BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah sebuah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang paling sering menginfeksi paru-paru. Pada TB paru gejala yang timbul biasanya adalah batuk, kadang-kadang dengan dahak atau darah, sesak nafas, demam dan berkeringat di malam hari (*World Health Organitation* (WHO), 2015).

TB merupakan salah satu penyakit yang menjadi permasalahan di dunia. Laporan WHO tahun 2015 menyatakan bahwa terdapat 2 juta manusia per tahun yang meninggal dunia akibat terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. WHO memperkirakan sampai dengan tahun 2020 akan ada 1 milyar manusia yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia menempati urutan ke 3 di dunia untuk jumlah kasus TB setelah India dan Cina. Menurut laporan WHO prevalensi TB paru di Indonesia adalah 1 juta kasus baru TB paru per tahunnya (WHO TB Report, 2015).

Di Indonesia tuberkulosis merupakan mikroorganisme pembunuh nomor satu diantara penyakit menular dan merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan penyakit pernapasan akut pada seluruh kalangan usia (PDPI, 2006).

Pengobatan TB dilakukan dengan menggunakan Obat Anti Tuberculosis (OAT) dan diperlukan jangka waktu panjang, sehingga dalam pelaksanaan pengobatan diperlukan Pengawas Minum Obat (PMO). Berdasarkan Rekomendasi WHO panduan OAT yang direkomendasikan adalah 2HRZE/4HR untuk tipe 1. Namun karena penggunaan OAT jangka panjang, tidak sedikit penderita TB yang mengalami efek samping yang mempersulit pengobatan. Pada penggunanaan isoniazid (INH) efek samping yang dapat terjadi

diantaranya neuritis perifer, neuritis optik, reaksi psikosis, kejang, mual, muntah, kelelahan, gangguan penglihatan, demam, dan kemerahan kulit. Efek samping lainnya yang berpotensi fatal adalah hepatotoksisitas .

Pada manusia, *gen N-acetyltransferase 2* (NAT2) berperan dalam metabolisme isoniazid. Hepatotoksisitas yang terjadi dipengaruhi karena adanya perbedaan kemampuan metabolisme pada enzim NAT2. Akibat adanya polymorphism yang terdapat pada gen NAT2. Enzim NAT2 pada INH bekerja dengan cara mengasetilasi INH menjadi asetyl INH. Kemampuan mengasetilasi ini berbeda tiap individu dan dikelompokan menjadi asetilator tipe cepat (RA), Asetilator tipe sedang (IA) dan Asetilator tipe lambat (SA) (Vuilleumier et al, 2006). Sejauh ini tipe asetilator ditentukan berdasarkan polymorphism pada coding region NAT2. Namun pada penelitian yang sudah dipublikasikan di jurnal yang sampelnya di ambil dari Indonesia, dilaporkan adanya 23 polymorphisme pada daerah promoter dan coding region NAT2 . Polymorphisme pada promoter NAT2 tersebut dapat mempengaruhi expresi NAT2 yang pada akhirnya mempengaruhi kerja enzim NAT2. Diantara 23 polymorphism yang di temukan pada promoter tersebut, 10 polimorpihism mempunyai frekuensi > 10% (Yuliwulandari et al, 2006). Salah satu polymorphism yang banyak ditemukan pada populasi adalah SNP rs4646246 yang terletak pada posisi 18292941 dalam kromosm 8. Perlu dilakukan studi lebih lanjut apakah polymorphisme pada promoter dapat mempengaruhi kerja enzim NAT2.

Pada zaman modern seperti sekarang ini ilmu pengetahuan semakin berkembang. Cabang ilmu genetic yang mempelajari gen pada makhluk hidup semakin banyak dilakukan penelitian., hal ini sesuai dengan anjuran didalam Al-Qur’an yang mengajak kita untuk

mencari ilmu pengetahuan tentang segala hal dan ajakan agar menggali, memikirkan serta mencari tahu tentang berbagai hal.

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk mencari hubungan polymorphisme pada promoter NAT2 pada posisi 18292941 (SNP rs4646246) terhadap penggunaan Isoniazid dengan efek hepatotoksisitas yang terjadi pada penderita Tuberkulosis di indonesia.

Penelitian pada polimorfisme SNP rs4646246 ini juga dapat digunakan sebagai modal dalam pengembangan terapi berdasarkan genetik yang diharapkan akan lebih efektif sesuai dengan yang dianjurkan didalam al-Quran dan hadits Nabi agar mencari inovasi dalam bidang Kesehatan dan Kedokteran untuk menggali lebih jauh, mendalam, detail, dan rinci.

.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan sebelumnya dapat diambil rumusan masalah apakah ada hubungan antara promoter gen NAT2 SNP rs4646246 terhadap efek hepatotoksisitas pada penggunaan isoniazid yang terjadi pada penderita TB di Indonesia.

1.3 Pertanyaan Penelitian

a. Bagaimanakah hubungan timbulnya efek hepatotoksisitas terhadap penggunaan isoniazid dan polimorpishme promoter gen NAT2 SNP rs4646246 posisi 18292941 pada penderita TB di Indonesia.

b. Bagaimana pandangan islam mengenai reaksi hepatotoksisitas isoniazid berdasarkan polimorpishme rs4646246 dipromoter NAT2 pada penderita tuberkulosis.

1.4 Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan polimorpishm promoter gen NAT2 SNP rs4646246 posisi 18292941 terhadap penderita

TB di Indonesia yang mengalami Hepatotoksisitas serta pandangan islam terhadap resiko hepatotoksisitas tersebut.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian yang dibuat diharapkan :

1. Manfaat Teoritis

   Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efek hepatotoksisitas akibat polimorphisme promoter gen NAT2 SNP rs4646246 terhadap penderita TB di Indonesia

2. Manfaat Praktis

   Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan dalam menentukan apakah orang tersebut mempunyai resiko mengalami hepatotoksisitas yang nantinya dapat di gunakan untuk pembuatan kit screening dan penentuan dosis isoniazid.

3. Manfaat Umum :

   Manfaat bagi umum :

   1. Mempermudah penentuan dosis obat isoniazid untuk mencegah timbulnya efek hepatotoksisitas.
   2. Membantu mengurangi angka hepatotoksisitas terhadap pasien TB dengan penggunaan isoniazid.

   Manfaat bagi institusi :

   1. Sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya agar dapat mengembangkan penelitian tentang NAT2 dengan lebih luas.
   2. Dapat melengkapi koleksi bahan pembelajaran di kampus Universitas Yarsi Jakarta.

   Manfaat bagi peneliti :

   1. Dapat menambah pengetahuan tentang faktor yang berperan pada metabolisme isoniazid
   2. Memenuhi persyaratan tugas akhir mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi Jakarta sebagai salah satu syarat kelulusan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran umum.