

Disertasi

**HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME G3010A DNA
MITOKONDRIA DAN *TOXIC OPTIC NEUROPATHY*
PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT
YANG MENDAPATKAN LINEZOLID**



Dwi Indira Setyorini

04013722227003

**PROGRAM STUDI
DOKTER SPESIALIS II (Sp-2) / SUBSPESIALIS ILMU PENYAKIT DALAM
BIDANG ILMU PULMONOLOGI DAN MEDIK KRITIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME G3010A DNA MITOKONDRIA DAN
TOXIC OPTIC NEUROPATHY PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN
OBAT YANG MENDAPATKAN LINEZOLID**

DWI INDIRA SETYORINI

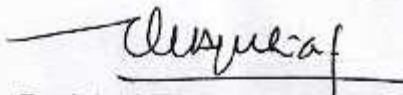
Disetujui oleh:

PEMBIMBING I



dr. Zen Ahmad, SpPD, K-PMK
NIP. 196203081989101001

PEMBIMBING II



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS
NIP. 196606121997032001

PEMBIMBING III



Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP. 197212291998031002



**KETUA BAGIAN ILMU PENYAKIT
DALAM FK UNSRI**

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Indira Setyorini

NIM : 04013722227003

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam Keseminatan Pulmonologi
dan Medik Kritis

Menyatakan bahwa naskah disertasi saya dengan judul:

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME G3010A DNAMITOKONDRIA DAN
TOXIC OPTIC NEUROPATHY PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN
OBAT YANG MENDAPATKAN LINEZOLID

Penulis: Dwi Indira Setyorini

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan
bebas dari unsru plagiarism

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, Mei 2025

Yang membuat pernyataan,



Dwi Indira Setyorini

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME G3010A DNA MITOKONDRIA DAN *TOXIC OPTIC NEUROPATHY* PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT YANG MENDAPATKAN LINEZOLID

Dwi Indira Setyorini¹, Zen Ahmad¹, Devi Azri Wahyuni², Zen Hafy³

¹Divisi pulmonologi Medis Kritis, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

²Divisi neuro-oftalmologi, Bagian Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

³Bagian histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan

Pendahuluan. Kasus tuberkulosis resistan obat (TB RO) yang terus bermunculan di dunia menimbulkan permasalahan dalam tatalaksana yang komprehensif. Penggunaan linezolid dalam terapi TB RO menyebabkan efek samping yakni toksik optik neuropati (TON). Kejadian toksik optik neuropati dikaitkan dengan polimorfisme DNA mitokondria pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien tuberkulosis resistan obat yang mendapatkan terapi linezolid.

Metode. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan selama bulan Januari-Maret 2025. Sebanyak 51 pasien TB RO di Poliklinik Terpadu Tuberkulosis Resistan Obat RSUP Muhammad Hoesin menjadi subjek penelitian ini. Darah pasien diambil untuk dilakukan pemeriksaan polimorfisme G3010A DNA mitokondria dengan metode PCR-RFLP di Laboratorium Bioteknologi FK Unsri Palembang.

Hasil. Karakteristik pasien TB RO yang mendapatkan terapi linezolid di RSUP Mohammad Hoesin Palembang meliputi mayoritas pasien laki-laki (62,7%), rentang usia 30-60 tahun (60,8%), tidak memiliki riwayat DM (78,4%), tidak memiliki riwayat HIV (94,1%), jenis TB MDR (50,1%), dan mendapat regimen individual (62,7%). Kejadian TON pada pasien TB RO yang mendapatkan terapi linezolid di RSUP Mohammad Hoesin Palembang adalah 43,1%. Pada penelitian ini, tidak didapatkan polimorfisme G3010A DNA mitokondria pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid.

Simpulan. Hubungan antara polimorfisme G3010A mtDNA dan kejadian TON pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSUP Mohammad Hoesin Palembang dalam penelitian ini tidak dapat ditentukan. Faktor-faktor lain perlu ditelusuri lebih lanjut untuk menilai faktor risiko TON pada pasien TB RO yang mendapat linezolid.

Kata kunci: DNA mitokondria, linezolid, polimorfisme G3010A, TB RO, TON

ABSTRACT

THE ASSOCIATION BETWEEN MITOCHONDRIAL DNA G3010A POLYMORPHISM AND TOXIC OPTIC NEUROPATHY IN DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS RECEIVING LINEZOLID

Dwi Indira Setyorini¹, Zen Ahmad¹, Devi Azri Wahyuni², Zen Hafy³

¹Pulmonary dan Critical Care Division, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, South Sumatra

²Neuro-ophthalmology Division, Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, South Sumatra

³Histology Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang, South Sumatra

Introduction. The ongoing emergence of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) cases globally poses challenges for comprehensive management. Linezolid, used in DR-TB treatment, is associated with adverse effects such as toxic optic neuropathy (TON). The occurrence of TON has been linked to mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphisms. This study aimed to determine the association between the G3010A mtDNA polymorphism and the incidence of TON in DR-TB patients receiving linezolid.

Methods. This was an observational analytic study with a cross-sectional design, conducted from January to March 2025. A total of 51 DR-TB patients from the Integrated DR-TB Clinic at Mohammad Hoesin General Hospital were included. Blood samples were collected for G3010A mtDNA polymorphism testing using PCR-RFLP at the Biotechnology Laboratory, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya.

Results. Most patients were male (62.7%), aged 30–60 years (60.8%), without diabetes mellitus (78.4%) or HIV (94.1%). The majority had MDR-TB (50.1%) and were treated with individual regimens (62.7%). The incidence of TON among patients receiving linezolid was 43.1%. No G3010A mtDNA polymorphisms were detected in any of the study subjects.

Conclusion. The association between the G3010A mtDNA polymorphism and TON in DR-TB patients receiving linezolid could not be determined in this study. Further investigation is needed to identify other potential risk factors for TON in this population.

Keywords: DR-TB, G3010A polymorphism, linezolid, mitochondrial DNA, toxic optic neuropathy

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim, puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Allah Swt. atas rahmat, berkah, hidayah dan inayah-Nya yang berlimpah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan disertasi ini. Penulis juga menyampaikan salam dan sholawat ke baginda Rasulullah saw, yang telah memberikan teladan terbaik sehingga penulis tetap berusaha, bersabar dan bertawakal dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Disertasi ini merupakan salah satu syarat yang diajukan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Disertasi ini mencoba mencari keterlibatan polimorfisme mitokondria DNA terutama pada SNP G3010A terhadap kejadian efek samping linezolid yaitu *toxic optic neuropathy* pada pasien tuberkulosis resisten obat di RSUP Moehammad Hoesin Palembang.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan disertasi ini bukanlah hal yang mudah. Namun, dukungan dari semua pihak telah memotivasi penulis untuk menyelesaikan disertasi ini dengan baik. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Zen Ahmad, SpPD, KPMK selaku pembimbing penelitian dan pembimbing akademik penulis, dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS dan Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed selaku pembimbing yang telah memberikan banyak masukan, bimbingan dan saran dalam penelitian ini sehingga penulis mendapatkan wawasan, arahan serta solusi di setiap permasalahan yang dihadapi dalam penelitian ini, sehingga cetusan ide bisa menjadi sebuah karya tulis ilmiah. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, KAI, dr. Ahmad Rasyid, SpPD, KPMK, dr. Suyata, SpPD, KGEH, dr. Harun Hudari, SpPD, KPTI dan dr. Sudarto, SpPD, KPMK selaku penguji, yang telah memberikan banyak evaluasi dan masukan kepada penulis sejak proposal hingga ke penulisan disertasi ini. Semoga Allah Swt. Memberikan balasan yang berlipat ganda atas kebaikan mereka semua.

Penulis juga berterima kasih kepada Dekan dan staf Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya serta Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan

Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang. Kepada semua staf di Bagian Ilmu Penyakit Dalam terkhusus staf Divisi Pulmonologi dan Medis Kritis yang telah memberikan banyak dukungan baik secara moril, materil, waktu maupun tenaga sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua rekan peserta didik Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH, terima kasih untuk semua motivasi dan kerjasama yang baik dalam proses pendidikan ini. Tak lupa untuk suami penulis Dr. dr. Subandrate, M. Biomed dan saudara dr. Ella Amalia, M. Kes yang sangat berperan besar dalam terlaksananya penelitian ini. Terima kasih untuk semua staf ruang poliklinik terpadu TB RO RSUP Mohammad Hoesin Palembang dan seluruh subjek penelitian yang bersedia ikut serta dalam penelitian ini. Serta kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini namun tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu. Semoga Allah Swt memberikan sebaik-baik balasan atas kebaikan mereka semua.

Penulis berharap disertasi ini dapat bermanfaat secara teoritis untuk pengembangan ilmu pengetahuan terutama dalam penanganan tuberkulosis resisten obat. Akhir kata, penulis menyadari bahwa banyak sekali kekurangan dalam disertasi ini. Saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan untuk kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang.

Palembang, 5 Mei 2025

Penulis

Dwi Indira Setyorini

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.1.1 Tujuan Umum	4
1.1.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tuberkulosis	6
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Etiologi dan Transmisi TB	7
2.1.3 Gambaran Klinis	7
2.1.4 Diagnosis Tuberkulosis	8
2.1.5 Tatalaksana Tuberkulosis Resistan Obat	11
2.2 Linezolid	20
2.3 Neuropati Optik Toksik	21
2.4 <i>Toxic Optic Neuropathy</i> pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat	21
2.5 DNA Mitokondria	24
2.5.1 Struktur Mitokondria	24
2.5.2 Fungsi dan Peran Mitokondria	26
2.5.3 Polimorfisme DNA Mitokondria	29
2.6 Gangguan Mitokondria dan Neuropati Optik Toksik	29
2.6.1 Linezolid dan Neuropati Optik Toksik	30
2.7 Kerangka Teori	33
2.8 Kerangka Konsep	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Jenis Penelitian	35

3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.3	Populasi dan Sampel.....	35
3.3.1	Populasi Penelitian.....	35
3.3.2	Sampel Penelitian.....	35
3.3.3	Besar Sampel	36
3.3.4	Teknik pengambilan sampel	36
3.4	Variabel Penelitian	36
3.5	Definisi Operasional	37
3.6	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	38
3.7	Kerangka Operasional.....	43
3.8	Persyaratan Etik	43
BAB IV HASIL PENELITIAN		45
4.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	45
4.2	Kejadian Toksik Optik Neuropati	46
4.3	Polimorfisme G3010A DNA Mitokondria.....	47
4.4	Analisis Hubungan antara Karakteristik Pasien dan Kejadian Toksik Optik Neuropati.....	49
4.4.1	Analisis Hubungan Usia dan Kejadian TON	49
4.4.2	Analisis Hubungan Jenis Kelamin dan Kejadian TON.....	49
4.4.3	Analisis Hubungan DM dan Kejadian TON	50
4.4.4	Analisis Hubungan Infeksi HIV dan Kejadian TON	50
4.4.5	Analisis Hubungan Jenis TB RO dan Regimen Pengobatan dengan Kejadian TON.....	51
4.4.6	Analisis Hubungan Polimorfisme G3010A MtdNA dan Kejadian TON.....	53
BAB V PEMBAHASAN		54
5.1	Hubungan Karakteristik Pasien dan Kejadian TON	54
5.2	Hubungan Polimorfisme G3010A MtdNA dan Kejadian TON.....	58
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....		62
6.1	Simpulan	62
6.2	Saran	62
DAFTAR PUSTAKA		64
LAMPIRAN.....		71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Alur Diagnosis TB di Indonesia.....	11
Gambar 2.2. Alur Pengobatan TB RO Pasien Dewasa	13
Gambar 2.3. Struktur Mitokondria Manusia.....	24
Gambar 2.4. Struktur mitokondria DNA.....	25
Gambar 2.5. Struktur Mitokondria DNA.....	26
Gambar 2.6. Sifat Heteroplasmik mtDNA.....	28
Gambar 2.7. Mekanisme Linezolid Dalam Metabolisme di Mitokondria	30
Gambar 2.8. Pengaruh Linezolid Terhadap Mitokondria Manusia dan MTB	31
Gambar 5.1. Hasil PCR-RFLP MtDNA 3010.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kelompok Obat TB RO Berdasarkan Rekomendasi WHO ³⁴	12
Tabel 2. 2 Langkah penyusunan paduan pengobatan jangka panjang	18
Tabel 2.3. Jenis Pemeriksaan Awal dan Pemantauan Pengobatan pada TB RO ⁴ ..	19
Tabel 2.4. Tatalaksana Efek Samping Neuritis Optik ³⁶	20
Tabel 2.5. Penelitian Kejadian TON pada Pasien TB RO.....	23
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	46
Tabel 4.2. Kejadian Toksik Optik Neuropati.....	47
Tabel 4.3. Hubungan Usia Pasien dan TON.....	49
Tabel 4.4 Hubungan Jenis Kelamin dan TON.....	50
Tabel 4.5. Hubungan DM dan TON.....	50
Tabel 4.6. Hubungan Infeksi HIV dan TON.....	51
Tabel 4.7. Hubungan Jenis TB RO dan Kejadian TON	51
Tabel 4.8. Hubungan Regimen Pengobatan dan Kejadian TON.....	52
Tabel 4.9. Distribusi Polimorfisme G3010A DNA Mitokondria	53

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin triphosphate
BPaL	: Bedaquilin, Pretomanid dan Linezolid
BPaL/M	: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid dan atau Moxifloxacin
BTA	: Basil Tahan Asam
Cfz	: Clofazimin
E	: Etambutol
FADH ₂	: Flavin adenin dinucleotide
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Lfx	: Levofloxacin
LPA	: <i>Line Probe Assay</i>
Lzd	: Linezolid
M. TB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MGIT	: <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>
MtDNA	: Mitochondrial DNA
NADH	: Nicotinamide adenin dinucleotide
PTC	: Peptidil Transferase
ROS	: Reactive oxygen species
RR-TB	: Rifampicin-Resistant Tuberculosis
SITB	: Sistem Informasi Tuberculosis
SNP	: Single Nucleotide Polymorphisms
TAK	: Tim Ahli Klinis
TAT	: Turn-around Time
TB Hr	: TBC monoresistan INI
TB MDR	: Tuberculosis Multidrug Resistant
TB RO	: Tuberculosis resisten oha
TB	: Tuberculosis
TCA	: tricarboxilat acid
TCM	: Tes cepat molekuler
NGS	: <i>Targeted Next-Generation Sequencing</i>
TON	: Toxic Optic Neuropathy
VRE	: <i>Vancomycin-Resistant Enterococci</i>
Z	: Pirazinamid

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan penyakit yang terus berkembang dalam beberapa dekade terakhir. Kondisi penyakit yang terus berkembang ini memberikan tantangan tersendiri dalam eradikasinya. Kasus tuberkulosis resistan obat yang terus bermunculan di dunia juga menimbulkan permasalahan tersendiri dalam tatalaksana yang komprehensif. Berdasarkan Global TB Report 2024 Indonesia saat ini menduduki peringkat kedua kasus TB setelah India dan menyumbangkan sekitar 10% kasus TB dunia.¹ Pada tahun 2023, Indonesia melaporkan 804.836 kasus TB baru dan menyumbang sekitar 7,4% dari total kasus TB resistan rifampisin (TB-RR) di dunia, menempatkannya di antara lima negara dengan beban TB-RR tertinggi.^{1,2}

Pengobatan TB resistan obat terus mengalami perubahan, mulai dari pemberian obat injeksi dengan durasi waktu yang lama hingga rekomendasi WHO terakhir berupa pemberian obat oral dengan durasi waktu yang semakin pendek. Saat ini WHO merekomendasikan pengobatan standar dengan paduan obat yang lebih sedikit yaitu pemberian BPaLM (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin) selama 6 bulan pada TB RO. Pilihan paduan terapi lainnya dengan durasi yang lebih panjang bisa diambil ketika syarat pemberian Regimen BPaLM tidak terpenuhi.^{3,4} Linezolid merupakan salah satu obat utama yang ada dalam setiap paduan pengobatan TB RO. Linezolid bisa dikatakan dapat diberikan pada semua pasien dengan TB RO kecuali terjadi resistansi atau kontraindikasi pemberian Lzd. Linezolid memiliki efikasi yang tinggi dalam eradikasi kuman TB dengan aktivitas bakterisidal dan sterilisasi yang cukup kuat, dan cukup baik dalam mencegah kekambuhan TB.⁵ Namun beberapa studi menunjukkan pemakaian linezolid lebih dari 28 hari akan menunjukkan efek samping seperti mielosupresi, neuropati perifer, asidosis laktat, dan neuropati optik toksik.⁶⁻¹³ efek samping terakhir ini jarang ditemukan, tetapi sangat berpengaruh pada keputusan pemberian

obat pada pasien karena termasuk efek samping berat dan mengancam organ.

Toxic optic neuropathy (TON) adalah kondisi dimana kerusakan saraf optik terjadi akibat paparan zat-zat toksik, seperti obat-obatan tertentu. Salah satu obat yang berpotensi menimbulkan TON ialah Linezolid yang merupakan obat utama dalam tatalaksana TB resisten obat. Insiden neuropati optik berkisar antara 5,8% hingga 18,2% dalam berbagai kelompok.^{14,15} Studi Mathieu dkk pada tahun 2015 menunjukkan 1 dari 58 pasien mengalami TON akibat akumulasi dosis dan lamanya terpapar linezolid. Hal ini juga senada dengan temuan dari studi Peize Zhan dkk di China pada tahun 2020.^{16,17} Di Indonesia sendiri publikasi mengenai TON akibat linezolid masih terbatas. Studi Salil Mehta et al (2016) dan Dempsey et al (2018) menyarankan skrining berkala untuk mengidentifikasi efek samping TON pada pasien TB RO yang mendapatkan obat linezolid.^{14,18} Gejala TON dapat meliputi penurunan tajam penglihatan, perubahan pada lapangan penglihatan dan persepsi warna yang terganggu.¹⁹⁻²¹ Gejala biasanya membaik setelah penghentian linezolid, bahkan beberapa kasus menunjukkan pemulihan total.^{22,23} Namun, neuropati perifer, komplikasi lain yang disebabkan oleh linezolid, dapat berlanjut.^{13,24} Pengenalan dini dan penghentian linezolid tepat waktu sangat penting dalam mencegah efek samping yang lebih buruk.^{25,26}

Salah satu mekanisme terjadinya TON pada pasien TB RO ialah karena aktivitas obat linezolid pada DNA mitokondria manusia. DNA mitokondria manusia memiliki kemiripan dengan DNA bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan target kerja Lzd sehingga Lzd bukan hanya mempengaruhi aktivitas bakteri tapi juga mengganggu fungsi mitokondria manusia. Linezolid mengganggu DNA mitokondria dengan menghambat sintesis protein mitokondria. Ini terjadi karena Lzd mengikat struktur homolog dalam 16S rRNA mitokondria manusia, yang mengakibatkan pengurangan sintesis komponen kunci dari kompleks rantai pernapasan I, III, IV, dan ATP sintase, sehingga mengganggu fosforilasi oksidatif. Gangguan ini disebabkan oleh gangguan peptidil transferase mitokondria yang sebagian dikodekan oleh DNA mitokondria.²⁷⁻²⁹

Kerentanan DNA mitokondria terhadap aktivitas Lzd dilaporkan terkait dengan polimorfisme pada DNA mitokondria. Pacheu-Grau et al menyatakan secara khusus, varian m.3010A dikaitkan dengan penurunan sintesis protein

mitokondria saat terpapar linezolid, yang mungkin berkontribusi pada efek samping obat ini.³⁰ Hal ini senada dengan Garrabou et al juga menyatakan bahwa polimorfisme G3010A DNA mitokondria berkaitan dengan toksisitas mitokondria yang disebabkan oleh Lzd.²⁹ Kejadian polimorfisme G3010A DNA mitokondria dilaporkan cukup tinggi pada beberapa populasi. Berdasarkan studi Punt et al pada tahun 2008 prevalensi SNP G3010A adalah 20,30% di negara Eropa dan Asia. SNP ini ditemukan dalam berbagai populasi dengan frekuensi yang berbeda: 2,0% di Afrika, 0,9% di penduduk asli Amerika Utara, 1,5% di penduduk asli Amerika Selatan, 46,5% di Asia, 0,5% di Australia, 44,0% di Eropa, dan 4,6% di Asia Selatan.³¹ Sedangkan studi Pham pada 118 populasi di Korea menunjukkan adanya polimorfisme G3010A sebesar 30,15%.³² Studi Pachcu et al menunjukkan bahwa varian pada 3010A dikaitkan dengan penurunan sintesis protein mitokondria saat terpapar linezolid, yang mungkin berkontribusi pada efek samping obat tersebut. Oleh karena itu, polimorfisme ini penting untuk dipertimbangkan dalam terapi antibiotik yang dipersonalisasi guna menghindari efek samping dan meningkatkan efektivitas pengobatan.³⁰

Penelitian mengenai kejadian *toxic optic neuropathy* (TON) akibat penggunaan linezolid pada pasien tuberkulosis resisten obat (TB RO) di Indonesia masih terbatas. Surantyo et al (2023) di Surabaya melaporkan sekitar 18,4% (7/38) pasien TB RO mengalami TON setelah mendapatkan obat linezolid.³³ Sampai saat belum ada penelitian yang mengaitkan faktor risiko TON pada pasien TB RO yang mendapatkan Lzd terutama hubungannya dengan polimorfisme G3010A mtDNA di Indonesia. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien tuberkulosis resisten obat di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana hubungan antara antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien tuberkulosis resisten obat di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.1.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kejadian polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan efek samping toksik optik neuropati pada pasien tuberkulosis resisten obat yang mendapatkan terapi linezolid.

1.1.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah,

1. Mengidentifikasi karakteristik pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.
2. Mengidentifikasi kejadian toksik optik neuropati pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.
3. Mengidentifikasi polimorfisme G3010A DNA mitokondria pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.
4. Menganalisis hubungan antara karakteristik dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien TB RO yang mendapatkan linezolid di RSMH Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah ilmu pengetahuan di bidang kedokteran mengenai hubungan antara polimorfisme G3010A DNA mitokondria dan kejadian toksik optik neuropati pada pasien tuberkulosis resisten obat
2. Penelitian ini dapat menjadi sumbangan ilmiah dan data awal untuk digunakan pada penelitian selanjutnya

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi pedoman penyesuaian terapi terpersonalisasi pada pasien tuberkulosis resisten obat, sehingga kejadian efek samping berat berupa toksik optik neuropati dapat dihindari.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024 [Internet]. World Health Organization. 2024. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html
2. Dashboard Data Kondisi TBC di Indonesia [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard/>
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. WHO Press. 2022. 98 p.
4. Penyakit KKRDP dan P. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia. Farikha M, Yuliarsih T, Permata Y, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2024.
5. Garcia-Basteiro AL, Eyyüboğlu FÖ, Rangaka MX. The challenge of tuberculosis in the 21st century. 2023.
6. Putra ON, Adiwinoto RP. toxicity in patients with drug - resistant regimen : A scoping review. 2023;194–201.
7. Berry C, du Cros P, Fielding K, Gajewski S, Kazounis H, McHugh TD, et al. TB-PRACTECAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II–III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tubercul. *Trials* [Internet]. 2022;23(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8>
8. Song T, Lee M, Jeon H-S, Park Y, Dodd LE, Dartois V, et al. Linezolid Trough Concentrations Correlate with Mitochondrial Toxicity-Related Adverse Events in the Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *EBioMedicine*. 2015 Nov;2(11):1627–33.
9. Kishor K, Dhasmana N, Kamble S, Sahu R. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):553–9.
10. Oehadian A, Santoso P, Menzies D, Ruslami R. Concise Clinical Review of Hematologic Toxicity of Linezolid in Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Role of Mitochondria. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(2):111–21.
11. Miller HV, Cao AA, McClelland CM, Lee MS. Linezolid optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2023;34(6). Available from: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/fulltext/2023/11000/linezolid_optic_neuropathy.5.aspx
12. American Society of Health-System Pharmacists. Linezolid (Monograph) [Internet]. American Society of Health-System Pharmacists. 2023
13. Bano S, Nawaz A, Numan A, Hassan MA, Shafique MBA. A Case Report

- and Literature Review of the Outcome of Linezolid-Induced Optic and Peripheral Neuropathy in Patients With Multidrug-Resistant Pulmonary TB. *Front Neurol*. 2022;13.
14. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, Thi SS, Isaakidis P. Linezolid-Associated Optic Neuropathy in Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Mumbai, India. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162138.
 15. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: A study in China. *Eur Respir J*. 2015;45(1):161–70.
 16. Bolhuis MS, Tiberi S, Sotgiu G, Lorenzo S De, Kosterink JGW, Werf TS van der, et al. Linezolid tolerability in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Oct 1;46(4):1205 LP – 1207. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/46/4/1205.abstract>
 17. Zhang P, Li W, Liu M, Zhan S, Zhang H, Deng G, et al. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2617–24.
 18. Dempsey SP, Sickman A, Slagle WS. Case Report: Linezolid Optic Neuropathy and Proposed Evidence-based Screening Recommendation. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2018;95(5). Available from: https://journals.lww.com/optvissci/fulltext/2018/05000/case_report_linezolid_optic_neuropathy_and.8.aspx
 19. Spinazzi M. Optic Neuropathies Caused by Micronutrient Deficiencies and Toxins [Internet]. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*. Elsevier; 2014. 383–392 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-401717-7.00039-3>
 20. Lifan Z, Sainan B, Feng S, Siyan Z, Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(12):1293–307.
 21. Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(2):137–41.
 22. Lee S, Kang BH, Ryu WY, Um SJ, Roh MS, Son C. Is Severe and Long-lasting Linezolid-induced Optic Neuropathy Reversible? *Intern Med*. 2018 Dec;57(24):3611–3.
 23. Vallabhaneni S, Mendonca TM, Nayak RR, Kamath G, Kamath A. Linezolid induced toxic optic neuropathy in drug resistant tuberculosis-A case series. *Indian J Tuberc*. 2023;
 24. Lee S, Kang BH, Ryu WY, Um SJ, Roh MS, Son C. Is severe and long-lasting linezolid-induced optic neuropathy reversible? *Intern Med*. 2018;57(24):3611–3.
 25. Srivastava A, Kshetrimayum S, Gupta SK, Kant S. Linezolid-induced optic neuropathy in XDR pulmonary TB: A case series. *Indian J Tuberc* [Internet].

- 2017;64(2):129–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.010>
26. Al Qamariyat Z, Aljaffar AA, Alabdulaal ZS, Alnezir F, Al-Zawad WM, Alqattan M, et al. Rapid Onset and Recovery Linezolid-Induced Thrombocytopenia: A Large-Sample, Single-Center Retrospective Cohort Study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2024;16(May):43–9.
 27. Wasserman S, Meintjes G, Maartens G. Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the challenge of its narrow therapeutic index. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016;14(10):901–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2016.1225498>
 28. Wasserman S, Brust JCM, Abdelwahab MT, Little F, Denti P, Wiesner L, et al. Linezolid toxicity in patients with drug-resistant tuberculosis: A prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(4):1146–54.
 29. Garrabou G, Soriano, Pinós T, Casanova-Mollà J, Pacheu-Grau D, Morén C, et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):1–14.
 30. Pacheu-Grau D, Gómez-Durán A, Iglesias E, López-Gallardo E, Montoya J, Ruiz-Pesini E. Mitochondrial antibiograms in personalized medicine. *Hum Mol Genet.* 2013;22(6):1132–9.
 31. Punt C, Smalley E. Identification of SNPs in the Coding Region of Human mtDNA. *J Undergrad Res Minnesota State Univ Mankato* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2024 Dec 24];8(1):11. Available from: <https://cornerstone.lib.mnsu.edu/jur/vol8/iss1/11>
 32. Pham VH, Nguyen VL, Jung HE, Cho YS, Shin JG. The frequency of the known mitochondrial variants associated with drug-induced toxicity in a Korean population. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2022;15(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01153-0>
 33. Sutantyo QE, Agustini L, Kusmiati T. Adverse Effects of Linezolid in Tuberculosis Patients at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Int J Sci Adv.* 2023;4(1):2021–4.
 34. Rukmana A, Karuniawati A, Sianturi A, Wihardi AP, Kiranasari A, Yuwono A, et al. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistensi Obat di Indonesia. Lukitosari E, Dewi RK, Permata Y, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
 35. Burhan E, Soeroto AY, Isbaniah F. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
 36. Lukitosari E, Farikha M, Dewi RK, Sulistyo, Oktavina W, Frasasti D, et al. Petunjuk Teknis Monitoring dan Manajemen Efek Samping Obat Secara Aktif Pada Pengobatan TBC Resistensi Obat di Indonesia. Clara VG, Permata Y, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.

37. Azzouz A, Preuss C V. Linezolid. StatPearls [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2024 Jan 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/>
38. Lexicomp C. Linezolid : Drug information. 2023;
39. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 4;382(10):893–902. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
40. Osborne AB, Balcer LJ. Optic neuropathies. 2023; Available from: www.uptodate.com
41. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):81–114.
42. Chen BS, Harvey JP, Gilhooley MJ, Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Mitochondria and the eye—manifestations of mitochondrial diseases and their management. *Eye* [Internet]. 2023;37(12):2416–25. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02523-x>
43. Danesh-Meyer H V. Infectious, Inflammatory, Toxic, and Other Optic Neuropathies BT - Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH, editors. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 4609–36. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-42634-7_46
44. Stacey, Andrew W. Nagham Al-Zubidi M, Claudia Prospero Ponce M, Nita Bhat, MBBS M, MD FAB. Toxic Optic Neuropathy [Internet]. 2023. Available from: [https://eyewiki.aao.org/Toxic_Optic_Neuropathy#:~:text=Toxic optic neuropathy \(TON\) refers,scotoma%2C and reduced color vision.](https://eyewiki.aao.org/Toxic_Optic_Neuropathy#:~:text=Toxic optic neuropathy (TON) refers,scotoma%2C and reduced color vision.)
45. Zhang P, Li W, Chen X, Liu M, Zhan S, Zhang H, et al. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China. *Infect Drug Resist.* 2022;15(May):2617–24.
46. Koh W-J, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Jun 1;67(6):1503–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dks078>
47. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1430–42.
48. Habbane M, Montoya J, Rhouda T, Sbaoui Y, Radallah D, Emperador S. Human mitochondrial DNA: Particularities and diseases. *Biomedicines.* 2021;9(10):1–11.

49. Cooper GM. The Cell - NCBI Bookshelf. In: The Cell, 2nd edition A Molecular Approach [Internet]. 2000 [cited 2024 Sep 30]. p. 103–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9839/>
50. Chial H. Did you know that you have a second genome? Small cellular organelles called mitochondria contain their own circular DNA. What happens to your cells when this DNA mutates? - Google Suche. mtDNA Mitochondrial Dis [Internet]. 2008; Available from: https://www.google.com/search?q=Did+you+know+that+you+have+a+second+genome%3F+Small+cellular+organelles+called+mitochondria+contain+their+own+circular+DNA.-What+happens+to+your+cells+when+this+DNA+mutates%3F&rlz=1C1CHBF_deDE1039DE1039&oq=Did+you+know+that
51. Jones SW, Ball AL, Chadwick AE, Alfirevic A. The Role of Mitochondrial DNA Variation in Drug Response: A Systematic Review. Front Genet [Internet]. 2021;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2021.698825>
52. Stewart JB, Chinnery PF. Extreme heterogeneity of human mitochondrial DNA from organelles to populations. Nat Rev Genet [Internet]. 2021;22(2):106–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41576-020-00284-x>
53. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. Vol. 12, Antioxidants. 2023.
54. Faas MM, de Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2020;1866(10):165845. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443920301927>
55. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 1980 Nov 1;77(11):6715–9. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.77.11.6715>
56. Stefano GB, Kream RM. Mitochondrial DNA Heteroplasmy as an Informational Reservoir Dynamically Linked to Metabolic and Immunological Processes Associated with COVID-19 Neurological Disorders. Cell Mol Neurobiol [Internet]. 2022;42(1):99–107. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01117-z>
57. De Vriese AS, Van Coster R, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis. 2006;42(8):1111–7.
58. Ye X, Huang A, Wang X, Wen C, Hu L, Lin G. Linezolid inhibited synthesis of ATP in mitochondria: Based on GC-MS metabolomics and HPLC method. Biomed Res Int. 2018;2018.
59. Santini A, Ronchi D, Garbellini M, Piga D, Protti A. Linezolid-induced lactic

- acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(7):833–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1335305>
60. Song T, Lee M, Jeon H-S, Park Y, Dodd LE, Dartois V, et al. Linezolid toxic optic neuropathy: A case report and review of visual prognosis. *Am J Ophthalmol Case Reports* [Internet]. 2022 Jun 1;45(1):101922. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01428-3>
 61. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1189–97.
 62. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP, Arno JN, Schobert C, Bethel R, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):113–6.
 63. Bolhuis MS, Tiberi S, Sotgiu G, De Lorenzo S, Kosterink JGW, Van Der Werf TS, et al. Linezolid tolerability in multidrug-resistant tuberculosis: A retrospective study. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1205–7.
 64. Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2023 Jan 1;194:23–42.
 65. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarco-Prades E, Garcia-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: Systematic review of cases. *Farm Hosp*. 2019;43(2):61–5.
 66. Shree R, Mahesh K V., Takkar A, Modi M, Goyal MK, Lal V. The Neuro-Ophthalmology of Tuberculosis. *Neuroophthalmology* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 8];48(2):73–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38487360/>
 67. Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(2):172–8.
 68. Mackey DA, Fingert JJ, Luzhansky JZ, McCluskey PJ, Howell N, Hall AJH, et al. Leber's hereditary optic neuropathy triggered by antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus. *Eye* [Internet]. 2003;17(3):312–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700362>
 69. Conradie F, Diacon AII, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893–902.
 70. Xu Q, Sang Y, Gao A, Li L. The effects of drug-drug interaction on linezolid pharmacokinetics: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(6):785–95.
 71. Song T, Lee M, Jeon HS, Park Y, Dodd LE, Dartois V, et al. Linezolid Trough Concentrations Correlate with Mitochondrial Toxicity-Related Adverse Events in the Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *EBioMedicine* [Internet]. 2015;2(11):1627–33. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbiom.2015.09.051>

72. Jones SW, Ball AL, Chadwick AE, Allfirevic A. The Role of Mitochondrial DNA Variation in Drug Response: A Systematic Review [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Genetics* . 2021. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.698825>