

## Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin Dalam Pengobatan Tuberkulosis Paru

*Ondri Dwi Sampurno\**

\*Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,  
Kementerian Kesehatan, Indonesia  
Email: ondri19@gmail.com

### **Abstract**

*Pharmacogenomics is the study of genetic influences of individual variations in drug response. The influence of genetic in drug response has been showed about 20%–95% of variations in drug pharmacokinetics and effects. Activity of rifampicin as bactericidal against Mycobacterium tuberculosis (M.tb.) have been demonstrated plasma concentration-dependent. ‘Concentration-dependent’ means that increasing doses followed by increasing rifampicin plasma concentration above the M.tb’s minimum inhibition concentration (MIC) induces more rapid bactericidal effect against the M.tb. indicated by sputum conversion. On standard tuberculosis therapy, among patients have been showed wide intersubject variation of rifampicin plasma concentration. The variation was related to genetic difference among patients. Rifampicin is a substrate of organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) which is expressed on the sinusoidal membrane of human hepatocytes. OATP1B1 is coded by for the solute carrier organic anion 1B1 (SLCO1B1) gene. A large number of sequence variants have been found in the SLCO1B1 gene. SLCO1B1 rs4149032 and c.463 C>A was present in most patients pulmonary tuberculosis and was associated with substantially reducing rifampicin plasma concentration. The allele frequency of the SLCO1B1 c.463 C>A polymorphism in Indonesian subject was showed C 30% A 70%. Individual genetic variation may cause variation in individual rifampicin response among individual pulmonary tuberculosis patient. It will impact variation in clinical outcome, in this case is sputum conversion.*

**Key words:** *Pharmacogenomic, Rifampicin, Tuberculosis*

### **Abstrak**

Farmakogenomik adalah ilmu yang mempelajari pengaruh genetik terhadap variasi antar individu pada respon obat. Pengaruh genetik tiap individu terhadap respon obat ditunjukkan dengan adanya variasi berkisar 20--95% pada peruraian obat dalam tubuh dan efeknya. Efektivitas rifampisin sebagai bakterisida terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb.) sangat bergantung pada konsentrasi rifampisin dalam plasma. Peningkatan dosis akan diikuti dengan peningkatan konsentrasi rifampisin dalam plasma di atas konsentrasi hambat minimal (MIC) M.tb dapat menginduksi lebih cepat efek bakterisida terhadap M.tb dan diindikasikan dengan *outcome* klinis (konversi dahak). Pada standar terapi tuberkulosis, konsentrasi rifampisin dalam plasma antar pasien TB menunjukkan variasi yang lebar. Variasi antar pasien ini erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut. Rifampisin merupakan substrat dari protein polipeptida *transporter* organik anion (OATP1B1) yang diekspresikan pada membran sinusoidal hepatosit. Gen *solute carrier organic anion 1B1* (SLCO1B1) merupakan gen penyandi OATP1B1 dan diketahui terdapat variasi urutan gen. SLCO1B1 rs4149032 dan c.463 C>A dijumpai pada sebagian besar pasien tuberkulosis paru dan berhubungan dengan penurunan kadar rifampisin dalam plasma. Pada subyek Indonesia menunjukkan adanya polimorfisme gen SLCO1B1 SNP c.463C>A dengan frekuensi C 30% dan A 70%. Variasi genetik antar individu ini diduga dapat menyebabkan variasi respon rifampisin antar individu pasien tuberkulosis paru yang berdampak adanya variasi *outcome* klinis, dalam hal ini konversi dahak.

**Kata kunci:** *Farmakogenomik, Rifampisin, Tuberculosis*

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) paru baru ditandai dengan basil tahan asam (BTA) positif yang jika diberikan obat TB berkualitas baik dengan dosis yang sesuai dan patuh minum obat serta sensitif terhadap rifampisin seharusnya menunjukkan konversi dahak pada akhir pengobatan tahap intensif, ternyata tidak semua pasien menunjukkan konversi dahak. Angka konversi TB nasional tahun 2010, 2011, dan 2012 yaitu berturut-turut 88,2%, 85,5%, dan 82,3%.<sup>1</sup>

Pasien TB paru baru BTA positif yang tidak mengalami konversi dahak setelah pengobatan tahap intensif 2 bulan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Beberapa hasil penelitian mengungkapkan bahwa faktor-faktor tersebut adalah umur (OR 4,4; 95% CI 1,5-13,3), jenis kelamin (OR 10,8; 95% CI 1,3-91,1); jumlah pak rokok pertahun (OR 4,11; 95% CI 1,13-7,94); indeks masa tubuh (IMT); kepatuhan minum obat (OR 0,20; 95% CI 0,10 – 0,84; p 0,023); tingkat BTA (OR 11,7; 95% CI 1,4-100,6), penyakit penyerta HIV (OR 3,0; 95% CI 1,3-6,7), M. tb. yang resisten; dan penurunan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma.<sup>2,13</sup> Memperhatikan faktor ini, pasien TB paru baru BTA positif yang tidak mengalami konversi dahak, pada dasarnya berpangkal pada penurunan konsentrasi maksimum dalam plasma. Efektifitas rifampisin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) bergantung konsentrasi rifampisin dalam plasma.<sup>14-16</sup> Penurunan konsentrasi rifampisin akan berpengaruh terhadap konsentrasi hambat minimal (MIC) sehingga berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan TB yang diindikasikan dengan konversi dahak.<sup>17</sup>

Penurunan konsentrasi rifampisin dalam plasma pada pasien TB dapat dipengaruhi oleh faktor bukan genetik dan faktor genetik. Faktor bukan genetik diantaranya penyakit penyerta diabetes

melitus, HIV, umur, berat badan, formulasi obat TB, jenis kelamin, dan interaksi makanan.<sup>2,17-29</sup> Sedangkan faktor genetik yaitu adanya variasi urutan gen yang mengkode pengangkut obat.<sup>30-34</sup>

Pada tulisan ini diuraikan mengenai bagaimana pengaruh genetik terhadap penurunan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma dan berdampak pada keberhasilan pengobatan TB paru baru BTA positif dengan indikasi tidak konversi dahak pada akhir pengobatan tahap intensif.

## Metode

Bahan pustaka tinjauan diperoleh dengan melakukan penelusuran pustaka melalui internet.. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran yaitu “pharmacogenomics”, “rifampicin” “tuberculosis”. Selanjutnya pustaka yang relevan yaitu berupa artikel hasil penelitian, artikel hasil review, laporan, dan buku yang diterbitkan dalam jurnal 5 tahun terakhir, diunduh sebagai naskah lengkap. Pustaka dimungkinkan diperoleh dari terbitan lebih dari 5 tahun terakhir apabila pustaka tersebut sangat mendukung dalam memperjelas pembahasan. Pustaka berupa artikel hasil penelitian dan review dilakukan critical appraisal baik mengenai metode, hasil dan validitas serta dilakukan juga ekstraksi kalimat pernyataan terkait dan sintesis beberapa kalimat menjadi suatu tulisan. Adapun sistematika penulisan mencakup gen dan protein; konsep dasar farmakogenomik; mekanisme pengaruh variasi genetik terhadap respon obat; epidemiologi TB di Indonesia; dan pengaruh gen terhadap konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma.

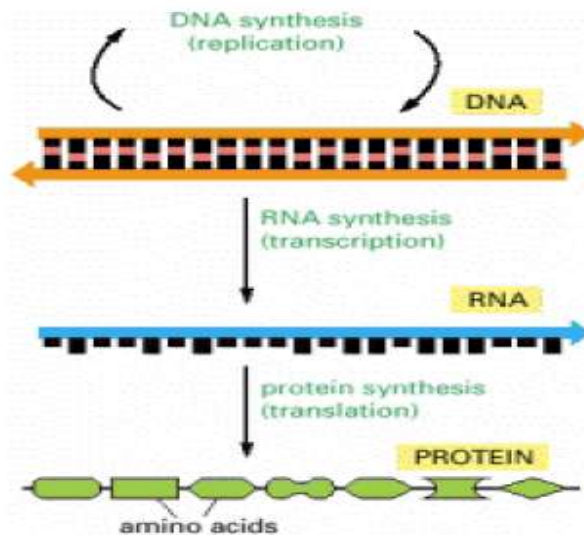
## Hasil

### Gen dan protein

Gen terletak secara spesifik dalam lokus-lokus kromosom. Kromosom merupakan struktur seperti benang pada inti sel. Gen adalah keseluruhan sekuens

DNA yang dapat ditranskripsikan menjadi RNA fungsional dan protein, pada waktu dan tempat yang sesuai selama pertumbuhan dan perkembangan

manusia.<sup>35-36</sup> Skema alur dari DNA menjadi protein seperti terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur DNA menjadi protein <sup>11</sup>

Protein adalah molekul makro yang berperan dalam hampir semua fungsi sel, yaitu bahan pembangunan struktur sel dan membentuk enzim-enzim yang mengkatalisis reaksi-reaksi kimia di dalam sel, mengatur ekspresi gen, serta memungkinkan sel untuk bergerak dan berkomunikasi antar sel.<sup>35</sup>

DNA berada di inti sel (nukleus) dan tidak dijumpai di sitoplasma. Sedangkan protein yang berperan dalam metabolisme ada di sitoplasma dan tidak ada di inti. Perlu adanya penghubung antara DNA dengan protein yaitu molekul yang dijumpai di inti maupun sitoplasma. Penghubung antara DNA dengan protein yang RNA.<sup>36</sup>

#### Konsep Dasar Farmakogenomik

Farmakogenetik adalah ilmu yang mempelajari mengenai pengaruh genetik

terhadap respon obat. Pengaruh faktor genetik terhadap respon obat ditunjukkan dengan adanya variasi antar individu berkisar 20--95% pada peruraian obat dalam tubuh dan efeknya.<sup>32</sup> Beberapa individu pasien memerlukan pemberian obat dengan dosis yang lebih tinggi daripada individu pasien lain untuk mencapai keberhasilan terapi. Disamping itu, beberapa individu pasien dapat timbul efek yang tidak dikehendaki meskipun diberikan obat dengan dosis yang lebih rendah daripada individu pasien yang lain.<sup>36,37</sup> Secara genetik diketahui bahwa variasi antar individu tersebut karena adanya variasi urutan gen yang mengkode enzim metabolisme obat, *transporter* obat, atau target obat.<sup>32</sup>

Gen adalah fragmen DNA yang mengandung informasi terkait satu sifat spesifik yang secara genetik dipindahkan dari orang tua ke anak. Hal ini pada

umumnya mengandung 2 allel yang masing-masing ditempatkan pada 1 kromosom dari pasangan kromosom. Dengan demikian variasi genetik disebabkan oleh karena mutasi, yaitu adanya perbedaan allel. Allel yang banyak terdapat di populasi dinyatakan dengan istilah *wild type* dan lainnya disebut dengan varian allel.<sup>38</sup> Pada tingkat molekular, variasi genetik dapat mengubah struktur protein target melalui mutasi pada daerah penyandi gen atau sejumlah protein diekspresikan oleh modulasi gen regulasi, sehingga akan mengubah fungsi protein atau kecepatan dan konstanta kinetik enzim.<sup>37</sup>

Mutasi diistilahkan sebagai polimorfisme jika terdapat perpindahan ke generasi berikutnya dengan frekuensi sekurang-kurangnya 1%. Gen pada manusia merupakan subyek genetik polimorfisme yang lebar, dengan sejumlah polimorfisme yang menghasilkan efek fungsional secara bermakna. Terdapat 3 tipe utama keberadaan mutasi genetik yaitu polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs); variabel jumlah tandem yang berulang; dan basa yang disisipkan atau dihilangkan pada satu atau lebih nukleotida. Istilah SNPs terkait dengan perbedaan antara allel hanya pada 1 nukleotida tunggal. Sampai saat ini, banyak penelitian farmakogenetik yang mengkaitkan SNPs dengan respon obat. Sekelompok SNPs yang berada dalam wilayah kromosom yang sama dikenal sebagai haplotipe yang dimungkinkan untuk dianalisis guna lebih menjelaskan variasi farmakogenetik.<sup>38</sup>

#### Mekanisme Pengaruh Variasi Genetik Terhadap Respon Obat

Mekanisme pengaruh variasi genetik terhadap respon obat dapat dikategorikan kedalam 3 rute, yaitu farmakokinetik, farmakodinamik dan *pathway* penyebab penyakit.<sup>36-38</sup> Farmakokinetik suatu obat berkaitan dengan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan

transpor. Variasi genetik pada setiap tahap proses tersebut akan mengubah konsentrasi obat dalam plasma dan akan mengubah respon obat yang dapat berupa respon yang dikehendaki atau sebaliknya berupa respon obat yang tidak dikehendaki.<sup>36</sup>

Absorpsi, distribusi dan eliminasi obat dimodulasi oleh *transporter* melalui pengendalian *influx* dan *efflux* obat ke dalam sel. Belakangan ini telah banyak diungkapkan hasil penelitian yang menunjukkan polimorfisme genetik *transporter* dapat mempunyai dampak yang bermakna pada peruraian obat, efikasi obat dan keamanan obat.<sup>37</sup>

Farmakodinamik berkaitan dengan efek farmakologi obat dengan reseptor, enzim dan saluran ion. Obat akan di absorpsi dan di transpor ke tempat target obat. Efek obat akan berubah apabila terdapat perbedaan respon obat di tempat target obat. Oleh karena itu, adanya polimorfisme pada gen yang menyandi target obat kemungkinan akan mengubah respon individu terhadap pengobatan<sup>36</sup>. Polimorfisme genetik juga dimungkinkan mengubah status penyakit yang merupakan target terapi obat. Variasi genetik pada status penyakit juga perlu mendapat perhatian untuk mengkaitkan terapi obat dengan spesifik genotipe yang berhubungan dengan penyakit dan respon obat.<sup>36</sup>

#### Epidemiologi TB di Indonesia

WHO *Global Tuberculosis Report* melaporkan estimasi insiden, prevalen dan mortalitas TB di Indonesia pada tahun 2013 dalam angka mutlak, yaitu berturut-turut 460 (95% CI 410 - 520), 680 (95% CI 340 - 1.100), dan 64 (95% CI 36 - 93). Sedangkan estimasi angka insiden, prevalen dan mortalitas TB di Indonesia pada tahun 2013 yang dinyatakan dalam 100.000 penduduk, yaitu berturut-turut 183 (95% CI 164 - 207), 272 (95% CI 138 - 450), dan 25 (95% CI 14 - 37). Secara global, sesuai urutan besarnya angka

mutlak insiden, Indonesia menduduki urutan ke lima setelah India, Tiongkok, Nigeria dan Pakistan, namun berdasarkan urutan besarnya angka insiden per 100.000 penduduk, Indonesia tidak masuk dalam 10 besar. Angka prevalen TB di Indonesia tahun 2013 mengalami penurunan dibandingkan angka prevalen tahun 2012. Angka prevalensi TB tahun 2012 dan 2013 yaitu berturut-turut 297/100.000 dan 272/100.000.<sup>39-40</sup>

Jumlah kasus TB yang ditemukan dan tercatat pada tahun 2013 yaitu 327.103 kasus, diantaranya 196.310 (60%) kasus sebagai kasus TB paru baru BTA positif. Jumlah ini tidak jauh berbeda dengan jumlah kasus TB yang ditemukan di Afrika Selatan jumlah kasus TB yang ditemukan 328.896 kasus, diantaranya 109.630 (33,3%) kasus TB paru baru BTA positif.<sup>39</sup>

Angka konversi TB nasional cenderung menurun. Angka konversi TB nasional tahun 2010, 2011, dan 2012 yaitu berturut-turut 88,2%, 85,5%, dan 82,3%. Namun demikian masih di atas target minimal nasional (80%). Ditinjau berdasarkan provinsi, terdapat 21 provinsi (63,6%) yang mencapai 80% dan 12 provinsi lainnya (36,4%) di bawah target minimal nasional<sup>1)</sup>. Angka konversi TB di Provinsi DKI Jakarta termasuk yang di bawah target minimal nasional.

Angka konversi TB di DKI Jakarta selama tiga tahun berurutan masih berada di bawah target minimal nasional dan bahkan perbedaannya cenderung semakin lebar. Angka konversi TB di provinsi DKI Jakarta tahun 2011, 2012 dan 2013 yaitu berturut-turut 74%, 58,3% dan 57,7%. Jika dibandingkan dengan provinsi lain di Indonesia, angka konversi TB di DKI Jakarta tahun 2013 berada di bawah 30 provinsi lain dan di atas provinsi Papua dan Papua Barat<sup>1, 41)</sup>. Besarnya angka konversi TB berdasarkan laporan Kemenkes<sup>1)</sup> ini tidak jauh berbeda dengan catatan yang ada di Dinas Kesehatan (Dinkes) DKI Jakarta. Menurut catatan

Dinkes DKI Jakarta, angka konversi TB di DKI Jakarta tahun 2013 sebesar 59,1% (*unpublished*). Angka ini dihitung berdasarkan jumlah pasien TB paru baru dengan dahak BTA positif yang berobat ke rumah sakit dan puskesmas. Jika hanya dihitung berdasarkan pasien TB paru baru yang berobat puskesmas di wilayah Jakarta Pusat pada tahun 2013, angka konversi TB menjadi lebih rendah yaitu 54,9% (*unpublished*).

Rifampisin merupakan tulang punggung pengobatan TB dan aktivitas rifampisin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb.) diketahui bergantung pada konsentrasi rifampisin dalam serum<sup>14, 15, 16)</sup>. Penurunan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma akan berpengaruh terhadap konsentrasi hambat minimal (MIC) sehingga berpengaruh terhadap respon rifampisin sebagai bakterisida yang diindikasikan dengan tidak mengalami konversi dahak<sup>17)</sup>.

Konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma antar pasien TB memiliki variasi yang lebar (Cmaks 8,1±5,0 µg/ml)<sup>30)</sup>. Gambaran ini tidak berbeda pada pasien TB di Indonesia yaitu Cmaks 9,0 µg/ml (95% CI 6,6 – 12,8)<sup>42)</sup>. Variasi antar pasien ini erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut.<sup>26, 31-34, 43</sup>

#### Pengaruh Gen Terhadap Konsentrasi Maksimum Rifampisin Dalam Plasma

*Transporter* merupakan protein membran yang memediasi perpindahan obat masuk ke dalam dan keluar sel dengan mekanisme pasif atau aktif<sup>44)</sup>. Mekanisme pasif diantaranya karena pH obat yang lebih rendah daripada pH dalam sel, sedangkan mekanisme aktif dengan adanya suatu media yang membawa masuk ke dalam sel.<sup>45</sup> Terdapat lebih dari 400 membran *transporter* dalam 2 superfamili yang dianotasi dalam genom manusia yaitu *ATP Binding Cassette* (ABC) dan *Solute Carrier* (SLC), dan diantaranya telah

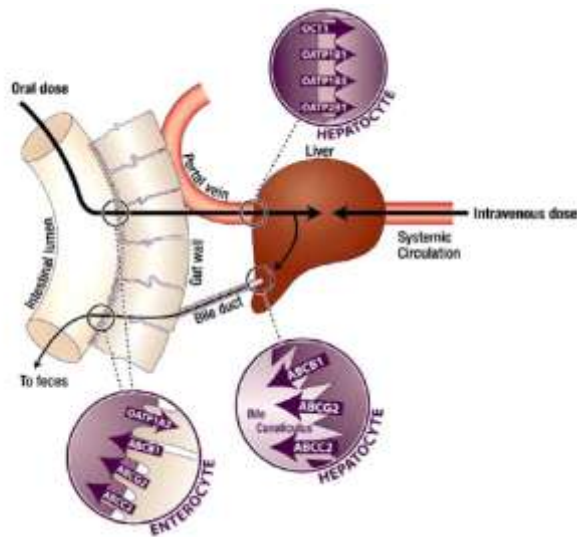
dilakukan karakterisasi pada tingkat molekul serta identifikasi keberadaan di jaringan ataupun di membran sel tubuh manusia.<sup>44</sup> *Transporter influx* dan *efflux* dalam membran plasma sel yang terpolarisasi di jaringan, berperan penting dalam farmakokinetik yang ditunjukkan dengan pengaruh yang bermakna terhadap absorpsi, distribusi dan eliminasi obat. *Transporter* ini diketahui secara parsial bertanggungjawab dalam penentuan konsentrasi maksimum obat dalam plasma dan jaringan perifer sehingga berpengaruh terhadap efikasi dan toksisitas obat.<sup>44</sup>

Rifampisin diabsorpsi dengan baik dari saluran cerna. Untuk masuk ke dalam darah, rifampisin harus melewati membran enterosit. Membran ini mengandung *P-glycoprotein* (PGP) yang merupakan *transporter efflux*. PGP akan mengikat dan selanjutnya menghidrolisa ATP untuk menghasilkan energi yang digunakan untuk *transport* rifampisin melintasi membran sel<sup>46</sup>. Rifampisin merupakan substrat dan menginduksi protein PGP yang disandi sebagai gen *ATP Binding Cassette, Subfamily B, member 1* (ABCB1) atau juga dikenal dengan nama lain yaitu gen *Multidrug Resistance 1* (MDR1). Rifampisin yang telah lolos dari pompa *efflux* PGP akan masuk ke dalam saluran darah, selanjutnya oleh *transporter Organic Anion Polypeptide 1B1* (OATP1B1) yang terletak di membran

basolateral diangkut masuk ke dalam hepatosit. OATP1B1 merupakan *transporter influx* yang disandi sebagai gen *Solute Carrier Organic Anion transporter family, member 1B1* (SLCO1B1). Didalam hepatosit, rifampisin dimetabolisme dan atau dipompa keluar melalui PGP ke saluran empedu untuk dieliminasi. Rifampisin dimetabolisme oleh enzim esterase menjadi turunan desasetil, selanjutnya bentuk utuh dan metabolit diekskresi kedalam saluran empedu dan dieliminasi kedalam feses.<sup>25,46</sup>

Rifampisin tidak hanya merupakan substrat OATP1B1 tetapi juga menghambat obat-obat yang dimediasi OATP1B1 ke hati. Rifampisin yang telah berada dalam hepatosit, dimungkinkan berinteraksi dengan *Pregnan X Reseptor* (PXR) yang dapat meningkatkan regulasi beberapa enzim metabolisme dan beberapa pengikat obat.<sup>25</sup>

Skema lokasi *transporter ATP Binding Cassette* (ABC), *Solute Carrier* (SLC) dan keterlibatannya dalam absorpsi, metabolisme dan eliminasi rifampisin seperti gambar berikut:



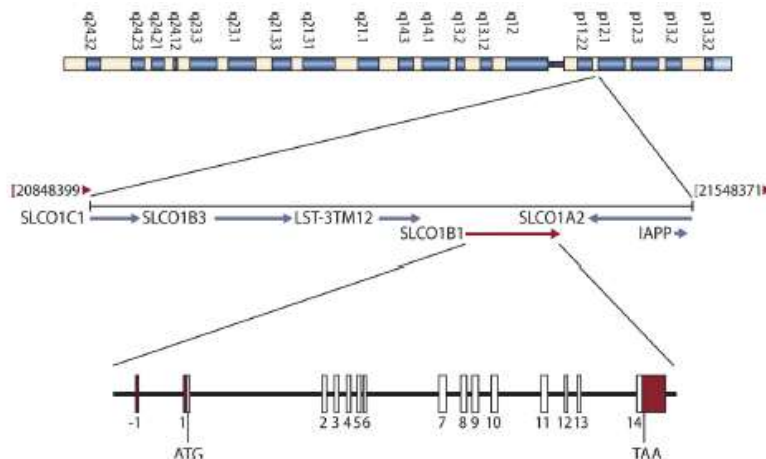
**Gambar 2. Skema lokasi *transporter* ABC, SLC dan keterlibatannya dalam absorpsi, metabolisme dan eliminasi rifampisin<sup>11</sup>**

Farmakokinetik rifampisin sebagaimana diuraikan di atas diketahui menunjukkan adanya variasi konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma antar individu. Pada 70 – 80% pasien TB diketahui mempunyai konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma kurang dari konsentrasi maksimum yang direkomendasikan atau subterapeutik.<sup>25</sup> Berkaitan dengan variasi ini, dimungkinkan dapat dijelaskan melalui pendekatan farmakogenetik.

Chigutsa et al.<sup>31</sup> telah melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan ABCB1 dan PXR terhadap variasi konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma. Hasil penelitian tersebut mengungkapkan bahwa polimorfisme ABCB1 dan PXR tidak berhubungan dengan variasi rifampisin dalam plasma. Polimorfisme ABCB1 C3435T, ABCB1

C1236T, T44477C, dan PXR C63396T secara bermakna tidak terdapat hubungan dengan bioavailabilitas relatif rifampisin. Hal yang sama diungkapkan oleh Weiner et al.<sup>30</sup> bahwa polimorfisme MDR1 c.3435C>T dan SLCO1B3 c.334T>G menunjukkan tidak ada perbedaan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma.

Rifampisin merupakan substrat dari polipeptida *transporter* organik anion (OATP1B1) yang diekspresikan pada membran sinusoidal hepatosit. Gen SLCO1B1 merupakan penyandi OATP1B1 yang terletak di kromosom 12. Skema lokasi SLCO1B1 dalam kromosom 12 seperti pada Gambar 2.



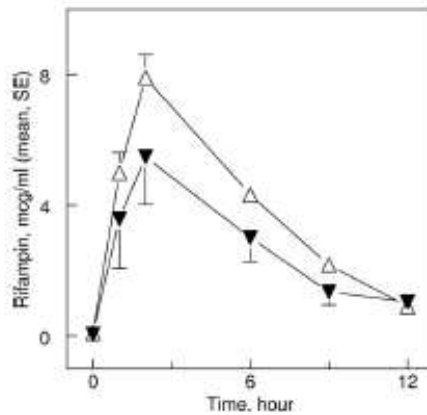
**Gambar 3. Lokasi gen SLCO1B1 dalam kromosom 12** <sup>20</sup>

Gen Gen SLCO1B1 ini setelah melalui serangkaian transkripsi dan translasi untuk sintesis protein OATP1B1, akan memediasi *transport* rifampisin dari saluran darah ke hati untuk proses metabolisme dan kemudian ekskresi melalui empedu. <sup>30, 44</sup> Gen SLCO1B1 ditemukan banyak varian nukleotida tunggal (SNPs). SNPs terjadi bila satu jenis nukleotida dalam posisi tertentu tersubstitusi dengan jenis nukleotida lainnya pada individu lain. SNPs merupakan penanda utama dalam variasi genom antar individu manusia. Sebagian besar perbedaan manusia dipengaruhi oleh adanya perbedaan SNPs yang terjadi pada genomnya, dan hal ini seringkali dihubungkan dengan adanya perbedaan dalam predisposisinya dalam jenis penyakit tertentu ataupun respon tubuhnya terhadap penggunaan obat. <sup>47</sup> Polimorfisme beberapa varian diketahui berpengaruh pada rifampisin yaitu SNPs c.463C>A ataupun SNPs rs4149032. Polimorfisme varian lainnya seperti SNPs c.521T>C,

c.388A>G, c.1463G>C, c.11187G>A tidak mempunyai pengaruh terhadap konsentrasi maksimum Rifampisin dalam plasma. <sup>30,- 34</sup>

Polimorfisme gen SLCO1B1 SNPs c.463C>A ataupun polimorfisme gen SLCO1B1 SNPs rs4149032 pada pasien TB paru berpengaruh terhadap penurunan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma. Pengaruh polimorfisme gen *transporter* rifampisin SLCO1B1 SNP c.463C>A terhadap konsentrasi maksimum rifampisin diketahui bahwa konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru dengan gen c.463C>A genotipe CA lebih rendah 36% dibandingkan dengan pasien TB paru dengan gen c.463C>A genotipe CC. Rerata konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru dengan gen c.463C>A genotipe CA < 8µg/ml <sup>30, 34</sup>. Perbedaan konsentrasi rifampisin dalam plasma antara pasien TB paru dengan gen c.463C>A genotipe CA dengan genotipe CC seperti gambar 4.





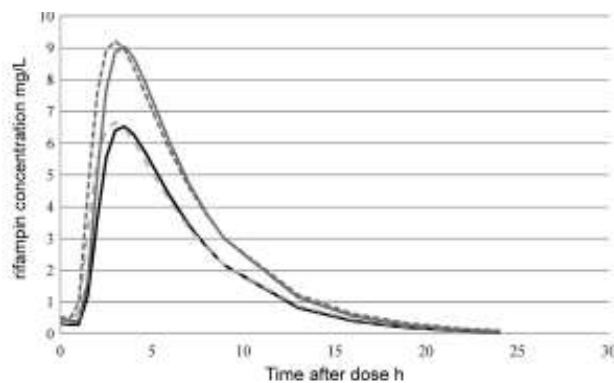
Keterangan:

-▼- CA    -△- CC

**Gambar 4.** konsentrasi rifampisin dalam plasma antara pasien TB paru dengan gen c.463C>A genotipe CA dengan genotipe CC<sup>48</sup>

Pada penelitian lain diungkapkan bahwa konsentrasi rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru gen SLCO1B1 SNP rs4149032 heterozygot lebih rendah 18% dibandingkan dengan *wild type* dan konsentrasi rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru gen SLCO1B1 SNP rs4149032 homozygot lebih rendah 28% dibandingkan dengan

*wild type*. Median konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma homozygot dan heterozygot keduanya < 8µg/ml.<sup>31,33</sup> Perbedaan konsentrasi rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru gen SLCO1B1 SNP rs4149032 heterozygot dan homozygot dengan *wild type* seperti terlihat pada Gambar 5.



Keterangan:

— 48 kg homozygote  
 - - 62.5 kg homozygote  
 — 48 kg wild type  
 - - - 62.5 kg wild type

**Gambar 5.** Perbedaan konsentrasi rifampisin dalam plasma pada pasien TB paru gen SLCO1B1 SNP rs4149032 heterozygot dan homozygot dengan *wild type*<sup>8</sup>

## Pembahasan

Frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP c.463C>A dan frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP rs4149032 pada populasi dari wilayah yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan. Frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP c.463C>A pada penelitian Chigutsa et al. diungkapkan kecil (4%) dan frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP rs4149032 diungkapkan frekuensinya besar (70%).<sup>31</sup> Hal ini berbeda dengan penelitian Kwara et al. dan Weiner et al. yang menggunakan pasien TB paru dari wilayah yang berbeda, dimana diungkapkan varian genotipe SLCO1B1 SNP c.463C>A lebih besar daripada pada penelitian Chigutsa et al. Terkait frekuensi genotipe SNP c.463C>A, data lain menunjukkan bahwa di populasi sehat Eropa diketahui berkisar 13-23% di populasi Eropa, 2-10% di Sub Sahara Afrika/Afrika-Amerika dan 0-3% di Asia Timur.<sup>44</sup> Sedangkan terkait dengan frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP rs4149032, di populasi Nigeria sebesar 75%, Kaukasia 29% dan Asia 56%<sup>31</sup>). Frekuensi varian genotipe SLCO1B1 SNP c.463C>A dan SLCO1B1 rs4149032 di populasi pasien TB maupun di populasi orang sehat di Indonesia belum diketahui. Di samping itu, perbedaan varian genotipe SLCO1B1 SNP c.463C>A pada populasi dari etnik yang berbeda juga menunjukkan perbedaan frekuensi. Hal ini seperti diungkapkan Weiner et al.<sup>30</sup> bahwa proporsi gen SLCO1B1 SNP c.463C>A genotipe CA pada subyek kulit hitam lebih besar daripada subyek kulit putih.

Variasi genotipe gen SLCO1B1 SNP c.463C>A maupun SNP rs4149032 pada populasi pasien TB di Indonesia belum diketahui. Pola variasi genotipe pada populasi pasien TB tidak berbeda dengan pola pada populasi orang sehat<sup>30</sup>). Hal ini mengingat gen SLCO1B1 SNPs c.463C>A maupun SNPs rs4149032 ada pada semua orang dan akan beraksi terhadap obat bila individu terpapar dengan obat yang menjadi substrat dari protein yang disandi

oleh gen tersebut. Untuk mengetahui pola variasi genotipe gen SLCO1B1 SNP c.463C>A maupun SNP rs4149032 telah dilakukan studi pendahuluan menggunakan 30 orang sehat, 60% laki-laki, dan berumur 25 – 58 tahun. Hasil studi pendahuluan menunjukkan bahwa gen SLCO1B1 SNP c.463C>A terdapat polimorfisme yaitu frekuensi allel C 30%, allel A 70%, sedangkan pada SNP rs4149032 tidak terdapat polimorfisme yaitu frekuensi allel C 100%. Variasi genotipe gen SLCO1B1 SNP c.463C>A dari subyek yang ada, diperoleh proporsi genotipe CC 46,7%, CA 46,7%, dan AA 6,6%. Frekuensi polimorfisme gen SLCO1B1 SNP c.463C>A dan SNP rs4149032 ditentukan menggunakan Real-time PCR primer yang sesuai<sup>30, 31, 33, 34, 48</sup>).

Individu yang diketahui mempunyai konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma yang rendah, dapat dinaikan dengan penambahan dosis rifampisin untuk dapat mencapai konsentrasi maksimum terapeutik dalam plasma (8 - 20 µg/ml). Pasien TB yang menunjukkan respon yang lambat pada pengobatan dengan obat TB dosis standar, setelah dinaikkan dosis rifampisin, menunjukkan perbaikan respon secara klinis, secara radiografi maupun secara mikrobakterologi.<sup>11,24, 49</sup> Peningkatan dosis rifampisin untuk mencapai konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma tidak menimbulkan efek samping.<sup>50</sup>

## Kesimpulan

Subyek Indonesia menunjukkan adanya polimorfisme gen SLCO1B1 SNP c.463C>A dengan frekuensi C 30% dan A 70%. Variasi genetik antar individu ini diduga dapat menyebabkan variasi respon rifampisin antar individu pasien TB paru baru yang berdampak adanya variasi *outcome* klinis, dalam hal ini konversi dahak.

## Saran

Marka genetik SLCO1B1 SNP c.463C>A dapat digunakan sebagai

prediktor respon rifampisin secara individual. Selanjutnya dapat digunakan sebagai intervensi dan tata laksana pengobatan TB yaitu digunakan sebagai skrining pada awal pengobatan untuk memperhitungkan pemberian dosis rifampisin yang tepat secara individual guna pencegahan resistensi rifampisin maupun mengoptimalkan efektifitas rifampisin dalam pengobatan pasien TB paru baru BTA positif.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Prof. Dr. Herawati Sudoyo, MSc.Ph.D dan Prof. Dr. Maksum Radji, M.Biomed, Apt yang telah memberikan masukan pada penulisan tinjauan ini.

### Daftar Rujukan

1. Aarnoutse, R., 2011. Pharmacogenetics of antituberculosis drugs. *Prog Respir Res.*, 40, p.177.
2. Agrawal, S. et al., 2004. Bioequivalence trials of rifampicin containing formulations: extrinsic and intrinsic factors in the absorption of rifampicin. *Pharmacol Res*, 50, pp.317–327.
3. Albert, B. et al., 2002. *Molecular biology of the cell* Fourth Edi.,
4. Babalik, A. et al., 2012. Factors affecting smear conversion in tuberculosis management. *Med Sci*, 1(4), pp.351–362.
5. Bouti, K. et al., 2013. Factors influencing sputum conversion among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Morocco. *ISRN Pulmonology*, 2013, pp.1–5.
6. Burhan, E. et al., 2013. Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Ch*, 57(8), pp.3614–3619.
7. Burman, W., Dooley, K.E. & Nuermberger, E.L., 2011. The Rifamycins: renewed interest in an old drug class. *Prog Respir Res.*, 40, pp.18–20.
8. Chigutsa, E. et al., 2011. The SLCO1B1 rs4149032 polymorphism is highly prevalent in South Africans and is associated with reduced rifampin concentrations: dosing implications. *Antimicrob Agents Ch*, 55(9), pp.4122–4127.
9. Crevel, R. Van et al., 2002. Low plasma concentrations of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 6(6), pp.497–502.
10. Donald, P.R., Maritz, J.S. & Diacon, A.H., 2011. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis*, 91(3), pp.196–207.
11. Franke, R.M., Gardner, E.R. & Sparreboom, A., 2010. Pharmacogenetics of drug transporters. *Curr Pharm Design*, 16, pp.220–230.
12. Gengiah, T.N. et al., 2014. Original Article Low rifampicin concentrations in tuberculosis patients with HIV infection. *J Infect Dev Ctries*, 8(8), pp.987–993.
13. Gumbo, T. et al., 2007. Concentration-dependent Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Ch*, 51(11), pp.3781–3788.
14. Harrison, A.C., 2003. Chapter 15: M . tuberculosis , TB medicines and monitoring. In *Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand*. pp. 1–47.
15. Heysell, S.K. et al., 2011. Plasma drug activity assay for treatment optimization in tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Ch*, 55(12), pp.5819–5825.
16. Heysell, S.K. et al., 2010. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control. *Emerg Infect Dis*, 16(10), pp.1546–1553.
17. Immanuel, C. et al., 2003. Bioavailability of rifampicin following concomitant administration of ethambutol or isoniazid or pyrazinamide or a combination of the three drugs. *Indian J Med Res*, 118, pp.109–114.
18. Ingen, J. Van et al., 2011. Low-level rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 15(7), pp.990–992.
19. Jayaram, R. et al., 2003. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Ch*, 47(7), pp.2118–2124.
20. Kalliokoski, A. & Niemi, M., 2009. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Brit J Pharmacol*, 158, pp.693–705.
21. Kayigamba, F.R. et al., 2013. Adherence to tuberculosis treatment , sputum smear conversion and mortality: A retrospective cohort study in 48 Rwandan Clinics. *PLoS ONE*, 8(9), pp.1–10.
22. Kemenkes, 2013. *Profil pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan tahun 2012*, Jakarta.
23. Kemenkes, 2014. *Profil pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan tahun 2013*, Jakarta.
24. Khantipongse, J. et al., 2013. Low antitubercular drug levels in newly infected normal hosts. *Asian Biomedicine*, 7(3), pp.407–410.

25. Kimmel, S.E., Leufkens, H.G. & Rebbeck, T.R., 2012. Molecular epidemiology. In B. L. Strom, S. E. Kimmel, & S. Hennessy, eds. *Pharmacoepidemiology*. John Wiley & Sons, pp. 601–622.
26. Kuaban, C. et al., 2009. Non conversion of sputum smears in new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Yaoundé , Cameroon. *E Afr Med J*, 86(5), pp.219–225.
27. Kwara, A. et al., 2014. Factors associated with variability in rifampin plasma pharmacokinetics and the relationship between rifampin. *Pharmacotherapy*, 34(3), pp.265–271.
28. Life Technologies, 2014. *TaqMan® SNP genotyping assays*.
29. Lin, H. et al., 2014. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. *J Formos Med Assoc*, 113(5), pp.291–297.
30. Ma, Q. & Lu, A.Y.H., 2011. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*, 63(2), pp.437–459.
31. McIlleron, H. et al., 2006. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Ch*, 50(4), pp.1170–1177.
32. Mehta, J.B. et al., 2001. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest*, 120(5), pp.1520–1524.
33. Mota, P.C. et al., 2012. Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis. *Rev Port Pneumol*, 18(2), pp.72–79.
34. Niemi, M., Pasanen, M.K. & Neuvonen, P.J., 2011. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*, 63(1), pp.157–181.
35. Nijland, H.M.J. et al., 2006. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clin Infect Dis*, 43, pp.848–54.
36. Nwokeukwu, H.I. & Awujo, D.N., 2013. Association of sputum conversion and outcome with initial smear grading among new smear positive tuberculosis patients in a Tertiary Health Facility , South East Zone , Nigeria. *J Dent Med Sci*, 4(6), pp.4–9.
37. Ramachandran, G. & Swaminathan, S., 2012. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmacogenomics Personal Med*, 5, pp.89–98.
38. Rang, H., 2003. *Pharmacology Fifth.*, UK: Bath Press.
39. Requena-méndez, A. et al., 2012. Pharmacokinetics of rifampin in Peruvian tuberculosis patients with and without comorbid diabetes or HIV. *Antimicrob Agents Ch*, 56(3), pp.2357–2363.
40. Ruslami, R. et al., 2007. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Ch*, 51(7), pp.2546–2551.
41. Singla, R. et al., 2013. Sputum smear positivity at two months in previously untreated pulmonary tuberculosis patients. *Int J Mycobac*, 2(4), pp.199–205. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2013.08.002>.
42. Steingart, K.R. et al., 2011. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 15(3), pp.305–316.
43. Stoneking, M., 2001. Single nucleotide polymorphisms from the evolutionary past. *Macmillan Magazine Ltd*, 409(February), pp.821 – 822.
44. Tostmann, A. et al., 2013. Pharmacokinetics of first-line tuberculosis drugs in Tanzanian patients. *Antimicrob Agents Ch*, 57(7), pp.3208–3213.
45. Triyani, Y. et al., 2002. Penelitian peralihan (konversi ) sputum BTA antara pemberian dosis baku (standar) dan tinggi rifampisin pada pngobatan ( terapi) anti tuberkulosis kelompok (kategori) I. *Indones J Clin Pathol Med Lab*, 14(1), pp.1–10.
46. Um, S. et al., 2007. Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels. *Int J Tuberc Lung Dis*, 11(9), pp.972–978.
47. Weiner, M. et al., 2005. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 40, pp.1481–91.
48. Weiner, M. et al., 2010. Effects of tuberculosis , race , and human gene SLCO1B1 polymorphisms on rifampin concentrations. *Antimicrob Agents Ch*, 54(10), pp.4192–4200.
49. WHO, 2013. *Global tuberculosis report 2012*, France: World Health Organization.
50. WHO, 2014. *Global tuberculosis report 2013*, Geneva.