

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR ISTILAH .....	xv
INTISARI .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii

## BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	8
I.3 Pertanyaan Penelitian .....	9
I.4 Tujuan Penelitian .....	
I.4.1 Tujuan Umum.....	10
I.4.2 Tujuan Khusus.....	10
I.5 Manfaat Penelitian.....	10
I.6 Keaslian Penelitian .....	11

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tuberkulosis .....	
II.1.1 Definisi, Etiologi, dan Epidemiologi .....	13
II.1.2 Klasifikasi .....	17
II.2 Tuberkulosis Multidrug-Resistant (TB-MDR) .....	
II.2.1 Definisi, Etiologi, dan Epidemiologi .....	18
II.2.2 Diagnosis .....	23
II.2.2.1 <i>Tuberculosis Genotyping</i> .....	24
II.2.2.2 <i>Tuberculosis Genotype Cluster</i> .....	37
II.2.2.3 <i>Epidemiologi Tuberculosis Genotyping</i> .....	38
II.2.3 Spesies dan <i>Lineages M. tuberculosis</i> .....	40
II.2.4 Surveilans TB-MDR .....	44
II.3 Analisis Spasial .....	46
II.4 Landasan Teori .....	48
II.5 Kerangka Teori .....	51
II.6 Kerangka Konsep .....	51

### **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

III.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	53
III.2 Populasi dan Sampel .....	53
III.2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	54
III.2.2 Perhitungan Besar Sampel .....	54
III.3 Definisi Operasional .....	55
III.4 Prosedur Penelitian .....	
III.4.1 Tahapan Penelitian .....	56
III.4.2 Pemeriksaan MIRU-VNTR 24-Lokus .....	58
III.4.2.1 Bahan .....	59
III.4.2.2 Prosedur Pemeriksaan MIRU-VNTR 24-Lokus .....	59
III.4.3 Analisis Spasial dengan Geographic Information System .....	71
III.5 Analisis Statistik .....	72
III.6 Pengendalian Mutu .....	72
III.7 Etika Penelitian .....	73
III.8 Hipotesis .....	73

### **BAB IV HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN**

IV.1 Hasil Penelitian .....	
IV.1.1 Sampel Penelitian .....	75
IV.1.1.1 Karakteristik Sampel .....	76
IV.1.2 Analisis Spasial .....	81
IV.1.3 Analisis Statistik .....	94
IV.1.4 Analisis MIRU-VNTR .....	98
IV.2 Pembahasan .....	110
IV.3 Keterbatasan Penelitian .....	121

### **BAB V KESIMPULAN DAN SARAN ..... 124**

DAFTAR PUSTAKA .....	127
RINGKASAN .....	143
SUMMARY .....	163
LAMPIRAN .....	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Perbandingan Penelitian MIRU-VNTR di Berbagai Negara.....	11
Tabel 2	TB MDR Primer dan Sekunder.....	22
Tabel 3	Metode <i>typing</i> MTB dan Tingkatan Polimorfisme Genetik yang Dapat Perlihatkan .....	33
Tabel 4	Definisi Operasional .....	55
Tabel 5	Komposisi Reaksi Menggunakan <i>HotStarTaq Master Mix Kit</i> .....	63
Tabel 6	Kebutuhan Konsentrasi Akhir $MgCl_2$ pada Masing-Masing Lokus ..	64
Tabel 7	Komposisi per Reaksi Campuran PCR Masing-masing Lokus .....	64
Tabel 8	Contoh <i>Layout</i> Peletakan Amplikon pada <i>Plate</i> PCR .....	67
Tabel 9	Karakteristik 103 Sampel.....	77
Tabel 10	Karakteristik 59 Sampel .....	78
Tabel 11	Karakteristik Menurut Resistensi OAT.....	79
Tabel 12	Karakteristik Menurut <i>Strain</i> .....	80
Tabel 13	Karakteristik Menurut <i>Strain</i> & Wilayah .....	81
Tabel 14	Karakteristik Menurut <i>Strain</i> dan Kasus Baru/Lama .....	81
Tabel 15	Hubungan <i>Strain</i> , Jenis Kelamin, dan Resistensi pada Kasus Baru dan Lama.....	94
Tabel 16	Hubungan <i>Strain</i> dan Jenis Kelamin terhadap Resistensi OAT .....	95
Tabel 17	Hubungan Lokasi/Daerah Terjangkit terhadap Resistensi OAT .....	96
Tabel 18	Hubungan Usia terhadap Resistensi OAT .....	96
Tabel 19	Gambaran Sebaran Rerata Usia terhadap <i>Strain</i> .....	97
Tabel 20	Gambaran Sebaran Rerata Usia terhadap Resistensi OAT .....	97
Tabel 21	Gambaran Sebaran Rerata Usia terhadap Status.....	97
Tabel 22	Hasil Kualitas DNA Ekstrak .....	99
Tabel 23	Ukuran Amplikon pada Kontrol Positif, NTC, dan Sampel di Masing-masing 24-Lokus Standar MIRU-VNTR .....	102
Tabel 24	Nomor Tandem/ Alel Skor Sampel dan Kontrol Positif pada Masing-masing 24-Lokus Standar MIRU-VNTR dan Data Resistensi .....	105
Tabel 25	Hasil Analisis <i>Website</i> MIRU-VNTRplus untuk Jenis <i>Strain</i> yang Dikenali pada Sampel .....	108

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Estimasi Insidens Rate TB Tahun 2014.....	16
Gambar 2	Mekanisme TB-MDR dan TB-XDR .....	19
Gambar 3	Perkembangan TB menjadi TB-MDR .....	20
Gambar 4	Transmisi TB-MDR pada Pasien.....	21
Gambar 5	Estimasi Kasus TB-MDR di Dunia .....	23
Gambar 6	Mekanisme Resistensi OAT Pasien TB-MDR .....	24
Gambar 7	Kromosom <i>M. tuberculosis</i> H37Rv dan Gen Sintesis Asam <i>Mycolic</i> .	26
Gambar 8	Beberapa Metode <i>Molecular Typing</i> pada <i>M. tuberculosis Complex</i> ..	27
Gambar 9	MIRU-VNTR pada H37Rv dari <i>M. tuberculosis</i> .....	35
Gambar 10	Contoh Hasil MIRU-VNTR 24-Lokus dari <i>M. tuberculosis</i> .....	35
Gambar 11	MIRU-VNTR <i>M. tuberculosis</i> genome .....	36
Gambar 12	Analisis <i>Phylogenetic</i> dan Distribusi Mutasi <i>Drug-Resistance</i> .....	36
Gambar 13	Contoh <i>clustering</i> MIRU-VNTR <i>M. tuberculosis</i> .....	38
Gambar 14	Distribusi <i>Lineage M. tuberculosis</i> di Dunia .....	43
Gambar 15	Cakupan Data Surveilans <i>Drug Resistance</i> TB di Dunia, Tahun 1994-2015 .....	45
Gambar 16	Contoh Surveilans TB-MDR Menggunakan GIS .....	47
Gambar 17	Genom <i>M. tuberculosis</i> dengan <i>Repeat Unit</i> dari MIRU .....	49
Gambar 18	Kerangka Pikir Teoritis .....	51
Gambar 19	Kerangka Konsep .....	52
Gambar 20	Tahapan Penelitian .....	58
Gambar 21	Skema Prosedur Pemeriksaan MIRU-VNTR 24-Lokus .....	60
Gambar 22	Alur Penentuan Sampel MIRU-VNTR & GIS .....	76
Gambar 23	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Kasus Baru/Lama di Bodetabek .....	83
Gambar 24	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Kasus Baru/Lama di Jakarta .....	84
Gambar 25	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Kasus Baru/Lama di Indonesia Wilayah Barat .....	85
Gambar 26	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Resistensi OAT di Bodetabek.....	87
Gambar 27	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Resistensi OAT di Jakarta .....	88
Gambar 28	Peta Sebaran TB-MDR Menurut Resistensi OAT di Indonesia Wilayah Barat .....	89
Gambar 29	Peta Sebaran TB-MDR Menurut <i>Strain</i> di Bodetabek .....	91
Gambar 30	Peta Sebaran TB-MDR Menurut <i>Strain</i> di Jakarta .....	92
Gambar 31	Peta Sebaran TB-MDR Menurut <i>Strain</i> di Indonesia Wilayah Barat..	93
Gambar 32	Pohon <i>Phylogenetic</i> dari 59 Sampel Dibandingkan Untaian Referensi .....	109
Gambar 33	Persebaran <i>Strain</i> Beijing di Dunia .....	119

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Proses Ekstraksi Sampel
- Lampiran 2 Urutan Pengerjaan Optimasi Penelitian
- Lampiran 3 Urutan Pengerjaan Sampel Penelitian
- Lampiran 4 Rincian Urutan Nukleotida untuk Primer *Forward* dan *Reverse*
- Lampiran 5 Hasil Ukuran Kontrol Positif H37Rv untuk Masing-masing Lokus
- Lampiran 6 Skor Alel dari MIRU-VNTR *Typing Manual*
- Lampiran 7 Contoh Hasil Pembacaan Kuantitas dan Kemurnian DNA yang Telah Diekstraksi yang Dilaporkan oleh Instrumen Nano-Photometer P-360
- Lampiran 8 Contoh Hasil Laporan *Software* Alat
- Lampiran 9 Prosedur Pengunggahan Data Skor Alel ke Bank Data *Online* “MIRU-VNTRplus” dan Analisa dengan *Similarity Search* dan *Phylotyping*
- Lampiran 10 Prosedur Pembuatan Tampilan Peta Untuk Penyebaran Jenis *Strain* Pada Sampel Dengan Menggunakan Situs “MIRU-VNTRplus”
- Lampiran 11 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel C8, B17 dan C21 dengan Jenis *Strain* EAI
- Lampiran 12 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel C28, A25, C2, C19, B27, A35, C35 dan C33 dengan Jenis *Strain* LAM dan Sampel C20, A26, C18, B15 dan B13 dengan Jenis *Strain* NEW-1
- Lampiran 13 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel B33 dan A18 dengan Jenis *Strain* S
- Lampiran 14 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel A28, B10, B28, A21, A23, C22 dan A20 dengan Jenis *Strain* Haarlem dan Sampel A22 dan A9 dengan Jenis *Strain* TUR
- Lampiran 15 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel A27 dengan Jenis *Strain* Ghana dan Sampel C5, C17, C23, B34, A32, B22, C7, C29, B7, B24, A2 dan A11 dengan Jenis *Strain* Beijing
- Lampiran 16 Hasil *Phylotyping* yang Menunjukkan Sampel A11, A24, A19, A13, A30, B16, B18, C16, A31, C26, C14, C27, C31, C32, C36, C37 dan A34 dengan Jenis *Strain* Beijing dan Sampel A29, B14 dan B31 dengan Jenis *Strain* Canetti
- Lampiran 17 Data Sampel Penelitian
- Lampiran 18 Peta
- Lampiran 19 Permohonan Izin Penelitian
- Lampiran 20 Persetujuan Kaji Etik
- Lampiran 21 Persetujuan Izin Penelitian
- Lampiran 22 Perjanjian Kerjasama RSUP Fatmawati & RSUP Persahabatan
- Lampiran 23 Persetujuan Izin Penelitian & Kerjasama dengan Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Balitbangkes Kemenkes RI