

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit tertua yang menyerang manusia, dan masih menjadi pembunuh terbesar dari penyakit-penyakit infeksi, walaupun penggunaan vaksin dari *mycobacterium* hidup yang dilemahkan dan beberapa antibiotik telah diberikan (El-Sayed *et al.* 2015).

Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) merupakan landasan strategi saat ini untuk pengendalian tuberkulosis (TB), meskipun tiga obat dasar DOTS yaitu isoniazid, pirazinamid, dan rifampisin yang berpotensi hepatotoksik dan termasuk golongan obat terkait hepatitis (terutama isoniazid) menjadi lini pertama strategi pengobatan. Kejadian ini menyebabkan peningkatan kepedulian terhadap perubahan demografi dan karakteristik klinis dari populasi pasien TB di beberapa belahan dunia (Yew & Leung, 2006).

Isoniazid merupakan salah satu obat yang digunakan sebagai anti-tuberkulosis, yang dimetabolisme oleh enzim *arylamine N-acetyltransferase 2* (Kubota *et al.* 2007). Pada manusia, terdapat dua gen yang bertanggung jawab terhadap aktifitas N-acetyltransferase yaitu N-Acetyltransferase 1 (NAT1) dan N-Acetyltransferase 2 (NAT2). Gen gen ini berada pada kromosom 8p.22. Isoniazid dapat dikatabolisme menjadi bentuk tidak aktif, yaitu *N-acetylisoniazid* oleh NAT2 (Kita *et al.* 2001). Fenotip asetilator NAT2 per individu dapat dibagi menjadi tipe *rapid*, *intermediate*, dan *slow acetylator*.

Polimorfisme gen NAT2 memainkan peran penting dalam aktivasi dan/atau deaktivasi asetilasi sejumlah besar dan beragam amina aromatik. Variasi genetik pada gen NAT2 ini diduga kuat bertanggung jawab terhadap risiko hepatotoksisitas obat terinduksi terutama isoniazid. Gen

NAT2 telah lama dikenal bersifat polimorfik menyusul laporan dari beberapa penelitian yang telah diamati pada pasien TB terhadap toksisitas isoniazid, meskipun asosiasi polimorfik status NAT2 asetilator dan isoniazid-terinduksi hepatitis masih bahan perdebatan. Sebuah studi di awal tahun 1970-an menunjukkan bahwa adanya peningkatan kejadian hepatitis yang terinduksi isoniazid dengan kategori *rapid acetylator* berbeda dengan penelitian terbaru yang dilakukan Chowbay *et al* (2005) dengan ukuran sampel yang relatif besar (n = 224) menunjukkan bahwa status *slow acetylator* NAT2 adalah faktor risiko kerentanan yang bermakna untuk hepatitis yang terinduksi isoniazid fenotip *slow acetylator*, ini lebih rentan untuk kejadian hepatotoksitas yang lebih buruk dibandingkan *rapid acetylator* (Chowbay *et al.* 2005).

Rapid acetylator seharusnya memerlukan dosis isoniazid yang lebih besar dibandingkan dengan *slow acetylator* yang beresiko efek samping seperti neuritis perifer, hepatotoksitas dan *systemic lupus erythematosus-like syndromes* (Kita *et al.* 2001).

Sejauh ini, penelitian tipe *acetylator* hanya berdasarkan polimorfisme di *coding region* gen NAT2, sementara penelitian sebelumnya melaporkan ada 23 variasi di regio promotor dan *coding region* gen NAT2. Polimorfisme di daerah promotor ini dapat mempengaruhi ekspresi gen NAT2. Salah satu polimorfisme yang ada di NAT2 adalah ss71699721, polimorfisme tersebut berada pada kromosom 8 dengan posisi 18291990–1 menurut *universisty of California, Santa Cruz (UCSC) database* yang dimasukkan pada maret, 2006 dengan nilai *minor allele frequency* (MAF) sebesar 26,7% (Yuliwulandari *et al.* 2007).

Adapun pada saat ini, riset pada bidang genomik menjadi hal yang terbaru. Dibutuhkan banyak sampel yang bersinggungan dengan benda benda yang dianggap haram oleh agama, dan penelitian yang diambil merupakan upaya untuk meminimalisir terjadinya Hepatotoksik karena pengobatan Isoniazid merupakan hal terbaru yang belum dibahas pada

pandangan islam. Terlebih sebagai mahasiswa beragama Islam diwajibkan untuk memahami hukum hukum yang terkait pada bidang riset tersebut, agar kedepannya teknik pengobatan yang dilakukan sesuai dengan anjuran sunnah Rasulullah dan sesuai dengan ajaran Al-Qur'an serta dalam pengobatan yang terbarukan dan halal.

1.2 Permasalahan

Lebih dari 30% populasi di Indonesia khususnya Jawa diperkirakan terdapat *slow acetylator*, sehingga rentan mengalami hepatotoksisitas akibat isoniazid. Sementara polimorfisme pada promotor gen NAT2 dapat mempengaruhi aktifitas enzim NAT2 melalui asetilatornya. Oleh karena itu, peneliti ingin membuktikan bahwa SNP ss71699721 merupakan salah satu polimorfisme yang ikut berkontribusi pada hepatotoksisitas yang terinduksi isoniazid pada penderita tuberculosis.

1.3 Pertanyaan Penelitian

- a. Apakah SNP ss71699721 pada promotor gen NAT2 berhubungan dengan risiko hepatotoksisitas pada penderita tuberculosis yang diterapi dengan isoniazid?
- b. Bagaimana pandangan Islam mengenai resiko hepatotoksisitas Isoniazid berdasarkan polimorfisme ss71699721 di promotor N-Acetyltransferase 2 (NAT2) pada penderita tuberculosis?

1.4 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan SNP ss71699721 pada promotor gen NAT2 terhadap hepatotoksisitas pada penderita tuberculosis yang mendapatkan pengobatan, serta pandangan Islam terhadap resiko tersebut.

1.5 Manfaat Penelitian

2. Manfaat Teoritis

Mengetahui hubungan polimorfisme ss71699721 pada promotor gen NAT2 terhadap resiko hepatotoksisitas pada penderita TB yang diterapi isoniazid di Indonesia.

3. Manfaat Praktis

- Sebagai data awal dalam menskrining genetik penderita TB.
- Sebagai data awal untuk merancang kit diagnostik dalam deteksi masalah hepatotoksisitas bagi penderita TB yang diterapi isoniazid.