

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara dengan beban Tuberkulosis (TB) tertinggi ketiga di dunia setelah India dan Cina. Salah satu tantangan yang dihadapi saat ini adalah meningkatnya kasus TB resistensi obat. Tuberkulosis *Multi Drug Resistant* (TB MDR) didefinisikan TB yang resisten terhadap sekurang-kurangnya dua Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang paling utama yaitu isoniazid (INH) dan rifampisin dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) *Global Report* tahun 2018 diperkirakan terdapat 558.000 kasus TB MDR di seluruh dunia.<sup>1</sup> Indonesia menempati urutan ke 10 kejadian TB MDR di seluruh dunia.<sup>2</sup> Kendala tatalaksana TB MDR saat ini membutuhkan periode waktu yang terlalu lama, biaya yang besar baik untuk program maupun pasien. Data *surveilans* TB MDR diseluruh dunia menunjukkan hasil yang dicapai pada pengobatan paduan standar jangka panjang yaitu angka keberhasilan 52%, 17% meninggal, 15% *loss to follow up*, 9% mengalami gagal pengobatan dan 7% tidak diketahui hasil akhir pengobatannya.<sup>3</sup>

WHO pada tahun 2016 merekomendasikan penggunaan paduan pengobatan jangka pendek untuk penatalaksanaan TB MDR dengan beberapa syarat tertentu. Rekomendasi ini berdasarkan hasil kajian dari berbagai studi observasional di beberapa negara Asia dan Afrika yang menunjukkan angka keberhasilan pengobatan menggunakan paduan terapi jangka pendek sebesar 84% dibandingkan paduan terapi jangka panjang yang hanya mencapai 62%.<sup>3,4</sup>

Salah satu obat yang digunakan dalam paduan terapi jangka pendek adalah isoniazid (INH) dosis tinggi.

INH merupakan komponen penting yang digunakan untuk pengobatan TB sejak awal 1950-an sampai sekarang. Kelebihan INH sebagai obat TB adalah sangat efektif membunuh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, harga terjangkau, mudah dicerna dan dapat diserap dengan baik dimana konsentrasi plasma maksimum terjadi 2 jam setelah pemberian oral.<sup>4</sup>

Pengetahuan tentang status asetilator dapat membantu memutuskan dosis INH yang akan digunakan, karena salah satu faktor yang menentukan keberhasilan pengobatan dan efek samping INH terkait dengan kecepatan proses asetilasi terhadap obat tersebut.<sup>4,5</sup> Proses asetilasi INH didalam tubuh oleh enzim *Arylamine N-acetyltransferase 2* (NAT2) yang aktifitasnya dipengaruhi oleh variasi genetik NAT2. Variasi ini bertanggung jawab terhadap perbedaan kadar obat didalam plasma dan waktu paruh obat.<sup>6,8</sup> Berdasarkan kemampuan asetilasi INH, fenotip dari gen NAT2 dapat dikategorikan menjadi *rapid acetylator* (asetilator cepat), *intermediet acetylator* (asetilator intermediet) dan *slow acetylator* (asetilator lambat).<sup>9-12</sup> Aktivitas enzim NAT2 ini sangat bervariasi untuk setiap suku atau ras. Distribusi global menunjukkan bahwa 15-40% penduduk dunia memiliki status asetilator lambat.<sup>13</sup> Penelitian di Indonesia oleh Yuliwulandari dkk di Indonesia terhadap 212 orang (etnis Jawa dan Sunda) didapatkan frekuensi dari status asetilator cepat sebanyak 13,6%, asetilator intermediet sebanyak 50,8 %, dan asetilator lambat sebanyak 35,6%.<sup>14</sup>

Beberapa penelitian mengenai pengaruh status asetilator gen NAT2 pada konsentrasi INH plasma telah dilaporkan.<sup>15-17</sup> Penelitian Singh dkk terhadap 201 pasien TB melaporkan terdapat perbedaan bermakna antara status asetilator gen NAT2 dengan konsentrasi INH dalam plasma. Konsentrasi INH plasma 2 jam

setelah pemberian pada status asetilator cepat (13%) adalah 2,4 µg/ml, asetilator intermediet (32%) adalah 4,1 µg/ml, dan asetilator lambat (55%) adalah 5,6 µg/ml.<sup>18</sup> Penelitian Kumar dkk melaporkan konsentrasi INH plasma setelah 2 jam pemberian pada status asetilator cepat (13%) adalah 4,1µg/ml, asetilator intermediet (32%) adalah 8,1 µg/ml dan pada kelompok asetilator lambat (55%) adalah 10,2 µg/ml.<sup>19</sup>

Di Indonesia penelitian mengenai status asetilator gen NAT2 masih terbatas dilakukan terutama pada pasien TB MDR yang menggunakan INH sebagai salah terapinya. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti mengenai status asetilator gen NAT2 pada pasien TB MDR yang mendapatkan paduan terapi jangka pendek di rumah sakit rujukan TB MDR di Sumatera Barat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan status asetilator NAT2 pada pasien TB MDR yang mendapat paduan standar jangka pendek dengan konsentrasi INH plasma yang diukur pada 2 jam pertama setelah pemberian.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui hubungan status asetilator gen NAT2 dengan konsentrasi INH plasma setelah 2 jam pemberian pada pasien TB MDR yang mendapat paduan terapi jangka pendek.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar pasien TB MDR yang mendapat paduan terapi jangka pendek di Sumatera Barat.
2. Mengetahui distribusi dan frekuensi alel NAT2 pasien TB MDR yang mendapat paduan terapi jangka pendek di Sumatera Barat.
3. Mengetahui distribusi dan frekuensi genotip NAT2 dan prediksi status asetilator pada pasien TB MDR yang mendapat paduan terapi jangka pendek di Sumatera Barat.
4. Mengetahui konsentrasi INH plasma setelah 2 jam pemberian berdasar status asetilator gen NAT2 pasien TB MDR yang mendapatkan paduan terapi jangka pendek di Sumatera Barat.
5. Mengetahui hubungan status asetilator gen NAT2 dengan konsentrasi INH setelah 2 jam pemberian pasien TB MDR yang mendapat paduan terapi jangka pendek di Sumatera Barat.

### 1.4 Hipotesis

Pasien dengan status asetilator cepat didapatkan konsentrasi INH plasma yang lebih rendah dibandingkan asetilator intermediet, dan asetilator lambat.

### 1.5 Manfaat penelitian

#### 1.5.1 Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan mengenai status asetilator gen NAT2 yang terdapat pada pasien TB MDR dan mengetahui bagaimana konsentrasi INH dalam darah yang diukur setelah 2 jam pemberian oral

### 1.5.2 Bagi Instansi Pendidikan

1. Menambah pengetahuan mengenai status asetilator gen NAT2 pada pasien TB MDR dan dihubungkan dengan konsentrasi plasma INH setelah 2 jam pemberian oral.
2. Penelitian ini merupakan penelitian yang pertama dilakukan di Sumatera Barat, hasil penelitian dapat dimanfaatkan sebagai referensi dan data untuk penelitian selanjutnya dengan skala yang lebih luas.
3. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai referensi data untuk mengembangkan penelitian lanjutan di bidang TB MDR paru, seperti menilai hasil akhir pengobatan, efek samping pengobatan, ketepatan pemberian dosis berdasarkan status asetilator gen NAT2 dan konsentrasi plasma INH pasien





