

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, dan masih menjadi masalah kesehatan dunia. TB merupakan salah satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia. Secara global sekitar 1,2 juta kematian disebabkan oleh TB, dan diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan rata-rata 130 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Menurut *Global Tuberculosis Report 2020* terdapat 8 negara dengan beban TB tertinggi yang merupakan penyumbang dua pertiga kasus diseluruh dunia. Menurut data ini Indonesia menempati urutan ke 2 setelah India.¹

Beban global TB terus meningkat terutama TB dengan *multidrug resistance* (MDR). TB MDR adalah TB yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap dua obat anti tuberkulosis (OAT) utama yaitu rifampisin (RIF) dan isoniazid (INH) dengan atau tanpa disertai resisten terhadap OAT lini pertama lainnya. Diagnosis dini TB dan deteksi cepat resistensi obat sangat penting untuk penatalaksanaan TB resisten obat (TB-RO).² Secara global diperkirakan 3,4% dari pasien TB kasus baru dan 18% dari pasien TB yang pernah diobati merupakan pasien TB-MDR. Pada tahun 2019 secara keseluruhan diperkirakan terdapat 465.000 kasus TB-MDR dengan angka kematian sekitar 182.000. Indonesia merupakan salah satu dari 30 negara dengan beban TB-MDR tertinggi didunia, dengan perkiraan 2,4% TB-MDR kasus baru dan 13% TB-MDR kasus pengobatan sebelumnya.^{1,3}

Prevalensi TB-MDR pada pasien riwayat pengobatan sebelumnya jauh lebih tinggi dari pada pasien tanpa riwayat pengobatan sebelumnya/kasus baru. Namun akhir-akhir ini TB-MDR kasus baru semakin banyak, sebagai konsekuensinya semua pasien TB diharuskan menjalani pemeriksaan sensitivitas obat, terutama di wilayah dengan beban TB-MDR yang tinggi. Hal ini sangat penting untuk identifikasi resistensi dan pengobatan yang akan diberikan. WHO telah mengeluarkan pernyataan kebijakan untuk meningkatkan diagnosis TB termasuk penerapan metode molekuler seperti *Line Probe Assay* (LPA).^{4,5}

LPA merupakan salah satu metode pemeriksaan molekuler cepat yang dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensi obat. LPA mendeteksi resistensi RIF dengan mengidentifikasi mutasi pada gen *rpoB*, dan resistensi INH dengan mendeteksi mutasi pada gen *katG* dan *inhA*. Lebih dari 95% strain yang resisten RIF dapat dideteksi dengan menargetkan mutasi pada *core region* 81 *base pair* gen *rpoB*, sedangkan mutasi yang menyebabkan resistensi INH terletak pada beberapa gen dan *region*, tetapi sekitar 80-90% strain yang resisten INH terletak pada mutasi gen *katG* dan *inhA*.⁶

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui profil mutasi genetik *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien TB-MDR melalui pemeriksaan LPA. Diantaranya penelitian oleh Desikan *et al* yang mengidentifikasi mutasi terbanyak terkait resistensi RIF terletak pada codon 531 pada gen *rpoB*, dan mutasi terbanyak terkait resistensi INH terletak pada codon 315 pada gen *katG* dan C15T pada gen *inhA*.⁷ Penelitian oleh Ahmed *et al* yang membandingkan profil mutasi genetik *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien TB-MDR kasus baru dan TB-MDR pengobatan ulang menyatakan bahwa mutasi genetik

terbanyak terkait resistensi RIF dan INH terletak pada codon 531 gen *rpoB* dan codon 315 gen *katG*, dan mutasi genetik pada kasus TB-MDR pengobatan ulang lebih banyak dan beranekaragam dibanding dengan kasus baru.⁸ Kedua penelitian ini tidak mengamati gradasi basil tahan asam (BTA) pada pasien.

Pemeriksaan mikroskop BTA merupakan metode pemeriksaan yang sederhana dan pada umumnya digunakan untuk diagnosis dan pemantauan hasil pengobatan. Pasien dengan gradasi BTA yang tinggi menunjukkan beban basil yang tinggi dan dapat meningkatkan risiko untuk mengalami resistensi obat.⁹ Beban basil yang tinggi atau polulasi bakteri yang banyak secara simultan meningkatkan terjadinya mutasi. Sampai saat ini dipercayai bahwa mutasi yang menyebabkan TB-MDR diperlukan sebanyak 10^{-16} populasi basil pada individu yang terinfeksi.¹⁰ Penilaian gradasi BTA merupakan metode signifikan untuk memperkirakan risiko penularan, pasien dengan gradasi BTA yang tinggi berpeluang untuk mentransmisikan penyakitnya dibandingkan pasien dengan gradasi BTA yang rendah.

Teori ekologi menunjukkan bahwa organisme yang resisten obat dapat menurunkan tingkat replikasi dan transmisinya (*fitness*). Mutasi berpengaruh terhadap kemampuan strain *Mycobacterium tuberculosis* tergantung pada mutasi resistensi obat tertentu, serta lingkungan ataupun latar belakang genetik dari strain itu sendiri.¹¹ Penelitian oleh Soedarsono dkk di RSUD dr. Seotomo Surabaya yang melibatkan 433 sampel dahak pasien TB-MDR dengan BTA positif menyatakan bahwa pola resistensi obat anti TB lini pertama tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat kepositifan BTA. Hal ini masih bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya latar belakang genetik strain

Mycobacterium tuberculosis dan adanya koinfeksi *Non Tuberculous Mycobacterium* (NTM).⁹

Studi laboratorium yang dilakukan oleh Gagneux menemukan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* dengan mutasi pada gen *rpoB* codon 531 tidak mengalami penurunan *fitness*, sedangkan mutasi *rpoB* di codon lainnya secara signifikan menurunkan *fitness*.¹² Penelitian oleh Chan menunjukkan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* dengan mutasi pada gen *katG* mengalami penurunan tingkat replikasi.¹³ Mutasi genetik yang berbeda-beda dapat mempengaruhi *fitness* (replikasi dan transmisi) *Mycobacterium tuberculosis*.¹¹ Berdasarkan latar belakang diatas peneliti ingin mengetahui apakah mutasi *Mycobacterium tuberculosis* khususnya resistens RIF dan INH dapat mempengaruhi jumlah populasi basil yang dinilai dari gradasi BTA pada pasien TB-MDR di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara mutasi *Mycobacterium tuberculosis* resisten RIF dan INH dengan gradasi BTA pada pasien TB-MDR di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan profil resistensi RIF dan INH dengan gradasi BTA sputum pada pasien TB-MDR kasus baru dan TB-MDR riwayat pengobatan di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan mutasi *Mycobacterium tuberculosis* resisten RIF dan INH dengan gradasi BTA pada pasien TB-MDR kasus baru dan riwayat pengobatan.
2. Menganalisis perbedaan gradasi BTA pada pasien TB-MDR kasus baru dan TB-MDR riwayat pengobatan.
3. Mengetahui profil resistensi RIF dan RIF+INH pada pasien TB-MDR kasus baru dan TB-MDR riwayat pengobatan.
4. Mengetahui distribusi frekuensi pasien TB-MDR riwayat pengobatan berdasarkan kriteria terduga TB-MDR.
5. Mengidentifikasi karakteristik pasien TB-MDR berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat komorbid, dan riwayat merokok.

1.4 Manfaat Penelitian.

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi pola mutasi *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat.
2. Memberikan informasi hubungan pola mutasi *Mycobacterium tuberculosis* resisten RIF dan INH dengan gradasi BTA pada pasien TB-MDR kasus baru dan TB-MDR riwayat pengobatan.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai gradasi BTA pasien TB-MDR serta risiko transmisinya, sehingga diharapkan dapat meningkatkan usaha investigasi kontak.

2. Memberikan informasi mengenai manfaat pemeriksaan LPA untuk membantu diagnosis TB-MDR.

1.4.3 Manfaat bagi pasien

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi dan edukasi kepada pasien mengenai penyakitnya dan risiko transmisinya.