

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Hingga saat ini, tuberkulosis masih menjadi penyakit infeksi menular yang paling berbahaya di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 2019 sebanyak 1,4 juta orang meninggal karena TB termasuk 208.000 orang yang positif HIV. Sekitar 10 juta orang terinfeksi TB pada tahun 2019 diantaranya 56% pria, 32% wanita, 12% anak-anak (umur <15 tahun) dan 8,2% orang dengan positif HIV (WHO, 2020).

Setiap tahun, 10 juta orang terserang tuberkulosis (TBC). Meskipun merupakan penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan, 1,5 juta orang meninggal karena TB setiap tahun, menjadikannya sebagai pembunuh infeksius teratas di dunia. Pengobatan TB tidak terlepas dari masalah *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB) yaitu suatu keadaan ketika pasien tuberkulosis tidak dapat diobati dengan regimen obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama karena sudah terjadi resistensi terhadap rifampisin dan isoniazid tanpa atau dengan disertai resistensi terhadap OAT lainnya. Pada tahun 2019, di seluruh dunia sekitar 465.000 orang yang terinfeksi TB resisten terhadap obat dan kurang dari 40% yang dapat melakukan pengobatan (WHO, 2020).

WHO memperkirakan ada 23.000 kasus MDR/RR di Indonesia. Pada tahun 2017 kasus TB yang tercatat di program ada sejumlah 442.000 kasus yang mana dari kasus tersebut diperkirakan ada 8.600-15.000 MDR/RR TB, (perkiraan 2,4% dari kasus baru dan 13% dari pasien TB yang diobati sebelumnya), tetapi cakupan yang diobati baru sekitar 27,36% (Kemenkes RI, 2019).

Berdasarkan Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia, secara umum terjadi kenaikan kasus tuberkulosis di Lampung dari tahun 2018-2019 pada jumlah kasus TB laki-laki dari 9.027 menjadi 9.170 dan jumlah kasus TB perempuan dari 6.543 menjadi 6.790. Dapat disimpulkan bahwa kasus TB

masih menjadi perhatian khusus dalam pengendalian penyakit (Dinkes Lampung, 2019).

Program kontrol pengobatan tuberkulosis DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse Chemotherapy*) terkendala akibat merebaknya TB yang bersifat resisten terhadap OAT, terutama *multidrug-resistance* tuberkulosis yang didefinisikan sebagai resisten terhadap isoniazid dan rifampisin. Kekebalan obat ganda ini dalam pengobatan tuberkulosis (TB) menjadi masalah masyarakat di sejumlah negara dan merupakan hambatan terhadap program pengendalian TB secara global (Soedarsono, 2010).

Sekitar 96% isolat *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap rifampisin. Penyebabnya adalah mutasi pada daerah yang disebut “hot-spot region” dari daerah inti 81-bp (*Rifampicin Resistance-Determining Region* atau RRDR) dari rentang kodon 507-533 gen *rpoβ* (Irianti, dkk, 2016).

Monoresisten adalah resistensi terhadap 1 obat lini pertama saja (WHO, 2016). Hampir semua strain resisten rifampisin juga resisten obat lain, khususnya isoniazid. Hal ini adalah alasan mengapa resistensi rifampisin dianggap sebagai *surrogate marker* untuk MDR-TB (Irianti, dkk, 2016).

Karakteristik penting dari rifampisin yaitu dapat melawan secara aktif pertumbuhan basil *Mycobacterium tuberculosis* dan memperlambat metabolisme basil. Mekanisme rifampisin adalah menghambat sintesis RNA *Mycobacterium tuberculosis* dengan cara mengikat sub unit β RNA polimerase. Jika terjadi perubahan asam amino penyusun protein yang mengkode sub unit β RNA polimerase, maka akan mengakibatkan terjadinya perubahan konformasi ikatan obat rifampisin yang dapat mempengaruhi afinitasnya. Hal ini akan menyebabkan proses transkripsi masih dapat berlangsung karena kerja rifampisin menjadi tidak optimal, sehingga *Mycobacterium tuberculosis* menjadi resisten (Silva dan Palomina, 2011).

Menurut penelitian Wijaya (2013) amplifikasi fragmen gen *rpoβ* menunjukkan adanya perubahan nukleotida yang menyebabkan terjadinya perubahan asam amino pada gen *rpoβ* isolat P10 dibandingkan dengan gen *rpoβ* *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv sebagai *wildtype*. Hal ini menunjukkan bahwa mutasi yang terjadi adalah *missense mutation*. Pada

kodon 526, terjadi perubahan nukleotida kedua yaitu dari CAC menjadi CTC. Mutasi tersebut menyebabkan terjadinya perubahan asam amino dari histidin yang bersifat polar menjadi leusin yang bersifat nonpolar. Menurut penelitian Cita dan Putri (2013) terjadi perubahan asam amino pada protein RNAP sub unit β di daerah 81-bp-hot-spot *M. tuberculosis* pada kodon 531 yakni berubahnya asam amino serin menjadi leusin.

Teknik PCR digunakan untuk mendeteksi resistensi terhadap obat melalui perubahan region DNA penyandi protein berkaitan dengan sasaran kerja obat. PCR adalah teknik amplifikasi segmen DNA secara *in vitro* dengan primer khas terhadap sasaran DNA sebagai model atau contoh pembentuk (*template*) secara bersamaan, sehingga salinan sasaran DNA meningkat secara berpangkat 2^n DNA (Notopuro, PB, dkk, 2010). Hasil amplifikasi PCR selanjutnya disekuensing dan sekuen nukleotida dibandingkan dengan gen *rpo β* *Mycobacterium tuberculosis* (Pratiwi, MA, dkk, 2015).

Mutasi-mutasi yang terjadi menyebabkan perubahan asam amino yang dapat menghilangkan aktivitas pengikatan RIF pada RNA polimerase. Hilangnya aktivitas pengikatan ini akan menyebabkan resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Yowani, SC dan Wirajana, IN, 2014).

Berdasarkan yang telah diuraikan penulis tertarik melakukan penelitian berupa studi pustaka untuk melihat variasi kodon pada gen *rpo β* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini: “Bagaimana variasi kodon pada gen *rpo β* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui variasi kodon pada gen *rpo β* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui prevalensi dan adanya gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi terhadap rifampisin berdasarkan pemeriksaan molekuler PCR
- b. Mengetahui perubahan asam amino yang terjadi pada gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi
- c. Mengetahui frekuensi mutasi kodon gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan di bidang Bakteriologi dan Biologi Molekuler mengenai variasi kodon pada gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin.

2. Manfaat Aplikatif

Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti khususnya tentang variasi kodon pada gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin dalam bidang bakteriologi dan biologi molekuler serta untuk menambah wawasan dalam rangka pengembangan diri dan sebagai syarat dalam menyelesaikan studi di Politeknik Kesehatan Tanjungkarang. Adapun Peraturan Menteri Kesehatan RI no. 67 Pasal 26 Tahun 2016 tentang penanggulangan tuberkulosis dilakukan penelitian tentang gen mutasi TB dalam rangka mendukung penyelenggaraan penanggulangan TB yang berbasis bukti dan perbaikan dalam pelaksanaannya, dilakukan penelitian dan riset operasional, sehingga menambah bahan referensi dan informasi serta mengendalikan berkembangnya bakteri yang resisten dalam melakukan penelitian yang berkaitan dengan variasi kodon pada gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin maupun mengembangkan dengan variabel-variabel lain.

E. Ruang Lingkup

Bidang kajian pada penelitian ini adalah Bakteriologi dan Biologi Molekuler. Jenis penelitian yang digunakan adalah studi pustaka. Dalam hal ini, fokus dalam penelitian ini adalah tentang resisten rifampisin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* maka ruang lingkup dalam penelitian dengan studi pustaka ini adalah variasi kodon pada gen *rpoβ* (*Rna Polymerase Sub Unit β*) yang bermutasi pada *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin.