

DISERTASI

**ANALISIS FAKTOR PREDIKTIF KEGAGALAN PENGOBATAN PASIEN
TBC PARU KAITANNYA DENGAN STRAIN GENOTIPE BEIJING
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

***ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS FOR TREATMENT FAILURE
OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS ASSOCIATED BEIJING
GENOTYPE STRAINS MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***



SYAHRIDHA

C13181003

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS FAKTOR PREDIKTIF KEGAGALAN PENGOBATAN PASIEN
TBC PARU KAITANNYA DENGAN STRAIN GENOTIPE BEIJING
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

S3 Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

SYAHRIDHA

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

DISERTASI

Analisis Faktor Prediktif Kegagalan Pengobatan Pasien TBC Paru Kaitannya dengan Strain Genotipe Beijing Mycobacterium Tuberculosis

Analysis of Predictive Factors for Treatment Failure of Pulmonary Tuberculosis Patients Associated Beijing Genotype Strains Mycobacterium Tuberculosis

Disusun dan diajukan oleh

Syahrída
C013181003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 03 Juni 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Promotor,

Prof. dr. Muh Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK

Nip. 19670910 199603 1 001

Co. Promotor

Co. Promotor

Prof. Anyar Ahmad, Ph.D
Nip. 1967123 199103 1 020

Dr. dr. Irawaty Diahruddin, Sp.P(K)
Nip. 19720617 201801 6 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes., Sp.PD., KGH., FINASIM., Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001

ABSTRAK

SYAHRIDHA. *Analisis Faktor Prediktif Kegagalan Pengobatan Pasien TBC Paru Kaitannya dengan Strain Genotipe Beijing Mycobacterium* (dibimbing oleh Nasrum Massi, Ahyar Ahmad, dan Irawaty Djaharuddin).

Penelitian ini bertujuan menganalisis faktor prediktif kegagalan pengobatan pasien TBC paru kaitannya dengan *strain genotipe Beijing Mycobacterium tuberculosis*.

Penelitian menggunakan rancangan *prospektif kohort*. Sampel pasien kategori TBC kategori 1 yang berusia 15-65 tahun sebanyak 65 tahun sebanyak 55 sampel. Pengidentifikasi *strain genotipe Beijing* dengan menggunakan multipel PCR dan MIRU-VNTR yang dianalisis melalui *web MIRU-VNTR-plus* untuk mengidentifikasi berbagai jenis *strain Mycobacterium tuberculosis*. Faktor prediktif kegagalan pengobatan dianalisis menggunakan uji *chi-Square (Pearson chi-Square dan fisher exact test)* dan memunculkan nilai risiko relatif dengan bantuan perangkat lunak SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan teridentifikasi 8 *strain mycobacterium tuberculosis* antara lain *strain genotipe Beijing* sebanyak 14 (25,5%), EAI sebanyak 12 (21,8%), LAM sebanyak 10 (18,2%), S sebanyak 6 (10,9%), Delhi/cas sebanyak 6 (10,9%), Haarlem sebanyak 4 (7,3%), Cameroon sebanyak 2 (3,6%), TUR sebanyak 1 (1,8%). Sementara itu terdapat 9 pasien (16,4%) yang mengalami kegagalan pengobatan. Hasil lainnya menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara status diabetes mellitus ($p=0,026$; RR= 4,038), anemia ($p=0,046$; RR=4,111) dan *strain genotipe Beijing* ($p=0,037$, RR=3,661) dengan kegagalan pengobatan. Hasil penelitian juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara status diabetes mellitus ($p=0,026$; RR=3,661) dan kegagalan pengobatan pasien TBC paru di Kota Makassar. Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara status diabetes yang dikaitkan pada kategori *strain genotipe Beijing* dengan kegagalan pengobatan pasien TBC paru ($p=0,035$; RR=5,000).

Kata kunci: *strain Beijing*, kegagalan pengobatan, *tuberculosis*



ABSTRACT

SYAHRIDHA. *Analysis of Predictive Factors for Treatment Failure of Pulmonary Tuberculosis Patients in Relation to Genotype Strain Beijing Mycobacterium Tuberculosis* (Supervised by **Muh. Nasrum Massi, Ahyar Ahmad, and Irawaty Djaharuddin**)

The aim of this study is to analyze the predictive factors for treatment failure of pulmonary tuberculosis patients in relation to genotype strain Beijing Mycobacterium tuberculosis genotype strain.

The study used a prospective cohort design. The samples of Tuberculosis patients in category 1 aged 15-65 years were 55 samples. The Beijing genotype strain identification method used Multiplex PCR and MIRU-VNTR which was analyzed via the MIRU-VNTRplus web to identify various types of Mycobacterium tuberculosis strains. Predictive factors for treatment failure were analyzed using the Chi-square test (Pearson chi-square and Fisher's exact test) and generated the relative risk values with the help of SPSS software.

The results of the study show that 8 strains of Mycobacterium Tuberculosis are identified, including: Beijing strain as much as 14 (25.5%), EIA as much as 12 (21.8%), LAM as much as 10 (18.2%), S as much as 6 (10.9%), Delhi/Cas 6 (10.9%), Haarlem 4 (7.3%), Cameroon 2 (3.6%), TUR 1 (1.8%). Meanwhile, there are 9 (16.4%) patients who experience treatment failure. The results also show a significant relationship between diabetes mellitus status ($p = 0.026$; $RR = 4.038$), anemia ($p = 0.046$; $RR = 4.111$) and Beijing genotype strain ($p = 0.037$; $RR = 3.661$) with treatment failure in Tuberculosis Lungs patients in Makassar City. This study also shows a significant relationship between diabetes status associated with the Beijing genotype strain category and treatment failure in pulmonary tuberculosis patients ($p = 0.035$; $RR = 5.000$).

Keywords: Beijing Strain, Treatment Failure, Tuberculosis





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Syahrida
NIM : C013181013
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**ANALISIS FAKTOR PREDIKTIF KEGAGALAN PENGOBATAN PASIEN TBC PARU
KAITANNYA DENGAN STRAIN GENOTIPE BEIJING MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Maret 2022

Yang menyatakan,



Syahrida

PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh. Alhamdulillah, segala puji serta syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat merampungkan disertasi dengan judul “Analisis faktor prediktif kegagalan pengobatan pasien TBC Paru kaitannya dengan strain genotipe Beijing Mycobacterium tuberculosis”. Disertasi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Doktor dari Program Studi S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan disertasi ini masih terdapat kelemahan yang perlu diperkuat dan kekurangan yang perlu dilengkapi. Karena itu, dengan rendah hati penulis mengaharapkan masukan, koreksi dan saran untuk memperkuat kelemahan dan melengkapi kekurangan tersebut.

Dengan tersusunnya disertasi ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada **Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK** selaku Ketua Tim Promotor, yang telah bersedia menerima penulis sebagai mahasiswa bimbingan, memberikan ilmu, inspirasi dan motivasi serta senantiasa meluangkan waktu dan kesempatannya untuk membimbing selama masa studi terutama saat riset dan penyelesaian disertasi ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih untuk **Prof. Ahyar Ahmad, Ph.D** dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)** selaku

kopromotor, yang berkenan memberi bimbingan, arahan dan masukan selama masa studi penulis dan penyelesaian disertasi ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar;
2. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar;
3. **Prof Dr dr Haerani Rasyid SpPD-KGH SpGK M.Kes.** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
4. **dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Sp.GK, Ph.D** selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin Makassar;
5. Seluruh Tim penguji: **Prof. dr. Ni Made Mertaniasih, Sp. MK (K), Prof. Dr Ridwan Amiruddin, SKM, M.Kes, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD-KEMD, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P (K), Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp. PD-KPTI** atas waktu dan kesempatannya dalam menguji serta arahan dan masukannya agar disertasi ini menjadi lebih baik.
6. Kedua orang tua penulis, yang penulis hormati dan cintai, **(Alm). Drs H. Sarea, M. Pd dan (Alm). Hj Saripa, S.Pd.** atas segala curahan kasih dan sayangnya sehingga penulis bisa sampai di titik ini besar harapan saya agar ayahanda dan ibunda dapat hadir hingga pada titik ini, tetapi Allah berkehendak lain. Terima kasih atas segala didikannya

yang senantiasa memotivasi saya untuk melanjutkan pendidikan, semoga Allah memberi tempat yang layak di sisinya. Amin.

7. Kedua orang tua penulis (dari suami penulis), **Hj Siti Akirah, S.Pdi, dan (Alm). H. Muh. Saleh Spd**, atas doa yang senantiasa tercurahkan dan *support system* yang diberikan kepada penulis terutama selama masa studi.
8. Terima kasih untuk saudara-saudara penulis **Muh. Syahrir Sarea, S.Sos, M.Ap, Muh. Syahrul Sarea, S.Pd M.Pd, Syahruni Sarea, A.Md Farm, Syahrani Sarea S.Pd, dr. Syahrianti Sarea, S.Ked** atas bantuan dan dukungannya selama penulis menjalani studi.
9. **dr. Syamsuridzal Bali, MBA**, selaku Kepala Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar telah menerima penulis untuk bekerja dan melakukan penelitian di BBKPM Makassar. Ucapan terima kasih juga kepada **dr. Puji Astuti, M.Kes**, selaku Kepala Seksi Pelayanan Kesehatan, **Ibu Angriany Rauf, S.Si, Apt, M.Adm.Kes**, selaku Kepala Bidang Promosi Kesehatan dan Pengembangan Sumber Daya, para dokter spesialis paru (**dr. Pither Sandy Tulak, Sp.P, dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR, dr. Nurjannah, Sp.P**), dan **dr. Irmasari S, Sp.PK** selaku Kepala Instalasi Laboratorium. Terima kasih juga untuk seluruh staf laboratorium, terutama **Pak Kusnadi, M.Kes, Erik Hasrul Bin Harus, dan Ibu Lenny** yang membantu selama kegiatan penelitian.

10. Staf Laboratorium HUM-RC Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, **Ibu Handayani Halik**, atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
11. Staf S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin (**Bapak Akmal, S.Sos, MAP, Bapak Abdul Muin Amd.FT dan Bapak Rahmat**) atas bantuannya selama penulis menjalani masa studi.
12. Ibu-ibu doktor angkatan 2018-1, terima kasih atas motivasi dan bantuan yang diberikan selama proses penyelesaian studi. Begitu banyak kesan positif bersama teman-teman yang tidak akan terlupakan. Kompak selalu ibu-ibu doktor.
13. Suami saya tercinta, **Sapriadi Saleh, S.Kep Ns, M.Kes** yang senantiasa memberikan doa restu, kasih sayang, dan motivasi untuk penulis. Juga kepada Ananda tercinta, **Adzkiyah Chaerunnisa** yang selalu menemani dalam menjalani proses pendidikan, **Adzka Sauqi Algifary** yang lahir di saat penulis sementara menjalani masa studi dan menjadi penyemangat jiwa penulis untuk menyelesaikan studi dengan baik dan sungguh-sungguh.
14. Semua pihak yang telah membantu kegiatan penelitian, atas perhatian, perkenan dan bantuan yang telah diberikan hingga tersusunnya disertasi ini. Penulis juga menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya untuk seluruh partisipan penelitian, yaitu kepada para pasien dan kontak serumahnya yang telah berkenan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Dengan memperhatikan dan mengikuti bimbingan, arahan dan perbaikan dari tim promotor dan penguji, penulis berharap disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua yang pembacanya.

Makassar, Juni 2022

Syahridha

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	vi
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN1.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
E. Risiko Penelitian.....	8
F. Hipotesis penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
A. Tinjauan Umum tentang Tuberculosis	10
B. Tinjauan Umum tentang Strain genotipe <i>Beijing Mycobacterium tuberculosis</i>	25
C. Tinjauan Umum tentang faktor prediktif kegagalan pengobatan TBC.....	41

D. Kerangka Teori	48
E. Kerangka Konseptual	49
F. Definisi Operasional	50
BAB III METODE PENELITIAN.....	52
A. Rancangan Penelitian	52
B. Lokasi dan waktu penelitian	53
C. Populasi dan Teknik Sampel	53
D. Alat dan bahan penelitian.....	55
E. Instrumen Pengumpulan Data.....	58
F. Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	59
G. Analisis Data	67
H. Etika Penelitian	68
I. Alur Penelitian	70
BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN.....	71
A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian.....	71
B. Hasil Penelitian	74
C. Pembahasan	96
D. Keterbatasan Penelitian	129
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	130
A. Kesimpulan.....	130
B. Saran.....	131
DAFTAR PUSTAKA	132
LAMPIRAN.....	147

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Jenis, sifat dan efek samping OAT	22
Tabel 2 Dosis OAT Lini Pertama bagi Pasien Dewasa	23
Tabel 3 Dosis untuk paduan OAT KDT untuk Kategori 1	24
Tabel 4 Definisi Operasional	50
Tabel 5 Distribusi frekuensi Identifikasi Strain <i>Mtb</i> (N=55)	75
Tabel 6 Distribusi frekuensi Strain <i>Mtb</i> dengan metode Multiplex PCR .	78
Tabel 7 Distribusi frekuensi karakteristik responden berdasarkan keterpaparan factor risiko (kategori strain <i>Mtb</i>)	80
Tabel 8 Distribusi frekuensi Hasil Pengobatan Pasien TBC Paru di Kota Makassar.....	81
Tabel 9 Hubungan antara strain genotipe Beijing dengan risiko relative yang disesuaikan untuk kegagalan pengobatan.....	83
Tabel 10 Perbandingan insiden, hazard dan hazard ratio pasien TBC Paru yang mengalami kegagalan pengobatan berdasarkan strain MTb.....	85
Tabel 11 Hubungan antara factor klinis dengan risiko relative yang disesuaikan untuk kegagalan pengobatan	87
Tabel 12 Hubungan Status giz, Status DM, Lesi Paru, Anemia, Leukositosis, dan Neutrofilia i berdasarkan strain Beijing dengan kegagalan pengobatan.....	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Patogenesis tuberculosis	15
Gambar 2 Angka Keberhasilan pengobatan pasien TB tahun 2015	27
Gambar 3 Distribusi genotipe <i>Beijing</i> di dunia.....	30
Gambar 4 Distribusi rasio jenis kelamin pada penderita genotipe <i>Beijing</i>	31
Gambar 5 Distribusi TB MDR pada strain <i>Beijing</i> dan non <i>Beijing</i>	33
Gambar 6 Kerangka Teori.....	48
Gambar 7 Kerangka Konseptual.....	49
Gambar 8 Rancangan Penelitian	52
Gambar 9 Alur Penelitian	70
Gambar 10 Pohon UPGMA yang menunjukkan kekerabatan 55 isolat ...	76
Gambar 11 Primer PCR dan Produk Rv0679c	77
Gambar 12 Hasil Multiplex PCR	78
Gambar 13 Kurva Kaplan Meiler dengan Hazard Rasio	82
Gambar 14 Kurva Kaplan Meiler yang memenuhi proporsional hazard rasio	86
Gambar 15 Posisi mutasi pada gen Rv0679c	100

DAFTAR SINGKATAN

ART	: Antiretroviral
BCG	: <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BBKPM	: Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar
Bp	: <i>Basepair</i>
BTA	: <i>basil tahan asam</i>
CAS	: <i>Central Asian</i>
CD	: <i>Cluster Diferensiasi</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
DM	: diabetes mellitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dNTP	: <i>deoksiribonukleotida trifosfat</i>
DOTS	: <i>Directly Observed Treatment- Short Course</i>
DR	: <i>Direct Repeat</i>
EAI	: <i>frican Indian</i>
ECL	: <i>Elektro chemiluminescence</i>
GDS	: <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>
H	: <i>Isoniazid</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HGDI	: <i>Hunter and Gaston Discriminatory Indeks</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
HR	: <i>Hazart Ratio</i>
HUMRC	: Hasanuddin University Medical Research Center
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
IL	: <i>Interleukin (1, 12, 17, 23)</i>
IMT	: Indeks massa Tubuh
KDT	: Kombinasi Dosis Tetap
L	: <i>Lineage (1,2,3,4,5)</i>
LAM	: <i>Latin American Mediterania</i>

LJ	: Lowenstein-Jensen
LM	: <i>Lipomannan</i>
M. Bovis	: <i>Mycobacterium bovis</i>
MAF	: <i>Mycobacterium africanum</i>
Man-LAM	: <i>Mannose-capped Lipoarabinomannan</i>
MDR	: <i>multi-drug resistant</i> <i>Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit- Variabel</i>
MIRU-VNTR	: <i>Number Tandem Repeat</i>
MR	: <i>Mono Resisten</i>
<i>Mtb</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>
NK	: <i>Natural killer (cell)</i>
OAT	: <i>obat anti tuberculosis</i>
OHO	: <i>Obat Hipoglikemik Oral</i>
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PIM	: <i>phosphalidyl-myo-inositol mannosides</i>
PR	: <i>Poli Resisten</i>
RES	: <i>Reticuloendothelial system</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNI	: <i>reactive nitrogen intermediate</i>
ROI	: <i>reactive oxygen intermediate</i>
RR	: <i>Resisten Rifampisin</i>
SP	: <i>Spesimen Dahak</i>
TBC	: <i>Tuberkulosis</i>
Th	: <i>T-helper</i>
TLR	: <i>toll-like receptors</i>
TNF - α	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UPGMA	: <i>Unweighted Pair Group Method and Arithmetic Mean</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XDR	: <i>Extensive Drug Resisten</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Tuberculosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang menyerang seluruh golongan masyarakat dan menyebabkan kematian (Ali et al. 2016). Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) dan dapat menular melalui batuk dan bersin. Hingga saat ini, penyakit tuberculosis masih menjadi salah satu masalah kesehatan terbesar di dunia. Penyakit ini menyebabkan gangguan kesehatan jutaan orang setiap tahunnya, di perkirakan jumlah kasus mencapai 10,0 jt dan sekitar 1,3 juta kematian (WHO 2020). Secara global, Asia Tenggara menyumbangkan 44% beban TBC dan Indonesia menyumbangkan sekitar 8,5 % beban TBC di dunia (WHO 2020). Indonesia berada pada peringkat ke-2 dengan penderita TB tertinggi di Dunia setelah India dengan jumlah kasus tuberculosis yang ditemukan pada tahun 2020 yakni sebanyak 351.936 kasus dan keberhasilan pengobatan sekitar 82,7%. (Kementerian Kesehatan RI 2021).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menanggulangi penyakit TBC seperti deteksi dan pengobatan pasien TBC. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan *directly observed treatment-short course* (DOTS) sebagai strategi

pengendalian TBC. Strategi ini berfokus pada penemuan dan penyembuhan penderita TBC dengan memutuskan rantai penularan TBC sehingga dapat menurunkan insiden TBC di masyarakat (Kementerian Kesehatan RI 2014).

Berbagai langkah strategis telah dilakukan dalam penanggulangan TBC, tetapi tantangan dalam penanggulangan tubercusis juga semakin tinggi. Salah satu tantangan penting dalam penanggulangan tuberculosis yakni adanya berbagai strain genotipe *Mtb*. Sangat penting untuk memahami epidemiologi molekuler TBC dalam pengendalian penyakit (Wondale et al. 2020).

Strain genotipe *Mtb* berbeda-beda pada setiap pasien TBC , mengingat perbedaan geografis pada setiap wilayah di Indonesia serta mobilisasi penduduk yang bervariasi (Parwati et al. 2008). Strain genotipe *Mtb* yang berbeda memiliki kecenderungan karakteristik yang berbeda pula seperti kecenderungan terhadap resisten antibiotik. Strain genotipe *Mtb* merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan tuberculosis (Parwati, van Crevel, and van Soolingen 2010).

Saat ini terdapat 8 klasifikasi garis keturunan *Mtb* (Peters et al. 2020), yang terdiri dari Lineage 1 (Indo-Oceanic dan EAI strain), Lineage 2 (Strain genotipe *Beijing*), Lineage 3 (Delhi/CAS), Lineage 4 (Euro-Amerika, Haarlem, LAM), Lineage 5 dan 6 (west Africa 1 dan 2, *Mycobacterium africanum*), Lineage 7 (Ethiopia) dan Lineage

8 (Uganda) . Study sebelumnya telah menunjukkan strain genotipe *Beijing* terkait dengan wabah (Golesi et al. 2013; Han et al. 2015; Hou et al. 2020), tingkat virulensi yang tinggi (Parwati et al. 2010; Yanti et al. 2020), kegagalan pengobatan (Buu et al. 2010), peningkatan risiko penularan (Wiens et al. 2018), resistensi obat (Fursov et al. 2021; Zhou et al. 2017) dan perkembangan penyakit (Hanekom et al. 2011)

Pada penelitian yang dilaksanakan Syahridha sebelumnya ditemukan sekitar 14 % strain genotipe *Beijing* di kota Makassar dan sekitarnya (Syahridha and Mertaniasih 2019). Penelitian Lisdawati (2010) menyatakan bahwa distribusi strain genotipe *Beijing* di Palembang dan Lampung sebesar 31,48 % (17/54); Serang, Jakarta, Bandung, dan Surabaya sebesar 28,83% (32/111); Banjarmasin dan Pontianak sebesar 16, 18% (9/53); Makassar sebesar 25.93% (7/27). Distribusi strain genotipe *Beijing* pada pria sebanyak 24,2% (43), sementara wanita sebanyak 15,3% (18). Strain genotipe *Mtb* yang ada di kota Makassar selain galur *Beijing* adalah sub-tipe EAll ada 1 pola, H 1 ada 1 pola, LAM ada 2 pola, EA12 ada 2 pola, U ada 3 pola, UlikeS ada 1 pola, EAI5 ada 1 pola, Ulikely LAM ada 1 pola, MANU2 ada 1 pola dan H3 ada 2 pola. Di dalam sampel juga terdapat 1 isolat menunjukkan pola *M. bovis* (Lisdawati, Parwati, and Sudarmono 2010).

Identifikasi genotipe *Beijing* dapat dilakukan dengan berbagai

metode seperti spoligotyping, RFLP, Multiplek PCR, sequencing, MIRU-VNTR dan berbagai metode lainnya. Metode tersebut menggunakan berbagai macam protein pada target gen tertentu. *Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat* (MIRU-VNTR) merupakan metode yang sederhana, dapat direproduksi, dan tidak mahal untuk genotipe yang diperkenalkan dalam menetik *Mtb* dan penerapannya semakin meningkat (Supply et al. 2006). MIRU-VNTR adalah metode penetikian berbasis PCR yang menentukan ukuran dan jumlah unit yang berulang di setiap lokus dengan memperkuat mikobakteri diselingi unit berulang (Shi et al. 2018). Dua belas lokus MIRU-VNTR telah banyak digunakan dalam banyak kasus tetapi memiliki diskriminasi yang lebih rendah untuk keluarga *Beijing* (Supply et al. 2013). Terdapat 24 dan 15 set lokus yang efektif meningkatkan diskriminasi dibandingkan dengan set 12-lokus awal (Iwamoto et al. 2007). Walaupun demikian, metodologi 15 lokus diketahui sebagai metode yang sangat diskriminatif untuk genotipe lini pertama isolat *Mtb* dan direkomendasikan untuk dipertimbangkan sebagai pengganti metode 12 lokus (Christianson et al. 2010; Wang et al. 2011). Data MIRU-VNTR dianalisis menggunakan aplikasi web MIRU-VNTRplus yang tersedia di <http://www.miruvnrplus.org> (Weniger et al. 2010).

Faktor lain yang berhubungan dengan kegagalan pengobatan

antara lain status gizi, status diabetes melitus, lesi pada paru, anemia, leukositosis dan neutrofilia. Penyakit TBC dapat memperburuk kekurangan gizi dan melemahkan kekebalan tubuh. Kekurangan gizi jugamenjadi faktor risiko untuk perkembangan infeksi TBC menjadi penyakit TBC aktif, dan keberadaannya pada diagnosis awal TBC aktif telah dilaporkan sebagai prediktor peningkatan risiko kematian dan kekambuhan TBC (Choi et al. 2017).

Faktor lain berkaitan dengan kegagalan pengobatan yaitu Diabetes mellitus yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam kontrol glikemik. Coinsideni dari kedua penyakit menghasilkan hasil pengobatan TBC yang memburuk, melakukan pengobatan dan manajemen lebih sulit. Sistem imun pada pasien diabetes mellitus tipe 2 menekan sel T yang mendorong interferon gamma untuk berespon terhadap anti gen *Mtb* dan sel T lainnya serta magrofac yang berperan dalam mengaktifkan sitokinin (Rao et al. 2019). Anemia juga menjadi komplikasi tersering dari penderita TBC dan faktor resiko kegagalan pengobatan, kekambuhan TBC, dan kematian(Isanaka et al. 2012; Kawai et al. 2011). Beberapa penelitian memperlihatkan penyebab anemia pada TBC yaitu dikarenakan penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6 ,IFN- γ , IL-1 β ,TNF- α (Sei et al. 2006).

Berdasarkan data Riskesdas 2018, pasien Tuberculosis di

Indonesia mencapai 1.017.290 kasus, dengan 33.693 kasus berada di Sulawesi Selatan (Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan 2019). Data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, angka ase notification rate sebanyak 221 cases for 100,000 populations, 14.302 kasus ternotifikasi, tetapi hanya 12.493 pasien yang menjalani pengobatan (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan 2020). Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti melakukan penelitian dengan judul Faktor prediktif kegagalan pengobatan tuberculosis kaitannya dengan strain genotype *Beijing Mycobacterium tuberculosis* di kota Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, rumusan masalah yang diajukan adalah “Bagaimanakah analisis faktor prediktif kegagalan pengobatan pasien TBC Paru kaitannya dengan strain genotype *Beijing Mycobacterium tuberculosis* di Kota Makassar?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis faktor prediktif kegagalan pengobatan pasien TBC Paru kaitannya dengan strain genotype *Beijing Mtb* di Kota Makassar

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis hubungan Strain genotipe *Mtb* dengan Kegagalan Pengobatan pasien TBC paru di Kota Makassar
- b. Menganalisis faktor yang berkaitan dengan kegagalan pengobatan pasien TBC Paru di Kota Makassar
- c. Menganalisis faktor yang berkaitan dengan kegagalan pengobatan pasien TBC Paru kaitannya dengan strain genotipe *Mtb* di Kota Makassar

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan IPTEKS dan referensi bagi dunia pendidikan, serta dapat menjadi tambahan referensi bagi peneliti selanjutnya

2. Manfaat praktis

a. Manfaat bagi subjek penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman responden tentang penyakit TBC sehingga dapat meningkatkan kesadarannya untuk menjalani pengobatan secara teratur hingga dinyatakan sembuh.

b. Manfaat bagi masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat merubah perilaku masyarakat untuk lebih peduli kepada diri sendiri dan orang lain yang ada disekitarnya melalui peningkatan kesadaran untuk memeriksakan diri ke Puskesmas bila memiliki gejala TBC. Selain itu diharapkan penelitian ini meningkatkan motivasi pasien untuk mengikuti pengobatan hingga dinyatakan sembuh.

c. Manfaat bagi pengambil keputusan

Diharapkan dapat memberi masukan kebijakan khususnya dalam penanggulangan TBC dan memungkinkan adanya terapi yang tepat.

E. Risiko Penelitian

1. Risiko bagi subjek penelitian

Penelitian ini melakukan wawancara terstruktur dan pengambilan sputum pada subjek penelitian sehingga tidak ada risiko yang bersifat serius. Adapun subjek yang merupakan pasien TB maka dapat timbul perasaan canggung dan malu.

2. Risiko bagi peneliti

Peneliti memiliki risiko tertular penyakit TBC pada saat wawancara dengan penderita TB dan berisiko terpapar covid-19.

F. Hipotesisi penelitian

1. Terdapat hubungan Strain genotipe *Mtb* dengan Kegagalan Pengobatan pasien TBC paru di Kota Makassar
2. Terdapat hubungan faktor yang berkaitan dengan kegagalan pengobatan pasien TBC Paru di Kota Makassar
3. Terdapat hubungan faktor yang berkaitan dengan kegagalan pengobatan pasien TBC Paru kaitannya dengan strain genotipe *Mtb* di Kota Makassar

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Tuberculosis

1. Definisi Tuberculosis

Tuberculosis (TBC) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* (Jawetz, 2013). Tuberculosis adalah penyakit infeksius yang terutama menyerang organ paru-paru. Tuberculosis dapat juga ditularkan ke bagian tubuh lainnya, yaitu meninges, ginjal, tulang, dan nodus limfe. (Smeltzer, 2010). Transmisi penyakit ini melalui *airborne droplet* (Nardell, 2016; Roy, Ph, & Milton, 2004).

2. Etiologi

Mtb merupakan kelompok bakteri gram positif, berbentuk batang, dan berkapsul berukuran panjang 1-4 mm dengan tebal 0,3-0,6 mm. Selain itu, basil ini bersifat aerob, sehingga menyukai jaringan dengan kandungan oksigen yang tinggi (Amin & Bahar, 2014). Oleh karena itu, *Mtb* sangat senang tinggal dibagian atas paru-paru yang terdapat banyak oksigen (Somantri, 2012). *Mtb* merupakan patogen intraseluler yang lambat tumbuh yang dapat bertahan dalam makrofag *host*. Bakteri ini tahan terhadap pewarnaan asam, sehingga setelah dilakukan pewarnaan tahan asam. *Mtb* merupakan bakteri

tahan asam akibat dinding selnya yang komposisi utamanya adalah asam mikolat (Bhatt et al., 2007; Kleinnijenhuis, Oosting, Joosten, Netea, & Van Crevel, 2011). Asam mikolat merupakan komponen spesifik dinding sel mycobacterium dan merupakan 50% dari beratnya. Akibat lapisan tebal asam mikolat ini, nutrisi sulit masuk ke dalam bakteri sehingga bakteri lambat tumbuh, akan tetapi hal ini juga meningkatkan resistensi sel terhadap degradasi enzim lisosom. Asam mikolat terdistribusi sebagai layar yang tebal dan terletak di bagian eksternal dinding sel, sedangkan bagian internalnya terdiri dari arabinogalaktan, *phosphatidyl-myo-inositol mannosides* (PIM), dan peptidoglikan. Setelah lapisan asam mikolat, komponen lainnya yaitu mannosa-yang berisi biomolekul termasuk lipoarabinomannan yang di bagian atasnya ditutupi mannosa (Man-LAM), lipomannan (LM), dan manoglikoprotein. Mannan dan arabinomannan terdapat di permukaan dan membentuk kapsul luar dari bakteri ini (Kleinnijenhuis et al., 2011).

Dinding sel terdiri dari lapisan peptidoglikan yang tebal dan lapisan mikolat hidrofobik dengan polisakarida dan arabinogalaktan yang membuat genus ini resisten terhadap kerusakan kimia dan dehidrasi (Niederweis, Danilchanka, Huff, Hoffmann, & Engelhardt, 2010). Dinding sel yang kaya lipid dan asam mikolat ini melindungi bakteri ini dari proses fagolisosom,

hal ini dapat menerangkan mengapa bakteri dapat bertahan hidup pada makrofag (Bhatt et al., 2007).

Mtb dapat tahan hidup di udara kering maupun dalam keadaan dingin, atau dapat hidup bertahun-tahun dalam lemari es. Ini dapat terjadi karena kuman berada dalam sifat dorman (tidur). Dari keadaan ini, kuman dapat bangkit kembali dan terjadi reaktivasi (Amin & Bahar, 2014). *Mtb* tidak tahan panas, akan mati pada 60°C selama 15-20 menit. Biakan dapat mati jika terkena sinar matahari langsung selama 2 jam. Dalam dahak, ia dapat bertahan 20-30 jam. Basil yang berada dalam percikan bahan dapat bertahan hidup 8-10 hari.

Biakan basil *Mtb* dalam suhu kamar dapat hidup hingga 6-8 bulan dan dapat disimpan dalam lemari dengan suhu 20°C selama 2 tahun. Basil ini tahan terhadap berbagai khemikalia dan disinfektan seperti asam sulfat 15%, asam sitrat 3%, phenol 5%, dan NaOH 4%. Basil ini dihancurkan oleh jodium tinctur dalam 5 menit dan dengan alkohol 80 % akan hancur dalam 2-10 menit (Massi, 2012).

3. Patogenesis

Patogenesis paru terdiri atas 4 tahapan (Zuiga et al., 2012) yaitu:

a. Menghirup *Mtb*

Droplet nuclei, yang mengandung *Mtb*, yang terhirup dapat menghindari pertahanan bronkus karena ukurannya yang kecil (diameter 0.3–0.5 μm dan panjang bervariasi, mulai dari 0,5 hingga 4 μm) dan menembus ke alveoli terminal dimana *Mtb* dilumpuhkan oleh sel imun fagositik (makrofag dan sel dendritik) (Cook et al., 2009; Dheda, Schwander, Zhu, van Zyl-smit, & Zhang, 2010; Kleinnijenhuis et al., 2011; Ufimtseva, Ereemeeva, Vakhrusheva, & Skorniyakov, 2019). *Mtb* juga dapat menginfeksi sel non fagositik di ruang alveolar termasuk sel M, sel endotel alveolus, dan tipe 1 dan tipe 2 (pneumosit) (Ahmad, 2011). Inhalasi *Mtb* melibatkan makrofag alveolar menelan basil dan seringkali mematikan segera bakteri melalui berbagai mekanisme bakterisida makrofag, termasuk generasi *reactive nitrogen intermediates* (RNI) and *reactive oxygen intermediates* (ROI). Keberhasilan mekanisme ini tergantung pada kapasitas mikrobisida intrinsik dari makrofag alveolar, karakteristik patogen dari strain *Mtb* yang dihirup, dan lingkungan mikro inflamasi di lokasi infeksi.

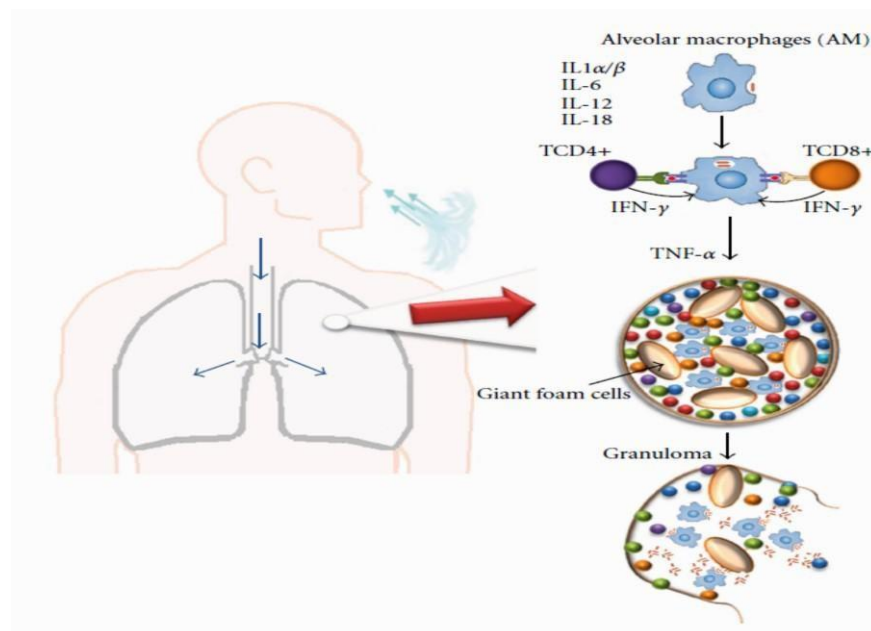
b. Rekrutmen Sel Inflamasi. Bacilli yang bertahan berkembang biak secara logaritmik dalam makrofag alveolar dan sel dendritik dan menginduksi produksi mediator imun seperti

TNF- α , IL-6, IL-12p80, IL-1 α , dan IL-1 β yang mengaktifkan makrofag untuk menginduksi pembunuhan bakteri awal. IFN- γ adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel CD4 + dan sel CD8 + T seperti aktivasi sel NK dalam menanggapi IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh makrofag alveolar dan sel dendritik. Pada peradangan paru-paru yang disebabkan oleh proliferasi *Mtb*, sel-sel inflamasi perifer, termasuk monosit, neutrofil, dan sel dendritik, direkrut ke dalam paru-paru. sel dendritik diaktifkan melalui pensinyalan TLR, dan monosit menjadi dibedakan menjadi makrofag efektor yang menghasilkan zat mikrobisida termasuk TNF- α , berkontribusi pada kontrol pertumbuhan *Mtb*, dan formasi granuloma .

- c. Kontrol Proliferasi *Mtb*. Fase ini ditandai oleh penghambatan proliferasi *Mtb* dengan interaksi sel-sel yang efisien dan pembentukan sebuah granuloma. Sebagai hasil dari stimulasi sitokin kronis, makrofag berdiferensiasi menjadi sel epiteloid dan menjadi sel raksasa. komposisi granuloma ditandai dengan agregasi sel T dan terinfeksi makrofag yang mengandung *Mtb* yang mencegah penyebarannya. Selain itu peran kunci proinflamasi sitokin (mis., IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17, dan IL-23) dalam pembentukan dan stabilitas granuloma, kehadiran kemokin seperti CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, dan CXCL10 sangat penting untuk perekrutan

inflamasi sel untuk membentuk granuloma. Mekanisme ini memungkinkan pengembangan infeksi TB primer yang akhirnya dapat menjadi stabil (juga dikenal sebagai infeksi laten). Pada lebih dari 90% infeksi laten, fokus infeksi yang mengandung *Mtb* hidup dibatasi oleh dinding granuloma. Siklus aktif seluler aktivasi dan penekanan untuk mencegah replikasi dan penyebaran *Mtb*.

- d. Tuberkulosis Pasca Primer. Sebagai akibat dari mikobakteri persistensi, terkait dengan kegagalan dalam pengawasan sistem imunosurveilans, penyakit laten dapat diaktifkan kembali, menginduksi kerusakan bronkus di dekatnya dan mengkondisikan penyebaran *Mtb* ke area lain dari paru-paru



Gambar 1. Patogenesis Tuberculosis Paru (Zuniga, 2012)

4. Klasifikasi pasien tuberculosis

Klasifikasi pasien tuberculosis menurut kementerian kesehatan (2014) sebagai berikut :

a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit:

1) Tuberculosis paru

Tuberculosis paru adalah tuberculosis yang menyerang jaringan (*parenkim*) paru, tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus

2) Tuberculosis ekstra paru

Tuberculosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (*pericardium*), kelenjar lympe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin dan lain-lain.

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya:

1) Pasien TBC Baru

Pasien TBC adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TBC sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan (< dari 28 dosis)

2) Pasien yang pernah diobati tuberculosis

Pasien yang pernah diobati tuberculosis adalah pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama 1 bulan

atau lebih (≥ 28 dosis). Pasien ini selanjutnya di klasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan terakhir yaitu

- a) Pasien kambuh adalah pasien TBC yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TBC berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau reinfeksi)
- b) Pasien yang diobati kembali setelah gagal adalah pasien TBC yang pernah diobati dan dinyatakan gagal dalam pengobatan terakhir.
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*) adalah pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow up* (klasifikasi ini sebelumnya dikenal sebagai pasien etelah putus berobat/ *default*)
- d) Lain-lain adalah pasien TBC yang pernah diobati namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui
- e) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui

c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat

Pengelompokan pasien berdasarkan hasil uji kepekaan

contoh uji *Mtb* terhadap OAT dan dapat berupa:

- 1) Mono resisten (TB MR) : resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja.
- 2) Poli resisten (TB PR) : resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan.
- 3) Multi drug resisten (TB MDR) : resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan.
- 4) Extensive drug resisten (TB XDR) : adalah TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin)
- 5) Resistan Rifampisin (TB RR): resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional)

d. Klasifikasi pasien TBC berdasarkan status HIV

- 1) Pasien TBC dengan HIV positif (pasien ko-infeksi TBC/HIV) adalah pasien TBC dengan hasil tes HIV positif sebelumnya atau sedang mendapat ART. atau hasil tes HIV positif pada saat diagnosis TBC.

- 2) Pasien TBC dengan HIV negatif adalah pasien TBC dengan hasil tes HIV negatif sebelumnya atau hasil tes HIV negatif pada saat diagnosis TBC.
 - 3) Pasien TBC dengan status HIV tidak diketahui adalah pasien TBC tanpa ada bukti pendukung hasil tes HIV saat diagnosis TBC ditetapkan.
5. Manifestasi klinis/tanda-tanda gejala
- Gejala-gejala yang menunjukkan penyakit TBC paru menurut Kemenkes RI (2014) adalah :
- a. Gejala Utama :Batuk terus-menerus dan berdahak selama 2 minggu atau lebih
 - b. Gejala Tambahan, Gejala tambahan yang sering dijumpai yaitu:
 - 1) Batuk bercampur darah
 - 2) Sesak nafas dan rasa nyeri dada,
 - 3) Nafsu makan menurun,
 - 4) Berat badan menurun,
 - 5) Demam meriang lebih dari sebulan,
 - 6) Berkeringat malam walau tanpa kegiatan.
6. Penegakan diagnosis
- a. Diagnosis TBC pada orang dewasa
 - 1) Semua suspek diperiksa dengan 2 spesimen dahak (SP).
Diagnosis TBC paru pada orang dewasa ditegakkan

dengan ditemukannya kuman *Mtb* (BTA). Pada program TB Nasional, penemuan TB melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan, dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai indikasinya.

- 2) Tidak dibenarkan mendiagnosis TBC hanya berdasarkan pemeriksaan foto thoraks saja. Foto thoraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TBC paru, sehingga sering terjadi over diagnosa.
- 3) Gambaran kelainan radiologik paru tidak selalu menunjukkan aktifitas penyakit.

b. Diagnosis TBC pada anak-anak

1) Uji Tuberculin (*Mantoux*)

Uji tuberculin positif, menunjukkan adanya infeksi TBC dan kemungkinan ada TBC aktif pada anak, namun uji tuberculin dapat negatif pada anak dengan TBC berat dengan alergi (malnutrisi, penyakit sangat berat, dll) jika uji tuberculin meragukan lakukan uji silang

2) Reaksi cepat BCG

Bila dalam penyuntikan BCG terjadi reaksi cepat dalam 3-7 hari, berupa kemerahan dan indurasi > 5 mm, maka anak tersebut dicurigai telah terinfeksi kuman *Mtb*.

3) Foto rongent dada

Gambaran hasil rongent pada anak tidak khas dan interpretasi foto biasanya sulit, harus hati-hati, kemungkinan bisa over diagnosis atau underdiagnosis.

4) Pemeriksaan mikrobiologi dan serologi

Pemeriksaan BTA secara mikroskopis langsung pada anak biasanya dilakuakn dengan bilasan lambung karena dahak biasanya sulit didapat pada anak.

7. Pengobatan TB

a. Jenis pengobatan

Pengobatan TBC bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Terdapat 5 jenis antibiotik yang dapat digunakan bagi penderita TBC. Antibiotik yang sering digunakan adalah isoniazid, rifampicin, pirazinamid, streptomisin, dan etambutol. isoniazid, rifampicin, dan pirazinamid dapat digabungkan dalam satu kapsul. Ketiga obat tersebut dapat menyebabkan mual dan muntah sebagai akibat dari efeknya terhadap hati.

Pengobatan TBC dengan OAT berdasarkan jenis, sifat dan dan efek samping obat pada tabel berikut:

Tabel 1. Jenis, sifat dan efek samping OAT

Jenis	Sifat	Efek samping
Isoniazid (H)	Bakterisidal	Neuropati perifer, psikosis toksik, gangguan fungsi hati, kejang
Rifampisin (R)	Bakterisidal	Flu syndrom, gangguan gastrointestinal, urine berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopeni, demam, skin rash, sesak nafas, anemia hemolitik.
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal	Gangguan gastrointestinal, ganggung fungsi hati, gout artritis.
Streptomisin (S)	Bakterisidal	Nyeri di tempat suntikan, gangguan keseimbangan dan pendengaran, renjatan anafilaktik, anameia, agranulositosis, trombositopeni
Etambutol (E)	Bakteriostatik	Gangguan penglihatan, buta warna, neuritis perifer

Sumber : Kemenkes 2014

Pengobatan TBC harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan dengan maksud pada tahap awal pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap awal secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak

sebelum pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien harus diberikan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sifah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu.

Tabel 2. Dosis OAT Lini Pertama bagi Pasien Dewasa

OAT	Dosis			
	Harian		3 x / minggu	
	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maks (mg)	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maks (mg)
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol (E)	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin (S)	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

Sumber: WHO (2010), Kemenkes (2014)

Tahap lanjutan merupakan tahapan penting untuk membunuh sisa kuman yang masih ada di dalam tubuh khususnya kuman persister sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.

b. Paduan OAT yang digunakan di Indonesia

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan TB di Indonesia sesuai rekomendasi WHO

dan IUATLD, dan kategori paduan OAT yang paling sering dipakai adalah : 1) Kategori 1 : 2HRZE/4(HR)3.

2) Kategori 2 : 2HRZES/(HRZE)/5(HR)3E3

Adapun dosis untuk panduan pengobatan OAT KDT dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3. Dosis untuk paduan OAT KDT untuk Kategori 1

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30 – 37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55 – 70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥ 71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Sumber: Kemenkes RI, 2014

Kesesuaian paduan dan dosis pengobatan dengan kategori diagnostik sangat diperlukan untuk: (1) menghindari terapi yang tidak adekuat (undertreatment) sehingga mencegah timbulnya resistensi, (2) menghindari pengobatan yang tidak perlu (overtreatment) sehingga meningkatkan pemakaian sumber-daya lebih biaya efektif (cost-effective) (3) mengurangi efek samping. Paduan pengobatan dikemas dalam satu paket untuk satu pasien yang diberikan berdasarkan berat badan.

B. Tinjauan Umum tentang Strain Genotipe *Beijing Mycobacterium tuberculosis*

1. Genotipe *Mtb*

Genotipe TBC adalah pendekatan berbasis laboratorium yang digunakan untuk menganalisis materi genetik (misalnya DNA) *Mtb*. Kandungan genetik total disebut genom. Bagian spesifik dari genom *Mtb* membentuk pola genetik yang berbeda yang membantu membedakan strain *Mtb*.(CDC, 2017).

2. Strain genotipe *Mycobacterium tuberculosis complex*

Strain genotipe *Mycobacterium tuberculosis complex* menurut (Peters et al., 2020) di klasifikasikan menjadi 6 garis keturunan yang terdiri dari lineage 1 meliputi Indo-Oceanic, Lineage 2 meliputi East Asian dan Strain Beijing, Lineage 3 meliputi CAS dan EAI Strain, Lineage 4 meliputi Euro-American, Haarlem, LAM, X,T, C serta Lineage 5 dan 6 yang meliputi West africa 1 dan 2, *Mycobacterium Africanum*.

a. Lineage 1 (Indo-Oceanic)

Strain indo oceanic merupakan strain pada liniage 1 , yang umumnya tersebar di sekitar Samudera Hindia; di Afrika Timur (Mbugi et al., 2016), Asia Selatan dan Asia Tenggara (Ismail et al., 2014), termasuk beberapa negara dengan jumlah absolut pasien TBC yang tinggi dan sumber daya kesehatan masyarakat yang terbatas, seperti India,

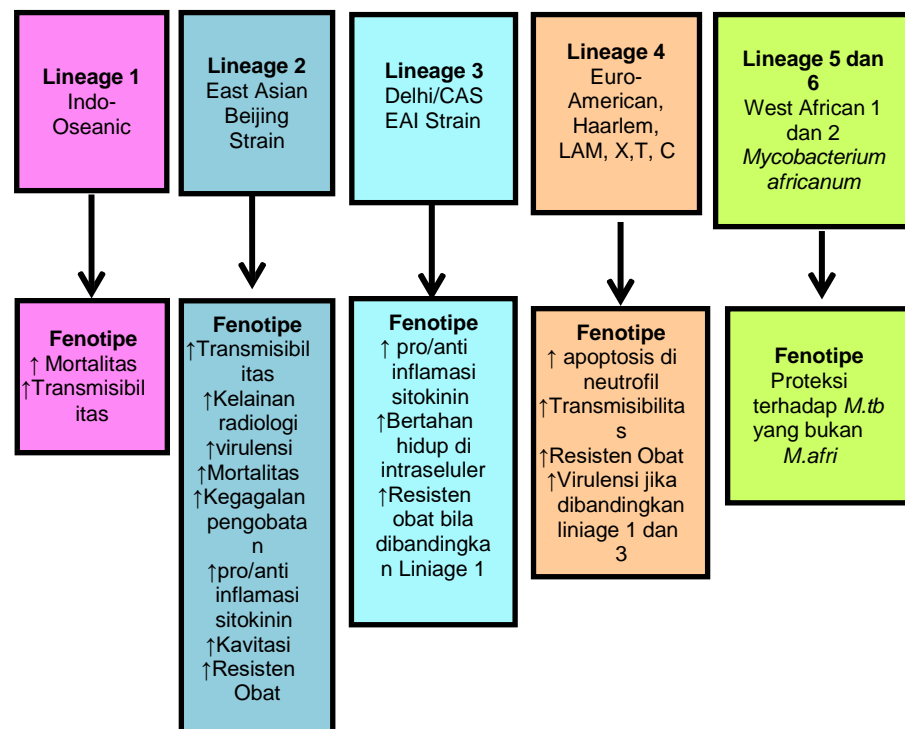
Indonesia, Filipina, dan Bangladesh. Namun, informasi yang menunjukkan jumlah pasien yang terinfeksi L1 agak terbatas. Kurangnya apresiasi terhadap kejadian L1 dapat menyebabkan kurangnya pengembangan alat kontrol yang sesuai atau spesifik untuk L1. Beberapa bukti menunjukkan bahwa *Mtb* L1 berbeda dari garis keturunan lain, khususnya L2. Pasien yang terinfeksi L1 umumnya lebih tua (Ajawatanawong et al., 2019) dan memiliki tingkat kematian kasus yang lebih tinggi (Smittipat et al., 2019), meskipun L1 umumnya kurang tahan obat daripada strain L2 (T. N. Buu et al., 2009). Isolat L1 terbukti tumbuh lebih lambat daripada L2 tetapi untuk menginduksi respons sitokin yang lebih kuat dalam kultur makrofag (Portevin, Gagneux, Comas, & Young, 2011).

b. Lineage 2 (Strain Beijing)

Genotipe *Beijing* merupakan bagian utama dari garis keturunan filogenetik *Mtb* di Asia. Strain *Beijing* mewakili sekitar 50% dari seluruh strain TB di Asia Timur dan setidaknya 13% dari strain seluruh dunia (Niemann, 2010). Strain *Beijing* dominan di negara-negara bekas Uni Soviet, terutama di Rusia.

Strain genotipe *Beijing* yang berada pada lineage ke 2 merupakan komponen utama dari patogen pada populasi

secara global (Ngabonziza et al., 2020). Study sebelumnya telah menunjukkan strain genotipe *Beijing* terkait dengan wabah (Golesi, Brignatz, Bellenfant, Raoult, & Drancourt, 2013; Han et al., 2015; Hou et al., 2020), tingkat virulensi yang tinggi (Parwati, van Crevel, & van Soolingen, 2010; Yanti, Mulyadi, Soetjipto, Mertaniasih, & Amin, 2020), kegagalan pengobatan (Tran N. Buu et al., 2010), peningkatan risiko penularan (Wiens et al., 2018), resistensi obat (Fursova et al., 2021; Zhou et al., 2017) dan perkembangan penyakit (Hanekom et al., 2011).



Gambar 2. Sifat Fenotipe Garis Keturunan *Mtb* ((Peters et al., 2020)

c. Lineage 3 (CAS dan EAI Strain)

1) *Central-Asian (CAS)*

Strain *Central asian* merupakan strain garis keturunan yang dominan di Asia Selatan. Strain *Central asian* erat kaitannya dengan multidrug-resistant tuberculosis (TB-MDR) dan di Pakistan meningkatkan prevalensi TB-MDR dan kemunculan secara ekstensif (XDR) TB yang resistan terhadap obat (Hasan et al., 2013). kemunculan MDR-MTB di keluarga CAS merupakan ancaman serius bagi keberhasilan program pengendalian TB di wilayah tersebut (Shah et al., 2017).

2) *The East African Indian (EAI)*

Strain *East African India* telah terdistribusi secara luas tetapi prevelensi tinggi di Asia Selatan (Filipina, Myanmar, Malaysia, Vietnam,), India dan Afrika timur serta Amerika. Strain *East African India* merupakan strain dengan tingkat virulensi yang tinggi, tetapi memiliki potensi transmisi yang kurang (Duarte et al., 2017).

d. Lineage 4 (Haarlem dan LAM)

1) Haarlem/U

Keluarga *Ural* pertama kali diusulkan hanya berdasarkan analisis MIRU- VNTR. Strain ini membentuk cabang di pohon filogenetik yang jelas berbeda dari keluarga

teridentifikasi lainnya (*Beijing*, AI / LAM) (Mokrousov, 2012). Pemetaan prevalensi sublineages *Ural* menunjukkan relative meningkat di wilayah utara-timur laut Laut Hitam (Wilayah Pontic), bertepatan dengan Ukraina Selatan saat ini.

2) LAM

Strain *Latin Amerika Mediterania* mengandung penyisipan dalam posisi unik gen *PLCA*, menunjukkan nenek moyang yang sama. Penyisipan ini dapat berfungsi sebagai penanda genetik spesifik untuk kelompok ini (Dubiley, Kirillov, Ignatova, Stepanshina, & Shemyakin, 2007)

e. Lineage 5 dan 6 (*Mycobacterium africanum*)

Mycobacterium africanum endemik Afrika Barat dan menyebabkan tuberkulosis (TBC). TB disebabkan oleh *M. Africanum* dikaitkan lebih banyak dengan orang-orang dari Afrika Barat (menyesuaikan rasio odd ratio (OR) 253,8, 95% CI 59,9-1,076,1) dan orang kulit hitam lahir di Amerika Serikat (aOR 5,7, 95% CI 1,2-25,9) dibandingkan dengan Orang kulit putih kelahiran Amerika Serikat. Seperti *M. tuberculosis*, *M. africanum* disebarkan oleh transmisi aerosol. Tuberculosis yang disebabkan oleh *M. africanum* tidak menunjukkan perbedaan karakteristik klinis bila

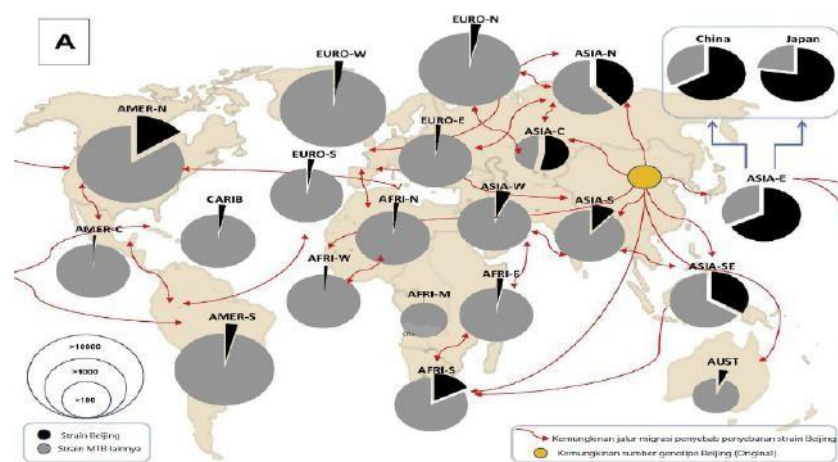
dibandingkan TB disebabkan oleh *M. Tuberculosis* (Sharma, Bloss, Heilig, & Click, 2016).

Metode molekuler telah menunjukkan bahwa *M. africanum* terdiri dari 2 garis keturunan yang berbeda: L5 (juga dikenal di sistem nomenklatur lain *M. africanum* Afrika Barat 1 (MAF1), garis keturunan Afrika Barat I, yang merupakan bagian genetik *M. Tuberculosis*, dan L6 (juga dikenal sebagai *M. africanum* Afrika Barat 2 (MAF2), keturunan Afrika Barat)

3. Epidemiologi strain genotipe *Beijing*

Prevalensi strain genotipe *Beijing* tertinggi (~ 90%) di Cina Utara, daerah ini awalnya disarankan dan telah lama diyakini sebagai daerah asal dari genotipe strain genotipe *Beijing* (Couvin & Rastogi, 2015).

Data tentang distribusi global strain *Beijing* yang diisolasi di setiap negara negara diringkas dalam gambar 3.

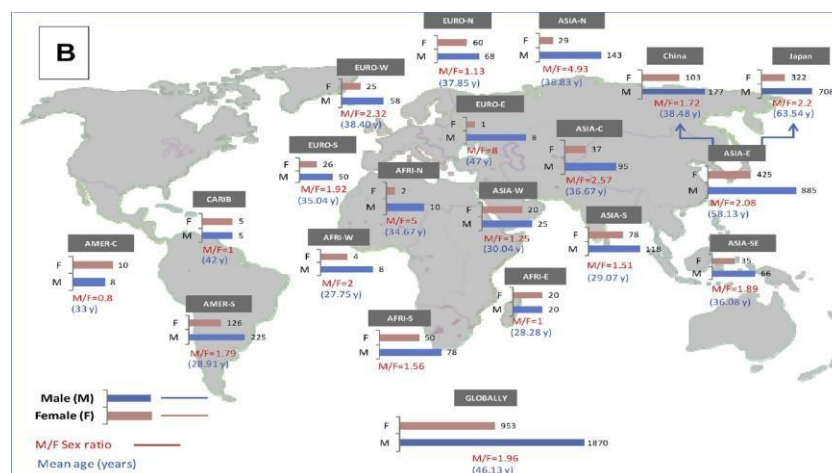


Gambar 3 Distribusi genotipe strain Beijing di dunia (Couvin & Rastogi, 2015)

Gambar 3 menunjukkan Distribusi filogeografis strain genotipe *Beijing* dan *non-Beijing* di berbagai subregional atau negara. Ukuran diagram lingkaran menunjukkan jumlah strain; peta juga menunjukkan kemungkinan migrasi manusia dan menyebabkan penyebaran strain keturunan *Beijing*.

Proporsi strain *Beijing* lebih tinggi pada ASIA-E (67,47%), diikuti oleh ASIA-C (53,13%), ASIA-N (38,67%), ASIA-SE (34,26%), AFRI-S (17,06%), AMER-N (14,97%), dan ASIA-S (10,89%). Sisa sub- daerah lain memiliki proporsi strain *Beijing* kurang dari 10%.

Distribusi rasio jenis kelamin laki-laki / perempuan dan usia rata-rata oleh subregional PBB. Rasio jenis kelamin pria / wanita secara keseluruhan adalah 1,96 (1870 laki-laki / 953 perempuan) namun dengan variasi yang luas dan signifikan secara statistik; itu tertinggi di 4,93 di Rusia.



Gambar 4 Distribusi rasio jenis kelamin pada penderita dengan genotipe Beijing (Couvin & Rastogi, 2015)

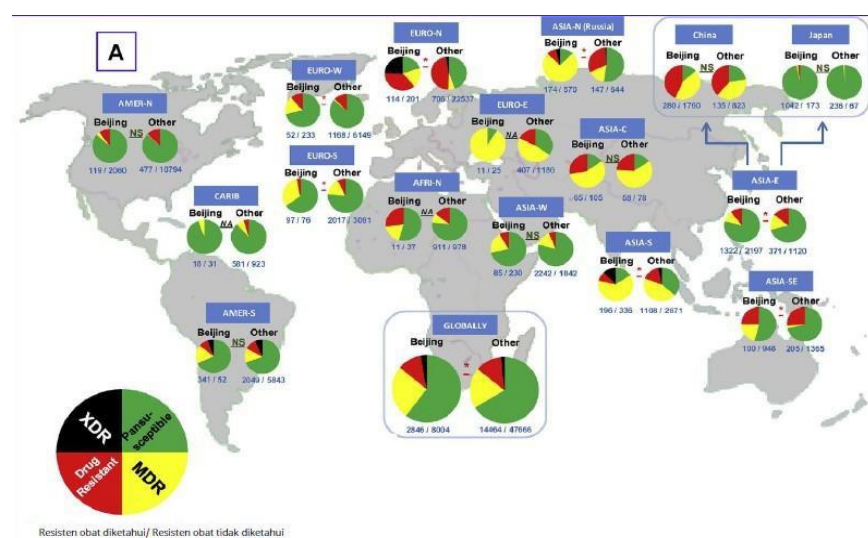
4. Virulensi strain *Beijing*

Secara historis, virulensi pada mikobakteri telah didefinisikan sebagai kemampuan mikobakteri untuk menyerang, bertahan dan berkembang biak dalam makrofag inang, kemampuan untuk menginduksi respon inflamasi granulomatosa dan kemampuan untuk mengatasi pertahanan inang dan bertahan di jaringan inang dalam keadaan tidak aktif. (bahkan selama bertahun-tahun)(Dormans et al., 2004; Theus, Cave, & Eisenach, 2005).

Virulensi pada mikobakteri juga dapat dimodifikasi oleh faktor intrinsik inang; mikroba avirulen telah dicatat menjadi virulen pada inang yang tidak kompeten dengan kekebalan (yaitu HIV, selama terapi steroid). Virulensi mikobakteri juga telah diukur di laboratorium; di sebagian besar studi model tikus, virulensi telah diukur sebagai waktu dan ukuran inokulum yang diperlukan untuk membunuh inang, jumlah unit pembentuk koloni (CFU) dalam homogenat paru-paru, histopatologi paru-paru dan mekanisme pertahanan inang (hipersensitivitas tipe lambat). (DTH) reaksi)(Dormans et al., 2004). Virulensi menurut studi epidemiologi telah diukur sebagai jumlah infeksi sekunder yang disebabkan oleh kasus indeks (Theus et al., 2006), rasio infeksi aktif dan laten(Newton et al., 2006), kecenderungan menyebabkan penyakit kavitas

(Kato-Maeda et al., 2001) dan kemampuan untuk menyebar atau menyebabkan infeksi ekstrapulmoner (Kong et al., 2007). Sebuah penelitian menggunakan model infeksi pada makrofag manusia menemukan bahwa galur genotipe Beijing tumbuh secara signifikan lebih cepat daripada galur genotipe non Beijing (Zhang et al., 1999).

Penelitian Parwati mengemukakan bahwa genotipe *Beijing* memiliki sifat biokimia intrinsik dan interaksi dengan sistem pertahanan host. Ekspresi protein, struktur lipid dan imunogenisitas berperan dalam virulensi *Mtb* melalui peningkatan ekspresi protein α -crystallin yang merupakan faktor penentu virulensi, dan menurunnya ekspresi protein *Hsp65*, transport fosfat protein *PstS1* (Parwati et al., 2010).



Gambar 5 Distribusi TB MDR pada strain Beijing dan non Beijing. (Couvin & Rastogi, 2015)

Faktor lain yang meningkatkan virulensi genotipe Beijing yaitu, memiliki struktur yang berbeda pada dinding sel yakni *lipid-polyketide* yang aktif secara biologis mensintesis turunan *phenolic-glikolipid* yang menghambat pelepasan mediator inflamasi pada host. Genotipe strain *Beijing* juga memiliki risiko resisten obat. Penelitian Lipin (2007) menyatakan bahwa mutasi pada gen *KatG315* lebih banyak di temukan pada genotipe *Beijing*, mutasi tersebut penting pada perlawanan terhadap Isoniazid. Mutasi pada gen *rpoB* juga ditemukan pada genotipe *Beijing*. Mutasi tersebut penting dalam perlawanan terhadap Rifampisin

5. Pemeriksaan Laboratorium

Genotip TBC adalah pendekatan berbasis laboratorium yang digunakan untuk menganalisis materi genetik (misalnya DNA) *Mtb*. Kandungan genetik total disebut genom. Agian spesifik dari genom *Mtb* membentuk pola genetik yang berbeda yang membantu membedakan strain genotipe *Mtb* (CDC, 2017).

Identifikasi strain genotype *Beijing* dapat dilakukan dengan metode

a. PCR

Reaksi berantai polimerase (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) adalah suatu metode enzimatik untuk

amplifikasi DNA dengan cara in vitro. PCR ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1985 oleh Kary B. Mullis. Amplifikasi DNA pada PCR dapat dicapai bila menggunakan primer oligonukleotida yang disebut amplimers. Primer DNA suatu sekuens oligonukleotida pendek yang berfungsi mengawali sintesis rantai DNA. PCR memungkinkan dilakukannya pelipatgandaan suatu fragmen DNA. Umumnya primer yang digunakan pada PCR terdiri dari 20-30 nukleotida. DNA template (cetakan) yaitu fragmen DNA yang akan dilipatgandakan dan berasal dari patogen yang terdapat dalam spesimen klinik. Enzim DNA polimerase merupakan enzim termostabil Taq dari bakteri termofilik *Thermus aquaticus*. Deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP) menempel pada ujung 3' primer ketika proses pemanjangan dan ion magnesium menstimulasi aktivasi polimerase (Yusuf, 2010)

Metode multiplex PCR dapat digunakan untuk mengidentifikasi strain genotype Beijing melalui identifikasi pada gen Rv0679c dengan menggunakan beberapa primer dan isolate Beijing OM-9 sebagai control positif (Nakajima et al., 2013)

b. RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

RFLP merupakan perbedaan pada homolog urutan

DNA yang dapat dideteksi dengan menggunakan adanya perbedaan fragmen DNA yang telah dipotong dengan menggunakan enzim endonuklease tertentu.

RFLP digunakan sebagai marker molekular karena spesifik untuk setiap tunggal atau kombinasi dari enzim restriksi. Aplikasi dari RFLP dapat digunakan untuk pemetaan genom, genome typing, tes paternitas, forensic dan diagnostik hereditas penyakit. Tahapan RFLP meliputi 4 tahapan yaitu, isolasi DNA, pemotangan DNA dengan enzim restriksi endonuklease, elektroforesi hasil pemotangan DNA dan southern blot.

c. Sequencing

Sekuensing adalah teknik untuk menentukan urutan basa nukleotida dari urutan suatu DNA seperti adenin, timin, guanosa, dan sitosin. Teknologi sekuensing DNA mengalami perkembangan sejak dua dekade lalu hingga saat ini. Pada awal 1970-an seseorang membutuhkan waktu sekitar satu tahun hanya untuk menyelesaikan 100 urutan basa DNA. Sebuah perjuangan panjang untuk mensekuensing urutan DNA pada saat itu.

Selanjutnya pada tahun 1976 ditemukan teknik sekuensing DNA yang dikembangkan oleh Allan Maxam dan Walter Gilbert di Amerika Serikat. Dengan metode yang

ditemukan Maxam-Gilbert ini memungkinkan seseorang dapat mensekuensing ribuan urutan pasangan basa DNA dalam waktu setahun. Beberapa tahun kemudian teknik sequencing DNA yang baru kembali diperkenalkan oleh Sanger. Penghargaan terhadap usaha keras keduanya dianugerahi dengan hadiah nobel. Penemuan teknik sekuensing DNA yang lebih cepat pada pertengahan 1970-an menjadi landasan terjadinya ledakan jumlah sekuens DNA yang berhasil diungkapkan pada 1980-an dan 1990-an (Shendure & Ji, 2008).

d. Spoligotyping

Spacer oligonucleotide typing (spoligotyping) adalah metode berbasis PCR yang banyak digunakan untuk genotipe organisme *Mtb* complex (MTBC). Spoligotyping merupakan alat genotyping untuk mempelajari keragaman genetik dan epidemiologi molekuler *Mtb*. Penelitian Suzana menyatakan metode *spoligotyping* berguna untuk membedakan garis turunan 1 dari yang lain (Suzana, Shanmugam, Uma Devi, Swarna Latha, & Michael, 2017). Garis keturunan tuberkulosis, termasuk strain Beijing, khususnya di negara-negara dengan beberapa garis keturunan MTBC bercampur dan menyebar bersama harus diselidiki fitur genomiknya termasuk perataan semua spacer

di wilayah DR untuk menentukan genotipe yang benar (Hijikata et al., 2017).

Teknik spoligotyping dilakukan berdasarkan amplifikasi DNA pada bagian lokus DR (direct repeat) yaitu lokus yang terdiri dari banyak sekuens pendek ulangan langsung/ Direct repeat 36 bp yang diperantarai oleh sekuens spacer oligonucleotida tidak berulang berukuran 35-41 bp, yang unik dan bervariasi pada setiap galur *M. Tuberculosis* complex sebagai target amplifikasi.

Langkah pertama dalam metode ini adalah untuk memperkuat daerah DR dari strain yang diberikan oleh PCR. Primer yang digunakan didasarkan pada urutan DR, dan memungkinkan amplifikasi spacer (s) antara target DR (Gbr. 2.5). Produk PCR yang diperoleh memiliki panjang yang berbeda karena dua alasan. Pertama, produk mengandung beberapa spacer dan DR di antara jika primer ke DR tidak bersebelahan. Kedua, produk itu sendiri dapat bertindak sebagai primer, dan menjadi memanjang dengan satu atau lebih DVR. Oleh karena itu, produk PCR tidak memberikan informasi yang dapat diandalkan tentang pemesanan spacer atau total panjang wilayah DR. Primer terbalik berlabel biotin digunakan, sehingga semua untai terbalik yang disintesis diberi label biotin. Oligonukleotida

yang berasal dari spacer yang diketahui dalam gugus DR dihubungkan secara kovalen dengan membran yang diaktifkan secara paralel. Produk PCR adalah hibridisasi tegak lurus terhadap garis oligo. Setelah hibridisasi, membran diinkubasi dalam streptavidin peroksidase, yang berikatan dengan label biotin pada produk PCR. Deteksi sinyal hibridisasi dioptimalkan oleh sistem deteksi chemiluminescence (ECL) yang disempurnakan (tentu saja metode deteksi biotin apa pun dapat digunakan saat dioptimalkan). Peroksidase yang ada pada streptavidin mengkatalisasi suatu reaksi yang menghasilkan emisi cahaya yang dapat dideteksi dengan autoradiografi membran. Kami menyebut jenis noda ini sebagai garis terbalik

e. *MIRU-VNTR (Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat)*

Metode ini berbasis amplifikasi dari keberadaan sekuens polimorfik tandem repeat dalam beberapa region/lokus dalam genom *Mtb*. Lokus bersifat polimorfik karena delesi atau insersi dari pengulangan (repeat). Amplifikasi dari lokus akan menghasilkan ukuran ampikon yang bervariasi yang berkaitan dengan jumlah repeat untuk setiap strain. Kode numerik, jumlah repeat pada setiap lokus terkait, kemudian

dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan membandingkan strain *Mtb* dalam laboratorium sendiri atau dengan lab lain. Kekuatan resolusi tinggi dari metode typing ini juga berguna untuk studi filogeni dari *Mtb* kompleks.

Pengetikan MIRU-VNTR berdasarkan 15 lokus dan 24 lokus (Weerasekera et al., 2019). MIRU-VNTR dilakukan untuk menentukan hubungan genetic diantara isolat. Pertama, masing-masing lokus diamplifikasi. Kemudian, produk PCR dideteksi dalam gel agarosa 1,5% menggunakan tangga DNA 50 bp sebagai standar berat molekul. Jumlah pengulangan tandem dihitung berdasarkan panjang pengulangan dan urutan sayap untuk setiap lokus. Produk PCR H37Rv dimuat untuk memastikan akurasi dan produk PCR air steril digunakan untuk mengontrol kontaminasi reagen. Untuk memvisualisasikan hubungan evolusi di antara isolat klinis ini, data yang dihasilkan dianalisis oleh BioNumerics 6.6 sebagai kumpulan data karakteristik. Hasil MIRU-VNTR dianalisis untuk membangun dendrogram berdasarkan algoritma UPGMA. Daya pembeda tiap lokus dievaluasi menggunakan Hunter and Gaston Discriminatory Index (HGDI)..

C. Tinjauan umum tentang factor prediktif kegagalan pengobatan TBC

Adapun factor prediktif kegagalan pengobatan pasien TBC

Paru adalah

1. Status Gizi

Penyakit TBC dapat memperburuk kekurangan gizi, dan melemahkan kekebalan tubuh. Kekurangan gizi juga merupakan faktor risiko untuk perkembangan infeksi TBC menjadi penyakit TBC aktif, dan keberadaannya pada diagnosis awal TBC aktif telah dilaporkan sebagai predictor peningkatan risiko kematian dan kekambuhan penyakit tuberculosis (Choi, Jeong, Koh, & Lee, 2017). Tuberkulosis aktif berhubungan dengan penurunan berat badan, konsentrasi leptin di serum rendah. Leptin merupakan mediator utama antara nutrisi dan imunitas (Zheng et al., 2013). Ketika muncul gangguan terhadap leptin, maka akan terjadi anoreksia yang memungkinkan terjadinya keadaan penurunan status nutrisi.(Cegielski & McMurray, 2004; Ramel et al., 2013).

Anoreksia menyebabkan kelainan pada status nutrisi yang buruk dengan cara mengurangi intake energi (Kawai et al., 2011). Selain anoreksia, terganggunya dari absorpsi nutrisi dan peningkatan katabolisme berpengaruh terhadap status nutrisi yang buruk(Miyata, Tanaka, & Ihaku, 2013).

Malnutrisi yang terjadi bersamaan dengan infeksi TB dapat mengurangi efektivitas antibiotik antituberkulosis dengan mengubah farmakodinamikanya. Kekurangan zat gizi mikro seperti vitamin A, D, dan C, zat besi, dan seng dapat menyebabkan penurunan efikasi imunitas yang diperantarai sel, sehingga memperpanjang progresi infeksi TB (Erickson, Medina, & Hubbard, 2000)

2. Status Diabetes Melitus

Diabetes mellitus yang ada pada pasien TB diketahui dapat menurunkan imunitas tubuh penderita. Kegagalan sistem imun dalam tubuh seseorang menjadi pemicu DM sebagai risiko terjadinya TB laten. Pada pasien DM terjadi gangguan response seluler innate dan adaptive. Padahal response seluler ini memiliki peran yang sangat penting yaitu sebagai penghambat penyebaran infeksi TB (Whulandary dan Sugiri, 2013).

Menurut Wijaya (2015) terdapat beberapa kendala dalam penanganan kasus TBC Paru saat ini. Kendala utama yang ditemukan adalah adanya peningkatan kasus DM . Pengobatan TBC Paru akan menjadi sulit jika dilakukan bersamaan dengan pengobatan DM. Penelitian berbasis hewan laboratorium menunjukkan pada tahap kronis marmut hiperglikemia, ada ekspresi yang lebih tinggi dari TNF α dan IL-1 β dan beban

bakteri ekstrapulmoner yang menyebabkan meningkatkan keparahan dan perkembangan penyakit TBC (Kumar et al., 2016). Oleh karena itu, keparahan penyakit mungkin disebabkan oleh: perubahan ekspresi sitokin tertentu dan respon imun seluler selanjutnya terhadap infeksi MTB (Lönnroth, Roglic, & Harries, 2014; Restrepo & Schlesinger, 2013). Tinggi kadar IL-17 dan IL-8 pada diabetes dengan TBC mungkin terkait untuk lebih banyak infiltrasi dan patologi granulositik, dan ini produk sampingan dari hiperglikemia kronis, dikombinasikan dengan stres oksidatif, menginduksi respon proinflamasi yang berkontribusi pada peradangan yang lebih parah dan penyakit TBC dengan diabetes tipe 2 (Kumar et al., 2013; Yew, Leung, & Zhang, 2017).

Secara umum, sekresi sitokin berbasis Th1 sangat penting dalam aktivasi makrofag untuk perlindungan infeksi Mtb. Meskipun demikian, M. tuberculosis infeksi dengan diabetes gagal untuk mengontrol pertumbuhan bakteri karena peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi dan IL-4 yang menghambat ekspresi IFN γ , menghasilkan perkembangan penyakit yang cepat sebelum timbulnya kekebalan adaptif terhadap M. tuberculosis pada pasien diabetes (Kumar et al., 2013; Podell et al., 2014). Pasien dengan diabetes juga lebih mungkin untuk gagal pengobatan dan meninggal selama

pengobatan dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes (Chiang et al., 2015; Khalil & Ramadan, 2016). Sebuah studi kohort telah menunjukkan bahwa diabetes secara independen terkait dengan peningkatan risiko kematian dan konversi kultur terlambat pada pasien yang menjalani pengobatan TB dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Dooley & Chaisson, 2009; Heysell, Moore, Staley, Dodge, & Houpt, 2013).

3. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi merupakan salah satu pemeriksaan yang diperlukan dalam menegakkan diagnosis TB paru pada pasien dengan BTA negatif. Selain itu, juga dapat digunakan untuk menilai kerusakan struktur paru yang diakibatkan oleh kuman TB (Kemal Mubaraq, 2021)

Sebuah study menunjukkan terapi standar enam bulan saat ini bukanlah durasi pengobatan yang memadai untuk TB paru kavitas meskipun rentan terhadap obat (Hyun Lee, 2020). Determinan molekuler dari respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* HN878 pada model kelinci tuberkulosis kavitas paru dipelajari. Infeksi aerosol pada kelinci menghasilkan transkriptom global yang diekspresikan secara sangat berbeda di paru-paru pada 2 minggu, yang turun pada 4 minggu dan kemudian meningkat secara bertahap. Sementara

IFN γ secara progresif diregulasi selama infeksi, demikian pula, jaringan aktivasi sel IL4 dan sel B secara progresif diregulasi, banyak yang mencapai tingkat tinggi antara 12 dan 16 minggu. Ekspresi puncak tertunda dari gen yang terkait dengan aktivasi makrofag dan imunitas tipe Th1 dicatat. Meskipun sel T CD4 β dan CD8 β limpa menunjukkan aktivasi spesifik antigen tuberkulosis maksimal dalam 8 minggu, aktivasi makrofag di paru-paru, kelenjar getah bening dan limpa tidak mencapai puncaknya sampai 12 minggu. Di paru-paru, basil yang menginfeksi tumbuh secara eksponensial hingga 4 minggu, diikuti oleh beban basil tinggi yang stabil hingga 12 minggu yang cukup meningkat selama kavitasi pada 16 minggu. Dengan demikian, hasil infeksi HN878 pada kelinci ditentukan lebih awal selama infeksi dengan aktivasi suboptimal dari imunitas bawaan dan aktivasi sel T yang tertunda (elvakumar Subbian, 2011)

4. Pemeriksaan darah rutin

Pemeriksaan darah rutin dapat meliputi pemeriksaan hemoglobin, pemeriksaan leukosit dan neutrophil. Anemia sering terjadi pada pasien tuberkulosis (Minchella, Donkor, Owolabi, Sutherland, & McDermid, 2015). hemoglobin (Hb) cenderung menurun seiring basil tahan asam (BTA) positif yang meningkat (Saathoff et al., 2011). Pemeriksaan hitung jenis

leukosit digunakan untuk mengetahui berbagai jenis sel leukosit. Jumlah leukosit dilaporkan sebagai normal, meningkat atau menurun. Leukosit dalam keadaan normal yang dapat dijumpai menurut urutan yang telah dibakukan adalah basofil, eosinofil, (neutrofil) batang dan (neutrofil) segmen, limfosit dan monosit (Wirawan, 2011).

5. Strain genotipe *Mtb*

Faktor agent meliputi strain genotipe *Mtb* strain Beijing. Penelitian Lipin (2007) menyatakan bahwa mutasi pada gen *KatG315* lebih banyak di temukan pada genotipe *Beijing*, mutasi tersebut penting pada perlawanan terhadap Isoniazid. Mutasi pada gen *rpoB* juga ditemukan pada genotipe *Beijing*. Mutasi tersebut penting dalam perlawanan terhadap Rifampisin. Genotipe *Beijing* memiliki risiko resisten obat sehingga mempengaruhi kegagalan pengobatan.

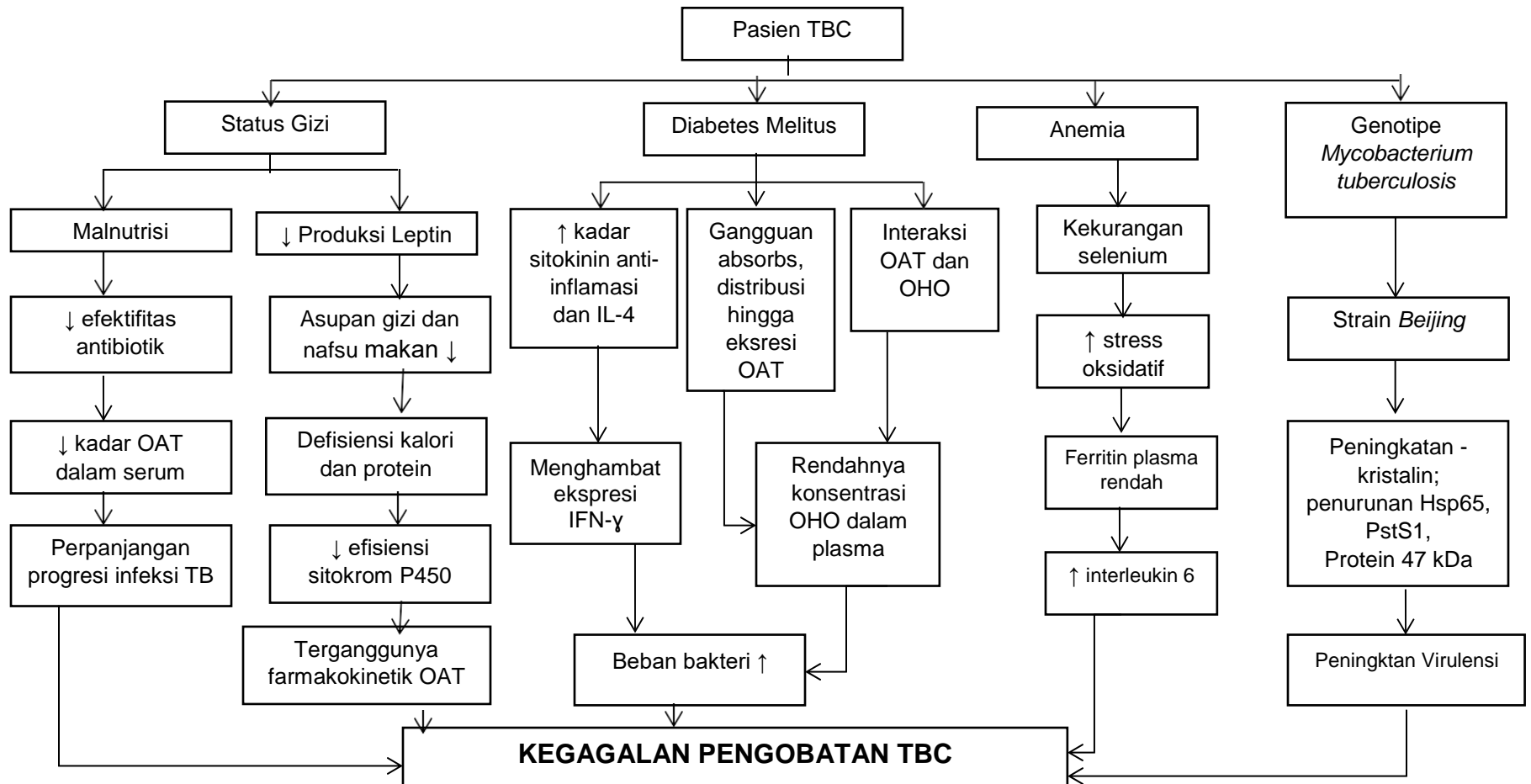
Studi in vitro telah difokuskan pada ekspresi protein, struktur lipid, dan imunogenisitas genotipe M tuberculosis yang berbeda. Dalam studi proteomik, galur Beijing menunjukkan peningkatan ekspresi homolog protein -kristalin (faktor virulensi *Mtb*) dan penurunan ekspresi protein Hsp65, transpor fosfat (Parwati, van Crevel, et al., 2010).

Strain Beijing juga menunjukkan perbedaan dalam struktur lipid yang berhubungan dengan dinding sel. Secara in

in vitro, galur Beijing menghasilkan lipid aktif secara biologis yaitu phenolic glycolipid (PGL) yang ditemukan menghambat pelepasan mediator inflamasi proinflamasi dan dikaitkan dengan infeksi mematikan pada hewan (Reed et al., 2004). Galur Beijing yang hipervirulen dapat memungkinkan penyakit itu berkembang lebih berat dan penyebaran luas dibanding dengan galur lain (T. N. Buu et al., 2009). Hipervirulensi pada galur Beijing disebabkan oleh phenolic glycolipid (PGL) dan phthiocerol dimycocerosates (DIM) yang terdapat pada dinding MTB galur Beijing. Hal ini berperan dalam interaksi dengan sistem imun (Huet et al., 2009) (Huet, 2009) yang menyebabkan penyakit lebih berat akibat gagal menginduksi limfosit Th1. (Reed, Gagneux, DeRiemer, Small, & Barry, 2007)

D. Kerangka Teori

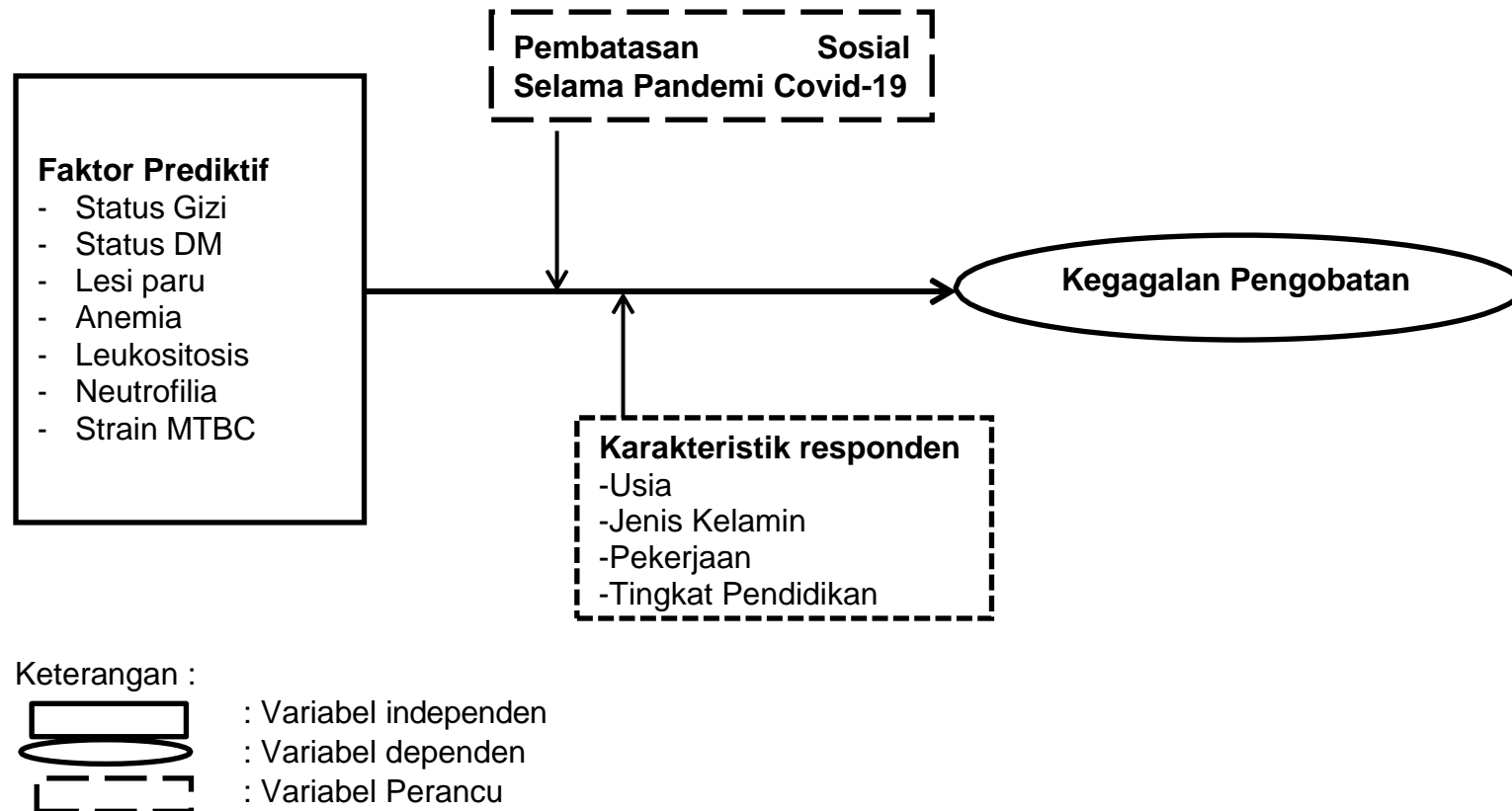
Adapun kerangka teori dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 6 berikut :



Gambar 6. Kerangka Teori

E. Kerangka Konseptual

Kerangka konseptual meliputi variable dependent, variable independent, dan variable perancu. Adapun kerangka konseptual penelitian dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Kerangka Konseptual

F. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

NO	Variabel/ Sub Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Variabel <i>dependen</i>				
	Kegagalan pengobatan	Pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama masa pengobatan;	Diukur berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium yang dimasukkan pada hasil pengobatan pasien TBC Paru dalam Kuesioner B	Gagal jika hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir bulan ke 5/6 masih positif Sembuh jika hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan menjadi negatif dan pada salah satu pemeriksaan sebelumnya (PMK No. 67 tahun 2016 tentang penanggulangan tuberculosis)	Nominal
2	Variabel <i>independen</i>				
1)	Status Gizi	Keadaan gizi pasien tuberculosis yang dihitung dengan indeks masa tubuh (IMT)	Diukur dengan mengisi pertanyaan IMT pada kuesioner A	1. Lebih jika IMT > 25-27 2. Normal jika IMT 18.5-24.9 3. Kurang jika IMT < 18.5 (Kemenkes RI, 2013)	Ordinal [^]
2)	Status DM	Hasil pemeriksaan GDS dari pasien tuberculosis	Diukur dengan pemeriksaan laboratorium di layanan kesehatan	Diabetes Melitus jika GDS > 200mg/dl Tidak DM jika GDS < 200mg/dl	Nominal

3)	Lesi pada paru	Hasil pemeriksaan Radiologi Toraks pasien tuberculosis	Diukur dengan pemeriksaan radiologi di layanan kesehatan	Lesi Jika terdapat Lesi pada hasil pemeriksaan Radiologi Tidak ada lesi jika tidak terdapat lesi pada hasil pemeriksaan Tidak di cek jika tidak dilakukan pemeriksaan Radiologi dada	Nominal
4)	Anemia	Kondisi kurangnya sel darah merah di dalam tubuh	Diukur dengan pemeriksaan darah rutin	Ya jika kadar Hb < 11 g/dl Tidak Jika Kadar Hb 11-16 g/dl	Nominal
5)	Leukositosis	Kondisi ketika sel darah putih melebihi batas normal	Diukur dengan pemeriksaan darah rutin di layanan kesehatan	Ya jika kadar leukosit tinggi (> 10 x 10 ³ uL) Tidak jika kadar leukosit I normal (4-10 x10 ³ uL)	Nominal
6)	Neutrofilia	Kondisi ketika kadar neutrophil dalam darah melebihi batas normal	Diukur dengan pemeriksaan darah rutin di layanan kesehatan	Ya jika kadar neutrophil tinggi (> 7 x 10 ³ uL) Tidak jika kadar neutrophil normal (2-7 x 10 ³ uL)	Nominal
7)	Strain Genotipe Beijing	merupakan bagian utama dari garis keturunan filogenetik <i>M. Tuberculosis</i> yang diidentifikasi dengan metode MIRU-VNTR	Pengukuran dilakukan dengan Kode numerik yang digunakan untuk mengidentifikasi strain Mtb dengan mengajukannya ke database online MIRU-VNTR _{plus} (http://www.miru-vntrplus.org/) (Kuesioner B)	Strain Beijing jika teridentifikasi Strain Beijing pada analisis melalui MIRU-VNTR _{plus} (http://www.miru-vntrplus.org). Strain non Beijing jika teridentifikasi Strain non Beijing pada analisis melalui MIRU-VNTR _{plus} (http://www.miru-vntrplus.org).	Nominal