

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang saat ini masih menjadi masalah kesehatan serius dalam masyarakat, baik dari sisi angka kematian (mortalitas), angka kejadian penyakit (morbiditas), serta angka diagnosis dan terapinya (Misnarliah & Mudrika, 2021). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014 tuberkulosis masuk dalam *Millennium Development Goals* (MDGs) sebagai salah satu penyakit pembunuh yang banyak menyebabkan kematian setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pada kasus penyakit menular. Tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyakit menular yang menjadi penyebab utama kematian secara global. Sebelum COVID-19 melanda, tuberkulosis menduduki urutan pertama dalam kasus kematian terbanyak akibat penyakit menular melebihi penyakit HIV-AIDS (Imam *et al.*, 2023). Indonesia merupakan negara penyumbang penyakit TB nomor dua setelah India dengan kasus sebanyak 845.000 dengan angka kematian 98.000 (Sutrisna & Rahmadani, 2022).

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri *M. tuberculosis* (MTB) mempunyai ciri morfologi berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak memiliki spora dan tidak berkapsul. Bakteri *M. tuberculosis* dapat diamati dibawah mikroskop sebagai batang berwarna merah cerah, baik soliter maupun berkelompok. Bakteri *M. tuberculosis* bisa menginfeksi berbagai organ tubuh, mayoritas menyerang paru-paru. Penyakit TB menular melalui percikan *droplet* yang dikeluarkan penderita TB lain. Daya penularan seorang penderita TB ditentukan oleh banyaknya bakteri yang dikeluarkan ke udara dari dalam paru-paru. Semakin tingginya derajat kepositifan dari hasil pemeriksaan sputum, makin semakin besar virulensinya.

Pada beberapa tahun terakhir banyak muncul kasus resistansi antibiotik pada pengobatan TB yang disebut TB-RO (TB Resistan Obat). Kasus TB-RO merupakan TB yang resistan terhadap setidaknya satu obat antiTB yaitu rifampisin (Rahman *et al.*, 2022). Kasus baru yang cukup mengkhawatirkan yaitu munculnya kasus *Multidrug Resistance Tuberculosis* atau TB-MDR. Kasus *Multidrug Resistance Tuberculosis* (TB-MDR) merupakan kondisi penderita TB mengalami resistansi terhadap lebih dari satu obat antibiotik, setidaknya rifampisin dan isoniazid secara bersamaan. Tuberkulosis yang resistan obat terjadi karena adanya mutasi genetik dari bakteri *M. tuberculosis*. Hal ini menyebabkan bakteri lebih tahan terhadap obat antituberkulosis (OAT), sehingga rifampisin dan isoniazid tidak efektif dalam membunuh bakteri *M. tuberculosis*.

Adanya fenomena TB-MDR menjadi tantangan baru, karena dapat memperparah keadaan penyakit dan menghambat program penanggulangan penyakit TB baik di Indonesia maupun dunia. Masalah utama dalam penanganan kasus TB-MDR disebabkan oleh faktor pengobatan TB yang memerlukan waktu lama dan lebih sulit untuk diobati dengan angka keberhasilan terapi 50%, penegakan diagnosis yang sulit, tingginya angka kegagalan terapi, dan kematian (Sutrisna & Rahmadani, 2022). Pada tahun 2020 secara global terdapat 157.903 kasus resistansi TB yang terdiri dari 132.222 kasus TB-MDR dan 25.681 kasus TB-XDR (*Extensive Drug Resistant Tuberculosis*) (WHO, 2021). Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia di tahun 2021 menunjukkan angka prevalensi TB-MDR di Indonesia mencapai 8.268 pasien (Kemenkes RI, 2022).

Kasus TB-MDR terjadi karena banyak faktor diantaranya riwayat pengobatan TB, minimnya pengetahuan mengenai penyakit TB, dan kepatuhan minum obat yang tidak teratur. Kasus baru TB-MDR banyak disebabkan oleh faktor kesalahan dalam manajemen penanganan penyakit TB seperti pemberian monoterapi obat antituberkulosis yang tidak efektif dan pemberian dosis tidak tepat, kurangnya peran dari Pengawas Menelan Obat (PMO), serta kegagalan diagnosis (Rumende, 2018). Faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan terjadinya kasus TB-MDR adalah adanya riwayat Diabetes Melitus (DM) dan infeksi HIV-AIDS,

tingkat pendidikan, tempat tinggal, jenis kelamin, kelompok usia, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol, serta status gizi (Bedru *et al.*, 2021).

Semakin berkembangnya teknologi di bidang kesehatan, saat ini terdapat jenis pemeriksaan molekuler untuk menegakkan diagnosis penyakit TB dengan menggunakan Teknik Cepat Molekuler (TCM) metode PCR *GeneXpert*. Pemeriksaan TCM menggunakan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan bakteri *M. tuberculosis* dan resistansinya terhadap obat rifampisin (Amalia, 2017). Menurut Purohit & Mustafa (2015) *World Health Organization* (WHO) TCM memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi sedangkan pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan *Ziehl Neelsen* (ZN) memiliki sensitivitas tinggi dan spesifisitas yang rendah.

Teknik pemeriksaan TCM merupakan Teknik baru untuk diagnosis TB berdasarkan molekuler dengan metode *Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay* (RT-PCR) (Naim *et al.*, 2018). Teknik pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi gen *rpoB* bakteri *M. tuberculosis*. Gen *rpoB* (RNA Polymerase β – Subunit) ini merupakan gen yang bertanggung jawab dalam resistansi *M. tuberculosis* terhadap obat rifampisin. Pemeriksaan TCM tidak bisa digunakan untuk pemeriksaan *follow-up* atau monitoring terhadap pasien yang menjalani terapi pengobatan, hal tersebut sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Pada pemeriksaan TCM akan dihasilkan empat kemungkinan yaitu, *M. tuberculosis* terdeteksi dan terdeteksi resistan rifampisin (Rifres), MTB terdeteksi dan tidak terdeteksi resistan rifampisin (Rifsen), MTB terdeteksi dan terdeteksi resistan intermediet rifampisin/hasil resistan diragukan (Rif indet), dan MTB tidak terdeteksi (negatif) (Amalia, 2017). Selain penggunaan metode TCM sebagai deteksi awal penyakit TB, pengamatan morfologi *M. tuberculosis* penting dilakukan untuk memantau terapi pengobatan pasien TB.

Pemeriksaan sputum secara mikroskopis yang bermutu merupakan komponen penting yang berpengaruh dalam penegakan diagnosis ataupun *follow-up* pasien yang menjalani pengobatan TB. Hasil pemeriksaan sputum digunakan untuk menetapkan klasifikasi penderita, keputusan untuk memulai pengobatan, dan

menyatakan kesembuhan penderita (Sugireng *et al.*, 2023). Kualitas sputum merupakan komponen penting dalam pemeriksaan laboratorium. Ciri-ciri sputum yang baik diantaranya sedikit kental dan berlendir, kadang bernanah, dan berwarna hijau kekuningan. Guna untuk menjaga kualitas sputum yang baik pemeriksaan laboratorium harus segera dilakukan setelah pengambilan sampel sputum. Apabila sampel sputum disimpan pada suhu kamar selama 24 jam dapat mengakibatkan penurunan kualitas sputum dan perbedaan hasil pemeriksaan antara sputum langsung diperiksa dengan sputum yang ditunda pemeriksaannya (Budiharjo, 2016).

Penelitian tentang analisis sensitivitas *M. tuberculosis* dengan metode TCM telah dikaji Mustajab *et al.* (2024) dengan judul penelitian pemeriksaan tes cepat molekuler pada pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo Temanggung, hasil penelitian menunjukkan berdasarkan hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru terdapat 455 (98,27%) pasien negatif *M. tuberculosis* (MTB), sebanyak 7 (1,51%) pasien sensitif rifampisin, dan 1 (0,22%) pasien resistan rifampisin dengan angka kejadian TB berdasarkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, penelitian Rejito *et al.* (2024) tentang pemeriksaan tes cepat molekuler pada suspek TB paru di RSUD Kabupaten Buleleng mendapatkan hasil dari 204 pasien terdapat 169 (82,2%) pasien dengan hasil negatif MTB, 33 (16,17%) pasien sensitif rifampisin, dan 2 (0,98%) pasien resisten rifampisin dengan angka kejadian TB berdasarkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari jenis kelamin perempuan.

Penelitian Parumasivam *et al.* (2013) mengkaji tentang konsentrasi hambat minimum pada *M. tuberculosis* terhadap paparan obat isoniazid sintesis kimia yaitu *1-isonicotinoyl-2-hexadecanoyl hydrazine* (INH-C16) dibandingkan dengan isoniazid (INH) yang berkenaan dengan viabilitas sel, morfologi sel, dan sifat tahan asam bakteri dengan hasil penelitian menunjukkan kedua obat tersebut berpengaruh terhadap pertumbuhan dan morfologi sel serta sifat tahan asam dari sel yang diberi perlakuan dan menyebabkan penyusutan sel bakteri, walaupun nilai konsentrasi hambat minimum INH-C16 lebih rendah daripada INH. Penelitian yang dikaji Widodo *et al.* (2016) mengenai karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis*

terpapar obat antituberkulosis isoniazid menunjukkan bahwa variasi waktu pemeparan 24 jam, 48 jam, 72 jam, dan 96 jam obat isoniazid terhadap sampel menunjukkan persentase pertumbuhan, ukuran, dan kerusakan sel yang berbeda-beda. Karakteristik *M. tuberculosis* yang terpapar isoniazid mengalami perubahan morfologi sel seperti perubahan bentuk dari batang menjadi kokus karena sel mengalami penyusutan.

Penelitian lain oleh Sugireng *et al.* (2023) mengkaji tentang pengaruh penundaan sampel sputum yang diperiksa langsung dan ditunda pada penderita TB di Puskesmas Laonti menunjukkan hasil penelitian sebanyak 9 sampel sputum memiliki hasil yang berbeda antara sputum yang diperiksa langsung dan ditunda, sedangkan sebanyak 11 sampel memiliki hasil yang sama antara sputum diperiksa langsung dan ditunda, hal tersebut menunjukkan pemeriksaan sputum yang ditunda dapat menyebabkan hasil negatif palsu atau positif palsu pada pemeriksaan. Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi kejadian TB-MDR di Kabupaten Brebes pernah dikaji oleh Janan (2019) yang menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian TB-MDR di Kabupaten Brebes tahun 2011-2017 diantaranya kepatuhan minum obat, riwayat pengobatan TB sebelumnya, dan kesesuaian obat. Penelitian Sutrisna & Rahmadani (2022) mengenai faktor risiko kejadian TB-MDR di RSUD dr. M. Yunus Bengkulu menunjukkan bahwa umur dan jenis kelamin menjadi salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian TB-MDR di RSUD dr. M. Yunus Bengkulu.

Penelitian lain yang dilakukan Kusumandari *et al.* (2023) tentang pengaruh riwayat pengobatan pasien TB terhadap kejadian TB-MDR di RSUD Prof. Dr Margono Soekarjo dengan hasil penelitian menunjukkan pasien baru dan pasien kambuh menjadi faktor risiko pada riwayat pengobatan TB sebelumnya yang berpengaruh terhadap kejadian TB-MDR. Penelitian Suharyati & Widiyanto (2019) mengenai kadar glukosa darah pada penderita TB paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru Kebumen tahun 2017 mendapatkan hasil sebanyak 6 pasien memiliki kadar glukosa darah > 200 mg/dL, 4 pasien memiliki gangguan toleransi glukosa dan 90 pasien memiliki kadar glukosa normal. Jumlah yang sedikit ini tetap mempunyai peranan dan menunjukkan adanya hubungan antara kejadian TB dengan riwayat

penyakit diabetes melitus. Penelitian Anisah *et al.* (2021) tentang demografi dan komorbid dengan kejadian TB resistan obat di Puskesmas Kabupaten Lampung Selatan menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara variabel komorbid DM dengan kejadian TB resistan obat.

Berdasarkan dari penelitian terdahulu belum pernah dilakukan penelitian tentang analisis sensitivitas dari *M. tuberculosis* terhadap rifampisin di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto dan perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* pasien TB sensitif obat rifampisin terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum, serta faktor risiko yang mempengaruhi TB resistan obat. Berdasarkan kajian diatas maka penelitian ini penting dilakukan terkait “Analisis Sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis* Terhadap Rifampisin Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto”.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini antara lain:

1. Bagaimana hasil analisis pengujian sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap rifampisin pada pasien tuberkulosis paru di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto menggunakan teknik cepat molekuler?
2. Bagaimana perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* pada pasien TB sensitif obat rifampisin terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum.
3. Bagaimana hubungan kadar gula darah dengan hasil status pemeriksaan TCM pada pasien TB paru?

1.3 Cakupan dan Batasan Masalah

Cakupan masalah yang ditinjau dalam penelitian ini antara lain:

1. Hasil analisis pengujian sensitivitas bakteri *M. tuberculosis* terhadap rifampisin pada pasien tuberkulosis paru di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto.

2. Perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* pada pasien TB sensitif obat rifampisin terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum.
3. Faktor-faktor risiko kejadian TB-MDR yang diamati meliputi faktor usia, jenis kelamin, kadar glukosa darah, dan riwayat pengobatan TB.

Batasan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Pengujian sampel sputum pasien suspek TB menggunakan metode Teknik Cepat Molekuler (TCM).
2. Identifikasi morfologi bakteri *M. tuberculosis* menggunakan metode pewarnaan *Ziehl Neelsen* serta pengamatan karakteristik morfologi bakteri dilakukan menggunakan mikroskop.
3. Pengambilan data pasien hasil pengujian sampel sputum yang mendapatkan hasil pengujian sensitif obat dan resistan obat rifampisin.
4. Kadar glukosa darah sebagai faktor risiko kejadian TB sensitif dan resistan obat rifampisin yang dihubungkan dengan hasil status pemeriksaan TCM pada pasien TB.

1.4 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini antara lain:

1. Menganalisis sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap rifampisin pada pasien tuberkulosis paru di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto.
2. Mengetahui perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* pada pasien TB sensitif obat rifampisin terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum.
3. Mengetahui hubungan kadar gula darah dengan hasil status pemeriksaan TCM pada pasien TB paru.

1.5 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi pengetahuan mengenai hasil analisis sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap rifampisin pada pasien tuberkulosis paru khususnya di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto. Manfaat lainnya mengetahui faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kejadian TB, sehingga nantinya dapat menghasilkan suatu metode penanganan, pencegahan dan penegakan diagnosa yang cepat dan tepat terhadap penyakit TB untuk mendukung program penanggulangan TB nasional yaitu target eliminasi TB pada tahun 2035 dan Indonesia bebas TB tahun 2050.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi penelitian lebih lanjut mengenai analisis sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap rifampisin pada pasien tuberkulosis paru serta faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian TB menggunakan variabel yang lebih bervariasi. Sumber referensi perbedaan karakteristik morfologi *M. tuberculosis* terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum menggunakan metode dan alat yang lebih canggih.
3. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan referensi penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar gula darah dengan hasil status pemeriksaan TCM pada pasien TB paru.