

**SKRIPSI**

**IDENTIFIKASI GEN Mce1 SEBAGAI**  
**FAKTOR VIRULENSI *Mycobacterium tuberculosis***  
**PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU**  
**DI PALEMBANG**



**ARIZAH HIZFARIYAH**

**04011282025144**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**SKRIPSI**

**IDENTIFIKASI GEN Mce1 SEBAGAI  
FAKTOR VIRULENSI *Mycobacterium tuberculosis*  
PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU  
DI PALEMBANG**

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



Oleh:

**ARIZAH HIZFARIYAH**

**04011282025144**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**IDENTIFIKASI GEN Mce1 SEBAGAI FAKTOR VIRULENSI**  
***Mycobacterium tuberculosis* PADA PASIEN TUBERKULOSIS**  
**PARU DI PALEMBANG**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh :

**Arizah Hizfariyah**

Palembang, 27 Desember 2023

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Pembimbing I

**dr. Ella Amalia, M. Kes**

NIP. 198410142010122007



Pembimbing II

**dr. Rima Zanaria, M. Biomed**

NIP. 199009042015104201



Penguji I

**dr. R.A. Linda, Sp.PD**


NIP. 197702272006042001



Penguji II

**dr. Tia Sabrina, M. Biomed**

NIP. 198804042015042006



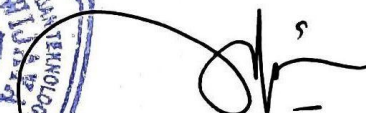
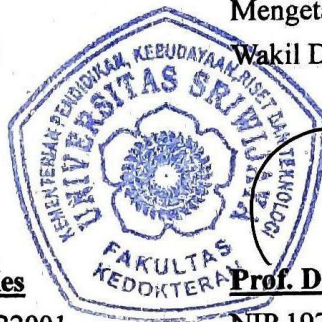
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



**dr. Susilawati, M. Kes**

NIP 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan 1



**Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO. M.Pd. KED**

NIP 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Identifikasi Gen Mce1 sebagai Faktor Virulensi *Mycobacterium tuberculosis* pada Pasien Tuberkulosis Paru di Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Desember 2023

Palembang, 27 Desember 2023

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

**dr. Ella Amalia, M. Kes**

NIP. 198410142010122007



Pembimbing II

**dr. Rima Zanaria, M. Biomed**

NIP. 199009042015104201



Penguji I

**dr. R.A. Linda, Sp.PD**

NIP. 197702272006042001



Penguji II

**dr. Tia Sabrina, M. Biomed**

NIP. 198804042015042006



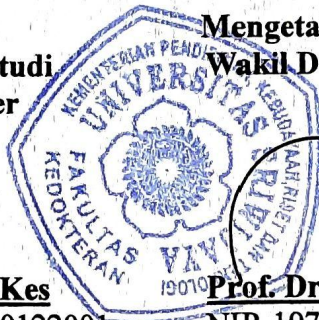
**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes**

NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**



**Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd, KED**

NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arizah Hizfariyah

NIM : 04011282025144

Judul : Identifikasi Gen Mce1 sebagai Faktor Virulensi *Mycobacterium tuberculosis* pada Pasien Tuberkulosis Paru di Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.



Palembang, 27 Desember 2023



Arizah Hizfariyah

**ABSTRAK**  
**IDENTIFIKASI GEN Mce1 SEBAGAI**  
**FAKTOR VIRULENSI *Mycobacterium tuberculosis***  
**PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PALEMBANG**

(Arizah Hizfariyah, 27 Desember 2023, 59 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang  
Email: arizahhizfariyah@gmail.com

**Latar Belakang:** *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) adalah penyebab utama tuberkulosis (TB), penyakit dengan prevalensi tinggi di Indonesia. Penyebaran TB salah satunya dipengaruhi oleh gen virulensi. Gen Mce1, kelompok *Mammalian Cell Entry*, memengaruhi struktur dinding sel bakteri dan fungsi seluler, termasuk sistem kekebalan tubuh. Gen ini juga berperan dalam mekanisme adaptasi pada kondisi keterbatasan nutrisi. Frekuensi gen mce1 yang tinggi dapat menunjukkan bahwa patogen beradaptasi dengan baik pada lingkungan inangnya dan memiliki potensi virulensi tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi keberadaan gen virulensi Mce1 pada isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasi laboratorik untuk mengidentifikasi gen virulensi Mce1 dari data primer yang berupa spesimen sputum pasien TB paru di Palembang periode November-Desember 2023 secara laboratoris dengan minimal sampel 30 yang memenuhi kriteria inklusi.

**Hasil:** Penelitian ini menemukan nilai frekuensi gen Mce1 pada pasien tuberkulosis paru sebesar 76,7%. Gambaran mikroskopis dari pewarnaan Ziehl Neelsen pada pasien tuberkulosis paru terbanyak adalah BTA 1+ (80%). Gen Mce1 paling banyak ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis bernilai BTA 1+ (78,3%).

**Kesimpulan:** Gambaran BTA pasien TB paru paling banyak bernilai BTA 1+. Gen Mce1 ditemukan pada sebagian besar sampel dan paling banyak pada sampel bernilai BTA 1+.

**Kata Kunci:** *Tuberkulosis, Mycobacterium tuberculosis, Virulensi, Mce1*



**ABSTRACT**  
**IDENTIFICATION OF Mce1 GENE AS**  
***Mycobacterium tuberculosis* VIRULENCE FACTOR**  
**IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN**  
**PALEMBANG**

(Arizah Hizfariyah, 27<sup>th</sup> of December 2023, 59 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang  
Email: arizahhizfariyah@gmail.com

**Background:** *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) is the main cause of tuberculosis (TB), a disease with a high prevalence in Indonesia. The spread of TB is influenced by virulence genes. The Mce1 gene affects bacterial cell wall structure and cellular functions, including the immune system. This gene also plays a role in adaptation mechanisms under limited nutrient conditions. A high frequency of the mce1 gene may indicate that the pathogen is well adapted to its host environment and has a high virulence potential. This study aims to detect the presence of the Mce1 virulence gene in *Mycobacterium tuberculosis* bacterial isolates.

**Methods:** This research is a laboratory observation study to identify the Mce1 virulence gene from primary data in the form of sputum specimens of pulmonary TB patients in Palembang in the period November-December 2023 laboratorically with a minimum sample of 30 who met the inclusion criteria.

**Results:** This study found the frequency value of the Mce1 gene in pulmonary tuberculosis patients was 76.7%. The microscopic appearance of Ziehl Neelsen staining in most pulmonary tuberculosis patients was AFB 1+ (80%). Mce1 gene was mostly found in AFB 1+ microscopic examination (78.3%).

**Conclusion:** Most of the pulmonary TB patients had a AFB score of 1+. The Mce1 gene was found in the majority of samples and most of them were AFB 1+.

**Keywords:** *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Virulence, Mce1*

## RINGKASAN

### IDENTIFIKASI GEN *Mce1* SEBAGAI FAKTOR VIRULENSI *Mycobacterium tuberculosis* PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 27 Desember 2023

Arizah Hizfariyah; dibimbing oleh dr. Ella Amalia, M. Kes dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
lix halaman, 8 tabel, 7 gambar, 6 lampiran

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) adalah penyebab utama tuberkulosis (TB), penyakit dengan prevalensi tinggi di Indonesia. Penyebaran TB salah satunya dipengaruhi oleh gen virulensi. Gen *Mce1*, kelompok *Mammalian Cell Entry*, memengaruhi struktur dinding sel bakteri dan fungsi seluler, termasuk sistem kekebalan tubuh. Gen ini juga berperan dalam mekanisme adaptasi pada kondisi keterbatasan nutrisi. Frekuensi gen *mce1* yang tinggi dapat menunjukkan bahwa patogen beradaptasi dengan baik pada lingkungan inangnya dan memiliki potensi virulensi tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi keberadaan gen virulensi *Mce1* pada isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini merupakan penelitian observasi laboratorik untuk mengidentifikasi gen virulensi *Mce1* dari data primer yang berupa spesimen sputum pasien TB paru di Palembang periode November-Desember 2023 secara laboratoris dengan minimal sampel 30 yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menemukan nilai frekuensi gen *Mce1* pada pasien tuberkulosis paru sebesar 76,7%. Gambaran mikroskopis dari pewarnaan Ziehl Neelsen pada pasien tuberkulosis paru terbanyak adalah BTA 1+ (80%). Gen *Mce1* paling banyak ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis bernilai BTA 1+ (78,3%). Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa gambaran BTA pasien TB paru paling banyak bernilai BTA 1+. Gen *Mce1* ditemukan pada sebagian besar sampel dan paling banyak pada sampel bernilai BTA 1+.

**Kata kunci.** *Tuberkulosis, Mycobacterium tuberculosis, Virulensi, Mce1*



## SUMMARY

IDENTIFICATION OF THE *Mce1* GENE AS A VIRULENCE FACTOR OF *Mycobacterium tuberculosis* IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS IN PALEMBANG

Scientific paper in the form of a thesis, 27<sup>th</sup> of December 2023

Arizah Hizfariyah; supervised by dr. Ella Amalia, M. Kes and dr. Rima Zanaria, M. Biomed.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
lix pages, 8 tables, 7 pictures, 6 attachments.

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) is the main cause of tuberculosis (TB), a disease with a high prevalence in Indonesia. The spread of TB is influenced by virulence genes. The *Mce1* gene affects bacterial cell wall structure and cellular functions, including the immune system. This gene also plays a role in adaptation mechanisms under limited nutrient conditions. A high frequency of the *mce1* gene may indicate that the pathogen is well adapted to its host environment and has a high virulence potential. This study aims to detect the presence of the *Mce1* virulence gene in *Mycobacterium tuberculosis* bacterial isolate. This research is a laboratory observation study to identify the *Mce1* virulence gene from primary data in the form of sputum specimens of pulmonary TB patients in Palembang in the period November-December 2023 laboratorically with a minimum sample of 30 who met the inclusion criteria. This study found the frequency value of the *Mce1* gene in pulmonary tuberculosis patients was 76.7%. The microscopic appearance of Ziehl Neelsen staining in most pulmonary tuberculosis patients was AFB 1+ (80%). *Mce1* gene was mostly found in microscopic examination worth AFB 1+ (78.3%). From this study, it can be concluded that Most of the pulmonary TB patients had a AFB score of 1+. The *Mce1* gene was found in the majority of samples and most of them were AFB 1+.

**Key words.** *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Virulence, Mce1*

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT. yang telah melimpahkan Rahmat serta karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan proposal yang berjudul “Identifikasi Gen Mce1 sebagai Faktor Virulensi *Mycobacterium tuberculosis* pada Pasien Tuberkulosis Paru di Palembang”. Proposal ini disusun untuk memenuhi tugas akhir mata kuliah dan menambah wawasan bagi para pembacanya.

Saya ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dan memberikan semangat untuk menyelesaikan proposal ini, terutama kepada:

1. dr. Ella Amalia, M. Kes sebagai pembimbing 1 dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed sebagai pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan, arahan serta membantu dalam mengerjakan skripsi.
2. dr. R. A. Linda, Sp.PD sebagai penguji 1 dan dr. Tia Sabrina, M. Biomed sebagai penguji 2 yang telah memberikan bimbingan dan arahan serta masukan, bimbingan, dan saran dalam mengerjakan skripsi.
3. Keluarga, Buya, Ummi, Abang dan Adik-adik yang telah memberikan dorongan semangat untuk mendapat menyelesaikan proposal ini.
4. Teman-teman yang telah memberikan semangat serta membantu dalam penyelesaian proposal ini.

Proposal ini masih terdapat kekurangan, oleh sebab itu kritik dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan proposal ini menjadi lebih baik. Saya juga berharap proposal ini dapat bermanfaat dan bisa memberikan informasi bagi penulis dan pembaca.

Palembang, 27 Desember 2023



Arizah Hizfariyah

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arizah Hizfariyah

NIM : 04011282025144

Judul : Identifikasi Gen Mce1 sebagai Faktor Virulensi *Mycobacterium tuberculosis* pada Pasien Tuberkulosis Paru di Palembang

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.

Palembang, 27 Desember 2023



Arizah Hizfariyah

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	3

1.4.2 Manfaat Praktis .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	5
2.1.1 Karakteristik.....	5
2.1.2 Lipid Dinding Sel .....	6
2.1.3 Mekanisme Penularan dan Imunitas.....	6
2.2 Gen Virulensi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	8
2.3 Gen MCE1 .....	10
2.3.1 Asam Lemak dan Lipid.....	11
2.3.2 Modulasi Respons Inflamasi.....	12
2.4 Tuberkulosis .....	13
2.4.1 Definisi .....	13
2.4.2 Klasifikasi .....	14
2.4.3 Manifestasi Klinis.....	16
2.4.4 Spesimen Sputum .....	16
2.4.5 BTA.....	19
2.4.6 TCM.....	20
2.4.7 Tatalaksana.....	21
2.5 <i>Polymerase Chain Reaction</i> .....	22
2.6 Kerangka Teori.....	24
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	25
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	25
3.3 Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1 Populasi.....	25

3.3.2 Sampel .....	25
3.3.3 Besar Sampel.....	26
3.3.4 Kriteria Inklusi .....	26
3.3.5 Kriteria Eksklusi.....	26
3.4 Variabel Penelitian.....	26
3.5 Definisi Operasional .....	27
3.6 Pengumpulan Data.....	28
3.7 Cara Pengumpulan Data .....	28
3.8 Cara Kerja .....	28
3.8.1 Pengumpulan Spesimen Sputum.....	28
3.8.2 Pewarnaan Ziehl Neelsen.....	29
3.8.3 Pembuatan Isolat DNA .....	30
3.8.4 PCR.....	31
3.8.5 Pengolahan Limbah Laboratorik .....	33
3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	34
3.10 Kerangka Operasional.....	35
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>36</b>
4.1 Hasil.....	36
4.1.1 Distribusi Frekuensi Variabel Penelitian.....	36
4.2 Pembahasan.....	38
4.2.1 Distribusi Nilai Mikroskopis BTA pada Pasien TB Paru Palembang ..	38
4.2.2 Distribusi Keberadaan Gen Mce1 pada Isolat Mtb .....	39
4.2.3 Distribusi Frekuensi gen Mce1 pada isolat bakteri Mtb.....	41
4.3 Keterbatasan dalam Penelitian .....	42
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>43</b>

5.1 Kesimpulan .....	43
5.2 Saran .....	43
Daftar Pustaka .....	44
Lampiran .....	50
Biodata .....	59



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Skala IUATLD.....	20
Tabel 2.2 Dosis Rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa.....	21
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	27
Tabel 3.2 Komposisi campuran reaksi <i>PCR Mix</i> .....	32
Tabel 3.3 Program mesin PCR.....	33
Tabel 4.1 Distribusi Nilai mikroskopis BTA pada pasien TB paru Palembang ....	36
Tabel 4.2 Distribusi Keberadaan gen <i>Mce1</i> pada isolat <i>Mtb</i> .....	37
Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi gen <i>Mce1</i> pada isolat bakteri <i>Mtb</i> .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mtb pada pewarnaan Ziehl Neelsen .....	5
Gambar 2.2 Kriteria spesimen yang baik untuk dijadikan sampel .....	17
Gambar 2.3 Kriteria spesimen yang buruk dan tidak dapat digunakan .....	17
Gambar 2.4 Kerangka Teori .....	24
Gambar 3.1 Kerangka Operasional.....	35
Gambar 4.1 Hasil pemeriksaan mikroskopis BTA .....	38
Gambar 4.2 Hasil elektroforesis PCR .....	39

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi .....	50
Lampiran 2. Surat Sertifikat Etik .....	51
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian .....	52
Lampiran 4 Surat Selesai Penelitian .....	56
Lampiran 5 Turnitin .....	57
Lampiran 6 Hasil Analisis Data SPSS versi 22 .....	58

## DAFTAR SINGKATAN

aprABC	: <i>Acid and Phagosome Regulated</i>
AMP	: Adenosin monofosfat
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
bp	: <i>Basepair</i>
BTA	: Bakteri Tahan Asam
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8+</i>
clgR	: <i>Clp Gene Regulator</i>
ctpC	: <i>C-Terminal Peptidase C</i>
ctpV	: <i>C-Terminal Peptidase V</i>
dNTP	: <i>Deoxyribonucleotide Triphosphate</i>
dosT	: <i>Dormancy Survival Regulator Protein</i>
Erp	: <i>Exported Repetitive Protein</i>
ESX	: <i>Early Secretory Antigenic Target (ESAT6) Secretion</i>
FadD	: <i>FAS-Associated Death Domain Protein</i>
FAS-II	: <i>fatty acid synthase-II</i>
Fbp	: <i>Fibronectin Binding Protein</i>
HbhA	: <i>Heparin-binding Hemagglutinin</i>
htrA2	: <i>High Temperature Requirement</i>
Icl	: <i>Isocitrate Lyase</i>
ideR	: <i>Iron-dependent Regulatory Protein</i>
IUATLD	: <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
kasB	: <i><math>\beta</math>-Keto Acyl Synthetase</i>
KatG	: <i>Catalase Peroxidase Enzyme</i>
letB	: <i>Lipophilic Envelope-spanning Tunnel</i>

LP	: Lapangan Pandang
Lpps	: Lipoprotein
mbtB	: <i>Mycobactin B</i>
Mce	: <i>Mammalian Cell Entry</i>
Mel2	: <i>Meiosis Arrested at Leptotene 2</i>
mgtC	: <i>Magnesium (Mg<sup>2+</sup>) Transport P-type ATPase C</i>
MmaA4	: <i>Methoxy Mycolic Acid Synthase 4</i>
MMP 9	: Matriks Metalloproteinase 9
MmpL7	: <i>Mycobacterial Membrane Protein Large 7</i>
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
mycP1	: <i>Mycosin-1 Protease</i>
nuoG	: <i>NADH Dehydrogenase I subunit G</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
OMPs	: <i>Outer Membrane Protein</i>
OmpATB	: <i>Outer Membrane Protein A</i>
ORFs	: <i>Open Reading Frame</i>
pafA	: <i>Proteasome Accessory Factor A</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDIM	: <i>Phthiocerol Dimycocerosates</i>
pkn	: Protein Kinase
pks	: <i>Polyketide Synthase</i>
PL	: <i>Phenolic Glycolipids</i>
plc	: <i>Phospolipase C</i>
pstA1	: <i>Phosphate-specific Transporters A1</i>
PqiB	: <i>Paraquat-Inducible Protein B-like</i>
rip1	: <i>Receptor Interacting Protein 1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SecA2	: <i>Auxiliary Protein Secretion System</i>
SL	: Sulfolipid

TB	: Tuberkulosis
TCM	: Tes Cepat Molekuler
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TrpX	: <i>Thioredoxin Peroxidase</i>
treS	: <i>Trehalose Synthase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
zmp1	: <i>Zn<sup>2+</sup> Metalloprotease 1</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Penularan penyakit ini terjadi sangat cepat melalui udara atau droplet dari seseorang yang terinfeksi kepada orang sehat.<sup>1</sup> Sebanyak 10,6 juta orang di dunia diperkirakan terkena TB. Menurut data yang dirilis pada *Global Tuberculosis Report 2022* oleh *World Health Organization* (WHO), penyakit ini menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak dan angka kematiannya meningkat pada periode 2019-2021, mencapai 1,4 juta.<sup>2</sup>

Indonesia menempati urutan kedua dalam penemuan kasus baru TB dan penyumbang kasus terbanyak TB di dunia. Indonesia juga menempati peringkat ketiga dari negara yang memiliki penurunan angka kejadian sebesar 90% pada 2021 dibandingkan dengan 2019.<sup>2</sup> Angka kejadian total TB di Indonesia diperkirakan sebesar 969.000 kasus. Kasus TB baru dan relaps sebesar 432.577 kasus dan 92% diantaranya adalah TB paru.<sup>3</sup> Upaya penurunan angka kejadian TB terus dilakukan untuk mencapai target nasional eliminasi TB pada tahun 2035 dan Indonesia bebas TB pada tahun 2050.<sup>1</sup>

Penemuan TB di Provinsi Sumatera Selatan terus meningkat selama tiga tahun terakhir. Pada tahun 2022, angka penemuan TB mencapai 18.122 kasus. Angka penemuan TB di kota Palembang mengalami kenaikan dari 2021 ke 2022, yaitu dari 5.023 menjadi 6.927 kasus. Begitu pula di kota/kabupaten lainnya yang hampir semuanya mengalami peningkatan.<sup>4</sup> Hal ini menandakan bahwa TB merupakan permasalahan serius.

Proses penularan Mtb sangat cepat. *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke paru melalui droplet dan akan mencapai paru untuk melakukan multiplikasi. Bakteri yang terkandung dalam droplet dapat hidup selama 30 menit di udara ruangan.<sup>5</sup>



Kemampuan Mtb untuk menghambat pembentukan fagolisosom memudahkannya bereproduksi di makrofag. Fokus inflamasi yang disebut sebagai fokus primer akan berkembang dalam 10-14 hari dan respons imun seluler distimulasi. Setelah 6-14 minggu, akan terbentuk fokus Ghon (kompleks primer) yang merupakan tanda infeksi primer TB. Sistem imunitas berperan penting pada perjalanan penyakit. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebar melalui pembuluh getah bening atau aliran darah ke organ lain. Pada sebagian kecil kasus, infeksi primer dapat mengalami reaktivasi menjadi infeksi sekunder TB.<sup>6</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* memiliki berbagai gen yang berperan sebagai faktor virulensi, seperti gen Mce1, htrA2, ctpV, pks12, pstA1, plcA, plcB, pks7, dosT, dan pks5.<sup>7</sup> Setiap gen tersebut memiliki mekanisme dan tempat kerjanya sendiri dalam mempengaruhi perjalanan penyakit TB. Banyak gen virulensi bekerja dengan mempengaruhi fungsi dinding sel. Salah satu gen yang bekerja di dinding sel adalah gen Mce1.<sup>8</sup>

Gen Mce1 termasuk ke dalam kelompok protein *mammalian cell entry* (Mce).<sup>9</sup> Sejauh ini, telah diketahui empat fungsi dari Mce1, diantaranya transpor lipid, modulasi persinyalan sel inang, homeostasis dinding sel, dan *remodelling* dinding sel.<sup>10</sup> Gen ini mengkodekan protein yang sangat kompleks untuk membantu pengangkutan asam lemak (sumber nutrisi bakteri) melintasi dinding sel.<sup>11</sup> Selain itu, struktur kanal yang dibentuk dari kompleks Mce (Mce1 bersama Mce2-6) menjadi tempat lewatnya asam lemak.<sup>10</sup>

Eksresi gen Mce1 memiliki andil dalam pertumbuhan bakteri pada fase stasioner terutama menuju infeksi laten. Pada fase awal infeksi, terjadi penekanan ekspresi Mce1. Pada fase stasioner dan hipoksia, ekspresi gen ini akan meningkat. Hal tersebut merupakan mekanisme adaptasi saat keterbatasan nutrisi.<sup>12</sup> Gen Mce1 dapat menghindari dan memodulasi respons inflamasi sel inang.<sup>13</sup> Mekanisme modulasi respons inflamasi oleh gen ini dapat membantu Mtb memasuki fase laten dan menjadi persisten.<sup>12</sup>

Pada penelitian sebelumnya oleh Bachmann, dkk (2020), seluruh bakteri yang termasuk ke dalam *Mycobacterium tuberculosis Complex* memiliki gen mce1.<sup>14</sup> Sejalan dengan penelitian tersebut, Yassine, dkk. (2021) di Afrika menemukan gen

Mce1 hampir di seluruh sampel *Mycobacterium tuberculosis*, dibandingkan dengan gen lainnya.<sup>7</sup> Frekuensi gen mce1 yang tinggi dapat menunjukkan bahwa patogen beradaptasi dengan baik dengan lingkungan inangnya dan memiliki potensi virulensi tinggi.<sup>15</sup> Pada sampel BTA sputum di Indonesia, khususnya di kota Palembang belum terdapat penelitian terkait gen Mce1. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “*Identifikasi Gen Mce1 sebagai Faktor Virulensi Mycobacterium tuberculosis pada Pasien Tuberkulosis Paru di Palembang.*”

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut: “Apakah isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mengandung gen virulensi Mce1?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah mendeteksi keberadaan gen virulensi Mce1 pada isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran BTA pada pasien TB di Palembang
2. Mengidentifikasi gen Mce1 pada spesimen sputum pasien TB Paru
3. Mengetahui frekuensi gen Mce1 pada spesimen sputum pasien TB Paru

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi untuk penelitian lanjutan tentang identifikasi gen virulensi Mce1 pada pasien TB paru.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang virulensi gen Mce1 Mtb terhadap TB di Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Burhan E, Soeroto AY, Isbaniah F. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. 2020.
2. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
3. Tuberculosis profile: Indonesia [Internet]. [cited 2023 Jun 28]. Available from: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22ID%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22ID%22)
4. Dinas Kesehatan Propinsi Sumatera Selatan. Kasus penyakit menurut kabupaten/kota dan jenis penyakit 2020-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://sumsel.bps.go.id/indicator/30/848/1/kasus-penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit.html>
5. Cynthia Nau Cornelissen, Bruce D. Fisher RAH. Lippincott's illustrated reviews: microbiology. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689–1699 p.
6. H. Kayser F, A. Bienz K, Eckert J, M. Zinkernagel R. Medical microbiology. 2014. 317–330 p.
7. Yassine E, Galiwango R, Ssengooba W, Ashaba F, Joloba ML, Zalwango S, et al. Assessing a transmission network of Mycobacterium tuberculosis in an African city using single nucleotide polymorphism threshold analysis. *Microbiologyopen*. 2021 Jun 1;10(3).
8. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, García JS, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. Vol. 4, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2013. p. 3–66.
9. Singh P, Katoch VM, Mohanty KK, Chauhan DS. Analysis of expression profile of mce operon genes (mce1, mce2, mce3 operon) in different Mycobacterium tuberculosis isolates at different growth phases. *Indian J*

- Med Res. 2016 Apr 1;143(April):487–94.
10. Asthana P, Singh D, Pedersen JS, Hynönen MJ, Sulu R, Murthy A V., et al. Structural insights into the substrate-binding proteins Mce1A and Mce4A from *Mycobacterium tuberculosis*. *IUCrJ*. 2021;8:757–74.
  11. Chen J, Fruhauf A, Fan C, Ponce J, Ueberheide B, Bhabha G, et al. Structure of an endogenous mycobacterial MCE lipid transporter. *Res Sq [Internet]*. 2023 Jan 10; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36711512>
  12. Klepp LI, Sabio y Garcia J, FabianaBigi. Mycobacterial MCE proteins as transporters that control lipid homeostasis of the cell wall. *Tuberculosis [Internet]*. 2022;132(November 2021):102162. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102162>
  13. Petrilli JD, Müller I, Araújo LE, Cardoso TM, Carvalho LP, Barros BC, et al. Differential host pro-inflammatory response to Mycobacterial cell wall lipids regulated by the Mce1 operon. *Front Immunol*. 2020;11(August):1–10.
  14. Bachmann NL, Salamzade R, Manson AL, Whittington R, Sintchenko V, Earl AM, et al. Key transitions in the evolution of rapid and slow growing Mycobacteria identified by comparative genomics. *Front Microbiol*. 2020;10(January):1–12.
  15. Zhang F, Xie JP. Mammalian cell entry gene family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Cell Biochem*. 2011;352(1–2):1–10.
  16. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
  17. Adigun R, Singh R. *Tuberculosis*. 2023.
  18. Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. 10th ed. Elsevier Health Sciences; 2020.
  19. Loscalzo J. *Harrison's pulmonary and critical care medicine*. 3rd ed. McGraw Hill Professional; 2016.

20. Migliori GB, Casco N, Jorge AL, Palmero DJ, Alffenaar JW, Denholm J, et al. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*. 2022 Mar 1;59(3).
21. Fransiska M, Hartati E. Faktor resiko kejadian tuberculosis. *J Kesehat* [Internet]. 2019;10:252–60. Available from: <http://ejurnal.stikesprimanusantara.ac.id/>
22. Rahmawati AN, Vionalita G, Mustikawati IS, Handayani. Rini. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian tuberculosis paru pada usia produktif di puskesmas Kecamatan Pasar Minggu tahun 2021. *J Kesehat Masy*. 2022;
23. Casha AR, Scarci M. The link between tuberculosis and body mass index. Vol. 9, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2017. p. E301–3.
24. Sahadewa S, Eufemia, Luh N, Shita. Hubungan tingkat pencahayaan, kelembaban udara, dan ventilasi udara dengan faktor risiko kejadian TB paru BTA positif di Desa Jaticalang Kecamatan Krian Kabupaten Sidoarjo. Vol. 8, (Online) *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2019.
25. Kristini TD, Hamidah R. Potensi penularan tuberculosis paru pada anggota keluarga penderita [Internet]. Vol. 15, *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2020. Available from: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/jkmi>,
26. Purwati I, Gobel FA, Mahmud NU. Faktor risiko kejadian TB paru di wilayah kerja puskesmas Kaluku Bodoa Kota Makassar. *J Muslim Community Heal* 2023 [Internet]. 2023;4(4):65–76. Available from: <https://doi.org/10.52103/jmch.v4i4.1336>JournalHomepage:<https://pasca-umi.ac.id/index.php/jmch>
27. Joshi SM, Pandey AK, Capite N, Fortune SM, Rubin EJ, Sasseti CM. Characterization of mycobacterial virulence genes through genetic interaction mapping [Internet]. 2006. Available from: <https://www.pnas.org>
28. Rajwani R, Yam WC, Zhang Y, Kang Y, Wong BKC, Leung KSS, et al. Comparative whole-genomic analysis of an ancient L2 lineage *Mycobacterium tuberculosis* reveals a novel phylogenetic clade and common

- genetic determinants of hypervirulent strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Jan 12;7(JAN).
29. Wilburn KM, Fieweger RA, VanderVen BC. Cholesterol and fatty acids grease the wheels of *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *Pathog Dis.* 2018;76(2):1–14.
  30. Nazarova E V, Montague CR, Huang L, La T, Russell D, Vanderven BC. The genetic requirements of fatty acid import by *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. 2019; Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.43621.001>
  31. Chen Y, Wang Y, Chng SS. A conserved membrane protein negatively regulates Mce1 complexes in mycobacteria. 2023;1–27.
  32. Wong AI, Beites T, Planck KA, Fieweger RA, Eckartt KA, Li S, et al. Cyclic AMP is a critical mediator of intrinsic drug resistance and fatty acid metabolism in *M. tuberculosis*. *Elife.* 2023;12:1–24.
  33. Mbuh TP, Ane-Anyangwe I, Adeline W, Pokam BDT, Meriki HD, Mbacham WF. Bacteriologically confirmed extra pulmonary tuberculosis and treatment outcome of patients consulted and treated under program conditions in the littoral region of Cameroon. *BMC Pulm Med.* 2019 Jan 17;19(1).
  34. (Kemenkes RI). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Indonesia; 2016.
  35. Hu S, Loo JA, Wong DT. Human body fluid proteome analysis. *Proteomics.* 2006;6(23):6326–53.
  36. Lumb R, Deun A Van, Bastian I, Fitz-Gerald M. Laboratory diagnosis of tuberculosis by sputum microscopy [Internet]. Global Laboratory Initiative. 2013. 88 p. Available from: [https://www.challengetb.org/publications/tools/lab/TB\\_Microscopy\\_Handbook\\_2013.pdf](https://www.challengetb.org/publications/tools/lab/TB_Microscopy_Handbook_2013.pdf)
  37. L. Bayot M, M. Mirza T, Sharma S. Acid Fast Bacteria [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537121/>
  38. Lee HS, Park KU, Park JO, Chang HE, Song J, Choe G. Rapid, sensitive,



- and specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2011;13(4):390–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.02.004>
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostics methods in the european Union - Updated 2018. 2018.
  40. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Technical instructions for TB examination using Molecular Rapid Test [Internet]. 2017. 1–170 p. Available from: [www.tbindonesia.or.id](http://www.tbindonesia.or.id)
  41. Handoyo D, Rudiretna A. Polymerase Chain Reaction (PCR) [General principles and implementation of polymerase chain reaction]. Vol. 9, Unitas. 2000.
  42. McPherson MJ, Møller SG. PCR second edition. 2nd ed. Taylor & Francis Group; 2006.
  43. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(5):DC09-DC12.
  44. Norin Johanna. A retrospective evaluation study of diagnostic accuracy of Xpert ® MTB / RIF assay , used for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Greece. 2015;
  45. ECDC. PCRing the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Reproduction. 2011.
  46. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):229–37.
  47. Surzycki S. Agarose Gel Electrophoresis of DNA - Springer Lab Manuals. *Basic Tech Mol Biol*. 2000;163–91.
  48. Harboe M, Christensen A, Ahmad S, Ulvund G, Harkness RE, Mustafa AS, et al. Cross-reaction between mammalian cell entry (Mce) proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol*. 2002;56(6):580–7.

49. Forrellad MA, McNeil M, Santangelo MDLP, Blanco FC, García E, Klepp LI, et al. Role of the Mce1 transporter in the lipid homeostasis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* [Internet]. 2014;94(2):170–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2013.12.005>
50. Carel C, Nukdee K, Cantaloube S, Bonne M, Diagne CT, Laval F, et al. *Mycobacterium tuberculosis* proteins involved in mycolic acid synthesis and transport localize dynamically to the old growing pole and septum. *PLoS One*. 2014;9(5).
51. Parker N, Schneegurt M, Tu AHT, Forster BM, Lister P. *Microbiology*. Houston: OpenStax College, Rice University; 2018.
52. Howsmon RA. Immune modulation by the Mtb Mce1 operon [Internet]. DNA Mediated Assembly of Protein Heterodimers on Membrane Surfaces. 2009. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/98384265>
53. Haile Y, Caugant DA, Bjune G, Wiker HG. *Mycobacterium tuberculosis* mammalian cell entry operon (mce) homologs in *Mycobacterium* other than tuberculosis (MOTT). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;33(2):125–32.
54. Tram TTB, Nhung HN, Vijay S, Hai HT, Thu DDA, Ha VTN, et al. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates is associated with sputum pre-treatment bacterial load, lineage, survival in macrophages, and cytokine Response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8(November):1–11.
55. Chen P, Shi M, Feng GD, Liu JY, Wang BJ, Shi XD, et al. A highly efficient Ziehl-Neelsen stain: Identifying de novo intracellular *Mycobacterium tuberculosis* and improving detection of extracellular *M. tuberculosis* in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1166–70.
56. Vilchèze C, Kremer L. Acid-fast positive and acid-fast negative *Mycobacterium tuberculosis*: The Koch paradox. *Tuberc Tuberc Bacillus* Second Ed. 2017;519–32.