

Laporan kasus berbasis bukti

Rapid Nucleic Acid Test pada Kasus Faringitis yang Disebabkan oleh Bakteri *Group A Streptococcus*

Rika Febriana Pinem, Febi Arfini, Zaenab Azzahra, Dimas Seto Prasetyo
Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Faringitis streptokokal akut adalah salah satu infeksi saluran napas atas yang sering menyerang anak usia 5-15 tahun. Insidensinya sangat tinggi di Indonesia, sekitar 20% pada rentang usia di atas, dan 10-15% pada usia dewasa (>15 tahun). Komplikasi sering berupa abses peritonsilar, glomerulonefritis pasca infeksi, atau penyakit jantung rematik, apabila penanganan tidak tepat dapat menyebabkan kematian.

Tujuan. Menilai *Rapid Nucleic Acid Test* sebagai alat diagnosis pasien suspek faringitis.

Metode. Penelusuran pada database elektronik, yaitu *Pubmed*, *Embase*, dan *ProQuest* dengan kata kunci “*pharyngitis*” “AND” “*Nucleic Acid Amplification Test*”.

Hasil. Keenam penelitian yang masuk dalam pembelajaran Laporan Kasus Berbasis Bukti ini memiliki nilai sensitifitas cukup baik, yaitu >95%, kecuali oleh Hashavya S dkk (79%). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemeriksaan ini dapat diaplikasikan secara klinis.

Kesimpulan. *Rapid Nucleic Acid Tests* digunakan sebagai alat uji diagnostik pasien suspek *Group A Streptococcal* faringitis, cenderung lebih mudah serta hasil didapatkan lebih cepat jika dibandingkan dengan kultur. **Sari Pediatri** 2023;25(4):271-7

Kata kunci: *Streptococcus, group A, faringitis, RNAT*

Evidence base case report

Rapid Nucleic Acid Tests in Cases of Pharyngitis Caused by *Group A Streptococcus* Bacteria

Rika Febriana Pinem, Febi Arfini, Zaenab Azzahra, Dimas Seto Prasetyo

Background. Acute streptococcal pharyngitis is one of the most common upper respiratory tract infections in children aged 5-15 years old. Incidence is also very high in Indonesia, with approximately 20% in the above age range, and 10.-15% in adults (>15 years old). Complications of this disease include peritonsillar abscess, post-infection glomerulonephritis, or rheumatic heart disease.

Objective. Assessing the *Rapid Nucleic Acid Test* as a diagnostic test for suspected pharyngitis patients.

Methods. Searching literature in electronic databases, such as *Pubmed*, *Embase*, and *ProQuest*, using the keyword ‘*Pharyngitis*’ ‘AND’ ‘*Nucleic Acid Amplification Test*’.

Result. Six studies showed good sensitivity values, greater than 95%, except a study by Hashavya S et al with a sensitivity value of 79%. This indicates that RNATs can be used as a diagnostic test in clinical treatment.

Conclusions. RNATs as a diagnostic test for suspect pharyngitis patients, which tend to be easier and faster results if compared with culture. **Sari Pediatri** 2023;25(4):271-7

Keyword: *Streptococcus, group A, pharyngitis, RNAT*

Alamat korespondensi: Dimas Seto Prasetyo. Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ KSM Mikrobiologi Klinik RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Jl. Pangeran Diponegoro No.71, Jakarta Pusat. Email: dimas.seto01@ui.ac.id

Faringitis adalah kondisi peradangan yang terjadi pada bagian faring (tenggorokan) yang dapat disebabkan oleh bakteri atau virus. Penyakit ini sering menyerang anak-anak, sehingga membutuhkan tata laksana yang tepat agar tidak menimbulkan komplikasi lebih lanjut pada anak. Penyebab faringitis umumnya bakteri dan virus, tetapi sebagian besar faringitis disebabkan oleh virus, yaitu GAS (*Group A Streptococcal*) yang dapat menyerang anak sampai remaja hampir 20%, lebih tinggi dibandingkan usia dewasa yang hanya sekitar 5-10%. Walaupun cenderung penyakit yang sederhana, faringitis dapat menyebabkan komplikasi yang berakibat fatal, seperti infeksi berupa abses peritonsilar, glomerulonefritis pasca infeksi, ataupun penyakit jantung rematik. Oleh karena itu, identifikasi infeksi Streptokokus grup A harus tepat agar memberikan terapi yang tepat sasaran pada pasien yang bersangkutan dan mengurangi risiko terjadinya komplikasi.

Antibiotik merupakan obat pilihan utama dalam pengobatan kasus seperti ini. Kesalahan atau keterlambatan penegakan diagnosis yang sesuai dengan jenis bakteri akan berakibat penggunaan antibiotik yang salah dan meningkatkan risiko terjadinya resistansi antibiotik. Penegakan diagnosis dan penentuan terapi kasus seperti ini merupakan tantangan, karena adanya penyakit disebabkan oleh virus dan bakteri lain memiliki gejala yang sama, juga waktu yang lama yaitu 48 jam jika menggunakan kultur. Untuk penegakan diagnosis yang cepat dan juga akurat dapat dilakukan dengan pemeriksaan RNAT (*rapid nucleic acid test*) dengan perolehan hasil dalam waktu dua jam.²

Skenario Klinis

Seorang anak usia delapan tahun datang ke Unit Gawat Darurat Rumah Sakit Cipto M angunkusumo dengan keluhan nyeri tenggorokan, disertai suara parau dan nyeri kepala, tetapi demam disangkal.

Ibu menyatakan selalu memantau temperatur anak, yang berkisar antara 36,7-37°C. Pada pemeriksaan fisik, tanda vital dalam batas normal, faring tampak hiperemis, dan tonsil membesar (T1-T1) tanpa eksudat. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah pasien mengalami faringitis yang disebabkan oleh Streptokokus Grup A atau virus lain.. Apabila terkonfirmasi Streptokokus group A, terapi antibiotik yang sesuai diperlukan. Dokter menyarankan kultur swab tenggorok, tetapi tidak tersedia di praktik dokter dan memerlukan waktu yang lama untuk mendapatkan hasil. Oleh karena itu, Dokter mempertimbangkan RNATs (*rapid nucleic acid test*) sebagai alat skrining untuk faringitis GAS. Namun, dokter belum memahami akurasi RNATs jika diterapkan pada pasien sehari-hari.

Masalah Klinis

Berdasarkan kasus di atas, apakah *Rapid Nucleic Acid Test* dapat dilakukan untuk pasien dengan nyeri tenggorokan. Bagaimana jika pemeriksaan tersebut dibandingkan dengan kultur swab tenggorok dalam menegakkan diagnosis faringitis *Group A Streptococcal*.

Metode

Pertanyaan Klinis (PICO)

Patient (P) : Pasien dengan suspek faringitis streptokokal

Intervention (I) : *Rapid Nucleic Acid Test* (ssDNA, qPCR, RT PCR, LAMP, HAD, dan NEAR).

Comparison (C) : Kultur swab tenggorokan

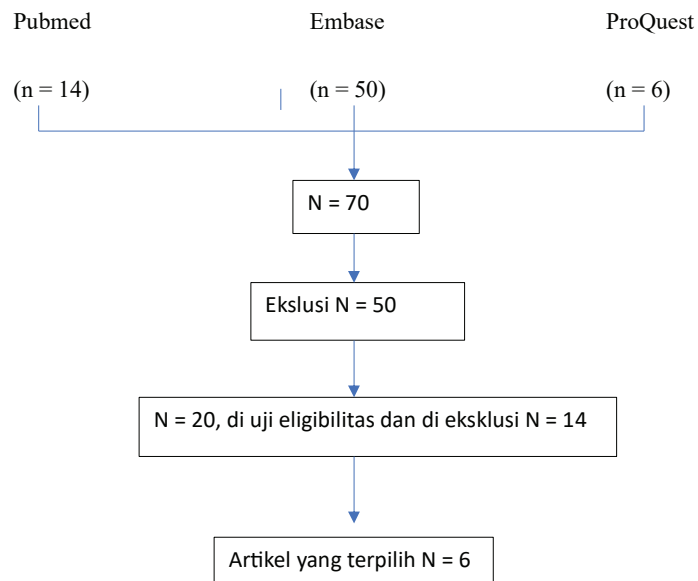
Outcome (O) : Diagnosis Faringitis

Strategi pencarian

Strategi dilakukan melalui *advanced search* dari tiga database besar.

Tabel 1. Hasil Pencarian dengan menggunakan kata kunci pada *database*

Database	Kata kunci	Jumlah hasil
PubMed/ MEDLINE	<i>((((pharyngitis[MeSH Terms]) OR (pharyngitis[Title/Abstract])) OR (streptococcal infection[MeSH Terms])) OR (streptococcal infection[Title/Abstract])) AND ((Nucleic Acid Amplification Test[MeSH Terms]) OR (Nucleic Acid Amplification Test[Title/Abstract]) OR (rapid nucleic acid test[Title/Abstract]) OR (rapid nucleic acid test[MeSH Terms]) OR (Nucleic Acid Test[MeSH Terms]) OR (Nucleic Acid Test[Title/Abstract])) AND (((throat culture[Title/Abstract]) OR (throat culture[MeSH Terms])) OR ((swab culture[Title/Abstract]) OR (swab culture[MeSH Terms]))) AND ((diagnosis[Title/Abstract]) OR (diagnosis[MeSH Terms]))</i>	14
Embase	<i>(‘group a streptococcal infection’/exp OR ‘gas infection’ OR ‘streptococcus pyogenes infection’ OR ‘group a streptococcus infection’ OR ‘group a beta haemolytic streptococcal infection’ OR ‘group a strep infection’ OR ‘group a streptococcal infection’ OR ‘group a streptococci infection’ OR ‘infection by s. pyogenes’ OR ‘infection by streptococcus pyogenes’ OR ‘infection by group a streptococcus’ OR ‘infection by group a streptococci’ OR ‘infection caused by s. pyogenes’ OR ‘infection caused by streptococcus pyogenes’ OR ‘infection caused by group a streptococcus’ OR ‘infection caused by group a streptococci’ OR ‘infection due to group a streptococcus’ OR ‘pharyngitis’/exp OR ‘acute pharyngitis’ OR ‘pharyngitis’ OR ‘pharynx infection’ OR ‘pharynx inflammation’ OR ‘throat infection’ OR ‘streptococcal pharyngitis’/exp OR ‘s. pyogenes pharyngitis’ OR ‘streptococcus pharyngitis’ OR ‘streptococcus pyogenes pharyngitis’ OR ‘pharyngitis, streptococcal’ OR ‘strep throat’ OR ‘streptococcal pharyngitis’ OR ‘streptococci pharyngitis’) AND (‘nucleic acid amplification test’/exp OR ‘nucleic acid analysis’/exp OR ‘nucleic acid analysis’ OR ‘nucleic acid assay’ OR ‘nucleic acid detection’ OR ‘nucleic acid determination’ OR ‘nucleotide mapping’) AND (‘throat culture’/exp OR ‘pharyngeal culture’ OR ‘pharynx culture’ OR ‘throat culture’) AND ‘sensitivity and specificity’/exp</i>	50
ProQuest	<i>(abstract(pharyngitis) OR publication(pharyngitis) OR abstract(pharyngitis in children) OR publication(pharyngitis in children) OR abstract(streptococcal pharyngitis) OR publication(streptococcal pharyngitis)) AND (abstract(rapid nucleic acid test) OR publication(rapid nucleic acid test) OR abstract(nucleic acid analysis) OR publication(nucleic acid analysis) OR abstract(Nucleic Acid Amplification Test)</i>	6



Gambar 1. PRISMA *Flow chart* strategi dalam pencarian dan seleksi hasil

Tabel 2. Karakteristik masing-masing studi

<i>Authors</i>	<i>Design study</i>	<i>Patients</i>	<i>Index test</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>	<i>Level of evidence*</i>
Dubois dkk, 2021 ³	Meta-analisis	Pasien dengan faringitis	RNAT commercial kits	Kultur swab tenggorakan	Diagnosis Faringitis yang disebabkan GAS	1
Slinger dkk, 2011 ⁴	<i>Cross-sectional</i>	Pasien anak di <i>Hospital of eastern Ontario Emergency Department</i> yang akan diperiksa infeksi GAS	Rapid PCR	Kultur swab tenggorakan	Diagnosis Faringitis yang disebabkan GAS	2
Dunne dkk, 2013 ⁵	<i>Cross-sectional</i>	Pasien usia 3-72 tahun dengan nyeri tenggorakan	qPCR assay	Kultur swab tenggorok	Diagnosis Faringitis GAS (Sensitivitas, Spesifisitas)	2
Parker dkk, 2019 ⁶	<i>Cross-sectional</i>	Pasien dengan nyeri tenggorok	3NAATs	Kultur swab tenggorok	Diagnosis GAS Faringitis (Sensitivitas, Spesifisitas, PPV, NPV)	2
Hashavya dkk, 2020 ⁷	<i>Cross-sectional</i>	Pasien dengan gejala klinis faringitis atau tonsilitis	RT PCR	Kultur swab tenggorok	Diagnosis GAS Faringitis (Sensitivitas, Spesifisitas, PPV, NPV)	2
Taylor , dkk, 2021 ⁸	<i>Cross-sectional</i>	Pasien dengan gejala klinis faringotonsilitis	<i>RT PCR yaitu The Xpert Xpress Strep A molecular test (Cepheid)</i>	Kultur swab tenggorok	Diagnosis GAS Faringitis (Sensitivitas, Spesifisitas, PPV, NPV)	2

*Berdasarkan *Level of evidence* yang dikeluarkan *Oxford center for evidence-based medicine 2011*.

Tabel 3. Telaah kritis *importance* masing-masing studi diagnosis

Authors	<i>Importance</i>				<i>Applicability</i>
	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV	
Dubois C dkk, 2021	97,5% (CI 96,2%-98,3%)	95,1% (CI 93,6%-96,3)	-	-	Yes Karakteristik pasien sama dan alat tersedia
Slinger R dkk, 2011	96 % (dnaseB)	98,6 % (dnaseB)	96,9% (dnaseB)	91,4% (dnaseB)	Unclear Spektrum pasien tidak dijelaskan pada artikel
Dunne dkk, 2013	100 % (speB) 87% (spy)	100 % (speB) 100% (spy)	100 % (speB) 100% (spy)	100% (speB) 97,1% (spy)	Unclear qPCR sudah mulai diterapkan di Indonesia tetapi tidak ditemukan jenis gen apa saja yang sudah berkembang di Indonesia
Parker dkk, 2019	100% (Cobas Liat) 100% (Cepheid Xpert) 95,2% (Luminex Aries)	97,4% (Cobas Liat) 97,4 % (Cepheid Xpert) 100% (Luminex Aries)	96,7% (Cobas Liat) 96,7% (Cepheid Xpert) 100% (Luminex Aries)	100% (Cobas Liat) 100% (Cepheid Xpert) 95,5% (Luminex Aries)	Yes Tipe <i>nucleid amplification assay</i> ketiga jenis sudah ada digunakan di Indonesia
Hashavya , dkk 2020	79 % (dnaseB)	91 % (dnaseB)	92 % (dnaseB)	77 % (dnaseB)	Unclear PCR digunakan di Indonesia tapi bukan dari sampel saliva.
Taylor , dkk 2021	100% (speB)	90,4 % (speB)	62,2 % (speB)	100% (speB)	Yes Karakteristik anak hampir sama dengan anak Indonesia.

Hasil

Pada strategi pencarian dan pemilihan artikel yang dilakukan, didapatkan satu artikel yang merupakan studi meta analisis, yaitu oleh Dubois dkk,³ dan lima studi dengan desain potong lintang diagnosis yaitu oleh Slinger dkk,⁴ Dunne dkk,⁵ Parker dkk,⁶ Hashavya dkk.⁷ Analisis variabilitas di seluruh penelitian menunjukkan konsistensi, dan dari 38 penelitian RNAT, didapati sensitivitas sebesar 97,5% (95% CI 96,2%-98,3%) dan spesifisitas 95,1% (95% CI 93,6%-96,3%). menunjukkan kualitas penelitian yang baik secara keseluruhan.

Pada kelima studi potong lintang, tiga di antaranya memiliki risiko bias rendah karena menggunakan spektrum klinis yang baik dan teknik *blinding* yang sesuai, baik pada *index test* maupun *reference test* (*gold*

standard), yaitu penelitian oleh Dunne dkk,⁵ Hashavya dkk,⁷ dan Taylor dkk.⁸ Namun, Slinger dkk⁴ dan Parker dkk,⁶ tidak dijelaskan spektrum klinis pasien sehingga berisiko bias spektrum pada pengukuran penelitian tersebut. Secara keseluruhan, RNATs menunjukkan sensitivitas di atas 95% dalam enam artikel, menjadikannya alat skrining yang potensial untuk diagnosis faringitis. Namun, dua penelitian menunjukkan sensitivitas yang kurang sesuai sebagai standar skrining, yaitu, yaitu penelitian Dunne dkk (87%) dan Hashavya dkk (79%). Nilai spesifisitas dari RNATs masih bervariasi, dengan nilai di bawah 95%, seperti pada penelitian Hashavya dkk (91%), dan Taylor dkk (90,4%).⁵

Dari penelitian di atas, pemeriksaan dengan RNAT memungkinkan dilakukan pada kondisi klinis dengan gejala suspek faringitis GAS, memberikan hasil yang relatif lebih cepat dan dapat diaplikasikan oleh klinisi. Namun, kembali harus dilakukan penilaian lebih lanjut

masih diperlukan untuk mengonfirmasi kehandalan penuh dari metode ini.

Pembahasan

Studi ini merupakan suatu *evidence-base case report* yang disusun untuk menilai efektifitas penggunaan RNATs pada pasien infeksi tenggorokan yang disebabkan bakteri Streptokokus Grup A RNAT dibandingkan dengan pemeriksaan kultur. Studi ini menunjukkan hasil sensitifitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), *negative predictive value* (NPV) yang bervariasi satu sama lainnya. Dalam konteks aplikasinya, perlu dilakukan penelusuran lebih lanjut terkait penggunaan RNATs tes karena dari enam penelitian di atas, tidak semua menunjukkan hasil sensitivitas dan spesifisitas yang seragam sehingga sulit untuk mengaplikasikannya secara umum.

Meskipun sensitivitas dan spesifisitas RNATs tinggi, menandakan potensi alat ini untuk menggantikan kultur tenggorokan dalam laboratorium mikrobiologi dan menjadi standar baru untuk faringitis GAS, terdapat beberapa perbedaan signifikan. Uji RNATs tidak memberikan informasi tentang pola resistensi antimikroba, dan identifikasinya terbatas pada GAS, sehingga sulit untuk mendeteksi penyebab patogen lain. Dalam pengaturan alat RNAT, spesifikasi gen yang menjadi target perlu ditentukan; dalam penelitian ini, target gen melibatkan SpeB, Spy, dan dnaseB. Pemilihan target gen didasarkan pada deteksi faktor virulensi pada GAS, seperti SpeB, protease sistin Streptokokus A (ScpA), protease interleukin-8 SpyCEP, DNase, dan superantigen seperti SpeA, SpeC, SpeH, dan Streptokokus superantigen (SSA). Gen SpeB menunjukkan tingkat deteksi tertinggi dan menjadi target gen utama dalam pemeriksaan RNAT. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa RNAT dengan target gen SpeB memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dengan RNAT yang menargetkan gen Spy, setelah dibandingkan dengan kultur tenggorokan.⁵

Seluruh studi yang dijabarkan menunjukkan nilai *likelihood ratio* positif (LR+) yang cukup tinggi jika dihitung dari nilai sensitifitas dan spesifisitasnya. Dengan demikian, hasil positif akan mendukung dengan kuat diagnosis faringitis streptokokal tanpa perlu menunggu hasil kultur. Begitu pula sebaliknya, dengan

nilai spesifisitas yang tinggi, kit cepat tersebut dapat menyingkirkan kemungkinan faringitis streptokokal bila didapatkan hasil negatif. Implikasinya, pasien dengan faringitis yang tidak terbukti disebabkan oleh bakteri akan terhindari dari pemberian antibiotik yang tidak perlu karena pemeriksaan dapat dikerjakan dengan cepat.^{9,10}

Studi oleh May dkk¹¹ menunjukkan bahwa terdapat penurunan persepsian antibiotik sebesar 44% pada pasien dengan faringitis akut, yang diperiksa menggunakan *point-of-care* (POC) RNATs dan hasilnya negatif. Perlu diperhatikan bahwa kit cepat ini tidak dapat membedakan apakah materi genetik yang ditemukan tersebut adalah memang merupakan patogen atau hanya berupa kolonisasi/karier saja. Hasil pemeriksaan perlu dikorelasikan dengan penampilan klinis pasien untuk mendapatkan interpretasi yang tepat.¹²

Kesimpulan

Berdasarkan hasil enam penelitian, RNATs berpotensi sebagai pilihan valid untuk mendiagnosis GAS Faringitis. Hasil pemeriksaan lebih cepat dan mudah jika dibandingkan dengan metode kultur, dengan tingkat sensitivitas konsisten di atas 95%, kecuali pada penelitian Hashavya dkk (79%) dan Taylor dkk (90,4%). Penelitian ini mencatat tingkat sensitivitas tertinggi pada penelitian Dunne dkk dan Parker dkk sebesar 100% (tipe Cobas Liat), sementara nilai spesifisitas tertinggi dicapai pada penelitian Dunne dkk dan Parker dkk (Cobas Liat dan Cephelid Xpert) yang mencapai 100%.

Meskipun telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang memuaskan, diperlukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk memvalidasi temuan ini secara lebih mendalam. Demikian, RNATs dapat menjadi alternatif yang lebih efektif dan efisien dibandingkan metode kultur dalam penegakan diagnosis faringitis oleh Streptokokus Grup A, memungkinkan inisiasi terapi yang lebih cepat dan tepat.

Daftar pustaka

1. Kadaristiana A, Mardhotillah A, Kurniati N. Laporan kasus berbasis bukti: Akurasi modifikasi skor centor (McIsaac) dalam

- mendeteksi faringitis Grup A Streptokokus. *Sari Pediatri* 2020;21:253.
2. Stokes W, Berenger BM, Portnoy D, Scott B, Szelewicki J, Singh T, dkk. Clinical performance of the Abbott Panbio with nasopharyngeal, throat, and saliva swabs among symptomatic individuals with COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:1721-6.
 3. Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, Levy C, Bidet P, Cohen R, dkk. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1736-45.
 4. Slinger R, Goldfarb D, Rajakumar D, Moldovan I, Barrowman N, Tam R, dkk. Rapid PCR detection of group a streptococcus from flocked throat swabs: A retrospective clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2011;10:33.
 5. Dunne EM, Marshall JL, Baker CA, Manning J, Gonis G, Danchin MH, dkk. Detection of group a streptococcal pharyngitis by quantitative PCR. *BMC Infect Dis* 2013;13:312.
 6. Parker KG, Gandra S, Matushek S, Beavis KG, Tesic V, Katsikas AC. A. Comparison of 3 nucleic acid amplification tests and a rapid antigen test with culture for the detection of Group A Streptococci from throat swabs. *J Appl Lab Med* 2019;4:164 -9.
 7. Hashavya S, Pines N, Gayego A, Schechter A, Gross I, Moses A. The use of bacterial DNA from saliva for the detection of GAS pharyngitis. *Eur J Pediatr* 2019;178:17167.
 8. Taylor A, Morpeth S, Webb R, Taylor S. The utility of rapid group a streptococcus molecular testing compared with throat culture for the diagnosis of Group A Streptococcal pharyngitis in a high-incidence rheumatic fever population. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0097821.
 9. Essack S, Bell J, Burgoyne D, Tongrod W, Duerden M, Sessa A, dkk. Point-of-Care testing for pharyngitis in the pharmacy. *Antibiotics* 2020;9:743. doi:10.3390/antibiotics9110743.
 10. Pritt BS, Patel R, Kirn TJ, Thomson RB. Point-Counterpoint: A nucleic acid amplification test for *streptococcus pyogenes* should replace antigen detection and culture for detection of bacterial pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2016;54:2413-9.
 11. May L, Sickler J, Robbins EM, Tang S, Chugh K, Tran M. The impact of point-of-care polymerase chain reaction testing on prescribing practices in primary care for management of Strep A: A retrospective before-after study. *Open Forum Infect Dis* 2022. doi.org/10.1093/ofid/ofac147.
 12. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic methods, clinical guidelines, and antibiotic treatment for group a streptococcal pharyngitis: A narrative review. *front. Cell. Infect. Microbiol* 10:563627. doi:10.3389/fcimb.2020.563627.