

## FREKUENSI MUTASI GEN KATG S315T M.TUBERCULOSIS PADA PASIEN MDR TB DI SUMATERA SELATAN

RA Linda Andriani, Zen Ahmad

Divisi Pulmonologi Departemen Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang Indonesia

### ABSTRAK

#### Pendahuluan

Indonesia menempati peringkat kelima kasus MDR TB tertinggi di dunia. MDR TB terjadi karena resistensi terhadap obat Rifampisin dan INH yang disebabkan oleh mutasi pada gen M.Tb. Resistensi terhadap obat INH dapat disebabkan oleh beberapa gen tetapi paling sering terjadi karena mutasi gen katG S315TM.Tb. Angka kejadian mutasi gen katG ini bervariasi di tiap daerah. Mutasi gen katG S315TM.Tb dapat menimbulkan resistensi tingkat tinggi terhadap INH.

Tujuan: Mengetahui frekuensi mutasi gen katG S315TM.Tb diantara semua pasien MDR TB di Sumatera Selatan.

Metode : Sebanyak 118 pasien MDR TB yang menjalani pengobatan di RSMH Palembang dari february 2019 hingga mei 2020 dilakukan pemeriksaan PCR-RFLP laboratorium mikrobiologi FK UNSRI untuk melihat alel kodon 315 gen katG M.Tb.

Hasil : Frekuensi mutasi gen katG S315T M.Tb diantara pasien MDR TB di Sumatera Selatan adalah 48,33%. Pada kelompok mutasi gen katG S315T M.Tb didapatkan indeks massa tubuh yang lebih rendah, jumlah M.Tb yang lebih tinggi dan lesi radiologis yang lebih luas pada saat diagnosis.

Simpulan : Resistensi obat isoniazid pada pasien MDR TB mayoritas disebabkan oleh mutasi gen katG S315T M.Tb. Mutasi ini akan menyebabkan resistensi INH tingkat tinggi. Tingginya angka resistensi INH akan mempengaruhi pengobatan MDR TB.

Kata kunci : MDR TB, mutasi gen katG S315T M.Tb, INH, PCR-RFLP

#### Introduction

Indonesia is ranked as the fifth highest case of MDR TB in the world. MDR TB occurs due to resistance to Rifampicin and INH drugs caused by mutations in the M.Tb gene. Resistance to the INH drug can be caused by several genes but most often occurs because of the mutation of the katG S315T M.Tb gene. The incidence of this katG gene mutation varies in each region. KatG S315T M.Tb gene mutation can cause a high level of resistance to INH.

Aim : Knowing the frequency of katG S315T M.Tb gene mutations among all MDR TB patients in South Sumatra.

Method : A total of 118 MDR TB patients who underwent treatment at Palembang RSMH from February 2019 to May 2020 were examined by PCR-RFLP microbiology laboratory FK UNSRI to see the 315 codon allele of katG M.Tb gene.

Result : The frequency of the katG S315T M.Tb gene mutation among MDR TB patients in South Sumatra was 48.33%. In the katG S315T M.Tb gene mutation group a lower body mass index, a higher number of M.Tb and wider radiological lesions at the time of diagnosis.

Conclusion : The majority of isoniazid drug resistance in TB MDR patients is caused by a mutation of the katG S315T M.Tb gene. This mutation will cause a high level of INH resistance. The high INH resistance rate will affect the treatment of MDR TB.

Key words : MDR TB, katG S315T M.Tb gene mutation, INH, PCR-RFLP

#### Address for corespondance :

RA Linda Andriani; Divisi Pulmonologi Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

No. Handphone : 08127831261

Email : linda27zahir@gmail.com

#### How to cite this article :

**FREKUENSI MUTASI GEN KATG S315T M.TUBERCULOSIS PADA PASIEN MDR TB DI SUMATERA SELATAN**

## PENDAHULUAN

*Multi Drug Resistance Tuberculosis* (MDR TB) merupakan masalah kesehatan dunia, termasuk Indonesia. Berdasarkan data *Global Tuberculosis Report 2019* WHO, Indonesia menempati peringkat kelima terbanyak. MDR TB adalah TB dengan resistensi setidaknya terhadap obat isoniazid (INH) dan rifampisin. Penegakkan diagnosis MDR TB di Indonesia dilakukan secara cepat dengan pemeriksaan TCM *GeneXpert MTB/RIF* sehingga bila hasil tes positif disebut sebagai tuberkulosis resisten rifampisin. Meskipun begitu, Tadesse M *et.al* dan Stagg HR *et.al* melaporkan sekitar 90% kasus resistensi terhadap rifampisin disertai dengan resistensi INH.<sup>1-5</sup>

Isoniazid merupakan OAT lini pertama yang sangat penting karena digunakan untuk pengobatan TB dan MDR TB. INH masuk kedalam sel *M.Tb* sebagai *prodrug* dengan berdifusi secara pasif, INH kemudian diaktifkan oleh enzim katalase peroksidase (*katG*) yang diekspresikan oleh gen *katG M.Tb* untuk menjadi bentuk aktifnya. INH aktif kemudian akan menghambat biosintesis asam mikolat dinding sel *M.Tb*. Sekitar 50% hingga 80% resistensi INH disebabkan oleh mutasi gen *katG* dan mayoritas mutasi berupa perubahan serin menjadi threonin pada kodon 315 (S315T). Angka kejadian mutasi ini bervariasi tergantung geografi. Mutasi ini menyebabkan resistensi tingkat tinggi terhadap INH dengan MIC berkisar 1-10 µg/ml. Adanya mutasi ini akan mempengaruhi pemilihan obat anti tuberkulosis dalam penatalaksanaan MDR TB.<sup>6-12</sup>

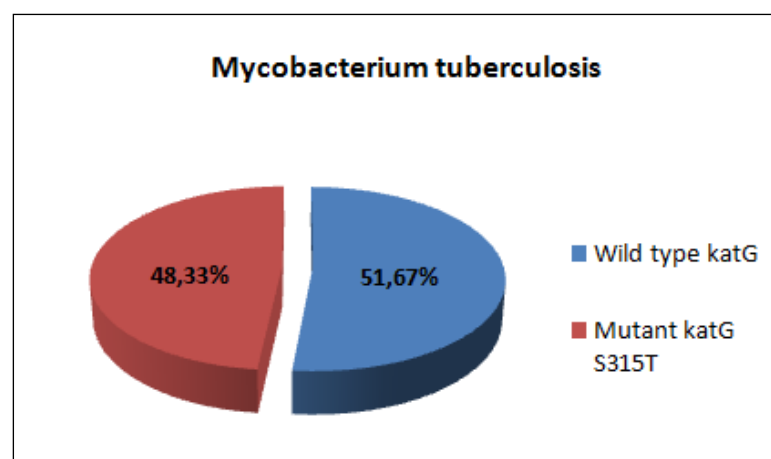
## METODE PENELITIAN

Studi ini menggunakan 118 sampel dahak penderita MDR TB yang datang berobat ke RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang sejak februari 2019 hingga mei 2020. Semua sampel dahak diambil sebelum pasien menjalani pengobatan MDR TB. Sampel kemudian dikirim untuk pemeriksaan PCR RFLP di laboratorium mikrobiologi FK UNSRI untuk melihat alel kodon 315 gen *katG*. Strain *M.Tb* diisolasi dari sampel dahak. Hasil isolasi DNA kemudian dilakukan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR). Kemudian diidentifikasi adanya kodon 315 gen *katG* dengan menggunakan metode *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) menggunakan enzim *MspI*. Sensitifitas alat PCR-RFLP ini untuk mendeteksi gen *katG.Tb* hanya 85%.

## HASIL PENELITIAN

Pada awalnya sampel terkumpul sebanyak 118 tetapi pada pemeriksaan PCR-RFLP ternyata hanya 60 sampel dengan alel kodon 315 gen *katG* yang terlihat meskipun pemeriksaan ini telah diulang beberapa kali. Sampel kemudian terbagi menjadi dua kelompok yaitu *wild type* gen *katG M.Tb* dan mutasi gen *katG S315T M.Tb*. Adapun sensitifitas alat PCR-RFLP ini untuk mendeteksi gen *katG.Tb* hanya 85 % tetapi spesifisitasnya adalah 100%.

Pada gambar 1 disajikan frekuensi mutasi gen *katG S315T M.Tb* di Sumatera Selatan dalam bentuk diagram pie dan persentase.



Pada tabel 1 disajikan gambaran karakteristik 60 orang subjek penelitian yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok

*wild type* gen *katG M.Tb* dan kelompok mutasi gen *katG S315T M.Tb*.

Tabel 1. Karakteristik umum, laboratorium, radiologi dan lama konversi subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok	
	<i>Wild type</i> gen <i>katG M.Tb</i> n=31 (%)	<i>Mutant</i> gen <i>katG M.Tb</i> n=29 (%)
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	16 (51,61)	17 (58,62)
- Perempuan	15 (48,38)	12 (41,37)
Umur (tahun)		
- 18 – 23	3 (9,68)	0 (0)
- 24 – 34	12 (38,71)	9 (31,02)
- 35 – 44	7 (22,58)	10 (34,48)
- > 44	9 (29,03)	10 (34,48)
Indeks Massa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> )		
- Kurang	16 (51,61)	21 (72,41)
- Normal	15 (48,38)	8 (27,59)
Sputum BTA		
- Positif 1	5 (16,13)	10 (34,48)
- Positif 2	21 (67,74)	9 (31,02)
- Positif 3	5 (16,13)	10 (34,48)
Tes Cepat Molekuler		
- <i>M.Tb detected low</i>	5 (16,13)	6 (20,70)
- <i>M.Tb detected medium</i>	22 (70,97)	8 (27,58)
- <i>M.Tb detected high</i>	4 (12,90)	15 (51,72)
Foto toraks		
- Lesi minimal	7 (22,58)	2 (6,90)
- Lesi sedang	12 (38,71)	10 (34,48)
- Lesi berat	12 (38,71)	17 (58,62)

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi mutasi gen *katG S315T M.Tb* diantara semua pasien MDR TB di Sumatera Selatan sebanyak 48,33%. Angka kejadian mutasi gen *katG S315T M.Tb* beragam disetiap negara. Angka kejadian mutasi gen *katG Ser315Thr M.Tb* sangat beragam disetiap negara. Allagapan C *et.al* (2018) melaporkan 71% mutasi gen *katG Ser315Thr M.Tb* di India. Pada tulisannya juga dipaparkan angka kejadian mutasi gen *katG Ser315Thr M.Tb* berkisar antara 50%-95% di seluruh dunia. Chesov D *et.al* (2017) melaporkan tingginya mutasi gen *katG Ser315Thr M.Tb* pada penderita MDR TB di Moldova hingga 88,1%. Bollela VR *et.al* (2016) pada satu laporannya, mendapatkan perbedaan angka kejadian mutasi

gen *katG Ser315Thr M.Tb* yang cukup signifikan pada penelitian yang dilakukannya terhadap isolat *M.Tb* dari penderita MDR TB dari daerah Brazil dan dari daerah Mozambiq. Angka kejadian mutasi gen *katG Ser315Thr* terdeteksi sebesar 84,2% dari isolat *M.Tb* penderita MDR TB di daerah Mozambiq, lebih tinggi dari isolat penderita MDR TB di daerah Brazil yang hanya sebesar 54,5%.<sup>11,13,14,15</sup>

Adanya mutasi gen *katG Ser315Thr M.Tb* akan mempengaruhi pemilihan obat anti tuberkulosis dalam penatalaksanaan MDR TB karena akan menimbulkan resistensi tingkat tinggi terhadap INH dengan MIC  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ , sehingga penggunaan INH dosis biasa tidak efektif. Mayoritas mutasi *katG Ser315Thr* menunjukkan MIC kurang dari 15 mg/L maka WHO merekomendasikan pemberian INH

dengan dosis 15-20 mg/kg untuk efektifitas pengobatan terhadap mutasi ini. Tetapi apabila mutasi ini disertai dengan mutasi dititik lain maka kemungkinan akan terjadi resistensi yang sangat tinggi sehingga INH tidak bisa diberikan lagi dan harus dipertimbangkan OAT lainnya.<sup>7,11,12</sup>

Pada penelitian ini, terdapat beberapa nilai pemeriksaan yang cukup berbeda diantara kelompok *wildtype* gen *katG* dan kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr antara lain IMT yang lebih rendah ( $p=0,092$ ), jumlah bakteri *M.Tb* yang lebih tinggi dari pemeriksaan BTA sputum ( $p=0,385$ ) dan dari pemeriksaan TCM sputum ( $p=0,103$ ) serta gambaran foto toraks dengan lesi lebih luas ( $p=0,44$ ) pada kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr.

Indeks massa tubuh yang rendah ini merupakan hal penting yang bisa mencerminkan status gizi penderita. Status gizi yang kurang tentunya akan mempermudah seseorang terkena penyakit infeksi, termasuk infeksi *M.Tb*. Baik infeksi primer ataupun reaktivasi infeksi laten *M.Tb*. Status gizi yang rendah juga membuat penderita TB sensitif obat sulit untuk sembuh sehingga bisa menimbulkan infeksi TB kronis meskipun telah mendapatkan pengobatan standar TB SO, pengobatan TB SO yang gagal bahkan bisa mencetuskan terjadinya MDR TB. Selain itu, proses infeksi TB yang berlangsung lama ini tentunya akan menimbulkan keluhan nafsu makan yang menurun berkepanjangan hingga akhirnya penderita mengalami penurunan berat badan sehingga pada pengukuran IMT didapatkan nilai yang rendah.

Jumlah *M.tb* yang tinggi pada kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr, sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa mutasi terhadap INH akan terjadi dalam  $3,5 \times 10^{-6}$  prevalensi bakteri *wild-type M.Tb*. Semakin tinggi jumlah bakteri *M.Tb* maka kemungkinan timbulnya mutasi akan meningkat.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan mayoritas sampel (57,15%) pada kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr dengan gambaran lesi paru yang luas, lebih banyak kejadiannya daripada kelompok *wildtype* gen *katG* yang hanya 38,46%, meskipun secara perhitungan statistik tidak bermakna ( $p=0,44$ ). Hal ini juga

sesuai dengan hasil pemeriksaan BTA sputum dan TCM sputum yang menunjukkan jumlah bakteri yang lebih banyak pada kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr.

## KESIMPULAN

Frekuensi mutasi gen *katG* S315TM.*Tb* diantara semua pasien MDR TB di Sumatera Selatan sebanyak 48,33%. Pada kelompok mutasi gen *katG* Ser315Thr didapatkan IMT yang lebih rendah ( $p=0,092$ ), jumlah bakteri *M.Tb* yang lebih tinggi dari pemeriksaan BTA sputum ( $p=0,385$ ) dan dari pemeriksaan TCM sputum ( $p=0,103$ ) serta gambaran foto toraks dengan lesi lebih luas ( $p=0,44$ ).

## REFERENSI

1. Global Tuberculosis Report 2019. World Health Organization, Geneva.
2. Doucette K, Cooper R. Tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Fishman JA, Senior RM., Pack AI. Editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 5th ed. New York: Mc Graw Hill Companies Inc; 2015. p. 2012-26.
3. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Localzo J, editors. Harrison's pulmonary and critical care. New York: McGraw Hill Companies Inc ; 2015. p.1102-20.
4. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid resistant tuberculosis- a cause for concern? Int J Tuberc Lung Dis. 2017 February 01; 21(2): 129-139
5. Tadesse M, Aragawa D, Dimah B, Efa F, Abdella K, Kebede W. Drug resistance-conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis from pulmonary tuberculosis patients in Southwest Ethiopia. International Journal of Mycobacteriology. 2016 ; 5: 185-191
6. Seawatz BJ, Longfield RN. Therapy of Multidrug resistant and Extremely Drug resistant Tuberculosis. In: Schlossberg D. Tuberculosis and Non Tuberculosis Mycobacterium Infection. 6ed. 2011. p 120-140
7. Daley CL. Treatment. Drug-Resistant Tuberculosis. In Chen L, Schechter GF. Drug resistant tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition. Curry

International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. 2016. P64-90

8. Mishra R, Shukla P, Huang W. Gene mutations in Mycobacterium tuberculosis: Multidrug-resistant TB as an emerging global. Tuberculosis. 2014; 30:p.1-5
9. Pienaar E, Linderman JJ, Kirschner DE. Emergence and selection of isoniazid and rifampin resistance in tuberculosis granulomas. PLoS ONE. 2018; 13(5): 1-29.
10. Dalla costa ER, Ribeiro MO, Silva M, Arnold LS, Rostirolla DC, Cafrune PI. Correlations of mutations in *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes and *in vitro* susceptibility in *M.Tb* clinical strains segregated by spoligotype families from TB prevalent countries in South America. BMC microbiology. 2009; 9(39): 1-11
11. Chesov D, Ciobanu N, Lange C. High dose isoniazid in the shorter course MDR TB regimen in the Republic of Moldova. Eur Respir J. 2017; 50:1701340
12. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis 2016 update. World Health Organization, Geneva.
13. Allagapan C, Shivekar SS, Brammacharry U, Kapalamurthy VRC, Sakkaravarthy A, Subashkumar R, et.al. Prevalence of mutations in gene associated with INH resistance M.Tb isolates from retreated smear positive TB patients: A meta analysis. JGAR. 2018; 2 (9): 1-26
14. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 August ; 20(8): 1099–1104
15. Lempen P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, Rijkl P. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by high confidence resistance-conferring mutations. SCIENTIFIC RePorTs | (2018) 8:3246