

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TBC) merupakan salah satu 10 penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia dan penyebab utama kematian dari agen infeksius. Secara global diperkirakan 7,5 juta orang sakit TBC dengan angka kematian 1,3 juta kasus (WHO, 2023). Salah satu tantangan terbesar dalam penanganan TBC adalah munculnya kasus resistensi obat, di mana bakteri penyebab TBC tidak lagi merespons pengobatan standar yang menggunakan obat lini pertama. Resistensi obat menjadi ancaman serius bagi upaya pengendalian TBC, terutama di negara-negara dengan beban TBC tinggi seperti Indonesia. Menurut Laporan *World Health Organization* (WHO) dalam *Global TB Report* tahun 2022, saat ini Indonesia berada di peringkat kedua dunia sebagai penyumbang penderita TBC terbanyak setelah India, dengan estimasi insiden sebesar 969.000 kasus atau 354 per 100.000 penduduk dan mortalitas 144.000 atau 52 per 100.000 penduduk. (WHO, 2023).

Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) terhadap berbagai obat antibiotik menjadi tantangan utama dalam upaya penanganan tuberkulosis. Resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) disebabkan oleh mutasi pada gen, termasuk *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs), *insertion and deletions* (indels) pada gen yang berfungsi sebagai sasaran obat atau enzim yang mengubah obat (Coll *et al.*, 2018). Pengobatan TBC umumnya melibatkan kombinasi antibiotik lini pertama, termasuk rifampisin (RIF). Resistensi terhadap rifampisin paling banyak dikaitkan dengan gen *rpoB* (WHO, 2023). Mutasi pada gen *rpoB* kebanyakan ditemukan pada *RIF-resistance determining region* (RRDR) pada kodon 426-452 (Maladan *et al.*, 2021).

Pemeriksaan mikroskopik terhadap pewarnaan sputum digunakan sebagai metode awal dalam mendiagnosis tuberkulosis (TBC) di fasilitas kesehatan primer. Sementara itu, *GeneXpert MTB/RIF* berfungsi sebagai alat deteksi cepat untuk TB resisten rifampisin (RR-TB) di berbagai wilayah. Pengujian

laboratorium untuk mengetahui sensitivitas obat terhadap TB (*Drug Susceptibility Testing/DST*) dapat dilakukan dengan kultur menggunakan medium padat *Löwenstein-Jensen* atau medium cair *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) yang tersedia di tingkat provinsi. Kultur dan DST dianggap sebagai standar emas dalam diagnosis, tetapi prosesnya memerlukan waktu beberapa minggu. Seiring perkembangan teknologi, metode molekuler seperti *GeneXpert* dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) secara langsung dari sampel klinis serta mengidentifikasi mutasi tertentu yang berperan dalam resistensi obat (MDR-TB) (Brooks *et al.*, 2013).

Saat ini ada 21 rumah sakit rujukan biakan yang telah lulus uji pemantapan mutu dan tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TBC, 2 diantaranya adalah RS Paru Padang Pariaman dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta. Berdasarkan laporan pengendalian tuberkulosis Indonesia Sumatera Barat dan DIY Yogyakarta menunjukkan kesenjangan besar antara estimasi dan penemuan kasus TBC resisten rifampisin (RR-TB). Total 671 kasus MDR/RR-TB di Sumatera Barat yang diperkirakan, hanya 163 kasus (24%) yang terdeteksi pada 2022. Artinya, sekitar 76% kasus potensial belum terdiagnosis atau dilaporkan, yang dapat memperparah transmisi dan risiko resistensi. Sementara itu DIY hanya mendeteksi 87 kasus dari 265 estimasi (33%), meski lebih tinggi dari Sumatera Barat, angka ini tetap jauh di bawah rata-rata nasional, yakni 51%. (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2023).

Teknologi *Next Generation Sequencing* (NGS) menjadi inovasi terbaru dalam bidang sekuensing yang memberikan keakuratan tinggi serta kemampuan *high throughput*. Teknologi ini memungkinkan penerapan *Whole Genome Sequencing* (WGS) guna memperoleh informasi mengenai resistensi obat, distribusi *lineage*, serta epidemiologi TBC pada tingkat genom. Namun, kedua metode sekuensing tersebut masih kurang ekonomis dan memerlukan biaya yang besar untuk setiap pembacaan (Metzker, 2010). *Single pass-sequencing* merupakan salah satu inovasi dalam teknologi sekuensing DNA yang memungkinkan pembacaan urutan genetik dengan cara yang lebih cepat dengan

biaya yang lebih murah. Metode ini berfokus pada pembacaan satu arah dari molekul DNA (Loman *et al*, 2015).

Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian ini penting untuk dilakukan untuk mendeskripsikan identifikasi mutasi pada gen *rpoB* yang menyebabkan resistensi terhadap rifampisin (RIF) di Indonesia. *Single pass sequencing* dapat memberikan urutan sekuens basa nukleotida dari isolat lokal yang berhubungan dengan resistensi obat rifampisin pada *Mtb*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai identifikasi mutasi gen *rpoB* dalam resistensi terhadap rifampisin (RIF) pada pasien presumtif RR-TB dari 2 daerah Indonesia: Padang dan Yogyakarta. Diharapkan penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam meningkatkan pengetahuan mengenai TBC, khususnya RR-TB di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang ingin dijawab dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat mutasi pada gen *rpoB* yang ditemukan pada *Rifampicin Resistant Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB) Isolat Lokal Indonesia Menggunakan *Single Pass Sequencing*?
2. Apa saja mutasi pada gen *rpoB* yang ditemukan pada *Rifampicin Resistant Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB) Isolat Lokal Indonesia Menggunakan *Single Pass Sequencing*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mendeteksi keberadaan mutasi gen *rpoB* pada *Rifampicin Resistant Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB) Isolat Lokal Indonesia menggunakan *Single Pass Sequencing*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan ada atau tidaknya perubahan basa nukleotida gen *rpoB* pada *Rifampicin Resistant Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB) isolat lokal Indonesia menggunakan *Single Pass Sequencing*.

2. Mengetahui letak dan jenis mutasi yang ditemukan pada gen *rpoB* pada *Rifampicin Resistant Mycobacterium tuberculosis* (RR-TB) isolat lokal Indonesia menggunakan *Single Pass Sequencing*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini dapat memberikan pengetahuan kepada peneliti mengenai keberadaan mutasi target gen resistensi rifampisin (*rpoB*) pada *Mycobacterium tuberculosis* isolat lokal

1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat digunakan sebagai pertimbangan lebih lanjut mengenai deteksi *Multidrug-resistant TB* (MDR-TB) di Indonesia sehingga berkontribusi pada pengendalian TB di Indonesia melalui deteksi dini dan intervensi yang lebih efektif.

1.4.3 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Data molekuler TBC ini diharapkan dapat memiliki reproduibilitas yang tinggi sehingga dapat dikembangkan oleh peneliti lain dalam penelitian lebih lanjut untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan landasan penelitian khususnya pengetahuan tentang resistensi terkait rifampisin pada TBC berbasis bioinformatika.

