

Hidden Resistance: The Rising Significance of Non-RRDR *rpoB* Mutations in Multidrug-Resistant TB

Resistensi Tersembunyi: Meningkatnya Signifikansi Mutasi *rpoB* Non-RRDR pada TB yang Resistan terhadap Berbagai Obat

Karina Kusuma Putri¹, Dwi Hilda Putri^{1*}, Siska Alicia Farma¹, Fadilaturahmah¹

¹ Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Negeri Padang, West Sumatera, Indonesia

*Correspondence author: dwihildaputri.08@gmail.com

Abstract

*This article aims to examine the role of non-RRDR mutations in the *rpoB* gene in rifampicin resistance and their implications for tuberculosis diagnosis. This study employed a literature review of scientific articles published between 2015 and 2025 focusing on *rpoB* mutations, rifampicin resistance, and diagnostic methods such as GeneXpert and whole genome sequencing (WGS). The results indicate that most rifampicin resistance is associated with mutations within the RRDR region; however, mutations outside the RRDR also contribute significantly to resistance. These non-RRDR mutations are often undetected by conventional diagnostic methods, potentially leading to false susceptible results. This condition may result in delayed diagnosis and inappropriate treatment. Therefore, non-RRDR mutations represent an important hidden resistance mechanism. The use of genomic technologies such as WGS is essential to improve diagnostic accuracy and support effective tuberculosis control.*

Key words *rpoB* mutation, non-RRDR, rifampicin resistance, tuberculosis, WGS

Abstrak

Artikel ini bertujuan mengkaji peran mutasi non-RRDR pada gen *rpoB* dalam resistensi rifampisin serta implikasinya terhadap diagnosis tuberkulosis. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka terhadap artikel ilmiah periode 2015–2025 yang membahas mutasi *rpoB*, resistensi rifampisin, serta metode diagnostik seperti GeneXpert dan *whole genome sequencing* (WGS). Hasil kajian menunjukkan bahwa sebagian besar resistensi rifampisin berkaitan dengan mutasi pada wilayah RRDR, namun mutasi di luar RRDR juga berkontribusi signifikan terhadap resistensi. Mutasi non-RRDR ini sering tidak terdeteksi oleh metode diagnostik konvensional, sehingga berpotensi menyebabkan hasil *false susceptible*. Kondisi ini dapat berdampak pada keterlambatan diagnosis dan ketidaktepatan terapi. Oleh karena itu, mutasi non-RRDR merupakan mekanisme resistensi tersembunyi yang penting untuk diperhatikan. Pemanfaatan teknologi genomik seperti WGS diperlukan untuk meningkatkan akurasi diagnosis serta mendukung upaya pengendalian tuberkulosis resistan obat.

Kata kunci mutasi *rpoB*, non-RRDR, resistensi rifampisin, tuberkulosis, WGS

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu penyakit infeksi utama di dunia dan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Tingginya kasus tuberkulosis juga dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan dan kondisi wilayah yang mendukung transmisi *Mycobacterium tuberculosis* di masyarakat (Yuniarti *et al.*, 2020). Indonesia termasuk dalam negara dengan beban TB tertinggi secara global, dengan peningkatan kasus tuberkulosis resisten obat yang terus menjadi perhatian. Pemeriksaan laboratorium tetap menjadi komponen penting dalam diagnosis tuberkulosis, terutama melalui identifikasi bakteri tahan asam pada sputum pasien (Lendra *et al.*, 2022). Namun, metode konvensional masih memiliki keterbatasan dalam mendeteksi resistensi obat secara cepat dan spesifik (Lendra *et al.*, 2021). Resistensi terhadap rifampisin sebagai salah satu obat lini pertama memiliki dampak yang sangat penting karena sering dikaitkan dengan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), yang berkontribusi terhadap meningkatnya angka kegagalan terapi serta mortalitas pasien (Kusumaningrum *et al.*, 2025).

Rifampisin bekerja dengan menghambat enzim RNA polymerase pada *M. tuberculosis*, yang dikode oleh gen *rpoB*. Mutasi pada gen ini menyebabkan perubahan struktur protein RNA polymerase sehingga menurunkan afinitas ikatan rifampisin dan pada akhirnya memicu terjadinya resistensi antibiotik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mutasi pada kodon tertentu, seperti Ser531Leu, memiliki peran penting dalam mekanisme resistensi karena mampu mengubah sifat dan konformasi protein target secara signifikan (Cita & Putri, 2017).

Selama beberapa dekade, sebagian besar penelitian berfokus pada *rifampicin resistance determining region* (RRDR), yaitu wilayah sepanjang 81 pasang basa pada gen *rpoB* yang dikenal sebagai hotspot utama terjadinya pada wilayah ini dilaporkan ditemukan pada sebagian besar isolat *M. tuberculosis* yang resisten, sehingga menjadi target utama dalam pengembangan metode diagnostik molekuler (Ullah *et al.*, 2016). Berbagai teknik seperti PCR dan sequencing telah banyak digunakan untuk mendeteksi mutasi pada RRDR, Akurasi deteksi mutasi menggunakan metode PCR sangat dipengaruhi oleh desain dan optimasi primer yang digunakan, karena primer yang spesifik dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas identifikasi target gen (Aulia *et al.*, 2024), baik pada isolat klinis maupun sampel sputum. Teknik amplifikasi gen *rpoB* menggunakan PCR telah digunakan untuk mendeteksi mutasi yang berkaitan dengan resistensi rifampisin pada *M. tuberculosis* dari sampel sputum pasien positif basil tahan asam (BTA). Teknologi diagnostik cepat seperti GeneXpert juga digunakan dalam praktik klinis karena mampu mendeteksi *M. tuberculosis* sekaligus resistensi rifampisin melalui identifikasi mutasi pada wilayah RRDR secara langsung (Ochang *et al.*, 2016).

Namun demikian, pendekatan yang hanya berfokus pada RRDR memiliki keterbatasan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mutasi di luar wilayah RRDR (*non-RRDR mutations*) juga berkontribusi terhadap resistensi rifampisin, meskipun sering kali tidak terdeteksi oleh metode diagnostik yang hanya menargetkan wilayah tersebut. Beberapa studi melaporkan bahwa isolat *M. tuberculosis* dengan mutasi non-RRDR dapat menunjukkan resistensi secara fenotipik, meskipun hasil uji genotipik seperti line probe assay atau GeneXpert menunjukkan hasil sensitif (Ababa *et al.*, 2022).

Aspek penting lainnya adalah keberadaan *disputed mutations*, yaitu mutasi yang menimbulkan perbedaan antara hasil uji genotipik dan fenotipik. Mutasi ini dapat menyebabkan kesalahan klasifikasi, seperti *false susceptible*, sehingga berpotensi menunda terapi yang sesuai dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan (Lin *et al.*, 2021)

Sejalan dengan hal tersebut, perkembangan penelitian dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa fokus yang terlalu sempit pada wilayah RRDR belum sepenuhnya mampu menjelaskan kompleksitas resistensi rifampisin. Sejumlah studi mulai melaporkan adanya mutasi di luar wilayah tersebut yang juga berperan dalam menurunkan sensitivitas bakteri terhadap rifampisin. Meskipun jumlahnya relatif lebih kecil, keberadaan mutasi ini tetap memiliki implikasi klinis yang penting (Coll *et al.*, 2018)

Permasalahan utama muncul karena sebagian besar metode diagnostik yang digunakan saat ini masih terbatas pada deteksi mutasi di wilayah RRDR. Akibatnya, mutasi non-RRDR berpotensi tidak teridentifikasi, sehingga isolat yang sebenarnya resisten dapat terklasifikasi sebagai sensitif (*false susceptible*). Kondisi ini tidak hanya berdampak pada ketepatan diagnosis, tetapi juga dapat memengaruhi keputusan terapi dan meningkatkan risiko perkembangan MDR-TB (Torrea *et al.*, 2019).

Oleh karena itu, diperlukan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai variasi mutasi pada gen *rpoB*, termasuk yang berada di luar RRDR. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji peran mutasi non-RRDR dalam resistensi rifampisin serta implikasinya terhadap akurasi diagnosis tuberkulosis, sekaligus menyoroti pentingnya pengembangan metode deteksi yang lebih luas dan sensitif.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* untuk mengkaji peran mutasi non-RRDR pada gen *rpoB* dalam mekanisme resistensi rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis*. Proses penelusuran literatur dilakukan secara sistematis melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect, guna memperoleh artikel yang relevan baik dari jurnal nasional maupun internasional.

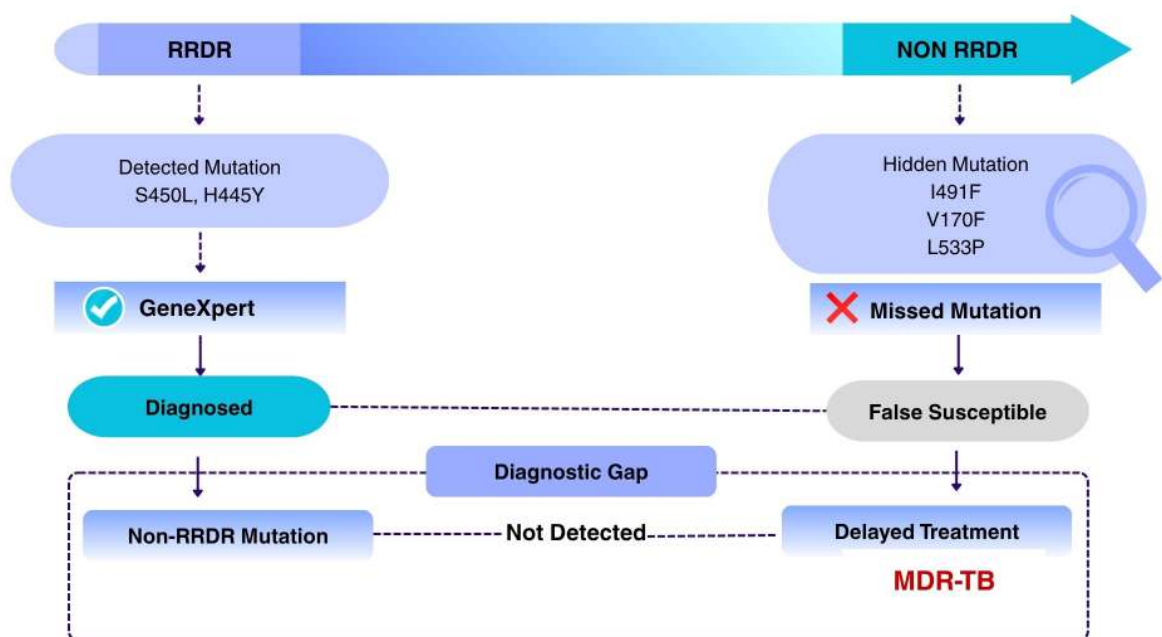
Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kombinasi beberapa kata kunci, antara lain “*rpoB* mutation”, “non-RRDR mutation”, “rifampicin resistance tuberculosis”, “GeneXpert rifampicin resistance”, dan “whole genome sequencing tuberculosis”. Untuk memperluas cakupan, pencarian juga mencakup kata kunci dalam bahasa Indonesia seperti “mutasi gen *rpoB*”, “resistensi rifampisin”, dan “tuberkulosis resisten obat”. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025, (2) artikel yang membahas mutasi gen *rpoB* baik pada wilayah RRDR maupun non-RRDR, (3) artikel yang mengkaji resistensi rifampisin pada *M. tuberculosis*, serta (4) artikel yang menggunakan metode analisis molekuler seperti PCR, sequencing, atau *whole genome sequencing* (WGS). Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap, artikel yang tidak melalui proses *peer-review*, serta artikel yang tidak relevan dengan topik penelitian.

Proses seleksi literatur dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu identifikasi awal berdasarkan judul dan abstrak, dilanjutkan dengan penelaahan isi artikel secara menyeluruh untuk memastikan kesesuaian dengan topik penelitian. Artikel yang memenuhi

kriteria kemudian dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi pola mutasi, implikasi terhadap resistensi rifampisin, serta keterkaitannya dengan metode diagnostik yang digunakan.

Hasil dan Pembahasan

Untuk memahami hubungan antara mutasi gen *rpoB* dengan fenomena *hidden resistance*, pada Gambar 1 menunjukkan alur diagnostik resistensi rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan alur tersebut, sebagian besar metode diagnostik molekuler seperti GeneXpert mendeteksi resistensi rifampisin dengan menargetkan mutasi pada wilayah *rifampicin resistance determining region* (RRDR). Pendekatan ini memiliki sensitivitas tinggi karena mayoritas mutasi penyebab resistensi memang berada pada wilayah tersebut. Namun keberadaan mutasi di luar RRDR (*non-RRDR mutations*) dapat menyebabkan isolat yang sebenarnya resisten tidak terdeteksi oleh metode standar dan menghasilkan hasil *false susceptible*. Kondisi ini dikenal sebagai *hidden resistance* dan berpotensi menyebabkan keterlambatan diagnosis serta ketidaktepatan terapi. Oleh karena itu, alur pada Gambar 1 menunjukkan bahwa keterbatasan cakupan deteksi mutasi menjadi salah satu faktor penting yang memengaruhi akurasi diagnosis tuberkulosis resisten rifampisin.

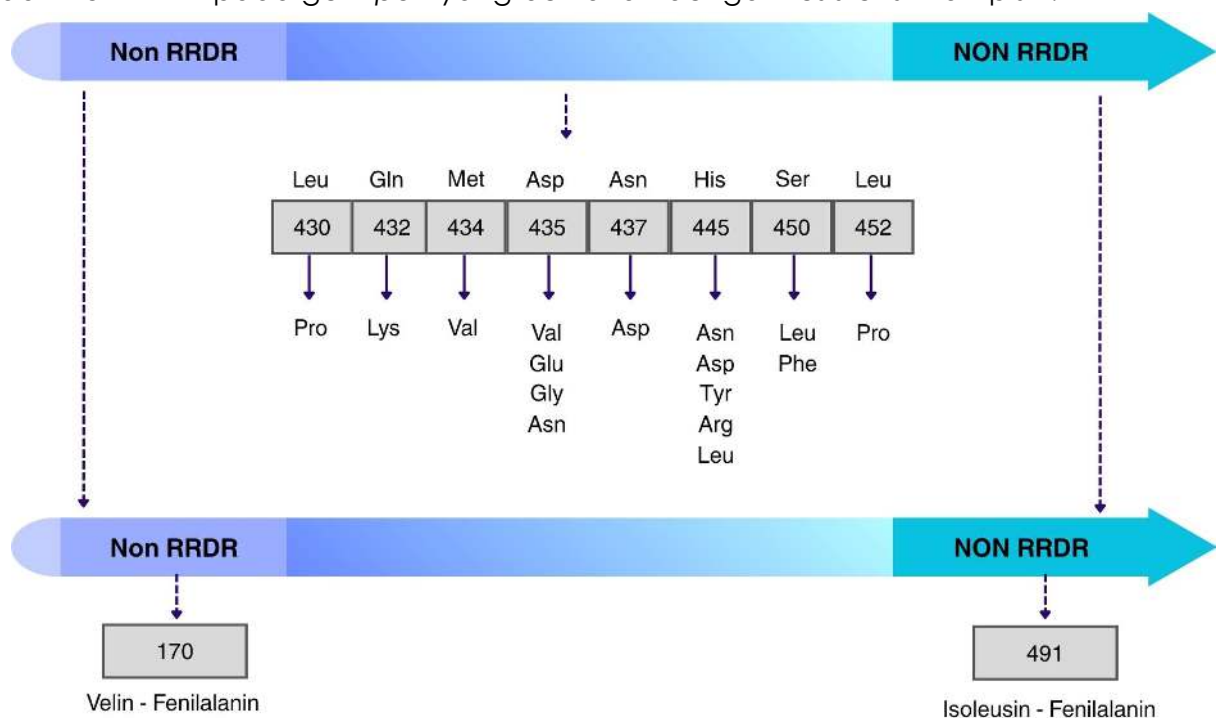


Gambar 1. Alur diagnostik dan *hidden resistance*

Resistensi rifampisin pada *M.tuberculosis* secara klasik dikaitkan dengan mutasi pada gen *rpoB*, khususnya di wilayah Rifampicin Resistance Determining Region (RRDR) yang mencakup kodon 507-533. Mutasi pada wilayah ini, seperti Ser450Leu (S450L), His445X, dan Asp435Val, telah terbukti sebagai penyebab utama resistensi dengan tingkat tinggi dan merupakan target utama dalam metode diagnostik molekuler seperti Xpert MTB/RIF (Zaw *et al.*, 2018). Dominasi mutasi pada RRDR menjelaskan tingginya sensitivitas metode berbasis probe dalam mendeteksi sebagian besar kasus resistensi rifampisin secara cepat dan efisien.

Namun demikian, hasil yang ditunjukkan dalam tabel menegaskan bahwa resistensi rifampisin tidak sepenuhnya terbatas pada wilayah RRDR. Sejumlah mutasi di luar RRDR (non-RRDR), seperti Ile491Phe (I491F), Val170Phe (V170F), dan Gln490His/Arg, telah dilaporkan berkontribusi terhadap resistensi rifampisin meskipun dengan frekuensi yang relatif rendah (Mogashoa *et al.*, 2026). Mutasi-mutasi ini umumnya tidak termasuk dalam target deteksi metode diagnostik standar, sehingga dapat menghasilkan hasil *false susceptible*, yaitu kondisi di mana isolat yang sebenarnya resisten teridentifikasi sebagai sensitif.

Selain mutasi penyebab langsung resistensi, terdapat pula mutasi kompensatori seperti Val534Met yang tidak secara langsung menyebabkan resistensi tetapi berperan dalam meningkatkan *fitness* bakteri, terutama ketika terjadi bersamaan dengan mutasi utama di RRDR seperti S450L (Ma *et al.*, 2021) Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme resistensi rifampisin tidak hanya ditentukan oleh satu mutasi tunggal, tetapi juga oleh interaksi kompleks antar mutasi yang dapat memengaruhi tingkat resistensi dan kemampuan bertahan bakteri. Selain memahami alur diagnostik resistensi rifampisin, penting juga untuk mengetahui distribusi lokasi mutasi pada gen *rpoB* yang berkontribusi terhadap resistensi pada *M. tuberculosis*. Sebagian besar mutasi diketahui berada pada wilayah *rifampicin resistance determining region* (RRDR), namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan adanya mutasi di luar wilayah tersebut (*non-RRDR mutations*) yang juga memiliki peran penting dalam menimbulkan resistensi rifampisin. Perbedaan lokasi mutasi ini dapat memengaruhi kemampuan metode diagnostik molekuler dalam mendeteksi resistensi secara akurat. Oleh karena itu, Gambar 2 menyajikan peta distribusi mutasi pada wilayah RRDR dan non-RRDR pada gen *rpoB* yang berkaitan dengan resistensi rifampisin.



Gambar 2. Peta mutasi *rpoB* (RRDR vs non-RRDR)

Berbagai penelitian telah melaporkan adanya mutasi pada gen *rpoB* yang berhubungan dengan resistensi rifampisin, baik pada wilayah *rifampicin resistance determining region* (RRDR) maupun di luar wilayah tersebut (*non-RRDR*). Mutasi-mutasi

tersebut memiliki karakteristik yang berbeda dalam hal lokasi kodon, tingkat resistensi yang ditimbulkan, serta kemampuan deteksinya oleh metode diagnostik molekuler. Beberapa mutasi non-RRDR bahkan dilaporkan berkontribusi terhadap fenomena *hidden resistance* karena tidak terdeteksi oleh metode diagnostik standar seperti GeneXpert. Oleh karena itu, ringkasan berbagai mutasi gen *rpoB* beserta implikasinya terhadap resistensi rifampisin disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Artikel mutasi gen *rpoB*

No	Lokasi Kodon	Mutasi	Kategori (RRDR/non-RRDR)	Dampak Terhadap Resistensi Rifampisin	Frekuensi Dilaporkan	Penulis & Tahun
1.	280	Pro280Leu	non-RRDR	Hidden resistance, kemungkinan menyebabkan resistensi meskipun di luar RRDR	0,97%	(Zeng <i>et al.</i> , 2021)
2.	491	Ile491Phe	Non-RRDR	Hidden resistance + dapat langsung menyebabkan resistensi rifampisin	Dilaporkan penting secara global	(Ma <i>et al.</i> , 2021)
3.	491	Ile491Phe	Non-RRDR	Low-level rifampicin resistance + hidden resistance	Dilaporkan pada isolat MDR-TB; tidak terdeteksi rutin	(Shea <i>et al.</i> , 2021)
4.	534	Val534Met	non-RRDR	Compensatory mutation, tidak menyebabkan resistensi langsung tetapi meningkatkan fitness bakteri	Sering ditemukan bersama mutasi S450L	(Ma <i>et al.</i> , 2021)
5.	170	Val170Phe	non-RRDR	Resistensi rendah, sering miss pada Xpert MTB/RIF	44%	(Mogashoa <i>et al.</i> , 2026)
6.	490	Gln490His/Arg	non-RRDR	Resistensi potensial (tidak terdeteksi Xpert)	Dilaporkan di beberapa negara	(Zaw <i>et al.</i> , 2018)
7.	572	Ile572Phe	non-RRDR	Resistensi rendah (tidak terdeteksi Xpert)	Sangat jarang	(Ababa <i>et al.</i> , 2022)

No	Lokasi Kodon	Mutasi	Kategori (RRDR/non-RRDR)	Dampak Terhadap Resistensi Rifampisin	Frekuensi Dilaporkan	Penulis & Tahun
8.	595	Asp595Y	non-RRDR	Potensi resistensi (hidden mutation)	Sangat jarang	(Mao et al., 2025)
9.	170	Val170Phe	non-RRDR	Resistensi rendah	Jarang	(Conklegutierrez et al., 2024)
10.	550	Val550Leu	non-RRDR	Mutasi baru	Sangat jarang	(Zaw et al., 2018)

Tabel 1. menunjukkan bahwa mutasi pada gen *rpoB* di luar wilayah RRDR (non-RRDR) memiliki kontribusi penting terhadap resistensi rifampisin, meskipun frekuensinya relatif rendah. Mutasi seperti Ile491Phe (I491F) dan Val170Phe (V170F) muncul berulang dalam berbagai studi dan telah dilaporkan berasosiasi dengan resistensi rifampisin yang tidak terdeteksi oleh metode diagnostik standar seperti Xpert MTB/RIF (Ma et al., 2021; Mogashoa et al., 2026). Temuan ini mengindikasikan bahwa meskipun RRDR merupakan hotspot utama, wilayah di luar RRDR juga berperan dalam mekanisme resistensi yang signifikan secara klinis.

Mutasi non-RRDR yang teridentifikasi dalam tabel umumnya berkaitan dengan resistensi tingkat rendah (*low-level resistance*), seperti I491F dan V170F (Shea et al., 2021; Jiang et al., 2021). Walaupun efek resistensinya lebih rendah dibandingkan mutasi RRDR klasik, keberadaannya tetap berdampak klinis karena dapat menyebabkan kegagalan terapi lini pertama. Permasalahan ini diperparah oleh keterbatasan deteksi pada uji molekuler berbasis RRDR, yang berpotensi menghasilkan *false susceptible* dan menciptakan *diagnostic gap*. (WHO, 2021)

Berdasarkan hasil kajian literatur yang telah dirangkum pada Tabel 1, resistensi rifampisin pada *M. tuberculosis* menunjukkan pola yang kompleks dan melibatkan berbagai jenis mutasi pada gen *rpoB*. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa mutasi pada wilayah *rifampicin resistance determining region* (RRDR), seperti S450L dan H445Y/R, merupakan mutasi yang paling dominan dan berkaitan dengan tingkat resistensi yang tinggi (Mao et al., 2025). Dominasi mutasi pada wilayah ini menjelaskan mengapa RRDR menjadi target utama dalam pengembangan metode diagnostik molekuler.

Namun demikian, beberapa studi dalam tabel juga menunjukkan bahwa mutasi di luar wilayah RRDR (*non-RRDR mutations*) memiliki kontribusi penting terhadap resistensi rifampisin. Penelitian oleh Coll et al. (2018) dan Saeed et al. (2025) melaporkan bahwa mutasi seperti V170F dan I491F tidak hanya meningkatkan resistensi, tetapi juga berperan dalam mempertahankan *fitness* bakteri. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Mvelase et al. (2018), yang menunjukkan bahwa mutasi di luar RRDR dapat menyebabkan kasus MDR-TB yang tidak terdeteksi oleh metode diagnostik konvensional.

Menurut Shea et al. (2021) menunjukkan bahwa beberapa mutasi tertentu dapat menyebabkan resistensi rifampisin tingkat rendah, yang sering kali tidak teridentifikasi secara akurat oleh metode diagnostik standar. Kondisi ini berkaitan dengan keberadaan *disputed mutations*, yang menyebabkan ketidaksesuaian antara hasil uji genotipik dan fenotipik.

Torrea *et al.* (2019) juga melaporkan bahwa kemampuan deteksi metode cepat terhadap mutasi *rpoB* bervariasi, sehingga berpotensi menghasilkan hasil *false susceptible*.

Dari perspektif diagnostik, keterbatasan metode berbasis RRDR, seperti GeneXpert, menjadi salah satu temuan yang konsisten dalam berbagai studi. Ababa *et al.* (2022) melaporkan bahwa sekitar 12,5% mutasi terjadi di luar RRDR dan tidak terdeteksi oleh GeneXpert. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan diagnostik (*diagnostic gap*) yang dapat menyebabkan isolat yang sebenarnya resisten diklasifikasikan sebagai sensitif. Temuan ini diperkuat oleh Torrea *et al.* (2019), yang menunjukkan adanya variasi kemampuan deteksi antar metode diagnostik terhadap mutasi tertentu.

Selain faktor lokasi mutasi, beberapa studi juga menyoroti peran mutasi kompensatori dalam mempertahankan keberlangsungan hidup bakteri. Coll *et al.* (2018) menunjukkan bahwa mutasi pada gen lain seperti *rpoA* dan *rpoC* dapat mengompensasi dampak negatif dari mutasi resistensi pada *rpoB*, sehingga memungkinkan strain resisten tetap memiliki tingkat *fitness* yang tinggi. Hal ini berimplikasi pada peningkatan potensi transmisi strain resisten di populasi.

Kesimpulan

Mutasi pada gen *rpoB* merupakan penyebab utama resistensi rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis*, dengan mayoritas terjadi pada wilayah RRDR. Namun, mutasi non-RRDR juga berperan dalam resistensi, terutama dalam bentuk resistensi tingkat rendah yang sering tidak terdeteksi oleh metode diagnostik konvensional. Keberadaan mutasi non-RRDR dapat menyebabkan fenomena *hidden resistance* yang berpotensi menimbulkan kesalahan diagnosis dan kegagalan terapi. Oleh karena itu, diperlukan metode diagnostik yang lebih komprehensif, seperti *whole genome sequencing*, untuk meningkatkan akurasi deteksi resistensi rifampisin. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami distribusi dan dampak klinis mutasi non-RRDR secara lebih mendalam.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan masukan, dukungan, dan bantuan dalam proses penyusunan artikel ini. Penulis juga berterima kasih kepada institusi dan sumber literatur yang mendukung penyelesaian artikel review ini.

Daftar Pustaka

- Ababa, A., Tadesse, G., Id, A., Tessema, B., & Petros, B. (2022). High proportion of RR-TB and mutations conferring RR outside of the RRDR of the *rpoB* gene detected in GeneXpert MTB / RIF assay positive pulmonary tuberculosis cases , in. 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277145>
- Ahda, Y., Riany, H., & Putri, D. H. (2012). Isolasi DNA genom dan amplifikasi gen *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis* dari sputum pasien positif pewarnaan basil tahan asam (BTA). *Prosiding Semirata BKS-PTN B MIPA*
- Aulia, O. N., Putri, D. H., & Faizal, I. (2024). Development and Optimization of SARS-CoV-2-Specific Primers for Accurate Diagnosis: A Case Study in West Sumatra, Indonesia. *Althea Medical Journal*, 11(4), 241–248. <https://doi.org/10.15850/amj.v11n4.3348>

- Cita, Y. P., & Putri, D. W. I. H. (2017). *Analisis Mutasi pada Kodon 531 pada Gen rpoB Mycobacterium tuberculosis Penyebab Resistensi Rifampisin (Mutation Analysis Codon 531 of Mycobacterium tuberculosis rpoB Gen Caused Rifampicin Resistention)*. 15(2), 140–147.
- Coll, F., Phelan, J., Hill-Cawthorne, G. A., Nair, M. B., Mallard, K., Ali, S., Abdallah, A. M., Alghamdi, S., Alsomali, M., Ahmed, A. O., Portelli, S., Oppong, Y., Alves, A., Bessa, T. B., Campino, S., Caws, M., Chatterjee, A., Crampin, A. C., Dheda, K., ... Clark, T. G. (2018). Genome-wide analysis of multi- and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Nature Genetics*, 50(2), 307–316. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0029-0>
- Conkle-gutierrez, D., Ramirez-busby, S. M., Gorman, B. M., Elghraoui, A., & Hoffner, S. (2024). *Novel and reported compensatory mutations in rpoABC genes found in drug resistant tuberculosis outbreaks. January*, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1265390>
- Kusumaningrum, D., Made, N., & Soedarsono, S. (2025). The performance of A rpoB gene mutation linked to A resistant to rifampicin mycobacterium tuberculosis isolate from an Indonesian referral hospital. *Indian Journal of Tuberculosis*, 72(S2), S47–S50. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2024.06.013>
- Lendra, W., Putri, D. H., & Yuniarti, E. (2021). *Hasil Pemeriksaan BTA Sputum Suspect TB Bulan Januari di UPTD Laboratorium Kesehatan Sumatera Barat*. 918–924.
- Lin, W., Lee, W., Tsai, H., & Jou, R. (2021). *Disputed rpoB Mutations in Mycobacterium tuberculosis and*. 65(7), 1–10.
- Ma, P., Luo, T., Ge, L., Chen, Z., Wang, X., Zhao, R., Liao, W., & Bao, L. (2021). *Compensatory effects of M. tuberculosis rpoB mutations outside the rifampicin resistance-determining region*. 10(17).
- Mao, Z. Q., Zhang, Q. L., Zheng, H., Liu, Z. Q., & Li, F. M. (2025). *RpoB mutation patterns in Rifampicin-resistant tuberculosis: a Jiangxi Province study, 2021 – 2023*. 2021–2023.
- Mogashoa, T., Ngom, J. T., Loubser, J., Seru, K., Molefi, T., Stephen, O., Musonda, R. M., Gaseitsiwe, S., Warren, R. M., Dippenaar, A., Streicher, E. M., & Moyo, S. (2026). *Journal of Global Antimicrobial Resistance Undetected rifampicin-resistant tuberculosis associated with rpoB I491F and V170F mutations in Botswana: Diagnostic implications*. 46, 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.12.005>
- Ochang, E. A., Udoh, U. A., Emanghe, U. E., Tiku, G. O., Offor, J. B., Odo, M., Nkombe, E., Owuna, O. E., Obeten, S. M., & Meremikwu, M. M. (2016). Evaluation of rifampicin resistance and 81-bp rifampicin resistant determinant region of rpoB gene mutations of Mycobacterium tuberculosis detected with XpertMTB / Rif in Cross River State, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, S145–S146. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.09.007>
- Shea, J., Halse, T. A., Kohlerschmidt, D., Lapierre, P., Modestil, H. A., Kearns, C. H., Dworkin, F. F., Rakeman, J. L., Escuyer, V., & Musser, A. (2021). *Low-Level Rifampin Resistance and rpoB Mutations in Mycobacterium tuberculosis: an Analysis of Whole-Genome Sequencing and Drug Susceptibility Test Data in New York*. 59(4), 1–11.
- Torrea, G., Ng, K. C. S., Deun, A. Van, André, E., Kaisergruber, J., Ssengooba, W., Desmaretz, C., Gabriels, S., Driesen, M., Diels, M., Asnong, S., Fissette, K., Gumusboga, M., Rigouts, L., Affolabi, D., Joloba, M., & Jong, B. C. De. (2019). *Variable ability of rapid tests to detect Mycobacterium tuberculosis rpoB mutations conferring phenotypically occult rifampicin resistance. November 2018*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48401-z>

- Ullah, I., Shah, A. A., Basit, A., Ali, M., Ullah, U., Ihtesham, M., Mehreen, S., Mughal, A., & Javaid, A. (2016). Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of rpo B gene in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates using Xpert MTB / RIF in Khyber Pakhtunkhwa , Pakistan: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1745-2>
- WHO. (2021). *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance*.
- Yuniarti, E., Fatimah, S., Dewata, I., Padang, U. N., Science, N., Padang, U. N., & Padang, U. N. (2020). *MAPPING OF TUBERCULOSIS CASE AND CLIMATE*. 2(2), 24–33.
- Zaw, M. T., Emran, N. A., & Lin, Z. (2018). Journal of Infection and Public Health Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 605–610. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.005>
- Zeng, M., Jia, Q., & Tang, L. (2021). *rpoB gene mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from rural areas of*. <https://doi.org/10.1177/0300060521997596>