

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (WHO, 2021a). Secara global diperkirakan 9,9 juta orang menderita TB pada tahun 2020 atau sekitar 127 kasus per 100.000 orang (WHO, 2020a). Estimasi kasus TB di Indonesia pada tahun 2021 adalah 824.000 kasus (WHO, 2021a). Munculnya *drug resistance*-TB (*DR-TB*) dan jumlahnya yang semakin meningkat menjadi hambatan dan tantangan besar pengendalian TB secara global (Malenfant *et al.*, 2021).

WHO mendefinisikan *multidrug resistant TB/ MDR-TB* sebagai resistensi terhadap dua *backbone* obat anti TB [OAT] yaitu rifampicin [RIF] dan isoniazid [INH] (WHO, 2021a). Resistensi terhadap salah satu *backbone* OAT dapat meningkatkan resiko kegagalan terapi (WHO, 2016). Secara global, *burden MDR-TB* pada pasien baru sekitar 3-4% sedangkan pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya adalah 18-21%. Di Indonesia, sejumlah 8306 orang terkonfirmasi menderita *RR/MDR-TB* pada tahun 2021 (WHO, 2021a).

Pola resistensi *Mycobacterium tuberculosis* sangat bervariasi di berbagai lokasi geografis (Mokrousov *et al.*, 2004). Kemungkinan disebabkan oleh *prescribing style* dokter, waktu, jenis lineage *Mycobacterium tuberculosis*, dan kualitas program pengendalian TB di suatu wilayah (Caws *et al.*, 2006; Manson

et al., 2017; Allue-Guardia *et al.*, 2021). Pengendalian dan terapi *DR-TB* membutuhkan diagnosis yang akurat dan cepat serta perubahan pola terapi TB untuk menghindari potensi *resistance- amplifying regimen*. Metode diagnostik TB yang dipilih untuk digunakan dalam suatu wilayah harus didasarkan pada prevalensi dan pola resistensi setempat (Mokrousov *et al.*, 2004).

Salah satu komponen *end TB strategy* yang dikeluarkan pada tahun 2015 adalah melakukan uji universal *drug susceptibility testing (DST)* pada pasien yang telah terdiagnosis TB sehingga dapat diberikan pengobatan dengan *personalized regimen*. Universal *DST* dapat dilakukan dengan metode genotipik dan *culture-based (gold standard)* (Svadzian *et al.*, 2020). Universal *DST* dengan kultur sangat sulit dicapai oleh negara-negara dengan jumlah penderita TB yang banyak dan fasilitas laboratorium yang terbatas. Pada tahun 2010, WHO merekomendasikan penggunaan teknologi baru yaitu *Xpert MTB/RIF assay* sebagai salah satu metode untuk mencapai universal *DST* (Malenfant *et al.*, 2021). *Xpert MTB/RIF assay* dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensi terhadap RIF secara simultan (Lawn *et al.*, 2011). *Xpert MTB/RIF assay* dijadikan sebagai *first line* diagnostik untuk pengambilan keputusan tatalaksana pasien terduga TB (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

Xpert MTB/RIF assay hanya dapat mendiagnosis resistensi RIF yang disebabkan oleh mutasi pada *rpoB gene* (Lawn *et al.*, 2011). Resistensi di luar mutasi *rpoB gene* yang disebabkan oleh overekspresi *efflux pump*, impermeabilitas dinding sel, inaktivasi OAT oleh enzim *Mycobacterium tuberculosis*, *growth rate* yang lambat dan *metabolic shut down* tidak dapat

dideteksi oleh *Xpert MTB/RIF* (Lawn *et al.*, 2011; Allue-Guardia *et al.*, 2021). Pemeriksaan *Xpert MTB/RIF* tetap harus disertai dengan pemeriksaan *drug susceptibility testing (DST)* menggunakan kultur untuk mengkonfirmasi resistensi terhadap RIF serta menguji kepekaan terhadap OAT lini satu lainnya [streptomycin, isoniazid, ethambutol] (WHO, 2011). Resistensi di luar mutasi *rpoB*, *silent mutation*, *dispute mutation*, dan *heteroresistance* dapat menyebabkan *discordance* /ketidaksesuaian antara hasil *Xpert MTB/RIF assay* dan hasil kultur (Rafael *et al.*, 2021).

Adanya pola umum resistensi INH yang mendahului resistensi RIF menyebabkan munculnya asumsi bahwa resistensi RIF terjadi ketika ada resistensi terhadap INH. Hasil pemeriksaan resistensi terhadap RIF pada *Xpert MTB/RIF assay* digunakan sebagai *surrogate marker* pemeriksaan *MDR-TB* tanpa melakukan tes terhadap INH (Lawn *et al.*, 2011). Pasien dengan hasil *Xpert* RIF resisten diasumsikan sebagai pasien *MDR* dan di tatalaksana dengan OAT lini dua. Pasien dengan hasil *Xpert* RIF sensitif akan dilakukan tatalaksana sebagai *pansuceptible* TB menggunakan obat anti TB (OAT) lini pertama. Validitas dari asumsi ini bersifat *setting spesific* dan tergantung pada prevalensi *MDR-TB* di suatu wilayah tertentu (Bisimwa *et al.*, 2020). Pemeriksaan resistensi terhadap RIF saja menyebabkan *miss detection* kasus *RIF monoresistant-TB/RMR-TB* (RIF resisten, INH sensitif) dan *INH monoresistant-TB/Hr-TB* (RIF sensitif, INH resisten) yang akhir-akhir ini jumlahnya semakin meningkat (Malenfant *et al.*, 2021).

RSUD dr. Soetomo sebagai RS rujukan area timur Indonesia menerima berbagai rujukan kasus terduga TB dari berbagai wilayah. Kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF- sensitif/RIF- resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* di RSUD Dr. Soetomo belum banyak diketahui sehingga melatarbelakangi penulis untuk meneliti masalah tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas , rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Apakah terdapat kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF- sensitif/RIF- resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* di RSUD Dr. Soetomo ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah menganalisis kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF- sensitif/RIF- resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* di RSUD Dr. Soetomo .

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung proporsi angka kejadian RIF sensitif / resisten TB berdasarkan hasil *Xpert MTB/RIF assay* dan *MGIT 960 system*.
2. Menghitung proporsi angka kejadian INH resisten/ sensitif berdasarkan hasil uji *DST* fenotipik menggunakan *MGIT 960 system*.

3. Menghitung persentase *concordance*/kesesuaian dan *discordance*/ketidaksesuaian antara hasil *Xpert MTB/RIF assay* dan *MGIT 960 system* dalam mendeteksi resistensi terhadap RIF.
4. Menganalisis kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF-sensitif/RIF-resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* pada grup *concordance* dan *discordance*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberi informasi ilmiah kepada klinisi tentang kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF- sensitif/RIF-resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* di RSUD Dr. Soetomo.
2. Memberi informasi kepada klinisi tentang proporsi angka kejadian *MDR-TB, non MDR-TB, Hr-TB, RMR-TB*.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan data tentang kesesuaian asumsi kepekaan INH pada hasil RIF- sensitif/RIF-resisten metode *Xpert MTB/RIF assay* dengan hasil kepekaan INH pada *MGIT 960 system* di RSUD Dr. Soetomo sebagai dasar dalam menentukan kebijakan pemilihan metode diagnosis dan tatalaksana pasien TB paru.
2. Memberikan informasi sebagai dasar evaluasi penggunaan RIF untuk *screening DR-TB* pada saat awal diagnosis TB .