

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Tuberkulosis (TB) adalah masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan penyebab kematian paling umum kedua di dunia dari penyakit menular setelah HIV / AIDS. Galur TB yang resisten dan peningkatan pasien yang mengalami immunosupresi berpotensi membuat penyakit ini mematikan. Pemahaman tentang TB akan membantu mengidentifikasi penyakit dini, mengurangi penularan untuk mencegah komplikasi dan mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien TB (Singer-Leshinsky, 2016).

Angka prevalensi TBC Indonesia pada tahun 2014 sebesar 297 per 100.000 penduduk. Eliminasi TBC juga menjadi salah satu dari 3 fokus utama pemerintah di bidang kesehatan selain penurunan *stunting* dan peningkatan cakupan dan mutu imunisasi. Visi yang dibangun terkait penyakit ini yaitu dunia bebas dari tuberkulosis, nol kematian, penyakit, dan penderitaan yang disebabkan oleh TBC (Kemenkes RI, 2018).

Jumlah terbesar kasus TB baru terjadi di wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat dengan 62% kasus baru, diikuti oleh wilayah Afrika dengan 25% kasus baru. Delapan puluh tujuh persen kasus TB baru terjadi di 30 negara dengan TB tinggi pada tahun yang sama. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari kasus TB baru yaitu India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Afrika Selatan (WHO, 2019).

Laporan *World Health Organisation* (WHO) tahun 2012 didapatkan 8,6 juta orang jumlah kasus TB paru dengan 1,3 juta meninggal karena TB (termasuk 320.000 kematian dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)) , sedangkan tahun 2013 dilaporkan jumlah kasus TB paru mencapai 9 juta orang dan 1,5 juta orang meninggal karena TB (termasuk 360.000 yang positif menderita HIV). Berdasarkan data WHO, Indonesia adalah negara dengan insidensi TB ke-5 di dunia pada tahun 2013 yakni 410.000 – 520.000 kasus. Empat negara dengan insidensi TB tertinggi yaitu India (2–2,3 juta kasus), China (0,9–1,1 juta kasus), Nigeria (340.000– 880.000 kasus), Pakistan (370.000–650.000 kasus) (World Health Organisation, 2014).

Tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Gejala utama adalah batuk selama dua minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu sputum bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik dan demam lebih dari satu bulan (Kementrian kesehatan, 2013).

Diagnosis TB paru ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan fisik, gambaran radiologis, pemeriksaan laboratorium, dan uji tuberkulin. Diagnosis TB paru yang digunakan saat ini secara rutin di laboratorium termasuk rumah sakit dan puskesmas adalah diagnosis bakteriologis dengan teknik mikroskopis basil tahan asam (BTA) (Apri, 2012).

Pemeriksaan BTA pada spesimen sputum telah digunakan di seluruh dunia untuk menegakkan diagnosis TB. Pasien dengan BTA sputum negatif kurang infeksius dibandingkan dengan BTA sputum positif tetapi tetap menjadi sumber penularan kuman TB. Pemeriksaan mikroskopis dapat mendeteksi kuman mikobakterium dengan jumlah minimal 5000 kuman/ml sputum, sedangkan jumlah yang dapat menginfeksi hanya beberapa kuman. Orang yang kontak dengan pasien TB paru BTA negatif tetap berada pada risiko infeksi akibat *M. Tuberculosis* dan perkembangan selanjutnya menjadi aktif (Tostmann et al., 2008).

Tes Cepat Molekuler (TCM) merupakan metode penemuan terbaru untuk diagnosis TB berdasarkan pemeriksaan molekuler yang menggunakan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) semi kuantitatif yang menargetkan wilayah *hotspot gen rpoB* pada *Mycobacterium tuberculosis*, yang terintegrasi dan secara otomatis mengolah sediaan dengan ekstraksi *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dalam *cartridge* sekali pakai (Kurniawan & Arsyad, 2016).

Strategi global penanganan tuberkulosis setelah 2015 menurut WHO harus mencakup perawatan dan pencegahan terpadu pasien, kebijakan dan sistem pendukung yang jelas serta penelitian dan inovasi yang intensif. Penemuan dan pengembangan alat baru untuk deteksi cepat merupakan salah satu strategi pemberantasan TB dari WHO (WHO, 2014)

Penelitian saat ini dirancang untuk menentukan kegunaan klinis tes PCR (*Polymerase Chain Reaction*) MTB untuk diagnosis cepat TB ekstra paru dan paru dalam berbagai sampel klinis. PCR adalah alat yang sangat sensitif dan spesifik

yang tersedia saat ini untuk diagnosis TB di semua jenis spesimen yang diperoleh dari pasien dengan kecurigaan klinis TB paru atau ekstra paru dan dapat digunakan untuk identifikasi TB yang cepat (I. Amin et al., 2011). *Multiplex Polymerase Chain Reaction* (MPCR) adalah yang paling sensitif di antara semua tes cepat yang digunakan untuk deteksi patogen mikroba. MPCR dengan *Universal Lateral Flow Assay* (ULFA) merupakan salah satu teknologi yang dapat menghibridisasi sampel dengan menggunakan primer target spesifik dan memungkinkan inspeksi visual hasil hibridisasi DNA pada membran nitroselulosa (PaxGenBio, 2019)

Pengujian berbasis MPCR dengan target IS6110 dan Mtp40 untuk membedakan *M. Bovis* dan *M. Tuberkulosis*. IS6110 terdapat pada kedua spesies, sedangkan gen Mtp40 spesifik untuk *M.tuberkulosis*. Mtp40 dapat digunakan sebagai uji alternatif yang mungkin untuk deteksi langsung *M.tuberkulosis* (Segovia, 1996). IS6110 merupakan elemen gen yang hanya ditemukan dalam MTBC. Spesifisitas dan sifat berulang dari IS6110 menjadikannya target ideal untuk amplifikasi (Sampson, Warren, Richardson, Van Der Spuy, & Van Helden, 1999).

Penggunaan IS6110 sebagai *primer* dalam mendeteksi *M.tuberkulosis* karena banyak salinan genomik, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas pemeriksaan. Armand dkk melaporkan sensitivitas 100% untuk spesimen paru BTA-positif dan ekstrapulmoner serta 68% untuk spesimen paru BTA-negatif dan 71% untuk spesimen ekstrapulmoner dengan BTA negatif (Armand et al, 2011)

Gen *rpoB* merupakan penyandi gen salinan tunggal subunit b dari bakteri RNA polimerase dan sebelumnya telah digunakan untuk identifikasi molekuler dari

banyak gen bakteri, termasuk *Mycobacterium* (De Zwaan et al, 2014). Gen *rpoB* adalah target untuk rifampisin, lipiarmisin, streptolydigin dan mikrokin J25 pada *M. tuberculosis* (Adékambi et al, 2009).

*Non-Tuberculous Mycobacteria* (NTM) adalah patogen yang muncul pada pasien *immunocompromised* dan imunokompeten. Insiden dan prevalensi penyakit paru-paru NTM meningkat di seluruh dunia dan cepat menjadi masalah kesehatan masyarakat utama. Kesulitan dalam membedakan antara penyakit NTM dengan penyakit lainnya, diperlukan kriteria klinis dan mikrobiologis untuk diagnosis penyakit paru-paru NTM (Ryu, Koh, & Daley, 2016)

Salah satu perangkat diagnosis TB dengan PCR adalah PaxView® TB/NTM ULFA *kit*. Alat ini dapat mendeteksi TB dan NTM dalam satu pemeriksaan dengan menggunakan primer IS6110, MTP65 dan gen *rpoB*. Alat ini memiliki sensitivitas yang tinggi dan hasil cepat, tetapi belum ada penelitian di Indonesia yang mengevaluasi kesesuaian PaxView® TB/NTM ULFA *kit* dengan *GeneXpert*. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti kesesuaian diagnostik PaxView® TB/NTM ULFA *kit* dengan *GeneXpert* pada penderita tuberkulosis paru.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dirumuskan sebagai berikut :

Bagaimana kesesuaian PCR PaxView® TB/NTM ULFA *kit* dengan *GeneXpert* pada penderita TB?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menganalisis hasil PCR PaxView® TB/NTM ULFA *kit* dengan *GeneXpert* pada pasien TB

### **1.3.2 Tujuan khusus**

Menganalisis kesesuaian hasil PCR PaxView® TB/NTM ULFA *kit* dengan *GeneXpert* pada pasien TB

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Memberikan kontribusi pada ilmu pengetahuan di bidang patologi klinik, pulmonologi dan ilmu kedokteran respirasi khususnya di bidang penyakit tuberkulosis agar dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai referensi pertimbangan pemilihan pemeriksaan yang sesuai dengan kebutuhan sehingga dapat membantu menegakkan diagnosis TB.