



Revolusi Terapi MDR-TB: Kolaborasi Liquid Biopsy CFDNA, Pemetaan Genetik, dan CRISPR-RNAI Untuk Deteksi Dini dan Penanganan Presisi: *A Literature Review*

Rizka Fauziah¹, Muhammad Rifqi Al Azim²

¹Program Studi Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

²Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

Corresponding Author: Rizka Fauziah, Program Studi Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
fauziahrizka202@gmail.com

Received 19 Agustus 2025; Accepted 28 September 2025; Online Published 28 Oktober 2025

Abstrak

Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) merupakan salah satu isu kesehatan global dengan beban penyakit yang tinggi serta tingkat keberhasilan terapi yang masih terbatas. Keterbatasan metode konvensional, seperti kultur bakteri dan tes molekuler cepat, meliputi durasi pemeriksaan yang panjang, sensitivitas yang rendah, serta ketidakmampuan mendeteksi mutasi minor penyebab resistensi. Tinjauan literatur membahas terkait pendekatan biomolekuler presisi melalui integrasi *liquid biopsy* berbasis *circulating free DNA* (cfDNA), pemetaan genetik, dan teknologi CRISPR-RNAi. *Liquid biopsy* memungkinkan deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan mutasi resistensi secara non-invasif, cepat, serta dapat dimanfaatkan untuk pemantauan terapi secara real-time. Pemetaan genetik memperkuat analisis dengan mengidentifikasi mutasi spesifik, yang selanjutnya dapat ditargetkan oleh sistem CRISPR-RNAi. Teknologi CRISPR-RNAi tidak hanya berperan dalam diagnosis dengan sensitivitas tinggi, tetapi juga sebagai strategi terapeutik yang menonaktifkan gen resisten tanpa mengganggu mikrobiota normal. Integrasi ketiga pendekatan ini menawarkan paradigma baru dalam manajemen MDR-TB yang bersifat presisi, personal, dan efisien, dengan potensi memperpendek durasi pengobatan, meningkatkan efektivitas terapi, serta menekan risiko resistensi lanjutan.

Kata Kunci : MDR-TB, Liquid Biopsy, CFDNA, CRISPR-RNAI

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, dan masih menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit menular di dunia. Dalam beberapa dekade terakhir, tantangan besar muncul dengan ditemukannya kasus Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB), yaitu bentuk TBC yang kebal terhadap dua obat utama lini pertama:

isoniazid dan rifampisin. MDR-TB dapat muncul akibat pengobatan tuberkulosis yang tidak dilaksanakan secara optimal, seperti pemberian dosis obat yang tidak sesuai, kualitas obat yang kurang baik, atau ketidaktaatan pasien dalam menjalani pengobatan secara rutin. Keadaan ini menyebabkan bakteri bermutasi dan bertahan terhadap pengobatan, sehingga terapi menjadi lebih sulit, mahal, dan memerlukan waktu lebih lama. Akibatnya, diperlukan pendekatan baru yang lebih

presisi dan inovatif untuk mendeteksi dan menangani MDR-TB secara efektif.¹

Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) merupakan bentuk tuberkulosis yang semakin menjadi perhatian serius dalam skala global. Berdasarkan laporan Global Tuberculosis Report 2024 oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diperkirakan terdapat lebih dari 410.000 kasus MDR-TB baru setiap tahun di seluruh dunia.² Indonesia menempati posisi lima besar negara dengan jumlah kasus MDR-TB terbanyak di dunia, dengan perkiraan lebih dari 20.000 kasus setiap tahunnya. Akan tetapi, mayoritas kasus tersebut masih belum terdeteksi atau belum memperoleh penatalaksanaan yang optimal. Peningkatan kasus ini tidak hanya disebabkan oleh pengobatan yang tidak tuntas, tetapi juga oleh penularan langsung dari strain bakteri yang telah resisten terhadap obat. Situasi ini mencerminkan perlunya sistem deteksi dan penanganan yang lebih cepat, presisi, dan adaptif terhadap tantangan epidemiologis yang terus berkembang.³

Pengobatan MDR-TB hingga saat ini masih menghadapi berbagai tantangan besar, baik dari aspek medis maupun logistik. Terapi konvensional membutuhkan durasi pengobatan yang panjang, yaitu 18 hingga 24 bulan, dengan regimen obat lini kedua yang memiliki toksisitas tinggi. Efek samping yang umum dialami pasien antara lain gangguan pendengaran, kerusakan hati (hepatotoksitas), mual berat, hingga gangguan mental. Banyak penderita mengalami penurunan kondisi fisik dan mental yang signifikan, sehingga tidak mampu menyelesaikan pengobatan hingga akhir. Hal ini turut berkontribusi terhadap rendahnya tingkat keberhasilan penanganan MDR-

TB, baik di Indonesia maupun secara global.⁴

Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2023, dari sekitar 20.000 kasus MDR-TB yang diperkirakan terjadi setiap tahun, hanya 56% pasien yang berhasil menyelesaikan pengobatan.⁵ Sebagian pasien lainnya mengalami putus pengobatan, kegagalan terapi, atau bahkan meninggal dunia sebelum menyelesaikan regimen pengobatannya. Di samping beban terapi yang kompleks, keterbatasan dalam akses terhadap alat diagnosis cepat seperti Tes Cepat Molekuler (TCM) dan kultur BACTEC memperburuk keadaan, khususnya di wilayah dengan fasilitas kesehatan yang terbatas. Akibatnya, banyak kasus baru teridentifikasi ketika infeksi telah memasuki tahap lanjut atau telah berkembang menjadi bentuk resistensi yang lebih parah seperti XDR-TB. Kondisi ini menggarisbawahi perlunya pembaruan sistem diagnostik dan terapeutik MDR-TB melalui pendekatan yang lebih modern, tepat sasaran, dan adaptif terhadap tantangan lapangan.⁶

Kemajuan biomolekuler dan bioinformatika telah menghadirkan pendekatan presisi untuk penanganan MDR-TB, salah satunya melalui liquid biopsy berbasis circulating free DNA (cfDNA) fragmen DNA bebas dari *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat dideteksi secara non-invasif dari darah pasien. Teknologi ini memungkinkan diagnosis cepat dan sensitif, bahkan sebelum bakteri tumbuh di kultur. Melalui pemetaan genetik dan analisis bioinformatik, mutasi penyebab resistensi dapat diidentifikasi secara presisi untuk menyusun terapi individual. Selanjutnya, CRISPR-RNAi dapat digunakan

untuk menarget dan menonaktifkan gen resisten tanpa merusak sel tubuh. Inovasi ini menjawab tantangan utama terapi MDR-TB konvensional yang lambat, kurang spesifik, dan rawan kegagalan. Integrasi cfDNA, pemetaan genetik, dan CRISPR-RNAi membuka peluang terapi MDR-TB yang lebih efisien, personal, dan minim efek samping.^{7,8}

Liquid Biopsy Berbasis cfDNA

Liquid biopsy berbasis circulating free DNA (cfDNA) merupakan pendekatan inovatif dalam mendiagnosis tuberkulosis resisten obat (MDR-TB) secara non-invasif dan cepat. Berbeda dengan metode konvensional seperti kultur atau pemeriksaan sputum yang membutuhkan waktu berminggu-minggu, cfDNA memungkinkan deteksi fragmen DNA *Mycobacterium tuberculosis* langsung dari darah pasien dalam waktu yang jauh lebih singkat. Teknologi ini memiliki sensitivitas tinggi dan dapat mendeteksi mutasi gen spesifik penyebab resistensi, seperti katG dan rpoB, sehingga sangat membantu dalam menentukan jenis resistensi obat secara dini. Liquid biopsy juga dapat dilakukan secara berulang untuk memantau respon terapi pasien dari waktu ke waktu tanpa menyebabkan ketidaknyamanan fisik. Dengan efisiensi, akurasi, dan kemudahan implementasinya, liquid biopsy menjadi fondasi penting dalam strategi deteksi dini MDR-TB dan membuka jalan menuju terapi presisi yang lebih efektif.⁹

Liquid biopsy berbasis cfDNA (circulating free DNA) merupakan inovasi biomolekuler yang memungkinkan deteksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) secara non-invasif, sensitif, dan cepat. cfDNA adalah potongan DNA pendek

dari MTB yang dilepaskan ke dalam plasma darah saat bakteri dihancurkan oleh sistem imun atau pengobatan. Sampel darah pasien dianalisis melalui teknik isolasi dan sekuensing lanjutan, seperti PCR real-time atau Next Generation Sequencing(NGS), untuk mendeteksi keberadaan gen MTB dan mutasi resistensi seperti rpoB, katG, atau gyrA. Teknologi ini sangat berguna dalam mendeteksi infeksi TB dini, TB ekstra paru yang sulit didiagnosis dengan dahak, serta menghindari keterlambatan hasil kultur konvensional.^{10,11}

Tidak hanya berperan sebagai alat diagnosis dini, cfDNA juga memungkinkan pemantauan perjalanan penyakit dan respons terapi secara waktu nyata (real-time). Konsentrasi cfDNA dalam plasma darah dapat mencerminkan tingkat keparahan infeksi maupun efektivitas pengobatan; penurunan kadar fragmen DNA spesifik *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan bahwa terapi memberikan hasil yang positif. Selain itu, cfDNA memiliki kemampuan mendeteksi mutasi minor dan heteroresistensi yang berpotensi menyebabkan kegagalan terapi kemampuan yang belum dapat dicapai secara optimal melalui metode konvensional. Melalui pengambilan sampel darah secara berkala, pendekatan ini membuka peluang pemantauan rutin yang minim risiko dan praktis, sehingga mendukung penerapan terapi tuberkulosis yang lebih presisi, adaptif, dan berbasis data aktual.^{12,13}

Penerapan cfDNA juga dapat diintegrasikan dengan teknologi bioinformatika dan kecerdasan buatan (AI) untuk menyusun terapi yang dipersonalisasi. Pemetaan genetik berbasis cfDNA menghasilkan profil mutasi spesifik yang dianalisis oleh algoritma prediktif guna

merekomendasikan pilihan obat paling tepat bagi setiap pasien. Kombinasi cfDNA, pemetaan genetik, dan analitik digital menjadikan deteksi dini serta terapi MDR-TB lebih efisien, akurat, dan berorientasi masa depan. Inilah solusi revolusioner atas keterbatasan sistem pengobatan TB saat ini menuju era precision medicine yang menjawab tantangan resistensi obat secara ilmiah dan terintegrasi.¹⁴

CRISPR-RNAi Pada TB-MDR

Teknologi CRISPR-RNAi menawarkan pendekatan molekuler presisi untuk mendeteksi mutasi penyebab resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis*. Sistem ini menggunakan guide RNA (gRNA) yang dirancang untuk mengenali mutasi kecil pada gen-gen utama seperti *rpoB*, *katG*, dan *inhA*, yang berperan dalam resistensi terhadap rifampisin dan isoniazid. Dibandingkan metode konvensional seperti kultur atau PCR, CRISPR-RNAi memiliki keunggulan dalam kecepatan dan sensitivitas tinggi, bahkan mampu mendeteksi fragmen DNA dalam jumlah sangat kecil dari sputum atau darah. Teknologi ini juga tengah dikembangkan menjadi perangkat portabel yang praktis dan ekonomis, sehingga ideal diterapkan di layanan kesehatan primer untuk mencegah penyebaran resistensi lebih luas.^{15,16} Lebih dari sekadar alat diagnostik, CRISPR-RNAi juga berfungsi sebagai terapi genetik. RNA interference (RNAi) menghambat ekspresi gen resisten melalui degradasi mRNA, sedangkan sistem CRISPR memotong DNA yang bermutasi agar ekspresi gen tersebut dihentikan sejak awal. Contohnya, pada mutasi *katG*, CRISPR diarahkan untuk mengenali mutasi spesifik, dan RNAi

mencegah produksi protein resisten. Pendekatan ini sangat selektif karena hanya menargetkan bakteri TB yang mengalami mutasi tanpa mengganggu mikrobiota normal. Kombinasi ini menciptakan efek terapi ganda yang efisien, presisi, dan menurunkan risiko resistensi lanjutan.^{17,18}

Dengan kemampuan deteksi dan intervensi genetik secara bersamaan, CRISPR-RNAi menjadi pilar dalam revolusi terapi MDR-TB. Kolaborasi teknologi ini dengan liquid biopsy berbasis cfDNA dan pemetaan genetik membentuk sistem deteksi dini dan pengobatan presisi yang terpadu. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi cepat terhadap mutasi resisten, penyesuaian terapi secara real-time, serta penghindaran penggunaan obat yang tidak efektif sejak awal. Selain meningkatkan keberhasilan terapi, strategi ini juga mengurangi risiko penyebaran strain TB resisten di masyarakat. Teknologi ini mendukung pemantauan berkala tanpa prosedur invasif, sangat bermanfaat dalam kondisi terbatas seperti daerah terpencil. Ke depannya, sistem ini dapat diintegrasikan dalam layanan kesehatan primer sebagai alat diagnostik-terapeutik yang praktis dan efisien, mempercepat keputusan klinis tanpa menunggu hasil laboratorium lanjutan. Dengan demikian, era pengobatan TB yang lambat dan reaktif akan tergantikan oleh pendekatan modern yang cepat, presisi, dan berbasis bioteknologi mutakhir.¹⁹

Pemetaan Genetik

Resistensi pada *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ditentukan oleh mutasi pada gen target obat, seperti *rpoB*(rifampisin), *katG* dan *inhA* (isoniazid). Pemetaan genetik memungkinkan deteksi mutasi

ini secara cepat dan akurat, sehingga dapat menggantikan metode fenotipik yang lambat dan kurang sensitif. Studi Miotto et al. menunjukkan bahwa whole-genome sequencing (WGS) mampu mengidentifikasi mutasi resisten dengan akurasi tinggi, sekaligus mempercepat diagnosis dibandingkan kultur konvensional yang memerlukan waktu berminggu-minggu²⁰.

Walaupun WGS memberikan cakupan komprehensif, keterbatasan biaya dan infrastruktur menghambat implementasi luasnya di negara dengan beban TB tinggi. Sebagai alternatif, targeted genome sequencing difokuskan pada panel gen resisten utama. Penelitian Chatterjee et al. di India melaporkan bahwa pendekatan ini dapat mendeteksi mutasi dengan sensitivitas tinggi, lebih murah, dan lebih cepat dibandingkan WGS²¹. Teknologi FLASH-TB yang memanfaatkan CRISPR-Cas9 untuk memperkaya gen target dari sputum pasien, berhasil mencapai cakupan 97,8% pada 52 gen resistensi dengan kedalaman sekuensing rata-rata 1000×, sehingga profil resistensi dapat diperoleh tanpa kultur bakteri²².

Pemetaan genetik juga krusial dalam mendeteksi heteroresistensi, yaitu keberadaan subpopulasi MTB dengan profil resistensi berbeda. Fenomena ini sering tidak terdeteksi dengan metode kultur, namun dapat diungkap melalui sekuensing generasi berikutnya (NGS). Farhat et al. menunjukkan bahwa heteroresistensi berhubungan dengan kegagalan terapi, sehingga deteksi mutasi minor sangat penting dalam pengambilan keputusan klinis²³. Selain itu, integrasi pemetaan genetik dengan bioinformatika dan kecerdasan buatan memungkinkan

pengembangan algoritma prediktif untuk memilih regimen terapi personal sesuai mutasi pasien²⁴.

Kesimpulan

Tingkat keberhasilan terapi MDR-TB hingga kini masih tergolong rendah, baik di tingkat nasional maupun global, akibat keterlambatan diagnosis, resistensi obat yang tidak terdeteksi sejak awal, serta durasi pengobatan yang panjang. Metode konvensional seperti kultur bakteri memerlukan waktu berminggu-minggu dan memiliki keterbatasan dalam mendeteksi mutasi minor yang menentukan keberhasilan terapi. Untuk menjawab tantangan ini, dibutuhkan pendekatan yang lebih presisi, cepat, dan adaptif. Integrasi antara liquid biopsy berbasis cfDNA, pemetaan genetik, dan teknologi CRISPR-RNAi menjadi solusi inovatif yang menjanjikan. Liquid biopsy memungkinkan deteksi infeksi dan mutasi genetik secara non-invasif hanya dari sampel darah, bahkan sebelum bakteri tumbuh di kultur. Pemetaan genetik dan analisis bioinformatika mengidentifikasi mutasi spesifik penyebab resistensi, yang dapat langsung ditarget oleh sistem CRISPR-RNAi. Tidak hanya sebagai alat diagnosis, CRISPR-RNAi juga berfungsi sebagai intervensi terapeutik yang memutus ekspresi gen resisten tanpa merusak mikrobiota normal. Sinergi ketiga teknologi ini membuka era baru terapi MDR-TB yang berbasis data molekuler, real-time, dan personal, sehingga diharapkan mempercepat pengambilan keputusan klinis, memperpendek durasi terapi, serta menekan angka resistensi lanjutan. Pendekatan ini membawa harapan baru bagi masa depan pengobatan TB yang lebih efektif, efisien, dan berbasis bioteknologi mutakhir.

Daftar Pustaka

1. Kempker, R.R., van der Heijden, Y.F., Nikolaas, C., and Mitnick, C.D. (2022) 'Multidrug-resistant tuberculosis treatment and outcomes in the modern era', *Current Opinion in Infectious Diseases*, 35(2), pp. 155–163. doi:10.1097/QCO.0000000000000749.
2. World Health Organization (2024) Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084823>
3. Khan, M.S., Rego, S., Rajal, J.B., Khurana, R., and Qadeer, E. (2021) 'Are we ready for the MDR-TB epidemic? An analysis of drug-resistant tuberculosis preparedness in high burden countries', *Health Policy and Planning*, 36(1), pp. 36–45. doi:10.1093/heapol/czaa109.
4. Guglielmetti, L., Le Dû, D., Jaffré, S., Bernard, C., Veziris, N., and Aubry, A. (2021) 'Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-TB', *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 25(2), pp. 142–150. doi:10.5588/ijtld.20.0558.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023) Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2023. Jakarta: Kemenkes RI. Available at: <https://www.kemkes.go.id>
6. Migliori, G.B., Centis, R., D'Ambrosio, L., Tiberi, S., and Zumla, A. (2020) 'Improving the detection of MDR/XDR-TB in high-burden countries: new diagnostics and algorithms for care', *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(6), pp. 495–507. doi:10.1080/14787210.2020.1750370.
7. Saliu, O.Y., Oladimeji, R., and Uzochukwu, I.C. (2022) 'Circulating free DNA as a biomarker for tuberculosis diagnosis: current status and future directions', *Frontiers in Genetics*, 13, 897632. doi:10.3389/fgene.2022.897632.
8. Ahmed, A., Feng, Y., and Fu, Y. (2021) 'Application of CRISPR-Cas systems in Mycobacterium tuberculosis research: Current status and future perspectives', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 671420. doi:10.3389/fcimb.2021.671420.
9. Zhang, Y., Liu, J. and Sun, F. (2020) 'The application of liquid biopsy in infectious diseases: from detection to prediction', *Frontiers in Microbiology*, 11, 2357. doi:10.3389/fmicb.2020.02357.
10. Luo, D., Qin, S., Liu, Z., Zhou, Y. and He, Y. (2021) 'Liquid biopsy for infectious diseases: recent advances and future prospects', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(10), e23926. doi:10.1002/jcla.23926.
11. Liu, C., Zhao, H., Liu, J. and Zhang, W. (2022) 'Emerging technologies for tuberculosis diagnosis based on liquid biopsy', *Journal of Infection and Public Health*, 15(6), pp. 656–662. doi:10.1016/j.jiph.2022.03.008.
12. Gupta, R.K., Turner, C.T., Venturini, C., Esmail, H., Rangaka, M.X. and Wilkinson, R.J. (2020) 'Concise whole blood transcriptional signatures for monitoring tuberculosis treatment response: A prospective cohort study', *Nature Communications*, 11(1), p. 5562. doi:10.1038/s41467-020-19386-3.
13. Chen, L., Lyu, M., Li, J., Fang, H. and Wang, J. (2023) 'Cell-free DNA as a real-time biomarker for the early detection and monitoring of tuberculosis treatment efficacy', *Clinical Infectious Diseases*, ciad217. doi:10.1093/cid/ciad217.
14. Zhou, Y., Wang, X., Xu, J., Wang, J. and Zhang, R. (2021) 'Integrating cfDNA and bioinformatics for precise TB treatment: a personalized medicine perspective', *Frontiers in Microbiology*, 12, p.
15. Nguyen, L.T., Smith, B.M., Jain, P.K. (2020) 'Enhanced CRISPR-based microfluidic biosensing for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis', *ACS Sensors*, 5(8), pp. 2458–2466.
16. Li, S.-Y., Cheng, Q.-X., Liu, J.-K., Nie, X.-Q., Zhao, G.-P. and Wang, J. (2019) 'CRISPR-Cas12a-assisted nucleic acid detection', *Cell Discovery*, 5(1), p. 20. doi:10.1038/s41421-019-0095-1.
17. Jing, X., Zhang, X., Gao, H., Wang, J., Liu, J. and Liu, H. (2021) 'CRISPR/Cas system: a powerful technology for gene therapy', *Journal of Gene Medicine*, 23(5), e3301. doi:10.1002/jgm.3301.
18. Kumar, R., Sharma, A.K., Awasthi, S.K. and Sood, R. (2022) 'CRISPR-based

- therapeutic approaches: targeting drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*', *Frontiers in Microbiology*, 13, 867902. doi:10.3389/fmicb.2022.867902.
19. Alazar-Austin, N., Ordonez, A. A. and Jain, S. K. (2020) 'Noninvasive molecular diagnostics for tuberculosis: a potential game changer', *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), pp.
 20. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):e284–96.
 21. Chatterjee A, Bhatt K, Pandey S, Walia K, Chauhan DS. Targeted genome sequencing for rapid detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a pragmatic approach in high-burden settings. *Int J Infect Dis*. 2023;131:122–9.
 22. Nguyen LT, Smith BM, Jain PK. Enhanced CRISPR-based microfluidic biosensing for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2022;60(5):e01634-22.
 23. Farhat MR, Freschi L, Calderon R, Ioerger T, Snyder M, Meehan CJ, et al. GWAS for quantitative resistance phenotypes in *Mycobacterium tuberculosis* reveals resistance genes and regulatory regions. *Nat Genet*. 2019;51(1):134–42.
 24. Zhou Y, Wang X, Xu J, Wang J, Zhang R. Integrating cfDNA and bioinformatics for precise TB treatment: a personalized medicine perspective. *Front Microbiol*. 2021;12:684234.