

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan global dan termasuk ke dalam sepuluh besar penyebab kematian di seluruh dunia. Tuberkulosis sebagai agen infeksius tunggal penyebab kematian terbanyak, telah menyebabkan 1,2 juta kematian pada pasien non-HIV dan 208.000 kematian pada penderita HIV. Sebanyak 10 juta orang di seluruh dunia diketahui menderita TB dengan estimasi insiden TB di Indonesia sebanyak 845.000 kasus pada tahun 2019.¹

Indonesia menduduki peringkat kedua di dunia dalam jumlah kasus TB, dengan total 8.5% dari seluruh kasus TB global. Hal ini menjadikan Indonesia sebagai salah satu negara *high-burden* untuk TB, *Multi-Drug Resistant* TB (MDR-TB), dan TB/HIV.¹ Data Kemenkes 2018 mencatat sebanyak 203.348 kasus baru TB paru terkonfirmasi bakteriologis ditemukan di seluruh Indonesia, dengan Jawa Timur menempati urutan kedua terbanyak setelah Jawa Barat.²

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) adalah TB yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* yang kebal minimal terhadap Isoniazid dan Rifampisin, dua obat TB lini pertama paling poten. WHO melaporkan kurang lebih 465.000 insidensi kasus baru resisten rifampisin (RR) dimana 78% diantaranya adalah MDR-TB. Separuh kasus MDR-TB secara global didapatkan pada tiga negara yaitu India, China, dan Rusia.¹ Insiden MDR/RR-TB di Indonesia pada 2018 adalah sebanyak 24.000 kasus. Proporsi MDR/RR-TB dalam keseluruhan kasus TB di

Indonesia adalah 2,4% sebagai kasus baru dan 13% sebagai kasus pengobatan ulang.³

Epidemiologi molekuler menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* memiliki genotip beragam sesuai distribusi geografis.⁴ Anggota *M. tuberculosis complex* yang menginfeksi manusia secara filogenetik dibagi menjadi tujuh famili (*lineage*) yaitu L1, L2, L3, L4, L7 milik *M. tuberculosis sensu stricto* dan L5, L6 milik *M. africanum*. L2 dan L4 adalah yang paling luas tersebar di seluruh dunia, dengan L2 dominan di Asia Timur. L1 dan L3 ditemukan terutama di wilayah sekitar Samudera India (*Indo oceanic*). L5 dan L6 hanya terbatas di Afrika Barat, serta L7 hanya didapatkan di Etiopia.⁵ *M. tuberculosis* sering dikelompokkan atas famili Beijing dan NonBeijing berdasarkan populasi terbesar, dimana *strain* Beijing sendiri merupakan anggota dari L2.⁶

Keberagaman dalam prevalensi dan distribusi *strain M. tuberculosis* juga ditemukan di seluruh kepulauan Indonesia.⁷ Presentase *strain* Beijing dalam pemetaan awal DNA *M. tuberculosis complex* tahun 2010 di 10 ibukota provinsi di Indonesia oleh Lisdawati dkk adalah sebanyak 26,61% pada sampel dari Indonesia bagian barat (31,8% di Sumatra, 28,83% di Jawa, dan 16,8% di Kalimantan), 25,93% pada sampel dari Indonesia bagian tengah dan tidak didapatkan pada sampel dari Indonesia bagian timur.⁶ Penelitian lain menemukan *Strain M. tuberculosis* dari Indonesia bagian tengah didominasi oleh *strain East African Indian* (EAI) anggota L1-*Indo Oceanic*.^{8,9,10} *Strain Euro American* ditemukan pada hampir separuh dari sampel yang diperiksa di Papua, sementara *Strain* Beijing ditemukan paling sedikit.⁷

M. tuberculosis memiliki banyak variasi klinis dan histopatologis (lama sakit, keparahan, perluasan dan distribusi anatomis lesi) serta manifestasi penyakit pada populasi berbeda.¹¹ *Strain* Beijing merupakan genotip *M. tuberculosis* yang paling sering diamati di seluruh dunia karena virulensinya yang tinggi dan memiliki kecenderungan untuk menjadi resisten terhadap obat anti TB.¹¹

European Concerted Action melakukan telaah sistematis pada 49 penelitian TB di 35 negara di seluruh dunia. Studi tersebut memperoleh hasil bahwa *strain* Beijing secara signifikan berhubungan dengan resistensi obat di negara-negara Eropa dan Asia Timur, sebaliknya di dua negara Afrika, yaitu Malawi dan Zimbabwe, tidak ada *strain* Beijing yang memiliki resistensi obat.¹² Hasil yang berbeda didapatkan oleh Dholakia dkk, yang menemukan bahwa tidak ada hubungan antara *strain M. tuberculosis* dengan gambaran foto toraks.¹³

Syahrida dkk di Sulawesi Selatan menemukan lebih banyak infeksi oleh *strain* nonBeijing namun kegagalan konversi batang tahan asam lebih banyak terjadi pada *strain* Beijing.⁴ Lisdawati dkk meneliti 404 sampel sputum dari 16 Puskesmas di Indonesia dan mendapatkan hasil proporsi resistensi OAT lebih tinggi pada *strain* Beijing dibandingkan *strain* nonBeijing.¹⁰ Hubungan derajat keparahan klinis berdasarkan Bandim TB *score* modifikasi dan gen *esxA* pasien MDR-TB pernah diteliti oleh Mertaniasih dkk, disebutkan bahwa pasien MDR-TB sebagian besar bergejala ringan, namun pada penelitian tersebut tidak diteliti lebih lanjut tentang *strain* yang menginfeksi.¹⁴ Saat ini belum ada studi di Indonesia yang meneliti hubungan *strain M. tuberculosis* dengan resistensi dan derajat keparahan klinis.

Spoligotyping merupakan standar emas untuk identifikasi dan klasifikasi *strain M. tuberculosis*, namun teknik ini membutuhkan perangkat khusus dan memakan waktu lama. Cara lain yang dapat digunakan adalah *multiplex* PCR, yang sangat sensitif, spesifik, cepat, serta murah. *Multiplex* PCR menghasilkan keluaran yang identik dengan *spoligotyping* sehingga baik untuk penapisan *strain M. tuberculosis* pada sampel besar.¹⁵ Penelitian oleh Chae dkk tahun 2017 menunjukkan hasil identifikasi *M. tuberculosis*, *strain* Beijing dan spesies *nontuberculous mycobacterial* (NTM) mayor lain oleh *multiplex* PCR adalah 100% serupa dengan *spoligotyping*, analisis sekuen multilokus dan *real-time* PCR komersial.¹⁶

Data-data di atas menjadi dasar untuk dilakukannya penelitian ini, yang akan menilai hubungan *strain M. tuberculosis* dengan derajat manifestasi klinis dan resistensi rifampisin pada pasien TB paru di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi tentang *strain M. TB* dan memberikan alternatif pemeriksaan *genotyping M. tuberculosis* yang terjangkau namun memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi.

1.2 Rumusan Masalah:

Bagaimana hubungan *strain Mycobacterium tuberculosis* dengan derajat manifestasi klinis dan resistensi rifampisin pada pasien TB paru?

1.3 Tujuan Penelitian:

1.3.1 Tujuan umum:

Menganalisis hubungan *strain Mycobacterium tuberculosis* dengan derajat manifestasi klinis dan resistensi rifampisin pada pasien TB paru.

1.3.2 Tujuan khusus:

1. Mengetahui karakteristik demografi pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.
2. Mengetahui derajat manifestasi klinis pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.
3. Mengetahui proporsi resistensi rifampisin di antara pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.
4. Mengetahui proporsi *strain M. tuberculosis* pada pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.
5. Menganalisis hubungan antara *strain M. tuberculosis* dengan derajat manifestasi klinis pada pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.
6. Menganalisis hubungan antara *strain M. tuberculosis* dengan resistensi rifampisin pada pasien TB paru di RSUD Dr Soetomo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan

1. Mengetahui prevalensi *M. tuberculosis* pada pasien TB paru.
2. Menjelaskan hubungan antara *strain M. tuberculosis* dengan derajat manifestasi klinis pada pasien TB paru.
3. Menjelaskan hubungan antara *strain M. tuberculosis* dengan resistensi rifampisin pada pasien TB paru.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

1. Memberikan kewaspadaan dalam terjadinya resistensi obat anti TB.
2. Memberikan kemudahan penilaian prognosis pasien TB paru yang terinfeksi oleh *M. tuberculosis strain* Beijing.
3. Hasil dari penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi tatalaksana pasien-pasien sejenisnya pada masa yang akan datang.

1.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian

Membantu klinisi untuk memberikan penatalaksanaan yang tepat dengan mengetahui risiko resistensi dan manifestasi klinis pada penderita TB.