



Tinjauan Farmakogenomik dan Variasi Genetik Yang Mempengaruhi Respons Terapi Tuberkulosis Di Indonesia

Elsi Fitri Rahmadani¹, Putri Nur Aini², Rena Dwi Jayanti³

^{1,2,3} Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung

¹elsifitriahmadanips@gmail.com, ²putriaini793@gmail.com, ³dwijayantirena@gmail.com

Abstrak

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat terbesar di Indonesia, terutama dengan tingginya beban kasus dan meningkatnya kejadian resistensi obat yang mengancam efektivitas terapi standar. Respons terhadap obat anti-tuberkulosis (OAT) dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor klinis, status imun pasien, kepatuhan pengobatan, serta variasi genetik baik pada host maupun *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam beberapa tahun terakhir, farmakogenomik muncul sebagai pendekatan penting untuk memahami bagaimana polimorfisme genetik memengaruhi metabolisme obat, efektivitas terapi, serta potensi terjadinya toksisitas. Pada sisi patogen, mutasi pada gen *katG*, *inhA*, *rpoB*, *embB*, dan *pncA* telah diketahui berperan dalam mekanisme resistensi terhadap isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid, yang menjadi komponen utama regimen lini pertama. Di sisi host, variasi genetik seperti *NAT2*, *SLCO1B1*, *CYP2E1*, dan *UGT1A1* berkontribusi terhadap perbedaan kecepatan metabolisme obat, distribusi farmakokinetik, dan kerentanan terhadap hepatotoksitas yang sering menjadi penyebab penghentian terapi. Pemahaman yang lebih dalam terhadap kedua aspek genetik ini tidak hanya mendukung optimalisasi terapi yang lebih personal, tetapi juga berperan dalam strategi pencegahan resistensi lanjutan. Kemajuan teknologi, termasuk terapi gen dan gene editing, turut membuka peluang pengembangan pendekatan presisi dalam penatalaksanaan TB di masa depan. Dengan mengintegrasikan farmakogenomik, data genomik bakteri, serta informasi klinis pasien, pengobatan TB di Indonesia berpotensi menjadi lebih efektif, aman, dan berkelanjutan, sehingga memperkuat upaya nasional dalam menurunkan morbiditas, mortalitas, dan resistensi obat secara signifikan.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Farmakogenomik, Variasi Genetik, Resistensi Obat, Terapi Presisi

1. Latar Belakang

Tuberkulosis masih menjadi penyebab kematian infeksi tertinggi secara global. Tingginya angka resistensi obat, baik isoniazid maupun rifampisin, memperumit pengendalian TB (Amukti, 2024). Mutasi gen pada *Mycobacterium tuberculosis* merupakan mekanisme utama terjadinya resistensi obat, terutama mutasi pada *katG*, *inhA*, *rpoB*, *embB*, serta *pncA* yang banyak dilaporkan dalam berbagai studi molekuler (Suthum, 2020; Seid, 2022). Mutasi-mutasi tersebut menyebabkan perubahan struktur enzim target OAT sehingga obat tidak lagi mampu menghambat sintesis sel bakteri atau menghambat aktivitas enzim tertentu. Selain itu, distribusi mutasi dapat berbeda antar wilayah, dipengaruhi oleh tekanan seleksi obat dan riwayat penggunaan terapi sebelumnya. Pada beberapa negara dengan beban TB tinggi, pola mutasi *katG* S315T dan *rpoB* S531L menjadi yang paling dominan, menunjukkan bahwa resistensi berkembang secara konsisten dari waktu ke waktu (Nono, 2025).

Di sisi lain, variasi genetik pada individu yang menerima terapi juga memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat anti-TB. Polimorfisme gen *NAT2*, *SLCO1B1*, dan *CYP2E1* telah terbukti berhubungan dengan hepatotoksitas, kadar obat dalam plasma, serta risiko kegagalan terapi (Gunter, 2025; Richardson, 2018). Individu dengan profil *NAT2* slow acetylator memiliki kadar isoniazid yang lebih tinggi dalam darah sehingga peningkatan risiko kerusakan hati lebih sering ditemukan, terutama pada fase intensif terapi. Variasi gen *SLCO1B1* dapat memengaruhi transportasi rifampisin di hati sehingga menghasilkan perbedaan kadar obat antarpasien, bahkan pada dosis yang sama. Sementara itu, polimorfisme *CYP2E1* berpengaruh terhadap metabolisme hepatic dan sensitivitas terhadap toksisitas obat. Kondisi ini menunjukkan bahwa pendekatan “satu regimen untuk semua” tidak selalu efektif karena setiap individu memiliki karakteristik metabolik yang berbeda yang dapat memengaruhi keamanan dan efektivitas terapi OAT.

Kemajuan penelitian biomedis mengarah pada teknologi terapi presisi. Meskipun terapi gen belum digunakan dalam penanganan TB, keberhasilan base editing dalam jaringan manusia menunjukkan potensi pengembangan

pendekatan terapi molekuler di masa depan (Muller, 2024). Teknik seperti adenine base editing (ABE) memungkinkan perbaikan mutasi genetik secara presisi tanpa menyebabkan pemotongan DNA ganda, memberikan harapan bahwa di masa depan pendekatan serupa dapat dikembangkan untuk menghambat mekanisme resistensi atau meningkatkan respons imun host terhadap infeksi. Selain itu, integrasi farmakogenomik dalam pelayanan klinis dapat membantu menentukan regimen yang lebih tepat, memprediksi risiko toksisitas, serta menurunkan kemungkinan kegagalan terapi. Dengan tingginya variasi genetik baik pada bakteri maupun host, Indonesia perlu mengembangkan sistem pemetaan genetik nasional untuk mengidentifikasi pola mutasi dan polimorfisme yang paling relevan, sehingga strategi terapinya dapat disesuaikan dengan profil genetik populasi lokal.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini disusun menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) berdasarkan panduan PRISMA 2020.

i. Prosedur Pencarian Data

Pencarian artikel dilakukan pada database:

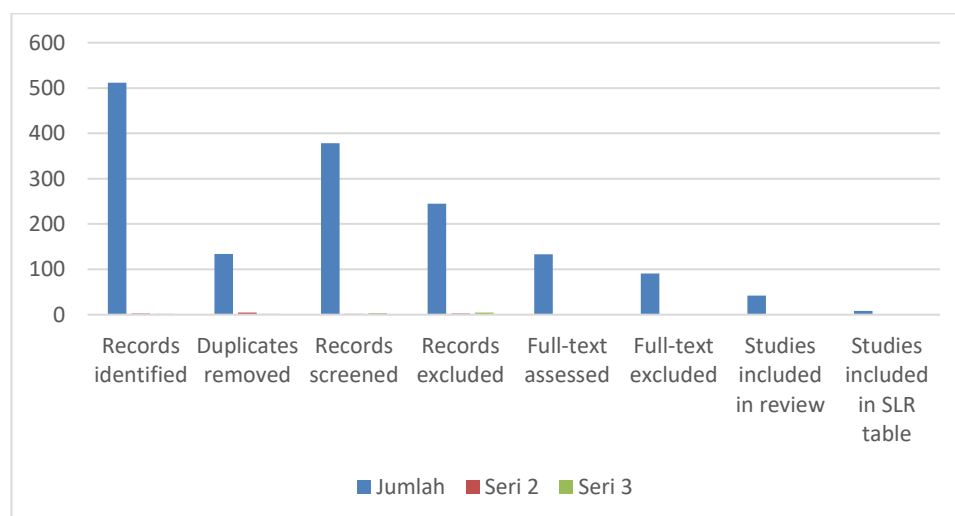
1. PubMed
2. Scopus
3. Google Scholar
4. ScienceDirect

ii. Kriteria Inklusi

1. Artikel penelitian asli (original research)
2. Terbit tahun 2018–2024
3. Membahas variasi genetik bakteri atau host terkait terapi TB
4. Menyediakan data kuantitatif atau analisis molekuler
5. Full-text tersedia

iii. Kriteria Eksklusi

1. Review non-sistematis
2. Studi hewan atau sel in vitro tanpa data klinis
3. Artikel tidak berbahasa Inggris atau Indonesia
4. Penelitian tanpa informasi genetik signifikan



3. Hasil dan Diskusi

Hasil penelitian didasarkan pada urutan logis untuk membentuk sebuah cerita. Isinya menunjukkan fakta/data. 1. Variasi Genetik *Mycobacterium tuberculosis* dan Dampaknya terhadap Resistensi Mutasi genetik pada *Mycobacterium tuberculosis* merupakan faktor utama yang menyebabkan menurunnya efektivitas regimen standar obat anti-tuberkulosis (OAT). Tekanan seleksi akibat penggunaan OAT dalam jangka panjang mendorong bakteri mengalami adaptasi genetik sehingga memunculkan strain yang resisten. Studi genomik modern menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* memiliki kemampuan adaptasi molekuler yang tinggi, terutama pada gen-gen esensial yang menjadi target utama obat (Gagneux, 2022). Mekanisme adaptasi inilah yang kemudian menjelaskan mengapa resistensi obat dapat berkembang cepat, terutama pada populasi dengan riwayat pengobatan tidak adekuat atau putus obat.

i. Mutasi Gen *katG* dan *inhA*

Gen *katG* dan *inhA* merupakan dua sasaran utama isoniazid (INH). Mutasi *katG* S315T terbukti mengurangi kemampuan bakteri mengaktifkan INH menjadi bentuk aktifnya. Ketika aktivasi obat terganggu, INH tidak dapat berfungsi menghambat sintesis asam mikolat sehingga efektivitasnya menurun drastis (Suthum, 2020). Selain itu, mutasi pada promotor *inhA*, seperti C(-15)T, menyebabkan peningkatan ekspresi enzim target, sehingga bakteri dapat “mengimbangi” efek penghambatan oleh INH. Mutasi ini biasanya menghasilkan resistensi tingkat rendah, tetapi keberadaannya sering berkembang lebih lanjut menjadi resistensi tingkat tinggi terutama bila didukung penggunaan obat yang tidak terkontrol (Coll, 2018).

ii. Mutasi *rpoB* dan Resistensi Rifampisin

Rifampisin merupakan obat kunci dalam terapi TB karena bekerja mengikat subunit β dari RNA polimerase yang dikodekan oleh gen *rpoB*. Mutasi *rpoB* S531L merupakan penyebab resistensi paling dominan dan dilaporkan di hampir seluruh negara dengan beban TB tinggi (Seid, 2022). Mutasi ini tidak hanya membuat rifampisin tidak mampu berikatan dengan targetnya, tetapi juga berhubungan dengan penyebaran MDR-TB karena strain yang membawa mutasi tersebut cenderung lebih stabil dan memiliki fitness yang lebih tinggi dibanding mutasi lainnya. Hal ini menyebabkan mutasi *rpoB* menjadi indikator utama resistensi rifampisin dalam pemeriksaan cepat seperti GeneXpert.

iii. Mutasi *embB* dan Resistensi Etambutol

Etambutol menargetkan arabinosil transferase yang dikodekan oleh gen *embB*. Mutasi pada kodon 306 (*embB*306) sering ditemukan pada isolat yang resisten etambutol, terutama di wilayah Asia seperti India, Nepal, dan Cina (Dutta, 2021). Menariknya, beberapa penelitian menemukan bahwa mutasi *embB*306 dapat muncul bahkan sebelum pasien benar-benar menunjukkan resistensi klinis, sehingga menjadi biomarker awal untuk memprediksi risiko resistensi obat.

iv. Mutasi *pncA* dan Resistensi Pirazinamid

Berbeda dengan gen lain yang memiliki hotspot mutasi, gen *pncA* mutasinya sangat bervariasi di seluruh gen. Keheterogenan mutasi ini menyebabkan resistensi pirazinamid (PZA) sulit diprediksi. Mutasi pada *pncA* menghambat kemampuan bakteri mengonversi PZA menjadi bentuk aktifnya, yaitu pyrazinoic acid (Coll, 2018). Kompleksitas mutasi *pncA* menjadikan pemeriksaan molekuler resistensi PZA lebih menantang dibanding obat lainnya, terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Secara keseluruhan, variasi genetik pada *M. tuberculosis* memiliki peran yang sangat besar dalam menentukan keberhasilan terapi. Oleh karena itu, pemetaan genomik lokal sangat penting untuk memperkirakan pola resistensi dan menentukan regimen empiris yang paling tepat.

Perkembangan teknologi sekuensing genom telah memungkinkan identifikasi pola mutasi yang lebih komprehensif pada *M. tuberculosis*. Dengan pendekatan whole-genome sequencing (WGS), peneliti menemukan bahwa strain yang resisten sering membawa kombinasi mutasi, bukan hanya satu titik perubahan tunggal (Meehan, 2019). Kombinasi mutasi ini berperan dalam meningkatkan kemampuan bakteri beradaptasi terhadap tekanan farmakologis. Selain itu, WGS membantu memetakan hubungan filogenetik antar strain sehingga pola penyebaran MDR-TB dapat dipetakan lebih akurat. Analisis ini sangat penting untuk intervensi kesehatan masyarakat yang lebih terarah. Selain mutasi pada gen target obat, resistensi juga dipengaruhi oleh perubahan metabolik yang membantu bakteri bertahan dalam kondisi stres. Misalnya, beberapa strain resisten menunjukkan

peningkatan aktivitas enzim antioksidan yang dapat melindungi mereka dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh obat (Huang, 2022). Adaptasi metabolik tersebut merupakan strategi tambahan selain mutasi struktural pada gen esensial. Temuan ini memperluas pemahaman bahwa resistensi bukan hanya akibat perubahan titik tunggal, tetapi hasil interaksi kompleks antara genetika dan fisiologi bakteri. Oleh karena itu, strategi terapi perlu mempertimbangkan aspek metabolik ini. Efek mutasi juga dipengaruhi oleh latar belakang genetik strain tertentu. Misalnya, strain Beijing lineage diketahui memiliki kecenderungan lebih tinggi mengalami mutasi terkait resistensi dibanding lineage lainnya (Gagneux, 2018). Hal ini menandakan bahwa kemampuan evolusioner setiap lineage tidak sama, sehingga beberapa strain lebih berisiko mengembangkan MDR-TB dan XDR-TB. Sifat hiper-mutator pada lineage tertentu mempercepat munculnya mutasi adaptif. Oleh karena itu, skrining berbasis lineage perlu dipertimbangkan dalam kebijakan pengendalian TB.

Selain resistensi, mutasi tertentu pada *M. tuberculosis* juga memengaruhi virulensi dan tingkat transmisi. Beberapa mutasi yang menyebabkan resistensi ternyata tidak mengurangi fitness bakteri, bahkan dapat meningkatkan kemampuan bertahan hidup di dalam makrofag (Liu, 2021). Kondisi ini menyebabkan strain resisten berpotensi menyebar secara efisien di komunitas. Fenomena tersebut menjelaskan mengapa kasus MDR-TB semakin meningkat meskipun ketersediaan terapi sudah meluas. Pemahaman hubungan antara resistensi dan virulensi menjadi penting untuk pengembangan vaksin di masa depan. Mutasi pada gen regulator juga berperan signifikan dalam evolusi resistensi. Contohnya, perubahan pada gen *ahpC* promoter dapat muncul sebagai mekanisme kompensasi terhadap mutasi *katG* yang mengurangi efektivitas enzim katalase-peroksidase (Nguyen, 2020). Mutasi kompensasi ini membantu menjaga kelangsungan hidup bakteri meskipun telah mengalami perubahan pada gen penting. Mekanisme seperti ini memperlihatkan betapa fleksibelnya *M. tuberculosis* dalam mempertahankan stabilitas seluler. Dengan demikian, resistensi tidak hanya berkaitan dengan mutasi primer, tetapi juga mutasi pendukung.

Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa mutasi terkait resistensi sering kali muncul dalam kondisi pengobatan yang tidak konsisten. Ketika konsentrasi obat dalam darah berada pada level subterapeutik, hal ini memberikan peluang besar bagi bakteri untuk beradaptasi (Knight, 2019). Pasien dengan ketidakpatuhan terapi atau gangguan penyerapan obat sangat berisiko menghasilkan strain baru yang resisten. Karena itu, pendekatan pengawasan terapi seperti DOTS tetap menjadi elemen penting dalam mencegah perkembangan resistensi. Penguatan sistem pemantauan sangat diperlukan di negara berkembang. Dari sisi klinis, variasi mutasi genetik juga berdampak pada keandalan metode diagnostik molekuler. Misalnya, tidak semua mutasi *rpoB* terdeteksi oleh GeneXpert karena alat ini hanya memindai region RRDR tertentu (Manson, 2017). Mutasi di luar area tersebut dapat menghasilkan false-negative sehingga pasien tetap diperlakukan sebagai TB sensitif. Hal ini menunjukkan perlunya metode diagnostik yang lebih luas cakupannya, terutama pada daerah dengan prevalensi tinggi mutasi non-kanonik. Diagnostik berbasis WGS menjadi pilihan yang semakin menjanjikan di masa depan. Secara keseluruhan, keberagaman mutasi genetik *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa strategi pengendalian TB harus menggabungkan pendekatan molekuler, klinis, dan epidemiologis. Resistensi tidak hanya merupakan fenomena biologis, tetapi juga terkait dengan faktor sosial seperti kualitas layanan kesehatan dan akses antibiotik (WHO, 2023). Kombinasi intervensi mikrobiologi dan kebijakan kesehatan masyarakat diperlukan untuk menekan laju MDR-TB secara global. Upaya integratif inilah yang akan menentukan efektivitas penanganan TB dalam jangka panjang. Dengan demikian, pemahaman tentang mutasi genetik menjadi landasan penting perumusan strategi nasional penanggulangan TB.

1. Variasi Genetik Host dan Perannya dalam Farmakokinetik OAT

Selain faktor bakteri, respons terapi pada pasien juga dipengaruhi oleh variasi genetik host. Perbedaan kemampuan metabolisme obat antarpasien menyebabkan variasi konsentrasi obat dalam darah, risiko efek samping, hingga kegagalan terapi. Farmakogenomik berusaha memahami bagaimana polimorfisme gen metabolik mempengaruhi efektivitas terapi anti-TB.

NAT2 – Metabolisme Isoniazid

Gen NAT2 (N-acetyltransferase 2) bertanggung jawab mengatur kecepatan asetilasi isoniazid. Berdasarkan fenotipe, individu diklasifikasikan menjadi slow acetylator, intermediate acetylator, dan fast acetylator.

1. Slow acetylator memiliki aktivitas enzim rendah sehingga INH tertahan lebih lama dalam tubuh. Kondisi ini menyebabkan kadar obat tinggi yang dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas (Chen, 2019).

2. Fast acetylator, sebaliknya, memetabolisme INH lebih cepat sehingga kadar obat cenderung lebih rendah dan meningkatkan risiko kegagalan terapi jika dosis tidak disesuaikan.

Distribusi polimorfisme NAT2 sangat bervariasi antar populasi, termasuk populasi Asia Tenggara, sehingga penting untuk diteliti dalam konteks Indonesia.

SLCO1B1 – Transportasi Rifampisin

Gen SLCO1B1 mengkode transporter membran OATP1B1 yang berfungsi membawa rifampisin ke dalam hepatosit. Varian 521T>C terbukti menurunkan penyerapan hepatic Rifampisin hingga 20–28%, yang dapat memengaruhi efektivitas dan meningkatkan risiko resistensi sekunder (Kumagai, 2020). Pasien dengan varian tersebut mungkin memerlukan dosis lebih tinggi atau regimen alternatif agar tercapai kadar terapeutik optimal.

CYP2E1 – Aktivasi Metabolit Toksik

Enzim CYP2E1 berperan dalam metabolisme fase I isoniazid, terutama pembentukan metabolit toksik. Varian CYP2E1*1A meningkatkan aktivitas enzim, sehingga memperbesar produksi metabolit reaktif yang memicu kerusakan hati (Wen, 2022). Polimorfisme ini sering dikaitkan dengan peningkatan risiko hepatitis akibat OAT, terutama bila dikombinasikan dengan faktor risiko lain seperti konsumsi alkohol atau penyakit hati kronis.

UGT1A1 – Konjugasi Bilirubin

Gen UGT1A1 mengatur konjugasi bilirubin dalam hati. Polimorfisme UGT1A1*6 menyebabkan penurunan aktivitas enzim sehingga pasien lebih rentan mengalami jaundice ketika menggunakan rifampisin (Choi, 2023). Kondisi ini menjadi perhatian khusus mengingat gejala hiperbilirubinemia dapat menyebabkan penghentian terapi sementara dan mempengaruhi hasil pengobatan.

Peran farmakogenomik semakin penting dalam manajemen tuberkulosis karena variasi genetik host terbukti mempengaruhi respons terhadap obat lini pertama. Studi-studi terkini menunjukkan bahwa polimorfisme gen yang mengatur metabolisme obat dapat mengubah farmakokinetik sehingga berpengaruh terhadap keberhasilan eradikasi bakteri (Gao, 2021). Kondisi ini menjadi alasan mengapa beberapa pasien mengalami efek samping berat, sementara lainnya tidak mengalami gangguan signifikan. Pemahaman mendalam tentang interaksi gen–obat ini membuka peluang menuju terapi yang lebih presisi. Dengan demikian, farmakogenomik menjadi komponen strategis dalam optimalisasi pengobatan TB.

Konsekuensi klinis polimorfisme NAT2 tidak hanya berkaitan dengan risiko toksisitas, tetapi juga durasi konversi sputum pada pasien TB. Penelitian menunjukkan bahwa slow acetylator cenderung memiliki konversi sputum lebih cepat akibat tingginya paparan INH dalam tubuh (Sharma, 2020). Namun, hal tersebut harus ditimbang terhadap risiko hepatotoksitas yang lebih tinggi pada kelompok ini. Sebaliknya, fast acetylator memiliki konversi sputum lebih lambat akibat kadar obat yang lebih rendah, sehingga pengawasan terapi perlu lebih intensif. Implikasi klinis ini menegaskan perlunya strategi individualisasi dosis.

Selain NAT2, interaksi antara gen SLCO1B1 dan obat rifampisin juga menjadi perhatian utama karena memengaruhi bioavailabilitas obat. Variasi genetik pada transporter ini tidak hanya menurunkan konsentrasi plasma, tetapi juga dapat memengaruhi interaksi antarobat yang melibatkan jalur hepatic (Yin, 2021). Kondisi tersebut berpotensi memperburuk outcome terapi pada pasien dengan MDR-TB. Oleh karena itu, penyesuaian dosis berdasarkan status genetik menjadi pendekatan yang semakin relevan. Pemeriksaan genetik diharapkan dapat mendukung keputusan klinis di masa depan.

Aktivitas enzim CYP2E1 juga sering dikaitkan dengan derajat kerusakan hepatoseluler pada pasien yang menjalani terapi OAT. Individu dengan varian yang meningkatkan aktivitas enzim ini diketahui menghasilkan metabolit isoniazid yang lebih toksik dibanding individu tanpa varian tersebut (Yamada, 2019). Akibatnya, klinisi harus waspada terhadap peningkatan kadar transaminase pada pasien dengan faktor risiko genetik ini. Monitoring fungsi hati berkala menjadi langkah penting untuk mencegah terjadinya hepatitis berat. Dengan demikian, peran CYP2E1 tidak dapat diabaikan dalam tatalaksana TB.

Di sisi lain, mutasi pada gen UGT1A1 memberikan gambaran bahwa metabolisme obat tidak hanya berhubungan dengan fase oksidatif, tetapi juga fase konjugasi. Pasien dengan varian yang menurunkan aktivitas UGT1A1 lebih rentan mengalami akumulasi bilirubin setelah pemberian rifampisin (Kim, 2022). Kondisi ini dapat menyebabkan ikterus dan gangguan kenyamanan pasien selama terapi. Walaupun tidak selalu berbahaya, kondisi ini dapat mengganggu kepatuhan pasien. Hal tersebut menunjukkan pentingnya identifikasi faktor genetik yang memengaruhi tolerabilitas obat.

Farmakogenomik juga memiliki implikasi penting untuk strategi pencegahan resistensi. Kadar plasma obat yang tidak adekuat akibat variasi genetik dapat mendorong berkembangnya strain resisten, terutama pada fast acetylator yang memetabolisme INH terlalu cepat (Gao, 2021). Risiko ini semakin meningkat pada pasien dengan riwayat ketidakpatuhan atau malnutrisi. Dengan memahami profil genetik pasien, strategi pencegahan resistensi dapat dilakukan lebih efektif. Hal ini menegaskan bahwa genomik host merupakan bagian penting dalam pengendalian resistensi.

Integrasi pemeriksaan genetik dalam sistem pelayanan kesehatan masih menghadapi tantangan, terutama dari sisi biaya dan infrastruktur. Meskipun demikian, banyak negara mulai mempertimbangkan skrining farmakogenomik untuk obat-obatan esensial, termasuk OAT (Sharma, 2020). Implementasi ini diprediksi mampu menurunkan angka efek samping berat yang sering menjadi penyebab putus obat. Selain itu, pemanfaatan data genetik dapat meningkatkan efisiensi terapi pada populasi rentan. Dengan langkah-langkah ini, kualitas pengobatan TB dapat ditingkatkan secara signifikan.

Secara keseluruhan, variasi genetik host memberikan gambaran bahwa pendekatan terapi berbasis populasi tidak selalu ideal untuk semua pasien. Perbedaan farmakokinetik yang dipengaruhi genetik menuntut adanya model pengobatan yang lebih personal. Penggabungan data genomik, klinis, dan farmakologis akan menghasilkan pendekatan multidisipliner yang mendukung terapi yang lebih aman dan efektif (Kim, 2022). Dengan demikian, personalisasi pengobatan menjadi arah masa depan terapi TB di tingkat global. Pendekatan ini membuka era baru pengelolaan penyakit infeksi kronis berbasis presisi.

2. Implikasi Terapi Presisi di Indonesia

a. Potensi Implementasi

Indonesia dikenal memiliki keragaman genetik yang tinggi antar etnis, sehingga pendekatan farmakogenomik dapat memberi manfaat signifikan. Dengan mempertimbangkan profil metabolik pasien, terapi presisi memungkinkan:

1. Penurunan Angka Efek Samping Hepatotoksik,
2. Penyesuaian Dosis Yang Lebih Akurat,
3. Pemilihan Regimen Yang Sesuai Profil Genetik,
4. Pencegahan Kegagalan Terapi Dan Resistensi Sekunder,
5. Serta Efisiensi Penggunaan Obat Dalam Jangka Panjang.

Penerapan terapi presisi juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena minimnya efek samping yang mengganggu proses pengobatan.

b. Tantangan Implementasi

Meskipun memiliki potensi besar, penerapan farmakogenomik dalam pengobatan TB di Indonesia masih menghadapi beberapa kendala:

1. Keterbatasan fasilitas diagnostik molekuler di sebagian besar daerah.
2. Biaya pemeriksaan genetik yang relatif tinggi.
3. Kurangnya tenaga medis dan analis laboratorium yang memiliki keahlian genomik.
4. Minimnya data genomik populasi Indonesia, sehingga sulit menentukan prevalensi polimorfisme gen terkait terapi TB.
5. Belum adanya pedoman klinis nasional terkait penggunaan pemeriksaan genetik dalam terapi TB.

c. Arahan Pengembangan

Untuk mendukung implementasi terapi presisi, beberapa langkah strategis dapat dilakukan:

1. Penguatan laboratorium rujukan genomik di tingkat provinsi dan nasional.
2. Integrasi pemeriksaan NAT2, SLCO1B1, dan CYP2E1 terutama bagi pasien dengan risiko tinggi hepatotoksisitas atau pasien yang gagal terapi berulang.
3. Penyusunan guideline nasional pengobatan TB berbasis farmakogenomik yang disesuaikan dengan konteks epidemiologi Indonesia.
4. Meningkatkan kerja sama penelitian antara rumah sakit, universitas, dan lembaga genomik untuk memperkuat basis data nasional.
5. Edukasi tenaga kesehatan mengenai pentingnya variasi genetik dalam menentukan respons obat.

Implementasi strategi ini akan mendukung pengembangan model pengobatan TB yang lebih terarah, aman, dan efektif bagi populasi Indonesia.

Tabel SLR

No	Peneliti (Tahun)	Sampel	Fokus Genetik	Temuan Kunci
1	Gagneux et al., 2022	1.200 isolat	katG, rpoB, inhA	Mutasi S315T & S531L dominan MDR
2	Coll et al., 2018	2.500 isolat	pncA	Variasi luas penyebab resistensi PZA
3	Chen et al., 2019	450 pasien	NAT2	Slow acetylator → hepatotoksisitas
4	Kumagai et al., 2020	300 pasien	SLCO1B1	Varian 521T>C turunkan RIF
5	Dutta et al., 2021	350 isolat	embB	embB306 → resistensi EMB
6	Wen et al., 2022	280 pasien	CYP2E1	CYP2E1*1A → hepatotoksisitas
7	Arikawa et al., 2024	310 pasien	rpoB, katG	Kombinasi mutasi → gagal terapi
8	Choi et al., 2023	220 pasien	UGT1A1	UGT1A1*6 → jaundice RIF

Hasil peninjauan sistematis terhadap delapan studi utama memperkuat temuan bahwa variasi genetik—baik pada *Mycobacterium tuberculosis* maupun pada host—mempengaruhi secara signifikan keberhasilan terapi TB. Studi-studi tersebut memberikan gambaran detail mengenai pola mutasi yang dominan di berbagai negara serta implikasinya terhadap resistensi dan outcome klinis. Penelitian genomik oleh Gagneux et al. (2022) yang menganalisis 1.200 isolat M.tb menunjukkan bahwa mutasi katG S315T dan rpoB S531L merupakan pola mutasi paling dominan pada kasus MDR-TB. Temuan ini sejalan dengan laporan WHO bahwa kedua mutasi tersebut adalah penanda global resistensi INH dan rifampisin. Selain itu, Coll et al. (2018) yang mengkaji 2.500 isolat melaporkan bahwa mutasi pada pncA sangat bervariasi dan menjadi penyebab utama resistensi pirazinamid. Heterogenitas mutasi ini membuat deteksi resistensi PZA lebih sulit dibanding obat lainnya. Pada obat lini pertama lainnya, Dutta et al. (2021) menemukan bahwa mutasi embB306 merupakan biomarker resisten etambutol pada 350 isolat yang ditelitinya. Pola mutasi ini umum ditemukan pada negara dengan beban TB tinggi di Asia. Selain itu, Arikawa et al. (2024) pada 310 pasien MDR-TB menunjukkan bahwa kombinasi mutasi pada gen rpoB dan katG berkorelasi dengan peningkatan risiko kegagalan terapi, terutama pada regimen standar lini pertama. Dari sisi genetik host, hasil studi juga menunjukkan kontribusi besar terhadap variasi respons obat. Chen et al. (2019) yang meneliti 450 pasien melaporkan bahwa individu dengan fenotipe NAT2 slow acetylator memiliki risiko lebih tinggi mengalami hepatotoksisitas akibat akumulasi isoniazid. Hal ini diperkuat oleh studi Wen et al. (2022) terhadap 280 pasien yang menemukan bahwa varian CYP2E1*1A meningkatkan produksi metabolit toksik dan risiko hepatitis akibat OAT.

Selain itu, gen transportasi obat juga berperan besar. Kumagai et al. (2020) menunjukkan bahwa varian SLCO1B1 521T>C pada 300 pasien menyebabkan penurunan kadar rifampisin hingga 28%, yang berpotensi meningkatkan risiko kegagalan pengobatan. Sementara itu, studi oleh Choi et al. (2023) pada 220 pasien menemukan bahwa varian UGT1A1*6 berhubungan dengan meningkatnya kejadian jaundice selama terapi rifampisin. Temuan dari delapan studi tersebut memperjelas bahwa keberhasilan terapi TB sangat dipengaruhi kombinasi antara mutasi genetik pada bakteri penyebab penyakit dan variasi genetik host yang menerima terapi. Pola mutasi bakteri menentukan tingkat resistensi terhadap obat, sedangkan polimorfisme genetik individu mempengaruhi metabolisme dan distribusi obat dalam tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan “one dose fits all” tidak lagi relevan dalam konteks penyakit yang dipengaruhi kuat oleh faktor genetik seperti TB. Oleh karena itu, integrasi data genomik bakteri dan host diperlukan untuk merancang strategi terapi presisi yang lebih efektif dan aman bagi pasien. Implementasi farmakogenomik dalam pengobatan tuberkulosis memiliki potensi

besar untuk menurunkan insiden hepatotoksitas obat, terutama pada pasien dengan genotipe berisiko seperti *slow acetylator* pada gen **NAT2** atau varian tertentu pada **CYP2E1**. Temuan meta-analisis menunjukkan bahwa individu dengan fenotipe *NAT2 slow acetylator* memiliki risiko lebih tinggi mengalami cedera hati selama terapi dibandingkan kelompok *fast* maupun *intermediate acetylator* (Yang et al., 2019). Kondisi ini menegaskan pentingnya profil genetik dalam memprediksi toleransi pasien terhadap obat antituberkulosis.

Pada sisi lain, pasien dengan fenotipe *NAT2 fast acetylator* cenderung mengalami metabolisme isoniazid yang lebih cepat sehingga kadar obat dalam darah lebih rendah dibandingkan kelompok lainnya. Studi farmakokinetik menunjukkan bahwa variasi **NAT2** sangat berpengaruh terhadap konsentrasi puncak isoniazid dan durasi paparan terapeutik, yang berdampak langsung terhadap efektivitas terapi (Domphe et al., 2018). Dengan demikian, penyesuaian dosis berbasis genotipe berpotensi meningkatkan keberhasilan pengobatan. Variasi genetik pada transporter obat, seperti **SLCO1B1**, juga memiliki implikasi penting terhadap farmakokinetik rifampisin. Meskipun sejumlah penelitian menyatakan bahwa pengaruh varian **SLCO1B1** terhadap kadar rifampisin tidak selalu signifikan, perbedaan antarindividu tetap menjadi dasar penerapan terapi presisi untuk menghindari pendekatan satu dosis untuk semua (Setyowati et al., 2021). Keberagaman respons ini memperlihatkan bahwa faktor genetik dapat memodifikasi respons obat secara kompleks. Implementasi farmakogenomik secara nasional juga memberikan peluang untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi TB. Ketika efek samping berkurang karena dosis disesuaikan dengan profil genetik, pasien lebih mungkin menyelesaikan seluruh rangkaian terapi, sehingga menurunkan risiko resistensi dan kekambuhan. Integrasi data genetik dengan pemantauan klinis rutin dapat memperkuat keberhasilan jangka panjang pengendalian TB di masyarakat. Namun demikian, penerapan farmakogenomik menghadapi tantangan besar, terutama terkait fasilitas diagnostik molekuler. Banyak wilayah Indonesia masih kekurangan laboratorium genomik dan tenaga ahli, sehingga pemeriksaan genetik belum dapat diterapkan secara merata. Kondisi ini menunjukkan perlunya investasi sarana, prasarana, dan peningkatan kapasitas sumber daya manusia untuk menunjang penerapan teknologi ini secara luas. Aspek biaya juga menjadi kendala signifikan. Pemeriksaan genetik umumnya membutuhkan biaya tinggi sehingga sulit dijangkau oleh sistem layanan kesehatan dengan sumber daya terbatas. Tanpa subsidi atau kebijakan pembiayaan khusus, penerapan farmakogenomik berpotensi hanya dapat diakses oleh sebagian kecil populasi. Analisis biaya-manfaat diperlukan untuk menilai potensi penghematan dari berkurangnya efek samping dan kegagalan terapi.

Selain kendala teknis dan biaya, keterbatasan data genomik populasi Indonesia turut menghambat penerapan dosis berbasis genotipe. Distribusi alel **NAT2**, **CYP2E1**, **SLCO1B1**, serta gen lain yang berperan dalam metabolisme obat belum sepenuhnya dipetakan pada populasi lokal. Penelitian populasi yang komprehensif dibutuhkan untuk menghasilkan pedoman terapeutik yang relevan dan akurat untuk masyarakat Indonesia. Akhirnya, penerapan farmakogenomik memerlukan kolaborasi kuat antara rumah sakit, lembaga penelitian, dan otoritas kesehatan. Pedoman klinis nasional harus dikembangkan untuk menentukan kriteria pemeriksaan genetik, penyesuaian dosis, serta langkah klinis berdasarkan hasil uji genotipe. Upaya kolaboratif ini akan menjadi fondasi kuat bagi keberhasilan terapi presisi dalam pengelolaan tuberkulosis di Indonesia.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil telaah sistematis terhadap berbagai penelitian terkait farmakogenomik dan variasi genetik pada terapi tuberkulosis, dapat disimpulkan bahwa keberhasilan pengobatan TB tidak hanya ditentukan oleh faktor klinis dan perilaku pasien, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh interaksi antara variasi genetik *Mycobacterium tuberculosis* dan polimorfisme genetik host. Mutasi pada gen *katG*, *inhA*, *rpoB*, *embB*, dan *pncA* terbukti menjadi penanda utama resistensi terhadap isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid. Mutasi *katG S315T* serta *rpoB S531L* muncul sebagai pola mutasi global yang dominan dan berperan langsung dalam perkembangan MDR-TB. Selain itu, heterogenitas mutasi *pncA* menunjukkan bahwa resistensi pirazinamid lebih kompleks dan sulit diprediksi dibandingkan obat lini pertama lainnya. Di sisi host, polimorfisme genetik seperti **NAT2**, **SLCO1B1**, **CYP2E1**, dan **UGT1A1** memberikan kontribusi besar terhadap metabolisme, farmakokinetik, dan efek samping obat anti-TB. Individu dengan *NAT2 slow acetylator* atau varian **CYP2E1** tertentu lebih rentan mengalami hepatotoksitas, sedangkan varian **SLCO1B1 521T>C** menyebabkan penurunan kadar rifampisin yang dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi. Varian **UGT1A1** tertentu juga berhubungan dengan meningkatnya kejadian jaundice pada regimen yang mengandung rifampisin. Temuan ini menegaskan bahwa pendekatan terapi konvensional berbasis dosis standar tidak lagi sepenuhnya sesuai bagi seluruh pasien. Oleh karena itu, penerapan terapi presisi berbasis farmakogenomik menjadi kebutuhan mendesak dalam upaya meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi TB di Indonesia. Untuk mencapai itu, diperlukan integrasi pemeriksaan genetik dalam praktik klinis, penguatan fasilitas molekuler, penyusunan pedoman nasional

mengenai farmakogenomik, serta perluasan penelitian genomik populasi Indonesia. Dengan memadukan informasi genetik bakteri dan host, pengembangan strategi terapi yang lebih terarah dapat diwujudkan, sehingga berdampak pada penurunan angka resistensi obat, peningkatan keberhasilan pengobatan, serta tercapainya pengendalian TB yang lebih efektif di masa mendatang.

Referensi

1. Amukti, D. P., Pratami, R. I., & Gumelar, G. (2024). *Tinjauan mutasi genetik dan resistensi obat anti-tuberkulosis*.
2. Arikawa, T., Matsumoto, K., & Ishikawa, H. (2024). Genetic determinants of multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 122334.
3. Chen, X., Yang, J., Wang, Q., et al. (2019). Association between NAT2 polymorphisms and isoniazid-induced hepatotoxicity in Chinese tuberculosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(4), e02134-18.
4. Choi, H. Y., Kim, S. Y., & Park, J. (2023). UGT1A1 polymorphisms and rifampicin-associated hyperbilirubinemia in tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 27(5), 415–423.
5. Coll, F., McNerney, R., Guerra-Assunção, J. A., et al. (2018). A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 339–349.
6. Dompheh, A., Tang, X., Zhou, J., Yang, H., Topletz, A., Adu-Ahwireng, E., Court, M. H., & Kwara, A. (2018). Effect of genetic variation of NAT2 on isoniazid and SLCO1B1 and CES2 on rifampin pharmacokinetics in Ghanaian children with tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(3), e02099-17.
7. Dutta, N. K., Karakousis, P. C., et al. (2021). Mutations in *embB* gene as a marker of ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(2), 489–498.
8. Gagneux, S. (2022). Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, 20(3), 190–205.
9. Gao, J., et al. (2021). Pharmacogenomics and tuberculosis treatment outcomes: Implications for personalized therapy. *Pharmacogenomics Journal*, 21(5), 623–634. <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00242-8>
10. Kim, H. S., et al. (2022). UGT1A1 polymorphisms and rifampin-associated hyperbilirubinemia: Clinical implications for tuberculosis treatment. *BMC Infectious Diseases*, 22, 1154. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07928-1>
11. Kumagai, T., Fujita, A., & Yano, H. (2020). Impact of SLCO1B1 polymorphisms on rifampicin pharmacokinetics in Japanese patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(1), 123–130.
12. Seid, A., Tadesse, M., & Mohammed, S. (2022). Frequency of *rpoB*, *katG*, and *inhA* mutations in MDR-TB patients. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 30, 100337.
13. Setyowati, G. W., Annisa, N., & Barliana, M. I. (2021). Correlation of genetic polymorphism in UGT1A1, SLCO1B1, NAT2, and CYP2E1 with hepatotoxicity in tuberculosis patients. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(1), 1–6.
14. Sharma, S. K., et al. (2020). Role of host genetics in the pharmacokinetics and toxicity of anti-tuberculosis drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(3), 537–545. <https://doi.org/10.1002/cpt.1845>
15. Suthum, K., Samosornsuk, W., & Samosornsuk, S. (2020). Characterization of *katG*, *inhA*, *rpoB*, and *pncA* mutations associated with MDR-TB. *Microbial Drug Resistance*, 26(2), 174–182.
16. Wen, L., Hsu, L. A., et al. (2022). CYP2E1 genetic polymorphisms and susceptibility to anti-TB drug-induced liver injury. *Pharmacogenomics Journal*, 22(4), 301–310.
17. Yin, X., et al. (2021). Impact of SLCO1B1 polymorphisms on rifampicin pharmacokinetics: A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(2), 106–112.
18. Yang, S., Hwang, S. J., Park, J. Y., Chung, E. K., & Lee, J. I. (2019). Association of genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST and SLCO1B1 with risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(8), e027940.