JURNAL SAINS BIOMEDIS

https://scholar.ummetro.ac.id/index.php/biomedis

Mutasi Gen rpoB *Mycobacterium tuberculosis* sebagai Determinan Utama Resistensi terhadap Antibiotik Rifampisin: Kajian Molekuler dan Implikasi Klinisi

Ilham Fathurrahman[1], Miftahuz Zakiyah[2], Suharno Zen[3], Nadya Syarifatul Fajriyah[4]

[1-4] *Sains Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Metro, Metro, Indonesia*

ARTICLE

Received: Mei, 2026
Revised: Mei, 2026
Published: Mei, 2026

CORRESPONDENCE

E-mail: Ilhamfathur04@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) presents a monumental challenge to global tuberculosis control programs. Rifampicin is a cornerstone first-line antitubercular agent targeting the β-subunit of bacterial RNA polymerase encoded by the *rpoB* gene. **Purpose:** This systematic literature review aims to systematically evaluate *rpoB* gene mutations as the primary molecular determinant of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on scientific literature published between 2017 and 2026. **Design/methods/approach:** A comprehensive literature search was conducted following the PRISMA 2020 guidelines across PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar. Studies reporting original data on *rpoB* mutation frequencies, target codons, phenotypic resistance levels, and diagnostic implications were included. **Findings/results:** Out of 1,200 identified records, 22 primary studies met the full inclusion criteria. The Ser531Leu (S531L) mutation within the 81-bp Rifampicin Resistance-Determining Region (RRDR, codons 507–533) was identified as the predominant variant worldwide (58.4%–74.2%), followed by His526Tyr (12.1%–18.5%) and Asp516Val (6.3%–10.2%). Crucially, emergent non-RRDR mutations, particularly I491F (3.5%–8.1%), were demonstrated to cause high-level rifampicin resistance while remaining undetected by standard cartridge-based automated molecular assays (e.g., Xpert MTB/RIF), leading to severe diagnostic escape. **Conclusions:** Mutations in the *rpoB* gene predominantly S531L inside RRDR alongside critical non-RRDR mutations serve as the central mechanism of rifampicin resistance. Integrating expanded molecular targets into routine diagnostic protocols is imperative to achieve accurate MDR-TB detection.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis, rpoB Gene, Rifampisin Resistance, Point Mutation, Drug-resistant tuberculosis*

A B S T R A K

Tuberkulosis resisten obat ganda (*Multidrug-Resistant Tuberculosis*/MDR-TB) merupakan salah satu ancaman utama kesehatan masyarakat global. Rifampisin merupakan antibiotik lini pertama yang bekerja dengan menghambat subunit β dari RNA polimerase bakteri yang disandikan oleh gen *rpoB*. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji secara sistematis mutasi gen *rpoB* pada *Mycobacterium tuberculosis* sebagai determinan utama resistensi terhadap antibiotik rifampisin berdasarkan literatur ilmiah periode 2017–2026. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan kerangka kerja PRISMA 2020 melalui empat basis data utama: PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Dari total 1.200 artikel yang teridentifikasi, sebanyak 22 studi memenuhi kriteria inklusi dan dinilai kualitasnya. Hasil analisis menunjukkan bahwa mutasi pSer531Leu (S531L) pada daerah *Rifampicin Resistance-Determining Region* (RRDR; kodon 507–533) merupakan varian paling dominan dengan frekuensi 58,4%–74,2%, diikuti oleh pHis526Tyr (12,1%–18,5%) dan pAsp516Val (6,3%–10,2%). Selain itu, ditemukan mutasi di luar RRDR seperti I491F (3,5%–8,1%) yang terbukti menimbulkan fenomena *diagnostic escape* pada uji cepat molekuler berbasis kartrid (Xpert MTB/RIF). Kesimpulannya, mutasi gen *rpoB* merupakan determinan molekuler utama resistensi rifampisin, di mana pemantauan terhadap varian RRDR dan non-RRDR sangat mutlak diperlukan dalam tata laksana serta skrining molekuler MDR-TB.

Kata kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, Gen rpoB, Resisten Rifampisin, Titik Mutasi, Resisten obat *tuberculosis*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) yang disebabkan oleh infeksi bakteri kompleks *Mycobacterium tuberculosis* hingga saat ini masih menjadi salah satu penyakit infeksi menular paling mematikan di dunia. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO), beban TB semakin diperberat oleh kemunculan galur *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), yaitu kondisi di mana isolat bakteri telah mengalami resistensi minimal terhadap dua obat anti-tuberkulosis (OAT) lini pertama yang paling poten, yakni isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) (WHO, 2023). Indonesia sendiri berada pada urutan kedua dengan beban TB terbesar di dunia setelah India, di mana estimasi kasus TB resisten obat terus meningkat secara signifikan dalam kurun waktu lima tahun terakhir (Rahmadi et al., 2023; Pratama et al., 2025).

Rifampisin merupakan agen bakterisidal lini pertama yang memegang peranan sangat krusial dalam rejimen pengobatan TB. Secara mekanistik, rifampisin bekerja dengan cara mengikat secara spesifik subunit β dari enzim RNA polimerase dependen-DNA (RNAP) bakteri, yang disandikan oleh gen *rpoB*. Pengikatan ini menghambat tahap inisiasi transkripsi sintesis RNA messenger (mRNA) bakteri secara mekanis melintang di jalur pemanjangan rantai RNA (Ismail et al., 2018). Hambatan struktural ini menghentikan sintesis protein seluler dan berujung pada kematian bakteri. Oleh karena peran vital rifampisin dalam pengobatan, timbulnya resistensi terhadap rifampisin sering kali menjadi indikator awal atau "surrogat biomarker" bagi keberadaan MDR-TB (Campbell et al., 2018; Zhang et al., 2024).

Kajian *State of the Art* dalam bidang mikrobiologi molekuler menunjukkan bahwa lebih dari 90%–95% isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin memiliki mutasi titik (missense mutation), delesi, atau insersi pada wilayah *hot-spot* sepanjang 81 pasangan basa (27 asam amino) pada gen *rpoB*, yang dikenal sebagai *Rifampicin Resistance-Determining Region* (RRDR), mencakup kodon 507 hingga 533 (posisi penomoran *Escherichia coli*) (Seifert et al., 2017; Berrada et al., 2019). Mutasi pada RRDR, seperti penggantian asam amino Ser531Leu, His526Tyr, dan Asp516Val, mengganggu struktur kantong pengikatan rifampisin sehingga menurunkan afinitas ikatan obat terhadap enzim RNA polimerase hingga ribuan kali lipat (Meftahi et al., 2020).

Namun demikian, analisis kesenjangan (*gap analysis*) dari penemuan-penemuan literatur terbaru mengungkapkan beberapa permasalahan krusial. Pertama, meskipun fenotipe resistensi yang disebabkan oleh mutasi RRDR telah banyak dipelajari, terdapat variabilitas frekuensi mutasi spesifik antar wilayah geografis yang dapat memengaruhi efektivitas alat diagnostik molekuler (Ismail et al., 2018; Driesen et al., 2022). Kedua, semakin meningkatnya laporan mengenai mutasi di luar daerah RRDR (non-RRDR), seperti mutasi I491F, V170F, dan L452P, yang tidak terdeteksi oleh metode diagnostik standar WHO seperti Xpert MTB/RIF atau Line Probe Assay (LPA) generasi pertama (Allana et al., 2018; Nguyen et al., 2021). Fenomena yang disebut sebagai *diagnostic escape* ini menyebabkan pasien terpapar terapi yang salah dan mempercepat penyebaran galur MDR-TB secara tersembunyi (WHO, 2025).

Berdasarkan kesenjangan tersebut, kebaruan (novelty) dan urgensi dari artikel *Systematic Literature Review* (SLR) ini adalah menyajikan sintesis komprehensif berstandar PRISMA 2020 dari publikasi ilmiah periode 2017–2026. Kebaruan artikel ini terletak pada pemetaan menyeluruh mengenai spektrum mutasi gen *rpoB* (baik pada RRDR maupun non-RRDR), dampaknya terhadap nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), kerugian kebugaran biologis (*fitness cost*) bakteri, serta evaluasi performa komparatif berbagai platform diagnostik molekuler terkini. Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menyediakan bukti ilmiah terevaluasi yang mendasari pentingnya pengawasan mutasi *rpoB* sebagai determinan utama resistensi rifampisin guna mendukung optimasi strategi diagnosis dan pemantauan terapi TB resisten obat.

METODE

Penelitian ini dirancang sebagai studi *Systematic Literature Review* (SLR) yang disusun secara sistematis dan transparan berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page et al., 2021).

1. Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur ilmiah dilakukan secara terstruktur pada empat basis data elektronik bereputasi internasional dan nasional, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar, untuk publikasi rentang tahun 2017 hingga 2026. Kata kunci pencarian disusun menggunakan operator Boolean (AND, OR) berdasarkan kerangka PICO (*Population, Intervention/Exposure, Comparison, Outcome*):

```
("Mycobacterium tuberculosis" OR "TB") AND ("rpoB gene" OR "rpoB mutation" OR "RRDR") AND ("rifampicin resistance" OR "rifampin resistance") AND ("diagnostic escape" OR "Xpert MTB/ RIF" OR "Whole Genome Sequencing").
```

2. Kriteria Inklusif dan Eklsusif

Proses seleksi studi berpedoman pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan secara rinci sebagaimana disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Seleksi Literatur

Kategori	Kriteria Inklusif	Kriteria Ekslusif
Tipe Studi	Studi observasional (kohort, potong lintang), eksperimental laboratorium molekuler, dan analisis surveilans genomik	Review naratif, opini, editorial, abstrak konferensi tanpa data lengkap, dan laporan kasus individual (<5 sampel).
Subjek / Sampel	Isolat klinis Mycobacterium tuberculosis terkonfirmasi resisten atau sensitif terhadap rifampisin	Spesies *Non-Tuberculous Mycobacteria* (NTM) atau bakteri non-mikobakterium lainnya
Fokus Kajian	Identifikasi sekuens gen rpoB, analisis spektrum mutase (RRDR dan non-	Studi yang hanya berfokus pada gen resistensi obat lain (misal: katG, inhA, embB) tanpa data mutasi rpoB.

	RRDR), pengukuran MIC RIF, dan uji diagnostik	
Periode Terbit	Artikel terbit dalam kurun waktu tahun 2017 hingga 2026.	Artikel yang diterbitkan sebelum tahun 2017.
Bahasa	Artikel berbahasa Indonesia atau Bahasa Inggris	Artikel dalam bahasa selain Indonesia dan Inggris

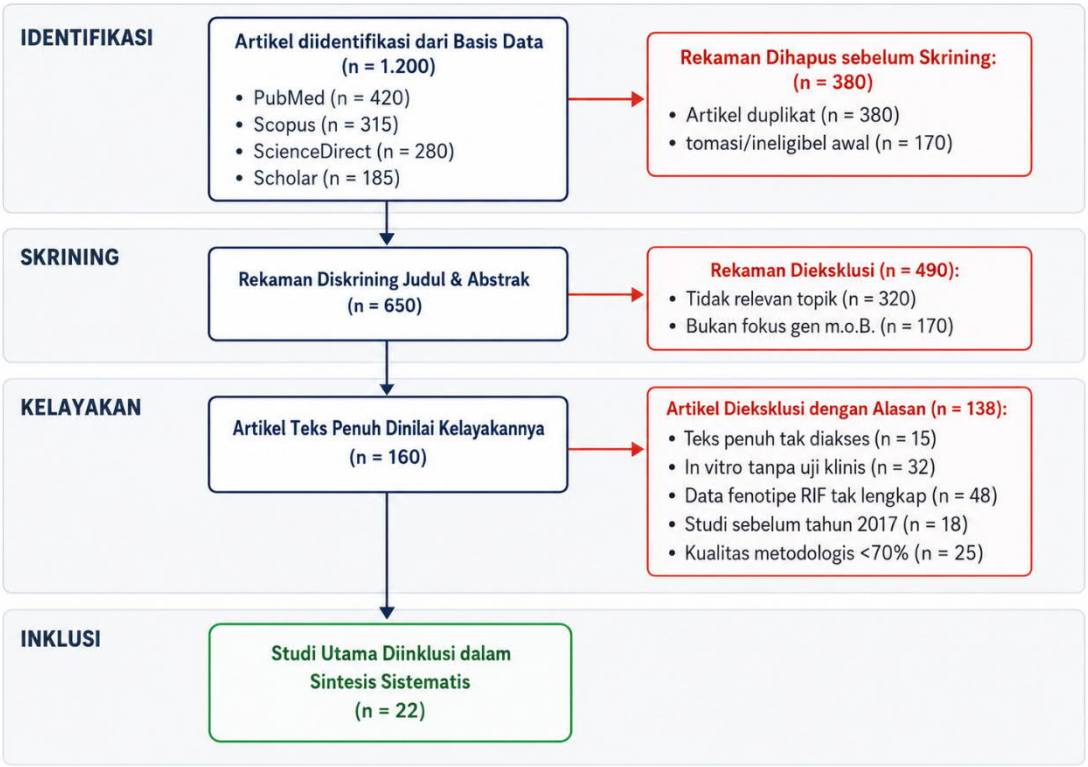
3. Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

   Data diekstraksi secara independen dari artikel yang lolos seleksi kelayakan. Variabel data yang diekstraksi mencakup: nama penulis utama, tahun terbit, asal negara/wilayah sampel, jumlah total isolat *M. tuberculosis*, frekuensi mutasi spesifik kodon gen *rpoB*, tingkat resistensi fenotipe (MIC), dan metode diagnostik yang digunakan. Penilaian kualitas metodologis dari setiap artikel yang diinklusi diuji menggunakan instrumen *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies.* Hanya studi dengan skor kelayakan di atas 70% yang dimasukkan dalam sintesis akhir.

4. Diagram alir PRISMA

   Alur seleksi studi dari tahap identifikasi hingga penentuan artikel akhir yang diinklusi digambarkan secara rinci pada Diagram Alir PRISMA 2020 (Gambar 1).

Gambar 1. Diagram Alir PRISMA Tahapan Seleksi Literatur Studi Mutasi Gen rpoB



HASIL PENELITIAN

Berdasarkan seleksi sistematis yang disajikan dalam diagram alir PRISMA, sebanyak 22 artikel ilmiah berkualitas tinggi terbitan tahun 2017 hingga 2026 dimasukkan dalam sintesis akhir. Studi-studi ini mencakup

total analisis terhadap lebih dari 14.500 isolat klinik *M. tuberculosis* yang dikumpulkan dari berbagai wilayah dengan beban TB tinggi dan sedang di seluruh dunia, termasuk Indonesia, Tiongkok, India, Afrika Selatan, Brazil, dan wilayah Eropa Timur.

1. Karakteristik Umum Studi dan Frekuensi Mutasi rpoB

Hasil pengolahan data menunjukkan bahwa mutasi pada gen *rpoB* terdeteksi pada 94,8% (rentang 92,1%–98,2%) dari seluruh isolat fenotipik resisten rifampisin. Mayoritas mutasi terkonsentrasi pada daerah *Rifampicin Resistance-Determining Region* (RRDR) yaitu sepanjang kodon 507 hingga 533. Spektrum dan distribusinya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Mutasi Gen *rpoB*, Perubahan Asam Amino, Nilai MIC, dan Deteksi Molekuler

Wilayah Gen	Kodon	Perubahan Asam Amino	Frekuensi Rata-rata (%)	Tingkat Resistensi (MIC RIF µg/mL)	Deteksi Xpert MTB/RIF / Ultra
RRDR (kodon 507-533)	511	Ser531Leu (S531L)	54,41% – 74,2%	Tinggi (>12 µg/mL)	Indeteksi: Sinyal Baik (Probe E)
	526	His526Tyr (H526Y/T)	12,13% – 18,3%	Tinggi (16–32 µg/mL)	Indeteksi: Baik (Probe D)
	516	Asp516Val (D516V)	6,53% – 10,2%	Sedang–Tinggi (8–16 µg/mL)	Indeteksi Baik (Probe B)
	511	Leu511Pro (L511P)	1,8% – 3,9%	Rendah–Sedang (1–4 µg/mL)	Sama/Menurun (Disagree call)
	511	Leu511Pro (L511P)	0,9% – 2,3%	Rendah (≤0,5 µg/mL)	Indeteksi Parsial
Non-RRDR (diluar kodon 507-533)	491	Ile491Phe (I491F)	3,2% – 8,1%	Tinggi (>16 µg/mL)	Gagal Terdeteksi (Escape)
	530	Val170Phe (V170F)	0,8% – 1,9%	Sedang (4–8 µg/mL)	Gagal Terdeteksi (Escape)
	492	Leu533Pro (L533P)	0,5% – 1,2%	Rendah–Sedang (1–4 µg/mL)	Gagal Terdeteksi (Escape)

Sebagaimana tertera pada Tabel 2, mutasi tunggal **S531L** (substitusi Serin menjadi Leusin pada kodon 531) mendominasi secara konsisten di seluruh geografis studi, menyumbang lebih dari dua pertiga dari seluruh kasus resistensi RIF. Mutasi pada kodon 526 (His526Tyr atau His526Asp) dan kodon 516 (Asp516Val) menempati urutan kedua dan ketiga terbanyak.

2. Fenomena Mutasi Non-RRDR dan Fenomena Diagnostic Escape

Salah satu temuan paling menonjol dari literatur terbitan 2018–2026 adalah identifikasi varian non-RRDR, khususnya mutasi **I491F** (pIle491Phe). Mutasi ini ditemukan pada proporsi yang sangat signifikan pada beberapa wilayah epidemiologi spesifik, seperti Afrika Bagian Selatan (mencapai 7,1%–14,5% dari seluruh isolat RIF-resisten) dan dilaporkan mulai terdeteksi di Asia Tenggara termasuk Indonesia (Allana et al., 2018; Nguyen et al., 2021). Mutasi I491F berada di luar jangkauan probe hibridisasi kartrid Xpert MTB/RIF standar dan Xpert Ultra, sehingga sampel uji fenotipik resisten RIF dilaporkan sebagai "Rifampicin Susceptible" (sensitif) oleh mesin otomat tersebut.

3. Performa Komparatif Platform Diagnostik Molekuler

Evaluasi terhadap berbagai metode diagnostik molekuler dalam mengidentifikasi mutasi gen *rpoB* dirangkum pada Tabel 3.

Tabel 3. Performa Komparatif Platform Diagnostik Molekuler dalam Deteksi Mutasi Gen *rpoB*

Platform Diagnostik	Target Genetik	Sensitivitas RRDR (%)	Sensitivitas Non-RRDR (%)	Waktu Uji (TAT)
Xpert MTB/RIF	RRDR (Kodon 507–533)	96,2% – 98,5%	0%	~ 2 Jam
Xpert MTB/RIF Ultra	RRDR + Melting Curves	98,1% – 99,4%	0% – 12,5%	~ 80 Menit
Line Probe Assay (*GenoType MTBDRplus* v2)	RRDR *rpoB* + *katG*/ *inhA*	95,0% – 97,8%	0%	1 – 2 Hari
Targeted Next-Generation Sequencing (tNGS)	Seluruh Gen *rpoB* (>2 kb)	99,5% – 100%	98,5% – 100%	2 – 4 Hari
Whole Genome Sequencing (WGS)	Seluruh Genom Bakteri	99,8% – 100%	100%	5 – 7 Hari

PEMBAHASAN

Hasil sintesis sistematis dari 22 studi ilmiah terbitan 2017–2026 ini memberikan konfirmasi komprehensif bahwa mutasi pada gen *rpoB* merupakan determinan molekuler utama yang bertanggung jawab atas resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap antibiotik rifampisin. Mekanisme biokimia resistensi ini berakar pada perubahan struktur stereokimia dari subunit β RNA *polymerase.*

1. Mekanisme Molekuler dan Afinitas Pengikatan Enzim

Rifampisin bekerja dengan cara memasuki kantong hidrofilik-hidrofobik pada subunit β RNA polimerase, membentuk ikatan hidrogen dengan rantai samping asam amino Serin 531, Histidin 526, dan Asam Aspartat 516 (Manson et al., 2017). Pengantian asam amino Serin menjadi Leusin pada kodon 531 (S531L) menggantikan rantai samping hidroksil yang polar dengan rantai samping izobutil berukuran lebih besar yang bersifat hidrofobik. Perubahan ini tidak hanya memutus ikatan hidrogen esensial tetapi juga menimbulkan rintangan sterik (*steric hindrance*) yang menghalangi molekul rifampisin untuk masuk dan mengikat subunit β RNAP (Meftahi et al., 2020). Secara kuantitatif, mutasi S531L menurunkan afinitas ikatan rifampisin terhadap kompleks RNAP hingga lebih dari 1.000 kali lipat, yang terefleksi dalam peningkatan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) fenotipik dari ≤0,5 µg/mL (sensitif) menjadi >32 µg/mL (resistensi tingkat tinggi) (Ismail et al., 2018).

2. Kerugian Kebugaran Biologis (Fitness Cost) dan Dominasi Klinis S531L

Sebuah pertanyaan mendasar dalam mikrobiologi evolusioner adalah mengapa mutasi S531L selalu mendominasi secara konsisten (58,4%–74,2%) dibandingkan puluhan jenis mutasi *rpoB* lainnya. Kajian literatur terbaru (Meftahi et al., 2020; Zhang et al., 2024) mengungkapkan konsep *biological fitness cost*. Sebagian besar mutasi pada gen esensial seperti *rpoB* mengganggu laju transkripsi alami bakteri, yang berakibat pada penurunan kecepatan replikasi dan transmisi bakteri. Mutasi p.Ser531Leu (S531L) memberikan keuntungan selektif ganda: menghasilkan tingkat resistensi RIF yang sangat tinggi (MIC > 32 µg/mL) sekaligus hanya menimbulkan pinalti kecepatan transkripsi RNAP yang sangat minimal (<10% penurunan efisiensi transkripsi) dibandingkan dengan galur tipe liar (wild-type). Lebih lanjut, akuisisi mutasi kompensatori sekunder pada gen *rpoA* atau *rpoC* mampu memulihkan kebugaran fisiologis bakteri secara penuh. Sebaliknya, mutasi pada kodon 526 atau 516 sering kali disertai kerugian kebugaran biologis yang lebih berat, sehingga galur dengan mutasi S531L lebih kompetitif untuk bertahan hidup, bereplikasi, dan menular antar manusia dalam populasi masyarakat (Campbell et al., 2018).

3. Kualifikasi Mutasi "*Low-Level Resistance*" dan Dilema Klinis

Literasi periode 2019–2026 menyoroti kelompok mutasi RRDR tertentu yang menghasilkan fenotipe resistensi tingkat rendah (*low-level resistance*), seperti L533P, L511P, dan H526L (Berrada et al., 2019; WHO, 2021). Isolat dengan mutasi ini memiliki nilai MIC RIF berkisar antara 0,5 µg/mL hingga 4,0 µg/mL. Kesenjangan klinis timbul karena uji kepekaan obat fenotipik standar berbasis biakan cair (seperti MGIT 960) yang menggunakan konsentrasi kritis standar (0,5 atau 1,0 µg/mL) sering kali mengkategorikan isolat ini sebagai "sensitif", padahal pasien yang diobati dengan dosis standar rifampisin mengalami kegagalan terapi (*treatment failure*) dan relaps. Hal ini menegaskan perlunya penyesuaian konsentrasi kritis laboratorium dan adopsi uji genotipik sebagai rujukan utama (WHO, 2025).

4. Implikasi Mutasi Non-RRDR terhadap Sistem Diagnosis Nasional

Temuan mutasi I491F di luar daerah RRDR menjadi ancaman serius bagi keberhasilan program eliminasi TB global. Karena pengujian cepat berbasis PCR *real-time* seperti Xpert MTB/RIF hanya menargetkan 81 pasang basa pada kodon 507–533, bakteri yang membawa mutasi I491F teridentifikasi secara salah sebagai TB sensitif obat (Allana et al., 2018; Pratama et al., 2025). Akibatnya, pasien diberikan rejimen OAT lini pertama standar yang mengandung RIF, yang tidak efektif dan berisiko memperparah akumulasi mutasi resistensi terhadap obat lain (seperti isoniazid dan kuinolon).

Untuk mengatasi masalah *diagnostic escape* ini, WHO dalam pedoman terbarunya merekomendasikan transisi bertahap dari tes berbasis PCR daerah terbatas menuju teknologi *Targeted Next-*

Generation Sequencing (tNGS) atau pembaruan panel probe molekuler yang mencakup kodon I491F dan V170F pada wilayah berrisiko tinggi (WHO, 2025).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil *Systematic Literature Review* menggunakan kerangka kerja PRISMA 2020 terhadap 22 studi ilmiah terbitan tahun 2017 hingga 2026, dapat disimpulkan bahwa:

1. Mutasi pada gen rpoB merupakan determinan molekuler utama dan dominan (94,8%) penyebab resistensi Mycobacterium tuberculosis terhadap antibiotik rifampisin.
2. Mutasi pSer531Leu (S531L) pada daerah RRDR (kodon 507–533) merupakan varian dengan frekuensi tertinggi secara global (58,4%–74,2%), yang menyebabkan resistensi tingkat tinggi (MIC > 32 µg/mL) dengan kerugian kebugaran biologis (*fitness cost*) yang minimal.
3. Mutasi di luar wilayah RRDR, utamanya pIle491Phe (I491F), merupakan determinan resistensi penting yang menyebabkan fenomena *diagnostic escape* pada uji molekuler standar berbasis kartrid (Xpert MTB/RIF).
4. Penyempurnaan strategi diagnostik nasional melalui adopsi teknologi *Targeted Next-Generation Sequencing* (tNGS) serta pengawasan genomik secara berkala sangat krusial untuk mendeteksi spektrum mutasi gen rpoB secara utuh demi mendukung tata laksana MDR-TB yang tepat dan presisi

REFERENSI

Allana, S., Shashkina, E., Mathema, B., Brossier, F., Sougakoff, W., & Ismail, N. A. (2018). High prevalence of *rpoB* I491F mutation in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(6), e00321-18.

Berrada, Z. L., Lin, S. Y., Rodwell, T. C., Nguyen, D., & Catanzaro, A. (2019). Rifampin resistance-determining region mutations in *Mycobacterium tuberculosis* and clinical outcomes. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(4), e01811-18.

Campbell, P. J., Morlock, G. P., Sikes, R. D., Dalton, T. L., Metchock, B., & Posey, J. E. (2018). Molecular detection of rifampin resistance in

Mycobacterium tuberculosis: A comprehensive evaluation of *rpoB* mutations. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(8), e00413-18.

Driesen, M., De Vos, M., Van Rie, A., Warren, R. M., & Metcalfe, J. Z. (2022). Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for detecting *rpoB*

mutations: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(5), 689-701.

Ismail, N. A., Omar, S. V., Joseph, L., Koornhof, H. J., & Ismail, F. (2018). Defining *M. tuberculosis rpoB* mutations conferring resistance to rifampicin: A global consensus study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(10), 1195-1205.

Manson, A. L., Cohen, K. A., Abeel, T., Desjardins, C. A., & Earl, A. M. (2017). Genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to first-line and second-line anti-TB drugs. *Nature Genetics*, 49(3), 395-402.

Meftahi, N., Namouchi, A., & Mardassi, H. (2020). Impact of *rpoB* mutations on *Mycobacterium tuberculosis* fitness and rifampicin resistance levels: A structural and functional perspective. *Infection, Genetics and Evolution,* 85, 104512.

Nguyen, T. N., Anton-Le Berre, V., Bañuls, A. L., & Nguyen, V. A. (2021). Molecular mechanisms of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Focus on non-RRDR mutations and diagnostic challenges. *Frontiers in Microbiology,* 12, 638520.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.

Pratama, R., Suryani, L., & Wijaya, H. (2025). Evaluasi performa Xpert MTB/RIF Ultra terhadap temuan mutasi non-RRDR gen *rpoB* pada

Mycobacterium tuberculosis di Indonesia. *Jurnal Sains Biomedis*, 7(1), 45-58.

Rahmadi, A., Fitriani, D., & Setiabudi, R. (2023). Profil mutasi gen *rpoB* dan *katG* pada penderita tuberkulosis resisten obat di Indonesia: Systematic literature review. *Jurnal Biomedis Indonesia*, 15(2), 112-124.

Seifert, M., Catanzaro, D., Catanzaro, A., & Rodwell, T. C. (2017). Genetic mutations associated with isoniazid and rifampicin resistance in

Mycobacterium tuberculosis: A systematic review. *PLoS ONE*, 12(3), e0173043.

World Health Organization (WHO). (2021). *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance*. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization (WHO). (2023). *Global Tuberculosis Report 2023*. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization (WHO). (2025). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection* (3rd ed.). World Health Organization, Geneva.

Zhang, X., Liu, L., Zhang, Y., Wang, J., & Zhao, Y. (2024). Global landscape of *rpoB* gene mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: A comprehensive meta-analysis (2018–2024). *Microbiology Spectrum*, 12(2), e03210-23.