

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan yang sangat penting dan serius di seluruh dunia serta merupakan penyakit yang menyebabkan kedaruratan global (*Global Emergency*). Hal ini dikarenakan kurang lebih sepertiga penduduk dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Secara global, diperkirakan 10 juta jiwa menderita tuberkulosis tahun 2019 dengan tingkat kematian sekitar 1,2 juta jiwa pada *strain* dengan HIV-negatif dan sekitar 208.000 jiwa kematian pada *strain* dengan HIV-positif (WHO, 2020).

Indonesia menjadi negara dengan prevalensi tuberkulosis tertinggi kedua di dunia setelah India yaitu sebesar 8,5% (WHO, 2020). Kasus tuberkulosis di Indonesia diperkirakan mencapai 845 ribu kasus, sebanyak 543 ribu kasus melapor dan 35% lainnya tidak melapor/tidak terdiagnosa. Angka kematian akibat tuberkulosis tercatat 11 ribu jiwa (Ditjen P2P, 2020).

Pengendalian tuberkulosis di dunia saat ini menghadapi tantangan yang ditimbulkan oleh penyebaran secara global *strain Mycobacterium tuberculosis* yang resistan terhadap obat anti tuberkulosis. Hal ini menyebabkan terjadinya penyebaran *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) di dunia (Falzon *et al.*, 2011). Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020*, di seluruh dunia diperkirakan terdapat 465.000 kasus *rifampicin-resistant tuberculosis* dimana 78% diantaranya mengalami *multi-drug resistant tuberculosis*. Angka kematian akibat *multi-drug resistant tuberculosis* diperkirakan mencapai 182.000 jiwa di seluruh dunia. Tiga negara dengan persebaran terbesar secara global yaitu India (27%), China (14%) dan Rusia (8%) (WHO, 2020). Indonesia turut menyumbang ±9.875 jiwa ternotifikasi kasus tuberkulosis resistan rifampisin (Ditjen P2P, 2020).

Penggunaan obat anti tuberkulosis yang berulang dan panjangnya waktu terapi menyebabkan kepatuhan pasien rendah. Akibatnya dapat terjadi *strain* resistan obat (Smith *et al.*, 2013). *Multi-drug resistant tuberculosis*

(MDR-TB) ialah *strain* yang resistan terhadap Isoniazid dan Rifampisin dengan atau tanpa resistan terhadap obat lain (Kemenkes RI, 2012).

Mycobacterium tuberculosis memiliki kemampuan untuk mengembangkan resistansi secara alamiah terhadap berbagai antibiotik. Resistansi dapatan (*acquired*) yang terjadi pada MDR-TB umumnya disebabkan oleh karena adanya sejumlah mutasi pada sejumlah gen yang mengkode sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) (Irianti dkk., 2016).

Mycobacterium tuberculosis mengembangkan mekanisme resistansi yang berbeda dengan bakteri lain pada umumnya. Pada prokariot, resistansi umumnya disebabkan karena adanya transfer materi genetik, baik melalui plasmid, transposon dan lain-lain. Pada *Mycobacterium tuberculosis*, resistansi dipicu oleh adanya mutasi yang terjadi secara spontan pada gen kromosomal. Resistansi hanya akan menguntungkan bakteri pada saat terpapar dengan obat target. Pada paparan obat anti tuberkulosis (OAT) yang tidak adekuat, bakteri yang sensitif akan mati dan mutan akan berkembang biak dengan pesat tanpa adanya persaingan yang berarti dalam hal nutrisi (Eduardo *et al.*, 2011).

Isoniazid merupakan obat anti tuberkulosis dan salah satu komponen kunci pada terapi lini pertama untuk penyakit aktif. Isoniazid pertama kali disintesis pada tahun 1912 dan aktivitas anti-TB baru dilaporkan pada tahun 1952. Isoniazid adalah *prodrug* yang mengikat dan menghambat *InhA* yaitu enzim yang terlibat dalam biosintesis asam mikolat. Selain itu isoniazid akan diaktivasi oleh enzim katalase peroksidase (*katG*) yang dikode oleh gen *katG* lalu akan membentuk produk berupa *adduct*. *Adduct* ini bersifat toksik serta mempengaruhi target intraseluler seperti biosintesis asam mikolat yang merupakan komponen penting pada dinding sel bakteri (Irianti dkk., 2016).

Mutasi pada gen *katG* menyebabkan produk isoniazid kurang dalam pembentukan INH-NAD yang diperlukan untuk aktivitas mikroba INH, selanjutnya mutasi pada gen *inhA* menghasilkan penurunan afinitas ikatan *inhA* ke NADH sehingga terjadi penghambatan sintesis asam mikolat, serta mutasi pada gen *ahpC-OxyR* merupakan kompensasi karena hilangnya aktivitas

katalase-peroksidase, ketiga mutasi gen tersebut menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap isoniazid.

Meskipun berbagai gen terlibat di dalam *Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab resistansi terhadap INH, ada data yang mendukung bahwa mutasi yang sering difokuskan terutama pada *katG*, *inhA*, dan *ahpC-oxyR* daerah regulator yaitu mutasi pada gen *katG* sebesar 66,3%, gen *inhA* (19%) dan gen *ahpC-oxyR* (5,4%) (Seifert *et al.*, 2015). Selain itu, penelitian di China mengungkapkan ada frekuensi mutasi yang tinggi pada gen *katG*, gen *inhA*, dan gen *ahpC-oxyR* daerah regulator dalam isolat resistan isoniazid dengan frekuensi masing-masing 86,2%, 19,6%, dan 18,6% terhadap 188 isolat sampel yang diperiksa (Liu *et al.*, 2018).

Penelitian Allo dan Mursalim (2020) melaporkan bahwa dari 13 sampel, didapatkan empat (31%) sampel sputum penderita tuberkulosis yang baru memulai pengobatan, resistan terhadap isoniazid (Allo & Mursalim, 2020). Di India sebagai negara dengan jumlah kasus resistansi tuberkulosis terbesar di dunia, penelitian Charan *et al* (2020) menyebutkan bahwa mutasi paling banyak terhadap resistansi isoniazid terjadi pada gen *katG* sebesar 65,1% serta mutasi pada gen *inhA* sebesar 28,1%, terdapat pula mutasi pada kedua gen *katG* dan *inhA* sebesar 6,7% (Charan *et al.*, 2020). Dengan mengetahui penyebab tersering terjadinya resistansi terhadap isoniazid, kita dapat menentukan primer gen yang potensial menjadi marker genetik untuk pemeriksaan tuberkulosis yang resistan terhadap isoniazid (Siregar, 2015).

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian studi pustaka tentang jenis-jenis mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penyebab resistansi isoniazid.

B. Rumusan Masalah

Apa saja jenis-jenis mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penyebab resistansi isoniazid?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui jenis-jenis mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penyebab resistansi isoniazid.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gen pada *Mycobacterium tuberculosis* yang bermutasi terhadap penyebab resistansi isoniazid
- b. Mengetahui perubahan asam amino pada gen *Mycobacterium tuberculosis* yang mengalami mutasi terhadap penyebab resistansi isoniazid.
- c. Mengetahui substitusi/perubahan kodon pada gen *Mycobacterium tuberculosis* yang mengalami mutasi terhadap penyebab resistansi isoniazid.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan informasi ilmiah di bidang bakteriologi dan biologi molekuler tentang jenis-jenis mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penyebab resistansi isoniazid.

2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang penyebab dan akibat dari mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap resistansi isoniazid sehingga masyarakat dapat turut serta dalam penanggulangan *strain* tuberkulosis resistan obat dengan cara patuh dalam meminum obat, menyelesaikan pengobatan sampai tuntas serta menjaga diri terhadap penyebaran pada daerah dengan prevalensi tuberkulosis resistan obat yang tinggi. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi penentuan primer gen yang potensial menjadi marker genetik untuk pemeriksaan tuberkulosis resistan isoniazid sehingga dapat diaplikasikan dalam bidang kesehatan khususnya di bidang teknologi laboratorium medis.

E. Ruang Lingkup

Penelitian ini termasuk ke dalam bidang keilmuan bakteriologi dan biologi molekuler. Jenis penelitian yang digunakan adalah studi pustaka serta fokus dalam penelitian ini dengan mengkaji penelitian yang berasal dari jurnal ilmiah nasional dan internasional tentang jenis-jenis mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* terhadap penyebab resistansi isoniazid.