

**IDENTIFIKASI GEN IS6110 PADA *Mycobacterium tuberculosis*
DARI SPUTUM DENGAN BTA POSITIF YANG DIISOLASI
DARI PASIEN RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Muhammad Rizky Surya Pratama
04011381419157

**PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI GEN IS6110 PADA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DARI
SPUTUM DENGAN BTA POSITIF YANG DIISOLASI DARI PASIEN RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh:
Muhammad Rizky Surya Pratama
04011381419157

SKRIPSI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 4 Januari 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Ella Amalia M.Kes
NIP. 1984410142010122007

.....


Pembimbing II
dr. Ziske Martiska, M.Si., Med
NIP. 198403262010122004

.....


Pengaji I
dr. Phey Liana, Sp.P.K
NIP. 198108032006042001

.....


Pengaji II
dr. Subandrate
NIP.198405162012121006

.....


Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 5 Januari 2018

Yang membuat pernyataan



Muhammad Rizky Surya P

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	:	Muhammad Rizky Surya P
NIM	:	04011381419157
Program Studi	:	Pendidikan Dokter Umum
Fakultas	:	Kedokteran
Jenis Karya	:	Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Nonekslusif (Non-exclusive Royalty-free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**IDENTIFIKASI GEN IS6110 PADA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
DARI SPUTUM DENGAN BTA POSITIF YANG DIISOLASI
DARI PASIEN DI RSUPDR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Nonekslusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 4 Januari 2018

Yang membuat pernyataan



(Muhammad Rizky Surya P)
NIM. 04011381419157

ABSTRAK

IDENTIFIKASI GEN *IS6110* PADA *Mycobacterium tuberculosis* DARI SPUTUM DENGAN BTA POSITIF YANG DIISOLASI DARI PASIEN RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muhammad Rizky Surya P, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 50 Halaman)

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi pada paru-paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB dapat menular dari satu individu ke individu lain melalui droplet udara. Kesalahan dalam mendiagnosis diakibatkan oleh metode pemeriksaan yang sensitifitasnya rendah seperti pewarnaan *Ziehl Neelsen*. Tujuan dari penelitian ini adalah mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dari spesimen sputum dengan hasil BTA positif.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan rancangan penelitian laboratorium untuk mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam penelitian ini, sebanyak 20 sampel BTA positif yang diisolasi dari pasien suspek TB paru yang diperiksakan di laboratorium mikrobiologi klinik RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang dengan menggunakan teknik multiplex PCR. Keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* dikonfirmasi dengan pemeriksaan gen *IS6110*.

Hasil: Hasil dari penelitian ini adalah 75% dari sampel teridentifikasi gen *IS6110* sebagai *Mycobacterium tuberculosis* dan 25% merupakan *Mycobacterium nontuberculosis*

Kesimpulan: Pada penelitian ini telah ditemukan 75% spesies *Mycobacterium tuberculosis* dengan pemeriksaan gen *IS6110* dari spesimen sputum dengan hasil BTA positif.

Kata Kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis*, gen *IS6110*

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF IS6110 GENE ON *Mycobacterium tuberculosis* FROM SPUTUM WITH POSITIVE ACID FAST

BASIL THAT

ISOLATED FROM RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muhammad Rizky Surya P, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, 50 Pages)

Background: Tuberculosis (TB) is an infectious disease of the lung caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB can be transmitted from one individual to another through air droplets. The error in diagnosis is caused by a low sensitivity check method such as Ziehl Neelsen staining. The purpose of this study was to identify *Mycobacterium tuberculosis* from sputum specimens with positive smear results.

Methods: This was an observational descriptive study with a laboratory design study to identify *Mycobacterium tuberculosis*. In this study, as many as 20 samples of positive BTA were isolated from patients suspected pulmonary tuberculosis examined in the clinical microbiology laboratory of dr. Moh. Hoesin Palembang by using multiplex PCR technique. The presence of *Mycobacterium tuberculosis* was confirmed by examination of the IS6110 gene.

Results: The results of this study were 75% of the identified samples of IS6110 gene as *Mycobacterium tuberculosis* and 25% were *Mycobacterium* nontuberculosis

Conclusion: In this research, 75% of *Mycobacterium tuberculosis* species have been found by examination of IS6110 gene from sputum specimen with positive smear result.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis, genes IS6110

KATA PENGANTAR

Puji serta syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya akhirnya skripsi berjudul “Identifikasi Gen IS6110 pada *Mycobacterium tuberculosis* dari sputum dengan BTA positif yang diisolasi dari pasien RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang” ini dapat diselesaikan tepat waktu. Skripsi ini merupakan rangkaian pemenuhan salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dengan terselesaikannya skripsi ini, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan, bimbingan, serta dukungan bagi saya, yaitu :

dr. Ella Amalia M.Kes dan dr. Ziske Maritska, M.Si., Med selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing saya dalam proses pembuatan skripsi ini

Kemudian, terima kasih juga kepada kedua penguji dr. Phey Liana, Sp.P.K dan dr. Subandrate yang sudah berkenan untuk hadir dan membantu dalam proses perbaikan skripsi ini baik dari pengajuan proposal maupun setelah sidang skripsi.

Kepada anggota keluarga kedua orang tua dan kedua adik perempuan saya serta keluarga besar yang selalu memberikan dukungan dalam berbagai bentuk, dan dedikasi terbesar saya berikan kepada mereka

Kepada Widya Audisti, Rafika Novianti, Team Short Escape, Crocs, Serigala, Kartel dan Gamma 2014 yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan hiburan kepada saya.

Besar harapan saya agar skripsi ini dapat berguna bagi banyak orang. Akhir kata, saya berharap Allah SWT memberikan balasan berupa kebaikan yang tak terhingga kepada semua pihak yang telah membantu.

Palembang, 5 Januari 2018



Muhammad Rizky Surya P

DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.5.2 Manfaat Praktisi	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori.....	5
2.1.1 Mycobacterium Tuberculosis.....	5
2.1.1.1 Klasifikasi.....	6
2.1.1.2 Morfologi & Identifikasi	6
2.1.2 Definisi Tuberkulosis Paru	8
2.1.2.1 Etiologi TB Paru.....	8
2.1.2.2 Patofisiologi TB Paru	8
2.1.2.3 Cara Penularan TB Paru	9
2.1.2.4 Gejala Klinis Dan Gejala Umum TB Paru	10
2.1.2.5 Diagnosis TB Paru.....	12
2.1.3 Diagnosis Laboratorium.....	13

2.1.3.1 Imunodiagnosis	13
2.1.3.2 Mikroskopik	14
2.1.3.3 Kultur.....	14
2.1.3.4 <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	14
2.1.4 Kerangka Teori	17

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	18
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	18
3.3 Populasi Dan Sampel Penelitian	18
3.3.1 Populasi Penelitian.....	18
3.3.2 Sampel Penelitian.....	18
3.3.3 Kriteria Inklusi	19
3.4 Variabel Penelitian.....	19
3.5 Definisi Operasional	19
3.6 Cara Kerja / Cara Pengumpulan Data	20
3.6.1 Pengambilan Sampel Sputum	20
3.6.2 Pewarnaan Bakteru Tahan Asam <i>Ziehl-Neelsen</i>	20
3.6.3 Isolasi DNA	22
3.6.5 Desain Primer Yang Spesifik.....	23
3.6.5 PCR Gen IS6110.....	23
3.6.6 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	25
3.7 Cara Pengelolahan Dan Analisis Data	26
3.8 Kerangka Operasional.....	27

BAB IV HASIL

4.1 Hasil Amplifikasi Gen IS6110.....	28
4.2 Distribusi Sampel Sputum Berdasarkan BTA	29
4.3 Distribusi Gen IS6110 Pada Sampel Penelitian.....	29

BAB V PEMBAHASAN

5.1 Pembahasan.....	30
---------------------	----

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	33
6.2 Saran	33

DAFTAR PUSTAKA..... 34**LAMPIRAN.....** 36**BIODATA.....** 53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
2. Hasil Visualisasi Gen IS6110	28

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komposisi Campuran PCR Gen IS6110	24
2. Urutan Basa, Panjang Primer, dan Produk PCR dari Primer	24
3. Tahapan PCR Untuk Amplifikasi Gen IS6110	25
4. Distribusi sampel sputum berdasarkan hasil BTA.....	29
5. Distribusi Frekuensi IS6110 dari Isolat Sputum	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Profil Genotip Isolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	36
2. Hasil Visualisasi Gen IS6110	37
3. Dokumentasi Penelitian	38
4. Surat Persetujuan Untuk Sidang Skripsi.....	40
5. Lembar Konsultasi Skripsi.....	41
6. Surat Penelitian Laboratorium Biomolekuler	42
7. Sertifikat Etik	43
8. Surat Izin Penelitian RSMH.....	44
9. Surat Persetujuan Revisi Skripsi.....	45
10. Artikel	46
11. Biodata	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi pada paru-paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB dapat menular dari satu individu ke individu lain melalui droplet udara. Proses penularan tersebut berawal ketika penderita TB batuk, bersin ataupun meludah, sehingga droplet *M. tuberculosis* akan terbang di udara. Akan tetapi, penyakit ini dapat dicegah dengan memperbaiki kebiasaan dan disembuhkan dengan penggunaan antituberkulosis (WHO, 2016).

Sekitar sepertiga populasi dunia terpapar TB laten, yang berarti orang tersebut sudah terinfeksi oleh bakteri TB tetapi belum sakit. Orang yang terinfeksi bakteri TB memiliki risiko 10% seumur hidup terkena penyakit TB. Namun, orang dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu, seperti orang yang terkena HIV, kurang gizi dan diabetes, atau orang yang merokok, memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena penyakit ini. TB terjadi di setiap bagian dunia. Pada tahun 2015, 87% kasus TB baru terjadi di 30 negara. Enam Negara yang menyumbang 60% kasus TB baru ialah India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistan, dan Afrika Selatan. Tuberkulosis kebanyakan menyerang orang dewasa pada usia produktif. Namun, semua kelompok usia juga berisiko. Lebih dari 95% kasus dan kematian terjadi di negara-negara berkembang (WHO, 2016).

Salah satu alasan gagalnya tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan utama di negara berkembang disebabkan karena belum adanya metode diagnostik baru, untuk mencapai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi (V,Tsara *et al.* 2009). Identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* yang dini dan akurat akan memudahkan pengendalian, pencegahan dan penanganan penyakit ini. Selain itu, deteksi dan pengobatan TB juga sulit dilakukan di negara-negara terbelakang. Diagnosis yang akurat dan tepat waktu sangat penting untuk perawatan yang dapat meminimalkan risiko penularan penyakit. Beberapa teknik tersedia untuk diagnosis TB seperti pemeriksaan pulasan, kultur, metode deteksi *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Di antara pemeriksaan tersebut,

kultur *Mycobacterium tuberculosis* merupakan metode standar emas untuk mendiagnosis TB, namun membutuhkan waktu 5-6 minggu. Pemeriksaan pulasan yang dilakukan di bawah mikroskop merupakan pemeriksaan yang paling populer di antara semua metode yang saat ini digunakan di seluruh dunia untuk diagnosis TB karena sangat cepat namun memiliki masalah sensitivitas dan spesifitas yang rendah. Karena besarnya kemudahan penggunaan pemeriksaan mikroskopis, berbagai upaya sering dilakukan untuk memperbaiki masalah ini namun pemeriksaan ini tetap saja memiliki masalah sensitivitas untuk mendeteksi spesimen (Amin, I et al, 2011). Metode mikroskopik yang dilakukan adalah metode pewarnaan *Ziehl-Neelsen*. Spesimen diwarnai dengan menggunakan karbolfusin dan diperiksa diatas mikroskop. Tes ini sensitif untuk spesimen dari sistem respiratori (pasien dengan cavitas) dan spesimen kultur yang mengandung banyak *Mycobacteria*.

Untuk mengatasi keterbatasan cara diagnostik tersebut sejumlah penelitian telah mengembangkan metode berdasarkan pada amplifikasi DNA menggunakan metode PCR. Diagnosis cepat dan tepat sangat penting untuk menentukan pengobatan dan memutus rantai penularan. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) adalah suatu metode pemeriksaan yang prinsip kerjanya memperbanyak (*amplification*) DNA invitro secara enzimatis. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) menunjukkan hasil deteksi yang cepat dan langsung untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* di dalam spesimen klinis. Sensitivitas keseluruhannya adalah 55-90% dengan spesifitas sekitar 99% (Jawetz, 2013). Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas tertinggi jika diaplikasikan ke spesimen yang sediaan apusannya positif basil tahan asam. Tehnik PCR juga telah dikembangkan untuk diagnosis berbagai penyakit infeksi, seperti Hepatitis, HIV, Human Papillomavirus, dan untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Karakterisasi galur spesifik *Mycobacterium tuberculosis* bisa penting untuk tujuan klinis dan epidemiologis. Karakterisasi ini memungkinkan dilakukannya beberapa hal, seperti melacak transmisi dari satu orang ke orang yang lain, analisis wabah yang terjadi pada seorang pasien. Penyelidikan DNA dilakukan dengan menggunakan protokol terstandarisasi yang berdasar pada *Restriction Fragmen*

Length Polymorphism (RFLP). Banyak salinan sekuens sisipan 6110 (*insertion sequence*, IS6110) terdapat di dalam kromosom sebagian besar galur *Mycobacterium tuberculosis*, dan sequens ini ditemukan di berbagai tempat. Gen IS6110 digunakan untuk menentukan genotip dari *M. tuberculosis*. Pemeriksaan ini sudah dilakukan di *Centers for Disease Control and Prevention*, di beberapa laboratorium departemen kesehatan negara bagian, dan laboratorium penelitian (Jawetz, 2013). Pada 356 sampel ditemukan positif TB dengan menggunakan PCR, diantaranya serum (4,8%), darah (36,3%), urine (46.6%), *cerebro spinal fluid* (CSF) (42.1%), *ascetic fluid* (67.6%), *pleural fluid* (52%), *pericardial fluid* (30%), *pus* (38.6%), *bone marrow* (60%), sputum (38.8%) dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) (70%) (Amin,I et al.2011).

IS6110 spesifik untuk *M. tuberculosis* dapat digunakan untuk diagnosis, karena adanya sel *M. tuberculosis* dalam sampel. Oleh karena itu, deteksi IS6110 dengan metode PCR dianggap sebagai penanda molekuler yang berguna untuk diagnosis *M. tuberculosis*.

Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat gen IS6110 pada sputum yang mengandung BTA positif.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat gen *IS6110* pada *Mycobacterium tuberculosis* pada spesimen sputum dengan BTA positif yang diisolasi dari pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengidentifikasi gen IS6110 pada *Mycobacterium tuberculosis* dengan BTA positif yang diisolasi dari sputum pasien TB paru RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat dijadikan data mengenai pada *Mycobacterium tuberculosis* pasien TB paru RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian mengenai pada *Mycobacterium tuberculosis* dapat digunakan sebagai data awal untuk melakukan penelitian lain yang serupa pada daerah lain dan sebagai bahan rujukan serta pembanding untuk penelitian analitik lebih lanjut.
2. Dapat dijadikan dasar pertimbangan klinisi dalam mendiagnosis pasien dengan tuberkulosis.
3. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk pengobatan TB yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbie, C., DeConno, E., Derbyshire, M.. 2008. *IS6110, a Mycobacterium tuberculosis Complex-Specific Insertion Sequence, Is Also Present in the Genome of Mycobacterium smegmatis, Suggestive of Lateral Gene Transfer among Mycobacterial Species.* Journal of Bacteriology, P. 3408-3410.
- Alsagaff, H., Mukty H.D.. 2009. *Dasar-dasar Ilmu Penyakit Paru.* Surabaya: Universitas Airlangga.
- Amin, I., Idrees, M., Awan, Z., Shahid, M., Afzal, S., Hussain, A.. 2011. *PCR could be a method of choice for identification of both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis.* 4, 332-337.
- Aris, M., Sukenda, Harris, E., Sukandi, M. F. dan Yuhama, M.. 2013. *Identifikasi molecular bakteri pathogen dan desain primer PCR.* Budidaya Perairan, 1(3), 43-50.
- Chakravorty, S., Manas-Kamal, S., Jaya-Sivaswami, T., 2005. *Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Smear, Culture, and PCR Using Universal Sample Processing Technology.* Journal of Clinical Microbiology. P. 4357-4362.
- Depkes. 2002. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis.* Jakarta: Depkes RI.
- Depkes R.I. 2006. *Pemeriksaan Mikroskopis Tuberkulosis.* Jakarta: Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit & Penyehatan Lingkungan.
- Depkes. R.I. 2008. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis.* Cetakan Kedua. Jakarta: Bakti Husada .
- Depkes RI. 2011. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis.* Jakarta: Depkes RI.
- Integrated DNA Technologies. 2011. *The Polymerase Chain Reaction.* Coraville. USA.
- Jawetz, Melnick dan Adelberg. 2013. *Mikrobiologi Kedokteran.* Jakarta: Selemba Media.
- Joshi, M. dan Deshpande. 2010. *Polymerase Chain Reaction: Methods, Principles, and Application.* International Journal of Biomedical Research. 1(5), 81-87.
- Murray, Patrick R., Rosenthal Ken S., Pfaffer-Michael A. 2009. *Medical Microbiology, 6th edition.* Elsevier. Canada.

- Philip RA, Sharma VD, Shivannar CT. 2012. *Diagnosis of TB from Smear & Culture Negative Specimens by IS6110 based PCR*. Indian Journal of Medical Research. 135(2), 249-251.
- Sandina, Dewi. 2011. *9 Penyakit Mematikan*. Yogyakarta: Smart Pustaka.
- Soto CY, Menendez CM, Perez E, Samper S, Gomez AB. 2004. *IS6110 Mediates Increased Transcription of the phoP Virulence Gene in a Multidrug-Resistant Clinical Isolate Responsible for Tuberculosis Outbreaks*. Journal of Clinical Microbiology, 42, 212-219.
- Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. 2012. PCR inhibitors – occurrence, properties and removal. *Journal of applied Microbiology*, 113, 1014-1026.
- Susan, TH., Matthew, TO., Albert, H., Wendy, MJ. 1998. *Absence of the genetic marker IS6110 from a strain of Mycobacterium tuberculosis isolated in Ontario*. 9(1), 48-53.
- Tanmoy, R., Saurav, M., Alok, B. 2015. *Analysis of IS6110 insertion sites provide a glimpse into genome evolution of Mycobacterium tuberculosis*. 5, 12567.
- Tsara, V., Serasli, E., Christaki, P. 2009. *Problem in diagnosis and treatment of tuberculosis infection*. Hiprokatio General Hospital of Thessaloniki. 13(1), 20-22.
- WHO. 2017. *Tuberculosis*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Diakses pada tanggal 3 Juni 2017.
- WHO Internasional Global Tuberculosis Report 2012. <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>. Diakses pada tanggal 16 Juni 2017.
- Widoyono. 2008. *Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya*. Jakarta: Erlangga.