

***NARRATIVE REVIEW: POLIMORFISME ENZIM N-
ASETILTRANSFERASE 2 TERHADAP PENINGKATAN
RISIKO RESISTENSI ISONIAZID***

SKRIPSI



Oleh :

MIKA SAREN

NIM. I1021191050

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2023**

***NARRATIVE REVIEW: POLIMORFISME ENZIM N-
ASETILTRANSFERASE 2 TERHADAP PENINGKATAN RISIKO
RESISTENSI ISONIAZID***

SKRIPSI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura Pontianak**



Oleh:

MIKA SAREN

NIM. I1021191050

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2023**

SKRIPSI

NARRATIVE REVIEW: POLIMORFISME ENZIM *N*-ASETILTRANSFERASE 2 TERHADAP PENINGKATAN RISIKO RESISTENSI ISONIAZID

Oleh:

MIKA SAREN

NIM. 11021191050

**Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal: 12 Juni 2023**

Disetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

**Indri-Kusharyanti, M. Sc, Apt
NIP. 198303112006042001**

**Nera Umilia Purwanti, M.Sc., Apt
NIP. 198102242008122003**

Penguji Utama,

Penguji Pendamping,

**Dr. Hariyanto IH, M.Si, Apt.
NIP. 198501062009121009**

**Dr. Nurmainah, S.Si., M.M., Apt
NIP. 197905202008012019**

Mengetahui

**Pt. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura**

**dr. Syarifah Nural Yanti R.S.A., M.Biomed
NIP. 198602112012122003**

Lulus Tanggal

: 12 Juni 2023

No. SK Dekan FK

: 317/UN22.9/TD.06/2023

Tanggal SK

: 11 Januari 2023

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mika Saren

NIM : I1021191050

Jurusan/Prodi : Farmasi

Menyatakan bahwa Skripsi ini merupakan hasil karya sendiri, bukan karya jiplakan kecuali kutipan yang telah disebutkan dalam daftar pustaka dan belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Pontianak, 25 Mei 2023

Yang membuat pernyataan,

Mika Saren
NIM. I1021191050

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat serta karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul “*Narrative Review: Polimorfisme Enzim N-Asetiltransferase 2 Terhadap Peningkatan Risiko Resistensi Isoniazid*” ini dapat terselesaikan. Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program sarjana farmasi (S.Farm) di Universitas Tanjungpura Pontianak Tahun Ajaran 2022/2023.

Skripsi ini disusun atas kerjasama dan berkat bantuan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya terutama kepada:

1. Ibu dr. Syarifah Nurul Yanti R. S. A., M. Biomed selaku plt. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
2. Ibu Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt. selaku Ketua Jurusan Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
3. Bapak Iswahyudi, Apt.,Sp.FRS, PhD selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
4. Ibu Indri Kusharyanti, M.Sc., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Nera Umilia Purwanti, M.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan banyak arahan dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Dr. Hariyanto, IH, M.Si., Apt. selaku penguji utama dan Ibu Dr. Nurmainah, S.Si., M.M., Apt. selaku penguji pendamping yang telah

meluangkan waktu dan memberikan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

6. Bapak dan ibu staf pengajar Program Studi Farmasi yang memberikan ilmu, nasihat dan selalu menyemangati selama masa perkuliahan.
7. Kedua orang tua, saudara serta teman seperjuangan yang telah memberikan banyak semangat selama penulis mengerjakan skripsi ini.
8. Semua pihak terkait yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran. Demikian skripsi ini dibuat semoga dapat menjadi skripsi yang bermanfaat.

Pontianak, 25 Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR ISTILAH	xii
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Penyakit Tuberkulosis Paru.....	4
II.1.1 Definisi	4
II.1.2 Etiologi	4
II.1.3 Klasifikasi	5
II.1.4 Faktor Risiko	9

II.1.5 Manifestasi Klinis	11
II.1.6 Patofisiologi	12
II.1.7 Komplikasi	15
II.1.8 Pemeriksaan Diagnostik Paru	16
II.1.9 Penatalaksanaan	17
II.2 Isoniazid	24
II.2.1 Aktivitas Antibakteri	24
II.2.2 Mekanisme Kerja	25
II.2.3 Resistensi	26
II.3 Farmakogenomik	27
II.3.1 Polimorfisme	28
II.3.2 <i>N-asetiltransferase 2</i>	28
II.4 <i>Literature Review</i>	29
II.4.1 Metode Pendekatan	31
II.5 Landasan Teori	32
II.6 Kerangka Konsep Penelitian	34
II.7 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	35
III.1 Metode Kajian Penelitian	35
III.2 Populasi dan Sampel Penelitian	35
III.3 Kriteria Sampel	36
III.4 Metode Analisis Data	36
III.5 Prosedur Penelitian	37

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
IV.1 Gambaran Umum Pengumpulan Artikel	38
IV.2 Hasil Penyaringan Penelitian	39
IV.3 Pembahasan	41
IV.3.1 Fenotipe Polimorfisme NAT-2	41
IV.3.2 Pengaruh Polimorfisme NAT-2 terhadap Profil Farmakokinetik INH	43
IV.3.3 Pengaruh Polimorfisme NAT-2 Terhadap Resistensi INH	46
IV.3.4 Keterbatasan Penulisan	52
BAB V PENUTUP	54
V.1 Kesimpulan	54
V.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. OAT Lini Pertama	20
2. OAT Lini Kedua	20
3. Dosis Paduan OAT KDT Kategori 1 (2(HRZE)/4(HR)3)	22
4. Dosis Paduan OAT KDT Kategori 2 {2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3}	23
5. Dosis Paduan OAT Kombipak Kategori 1	23
6. Hasil Penyaringan Artikel Ilmiah	40
7. Profil Farmakokinetik INH	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Isoniazid	24
2. Mekanisme Aktivasi dan Inaktivasi Isoniazid	26
3. Kerangka Konsep Penelitian	34
4. Prosedur Penelitian	37
5. Gambaran Umum Pengumpulan Artikel	38
6. Pengaruh Variasi Genotip NAT-2 Terhadap Konsentrasi INH (mg/L)	44
7. Profil Farmakokinetik INH Berdasarkan Variasi NAT-2	45
8. Mekanisme Metabolisme Isoniazid	46
9. Mekanisme Resistensi Isoniazid	47
10. Mekanisme Polimorfisme NAT-2 Meningkatkan Potensi Resistensi INH	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Laman dan Abstrak Artikel 1	62
2. Laman dan Abstrak Artikel 2	63
3. Laman dan Abstrak Artikel 3	64
4. Laman dan Abstrak Artikel 4	65
5. Laman dan Abstrak Artikel 5	66
6. Laman dan Abstrak Artikel 6	68
7. Laman dan Abstrak Artikel 7	69

DAFTAR ISTILAH

Istilah	Keterangan	Digunakan Pertama Kali pada Halaman
<i>ahpC</i>	Gen <i>ahpC</i> merupakan gen pengkode enzim <i>alkyl hydroperoksidase reductase</i> yaitu enzim yang berfungsi mendetoksifikasi peroksida organik.	1
Asetilasi	Asetilasi adalah reaksi kimia yang melibatkan proses introduksi gugus asetil ke senyawa kimia lain.	1
Bakteriostatik	Bakteriostatik merupakan agen antimikroba yang mampu menghambat replikasi bakteri.	21
Bakterisidal	Bakterisidal merupakan obat antimikroba yang mampu menyebabkan kematian bakteri.	21
BTA	Bakteri tahan asam (BTA) adalah nama lain dari <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> yaitu suatu kuman berbentuk batang yang tahan terhadap pencucian alkohol asam pada saat dilakukan pewarnaan.	4
Enzim	Enzim adalah biomolekul berupa protein yang berfungsi sebagai katalis dalam suatu reaksi kimia organik.	1
Gen	Gen adalah materi genetik yang terdiri atas sepenggal DNA yang menentukan sifat individu.	1
Genetik	Genetik (serapan dari Belanda: <i>genetica</i>) adalah cabang biologi yang mempelajari pewarisan sifat gen pada organisme maupun suborganisme.	2
Hepatotoksik	Hepatotoksitas (dari kata hepatik toksitas) ditujukan kepada kerusakan hati yang disebabkan oleh zat kimia.	2
<i>Immunosuppressive</i>	<i>Immunosuppressive</i> berhubungan dengan penekanan kerja sistem imun.	11
<i>inhA</i>	Gen <i>inhA</i> merupakan gen pengkode enzim <i>Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH]</i> yaitu enzim yang terlibat dalam biosintesis asam mikolat, komponen utama dinding sel mikobakteri.	1

Istilah	Keterangan	Digunakan Pertama Kali pada Halaman
<i>KatG</i>	Gen <i>katG</i> merupakan gen pengkode enzim <i>Catalase-peroxidase</i> yaitu enzim yang mengkatalisis aktivasi oksidatif isoniazid pro-obat antituberkular (INH) untuk menghasilkan radikal isonicotinoyl yang kemudian bereaksi secara nonenzimatis dengan NAD untuk membentuk adisi isonicotinoyl-NAD yang menghambat InhA.	1
<i>KasA</i>	Gen <i>kasA</i> merupakan gen pengkode enzim <i>3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 1</i> atau <i>beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase KasA</i> yaitu enzim yang merupakan bagian dari sistem pemanjangan asam lemak mikobakteri FAS-II, yang terlibat dalam biosintesis asam mikolat.	26
Kavitas	Kavitas adalah kantung tidak normal yang terbentuk di dalam paru-paru akibat infeksi (misalnya, tuberkulosis) atau tumor.	12
Ko-infeksi	Ko-infeksi adalah infeksi simultan oleh dua virus yang menyerang tubuh seseorang.	9
Metabolisme Obat	Metabolisme obat adalah pemecahan metabolik obat oleh makhluk hidup, biasanya melalui sistem enzimatik khusus.	2
Mutasi	Mutasi adalah perubahan yang terjadi pada bahan genetik baik pada taraf tingkatan gen maupun pada tingkat kromosom.	1
Mutasi titik	Mutasi titik adalah mutasi yang terjadi pada tingkat gen	29
NAT-2	<i>N-asetiltransferase 2</i> (NAT-2) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk asetilasi banyak zat xenobiotik.	1
OAT	Obat Antituberkulosis (OAT) adalah jenis obat yang digunakan untuk mengobati infeksi akibat Tuberkulosis	7
Polimorfisme	Polimorfisme adalah variasi urutan DNA yang terjadi ketika satu nukleotida (A, T, C, atau G) dalam urutan genom berubah.	1
Protein	Protein adalah kelompok biomolekul berukuran besar yang terbentuk dari satu rantai panjang asam amino atau lebih.	26

Istilah	Keterangan	Digunakan Pertama Kali pada Halaman
Reaktivasi	Reaktivasi adalah kembalinya infeksi (tidak aktif) yang sebelumnya laten menjadi patogen aktif.	4
Reinfeksi	Reinfeksi adalah infeksi dengan strain baru pada individu yang telah pulih dari infeksi sebelumnya.	7
Resistensi	Dalam pengobatan, resistensi adalah pengurangan efektivitas sebuah pengobatan seperti antibakteri dan antineoplastik dalam penanganan penyakit atau kondisi.	1
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (SNPs) adalah polimorfisme yang disebabkan oleh mutasi titik yang menimbulkan alel berbeda yang mengandung basa alternatif pada posisi nukleotida tertentu dalam lokus.	28
Sputum	Sputum adalah zat lendir (terdiri dari sel dan materi lainnya) yang disekresikan ke saluran pernafasan (paru-paru, bronkus, trakea) dan bisa dikeluarkan dengan batuk atau tertelan.	12
Uji Bakteriologis	Uji yang dilakukan untuk mendeteksi keberadaan bakteri dalam suatu objek.	6
Xenobiotik	Xenobiotik adalah senyawa asing bagi makhluk hidup.	29

ABSTRAK

Isoniazid merupakan obat lini pertama pengobatan Tuberkulosis dengan tingkat resistensi mencapai 8% di seluruh dunia. Isoniazid dimetabolisme di hati oleh enzim NAT-2. Enzim NAT-2 memiliki kejadian polimorfisme yang tinggi sehingga mempengaruhi kerjanya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh polimorfisme NAT-2 terhadap peningkatan risiko resistensi isoniazid. Metode yang digunakan adalah *narrative review*, artikel dikumpulkan dengan menggunakan mesin pencari seperti *Pubmed* dan *ScienceDirect*. Kriteria artikel yang digunakan adalah yang diterbitkan tahun 2012-2022. Tujuh artikel dikumpulkan dan didapatkan bahwa polimorfisme enzim NAT-2 mempengaruhi kadar isoniazid dalam darah ditunjukkan dengan profil C_{max} dan AUC pada asetilator cepat lebih rendah 1,7 – 2,1 kali dibandingkan dengan asetilator lambat. Profil CL/F juga berbeda signifikan yaitu 1,4 hingga 7,7 kali lipat lebih tinggi pada asetilator cepat dibandingkan asetilator lambat. Profil tersebut sesuai dengan kadar isoniazid dalam tubuh yang menunjukkan lebih rendah pada asetilator cepat dibandingkan dengan asetilator lambat. Penelitian menunjukkan individu yang resisten terhadap isoniazid atau MDR-TB lebih sering terjadi pada individu dengan asetilator cepat. Kesimpulan dari penelitian ini adalah polimorfisme enzim NAT-2 asetilator cepat memiliki pengaruh terhadap peningkatan risiko resistensi isoniazid.

Kata kunci: asetilator cepat; *multi-drug resistant tuberculosis*; NAT-2; polimorfisme.

ABSTRACT

Isoniazid is the first-line drug for the treatment of tuberculosis with a resistance rate of up to 8% worldwide. Isoniazid is metabolized in the liver by the enzyme NAT-2. The NAT-2 enzyme has a high polymorphism that affects its work. The purpose of this study was to determine the effect of the NAT-2 polymorphism on the increased risk of isoniazid resistance. The method used is narrative review, articles are collected using search engines such as Pubmed and Sciencedirect. The criteria for the articles used were those published in 2012-2022. Seven articles were collected and it was found that the NAT-2 enzyme polymorphism affects isoniazid levels in the blood as shown by the Cmax and AUC profiles in the rapid acetylators which are 1,7 to 2,1 times lower compared to the slow acetylators. The CL/F profile is also significantly different, which is 1,4 to 7,7 times higher in rapid acetylators than slow acetylators. This profile is consistent with isoniazid levels in the body which show lower levels of rapid acetylators compared to slow acetylators. Research shows that individuals who are resistant to isoniazid or MDR-TB are common in individuals with rapid acetylators. The Conclusion of this study is that the rapid acetylators NAT-2 enzyme polymorphism has an influence on increasing the risk of isoniazid resistance.

Keywords: *multi-drug resistant tuberculosis; NAT-2; polymorphism; rapid acetylators.*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi mematikan yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan jumlah pasien meninggal yang tercatat sebanyak 1,6 juta pada tahun 2021.⁽¹⁾ Menurut *World Health Organization* (WHO) Indonesia menjadi salah satu negara dengan peningkatan kematian tertinggi akibat Tuberkulosis.⁽¹⁾ Data ini menunjukkan bahwa penggunaan obat antituberkulosis di Indonesia masih tinggi.

Isoniazid merupakan obat antituberkulosis lini pertama yang menghambat sintesis asam mikolat pada bakteri.⁽²⁾ Isoniazid memiliki sifat bakteristatik untuk bakteri yang mengalami dorman tetapi bersifat bakterisid terhadap bakteri aktif.⁽³⁾ Resistensi isoniazid berhubungan dengan kegagalan obat mencapai target⁽⁴⁾ yang disebabkan adanya mutasi pada gen ekspresi berlebih pada gen *inhA* dan *ahpC*, dan delesi pada gen *katG*.^(2,5) Akan tetapi, kejadian *Multi Drug Resistan* (MDR) Tuberkulosis mencapai 8% pasien di seluruh dunia.⁽⁶⁾ Pasien dengan resistensi isoniazid yang dikonfirmasi dilaporkan menunjukkan hasil yang lebih buruk terhadap pengobatan.⁽⁶⁾

Isoniazid dimetabolisme di hati dan mengalami asetilasi menjadi senyawa polar oleh enzim *N-Asetiltransferase 2* (NAT-2).⁽⁴⁾ Efek polimorfisme NAT-2 terhadap isoniazid telah dipelajari sejak pengamatan defek asetilasi isoniazid dilakukan.⁽⁷⁾ Fenotipe asetilator lambat atau *slow acetylator* (SA) sering dikaitkan dengan efek samping isoniazid yaitu hepatotoksik,⁽⁴⁾

sedangkan fenotipe asetilator cepat atau *rapid acetylator* (RA) sering dikaitkan dengan kejadian resistensi isoniazid.⁽⁸⁾

Penentuan dosis isoniazid hingga saat ini masih berdasarkan pada berat badan.⁽⁹⁾ Meskipun begitu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa adanya perbedaan bioavailabilitas pada pasien yang diberikan pengobatan isoniazid dengan penentuan dosis berdasarkan berat badan.⁽¹⁰⁾ Pengobatan berbasis genetik dapat digunakan untuk memprediksi pengobatan paling rasional yang mungkin dapat diterima pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui tentang kemungkinan strategi pengobatan terhadap Tuberkulosis yang optimal, khususnya untuk strategi penyesuaian dosis serta mencegah perkembangan dan penyebaran resistensi obat antituberkulosis. Penelitian ini akan menguraikan poin-poin dalam artikel penelitian yang meneliti pengaruh variasi genetik pada enzim NAT-2 terhadap metabolisme isoniazid dan strategi pengobatan Tuberkulosis.

Sudah banyak penelitian yang membahas pengaruh polimorfisme enzim NAT-2 terhadap peningkatan risiko resistensi isoniazid. Namun, belum ada suatu review yang merangkum hasil penelitian-penelitian tersebut menjadi suatu tulisan yang mudah dipahami. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat sebuah *narrative review* dengan judul “Polimorfisme Enzim N-Asetiltransferase 2 Terhadap Peningkatan Risiko Resistensi Isoniazid”.

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh polimorfisme enzim NAT-2 terhadap isoniazid dalam peningkatan risiko resistensi isoniazid?

I.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah mengkaji dan mengidentifikasi pengaruh polimorfisme enzim NAT-2 terhadap isoniazid dalam peningkatan risiko resistensi isoniazid.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi teori dalam pengembangan penelitian farmakogenomik pada Tuberkulosis.

2. Manfaat praktis

Penelitian ini menyajikan data polimorfisme enzim pemetabolisme isoniazid NAT-2 dalam meningkatkan risiko resistensi isoniazid yang dapat membantu pengembangan penelitian farmakogenomik pada Tuberkulosis.