan dan pembuangan limbah medis WHO [World Health Organization<sup>9</sup>].

- Reagensia Sampel mengandung natrium hidroksida (pH > 12,5) dan isopropanol. Berbahaya jika ditelan (H302), menyebabkan luka bakar parah pada kulit dan kerusakan mata (H314). Cairan dan uap mudah menyala (H226).
- Karakteristik kinerja uji ini telah ditentukan hanya dengan tipe spesimen yang tercantum pada bagian Tujuan Penggunaan. Kinerja uji ini dengan tipe spesimen atau sampel lain belum dievaluasi.
- Ikuti prosedur keamanan institusi Anda dalam bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologis.

## 9.2 Spesimen

- Prosedur pengumpulan spesimen dan prosedur penanganan membutuhkan pelatihan dan panduan khusus.
- Jaga kondisi penyimpanan yang benar selama pengiriman spesimen untuk menjamin integritas spesimen (lihat Bagian 12. Prosedur). Kestabilan spesimen di bawah kondisi pengiriman selain dari yang disarankan, belum dievaluasi.
- Tolak spesimen yang jelas mengandung partikel makanan atau partikulat padat lainnya.
- Pengumpulan, penyimpanan, dan pemindahan sampel yang baik merupakan hal-hal yang sangat penting untuk memperoleh hasil yang tepat.
- Bahan kultur dari botol kultur MGIT positif dapat digunakan tanpa diencerkan atau diencerkan 100-kali dengan PBS atau media Middlebrook 7H9. Uji juga dapat dilakukan dengan kultur inaktivasi panas. Untuk inaktivasi panas, disarankan agar kultur diencerkan dahulu 100-kali dengan PBS atau media Middlebrook 7H9 lalu dipanaskan pada suhu 100 °C selama 20 menit.

## 9.3 Uji/Reagensia

- Jangan mengganti reagensia uji Xpert MTB/XDR dengan reagensia lain.
- Jangan membuka penutup kartrid uji Xpert MTB/XDR kecuali saat menambahkan sampel.
- Jangan memuat kartrid yang telah terjatuh setelah mengeluarkannya dari kit, atau telah terkocok setelah penutup kartrid dibuka. Mengocok atau menjatuhkan kartrid setelah membuka penutup dapat memberikan hasil yang keliru atau tidak jelas.
- Jangan memasang label ID sampel pada penutup kartrid atau pada label barcode.
- Jangan menggunakan kartrid yang mempunyai tabung reaksi yang rusak.
- Setiap kartrid uji Xpert MTB/XDR sekali pakai digunakan untuk memproses satu uji. Jangan menggunakan kembali kartrid yang sudah dihabiskan.
- Pipet sekali pakai digunakan untuk memindahkan satu spesimen. Jangan menggunakan ulang pipet sekali pakai yang sudah digunakan.
- Jangan menggunakan kartrid jika tampak basah atau jika segel penutup tampak sudah rusak.
- Praktik laboratorium yang baik, termasuk mengganti sarung tangan di antara penanganan spesimen pasien disarankan untuk menghindari kontaminasi spesimen atau reagensia.
- Ketika terjadi tumpahan spesimen atau kontrol, kenakan sarung tangan dan serap tumpahan menggunakan handuk kertas. Kemudian bersihkan area yang terkontaminasi secara menyeluruh menggunakan pengenceran bahan pemutih klorin rumah tangga dengan perbandingan 1:10 yang disiapkan segar. Konsentrasi klorin akhir harus sebesar 0,5%, dengan tidak memandang konsentrasi bahan pemutih rumah tangga di negara Anda. Berikan waktu kontak minimal dua menit. Pastikan bahwa area kerja kering sebelum menggunakan etanol denaturasi 70% untuk menghilangkan residu bahan pemutih. Biarkan permukaan kering sepenuhnya sebelum melanjutkan. Atau, ikuti prosedur standar institusi Anda dalam peristiwa kontaminasi atau tumpahan. Untuk peralatan, ikuti saran produsen untuk dekontaminasi peralatan.
- Uji Xpert MTB/XDR ini telah divalidasi menggunakan perangkat lunak Cepheid versi 6.2 atau lebih tinggi.

# 10 Bahaya Kimia<sup>9,10</sup>

### Reagensia Sampel:

- Mengandung Isopropil Alkohol
- Mengandung Natrium Hidroksida
- Kata Sinyal: BAHAYA

- Piktogram Bahaya GHS PBB: 

- **Pernyataan Bahaya GHS PBB**
  - Cairan dan uap mudah menyala.
  - Menyebabkan luka bakar kulit parah dan kerusakan mata.
  - Menyebabkan kerusakan mata parah.
  - Diduga menyebabkan cacat genetik.
  - Diduga merusak fertilitas atau bayi yang belum lahir.
  - Dapat menyebabkan kerusakan organ melalui paparan yang berkepanjangan atau berulang.
- **Pernyataan Pencegahan GHS PBB**
- **Pencegahan**
  - Dapatkan petunjuk khusus sebelum menggunakan.
  - Jangan menanganinya sampai semua tindakan pencegahan keamanan sudah dibaca dan dipahami.
  - Jauhkan dari panas, bunga api, nyala api, dan/atau permukaan panas. - Tidak boleh merokok.
  - Jaga agar wadah tertutup rapat.
  - Jangan menghirup kabut, uap, dan/atau semprotan.
  - Cuci dengan saksama setelah penanganan.
  - Pakai sarung tangan pelindung, pakaian pelindung, pelindung mata, pelindung wajah.
  - Gunakan alat pelindung diri yang diperlukan.
- **Respons**
  - Jika terjadi kebakaran: Gunakan media yang sesuai untuk memadamkan.
  - JIKA TERHIRUP: Pindahkan korban ke udara segar dan biarkan dalam posisi istirahat yang nyaman untuk bernapas.
  - Segera hubungi SENTRA INFORMASI KERACUNAN NASIONAL atau dokter.
  - JIKA TERKENA KULIT (atau rambut): Segera lepas/buka semua pakaian yang terkontaminasi. Bilas kulit dengan air/pancuran.
  - Cuci pakaian yang terkontaminasi sebelum digunakan kembali.
  - Penanganan spesifik, lihat informasi pertolongan pertama tambahan.
  - JIKA TERKENA MATA: Bilas dengan hati-hati menggunakan air selama beberapa menit. Lepaskan lensa kontak, jika ada dan mudah dilakukan. Lanjutkan membilas.
  - JIKA TERTELAN: Bilas mulut. JANGAN memaksa untuk memuntahkan.
  - JIKA terpapar atau khawatir: Dapatkan saran/bantuan medis.
  - Dapatkan saran/bantuan medis jika Anda merasa tidak sehat.
- **Penyimpanan/Pembuangan**
  - Buang isi dan/atau wadah sesuai dengan peraturan setempat, regional, nasional, dan/atau internasional.

## 11 Pengumpulan, Pemindahan, dan Penyimpanan Spesimen

Spesimen dapat dikumpulkan sesuai dengan prosedur standar lembaga pengguna.

Pengumpulan, penyimpanan, dan pemindahan spesimen yang baik, semuanya merupakan hal yang sangat penting bagi kinerja uji ini. Kestabilan spesimen dalam kondisi pengiriman dan penyimpanan selain dari yang dicantumkan di bawah belum dievaluasi dengan uji Xpert MTB/XDR.

### 11.1 Pemindahan Sedimen Sputum

Pemindahan spesimen sedimen pada 2-8 °C.

### 11.2 Pemindahan Sputum yang Tidak Diproses

Pindahkan sputum yang tidak diproses pada suhu 2–35 °C.

### 11.3 Penyimpanan Spesimen

Spesimen sputum yang tidak diproses dapat disimpan pada suhu 2–35 °C selama 7 hari (termasuk waktu pengiriman)

Sedimen sputum dekontaminasi/konsentrat dan resuspensi dapat disimpan pada suhu 2–8 °C hingga 7 hari hingga pengujian dilakukan di GeneXpert.

Saat menguji sputum yang tidak diproses atau sedimen sputum dekontaminasi/konsentrat lihat Tabel 1 di bawah untuk menentukan volume spesimen yang memadai.

**Tabel 1. Volume Spesimen yang Dibutuhkan**

| Tipe Spesimen              | Volume Minimum untuk Satu Uji | Volume sampel maksimum | Rasio Spesimen terhadap Reagensia Sampel (SR) |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------|---|
| Sedimen sputum             | 0,5 ml                        | 2,5 ml                 | 1:3 <sup>a</sup>                              |
| Sputum yang tidak diproses | 1,0 ml                        | 4,0 ml                 | 1:2   |

<sup>a</sup> 1:2 Rasio sampel terhadap SR harus digunakan dengan volume sampel 0,7 ml atau lebih besar untuk satu uji.

## 11.4 Sisa Spesimen yang Diberi SR

Uji Xpert MTB/XDR dapat digunakan untuk menguji sisa spesimen yang diberi SR dari asai Xpert MTB/RIF atau Xpert MTB/RIF Ultra. Namun, dalam kasus yang demikian, volume sisa spesimen yang diberi SR harus  $\geq 2$  ml dan campurannya harus disimpan pada suhu 2–8 °C selama maksimal 4 jam atau hingga 35 °C selama maksimal 2,5 jam.

## 11.5 Kultur isolat dari Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) BD

Hasil valid telah diperoleh selama studi klinis dengan uji Xpert MTB/XDR menggunakan kultur MTB positif dari Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) BD. Untuk menguji isolat MTB dari botol kultur MGIT positif, gunakan minimal 1,0 ml bahan kultur.

**Catatan** Kultur mikobakteri dari spesimen klinis harus ditangani di bawah kontrol pembatasan keamanan hayati yang sesuai.

Sebelum memulai uji, perbandingan sampel terhadap SR 1:2 harus digunakan, disusul inkubasi 15 menit dengan diaduk vorteks selama 10 detik setiap 5 menit atau dikocok terus menerus untuk mencegah pengendapan. Mulailah proses uji GeneXpert dalam 30 menit setelah penambahan 2 ml SR ke bahan kultur.

# 12 Prosedur

## 12.1 Prosedur untuk Sputum yang Tidak diproses

**Penting** Mulailah uji dalam 2,5 setelah penambahan SR ke spesimen atau dalam 4 jam jika disimpan pada suhu 2–8 °C.

**Catatan** Tolak spesimen yang jelas mengandung partikel makanan atau partikel padat lainnya.

**Kebutuhan Volume:** diperlukan  $\geq 1$  ml sputum yang tidak diproses.

1. Buka dengan hati-hati penutup wadah pengambilan sputum yang antibocor. Lih Gambar 1.





**Gambar 1. Membuka wadah pengambilan sputum**

2. Tuang sekitar 2 kali volume SR ke sputum (pengenceran 2:1, SR:sputum). Lihat Gambar 2 dan Gambar 3.



**Gambar 2. Contoh pengenceran 2:1 (8 ml SR:4 ml Sputum)**



**Gambar 3. Contoh Pengenceran 2:1 (2 ml SR:1 ml Sputum)**

**Catatan** Buang sisa SR dan botol ke wadah limbah yang sesuai menurut praktik standar lembaga Anda.

---

3. Tutup erat penutup wadah sampel.
  4. Kocok dengan kuat 10 hingga 20 kali atau aduk dengan vorteks selama minimal 10 detik.
- 

**Catatan** Satu gerakan bolak-balik adalah satu kocokan.

---

5. Inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruangan, kemudian kocok spesimen dengan kuat 10 hingga 20 kali atau aduk dengan vorteks selama minimal 10 detik.
  6. Inkubasikan sampel pada suhu ruangan selama 5 menit lagi.
- 

## 12.2 Prosedur untuk Sedimen Sputum Konsentrat yang Didekontaminasi

---

**Penting** Mulailah uji dalam 2,5 setelah penambahan SR ke spesimen atau dalam 4 jam jika disimpan pada suhu 2–8 °C.

---

**Catatan** Tolak spesimen yang jelas mengandung partikel makanan atau partikel padat lainnya.

---

**Kebutuhan Volume:** metode Kent dan Kubica<sup>11</sup> (Prosedur Dekontaminasi Pencernaan menggunakan metode NALC-NaOH serta disuspensi kembali dalam 67 mM dapar Fosfat/H<sub>2</sub>O) dapat diuji menggunakan uji Xpert MTB/XDR. Setelah resuspensi, simpan minimal 0,5 ml sedimen resuspensi untuk uji Xpert MTB/XDR. Untuk semua volume yang kurang dari 0,7 ml lakukan langkah 1 hingga 5 untuk menyiapkan sampel. Langkah-langkah ini membutuhkan 3 bagian SR ditambahkan ke 1 bagian sedimen untuk dapat menghasilkan volume yang cukup demi kinerja uji yang optimum. Jika volume sampel sama atau lebih besar daripada 0,7 ml, volume uji yang memadai dapat dihasilkan dengan menambahkan 2 bagian SR ke 1 bagian sedimen. Dalam contoh ini 1,4 ml SR akan ditambahkan ke 0,7 ml sedimen. Skala volume ini sesuai dengan rasio 2 bagian SR terhadap 1 bagian sedimen.

1. Pindahkan 0,5 ml dari seluruh pelet resuspensi menggunakan pipet transfer ke tabung konis dengan penutup berulir yang diberi label identitas sampel dan/atau pasien.
- 

**Catatan** Simpan sedimen resuspensi pada suhu 2–8 °C jika tidak langsung diproses. Jangan disimpan selama lebih dari 7 hari.

---

2. Tambahkan 1,5 ml Reagensia Sampel (SR) ke 0,5 ml sedimen resuspensi.
  3. Kocok dengan kuat 10 hingga 20 kali atau aduk dengan vorteks selama minimal 10 detik.
- 

**Catatan** Satu gerakan bolak-balik adalah satu kocokan.

---

4. Inkubasikan selama 10 menit pada suhu ruangan, kemudian kocok spesimen dengan kuat 10 hingga 20 kali atau aduk dengan vorteks selama minimal 10 detik.
  5. Inkubasikan sampel pada suhu ruangan selama 5 menit lagi.
- 

## 12.3 Menyiapkan Kartrid

---

**Penting** Pastikan modul siap untuk menerima kartrid. Mulailah uji sesegera mungkin dan dalam 2,5 jam setelah penambahan sampel yang diberi Reagensia Sampel ke kartrid atau dalam 4 jam jika disimpan pada suhu 2–8 °C.

---

Siapkan benda-benda berikut: Kartrid Xpert, pipet transfer (disediakan), dan sampel uji yang diambil dengan benar dan berlabel.

1. Keluarkan kartrid dari kemasan.
  2. Periksa keberadaan kerusakan pada kartrid. Jika rusak, jangan digunakan.
  3. Biarkan kartrid mencapai suhu ruangan. Beri label setiap kartrid Xpert MTB/XDR dengan ID Sampel. Lih Gambar 4.
-



**Gambar 4. Tulis di Sisi Kartrid.**

**Catatan**

Tulis di sisi kartrid atau tempelkan label ID. Jangan menempelkan label pada penutup kartrid atau di atas kode batang 2D yang ada pada kartrid.

4. Buka penutup kartrid, kemudian buka wadah sampel.
5. Menggunakan pipet transfer yang disediakan, isap sampel cair hingga garis pada pipet. Jangan memproses sampel lebih lanjut jika volume yang ada tidak cukup. Lih Gambar 5.



**Gambar 5. Mengisap hingga garis pada pipet**

6. Keluarkan sampel dengan perlahan untuk meminimalkan pembentukan aerosol. Lih Gambar 6.



Gambar 6. Kartrid Xpert MTB/XDR

7. Tutuplah penutup kartrid.

## 12.4 Memulai Uji

**Penting** Sebelum memulai uji, pastikan bahwa berkas definisi Asai Xpert MTB/XDR diimpor ke dalam perangkat lunak. Bagian ini mencantumkan langkah-langkah dasar dari pemrosesan uji. Untuk memperoleh petunjuk terperinci, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx*.

**Catatan** Langkah-langkah yang Anda ikuti dapat berbeda jika administrator sistem mengubah alur kerja default sistem.

1. Aktifkan instrumen GeneXpert:
  - Jika menggunakan instrumen GeneXpert Dx, pertama hidupkan instrumen lalu hidupkan komputer. Perangkat lunak GeneXpert Dx akan dijalankan secara otomatis atau mungkin memerlukan klik dua kali pada ikon pintasan GeneXpert Dx pada desktop Windows®.
2. Masuk ke perangkat lunak Sistem Instrumen GeneXpert menggunakan nama pengguna dan kata sandi Anda.
3. Dalam jendela Sistem GeneXpert Dx, klik **Buat Uji (Create Test)**. Jendela **Buat Uji (Create Test)** muncul.
4. Pindai Pasien (Patient) atau ID Sampel (Sample ID) atau ketik Pasien (Patient) atau ID Sampel (Sample ID). Jika mengetikkan ID Sampel (Sample ID), pastikan bahwa ID Sampel (Sample ID) diketik dengan benar. ID Sampel ditampilkan di sisi kiri jendela **Lihat Hasil (View Results)** dan terkait dengan hasil uji.
5. Pindai kode batang pada kartrid Xpert MTB/XDR. Dengan menggunakan informasi kode batang, perangkat lunak mengisi secara otomatis kotak untuk bidang berikut: **ID Lot Reagensia (Reagent Lot ID)**, **Nomor Seri Kartrid (Cartridge S/N)**, dan **Tanggal Kedaluwarsa (Expiration Date)**. Lihat Gambar 7.

**Catatan** Jika kode batang pada kartrid Xpert MTB/XDR tidak dapat terpindai, maka ulangi uji dengan kartrid baru.

**Gambar 7. Jendela Buat Uji (Create Test) GX Dx**

6. Klik **Mulai Uji (Start Test)**. Ketikkan kata sandi Anda dalam kotak dialog yang muncul.
7. Untuk Instrumen GeneXpert Dx:
  - a) Buka pintu modul instrumen dengan lampu hijau berkedip dan muat katrij.
  - b) Tutup pintu. Uji dimulai dan lampu hijau berhenti berkedip. Saat uji selesai, lampu padam.
  - c) Tunggu hingga sistem melepas kunci pintu sebelum membuka pintu modul dan mengeluarkan kartrid.
8. Buang kartrid bekas di wadah limbah spesimen yang sesuai menurut praktik standar institusi Anda.

## 13 Melihat dan Mencetak Hasil

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk melihat dan mencetak hasil. Untuk petunjuk yang lebih terperinci tentang cara untuk melihat dan mencetak hasil, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada model yang digunakan.

1. Klik pada ikon **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat hasil.
2. Setelah uji selesai, klik tombol **Laporan (Report)** pada jendela **Lihat Hasil (View Results)** untuk melihat dan/atau membuat file PDF laporan.

## 14 Kendali Mutu Bawaan

Setiap uji mencakup suatu Kontrol Pemrosesan Sampel (SPC, Sample Processing Control), dan Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control).

- **Kontrol Pemrosesan Sampel (SPC)**— SPC memeriksa bahwa pemrosesan sampel memadai. Kontrol ini juga mendeteksi inhibisi terkait sampel dari asai PCR waktu nyata, memastikan bahwa reaksi kondisi PCR (suhu dan waktu) sesuai bagi reaksi amplifikasi, dan bahwa reagensia PCR fungsional. SPC harus positif dalam sampel negatif dan dapat negatif atau positif dalam sampel positif. SPC lulus jika memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.
- **Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC, Probe Check Control)**—Sebelum memulai reaksi PCR, Sistem GeneXpert mengukur sinyal fluoresens dari probe untuk memantau rehidrasi manik, pengisian tabung reaksi, integritas probe, dan kestabilan pewarna. PCC lulus jika memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.
- **Kontrol Kecukupan Volume Sampel (SVA, Sample Volume Adequacy)**—Sebelum memproses sampel, sistem GeneXpert mengukur jika volume spesimen yang memadai ada di dalam ruang sampel. Jika pemeriksaan SVA gagal, itu berarti bahwa volume sampel yang memadai yang diperlukan untuk pengujian belum ditambahkan ke dalam ruang sampel.

**Kontrol Eksternal**—Kontrol eksternal dapat digunakan sesuai dengan organisasi akreditasi setempat, provinsi, dan nasional, sebagaimana berlaku.

## 15 Interpretasi Hasil

GeneXpert Instrument Systems memberikan hasil dari gabungan kombinasi sinyal fluoresens terukur dan nilai suhu leleh ( $T_m$ ). Mutasi dan urutan tipe liar dideteksi oleh Sistem GeneXpert menggunakan nilai  $T_m$ . Penentuan kerentanan atau resistansi bergantung pada di mana nilai  $T_m$  berada di dalam jendela masing-masing tipe liar atau mutan untuk analit tertentu. Hasil positif untuk uji Xpert MTB/XDR dapat **MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED)** dan semua target resistansi **TIDAK TERDETEKSI (NOT DETECTED)** atau **MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED)** dan satu atau lebih target resistansi **TERDETEKSI (DETECTED)** atau **MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED)** dan/atau satu atau lebih target resistansi berikut **TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)**. Lihat Tabel 2 untuk daftar hasil yang mungkin didapatkan untuk setiap target.

**Tabel 2. Hasil Uji yang Mungkin Didapatkan untuk Setiap Target dalam Uji Xpert MTB/XDR**

| Kelas Obat  | Hasil yang Diperoleh   |
|---|--|
| Tidak tersedia  | TIDAK VALID (INVALID)/KESALAHAN (ERROR)/TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)  |
|   | MTB TERDETEKSI   |
|   | MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)                              |
| Isoniazid   | Resistansi INH Rendah TERDETEKSI (Low INH Resistance DETECTED)       |
|   | Resistansi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi INH TIDAK TERDETEKSI (INH Resistance NOT DETECTED)        |
|   | Resistansi INH TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INH Resistance INDETERMINATE) |
| Fluorokuinolon  | Resistansi FLQ Rendah TERDETEKSI (Low FLQ Resistance DETECTED)       |
|   | Resistansi FLQ TERDETEKSI (FLQ Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED)        |
|   | Resistansi FLQ TIDAK DAPAT DITENTUKAN (FLQ Resistance INDETERMINATE) |
| Amikasin  | Resistansi AMK TERDETEKSI (AMK Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)        |
|   | Resistansi AMK TIDAK DAPAT DITENTUKAN (AMK Resistance INDETERMINATE) |
| Kanamisin   | Resistansi KAN TERDETEKSI (KAN Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED)        |
|   | Resistansi KAN TIDAK DAPAT DITENTUKAN (KAN Resistance INDETERMINATE) |
| Kapreomisin   | Resistansi CAP TERDETEKSI (CAP Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)        |
|   | Resistansi CAP TIDAK DAPAT DITENTUKAN (CAP Resistance INDETERMINATE) |
| EtionamidAsai berdasarkan desain tidak akan memberikan hasil <sup>a</sup> | Resistansi ETH TERDETEKSI (ETH Resistance DETECTED)                  |
|   | Resistansi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)        |

<sup>a</sup> Etionamid yang Tidak Dapat Ditentukan.

Tabel 3 merangkum gen yang menjadi target uji Xpert MTB/XDR dan daerah kodon dan nukleotida yang dicakup untuk setiap gen yang diinterogasi untuk mengenali atau menyimpulkan resistansi obat.

**Tabel 3. Daerah Penentu Resistansi Obat yang Diinterogasi**

| Obat | Target Gen | Daerah Kodon | Nukleotida |
|------|------------|--------------|------------|
|------|------------|--------------|------------|

| Obat  | Target Gen                         | Daerah Kodon                            | Nukleotida  |
|---|------------------------------------|---|---|
| <b>Isoniazid</b>                                | promotor <i>inhA</i>               | TB (NA)                                 | intergenik -1 hingga -32  |
|   | <i>katG</i>                        | 311-319                                 | 939-957   |
|   | <i>fabG1</i>                       | 199-210                                 | 597-630   |
|   | daerah intergenik <i>oxyR-ahpC</i> | TB (NA)                                 | intergenik -5 hingga -50 (atau -47 hingga -92) <sup>12,13</sup> |
| <b>Etionamid</b>                                | promotor <i>inhA</i>               | TB (NA)                                 | intergenik -1 hingga -32  |
| <b>Fluorokuinolon</b>                           | <i>gyrA</i>                        | 87-95                                   | 261-285   |
|   | <i>gyrB</i>                        | 531-544 (atau 492-505) <sup>12,14</sup> | 1596-1632   |
| <b>Amikasin,<br/>Kanamisin,<br/>Kapreomisin</b> | <i>rrs</i>                         | TB (NA)                                 | 1396-1417   |
|   | promotor <i>eis</i>                | TB (NA)                                 | intergenik -6 hingga -42  |

Lihat Tabel 4 untuk contoh hasil yang mungkin didapatkan dan interpretasi yang terkait. Gambar 8 hingga Gambar 16 adalah contoh dari hasil uji Xpert MTB/XDR yang mungkin didapatkan.

Tabel 4. Contoh Hasil dan Interpretasi Xpert MTB/XDR

| Hasil  | Interpretasi   |
|--|--|
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistansi INH TIDAK TERDETEKSI (INH Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b> | <p>Target MTB ada di dalam sampel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang mengakibatkan resistansi INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, atau ETH tidak terdeteksi.</li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>   |
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistansi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi FLQ TERDETEKSI (FLQ Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi AMK TERDETEKSI (AMK Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi KAN TERDETEKSI (KAN Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi CAP TERDETEKSI (CAP Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi ETH TERDETEKSI (ETH Resistance DETECTED)</b>   | <p>Target MTB ada di dalam sampel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi INH telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: daerah intergenik <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i>, dan promotor <i>inhA</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi FLQ telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: <i>gyrA</i> dan <i>gyrB</i> daerah penentu resistansi kuinolon (QRDR, quinolone resistance determining regions)</li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi AMK telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: gen <i>rrs</i> dan promotor <i>eis</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi KAN telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: gen <i>rrs</i> dan promotor <i>eis</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi CAP telah terdeteksi pada gen berikut: gen <i>rrs</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi ETH telah terdeteksi pada gen berikut: promotor <i>inhA</i></li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul> |
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistansi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistansi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistansi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>           | <p>Target MTB ada di dalam sampel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang mengakibatkan resistansi FLQ, AMK, KAN, CAP, dan ETH tidak terdeteksi.</li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi INH telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: daerah intergenik <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, dan <i>oxyR-ahpC</i></li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>  |



| Hasil   | Interpretasi  |
|---|---|
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistensi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi FLQ TIDAK DAPAT DITENTUKAN (FLQ Resistance INDETERMINATE)</b><br><b>Resistensi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>     | Target MTB ada di dalam sampel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang mengakibatkan resistansi AMK, KAN, CAP, dan ETH tidak terdeteksi.</li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi INH telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: daerah intergenik <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, dan <i>oxyR-ahpC</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi FLQ tidak dapat ditentukan karena mendeteksi hanya WT Tm dari satu atau lebih probe dan kehilangan Tm dari satu atau beberapa probe yang menjadikan satu atau beberapa gen berikut sebagai target: <i>gyrA</i> atau <i>gyrB</i>. "ATAU" tidak ada Tm dari probe mana pun yang menjadikan gen <i>gyrA</i> dan <i>gyrB</i> sebagai target.</li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul> |
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistensi INH Rendah TERDETEKSI (Low INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>AMK Resistance NOT DETECTED (Resistensi AMK TIDAK TERDETEKSI)</b><br><b>KAN Resistance NOT DETECTED (Resistensi KAN TIDAK TERDETEKSI)</b><br><b>CAP Resistance NOT DETECTED (Resistensi CAP TIDAK TERDETEKSI)</b><br><b>ETH Resistance DETECTED (Resistensi ETH TERDETEKSI)</b>           | Target MTB ada di dalam sampel: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang mengakibatkan resistansi FLQ, AMK, KAN, dan CAP tidak terdeteksi.</li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi INH rendah telah terdeteksi di daerah promotor <i>inhA</i></li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi ETH telah terdeteksi di daerah promotor <i>inhA</i></li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>   |
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistensi INH TIDAK TERDETEKSI (INH Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi FLQ Rendah TERDETEKSI (Low FLQ Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b> | Target MTB ada di dalam sampel, resistansi FLQ tingkat rendah terdeteksi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi yang mengakibatkan resistansi INH, AMK, KAN, CAP, dan ETH tidak terdeteksi.</li> <li>• Mutasi yang berkontribusi pada resistansi FLQ rendah telah terdeteksi pada gen berikut: <i>gyrA</i></li> <li>• SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>• Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>  |

| Hasil   | Interpretasi  |
|---|---|
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistensi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi AMK TERDETEKSI (AMK Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi KAN TERDETEKSI (KAN Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi CAP TERDETEKSI (CAP Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>                      | Target MTB ada di dalam sampel: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mutasi yang mengakibatkan resistansi FLQ dan ETH tidak terdeteksi.</li> <li>● Mutasi yang berkontribusi ke resistansi INH telah terdeteksi dalam satu atau beberapa dari gen berikut: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i></li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi AMK telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: gen <i>rrs</i> ; promotor <i>eis</i></li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi KAN telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: gen <i>rrs</i> ; promotor <i>eis</i></li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi CAP telah terdeteksi pada gen berikut: gen <i>rrs</i></li> <li>● SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>● Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul> |
| <b>MTB TERDETEKSI;</b><br><b>Resistensi INH TERDETEKSI (INH Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi FLQ Rendah TERDETEKSI (Low FLQ Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi KAN TERDETEKSI (KAN Resistance DETECTED)</b><br><b>Resistensi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED)</b><br><b>Resistensi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)</b> | Target MTB ada di dalam sampel: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mutasi yang mengakibatkan resistansi AMK, CAP, dan ETH tidak terdeteksi.</li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi INH telah terdeteksi pada satu atau beberapa gen berikut: daerah intergenik <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i>, dan promotor <i>inhA</i></li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi FLQ Rendah telah terdeteksi pada gen berikut: <i>gyrA</i></li> <li>● Mutasi yang berkontribusi pada resistansi KAN telah terdeteksi di daerah promotor <i>eis</i></li> <li>● SPC: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable)). Sinyal SPC tidak diperlukan karena penguatan MTB dapat bersaing dengan kontrol ini.</li> <li>● Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>   |
| <b>MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)</b>  | Target MTB tidak terdeteksi di dalam sampel: <ul style="list-style-type: none"> <li>● SPC: LULUS (PASS). SPC memenuhi kriteria yang diterima.</li> <li>● Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>   |
| <b>TIDAK VALID (INVALID)</b>  | Ada atau tidak adanya MTB tidak dapat ditentukan. SPC tidak memenuhi kriteria penerimaan, sampel tidak diproses dengan semestinya, atau PCR diinhibisi. Ulangi uji. Lihat bagian Bagian 16.2. Prosedur Uji Ulang pada dokumen ini. <ul style="list-style-type: none"> <li>● MTB: TIDAK VALID (INVALID). Ada atau tidak adanya DNA MTB tidak dapat ditentukan.</li> <li>● SPC: GAGAL (FAIL). Hasil target MTB negatif, dan ambang batas siklus (Ct) SPC tidak berada dalam rentang yang valid.</li> <li>● Pemeriksaan Probe: LULUS (PASS). Semua hasil pemeriksaan probe lulus.</li> </ul>   |
| <b>KESALAHAN (ERROR)</b>  | Ada atau tidak adanya MTB tidak dapat ditentukan. Ulangi uji. Lihat bagian Bagian 16.2. Prosedur Uji Ulang pada dokumen ini. <ul style="list-style-type: none"> <li>● MTB: TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>● SPC: TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>● Pemeriksaan Probe: GAGAL (FAIL). Semua atau salah satu hasil pemeriksaan probe gagal.</li> </ul> <p><b>Catatan</b> Jika pemeriksaan probe lulus, kesalahan mungkin disebabkan oleh kegagalan komponen sistem, kesalahan operator, atau masalah keutuhan kartrid.</p>  |

| Hasil                              | Interpretasi   |
|------------------------------------|--|
| <b>TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</b> | <p>Ada atau tidak adanya MTB tidak dapat ditentukan. Ulangi uji. Lihat bagian Bagian 16.2. Prosedur Uji Ulang pada dokumen ini. <b>TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</b> menunjukkan bahwa data yang dikumpulkan tidak mencukupi. Misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>• SPC: TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)</li> <li>• Pemeriksaan Probe: TB (tidak berlaku) (NA (not applicable))</li> </ul> |

**Catatan** Gambar-gambar berikut memberikan hasil yang mewakili termasuk tab puncak leleh yang dapat dideteksi dengan uji Xpert MTB/XDR dalam Tampilan Pengguna Terperinci (Detailed User View) GeneXpert Dx. Tidak semua kombinasi hasil ditampilkan.

| Analyte Name    | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |
|-----------------|-----------------------|------------------|
| inhA-melt       | 76.3                  | 292.5            |
| katG-melt       | 73.8                  | 107.0            |
| fabG1-melt      | 71.5                  | 242.0            |
| ahpC-melt       | 68.7                  | 41.3             |
| gyrA1-melt      | 76.2                  | 73.9             |
| gyrA2-melt      | 70.4                  | 75.8             |
| gyrA3-melt      | 71.0                  | 129.8            |
| gyrB2-melt      | 69.5                  | 77.8             |
| rrs-melt        | 75.0                  | 188.7            |
| eis-melt        | 68.5                  | 145.3            |
| inhA-mut melt   |                       |                  |
| katG-mut melt   |                       |                  |
| fabG1-mut melt  |                       |                  |
| ahpC-mut melt   |                       |                  |
| gyrA1-mutA melt |                       |                  |
| gyrA1-mutB melt |                       |                  |
| gyrA1-mutC melt |                       |                  |
| gyrA2-mutA melt |                       |                  |
| gyrA2-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutA melt |                       |                  |
| gyrA3-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutC melt |                       |                  |
| gyrB2-mut melt  |                       |                  |
| rrs-mut melt    |                       |                  |
| eis-mutA melt   |                       |                  |
| eis-mutB melt   |                       |                  |

**Gambar 8. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, dan ETH TIDAK TERDETEKSI (NOT DETECTED)**

| Test Result | Analyte Result  | Detail  | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|-------------|---|---------|------------|--------|---------|---------|
| Assay Name  | MTB-XDR   | Version | 3          |        |         |         |
| Test Result | <b>MTB DETECTED;</b><br><b>INH Resistance DETECTED;</b><br><b>FLQ Resistance DETECTED;</b><br><b>AMK Resistance DETECTED;</b><br><b>KAN Resistance DETECTED;</b><br><b>CAP Resistance DETECTED;</b><br><b>ETH Resistance DETECTED</b> |         |            |        |         |         |

| Test Result     | Analyte Result        | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|-----------------|-----------------------|------------------|------------|--------|---------|---------|
| Analyte Name    | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |            |        |         |         |
| inhA-melt       |                       |                  |            |        |         |         |
| katG-melt       |                       |                  |            |        |         |         |
| fabG1-melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| ahpC-melt       |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-melt      | 76.1                  | 90.0             |            |        |         |         |
| gyrA2-melt      | 69.6                  | 39.7             |            |        |         |         |
| gyrA3-melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| rrs-melt        |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-melt        |                       |                  |            |        |         |         |
| inhA-mut melt   | 70.9                  | 259.6            |            |        |         |         |
| katG-mut melt   | 68.4                  | 214.0            |            |        |         |         |
| fabG1-mut melt  | 75.9                  | 181.1            |            |        |         |         |
| ahpC-mut melt   | 66.2                  | 68.2             |            |        |         |         |
| gyrA1-mutA melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutB melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutC melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutA melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutB melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutA melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutB melt | 76.0                  | 125.0            |            |        |         |         |
| gyrA3-mutC melt |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-mut melt  | 66.0                  | 103.2            |            |        |         |         |
| rrs-mut melt    | 71.0                  | 125.7            |            |        |         |         |
| eis-mutA melt   | 71.4                  | 163.9            |            |        |         |         |
| eis-mutB melt   |                       |                  |            |        |         |         |

**Gambar 9. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, dan ETH TERDETEKSI (DETECTED)**

| Test Result                  | Analyte Result   | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|------------------------------|--|------------------|------------|--------|---------|---------|
| Assay Name MTB-XDR Version 3 |  |                  |            |        |         |         |
| Test Result                  | <b>MTB DETECTED;</b><br><b>INH Resistance DETECTED;</b><br>FLQ Resistance NOT DETECTED;<br>AMK Resistance NOT DETECTED;<br>KAN Resistance NOT DETECTED;<br>CAP Resistance NOT DETECTED;<br>ETH Resistance NOT DETECTED |                  |            |        |         |         |
| Test Result                  | Analyte Result   | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
| Analyte Name                 | Melt Peak Temperature  | Melt Peak Height |            |        |         |         |
| inhA-melt                    | 76.6   | 284.9            |            |        |         |         |
| katG-melt                    | 74.0   | 105.2            |            |        |         |         |
| fabG1-melt                   |  |                  |            |        |         |         |
| ahpC-melt                    | 69.0   | 35.4             |            |        |         |         |
| gyrA1-melt                   | 76.6   | 65.2             |            |        |         |         |
| gyrA2-melt                   | 70.4   | 64.9             |            |        |         |         |
| gyrA3-melt                   | 71.4   | 92.2             |            |        |         |         |
| gyrB2-melt                   | 69.7   | 84.7             |            |        |         |         |
| rrs-melt                     | 75.3   | 146.8            |            |        |         |         |
| eis-melt                     | 68.7   | 124.2            |            |        |         |         |
| inhA-mut melt                |  |                  |            |        |         |         |
| katG-mut melt                |  |                  |            |        |         |         |
| fabG1-mut melt               | 75.9   | 178.0            |            |        |         |         |
| ahpC-mut melt                |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutA melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutB melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutC melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutA melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutB melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutA melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutB melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutC melt              |  |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-mut melt               |  |                  |            |        |         |         |
| rrs-mut melt                 |  |                  |            |        |         |         |
| eis-mutA melt                |  |                  |            |        |         |         |
| eis-mutB melt                |  |                  |            |        |         |         |

Gambar 10. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH TERDETEKSI (DETECTED)

Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

Assay Name MTB-XDR Version 4

Test Result

MTB DETECTED;

INH Resistance DETECTED;

FLQ Resistance NOT DETECTED;

AMK Resistance INDETERMINATE;

KAN Resistance DETECTED;

CAP Resistance INDETERMINATE;

ETH Resistance DETECTED

Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

| Analyte Name    | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |
|-----------------|-----------------------|------------------|
| inhA-melt       |                       |                  |
| katG-melt       |                       |                  |
| fabG1-melt      | 71.5                  | 254.6            |
| ahpC-melt       | 68.7                  | 49.4             |
| gyrA1-melt      | 76.3                  | 62.9             |
| gyrA2-melt      | 70.2                  | 59.8             |
| gyrA3-melt      | 71.5                  | 56.5             |
| gyrB2-melt      | 69.4                  | 74.8             |
| rrs-melt        |                       |                  |
| eis-melt        |                       |                  |
| inhA-mut melt   | 70.9                  | 277.7            |
| katG-mut melt   | 68.2                  | 157.7            |
| fabG1-mut melt  |                       |                  |
| ahpC-mut melt   |                       |                  |
| gyrA1-mutA melt |                       |                  |
| gyrA1-mutB melt |                       |                  |
| gyrA1-mutC melt |                       |                  |
| gyrA2-mutA melt |                       |                  |
| gyrA2-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutA melt |                       |                  |
| gyrA3-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutC melt |                       |                  |
| gyrB2-mut melt  |                       |                  |
| rrs-mut melt    |                       |                  |
| eis-mutA melt   |                       |                  |
| eis-mutB melt   | 62.6                  | 46.5             |

Gambar 11. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH dan KAN TERDETEKSI; AMK dan CAP TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)

| Test Result   | Analyte Result        | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|---|-----------------------|------------------|------------|--------|---------|---------|
| Assay Name MTB-XDR Version 3  |                       |                  |            |        |         |         |
| <b>Test Result</b><br><b>MTB DETECTED;</b><br><b>INH Resistance DETECTED;</b><br><b>Low FLQ Resistance DETECTED;</b><br>AMK Resistance NOT DETECTED;<br>KAN Resistance NOT DETECTED;<br>CAP Resistance NOT DETECTED;<br>ETH Resistance NOT DETECTED |                       |                  |            |        |         |         |
| Test Result   | Analyte Result        | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
| Analyte Name  | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |            |        |         |         |
| inhA-melt   | 76.5                  | 313.1            |            |        |         |         |
| katG-melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| fabG1-melt  | 71.7                  | 211.5            |            |        |         |         |
| ahpC-melt   | 69.0                  | 47.2             |            |        |         |         |
| gyrA1-melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-melt  | 69.6                  | 81.1             |            |        |         |         |
| rrs-melt  | 75.2                  | 248.1            |            |        |         |         |
| eis-melt  | 68.8                  | 158.2            |            |        |         |         |
| inhA-mut melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| katG-mut melt   | 68.4                  | 184.6            |            |        |         |         |
| fabG1-mut melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| ahpC-mut melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutA melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutB melt   | 72.3                  | 125.0            |            |        |         |         |
| gyrA1-mutC melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutA melt   | 76.0                  | 207.9            |            |        |         |         |
| gyrA2-mutB melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutA melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutB melt   | 76.5                  | 128.0            |            |        |         |         |
| gyrA3-mutC melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-mut melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| rrs-mut melt  |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-mutA melt   |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-mutB melt   |                       |                  |            |        |         |         |

**Gambar 12. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH dan FLQ Rendah TERDETEKSI (DETECTED)**

| Test Result     | Analyte Result  | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|-----------------|---|------------------|------------|--------|---------|---------|
| Assay Name      | MTB-XDR   | Version          | 3          |        |         |         |
| Test Result     | <b>MTB DETECTED;</b><br><b>INH Resistance DETECTED;</b><br><b>FLQ Resistance DETECTED;</b><br><b>AMK Resistance DETECTED;</b><br><b>KAN Resistance DETECTED;</b><br><b>CAP Resistance NOT DETECTED;</b><br><b>ETH Resistance NOT DETECTED</b> |                  |            |        |         |         |
| Analyte Name    | Melt Peak Temperature   | Melt Peak Height |            |        |         |         |
| inhA-melt       | 76.6  | 278.9            |            |        |         |         |
| katG-melt       |   |                  |            |        |         |         |
| fabG1-melt      | 71.7  | 226.6            |            |        |         |         |
| ahpC-melt       | 69.0  | 42.9             |            |        |         |         |
| gyrA1-melt      |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-melt      |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-melt      |   |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-melt      | 69.8  | 68.7             |            |        |         |         |
| rrs-melt        | 75.3  | 198.7            |            |        |         |         |
| eis-melt        |   |                  |            |        |         |         |
| inhA-mut melt   |   |                  |            |        |         |         |
| katG-mut melt   | 68.5  | 204.1            |            |        |         |         |
| fabG1-mut melt  |   |                  |            |        |         |         |
| ahpC-mut melt   |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutA melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutB melt | 72.9  | 88.0             |            |        |         |         |
| gyrA1-mutC melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutA melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutB melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutA melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutB melt |   |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutC melt | 69.1  | 113.4            |            |        |         |         |
| gyrB2-mut melt  |   |                  |            |        |         |         |
| rrs-mut melt    |   |                  |            |        |         |         |
| eis-mutA melt   | 71.6  | 183.4            |            |        |         |         |
| eis-mutB melt   |   |                  |            |        |         |         |

Gambar 13. MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH, FLQ, AMK, dan KAN TERDETEKSI (DETECTED)



The image shows two screenshots of the Xpert MTB/XDR software interface. The top screenshot displays the 'Test Result' tab with the following information:

- Assay Name: MTB-XDR
- Version: 3
- Test Result: **MTB NOT DETECTED**

The bottom screenshot shows a table with the following columns: Analyte Name, Melt Peak Temperature, and Melt Peak Height. The table lists various analytes, including wild-type and mutant strains.

| Analyte Name    | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |
|-----------------|-----------------------|------------------|
| inhA-melt       |                       |                  |
| katG-melt       |                       |                  |
| fabG1-melt      |                       |                  |
| ahpC-melt       |                       |                  |
| gyrA1-melt      |                       |                  |
| gyrA2-melt      |                       |                  |
| gyrA3-melt      |                       |                  |
| gyrB2-melt      |                       |                  |
| rrs-melt        |                       |                  |
| eis-melt        |                       |                  |
| inhA-mut melt   |                       |                  |
| katG-mut melt   |                       |                  |
| fabG1-mut melt  |                       |                  |
| ahpC-mut melt   |                       |                  |
| gyrA1-mutA melt |                       |                  |
| gyrA1-mutB melt |                       |                  |
| gyrA1-mutC melt |                       |                  |
| gyrA2-mutA melt |                       |                  |
| gyrA2-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutA melt |                       |                  |
| gyrA3-mutB melt |                       |                  |
| gyrA3-mutC melt |                       |                  |
| gyrB2-mut melt  |                       |                  |
| rrs-mut melt    |                       |                  |
| eis-mutA melt   |                       |                  |
| eis-mutB melt   |                       |                  |

Gambar 14. MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)

| <span>Test Result</span> <span>Analyte Result</span> <span>Detail</span> <span>Melt Peaks</span> <span>Errors</span> <span>History</span> <span>Support</span> |                       |                  |
|--|-----------------------|------------------|
| Assay Name MTB-XDR      Version 3  |                       |                  |
| Test Result <b>INVALID</b>   |                       |                  |
| <hr/>  |                       |                  |
| <span>Test Result</span> <span>Analyte Result</span> <span>Detail</span> <span>Melt Peaks</span> <span>Errors</span> <span>History</span> <span>Support</span> |                       |                  |
| Analyte Name   | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |
| inhA-melt  | 76.8                  | 102.1            |
| katG-melt  |                       |                  |
| fabG1-melt   | 71.7                  | 53.1             |
| ahpC-melt  | 69.1                  | 34.9             |
| gyrA1-melt   | 76.6                  | 71.4             |
| gyrA2-melt   |                       |                  |
| gyrA3-melt   | 71.5                  | 40.7             |
| gyrB2-melt   | 70.2                  | 38.9             |
| rrs-melt   |                       |                  |
| eis-melt   | 68.6                  | 109.4            |
| inhA-mut melt  |                       |                  |
| katG-mut melt  | 68.5                  | 49.4             |
| fabG1-mut melt   |                       |                  |
| ahpC-mut melt  |                       |                  |
| gyrA1-mutA melt  |                       |                  |
| gyrA1-mutB melt  |                       |                  |
| gyrA1-mutC melt  |                       |                  |
| gyrA2-mutA melt  |                       |                  |
| gyrA2-mutB melt  |                       |                  |
| gyrA3-mutA melt  |                       |                  |
| gyrA3-mutB melt  |                       |                  |
| gyrA3-mutC melt  |                       |                  |
| gyrB2-mut melt   |                       |                  |
| rrs-mut melt   |                       |                  |
| eis-mutA melt  |                       |                  |
| eis-mutB melt  |                       |                  |

Gambar 15. TIDAK VALID (INVALID)

| Test Result        | Analyte Result        | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
|--------------------|-----------------------|------------------|------------|--------|---------|---------|
| Assay Name MTB-XDR |                       | Version 3        |            |        |         |         |
| Test Result        | <b>ERROR</b>          |                  |            |        |         |         |
|                    |                       |                  |            |        |         |         |
| Test Result        | Analyte Result        | Detail           | Melt Peaks | Errors | History | Support |
| Analyte Name       | Melt Peak Temperature | Melt Peak Height |            |        |         |         |
| inhA-melt          |                       |                  |            |        |         |         |
| katG-melt          |                       |                  |            |        |         |         |
| fabG1-melt         |                       |                  |            |        |         |         |
| ahpC-melt          |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-melt         |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-melt         |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-melt         |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-melt         |                       |                  |            |        |         |         |
| rrs-melt           |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-melt           |                       |                  |            |        |         |         |
| inhA-mut melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| katG-mut melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| fabG1-mut melt     |                       |                  |            |        |         |         |
| ahpC-mut melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutA melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutB melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA1-mutC melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutA melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA2-mutB melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutA melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutB melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrA3-mutC melt    |                       |                  |            |        |         |         |
| gyrB2-mut melt     |                       |                  |            |        |         |         |
| rrs-mut melt       |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-mutA melt      |                       |                  |            |        |         |         |
| eis-mutB melt      |                       |                  |            |        |         |         |

Gambar 16. KESALAHAN (ERROR)

## 16 Uji Ulang

### 16.1 Alasan untuk Mengulangi Uji

Jika ada hasil uji yang dibahas di bawah muncul, ulangi uji sesuai dengan petunjuk di Bagian 16.2. Prosedur Uji Ulang.

- Hasil **TIDAK VALID (INVALID)** menunjukkan bahwa SPC gagal. Sampel tidak diproses dengan benar atau PCR terhambat, atau sampel tidak dikumpulkan dengan semestinya.
- Hasil **KESALAHAN (ERROR)** dapat disebabkan oleh, namun tidak terbatas pada, kegagalan Kontrol Pemeriksaan Probe atau terlampauinya batas tekanan maksimum.
- **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)** menandakan bahwa data yang dikumpulkan tidak cukup. Misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung atau terjadi listrik padam.
- Hasil **TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)** menunjukkan bahwa resistansi terhadap suatu obat tidak dapat disimpulkan secara pasti berdasarkan algoritma asai (lihat Bagian 17. Batasan untuk penjelasan lebih lanjut). Menguji ulang dengan sampel yang berbeda mungkin dapat atau mungkin tidak memberikan hasil yang berbeda.

## 16.2 Prosedur Uji Ulang

Untuk uji ulang, gunakan kartrid baru (jangan menggunakan ulang kartrid). Jika ada sisa sputum (harus  $\geq 1,0$  ml) atau sedimen yang rekonstitusi (harus  $\geq 0,5$  ml), gunakan selalu SR baru untuk mendekontaminasi dan mencairkan sputum sebelum menjalankan uji. Ikuti petunjuk pemrosesan sampel sesuai dengan Bagian 12.1. Prosedur untuk Sputum yang Tidak diproses atau Bagian 12.2. Prosedur untuk Sedimen Sputum Konsentrat yang Didekontaminasi.

Jika tersedia cukup sisa sampel yang diberi SR yang telah disimpan selama maksimum 2,5 jam pada suhu hingga 35 °C atau telah disimpan maksimum 4 jam pada suhu 2–8 °C dari awal penambahan SR ke sampel, sisa sampel yang diberi SR dapat diproses menggunakan kartrid baru. Saat menguji ulang, selalu gunakan kartrid baru dan mulai uji dalam 30 menit setelah penambahan sampel yang diproses ke kartrid. Lih Bagian 12.3. Menyiapkan Kartrid.

## 17 Batasan

- Kinerja uji Xpert MTB/XDR divalidasi menggunakan prosedur yang disediakan dalam sisipan paket ini. Modifikasi prosedur XDR harus diinterpretasikan bersamaan dengan data laboratorium dan klinis lain yang tersedia bagi klinisi.
- Kinerja uji Xpert MTB/XDR bergantung pada keterampilan operator dan kepatuhan terhadap prosedur uji. Kesalahan prosedural uji dapat menyebabkan hasil positif palsu atau negatif palsu. Semua operator alat harus menjalani pelatihan alat dan uji yang sesuai.
- Tenaga profesional kesehatan yang terlatih harus menginterpretasikan hasil uji bersama riwayat medis pasien, tanda-tanda dan gejala klinis, serta hasil uji diagnostik lain.
- Karena deteksi DNA kompleks MTB bergantung pada jumlah organisme yang ada dalam sampel, hasil uji yang andal bergantung pada pengumpulan, penanganan, dan penyimpanan spesimen yang benar. Hasil uji yang salah dapat terjadi akibat pengambilan spesimen yang keliru, tidak mengikuti prosedur pengambilan, penanganan atau penyimpanan sampel yang disarankan, kesalahan teknis, sampel tertukar, atau konsentrasi bahan awal yang tidak cukup. Kepatuhan yang saksama terhadap instruksi dalam sisipan ini perlu untuk menghindari hasil yang salah.
- Hasil uji dapat dipengaruhi oleh terapi antibiotik sebelumnya atau yang berlangsung. Sehingga, keberhasilan atau kegagalan terapeutik tidak dapat dikaji menggunakan uji ini karena DNA mungkin bertahan mengikuti terapi tuberkulosis.
- Suatu hasil uji positif tidak selalu menunjukkan keberadaan organisme yang viabel. Namun, itu merupakan dugaan keberadaan DNA kompleks MTB termasuk mutasi yang terkait dengan resistansi INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, dan ETH.
- Mutasi atau polimorfisme pada primer atau tempat pengikatan probe dapat memengaruhi deteksi galur XDR MTB yang baru atau tidak dikenal yang memberikan hasil sensitif obat.
- Uji Xpert MTB/XDR tidak memberikan konfirmasi atas kerentanan terhadap INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, dan ETH karena mungkin ada mekanisme resistensi selain yang dideteksi oleh uji yang dapat berhubungan dengan kurangnya respons klinis terhadap pengobatan.
- Pengujian darah, cairan serebrospinal (CSF, cerebral spinal fluid), aspirat gastrik, feses, jaringan, urine belum dievaluasi untuk digunakan dalam uji Xpert MTB/XDR.
- Walaupun spesimen sputum tidak disertakan dalam evaluasi kinerja klinis uji Xpert MTB/XDR, larutan isotonik atau hipertonic, bronkodilator, dan bronkodilator inhalasi yang umum digunakan dalam pengambilan induksi sputum telah diuji dan tidak mengganggu uji. Induksi saline mungkin tidak menghasilkan pemulihan jumlah organisme yang cukup dan dapat memengaruhi deteksi *M. tuberculosis*.
- Sedimen sputum konsentrat digunakan dalam evaluasi kinerja uji Xpert MTB/XDR yang disiapkan menurut metode NALC-NaOH yang diuraikan dalam Kent dan Kubica<sup>11</sup>. Penggunaan metode lain untuk penyiapan sedimen dapat mengubah kinerja uji.
- Uji negatif tidak mengecualikan kemungkinan mengisolasi DNA kompleks MTB dari sampel sputum. Uji Xpert MTB/XDR dapat digunakan bersama kultur mikobakteri untuk menghadapi risiko hasil negatif palsu dan untuk memulihkan organisme untuk karakterisasi lebih lanjut dan pengujian kerentanan.
- Spesimen dengan hasil **Jejak MTB TERDETEKSI (MTB Trace DETECTED)** saat diuji dengan Xpert MTB/RIF Ultra diharapkan untuk berada di bawah Limit Deteksi uji MTB/XDR dan tidak disarankan untuk pengujian dengan uji Xpert MTB/XDR.
- Uji Xpert MTB/XDR dari desainnya tidak membedakan antara spesies kompleks MTB (yaitu *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi*, dan *M. orygis*). Selain itu, kultur juga harus dilakukan untuk menentukan jika galur NTM ada di samping kompleks MTB.
- Sensitivitas yang lebih rendah telah dilaporkan dalam literatur pada pasien pediatri karena sifat difus infeksi MTB dalam paru-paru kelompok pasien ini, dan kesulitan yang dijumpai dalam memperoleh spesimen yang mencukupi<sup>16,17</sup>.
- Infeksi campuran antara MTB dan *M. marinum* mungkin memberikan hasil **TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)** untuk FLQ pada konsentrasi  $>10^4$  CFU/ml *M. marinum* dalam keberadaan  $\leq 408$  CFU/ml MTB.

- Dalam kondisi yang langka, primer dan probe *rrs* mungkin bereaksi silang dengan mikroba lingkungan atau mikroflora sputum yang dapat memberikan hasil **TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)** untuk AMK, KAN, dan CAP.
- Uji Xpert MTB/XDR menentukan resistansi ETH yang terkait hanya dengan mutasi daerah promotor *inhA*. Tidak adanya mutasi di daerah promotor *inhA* tidak mengecualikan resistansi ETH. Mutasi yang memberikan resistansi ETH dilaporkan ada dalam daerah genomik yang tidak menjadi target uji Xpert MTB/XDR.<sup>15</sup>
- Keterkaitan mutasi gen *oxyR-ahpC* dan *gyrB* dengan masing-masing resistansi INH dan FLQ, belum diperoleh secara meyakinkan; namun sejumlah penelitian yang dipublikasi telah melaporkan adanya mutasi ini dalam galur resistansi INH dan FLQ.<sup>18,19</sup>
- Adanya penghapusan atau mutasi langka dalam gen target mana pun dapat memberikan hasil **TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE)** untuk obat tertentu.
- Dalam kasus sampel dengan populasi campuran antara galur rentan dan resistan, terdapat kecenderungan bahwa uji Xpert MTB/XDR mungkin tidak mendeteksi mutasi, jika populasi resistan hadir dalam konsentrasi yang tidak dapat terdeteksi oleh uji.
- Dalam sampel dengan muatan bakteri yang sangat rendah atau campuran galur yang rentan dan resistan, uji Xpert MTB/XDR mungkin tidak dapat membedakan dengan baik antara resistansi FLQ rendah dan tinggi.

## 18 Kinerja Klinis

Dua studi klinis dilakukan. Kinerja klinis uji Xpert MTB/XDR diestimasi dengan arsip sputum beku yang tidak diproses yang dikumpulkan secara retrospektif dan spesimen sedimen sputum konsentrat dalam Studi Klinis 1 dan dengan spesimen sputum prospektif dan kultur MGIT dalam Studi Klinis 2.

### 18.1 Spesimen Sputum

Penelitian klinis buta dilakukan untuk mengevaluasi kinerja uji Xpert MTB/XDR relatif untuk metode referensi mikrobiologis dan molekuler, yaitu masing-masing pengujian dan pengurutan kerentanan obat fenotipik (pDST, phenotypic drug susceptibility), untuk deteksi resistansi obat terhadap INH, ETH, FLQ, dan SLID (AMK, KAN, dan CAP). Selain itu, kinerja klinis uji Xpert MTB/XDR dibandingkan dengan uji Xpert MTB/RIF atau Xpert MTB/RIF Ultra untuk deteksi MTB. Dua lokasi dengan prevalensi tinggi yang diketahui untuk TB MDR dan XDR memberikan arsip beku spesimen sputum yang tidak diproses atau sedimen sputum konsentrat yang diketahui positif atau negatif dengan kultur MTB

Tabel 5 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pDST untuk resistansi obat. Sensitivitasnya sebesar >90% untuk INH, FLQ, dan AMK, >85% untuk KAN dan CAP, dan >64% untuk ETH; spesifisitasnya sebesar >98% untuk semua obat.

**Tabel 5. Xpert MTB/XDR vs. pDST untuk Resistansi Obat (Spesimen Retrospektif)**

| Obat | N   | TP  | FN | TN  | FP | Sensitivitas (%)  | 95%IK       | Spesifisitas (%) | 95% IK       |
|------|-----|-----|----|-----|----|-------------------|-------------|------------------|--------------|
| INH  | 478 | 244 | 23 | 209 | 2  | 91,4              | 87,4 – 94,2 | 99,1             | 96,6 – 99,7  |
| FLQ  | 417 | 148 | 11 | 254 | 4  | 93,1              | 88,0 - 96,1 | 98,5             | 96,1 – 99,4  |
| AMK  | 405 | 79  | 7  | 317 | 2  | 91,9              | 84,1 – 96,0 | 99,4             | 97,7 – 99,8  |
| KAN  | 343 | 58  | 8  | 276 | 1  | 87,9              | 77,9 – 93,7 | 99,6             | 98,0 – 99,9  |
| CAP  | 167 | 21  | 4  | 142 | 0  | 84,0              | 65,3 – 93,6 | 100,0            | 97,4 – 100,0 |
| ETH  | 230 | 75  | 41 | 112 | 2  | 64,7 <sup>a</sup> | 55,6 – 72,8 | 98,3             | 93,8 – 99,5  |

<sup>a</sup> Pelaporan resistansi ETH didasarkan hanya pada deteksi mutasi promotor *inhA*, yang menghasilkan sensitivitas lebih rendah.

Tabel 6 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pengurutan untuk resistansi obat. Sensitivitasnya >93% untuk FLQ dan lebih besar daripada 96% untuk INH, AMK, KAN, CAP, dan ETH; spesifisitasnya sebesar 100,0% untuk semua obat yang tercantum dalam tabel kecuali INH yang didapatkan sebesar 98,7%.

Tabel 6. Xpert MTB/XDR vs. Pengurutan untuk Resistansi Obat (Spesimen Retrospektif)

| Obat | N   | TP  | FN | TN  | FP | Sensitivitas (%) | 95%IK       | Spesifisitas (%) | 95% IK       |
|------|-----|-----|----|-----|----|------------------|-------------|------------------|--------------|
| INH  | 471 | 241 | 3  | 224 | 3  | 98,8             | 96,5 - 99,6 | 98,7             | 96,2 - 99,5  |
| FLQ  | 469 | 152 | 11 | 306 | 0  | 93,3             | 88,3 - 96,2 | 100,0            | 98,8 - 100,0 |
| AMK  | 463 | 81  | 3  | 379 | 0  | 96,4             | 90,0 - 98,8 | 100,0            | 99,0 - 100,0 |
| KAN  | 463 | 88  | 3  | 372 | 0  | 96,7             | 90,8 - 98,9 | 100,0            | 99,0 - 100,0 |
| CAP  | 463 | 78  | 3  | 382 | 0  | 96,3             | 89,7 - 98,7 | 100,0            | 99,0 - 100,0 |
| ETH  | 473 | 104 | 3  | 366 | 0  | 97,2             | 92,1 - 99,0 | 100,0            | 99,0 - 100,0 |

Tabel 7 menunjukkan persetujuan persen positif (PPA, positive percent agreement) dan persetujuan persen negatif (NPA, negative percent agreement) uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap asai Xpert MTB/RIF untuk deteksi MTB masing-masing sebesar 98,9% dan 93,8%.

Tabel 7. Xpert MTB/XDR vs. Asai Xpert MTB/RIF untuk Deteksi MTB

|               |   | Xpert MTB/RIF Asai            |   |       |
|---------------|---|-------------------------------|---|-------|
|               |   | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | MTB Tidak Terdeteksi (MTB Not Detected) | Total |
| Xpert MTB/XDR | MTB Terdeteksi (MTB Detected)           | 273                           | 2 <sup>a</sup>                          | 275   |
|               | MTB Tidak Terdeteksi (MTB Not Detected) | 3 <sup>b</sup>                | 30                                      | 33    |
|               | Total                                   | 276                           | 32                                      | 308   |
|               |   | PPA                           | 98,9% (IK 95%: 96,9-99,6)               |       |
|               |   | NPA                           | 93,8% (IK 95%: 79,9-98,3)               |       |

<sup>a</sup> Subjek telah menjalani terapi TB berkepanjangan pada saat pengumpulan spesimen.

<sup>b</sup> Spesimen terdeteksi di bawah batas deteksi untuk uji Xpert MTB/XDR.

Tabel 8 menunjukkan PPA dan NPA dari uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap Xpert MTB/RIF Ultra untuk deteksi MTB masing-masing sebesar 99,5% dan 100,0%.

Tabel 8. Xpert MTB/XDR vs. Xpert MTB/RIF Ultra untuk Deteksi MTB

|               |   | Xpert MTB/RIF Ultra           |   |       |
|---------------|---|-------------------------------|---|-------|
|               |   | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | MTB Tidak Terdeteksi (MTB Not Detected) | Total |
| Xpert MTB/XDR | MTB Terdeteksi (MTB Detected)           | 207                           | 0                                       | 207   |
|               | MTB Tidak Terdeteksi (MTB Not Detected) | 1 <sup>a</sup>                | 14                                      | 15    |
|               | Total                                   | 208                           | 14                                      | 222   |
|               |   | PPA                           | 99,5% (IK 95%: 97,3-99,9)               |       |

|  | Xpert MTB/RIF Ultra           |   |       |
|--|-------------------------------|---|-------|
|  | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | MTB Tidak Terdeteksi (MTB Not Detected) | Total |
|  | NPA                           | 100,0% (IK 95%: 78,5-100,0)             |       |

<sup>a</sup> Hasil Xpert MTB/RIF Ultra adalah **Jejak MTB Terdeteksi (MTB Trace Detected)**.

Dari 531 proses uji Xpert MTB/XDR yang dilakukan sehubungan penelitian ini, 15 memberikan hasil yang tidak dapat ditentukan (**KESALAHAN (ERROR), TIDAK VALID (INVALID)**), atau **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)**) pada percobaan pertama. Setelah uji ulang dari 15 spesimen ini, satu hasil tetap tidak dapat ditentukan. Tingkat hasil yang tidak dapat ditentukan pada uji awal adalah 2,8% (15/531) dan tingkat hasil yang tidak dapat ditentukan pada uji akhir adalah 0,2% (1/531).

Studi klinis multipusat (Studi Klinis 2) dilaksanakan untuk mengevaluasi kinerja uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pDST dan pengurutan untuk mendeteksi resistansi terhadap INH, ETH, FLQ, dan SLID (AMK, KAN, dan CAP) dalam spesimen sputum. Spesimen sputum yang dikumpulkan secara prospektif dari empat lokasi dengan prevalensi tinggi yang diketahui atas MDR TB diikuti. Spesimen sputum yang tidak diproses dan spesimen isolat kultur MGIT yang diketahui positif dengan kultur MTB dianalisis untuk resistansi obat.

Tabel 9 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pDST untuk semua resistansi obat dalam spesimen sputum. Sensitivitasnya sebesar >90% untuk INH, FLQ, dan KAN, >85% AMK, dan >70% untuk CAP, dan >50% untuk ETH. Spesifisitasnya  $\geq$  92% untuk semua obat.

**Tabel 9. Xpert MTB/XDR vs. pDST untuk Resistansi Obat (Spesimen Prospektif)**

| Obat | N   | TP  | FN  | TN  | FP | Sensitivitas (%)  | 95% IK     | Spesifisitas (%)  | 95% IK     |
|------|-----|-----|-----|-----|----|-------------------|------------|-------------------|------------|
| INH  | 587 | 452 | 24  | 106 | 5  | 95,0              | 92,6- 96,6 | 95,5              | 89,9- 98,1 |
| FLQ  | 583 | 203 | 13  | 347 | 20 | 94,0              | 90,0- 96,4 | 94,6 <sup>a</sup> | 91,7- 96,4 |
| AMK  | 571 | 54  | 9   | 500 | 8  | 85,7              | 75,0- 92,3 | 98,4              | 96,9- 99,2 |
| KAN  | 573 | 155 | 14  | 372 | 32 | 91,7              | 86,6- 95,0 | 92,1 <sup>b</sup> | 89,0- 94,3 |
| CAP  | 573 | 50  | 17  | 503 | 3  | 74,6              | 63,1- 83,5 | 99,4              | 98,3- 99,8 |
| ETH  | 588 | 169 | 148 | 258 | 13 | 53,3 <sup>c</sup> | 47,8- 58,7 | 95,2              | 92,0- 97,2 |

<sup>a</sup> Beberapa spesimen dengan mutasi A90V/S91P/D94A dalam gen *gyrA* terdeteksi rentan oleh pDST dan resisten oleh uji, yang menghasilkan spesifisitas lebih rendah.

<sup>b</sup> Beberapa spesimen dengan mutasi promotor *eis* dan gen tipe liar *rrs* terdeteksi rentan oleh pDST dan resisten oleh uji, yang menghasilkan spesifisitas lebih rendah.

<sup>c</sup> Pelaporan resistansi ETH didasarkan hanya pada deteksi mutasi promotor *inhA*, yang menghasilkan sensitivitas lebih rendah.

Tabel 10 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pengurutan untuk semua resistansi obat dalam spesimen sputum. Sensitivitasnya sebesar >90% untuk INH, FLQ, dan KAN (pembulatan ke atas dari 89,5%), >70% AMK, >65% untuk CAP, dan >95% untuk ETH. Spesifisitasnya  $\geq$  98% untuk semua obat.

**Tabel 10. Xpert MTB/XDR vs. Pengurutan untuk Resistansi Obat (Spesimen Prospektif)**

| Obat | N   | TP  | FN | TN  | FP | Sensitivitas (%) | 95% IK     | Spesifisitas (%) | 95% IK     |
|------|-----|-----|----|-----|----|------------------|------------|------------------|------------|
| INH  | 515 | 411 | 17 | 85  | 2  | 96,0             | 93,7- 97,5 | 97,7             | 92- 99,4   |
| FLQ  | 513 | 201 | 6  | 303 | 3  | 97,1             | 93,8- 98,7 | 99,0             | 97,2- 99,7 |
| AMK  | 501 | 50  | 18 | 430 | 3  | 73,5             | 62- 82,5   | 99,3             | 98- 99,8   |
| KAN  | 503 | 170 | 20 | 308 | 5  | 89,5             | 84,3- 93,1 | 98,4             | 96,3- 99,3 |
| CAP  | 504 | 45  | 23 | 435 | 1  | 66,2             | 54,3- 76,3 | 99,8             | 98,7- 100  |

| Obat | N   | TP  | FN | TN  | FP | Sensitivitas (%) | 95% IK     | Spesifisitas (%) | 95% IK     |
|------|-----|-----|----|-----|----|------------------|------------|------------------|------------|
| ETH  | 517 | 160 | 6  | 347 | 4  | 96,4             | 92,3- 98,3 | 98,9             | 97,1- 99,6 |

## 18.2 Spesimen MGIT

Studi klinis multipusat (Studi Klinis 2) dilaksanakan untuk juga mengevaluasi kinerja uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pDST dan pengurutan untuk mendeteksi resistansi terhadap INH, ETH, FLQ, dan SLID (AMK, KAN, dan CAP) dalam spesimen MTB positif. Spesimen sputum yang dikumpulkan secara prospektif dari empat lokasi dengan prevalensi tinggi yang diketahui atas MDR TB diikuti. Spesimen sputum yang tidak diproses dan kultur isolat MGIT dari setiap subjek diuji dengan Xpert MTB/XDR. Setelah pengujian langsung dengan Xpert MTB/XDR, spesimen sputum yang didekontaminasi dan dipekatkan diinokulasi dalam media kultur MGIT dan diinkubasi untuk pertumbuhan MTB positif. Isolat kultur MGIT yang positif diuji menggunakan uji Xpert MTB/XDR. Isolat kultur MGIT disimpan pada 2-8 °C sebelum pengujian dan sebagian besar spesimen (96,9%) diuji dalam waktu 2 bulan setelah kultur MGIT menjadi positif.

Tabel 11 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pDST untuk semua resistansi obat. Sensitivitasnya sebesar >90% untuk INH, FLQ, dan KAN, >85% AMK, >75% untuk CAP, dan 55% untuk ETH. Spesifisitasnya  $\geq$  92% untuk semua obat.

**Tabel 11. Xpert MTB/XDR vs. pDST untuk Resistansi Obat (Kultur MGIT Positif)**

| Obat | N   | TP  | FN  | TN  | FP | Sensitivitas (%) | 95% IK     | Spesifisitas (%)  | 95% IK     |
|------|-----|-----|-----|-----|----|------------------|------------|-------------------|------------|
| INH  | 596 | 459 | 23  | 109 | 5  | 95,2             | 92,9- 96,8 | 95,6              | 90,1- 98,1 |
| FLQ  | 594 | 208 | 12  | 356 | 18 | 94,5             | 90,7- 96,9 | 95,2              | 92,5- 96,9 |
| AMK  | 593 | 57  | 8   | 520 | 8  | 87,7             | 77,5- 93,6 | 98,5              | 97,0- 99,2 |
| KAN  | 594 | 163 | 11  | 388 | 32 | 93,7             | 89,0- 96,4 | 92,4 <sup>a</sup> | 89,4- 94,6 |
| CAP  | 595 | 52  | 17  | 524 | 2  | 75,4             | 64,0- 84,0 | 99,6              | 98,6- 99,9 |
| ETH  | 597 | 177 | 145 | 258 | 17 | 55,0             | 49,5- 60,3 | 93,8              | 90,3- 96,1 |

<sup>a</sup> Beberapa spesimen dengan mutasi promotor eis dan gen tipe liar rrs terdeteksi rentan oleh pDST dan resisten oleh uji, yang menghasilkan spesifisitas lebih rendah.

Tabel 12 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas uji Xpert MTB/XDR relatif terhadap pengurutan untuk resistansi obat. Sensitivitasnya sebesar >96% untuk INH, FLQ, dan ETH, >85% untuk KAN, >70% untuk AMK, dan >62% untuk CAP. Spesifisitasnya  $\geq$  97% untuk semua obat.

**Tabel 12. Xpert MTB/XDR vs. Pengurutan untuk Resistansi Obat (Kultur MGIT Positif)**

| Obat | N   | TP  | FN | TN  | FP | Sensitivitas (%) | 95% IK     | Spesifisitas (%) | 95% IK      |
|------|-----|-----|----|-----|----|------------------|------------|------------------|-------------|
| INH  | 522 | 418 | 15 | 88  | 1  | 96,5             | 94,4- 97,9 | 98,9             | 93,9- 99,8  |
| FLQ  | 521 | 205 | 5  | 309 | 2  | 97,6             | 94,5- 99,0 | 99,4             | 97,7- 99,8  |
| AMK  | 520 | 52  | 20 | 446 | 2  | 72,2             | 61,0-81,2  | 99,6             | 98,4- 99,9  |
| KAN  | 520 | 177 | 20 | 319 | 4  | 89,8             | 84,8- 93,3 | 98,8             | 96,9- 99,5  |
| CAP  | 522 | 45  | 27 | 450 | 0  | 62,5             | 51,0- 72,8 | 100,0            | 99,2- 100,0 |
| ETH  | 523 | 167 | 4  | 344 | 8  | 97,7             | 94,1- 99,1 | 97,7             | 95,6- 98,8  |

Dari 1211 proses uji Xpert MTB/XDR yang dilakukan dalam studi ini (606 pada spesimen sputum, 605 pada spesimen MGIT), 35 memberikan hasil yang tidak dapat ditentukan pada uji awal. Setelah uji ulang dari 35 spesimen ini, dua hasil tetap tidak dapat ditentukan. Tingkat hasil yang tidak dapat ditentukan pada uji awal adalah 2,9% (35/1211) dan tingkat hasil yang tidak dapat ditentukan pada uji akhir adalah 0,2% (2/1211).



## 19 Kinerja Analitis

### 19.1 Sensitivitas Analitis (Limit Deteksi)

Penelitian dilakukan untuk menentukan limit deteksi (LoD) analitis dari uji Xpert MTB/XDR dengan dua lot reagensia selama tiga hari pengujian. Hasil MTB positif didasarkan pada deteksi salinan tunggal target *inhA*. LoD lebih tinggi yang teramati per galur dan per lot sebagaimana ditentukan oleh analisis probit dipilih untuk diverifikasi. Verifikasi dari klaim LoD yang diperkirakan kemudian dilakukan pada satu lot reagensia, di sepanjang minimal tiga hari pengujian. LoD ditentukan menggunakan wakil dari anggota MTBC, *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) yang dibubuhkan ke dalam sputum tidak diproses yang MTB negatif, dan ke dalam sedimen sputum konsentrat yang MTB negatif.

LoD adalah konsentrasi terendah yang dinyatakan dalam CFU/ml yang dapat dibedakan secara tertirukan dari sampel negatif dengan keyakinan  $\geq 95\%$ . Sebanyak 20 replikat dievaluasi pada lima hingga delapan konsentrasi dengan dua lot reagensia berbeda selama 3 hari dan LoD ditentukan menggunakan analisis probit.

LoD lebih tinggi yang teramati untuk setiap spesimen dan lot sebagaimana ditentukan oleh analisis probit dipilih untuk diverifikasi. Verifikasi dari klaim LoD yang diperkirakan kemudian dilakukan pada satu lot reagensia selama minimum tiga hari pengujian dengan klaim didasarkan pada minimum 19 dari 20 replikat positif. Estimasi titik LoD dalam CFU/ml diberikan dalam Tabel 13.

Tabel 13. Sensitivitas Analitis (Limit Deteksi)

| Tipe Spesimen              | Estimasi Titik LoD, CFU/ml |
|----------------------------|----------------------------|
| Sputum yang Tidak Diproses | 136                        |
|                            | 86                         |

### 19.2 Spesifisitas Analitis (Eksklusivitas)

Spesifisitas analitis uji Xpert MTB/XDR dievaluasi dengan menguji panel berisi 57 organisme yang terdiri dari 21 bakteri, 1 fungus, 7 virus, dan 28 mikobakteri nontuberkulosis (NTM, non-tuberculous mycobacteria) mewakili patogen pernapasan yang umum atau yang berpotensi dijumpai di saluran pernapasan dan/atau flora orofaring. Tiga replikat dari setiap galur bakteri dan ragi diuji pada konsentrasi  $\geq 1 \times 10^6$  CFU/ml. Semua virus diuji pada  $\geq 1 \times 10^5$  (Dosis Infeksi Kultur Jaringan) TCID<sub>50</sub>/ml. DNA atau RNA diuji untuk 2 galur bakteri dan 1 jamur fungi pada konsentrasi  $\geq 10^6$  salinan/ml, karena organisme utuh tidak tersedia atau tidak dapat diakses karena alasan pembatasan keamanan hayati. Tiga replikat dari setiap virus diuji pada konsentrasi  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. Spesifisitas analitis adalah 100%. Organisme yang diuji tercantum di Tabel 1, Tabel 2, dan Tabel 3. Tidak ada di antara organisme yang diuji menghasilkan reaktivitas silang dengan probe deteksi MTB yang memberikan hasil **MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)** untuk semua organisme dan untuk semua replikat yang diuji. Tabel di bawah mencantumkan organisme yang diuji untuk spesifisitas analitis asai. *Aspergillus fumigatus* telah diuji secara analitis dan tidak menunjukkan adanya gangguan atau reaktivitas silang. Reaktivitas silang dengan spesies fungi lain tidak dijumpai dalam analisis *in silico*.

Tabel 14. Spesifisitas Analitis Xpert MTB/XDR (Bakteri/Fungi)

| Organisme                                      |
|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                 |
| <i>Chlamydomyphila pneumoniae</i> <sup>a</sup> |
| <i>Citrobacter freundii</i>                    |
| <i>Corynebacterium xerosis</i>                 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                    |
| <i>Escherichia coli</i>                        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                   |

| Organisme                           |
|-------------------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        |
| <i>Neisseria meningitidis</i>       |
| <i>Neisseria mucosa</i>             |
| <i>Nocardia asteroides</i>          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>     |
| <i>Streptococcus mitis</i>          |
| <i>Streptococcus mutans</i>         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>        |

<sup>a</sup> NA Genomik

**Tabel 15. Spesifisitas Analitis Xpert MTB/XDR (Virus)**

| Organisme                               |
|---|
| Coronavirus 229E                        |
| Human metapneumovirus (hMPV) 16 Tipe A1 |
| Virus Parainfluenza Tipe 1              |
| Virus Parainfluenza Tipe 2              |
| Virus Parainfluenza Tipe 3              |
| Virus Sinsitial Pernapasan              |
| Rhinovirus 1A                           |

**Tabel 16. Spesifisitas Analitis Xpert MTB/XDR (NTM)**

| Organisme  |
|--|
| <i>Mycobacterium asiaticum</i>                           |
| <i>Mycobacterium avium</i> NJH                           |
| <i>Mycobacterium celatum</i>                             |
| <i>Mycobacterium chelonae</i>                            |
| <i>Mycobacterium flavescens</i>                          |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>   |
| <i>Mycobacterium gastri</i>                              |
| <i>Mycobacterium gordonae</i> (3 galur. Lihat Tabel 20.) |

| Organisme                              |
|--|
| <i>Mycobacterium genavense</i>         |
| <i>Mycobacterium haemophilum</i>       |
| <i>Mycobacterium malmoense</i>         |
| <i>Mycobacterium marinum</i>           |
| <i>Mycobacterium phlei</i>             |
| <i>Mycobacterium scrofulaceum</i>      |
| <i>Mycobacterium simiae</i>            |
| <i>Mycobacterium szulgai</i>           |
| <i>Mycobacterium terrae</i>            |
| <i>Mycobacterium thermoresistibile</i> |
| <i>Mycobacterium triviale</i>          |
| <i>Mycobacterium vaccae</i>            |
| <i>Mycobacterium xenopi</i>            |
| <i>Mycobacterium avium</i>             |
| <i>Mycobacterium intracellulare</i>    |
| <i>Mycobacterium abscessus</i>         |
| <i>Mycobacterium marinum</i>           |
| <i>Mycobacterium kansasii</i>          |

### 19.3 Reaktivitas Analitis (Inklusivitas)

Reaktivitas analitis (inklusivitas) uji Xpert MTB/XDR dievaluasi menggunakan panel yang beragam secara filogenetik yang terdiri atas galur MTB yang rentan dan resistan obat untuk mengevaluasi akurasi hasil kerentanan obat uji. Panel dari dua puluh dua (22) galur kompleks MTB (MTBC) termasuk delapan (8) galur rentan obat dengan gen target tipe liar (Tabel 17) dan empat belas (14) galur resistan obat yang terkarakterisasi dengan baik (Tabel 18). Semua galur diuji dalam triplikate dengan konsentrasi pada atau di dekat 3 X LoD dari target promotor *inhA*. Jumlah salinan yang diuji untuk lisat DNA genomik didasarkan pada asai pengikat pewarna fluoresens yang spesifik untuk DNA untai ganda (dsDNA, double-stranded DNA).

Galur rentan obat diuji dan menyertakan lima galur MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) dan tiga spesies mikobakteri kompleks MTB (*M. bovis*, *M. canetti*, dan *M. microti*). Galur MTB dipilih untuk mewakili secara luas rentang keragaman genetik dan menyertakan satu wakil dari setiap keturunan filogenetik utama berdasarkan grup kluster SNP (SCG, SNP cluster group) (SCGs)<sup>20</sup>.

Ke-14 galur MTB resistan obat diuji menggunakan lisat DNA genomik dari spesimen yang terkarakterisasi dengan baik yang mengandung 16 mutasi kanonik yang signifikan secara klinis dengan minimal masing-masing satu dari delapan daerah yang menjadi target uji. Mutasi ini umum dijumpai dalam galur MTB resistan multiobat atau resistan obat ekstensif di seluruh dunia dengan perkecualian untuk gen *gyrB*.

Tabel 17 merangkum hasil dengan galur rentan obat yang menunjukkan hasil yang benar untuk setiap analit individual dalam uji. Semua anggota panel menghasilkan **MTB TERDETEKSI; RESISTANSI TIDAK TERDETEKSI (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. Uji Xpert MTB/XDR mengidentifikasi dengan benar semua replikat galur yang diuji di dekat limit deteksi dengan hasil tipe liar untuk semua probe kecuali *oxyR-ahpC*. Karena target *oxyR-ahpC* mempunyai LoD yang lebih tinggi daripada target lain dalam uji, beberapa replikat yang diuji tidak memberikan hasil Tm.

Hasil di Tabel 18 menunjukkan uji juga mengidentifikasi dengan benar mutasi resistansi yang diharapkan dalam semua dari 14 galur yang resistan terhadap Isoniazid dengan mutasi pada promotor *inhA*, *katG*, dan daerah intergenik *oxyR-ahpC*; resistansi SLID dengan mutasi daerah promotor *rrs* dan *eis*; dan resistansi FLQ dengan mutasi pada *gyrA*.

Tabel 17. Reaktivitas Analitis (Inklusivitas) untuk Galur Rentan Obat

| Sample: (Sampel)      | Keturunan Galur  | inhA         | katG         | fabG1        | oxyR- <i>ahpC</i> <sup>a</sup> | gyrA1        | gyrA2        | gyrA3        | gyrB2        | rrs          | eis          |
|-----------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ( <i>M.bovis</i> BCG) | Tidak ditentukan | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>M.bovis</i>        | Tidak ditentukan | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| MTB (AR2)             | 2                | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| MTB (GD139)           | 3                | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| MTB (AH1)             | 4                | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| MTB (HR36)            | 5                | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| MTB (HR37Rv)          | 4                | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>M.canetti</i>      | Tidak ditentukan | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>M.microti</i>      | Tidak ditentukan | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS)                   | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |

<sup>a</sup> LoD untuk *oxyR-ahpC* lebih tinggi daripada untuk *inhA* digunakan untuk penentuan positivitas MTB. "LULUS (PASS)" menandakan semua replikat yang diuji menghasilkan  $T_m$  tipe liar yang diharapkan; "GAGAL (FAIL)" menandakan bahwa minimal satu atau lebih replikat tidak menghasilkan nilai  $T_m$ .

Tabel 18. Reaktivitas Analitis (Inklusivitas untuk Galur Resistan Obat (jumlah hasil positif / total diuji))

| Identitas Galur | Gen   | Mutasi yang Diharapkan                   | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | $T_m$ Probe Mutan Terdeteksi (jumlah positif/diuji)  | Hasil RESISTANSI TERDETEKSI (RESISTANCE DETECTED) yang Benar (jumlah positif/diuji) |
|-----------------|-------|--|-------------------------------|--|---|
| Klinis          | gyrA  | GAC 94 TAC                               | 3 / 3                         | gyrA1-MutB (3/3);<br>gyrA3-MutC (3/3)  | FLQ [3/3]   |
|                 | katG  | AGC 315 ACC                              |                               | katG Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | fabG1 | G609A                                    |                               | fabG1 Mut (3/3)  | INH [3/3]   |
| Klinis          | gyrA  | GGC 88 GCC,<br>GCG 90 GTG,<br>TCG 91 CCG | 3 / 3                         | gyrA1-MutB (2/3), <sup>a</sup><br>gyrA1-MutC (2/3),<br>gyrA2-MutA (3/3),<br>gyrA3-MutB (1/3) | FLQ [3/3]   |
|                 | katG  | AGC 315 ACC                              |                               | katG Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | rrs   | A1401G                                   |                               | rrs-Mut (3/3)  | AMK, CAP, KAN [3/3]   |
| Klinis          | gyrA  | GAC 94 GGC                               | 3 / 3                         | gyrA3-MutB (3/3)   | FLQ [3/3]   |
|                 | katG  | AGC 315 ACC                              |                               | katG Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | rrs   | A1401G                                   |                               | rrs-Mut (3/3)  | AMK, CAP, KAN [3/3]   |

| Identitas Galur | Gen   | Mutasi yang Diharapkan    | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | Tm Probe Mutan Terdeteksi (jumlah positif/diuji)           | Hasil RESISTANSI TERDETEKSI (RESISTANCE DETECTED) yang Benar (jumlah positif/diuji) |
|-----------------|-------|---------------------------|-------------------------------|--|---|
| 14-14194        | gyrA  | GAC 94 GCC                | 3 / 3                         | gyrA1-MutA,<br>gyrA2-MutA                                  | FLQ [3/3]   |
|                 | katG  | AGC 315 ACC               |                               | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | inhA  | C -15 T                   |                               | inhA-Mut (3/3)   | INH, ETH [3/3]  |
| 15-14175        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | eis   | -10G/A                    |                               | eis-Mut (3/3)  | KAN [3/3]   |
| 15-14191        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | eis   | -10G/A                    |                               | eis-Mut (3/3)  | KAN [3/3]   |
| 16-05612        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | inhA  | C -15 T                   |                               | inhA-Mut (3/3)   | INH, ETH [3/3]  |
|                 | eis   | -12C/T                    |                               | eis-Mut (3/3)  | KAN [3/3]   |
| 16-05613        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | inhA  | C -15 T                   |                               | inhA-Mut (3/3)   | INH, ETH [3/3]  |
|                 | eis   | -12C/T                    |                               | eis-Mut (3/3)  | KAN [3/3]   |
| 14-13764        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | ahpC  | -48G/A                    |                               | ahpC-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
| 14-13806        | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | ahpC  | -48G/A                    |                               | ahpC-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
| Klinis          | gyrA  | GCG 90 GTG,<br>GAC 94 GGC | 3 / 3                         | gyrA3-MutB (3/3)   | FLQ [3/3]   |
|                 | inhA  | C -15 T                   |                               | inhA-Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | ahpC  | G-6A                      |                               | ahpC (2/3) <sup>b</sup>                                    | INH [3/3]   |
| Klinis          | katG  | AGC 315 ACC               | 3 / 3                         | katG Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
| Klinis          | gyrB2 | ACC 539 AAC               | 3 / 3                         | gyrB2 WT <sup>c</sup>                                      | *Resistansi tidak terdeteksi [0/3]  |
|                 | rrs   | A1401G                    |                               | rrs-Mut (3/3)  | AMK, CAP, KAN [3/3]   |
|                 | gyrA  | GCG 90 GTG                |                               | gyrA1 MuB (3/3),<br>gyrA2 MutA (3/3),<br>gyrA3 MutB (3/3)  | FLQ [3/3]   |
|                 | ahpC  | g -6 a                    |                               | ahpC Mut (3/3)   | INH [3/3]   |
|                 | inhA  | C -15 T                   |                               | inhA Mut (3/3)   | INH, ETH [3/3]  |
| Klinis          | gyrA  | TCG 91 CCG                | 3 / 3                         | gyrA1-MutB (3/3),<br>gyrA2-MutA (3/3),<br>gyrA3-MutC (3/3) | FLQ [3/3]   |

| Identitas Galur | Gen  | Mutasi yang Diharapkan | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | Tm Probe Mutan Terdeteksi (jumlah positif/diuji) | Hasil RESISTANSI TERDETEKSI (RESISTANCE DETECTED) yang Benar (jumlah positif/diuji) |
|-----------------|------|------------------------|-------------------------------|--|---|
|                 | inhA | C -15 T                |                               | inhA Mut (3/3)                                   | INH, ETH [3/3]  |

- a Sampel ini mengandung tiga mutasi berbeda dalam gen *gyrA* selalu tidak menghasilkan Tm mutan untuk semua dari tiga probe *gyrA*. Namun, untuk memutuskan resistansi yang benar, minimal satu probe harus menghasilkan Tm mutan. Keputusan dibuat dengan benar untuk semua replikat, karena minimal satu probe *gyrA* selalu menghasilkan minimal satu Tm mutan saat diuji.
- b Sampel ini adalah mutan ganda katG / ahpC. Replikat dengan Tm mutan ahpC yang hilang dianggap INH-R karena adanya mutasi katG, yang dideteksi oleh uji.
- c Mutasi spesifik ini tidak terdeteksi oleh uji. Namun, terdapat bukti klinis yang terbatas bahwa mutasi ini dapat benar-benar berkontribusi pada resistansi FLQ (Mutasi dengan keyakinan rendah untuk Resistansi FLQ).

## 19.4 Studi Zat Pengganggu

Kinerja uji Xpert MTB/XDR dievaluasi dalam keberadaan 35 zat berpotensi mengganggu yang mungkin ada di dalam sputum. Kelas zat berpotensi mengganggu termasuk zat endogen yang mungkin ada dalam spesimen dan zat eksogen yang mungkin dimasukkan ke dalam spesimen. Larutan isotonik atau hipertonik, bronkodilator, dan bronkodilator inhalasi yang umum digunakan dalam pengambilan sputum induksi diuji dan tidak mengganggu uji. Induksi saline mungkin tidak menghasilkan pemulihan jumlah organisme yang cukup dan dapat memengaruhi deteksi *M. tuberculosis*.

Zat-zat yang diuji tercantum di Tabel 19 dengan menunjukkan kandungan aktif dan konsentrasi yang diuji. Sampel negatif (n=8) diuji dalam tiap zat untuk menentukan pengaruhnya pada kinerja kontrol pemrosesan sampel (SPC, sample processing control). Sampel positif (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* dibubuhkan pada 3x Limit Deteksi analitis untuk positività TB diuji untuk setiap zat. Semua zat diuji dengan latar belakang kumpulan sputum manusia MTB negatif yang disertakan dalam penelitian ini. Semua replikat positif dan negatif diidentifikasi dengan benar menggunakan uji Xpert MTB/XDR, kecuali untuk gel Zicam (50% b/v; yang menghasilkan **MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)**) dalam 11,1% dari replikat yang diuji).

**Tabel 19. Zat yang Berpotensi Mengganggu pada Xpert MTB/XDR**

| Zat/Kelas                        | Deskripsi / Kandungan Aktif  | Konsentrasi yang Diuji                       |
|----------------------------------|--|--|
| Darah (manusia)                  | Darah 5% (v/v)   | 5% (v/v)                                     |
| DNA/Sel Manusia                  | Jalur sel HELA 229   | 10 <sup>6</sup> sel/ml                       |
| Sel Darah Putih (manusia)        | Matriks Sel Darah Putih/Pus (30% lapisan buffy coat; 30% plasma; 40% PBS) <sup>a</sup> | 100% (v/v)                                   |
| Antimikotik; Antibiotik          | Nystatin 500KU (100%)  | 20% (v/v)                                    |
| Larutan Kumur Germisidal         | Bilas mulut klorheksidin glukonat (0,12%), USP   | 20% (v/v)                                    |
| Reagensia Pemrosesan Spesimen    | Cetylpyridinium chloride, 1% dalam NaCl 2%   | 0,5% (v/v) dalam NaCl 1%                     |
| Reagensia Pemrosesan Spesimen    | Cetylpyridinium chloride, 1% dalam NaLC 2%   | 0,5% (v/v) dalam NALC 1%                     |
| Reagensia Pemrosesan Spesimen    | Cetylpyridinium chloride, 1% dalam NALC 2% plus 25 mM Sitrat                           | 0,5% (v/v) dalam NALC 1% plus 12,5 mM Sitrat |
| Asam Lambung                     | Larutan pH 3 hingga 4 dalam air, dinetralkan dengan natrium bikarbonat                 | 100% (v/v)                                   |
| Anestetik (intubasi endotrakeal) | Lidokain HCl 4%  | 4% (v/v)                                     |

| Zat/Kelas                      | Deskripsi / Kandungan Aktif                                      | Konsentrasi yang Diuji |
|--------------------------------|--|------------------------|
| Larutan Nebulisasi             | NaCl 5% (b/v)  | 5% (b/v)               |
| Musin                          | Musin 5% (b/v)   | 5% (b/v)               |
| Antibakteri, sistemik          | Levofloksasin 25 mg/ml   | 5 mg/ml                |
| Kortikosteroid hidung          | Flutikason 500 mcg/semprotan                                     | 5 µg/ml;               |
| Bronkodilator yang dihirup     | Albuterol Sulfat (2 mg/5 ml)                                     | 100 µg/ml              |
| Anestetik oral                 | Orajel (Benzokain 20%)   | 5% (b/v)               |
| Obat antivirus                 | Asiklovir  | 50 µg/ml               |
| Antibiotik, salep hidung       | Neosporin (400U Basitrasin, 3,5 mg Neomisin, 5000U Polimiksin B) | 5% (b/v)               |
| Tembakau                       | Ekstrak tembakau Nicogel 40%                                     | 0,5%                   |
| Obat antituberkulosis          | Streptomisin 1 mg/ml   | 25 µg/ml               |
| Obat antituberkulosis          | Etambutol 1 mg/ml  | 50 µg/ml               |
| Obat antituberkulosis          | Isoniazid 50 mg/5 ml   | 50 µg/ml               |
| Ekspektoran oral               | Guaifenesin (400 mg/tablet)                                      | 5 mg/ml                |
| Obat antituberkulosis          | Pirazinamid (500 mg/tablet)                                      | 100 µg/ml              |
| Gel hidung (Homeopati)         | Gel zicam  | 50% (b/v)              |
|                                |  | 20% (b/v)              |
| Semprotan hidung               | Fenilefrin 1%  | 0,5% (v/v)             |
| Obat antituberkulosis          | Rifampisin (300 mg/tablet)                                       | 25 µg/ml               |
| Obat pereda alergi (Homeopati) | 100% minyak pohon teh murni (<5% Cineole, >35% Terpinen-4-ol)    | 0,5% (v/v)             |
| Larutan Nebulisasi             | Pentamidin isetionat   | 300 ng/ml              |
| Obat antituberkulosis          | Amoksisilin  | 25 µg/ml               |
| Bronkodilator                  | Epinefrin  | 1 mg/ml                |
| Obat antituberkulosis          | Amikasin   | 70 ug/ml               |
| Obat antituberkulosis          | Kapreomisin  | 50 ug/ml               |
| Obat antituberkulosis          | Kanamisin  | 50 ug/ml               |
| Obat antituberkulosis          | Etionamid  | 50 ug/ml               |
| FluMist Qual Nasal             | Vaksin Virus Influenza Hidup - nasal                             | 5%                     |

## 19.5 Penelitian Kontaminasi Bawaan

Penelitian dilakukan untuk mendemonstrasikan bahwa kontaminasi silang bawaan tidak terjadi saat menggunakan kartrid Xpert MTB/XDR swakandung sekali pakai. Penelitian terdiri atas pemrosesan sampel negatif segera setelah pemrosesan *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) konsentrasi tinggi pada  $1 \times 10^{+6}$  CFU/ml sputum manusia dalam modul Gene Xpert yang sama. Skema pengujian ini diulang minimal 20 kali pada dua modul GeneXpert yang memberikan sebanyak total 41 pemrosesan yang menghasilkan 20 spesimen positif dan 21 spesimen negatif per modul.

Semua dari 20 sampel positif dilaporkan dengan benar sebagai **MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH TIDAK TERDETEKSI (INH Resistance NOT DETECTED); Resistansi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED); Resistansi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED); Resistansi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED); Resistansi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED); Resistansi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Semua dari 21 sampel negatif dilaporkan dengan benar sebagai **MTB TIDAK TERDETEKSI (MTB NOT DETECTED)**. Di bawah kondisi penelitian ini, tidak ada bukti adanya kontaminasi bawaan saat pengujian dengan sampel *BCG* yang sangat positif tinggi pada konsentrasi  $1,0 \times 10^{+6}$  CFU/ml.

## 19.6 Penelitian Gangguan Kompetitif

Gangguan kompetitif uji disebabkan oleh hadirnya konsentrasi mikobakteri nontuberkulosis (NTM, non-tuberculous mycobacteria) pada deteksi MTB tingkat rendah dalam uji Xpert MTB/XDR dievaluasi dengan pengujian wakil dari anggota MTBC, *BCG* pada sekitar 3 x LoD (411 CFU/ml) dalam keberadaan galur NTM berbeda pada konsentrasi  $1 \times 10E+06$  CFU/ml dengan latar belakang dapat kontrol negatif. Positivitas MTB didasarkan pada deteksi suhu puncak leleh dan ketinggian puncak leleh yang valid untuk promotor *inhA*. Deteksi resistansi didasarkan pada suhu puncak leleh mut dan ketinggian puncak leleh mut yang valid untuk masing-masing analit (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2*, dan *eis*). Analit *oxyR-ahpC* dan *fabG1* tidak diikuti karena sensitivitas yang lebih rendah dan *rrs* tidak diikuti karena gangguan yang diketahui dengan mikroflora. Semua sampel yang mengandung *BCG* seharusnya menghasilkan **MTB TERDETEKSI (MTB DETECTED); Resistansi INH TIDAK TERDETEKSI (INH Resistance NOT DETECTED); Resistansi FLQ TIDAK TERDETEKSI (FLQ Resistance NOT DETECTED); Resistansi AMK TIDAK TERDETEKSI (AMK Resistance NOT DETECTED); Resistansi KAN TIDAK TERDETEKSI (KAN Resistance NOT DETECTED); Resistansi CAP TIDAK TERDETEKSI (CAP Resistance NOT DETECTED); Resistansi ETH TIDAK TERDETEKSI (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Empat replikat dari setiap kondisi uji campuran kompetitif NTM/ *BCG* serta kondisi kontrol positif dengan hanya *BCG* pada  $\sim 3$  x LoD diuji. Tidak ada di antara galur NTM yang diuji yang mengganggu deteksi 411 CFU/ml *BCG* dan memberikan hasil yang benar seperti yang disebutkan di atas. Namun, di bawah kondisi penelitian ini, efek penghambatan kompetitif teramati dalam keberadaan hanya satu di antara dua galur *M. marinum* (ATCC 0927) yang diuji. Gangguan dengan probe *gyrA2* teramati hanya pada konsentrasi tantangan  $>10^4$  CFU/ml yang menghasilkan keputusan resistansi FLQ TIDAK DAPAT DITENTUKAN (INDETERMINATE) pada konsentrasi tantangan tinggi ini. Lihat Bagian 17. Batasan untuk informasi lebih lanjut.



Tabel 20. Gangguan Kompetitif oleh NTM pada deteksi MTB dan deteksi kerentanan obat

| Kondisi Uji / ID Galur NTM  | NTM CFU/ml | MTB Terdeteksi (MTB Detected) | INH          | FLQ          | AMK          | KAN          | CAP          | ETH          |
|---|------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>MTB + M. avium</i> / (NJH)   | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.gastri</i> / (ATCC 15754)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.gordonae</i> / (NJH)   | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 14470)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 35760)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.marinum</i> / (NJH)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.marinum</i> / (ATCC 0927)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
|   | 10E+05     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | GAGAL (FAIL) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
|   | 10E+04     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
|   | 10E+03     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.xenopi</i> / (ATCC 700084)   | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.avium</i> / (ATCC 15769)   | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.intracellulare</i> / (ATCC 35771)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.abscessus</i> / (ATCC 19977)   | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <i>MTB + M.kansasii</i> / (ATCC 12478)  | 10E+06     | LULUS (PASS)                  | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) | LULUS (PASS) |
| <p>“LULUS (PASS)” menandakan bahwa semua replikat yang diuji memberikan hasil “RESISTANSI TIDAK TERDETEKSI (RESISTANCE NOT DETECTED)” yang diharapkan untuk semua obat yang relevan;</p> <p>“GAGAL (FAIL)” menandakan bahwa minimal satu atau lebih replikat memberikan hasil “RESISTANSI TIDAK DAPAT DITENTUKAN (RESISTANCE INDETERMINATE)” untuk obat tertentu.</p> |            |                               |              |              |              |              |              |              |

## 19.7 Ekuivalensi Sputum Segar dan Beku

Ekuivalensi sputum segar dan beku dengan uji Xpert MTB/XDR dievaluasi dengan menguji sel *M.bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG) dengan latar belakang kumpulan sputum MTB negatif yang tidak diproses pada dua konsentrasi yang mewakili 3x LoD (400 CFU/ml) dan 1000x LoD ( $1,3 \times 10^5$  CFU/ml). Replikat sampel pada setiap konsentrasi dibekukan dan disimpan pada suhu -80 °C dan minimal 8 replikat dicairkan dan diuji setelah penyimpanan pada 1 minggu, 2 minggu, 1 bulan, 3 bulan, 6 bulan, dan 9 bulan. Hasilnya dibandingkan dengan sputum yang tidak diproses yang dibubuhi konsentrasi yang sama yang diuji pada titik waktu nol sebelum pembekuan.

Kinerja asai tidak terpengaruh, dan hasil yang benar diperoleh untuk semua replikat yang diuji pada 3x LoD setelah penyimpanan -80 °C pada 2 minggu, 3 bulan, dan 6 bulan. Satu replikat pada titik waktu minggu 1 memberikan hasil **Resistensi INH Tidak Dapat Ditentukan** karena dropout probe *katG* dan satu replikat pada 1 bulan menghasilkan dropout *ahpC*, tetapi hasil yang benar teramati untuk semua replikat pada 3 dan 6 bulan. Hasil yang benar diperoleh pada titik waktu 9 bulan pada 3x LoD dalam 8 dari 9 replikat (89%). Tidak ada pengaruh pada kinerja asai yang teramati saat sputum dengan 1000x LoD disimpan pada suhu -80 °C pada semua titik waktu yang diuji hingga 9 bulan. Hasil dari studi ini mendukung penyimpanan beku pada suhu -80 °C atas sputum yang tidak diproses hingga selama 6 bulan.

## 19.8 Inaktivasi Mikobakteri dalam Sampel Sputum

Kemampuan desinfeksi Reagensia Sampel Xpert MTB ditentukan menggunakan metode kultur tuberkusoidal kuantitatif terstandar.<sup>21</sup> Sampel sputum dibubuhi *M. bovis* konsentrasi tinggi yang viabel, dicampur dengan reagensia sampel pada rasio 2:1, dan diinkubasi selama 15 menit. Setelah inkubasi, campuran reagensia sampel/sputum dinetralisasi dengan pengenceran dan filtrasi lalu dikultur. Viabilitas organisme *M. bovis* dari sputum yang diberi perlakuan berkurang minimal 6 log relatif terhadap kontrol yang tidak diberi perlakuan.

Setiap laboratorium harus menentukan efektivitas sifat desinfeksi reagensia sampel menggunakan metode terstandar mereka sendiri dan harus mematuhi peraturan keamanan hayati yang disarankan.

## 20 Presisi dan Reprodusibilitas

Presisi dan ketertiruan uji Xpert MTB/XDR ditentukan dalam penelitian buta multipusat (tiga lokasi) dengan menggunakan desain bersarang multifaktor. Penelitian terdiri atas panel sampel lima anggota dan setiap anggota panel dipersiapkan dengan membubuhkan galur MTB tipe liar (WT, wild type) dan galur MTB mutan (MUT) ke dalam matriks sputum buatan. Galur WT dan MUT dibuat dari plasmid yang mengandung urutan tipe liar atau mutan MTB XDR untuk gen yang menjadi target asai, terbungkus dalam *E. coli* yang dimatikan yang tidak berubah secara kimiawi.

Anggota panel disiapkan pada konsentrasi ~1x LoD dan ~3x LoD menggunakan suhu leleh ( $T_m$ ) target promotor *inhA* dalam uji Xpert MTB/XDR, yang memberikan hasil **MTB TERDETEKSI/TIDAK TERDETEKSI (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** bergantung pada ada atau tidak adanya  $T_m$  spesifik promotor *inhA* tipe liar atau mutan. Pengujian dilakukan selama enam hari dengan tiga lot kartrid Xpert MTB/XDR. Setiap lokasi mempunyai dua operator (OP1 dan OP2) yang melakukan dua proses masing-masing dengan dua replikat/proses setiap hari. Satu replikat adalah satu uji kartrid. Nilai persen persetujuan untuk setiap anggota panel disajikan dalam Tabel 21.

Tabel 21. Persen Persetujuan Xpert MTB/XDR untuk Deteksi MTB dan *inhA*

| Sample:<br>(Sampel) | Lokasi 1         |                   |                   | Lokasi 2         |                  |                  | Lokasi 3         |                  |                  | Persetujuan<br>Total<br>menurut<br>Sampel |
|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
|                     | OP 1             | OP 2              | Subtotal          | OP 1             | OP 2             | Subtotal         | OP 1             | OP 2             | Subtotal         |   |
| MTB MUT<br>1x LoD   | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)   | 100%<br>(48/48)   | 100%<br>(24/24)  | 95,8%<br>(23/24) | 97,9%<br>(47/48) | 91,7%<br>(22/24) | 91,7%<br>(22/24) | 91,7%<br>(44/48) | 96,5%<br>(139/144)                        |
| MTB MUT<br>3x LoD   | 95,8%<br>(23/24) | 100%<br>(24/24)   | 97,92%<br>(47/48) | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(48/48)  | 99,3%<br>(143/144)                        |
| MTB WT 1x<br>LoD    | 100%<br>(24/24)  | 91,67%<br>(22/24) | 95,8%<br>(46/48)  | 91,7%<br>(22/24) | 91,7%<br>(22/24) | 91,7%<br>(44/48) | 91,7%<br>(22/24) | 100%<br>(24/24)  | 95,8%<br>(46/48) | 94,4%<br>(136/144)                        |
| MTB WT 3x<br>LoD    | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)   | 100%<br>(48/48)   | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(144/144)                         |
| NEG                 | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)   | 100%<br>(48/48)   | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(24/24)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(24/24)  | 95,8%<br>(23/24) | 97,9%<br>(47/48) | 99,3%<br>(143/144)                        |

Kinerja uji Xpert MTB/XDR pada galur MTB WT dan MUT untuk sampel panel LoD rendah (~1x) dan sedang (~3x) untuk setiap target gen saat MTB terdeteksi disajikan dalam Tabel 22.

Tabel 22. Persen Persetujuan Xpert MTB/XDR dalam Spesimen MTB MUT dan Tipe WT

| Obat | Persen Konkordansi                                  |   |  |  |
|------|---|---|--|--|
|      | MTB MUT<br>1x LoD<br>(95% IK)<br>[n setuju/total n] | MTB MUT<br>3x LoD<br>(95% IK)<br>[n setuju/total n] | MTB WT<br>1x LoD<br>(95% IK)<br>[n setuju/total n] | MTB WT<br>3x LoD<br>(95% IK)<br>[n setuju/total n] |
| INH  | 100,00%<br>(97,3-100)<br>[139/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 89,1%<br>(82,6-93,4)<br>[115/129]                  | 99,3%<br>(96,2-99,9)<br>[143/144]                  |
| FLQ  | 87,80%<br>(81,3-92,2)<br>[122/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 81,4%<br>(73,8-87,2)<br>[105/129]                  | 95,8%<br>(91,2-98,1)<br>[138/144]                  |
| ETH  | 100,00%<br>(97,3-100)<br>[139/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 99,2%<br>(95,7-99,9)<br>[128/129]                  | 100,0%<br>(97,4-100,0)<br>[144/144]                |
| AMK  | 100,00%<br>(97,3-100)<br>[139/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 91,5%<br>(85,4-95,2)<br>[118/129]                  | 98,6%<br>(95,1-99,6)<br>[142/144]                  |
| CAP  | 99,30%<br>(96,3-99,0)<br>[138/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 98,4%<br>(94,5-99,6)<br>[127/129]                  | 99,3%<br>(96,2-99,9)<br>[143/144]                  |
| KAN  | 100,00%<br>(97,3-100)<br>[139/139]                  | 100,00%<br>(97,4-100,0)<br>[143/143]                | 91,5%<br>(85,4-95,2)<br>[118/129]                  | 98,6%<br>(95,1-99,6)<br>[142/144]                  |

## 21 Referensi

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. [www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report)
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med* 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use *J Clin Microbiol* Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC dan Wilson, DE (eds) (2009). Nomor Publikasi HHS (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (sebelumnya National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokumen M29 (lihat edisi terbaru).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (sebelumnya National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (lihat edisi terbaru).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.

10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.*
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis.* 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et.al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010.48:10. 3551-3557.

---

---

## 22 Lokasi Kantor Pusat Cepheid

### Kantor Pusat Korporasi

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telepon: + 1 408 541 4191  
Faks: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Kantor Pusat Eropa

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telepon: + 33 563 825 300  
Faks: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 23 Bantuan Teknis

### Sebelum Menghubungi Kami

Sebelum menghubungi Dukungan Teknis Cepheid, kumpulkan informasi berikut:

- Nama produk
- Nomor Lot
- Nomor seri pada instrumen
- Pesan kesalahan (jika ada)
- Versi perangkat lunak dan, jika berlaku, Nomor Tag Servis Komputer (Computer Service Tag)

### Amerika Serikat




















Telepon: + 1 888 838 3222  
Surel: techsupport@cepheid.com

### Prancis

Telepon: + 33 563 825 319  
Surel: support@cepheideurope.com

Informasi kontak untuk semua kantor Dukungan Teknis Cepheid tersedia di situs web kami: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 24 Tabel Simbol

| Simbol  | Arti                                       |
|---|--|
|    | Nomor katalog                              |
|    | Perangkat medis diagnostik <i>in vitro</i> |
|    | Penandaan CE – Kesesuaian Eropa            |
|    | Jangan dipakai ulang                       |
|    | Kode batch                                 |
|    | Baca petunjuk penggunaan                   |
|    | Produsen                                   |
|    | Kandungan cukup untuk $n$ uji              |
|    | Kontrol                                    |
|  | Tanggal kedaluwarsa                        |
|  | Batasan suhu                               |
|  | Risiko biologis                            |
|  | Perhatian                                  |
|  | Cairan mudah terbakar                      |
|  | Korosi kulit                               |
|  | Toksistas reproduktif dan organ            |
|  | Negara produsen                            |
|  | Perwakilan Resmi di Swiss                  |
|  | Importir                                   |



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



## 25 Riwayat Revisi

| Bagian         | Deskripsi Perubahan   |
|----------------|---|
| Tabel Simbol   | Menambahkan simbol dan definisi CH REP serta Importir ke Tabel Simbol.<br>Menambahkan informasi CH REP dan Importir dengan alamat di Swiss. |
| Riwayat Revisi | Memperbarui tabel Riwayat Revisi.   |