

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Tuberkulosis merupakan penyakit pada manusia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2022). Penyakit ini dapat ditularkan melalui batuk, bersin, ataupun berbicara oleh seseorang yang terinfeksi TB paru ataupun TB laring (Kemenkes, 2020). Menurut *World Health Organization* (WHO) pada *Global Tuberculosis Report 2020* negara dengan kasus tuberkulosis paling banyak adalah India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%), dan Afrika Selatan (3,6%) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

Pengobatan yang direkomendasikan saat ini merupakan kombinasi empat antibiotik yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol (Alsayed & Gunosewoyo, 2023). Rendahnya kepatuhan pasien dalam mengonsumsi rejimen pengobatan tuberkulosis dapat berdampak pada kejadian tuberkulosis *multidrug resistance* serta kegagalan pengobatan (Singh & Chibale, 2021). Estimasi global terbaru menunjukkan bahwa terdapat sekitar setengah juta kasus baru tuberkulosis yang resisten terhadap rifampisin (MDR/RR-TB) (WHO, 2022).

Rejimen pengobatan tuberkulosis diberikan dalam jangka waktu yang lama dan dapat menimbulkan efek samping yang serius (Singh & Chibale, 2021). Beberapa efek samping yang merugikan terkait dengan rejimen ini, termasuk hepatotoksitas (14%), neuropati perifer (10-20%), toksisitas mata, gastrointestinal intoleransi (1-2%) dan ruam kulit (1-5%) (Alsayed & Gunosewoyo, 2023). Sebanyak

1.562.024 *adverse drug reaction* (ADR) dilaporkan dalam *database Korea Adverse Event Reporting System* (KIDS-KAERS) sejak tahun 2009 hingga 2018, dimana ADR terhadap obat anti tuberkulosis lini pertama sebanyak 17.843 kasus. Obat penyebab paling umum adalah rifampisin (28,7%), isoniazid (24,0%), etambutol (23,4%), dan pirazinamid (23,9%) (Chung *et al.*, 2022).

Efek samping merupakan salah satu faktor yang memengaruhi ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat yang dapat menimbulkan risiko resistensi terhadap obat. Kejadian resisten obat merupakan penyebab utama kematian secara global. Sehingga untuk menghindarinya diperlukan pengobatan yang efektif, aman, dan tepat untuk menekan terjadinya efek samping obat tuberkulosis, sehingga terapi yang diberikan lebih maksimal (Buthelezi *et al.*, 2023).

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa genotip *NAT2* berhubungan signifikan dengan *drug induced liver injury* (DILI), yaitu genotip *null GSTT1* dan genotip *dual null GSTM1 / GSTT1* yang dikaitkan dengan risiko *anti-tuberculosis drug induced liver injury* (ATDILI) pada pasien TB di Thailand. Kombinasi genotip *CYP2E1* dan *GST* dikaitkan dengan kerentanan terhadap ATDILI, yang berguna untuk memprediksi risiko ATDILI pada pasien TB (Chanhom *et al.*, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa genetik berpengaruh terhadap terjadinya efek samping obat antituberkulosis.

Namun sayangnya hingga saat ini belum ditemukan secara pasti jenis variasi gen yang spesifik yang dapat menginduksi terjadinya kerentanan terhadap efek samping obat tersebut. Keuntungan yang bisa didapatkan jika sudah mengetahui variasi gen tersebut adalah dapat dilakukan pencegahan sedini mungkin terhadap

kejadian efek samping tersebut, termasuk upaya preventif dapat dilakukan untuk pengaturan terhadap dosis obat tuberkulosis. Selain itu, hingga saat ini jenis variasi gen yang spesifik dapat mengakibatkan kejadian efek samping obat TB tersebut pada suatu populasi dan individu belum diidentifikasi secara spesifik, sehingga upaya investigasi tersebut menjadi faktor yang sangat penting untuk dilakukan.

Dengan perkembangan bioinformatik dan potensinya dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi variasi gen yang berpotensi menyebabkan efek samping obat (Irham *et al.*, 2022). Bioinformatika digunakan untuk mengidentifikasi *biomarker* yang dapat digunakan untuk memprediksi respon obat dan memandu pengembangan obat (Tutone & Almerico, 2021). Variasi gen sebagai *biomarker* dapat diidentifikasi menggunakan PharmGKB yang memuat informasi farmakogenomik yang akurat serta dapat ditindak lanjuti secara klinis (Barbarino *et al.*, 2018). *Biomarker* yang dihasilkan dapat digunakan sebagai optimalisasi konsep pengobatan presisi pada penyakit tuberkulosis sehingga tidak terjadi efek samping obat.

Setiap penyakit pasti ada obatnya, sebagai manusia kita memiliki kewajiban untuk selalu berikhtiar, karena ikhtiar merupakan bagian dari cara manusia untuk tawakal kepada Allah SWT. Seperti yang diriwayatkan dalam Hadist Muslim, Rasulullah SAW bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

Artinya: “Semua penyakit ada obatnya. Apabila sesuai antara obat dan penyakitnya, maka (penyakit) akan sembuh dengan izin Allah SWT”.

## **B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apa saja variasi genetik yang berisiko menyebabkan efek samping obat tuberkulosis?
2. Bagaimana frekuensi variasi genetik yang berisiko pada populasi Afrika, Amerika, Eropa, dan Asia Tenggara?

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui variasi genetik yang berisiko terhadap terjadinya efek samping obat tuberkulosis.
2. Mengetahui frekuensi variasi genetik yang berisiko pada populasi Afrika, Amerika, Eropa, dan Asia Tenggara.

## **D. Kegunaan Penelitian**

Kegunaan penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini dapat digunakan untuk menambah wawasan masyarakat mengenai penyakit tuberkulosis.
2. Memberikan informasi kepada mahasiswa dan profesi kesehatan mengenai variasi genetik yang berisiko terhadap efek samping obat tuberkulosis serta populasinya.
3. Memberikan informasi kepada profesional kesehatan mengenai *biomarker* yang dapat digunakan untuk target pengobatan presisi.

4. Dapat dimanfaatkan sebagai literatur serta referensi dalam pertimbangan pengembangan pengobatan presisi dengan pendekatan secara bioinformatika dan pemanfaatan variasi genetik.