

**HUBUNGAN AREA MUTASI GEN *rpoB* *Mycobacterium Tuberculosis* DENGAN
BACTERIAL LOAD SPUTUM DAN LUAS LESI RONTGEN DADA
PASIEN TUBERKULOSIS PARU RESISTAN OBAT
DI RSUP Dr MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



Dr. Muhammad Alif Fathur Rachman, SpPD

NIM: 04013782227002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
PULMONOLOGI DAN MEDIK KRITIS
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG**

2024

**HUBUNGAN AREA MUTASI GEN *rpoB* *Mycobacterium Tuberculosis* DENGAN BACTERIAL
LOAD SPUTUM DAN LUAS LESI RONTGEN DADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
RESISTAN OBAT DI RSUP Dr MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

MUHAMMAD ALIF FATHUR RACHMAN

Telah disetujui oleh

PEMBIMBING I



dr. Zen Ahmad, SpPD, K-PMK
NIP.196203081989101001

PEMBIMBING II



Dr.dr. Zen Hafy, S.Ag, M. Biomed
NIP.197212291998031002

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPECIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP : 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Alif Fathur Rachman

NIM : 04013782227002

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam – Pulmonologi dan Medik Kritis

Menyatakan bahwa naskah disertasi kami dengan judul:

”HUBUNGAN AREA MUTASI GEN *rpoB* *Mycobacterium Tuberculosis* DENGAN *BACTERIAL LOAD* SPUTUM DAN LUAS LESI RONTGEN DADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU RESISTAN OBAT DI RSUP Dr MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG”

Penulis: Muhammad Alif Fathur Rachman

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiat.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, Desember 2024

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Alif Fathur Rachman

Abstrak

HUBUNGAN AREA MUTASI GEN *rpoB* *Mycobacterium Tuberculosis* DENGAN BACTERIAL LOAD SPUTUM DAN LUAS LESI RONTGEN DADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU RESISTAN OBAT DI RSUP Dr MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Alif Fathur Rachman¹, Zen Ahmad¹, Zen Hafy²

¹Divisi Pulmonologi dan Medik kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP Dr Moh Hoesin Palembang

²Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Mutasi pada gen *rpoB*, yang mengkode subunit β -RNA-polimerase, terjadi di area 81-bp yang disebut *Rifampicin Resistant Determining Region* (RRDR) dalam kodon 507 hingga 533, area titik mutasi ini digunakan untuk mengidentifikasi dengan cepat isolat yang resistan terhadap rifampisin. Mutasi area gen *rpoB* pada MTb, selain memiliki perubahan sifat fenotip yang menyebabkan resistansi terhadap mekanisme aksi dari obat rifampisin. Ternyata juga terjadi perubahan sifat fenotip pada struktur dinding sel MTb. Menurunnya struktur sulfoglikolipid, meningkatnya struktur LAM, dan semakin tebal lapisan asam mikolat, menjadikan MTb mutan *rpoB* memiliki peningkatan kemampuan untuk menghindari sistem imun manusia. Sehingga MTb mampu bertahan hidup dan berkembang biak, yang dapat menyebabkan tingkat virulensi yang lebih tinggi. Perubahan sifat fenotip ini telah banyak dilakukan oleh beberapa penelitian secara *in vitro*. Namun, belum ada penelitian terpublikasi yang menilai hubungan tersebut secara klinis, hal tersebut menjadi dasar pemikiran penelitian.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik potong lintang. Menggunakan teknik *total sampling*, mengambil semua pasien pada populasi penelitian yang memenuhi kriteria penyertaan dan penolakan selama periode 2014-2023 di RSUP dr Moh Hoesin Palembang. Data kemudian di analisis secara bivariat dan multivariat menggunakan program SPSS.

Hasil: 315 sampel yang di kumpulkan melalui data rekam medik dan SITB. Didapatkan hubungan yang signifikan antara area mutasi gen *rpoB* tertentu dengan indeks BTA sputum pada area mutasi probe D ($p=0.003$, PR 1.6) dan probe E ($p=0.001$, PR 0.6). Didapatkan hubungan yang signifikan antara area mutasi gen *rpoB* tertentu dengan indeks *ct* pada area mutasi probe D ($p=0.001$, PR 1.4) dan probe E ($p=0.001$, PR 0.75). Didapatkan hubungan yang signifikan antara area mutasi gen *rpoB* tertentu dengan luas lesi rontgen dada pada area mutasi probe B ($p=0.039$, PR 1.6).

Simpulan: Ada hubungan antara area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang. Area mutasi gen *rpoB* tersebut yaitu, area probe D dan E terhadap indeks BTA tinggi dan indeks *ct* tinggi. Serta, area probe B terhadap lesi luas rontgen dada.

Kata Kunci: tuberkulosis, resistan obat, *rpoB*, *bacterial load*, luas lesi

Abstract

RELATIONSHIP OF THE MUTATION AREA OF THE *rpoB* GENE of *Mycobacterium Tuberculosis* WITH SPUTUM BACTERIAL LOAD AND CHEST X-RAY LESION WIDTH IN DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS AT Dr. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL, PALEMBANG

Alif Fathur Rachman¹, Zen Ahmad¹, Zen Hafy²

¹Pulmonology and Critical Medicine Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty Sriwijaya University / RSUP Dr Moh Hoesin Palembang

²Biomedical Division, Medical Faculty Sriwijaya University

Background: Mutations in the *rpoB* gene, which encodes the β -RNA-polymerase subunit, occur in an 81-bp area called the Rifampicin Resistant Determining Region (RRDR) in codons 507 to 533. This point mutation area is used to rapidly identify rifampicin-resistant isolates. Mutations in the *rpoB* gene area in MTb, in addition to having changes in phenotypic properties that cause resistance to the mechanism of action of the drug rifampicin. It turns out that there are also changes in the phenotypic properties of the MTb cell wall structure. The decrease in sulfoglycolipid structure, the increase in LAM structure, and the thicker mycolic acid layer make *rpoB* mutant MTb have an increased ability to avoid the human immune system. Thus, MTb is able to survive and proliferate, which can lead to higher virulence levels. This change in phenotypic properties has been carried out by several studies in vitro. However, no published studies have assessed the relationship clinically.

Method: This study was a cross-sectional analytical observational study. Using a total sampling technique, all patients in the study population who met the inclusion and exclusion criteria during the period 2014-2023 at Dr Moh Hoesin Hospital Palembang were taken. Data were analysed bivariately and multivariately using SPSS.

Result: 315 samples were collected through medical records and SITB data. There was a significant association between the mutation area of specific *rpoB* gene and sputum BTA index in the mutation area of probe D ($p=0.003$, PR 1.6) and probe E ($p=0.001$, PR 0.6). There was a significant association between specific *rpoB* gene mutation area and ct index in mutation area of probe D ($p=0.001$, PR 1.4) and probe E ($p=0.001$, PR 0.75). There was a significant association between specific *rpoB* gene mutation area and chest X-ray lesion area in the mutation area of probe B ($p=0.039$, PR 1.6).

Conclusion: There is a relationship between certain MTb *rpoB* gene mutation areas with sputum bacterial load and chest X-ray lesion width area in drug-resistant pulmonary TB patients at RSMH Palembang. The *rpoB* gene mutation areas are probe areas D and E with high BTA index and high ct index. And, probe area B on chest X-ray lesion area.

Key Word: Tuberculosis, Drug-Resistant, *rpoB*, Bacterial load, Lesion width

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
ABSTRAK	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR SINGKATAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan umum	4
1.4.2 Tujuan khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Akademik	5
1.5.2 Klinis	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tuberkulosis	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Klasifikasi.....	6
2.1.4 <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	7
2.1.5 Patogenesis	11
2.1.6 Manifestasi klinis	13
2.1.7 Alur diagnosis.....	14
2.1.8 Penatalaksanaan.....	16
2.1.9 Evaluasi dan hasil pengobatan	16
2.2 Pemeriksaan mutasi gen <i>rpoB</i> dengan PCR	17
2.3 Pengaruh mutasi gen <i>rpoB</i> terhadap resistansi rifampisin	21
2.4 Pengaruh mutasi gen <i>rpoB</i> terhadap perubahan struktur MTb	24
2.5 Kerangka Teori	32
2.6 Kerangka Konsep	33
BAB III. METODE PENELITIAN	34
3.1 Desain Penelitian	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.3 Populasi Penelitian	34
3.4 Sampel Penelitian	35
3.4.1 Kriteria Pemilihan Sampel	35

3.4.2 Teknik Pengambilan Sampel	35
3.5 Variabel Penelitian	35
3.6 Batasan Operasional	35
3.7 Cara Kerja	39
3.8 Alur Kerja	39
3.9 Izin Penelitian	39
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	40
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	40
4.2 Perbandingan <i>Bacterial Load</i> Sputum dan Luas Lesi Rontgen Dada Terhadap Area Mutasi Gen <i>rpoB</i>	43
4.3 Hubungan Area Mutasi Gen <i>rpoB</i> dengan <i>Bacterial Load</i> Sputum dan Luas Lesi Rontgen Dada	44
4.4 Hubungan Faktor Perancu dengan <i>Bacterial Load</i> Sputum dan Luas Lesi Rontgen Dada	46
BAB V. PEMBAHASAN.....	50
5.1 Analisis Karakteristik Subjek Penelitian	50
5.2 Analisis Karakteristik Area Mutasi Gen <i>rpoB</i>	51
5.3 Analisis Hubungan Area Mutasi Gen <i>rpoB</i> dengan <i>Bacterial Load</i> Sputum dan Luas Lesi Rontgen Dada	53
5.4 Analisis Faktor Perancu Area Mutasi Gen <i>rpoB</i> dengan <i>Bacterial Load</i> Sputum dan Luas Lesi Rontgen Dada	55
5.5 Keterbatasan Penelitian	57
BAB VI. SIMPULAN.....	61
6.1 Simpulan	61
6.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ATS	: <i>American Thoracic Society</i>
bp	: <i>base pair</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BTA	: Bakteri Tahan Asam
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
HIV	: <i>Human Deficiency Virus</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
MDR	: <i>Multi Drugs Reistant Tuberculosis</i>
MGIT	: <i>Mycobacterium Growth Indicator Tube</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
MTb	: <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RIF	: Rifampisin
RSMH	: RSUP Dr. Mohammad Hoesin
RRDR	: <i>Rifampicin resistant detection region</i>
TB	: Tuberkulosis
TB-RO	: Tuberkulosis Resistan Obat
TB-SO	: Tuberkulosis Sensitif Obat
TCM	: Tes cepat molekular
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XDR	: <i>Extensively Drug Resistance</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi tuberkulosis berdasarkan uji resistansi obat TB	7
Tabel 2. Klasifikasi hasil akhir pengobatan TB-RO	16
Tabel 3. Karakteristik umum subjek penelitian	41
Tabel 4. Karakteristik Area Mutasi gen <i>rpoB</i>	42
Tabel 5. Karakteristik pola resistansi MTb	43
Tabel 6. Perbandingan <i>bacterial load</i> dan luas lesi rontgen dada terhadap area mutasi gen <i>rpoB</i>	45
Tabel 7. Hubungan area mutasi gen <i>rpoB</i> dan kategori indeks BTA.	46
Tabel 8. Hubungan area mutasi gen <i>rpoB</i> dan kategori indeks <i>Ct</i>	46
Tabel 9. Hubungan area mutasi gen <i>rpoB</i> dan luas lesi rontgen dada.	46
Tabel 10. Hubungan faktor perancu dengan kategori indeks BTA.	47
Tabel 11. Hubungan faktor perancu dengan kategori indeks <i>Ct</i>	48
Tabel 12. Hubungan faktor perancu dengan kategori luas lesi rontgen dada	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bentuk longitudinal MTb.....	8
Gambar 2. Skema dinding bakteri MTb	9
Gambar 3. Kromosom sirkular MTb	10
Gambar 4. Alur diagnosis tuberkulosis sensitif dan resistan obat	15
Gambar 5. Target sekuens gen <i>rpoB</i> dan teknologi probe/ <i>molecular beacon</i>	19
Gambar 6. Contoh Hasil MTB DETECTED; Rif Resistance DETECTED.	20
Gambar 7. Gambaran mutasi pada gen <i>rpoB</i> MTb	22
Gambar 8. Mekanisme terjadinya resistansi RIF.....	22
Gambar 9. Struktur kompleks dinding MTb.....	25
Gambar 10. Kemiripan manosa MTb dengan sel <i>host</i>	26
Gambar 11. Perubahan komponen dinding sel MTb berbagai tahap infeksi.....	27
Gambar 12. Mekanisme pensinyalan kompleks glikolipid MTb dan reseptor	31

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) adalah keadaan dimana kuman TB sudah kebal sehingga tidak dapat lagi dibunuh oleh obat anti tuberkulosis. Berdasarkan uji kepekaan obat anti tuberkulosis (OAT), resistansi *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari TB yang resistan terhadap isoniazid (TB-HR), TB resistan rifampisin (TB-RR), TB *multidrug resistance* (TB-MDR), TB yang resistan terhadap rifampisin dan semua fluorokuinolon (TB pre-XDR) dan TB yang resistan terhadap rifampisin, ditambah fluorokuinolon, ditambah setidaknya satu obat bedaquiline dan atau linezolid atau injeksi lini 2 lainnya (TB-XDR). *Global TB Report* tahun 2022, terdapat estimasi 450.000 kasus TB-RO di dunia dan hanya 161.000 yang mendapatkan pengobatan. Di Indonesia, didapatkan estimasi 28.000 TB-RO, hanya 8.268 yang ternotifikasi dan 5.082 kasus telah memulai terapi.^{1,2} Resistansi terhadap dua atau lebih obat disebabkan oleh mutasi berurutan pada gen MTb yang berbeda. Rejimen yang tidak sesuai, penggunaan dosis yang tidak tepat dari yang direkomendasikan, kualitas obat buruk dan kepatuhan pengobatan yang buruk juga terkait dengan munculnya resistansi obat.³

Rifampisin (RIF) merupakan obat lini pertama yang penting pada tatalaksana TB dengan aksi bakterisidal yang tinggi, sehingga dapat memperpendek lamanya pengobatan TB. Mutasi pada gen *rpoB*, yang mengkode subunit β -RNA-polimerase, telah terbukti terkait dengan fenotipe resistan rifampisin pada berbagai populasi. Mutasi gen *rpoB* terjadi di area 81-bp (*base pair*) yang disebut *Rifampicin Resistant Determining Region* (RRDR), area titik mutasi ini digunakan untuk mengidentifikasi dengan cepat isolat yang resistan terhadap rifampisin.⁴ Kompilasi data yang tersedia dari banyak penelitian menunjukkan bahwa isolat MTb rifampisin resistan dari berbagai wilayah geografis memiliki 87 mutasi titik yang berbeda atau insersi dan delesi yang terletak pada RRDR inti 81-bp dari kodon *rpoB* kodon 507 hingga 533

yang mengkodekan 27 asam amino.⁵ Mutasi yang berbeda di area ini dapat menyebabkan tingkat resistansi obat yang berbeda. Misalnya, mutasi pada kodon 518, 516, 511, dan 522 hanya menghasilkan resistansi obat tingkat rendah. Mutasi area gen *rpoB* pada MTb, selain memiliki perubahan sifat fenotip yang menyebabkan resistansi terhadap mekanisme aksi dari obat rifampisin. Ternyata juga terjadi perubahan sifat fenotip pada struktur dinding sel MTb menjadikan MTb mutan *rpoB* memiliki peningkatan kemampuan untuk menghindari sistem imun manusia. Sehingga MTb mampu bertahan hidup dan berkembang biak, yang dapat menyebabkan tingkat virulensi yang lebih tinggi.⁶

Metode *GeneXpert MTB/RIF assay* berdasarkan mutasi gen *rpoB* untuk mendeteksi TB-RO telah secara akurat dan cepat disetujui oleh WHO (*World Health Organization*). Uji *GeneXpert MTB/RIF* menggunakan teknologi sinyal molekuler untuk mendeteksi sekuens DNA yang di amplifikasi. Lima probe hibridisasi asam nukleat yang berbeda berlabel A, B, C, D, dan E digunakan dalam reaksi multipleks yang sama di mana setiap probe saling melengkapi dengan sekuens target yang berbeda dalam gen *rpoB* MTb. Secara keseluruhan, probe yang tumpang tindih ini menjangkau seluruh wilayah inti 81-bp gen *rpoB*. Ketika berhadapan dengan area gen *rpoB* yang mutasi, probe tidak mampu melengkapi sekuens target nya. Mutasi yang paling umum yang menyebabkan TB-RO adalah di area probe E (kodon 529-533) sekitar 62,5%, sisanya di area probe A (kodon 507-511), probe B (kodon 512-518), dan probe C (kodon 519-523), dan area probe D (kodon 524-528).⁷

Bacterial load adalah jumlah bakteri yang dapat di ukur dari area terinfeksi. Jumlah bakteri pada sputum dari hasil pemeriksaan mikroskopis MTb di interpretasikan dengan skala penilaian IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*).⁸ Luas rontgen pada pasien TB di interpretasikan dengan menggunakan kriteria ATS (*American Thoracic Society*) terbagi menjadi lesi ringan, lesi sedang dan lesi luas. Miyuki et al di RSMH Palembang tahun 2020, melaporkan perbandingan rontgen dada antara pasien TB sensitif dan resistan obat didapatkan perbedaan luas lesi rontgen dada 89,8% dan 72,4%.⁹ Aziza et al,

melaporkan perbandingan rontgen dada antara pasien TB sensitif dan resistan obat didapatkan perbedaan signifikan terutama untuk adanya nodul dan luas lesi.¹⁰ Jumlah MTb yang semakin banyak akan memberikan efek kerusakan parenkim paru yang lebih luas. Deepandra et al, melaporkan gambaran rontgen dada yang lebih banyak infiltrat dan kavitas pada pasien TB dengan BTA positif daripada pasien TB dengan BTA negatif.¹¹ Behzadmehr et al, melaporkan bahwa jumlah kavitas semakin bertambah seiring dengan jumlah bakteri pada pasien TB sensitif obat.¹²

Perubahan sifat fenotip dinding sel MTb pada TB-RO telah banyak dilakukan oleh beberapa penelitian secara *in vitro*, namun belum ada penelitian terpublikasi yang menilai hubungan antara area mutasi gen *rpoB* MTb dengan klinis dari *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada, hal tersebut menjadi dasar pemikiran penelitian ini. Atas dasar yang diuraikan di atas, peneliti ingin melakukan studi analitik observasional tentang area tertentu dari mutasi gen *rpoB* MTb dengan metode *GeneXpert MTB/RIF assay* dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.

1.2 Perumusan masalah

Pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang, apakah ada hubungan antara mutasi area gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada?

1.3 Hipotesis penelitian

H0: Tidak ada hubungan antara area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.

H1: Ada hubungan antara area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi area mutasi gen *rpoB* MTb pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang
2. Menilai *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.
3. Menilai risiko absolut area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.
4. Menganalisis perbandingan antara area mutasi gen *rpoB* MTb tertentu dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat akademis

1. Penelitian ini menjadi sumbangan ilmiah mengenai identifikasi area mutasi gen *rpoB* MTb pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.
2. Penelitian ini dapat menjadi informasi awal untuk dipakai pada penelitian selanjutnya khususnya untuk mengetahui sifat klinis tertentu dari subtipe area mutasi gen *rpoB* MTb.

1.5.2 Manfaat terapan/klinis

1. Memberikan informasi area tertentu dari mutasi gen *rpoB* MTb yang berhubungan dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.
2. Memberikan informasi bersifat praktis untuk menjadi pertimbangan dalam meningkatkan kualitas manajemen TB-RO berdasarkan subtype tertentu dari area mutasi gen *rpoB* MTb yang berhubungan dengan *bacterial load* sputum dan luas lesi rontgen dada pada pasien TB paru resistan obat di RSMH Palembang.
3. Menjadi salah satu dasar pengembangan model prediksi serta rejimen baru untuk pengobatan TB paru resistan obat yang dapat meningkatkan angka keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. Geneva; 2022.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis penatalaksanaan tuberkulosis resisten obat. Jakarta; 2020.
3. Piubello A, Ait-khaled N, Caminero J, Chiang C-Y, Dlodlo R, Fujiwara PI, et al. Field guide for the management of drug-resistant tuberculosis. 2018. 102 p.
4. Ma X, Wang H, Deng Y, Liu Z, Xu Y, Pan X, et al. rpoB gene mutations and molecular characterization of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Shandong Province, China. *J Clin Microbiol*. 2006;44(9): 3409–12.
5. Yue J, Zeng EL, Xie JP, Li Y, Liang L, Wang HH. Molecular mutations of rpoB gene of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from China. *Acta Genet Sin*. 2004;31(12): 1332–6.
6. Su F, Cao L, Ren X, Hu J, Wang X, Fu Y, et al. RpoB Gene Mutation Characteristics of Rifampicin-resistant Tuberculosis in Anqing, China. *Jundishapur J Microbiol*. 2022;15(9).
7. Akalu GT, Tessema B, Petros B. High proportion of RR-TB and mutations conferring RR outside of the RRDR of the rpoB gene detected in GeneXpert MTB/RIF assay positive pulmonary tuberculosis cases, in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(12 December): 1–18.
8. Kemenkes. Petunjuk teknis pemeriksaan mikroskopis tuberkulosis. 2023;
9. Miyuki S, Ahmad Z, Yusri M, Bahar E. Comparison of Chest X-Ray Assesment in MDR to DS Tuberculosis Patients. *Biosci Med J Biomed Transl Res*. 2021; 135–43.
10. Ghanie A, Raja M, Arifin M, Nurwidya F. Chest X-Ray Findings COMparison between Multi-drug-resistant Tuberculosis and Drug-sensitive Tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med*. 2018;9(1): 42–6.
11. Rai D, Ravi K, Kumar S, Thakur S, Karmakar S. Radiological difference between new sputum-positive and sputum-negative pulmonary tuberculosis. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(9): 2810–3.
12. Behzadmehr R, Nejadkehkha E. Sputum Smear Positivity Grade and Chest X-Ray Findings in Tuberculosis: a Cross-Sectional Study. *Russ J Infect Immun*. 2022;12(3): 551–5.
13. Amin Z. Pengobatan tuberkulosis mutakhir. 6th ed. Siti S, editor. Jakarta Indonesia: Interna Publishing; 2014. 873–881 p.
14. WHO. Global Tuberculosis Report 2023. 2023.
15. WHO. WHO: operational handbook on tuberculosis [Internet]. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 2022. 264 p.
16. Gagneux S. Strain Variation in the Mycobacterium tuberculosis Complex: Its Role in Biology, Epidemiology and Control. Vol. 1019, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
17. Collins CH, Grange JM. MYCOBACTERIA. In: Caballero BBT-E of FS and

- N (Second E, editor. Oxford: Academic Press; 2003. p. 4067–72.
18. Yadon AN, Maharaj K, Adamson JH, Lai Y-P, Sacchetti JC, Ioerger TR, et al. A comprehensive characterization of PncA polymorphisms that confer resistance to pyrazinamide. *Nat Commun.* 2017;8(1): 588.
 19. Ei PW, Aung WW, Lee JS, Choi GE, Chang CL. Molecular strain typing of Mycobacterium tuberculosis: A review of frequently used methods. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11): 1673–83.
 20. Nguy S, K'ung Z. Drug-resistant Tuberculosis: Causes, Diagnosis and Treatments [Internet]. Nova Science Publishers; 2010. (Nova biomedical).
 21. Griffin R. Addressing the Threat of Drug-Resistant Tuberculosis: A Realistic Assessment of the Challenge: Workshop Summary. Washington (DC): National Academic Press; 2009.
 22. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Surat-Edaran-Perubahan-Alur-Diagnosis-dan-Pengobatan-TB-di-Indonesia.
 23. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis tatalaksana tuberkulosis di Indonesia. 2020.
 24. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Technical Instructions for TB Examination Using Molecular Rapid Test. *Kementeri Kesehatan RI.* 2017; 1–170.
 25. Papaventsis D. A retrospective evaluation study of diagnostic accuracy of Xpert ® MTB / RIF assay , used for detection of Mycobacterium tuberculosis in Greece. 2016;(December).
 26. Singh UB, Pandey P, Mehta G, Bhatnagar AK, Mohan A, Goyal V, et al. Genotypic, phenotypic and clinical validation of genexpert in extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis in India. *PLoS One.* 2016;11(2): 1–16.
 27. Bhujju S, Fonseca L de S, Marsico AG, de Oliveira Vieira GB, Sobral LF, Stehr M, et al. Mycobacterium tuberculosis isolates from Rio de Janeiro reveal unusually low correlation between pyrazinamide resistance and mutations in the pncA gene. *Infect Genet Evol.* 2013;19: 1–6.
 28. Xu G, Liu H, Jia X, Wang X, Xu P. Mechanisms and detection methods of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. *Tuberculosis.* 2021;128(December 2020).
 29. Das R, Singh AV, Katoch K, Katoch VM, Chauhan DS. Mutations in rpo B gene and their association with Rifampicin-resistance levels in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. 2016;7(4): 107–11.
 30. Garcia-vilanova A, Chan J, Torrelles JB. Underestimated Manipulative Roles of Mycobacterium tuberculosis Cell Envelope Glycolipids During Infection. 2019;10(December).
 31. Gong Y, Wang J. Polysaccharides and glycolipids of Mycobacterium tuberculosis and their induced immune responses. 2023;(February): 1–17.
 32. Nivedita L, Shah RR, Layre E, Young D, Ford C, Murray MB, et al. Rifampin Resistance Mutations Are Associated with Broad Chemical Remodeling of Mycobacterium tuberculosis Citation Rifampin Resistance Mutations Are

- Associated with Broad Chemical Remodeling of Mycobacterium tuberculosis * □. 2016;
33. Correia-neves M, Källenius G. Immunological hyporesponsiveness in tuberculosis : The role of mycobacterial glycolipids. 2022;(December): 1–20.
 34. Ahmad Z, Fathurrachman A, Andriani L, Pasaribu R, Chalik N, Rasyid A, et al. RESISTANCE PATTERNS OF DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AT DR . MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG. *J RSMH*. 2022; 2–9.
 35. Yuwono A, Id S, Id CP, Santoso P, Lestari BW. Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia : A retrospective cohort study. 2021; 1–13.
 36. Wen, Yufeng, Zhang, Zhiping, Li, Xianxiang, et al. Treatment Outcomes and Factors Affecting Unsuccessful Outcome Among New Pulmonary Smear Positive and Negative Tuberculosis Patients in Anqing, China : A Retrospective Study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(104): 1–12.
 37. Chang SW, Pan WS, Lozano Beltran D, Oleyda Baldelomar L, Solano MA, Tuero I, et al. Gut hormones, appetite suppression and cachexia in patients with pulmonary TB. *PLoS One*. 2013;8(1): e54564.
 38. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5): 442–9.
 39. Price CL, Hassi HOS AI, English NR, Blakemore AIF, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B): 1806–15.
 40. Kusumaningrum D, Mertaniasih NM, Soedarsono S. The performance of A rpoB gene mutation linked to A resistant to rifampicin mycobacterium tuberculosis isolate from an Indonesian referral hospital. *Indian J Tuberc*. 2024;
 41. Uddin MKM, Rahman A, Ather MF, Ahmed T, Rahman SMM, Ahmed S, et al. Distribution and frequency of rpoB mutations detected by xpert MTB/RIF assay among beijing and non-beijing rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Bangladesh. *Infect Drug Resist*. 2020;13: 789–97.
 42. Sailo CV, Lalremruata R, Sanga Z, Fela V, Kharkongor F, Chhakchhuak Z, et al. Distribution and frequency of common mutations in rpoB gene of Mycobacterium tuberculosis detected by Xpert MTB/RIF and identification of residential areas of rifampicin resistant-TB cases: A first retrospective study from Mizoram, Northeast India. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2022;29(November): 100342.
 43. Nimmo C, Millard J, Faulkner V, Monteserin J, Pugh H, Johnson EO, et al. Evolution of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the genomic era. 2022;(October): 1–12.
 44. Lisdawati V, Puspendari N, Rif'ati L, Soekarno T, Melatiwati M, Syamsidar K, et al. Molecular epidemiology study of Mycobacterium tuberculosis and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia. *BMC Infect Dis*.

- 2015;15(1): 1–8.
45. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Thanh L, et al. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City : a retrospective study. 2020; 1–10.
 46. Pangestu FR, Soleha TU, Oktarlina RZ. THE CORRELATION BETWEEN ACID FAST BACILLI SPUTUM EXAMINATION AND CHEST RADIOLOGY IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AT RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR . 2021; 1218–27.
 47. Dholakia YN, D’souza DTB, Tolani MP, Chatterjee A, Mistry NF. Chest X-rays and associated clinical parameters in pulmonary tuberculosis cases from the National Tuberculosis Programme, Mumbai. *Infect Dis Rep*. 2012;4(1): 30–4.
 48. Doustdar F, Khosravi AD, Farnia P, Bahrmand AR, Masjedi MR, Velayati AA. Mutations in rpoB gene and genotypes of rifampin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Iran. *Tanaffos*. 2008;7(2): 11–7.
 49. Lin H, Fan Y, Wieser A, Zhang J, Regel I, Nieß H, et al. Albumin might attenuate bacteria-induced damage on kupffer cells for patients with chronic liver disease. *Cells*. 2021;10(9).
 50. İliaz S. The Clinical Importance of Complete Blood Count Parameters in Tuberculosis as Biomarkers. *J İzmir Chest Hosp*. 2022;36(2): 106–12.
 51. Kassa GM, Merid MW, Muluneh AG, Fentie DT. Sputum smear grading and associated factors among bacteriologically confirmed pulmonary drug-resistant tuberculosis patients in Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1): 1–7.
 52. Devi R, Jie L, Yan T, Pei P, Hassan L, Ismail R, et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex : A review on genetic diversity , pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res*. 2021;246(June 2020): 126674.
 53. Bakesiima R, Olweny F, Id PL, Katamba A, Joloba M. Comparison of Xpert Tb Ct Value N Microscopy Uganda University. *Eur Respir J*. 2019; 1–11.
 54. Liu R, Shu W, Song Y, Liu Y, Ma L, Gao M. Use of Serum Albumin Level as a Predictive Marker of Clinical Outcomes for Active Tuberculosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2020;50(5): 681–6.