

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA KASUS
TUBERKULOSIS PARU AKTIF**



**MUHAMMAD SADAD AL-FAYED
04011282126119**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA KASUS
TUBERKULOSIS PARU AKTIF**



**MUHAMMAD SADAD AL-FAYED
04011282126119**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PADA KASUS TUBERKULOSIS PARU AKTIF

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran pada UNIVERSITAS SRIWIJAYA



**OLEH
MUHAMMAD SADAD AL-FAYED
04011282126119**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN
IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA
***MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PADA KASUS**
TUBERKULOSIS PARU AKTIF

LAPORAN AKHIR SKRIPSI
Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :
MUHAMMAD SADAD AL-FAYED
04011282126119

Palembang, 10 Desember 2024
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

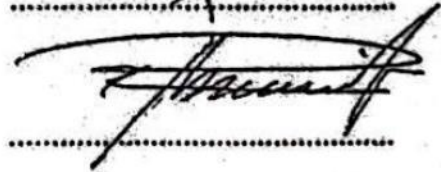
Pembimbing I
dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012

.....

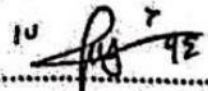

Pembimbing II
dr. Elta Amalia, M.Kes
NIP. 198410142010122007

.....


Penguji I
dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP, FINASIM
NIP. 197811072006041017

.....


Penguji II
Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed
NIP. 199406172019032020

.....


Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, AIF, M.Pd. Ked
NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

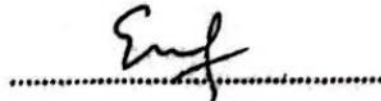
Karya tulis ilmiah berupa Skripsi ini dengan judul "Identifikasi Gen Virulensi *pks15/1* pada *Mycobacterium tuberculosis* pada Kasus TB Paru Aktif" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Desember 2024.

Palembang, 10 Desember 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi

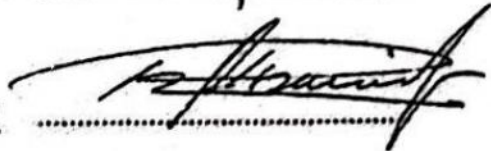
Pembimbing I
dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012



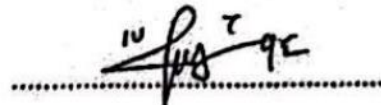
Pembimbing II
dr. Ella Amalia, M.Kes
NIP. 198410142010122007



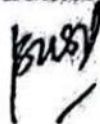
Penguji I
dr. Reuly Polz Pasaribu, Sp.PD-KP, FINASIM
NIP. 197811072006041017



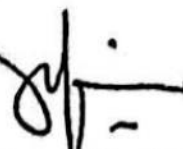
Penguji II
Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed
NIP. 199406172019032020



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, AIF, M.Pd, Ked
NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Sadad Al-Fayed

NIM : 04011282126119

Judul : Identifikasi Gen Virulensi *pks15/1* pada *Mycobacterium tuberculosis* pada Kasus TB Paru Aktif

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 siapapun.



Palembang, 10 Desember 2024



(Muhammad Sadad Al-Fayed)

ABSTRAK

IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PADA KASUS TUBERKULOSIS PARU AKTIF

(Muhammad Sadad Al-Fayed, Desember 2024, 52 Halaman)
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Latar Belakang. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) dan telah menjadi masalah kesehatan global sejak zaman kuno. Penyakit ini umumnya menyerang paru-paru, namun dapat juga mempengaruhi organ lain. Gejala utama TB meliputi batuk kronis, batuk berdarah, demam, penurunan berat badan, dan berkeringat malam. Menurut laporan WHO 2023, TB merupakan penyebab kematian tertinggi kedua oleh agen infeksius, dengan sekitar 1,3 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2022. Indonesia mengalami lonjakan kasus TB, mencatat 1.060.000 kasus, menjadikannya negara dengan beban TB tertinggi kedua setelah India. Tingginya insiden TB di Indonesia dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti kondisi hunian yang buruk, riwayat kontak serumah dengan penderita, rendahnya tingkat pendidikan, status gizi yang kurang, dan kebiasaan merokok. Bakteri M. tb juga menunjukkan variasi genetik dengan beberapa *lineage* yang memiliki kemampuan transmisi berbeda. *Lineage* seperti *East-Asia* (Beijing) dan *East-African-Indian* menunjukkan tingkat virulensi yang lebih tinggi. Salah satu gen yang berperan dalam virulensi M. tb adalah gen *pks15/1*, yang berkontribusi pada sintesis *Phenolic Glycolipid* (PGL), elemen penting dari membran sel bakteri yang terkait dengan virulensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen *pks15/1* dalam isolat DNA pasien TB paru akut di Palembang dan diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai faktor-faktor virulensi yang mempengaruhi pengendalian dan pengobatan TB di masa depan. **Metode.** Penelitian ini menggunakan metode deskriptif laboratorik yang menggunakan data primer berupa isolat DNA pasien TB paru di Kota Palembang sebanyak 43 sampel yang didapatkan dari Puskesmas Kampus, Puskesmas Punti Kayu, Puskesmas Sematang Borang, Puskesmas Dempo, RSI Siti Fatimah, RSUP Siti Khadijah, RS Mohammad Hoesin, dan Lembaga Kesehatan Cuma-Cuma (LKC). **Hasil.** Terdapat 43 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan hasil 3 sampel (7%) positif terdapat gen *pks15/1* dan terdapat 40 sampel (93%) negatif tidak memiliki gen *pks15/1*. **Kesimpulan.** Gen *pks15/1* teridentifikasi sebagai salah satu faktor virulensi M. tb pada isolat DNA sputum pasien TB paru di Kota Palembang.

Kata Kunci. Tuberkulosis, Tuberkulosis Paru, *Mycobacterium tuberculosis*, Virulensi, Gen *pks15/1*

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF *pks15/1* VIRULENCE GENE IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN ACTIVE PULMONARY TB CASES.

(Muhammad Sadad Al-Fayed, December 2024, 52 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background. Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) and has been a global health issue since ancient times. This disease primarily affects the lungs but can also impact other organs. The main symptoms of TB include chronic cough, coughing up blood, fever, weight loss, and night sweats. According to the WHO report in 2023, TB is the second leading cause of death from infectious agents, with approximately 1.3 million deaths worldwide in 2022. Indonesia has seen a surge in TB cases, recording 1,060,000 cases, making it the country with the second-highest TB burden after India. The high incidence of TB in Indonesia is influenced by various factors such as poor living conditions, a history of household contact with patients, low education levels, inadequate nutritional status, and smoking habits. The M. tb bacterium also shows genetic variation with several lineages having different transmission capabilities. Lineages such as East-Asia (Beijing) and East-African-Indian exhibit higher virulence levels. One gene that plays a role in the virulence of M. tb is the *pks15/1* gene, which contributes to the synthesis of Phenolic Glycolipid (PGL), an essential element of the bacterial cell membrane associated with virulence. This study aims to identify the *pks15/1* gene in DNA isolates from acute pulmonary TB patients in Palembang and is expected to provide deeper insights into the virulence factors affecting TB control and treatment in the future. **Method.** This research employs a laboratory descriptive method using primary data from DNA isolates of pulmonary TB patients in Palembang City, totaling 43 samples obtained from Puskesmas Kampus, Puskesmas Punti Kayu, Puskesmas Sematang Borang, Puskesmas Dempo, RSI Siti Fatimah, RSUP Siti Khadijah, RS Mohammad Hoesin, and Lembaga Kesehatan Cuma-Cuma (LKC). **Results.** There were 43 samples that met the inclusion criteria, with 3 samples (7%) testing positive for the *pks15/1* gene and 40 samples (93%) testing negative for the *pks15/1* gene. **Conclusion.** The *pks15/1* gene has been identified as one of the virulence factors of M. tb in DNA isolates from sputum of pulmonary TB patients in Palembang City.

Keywords. Tuberculosis, Pulmonary Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Virulence, *pks15/1* Gene

RINGKASAN

IDENTIFIKASI GEN VIRULENSI *pks15/1* PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PADA KASUS TB PARU AKTIF

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 10 Desember 2024

Muhammad Sadad Al-Fayed; Dibimbing oleh dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed dan dr. Ella Amalia, M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

xviii + 52 halaman + 6 tabel + 12 gambar + 8 lampiran.

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) dan telah menjadi masalah kesehatan global sejak zaman kuno. Menurut laporan WHO 2023, TB merupakan penyebab kematian tertinggi kedua oleh agen infeksius, dengan sekitar 1,3 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2022. Indonesia mengalami lonjakan kasus TB, mencatat 1.060.000 kasus, menjadikannya negara dengan beban TB tertinggi kedua setelah India. Bakteri M. tb juga menunjukkan variasi genetik dengan beberapa *lineage* yang memiliki kemampuan transmisi berbeda. *Lineage* seperti *East-Asia* (Beijing) dan *East-African-Indian* menunjukkan tingkat virulensi yang lebih tinggi. Salah satu gen yang berperan dalam virulensi M. tb adalah gen *pks15/1*, yang berkontribusi pada sintesis *Phenolic Glycolipid* (PGL), elemen penting dari membran sel bakteri yang terkait dengan virulensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen *pks15/1* dalam isolat DNA pasien TB paru akut di Palembang dan diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai faktor-faktor virulensi yang mempengaruhi pengendalian dan pengobatan TB di masa depan. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif laboratorik yang menggunakan data primer berupa isolat DNA pasien TB paru di Kota Palembang sebanyak 43 sampel yang didapatkan dari Puskesmas Kampus, Puskesmas Punti Kayu, Puskesmas Sematang Borang, Puskesmas Dempo, RSI Siti Fatimah, RSUP Siti Khadijah, RS Mohammad Hoesin, dan Lembaga Kesehatan Cuma-Cuma (LKC). Terdapat 43 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan hasil 3 sampel (7%) positif terdapat gen *pks15/1* dan terdapat 40 sampel (93%) negatif tidak memiliki gen *pks15/1*. Gen *pks15/1* teridentifikasi sebagai salah satu faktor virulensi M. tb pada isolat DNA sputum pasien TB paru di Kota Palembang.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Tuberkulosis Paru, *Mycobacterium tuberculosis*, Virulensi, Gen *pks15/1*

Kepustakaan: 58 (2002-2024)

SUMMARY

IDENTIFICATION OF *pks15/1* VIRULENCE GENE IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN ACTIVE PULMONARY TB CASES.

Scientific Paper in the form of Skripsi, 10 December 2024

Muhammad Sadad Al-Fayed; supervised by dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed and dr. Ella Amalia, M.Kes.

xviii + 52 pages, 6 tables, 12 pictures, 8 attachments,

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) and has been a global health issue since ancient times. According to the WHO report in 2023, TB is the second leading cause of death from infectious agents, with approximately 1.3 million deaths worldwide in 2022. Indonesia has experienced a surge in TB cases, recording 1,060,000 cases, making it the country with the second highest TB burden after India. The M. tb bacteria also exhibit genetic variation, with some lineages demonstrating different transmission capabilities. Lineages such as East-Asia (Beijing) and East-African-Indian show higher virulence levels. One gene involved in the virulence of M. tb is the *pks15/1* gene, which contributes to the synthesis of Phenolic Glycolipid (PGL), an essential element of the bacterial cell membrane associated with virulence. This research aims to identify the *pks15/1* gene in DNA isolates from patients with acute pulmonary TB in Palembang and hopes to provide deeper insights into the virulence factors affecting TB control and treatment in the future. This research employs a laboratory descriptive method using primary data from DNA isolates of pulmonary TB patients in Palembang City, totaling 43 samples obtained from Puskesmas Kampus, Puskesmas Punti Kayu, Puskesmas Sematang Borang, Puskesmas Dempo, RSI Siti Fatimah, RSUP Siti Khadijah, RS Mohammad Hoesin, and Lembaga Kesehatan Cuma-Cuma (LKC). There were 43 samples that met the inclusion criteria, with 3 samples (7%) testing positive for the *pks15/1* gene and 40 samples (93%) testing negative for the *pks15/1* gene. The *pks15/1* gene has been identified as one of the virulence factors of M. tb in DNA isolates from sputum of pulmonary TB patients in Palembang City.

Keywords: Tuberculosis, Pulmonary Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Virulence, *pks15/1* Gene

Citations: 58 (2002-2024)

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Sadad Al-Fayed

NIM : 04011282126119

Judul : Identifikasi Gen Virulensi *pks15/1* pada *Mycobacterium tuberculosis* pada Kasus TB Paru Aktif

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 siapapun.

Palembang, 10 Desember 2024



Muhammad Sadad Al-Fayed

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah *subhanahu wa ta'la*, yang telah memberikan rahmat dan pertolongan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Identifikasi Gen Virulensi *pks15/1* pada *Mycobacterium tuberculosis* pada Kasus TB Paru Aktif” dengan lancar. Penulis sangat menyadari bahwa pelaksanaan penelitian serta penyusunan karya tulis ini tidak terlepas dari doa, bimbingan, serta dukungan dari semua pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada:

1. Allah SWT, atas nikmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Kedua orang tua penulis, yakni Bapak Iwan Stia Budi, SKM, M.Kes dan Ibu Arnita Hotmauli, SKM, M.K.M serta adik saya yang senantiasa memberikan segala dukungan baik dalam bentuk doa, saran, serta motivasi selama penyusunan skripsi ini.
3. Yth. dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed dan dr. Ella Amalia, M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah membimbing, meluangkan waktu untuk berbagi ilmu, memberi masukan, arahan, motivasi, kritik, dan saran perbaikan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Yth. dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD-KP, FINASIM dan Ibu Masayu Farah Diba, S.Si, M.Biomed sebagai dosen penguji yang telah memberikan saran serta masukan yang membangun sehingga penulis dapat menjadi pribadi yang lebih baik ke depannya.
5. Yth. Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK sebagai dosen pembimbing akademik yang telah membimbing penulis selama menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
6. Semua teman-teman dan pihak yang sudah memberikan bantuan baik berupa bantuan langsung atau motivasi kepada penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih terdapat kekurangan, baik dari penyusunan maupun tata bahasa penyampaian skripsi ini. Oleh karena itu penulis dengan rendah hati menerima kritik maupun saran dengan tujuan perbaikan skripsi ini menjadi lebih baik. Penulis juga berharap bahwa skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat menambah wawasan baik bagi penulis maupun pembaca.

Palembang, 10 Desember 2024
Penulis,



Muhammad Sadad Al-Fayed

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 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.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tuberkulosis Paru	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Patogenesis dan Patofisiologi.....	5
2.1.3. Manifestasi Klinis	8
2.1.4. Alur Penegakan Diagnosis	8
2.1.5. Terapi dan Tatalaksana	10
2.2. Gen Virulensi <i>pks15/1</i>	12

2.3.	<i>Polymerase chain reaction (PCR)</i>	16
2.3.1.	Prinsip PCR.....	16
2.4.	Kerangka Teori.....	19
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		20
3.1.	Jenis Penelitian.....	20
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.3.	Populasi dan Sampel.....	20
3.3.1.	Populasi.....	20
3.3.2.	Populasi Terjangkau.....	20
3.3.3.	Sampel.....	20
3.3.4.	Besar Sampel.....	21
3.3.5.	Cara Pengambilan Sampel.....	21
3.3.6.	Kriteria Inklusi.....	21
3.3.7.	Kriteria Eksklusi.....	22
3.4.	Variabel Penelitian.....	22
3.5.	Definisi Operasional.....	23
3.6.	Cara Pengumpulan Data.....	24
3.7.	Cara Kerja.....	24
3.7.1.	Prosedur PCR.....	24
3.7.2.	Elektroforesis.....	25
3.7.3.	Pengolahan Limbah Laboratorik.....	27
3.8.	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	27
3.8.1.	Cara Pengolahan Data.....	27
3.8.2.	Analisis Data Univariat.....	28
3.9.	Alur Kerja.....	28
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		29
4.1.	Hasil.....	29
4.1.1.	Frekuensi Gen <i>pks15/1</i> pada Isolat DNA.....	29
4.2.	Pembahasan.....	30
4.3.	Keterbatasan Penelitian.....	32
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....		33
5.1.	Kesimpulan.....	33

5.2. Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN.....	39
BIODATA	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa.....	11
Tabel 2.2. Definisi hasil pengobatan TB	12
Tabel 3.1. Definisi operasional.....	23
Tabel 3.2. Komposisi campuran reaksi PCR.....	24
Tabel 3.3. Program mesin PCR.....	25
Tabel 4.1. Distribusi frekuensi gen <i>pks15/1</i> pada isolat DNA.....	30

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gambaran umum infeksi M. tb	6
Gambar 2.2. Alur diagnosis TB paru	9
Gambar 2.3. Lokus genom <i>pks1</i> dan <i>pks15</i> , dan domain proteinnya.....	13
Gambar 2.4. Struktur protein gen <i>pks15</i> pada M. tb H37Rv.....	14
Gambar 2.5. Struktur protein gen <i>pks1</i> pada M. tb H37Rv.....	14
Gambar 2.6. Mekanisme molekuler DIM & PGL pada tahap awal infeksi	14
Gambar 2.7. Faktor virulensi non-protein dari M. tb	15
Gambar 2.8. Mekanisme umum dari tiga fase PCR.....	18
Gambar 2.9. Contoh visualisasi produk PCR pada gel agarose	18
Gambar 2.10. Kerangka teori	19
Gambar 3.1. Alur kerja.....	28
Gambar 4.1 Hasil elektroforesis gen <i>pks15/1</i>	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Informed Consent</i> Penelitian Terdahulu	39
Lampiran 2. Sertifikat Layak Etik Penelitian.....	44
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	45
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian.	47
Lampiran 5. Hasil Analisis SPSS.	48
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	49
Lampiran 7. Lembar Konsultasi Skripsi	50
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan <i>Similarity Checking</i> (Turnitin).....	51

DAFTAR SINGKATAN

ACP	: <i>Acyl carrier protein</i>
AT	: <i>Acyltransferase</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
DH	: <i>Dehydratase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EAI	: <i>East-African-Indian</i>
ER	: <i>Enoyl reductase</i>
EtBr	: Ethidium Bromida
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
KR	: <i>Keto reductase</i>
KS	: <i>Ketoacyl synthase</i>
LKC	: Layanan Kesehatan Cuma-Cuma
M. tb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PDIM	: <i>Phthiocerol dimycocerosate</i>
PGL	: <i>Phenolic Glicolipid</i>
p-HBA	: <i>p-hydroxybenzoic acid</i>
PKS	: <i>Polyketide synthase</i>
RD	: <i>Region of Difference</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
TB	: Tuberkulosis
TB-MDR	: TB <i>Multi Drug Resistant</i>
TB-RO	: TB Resisten Obat
TB-RR	: TB Resisten Rifampisin
TCM	: Tes Cepat Molekuler
UV	: Ultraviolet
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah meskipun telah ada sejak zaman dahulu kala. Menurut Pezzella (2019), terdapat penemuan sebuah mumi dengan kerusakan degeneratif akibat tuberkulosis yang berusia 2400 tahun sebelum Masehi di Mesir.² TB disebabkan oleh bakteri yang dinamakan *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb). Bakteri tersebut dapat menjangkiti individu mana pun, tanpa memedulikan usia dan jenis kelamin. TB rata-rata menginfeksi paru-paru, namun seiring berjalannya progresivitas penyakit TB dapat bermanifestasi sebagai penyakit yang menyerang banyak sistem organ.³ Gejala yang kebanyakan dirasakan oleh penderita TB adalah batuk kronis, batuk berdarah, demam ringan, penurunan berat badan, serta berkeringat pada malam hari.³

World Health Organization (WHO) melaporkan di dalam *Global Tuberculosis Report* tahun 2023, TB masih menjadi penyebab tertinggi kedua sebagai penyebab kematian oleh satu agen infeksius pada tahun 2022.⁴ Dalam skala global, kasus kematian yang dikarenakan TB berkisar 1,3 juta kematian, termasuk kasus kematian TB yang disertai *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Indonesia mengalami kenaikan pesat pada insiden kejadian TB sebanyak 1.060.000 kasus.^{4,5} Hal ini menjadikan Indonesia sebagai negara dengan beban TB tertinggi kedua setelah India.⁴

Angka insiden kejadian dari TB yang tinggi tidak terlepas dari beberapa faktor. Menurut Mathofani, dkk (2019) & Sutriyawan, dkk (2022), faktor ini meliputi kondisi hunian yang kurang layak, riwayat kontak serumah, tingkat pendidikan rendah, status gizi yang kurang serta kebiasaan merokok dikaitkan dengan insiden kejadian TB.^{6,7} Walaupun penularannya dan insiden kejadian TB tergolong tinggi, TB biasanya dapat diterapi dan dapat dicegah.^{3,8}

Seiring berjalannya waktu, bakteri M. tb mengalami adaptasi menjadi beberapa garis keturunan (*lineage*). Hal ini menyesuaikan dengan peta persebaran

dari bakteri tersebut. Beberapa *lineage* M. tb yang dikenal terbagi menjadi 9 lineage yaitu *Indo-Oceanic*, *East-Asia* (Beijing), *East-African-Indian* (EAI), *Euro-American*, Afrika Barat 1, Afrika Barat 2, Ethiopia, Afrika Tengah, dan *lineage* Afrika Timur yang baru ini ditemukan di Afrika.⁹⁻¹² Perbedaan ini diakibatkan oleh penghapusan dan penyisipan DNA. *Region of Difference* (RD)1-RD15 diidentifikasi menggunakan penyelarasan genom, yang dapat menyebabkan perbedaan patogenesis dari *lineage* yang berbeda.¹³

Beberapa *lineage* memiliki kemampuan transmisi yang lebih unggul seperti pada *lineage East-Asia* (Beijing), *East-African-Indian* (EAI), dan *Euro-American* dibandingkan *lineage* yang lain.¹⁰ Kemampuan transmisi yang lebih unggul tersebut disebabkan *lineage* tersebut telah mengalami delesi besar yang dikenal sebagai TbD1.¹⁰ Indonesia memiliki pola persebaran *lineage* M. tb yang berbeda antar wilayahnya. Keluarga *East-Asia* (Beijing) mendominasi pada wilayah barat Indonesia, sedangkan pada wilayah tengah dan timur didominasi oleh keluarga *East-African-Indian* (EAI).^{11,14} Perbedaan distribusi ini dipengaruhi beberapa faktor seperti kepadatan penduduk, tingkat transmisi M. tb, dan adaptasi evolusioner oleh *lineage* M. tb tertentu.¹⁵

Virulensi merupakan kemampuan suatu mikroorganisme untuk menimbulkan penyakit. Faktor virulensi pada M. tb dikategorikan sebagai sifat yang krusial dalam perkembangan TB dan kemampuan bertahan hidup di dalam sel makrofag.^{16,17} M. tb tidak memiliki faktor virulensi yang lazim ditemukan pada patogen lain.¹⁶ M. tb tidak menghasilkan satu faktor virulensi yang dominan yang menjadi penyebab utama penyakit, melainkan melalui kombinasi kompleks faktor-faktor virulensi dan respon inang.^{16,18}

Salah satu gen yang dipelajari berperan dalam virulensi M. tb adalah gen *pks15/1*. Gen *pks15/1* memiliki kontribusi signifikan peran dalam sintesis *Phenolic Glicolipid* (PGL).¹⁷ *Phenolic Glicolipid* (PGL) merupakan elemen krusial dari membran luar *mycobacterium*.¹⁹ Peran PGL dikaitkan dengan impermeabilitas dinding sel, proses fagositosis, proteksi terhadap stress nitrosatif dan oksidatif, serta pembentukan biofilm.¹⁷ Selain itu, PGL berhubungan erat dengan virulensi yang lebih tinggi dari *lineage East-Asia* (Beijing).^{17,19,20} Namun, akhir-akhir ini

diketahui *lineage* “purba” juga menunjukkan variasi mutasi pada gen yang sama.¹⁹ Pemeriksaan gen *pks15/1* memiliki manfaat dalam mendeteksi TB paru aktif yang mampu memproduksi PGL yang lebih virulen dengan waktu yang relatif singkat.

Keterbatasan data dan penelitian mengenai hal ini, khususnya gen *pks15/1* sebagai faktor virulensi dari *M. tb*, yang menjadi dasar pelaksanaan penelitian ini. Harapannya, penelitian ini dapat bermanfaat dalam upaya identifikasi molekuler mengenai faktor virulensi TB paru akut yang terjadi di Palembang. Selain itu, diharapkan pula penelitian ini dapat memperluas wawasan tentang TB serta mengembangkan strategi pengendalian dan tatalaksana TB yang lebih efektif di masa depan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, masalah yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran gen *pks15/1* pada pasien TB paru aktif di Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui gambaran gen *pks15/1* pada isolat DNA sputum pasien TB paru aktif di Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi gen *pks15/1* pada isolat DNA sputum pasien TB paru aktif di Palembang.
2. Mengetahui frekuensi gen *pks15/1* pada isolat DNA sputum pasien TB paru aktif di Palembang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Temuan dari penelitian yang dilakukan berpotensi membantu memperluas pemahaman tentang TB khususnya identifikasi gen yang berperan dalam virulensi dari *M. tb* dan menjadi data yang dapat membantu penelitian berikutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Apabila temuan dari penelitian ini menunjukkan gen *pks15/1* mendominasi pada isolat DNA sputum pasien TB paru aktif di kota Palembang, temuan ini diharapkan dapat dijadikan dasar untuk pengembangan kemungkinan penggunaannya sebagai biomarker potensial dalam mendeteksi TB paru aktif yang mampu memproduksi PGL dan mengembangkan strategi tatalaksana dan pengendalian yang lebih efektif di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. Februari 2019;29(1):1–17.
2. Adigun R, Singh R. Tuberculosis [Internet]. *StatPearls*. 2024. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32668448>
3. WHO. Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. 2023. Tersedia pada: <https://iris.who.int/>.
4. Rahma SN, Ariyati R, Nabila FA, Rakhmawulan DA. Capai Eliminasi TBC dengan Semarak Gerakan Indonesia Akhiri Tuberkulosis (GIAT) [Internet]. Ayo Sehat Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2024 [dikutip 8 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://ayosehat.kemkes.go.id/capai-eliminasi-tbc-dengan-semarak-gerakan-indonesia-akhiri-tuberkulosis-giat>
5. Mathofani PE, Febriyanti R. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Tuberkulosis (TB) Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Serang Kota Tahun 2019. *JURNAL ILMIAH KESEHATAN MASYARAKAT: Media Komunikasi Komunitas Kesehatan Masyarakat*. 3 April 2020;12(1):1–10.
6. Sutriyawan A, Nofianti N, Halim Rd. Faktor Yang Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIKA)*. 30 April 2022;4(1):98–105.
7. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, dkk. Tuberculosis. Dalam: *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 6): Major Infectious Diseases* [Internet]. The World Bank; 2017. hlm. 233–313. Tersedia pada: http://elibrary.worldbank.org/doi/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11
8. Amin M, Yanti B, Harapan H, Mertaniasih NM. The role of Mycobacterium tuberculosis lineages on lung tissue damage and TNF- α level among tuberculosis patients, Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health*. September 2019;7(3):263–7.
9. Yimer SA, Kalayou S, Homberset H, Birhanu AG, Riaz T, Zegeye ED, dkk. Lineage-Specific Proteomic Signatures in the Mycobacterium tuberculosis Complex Reveal Differential Abundance of Proteins Involved in Virulence, DNA Repair, CRISPR-Cas, Bioenergetics and Lipid Metabolism. *Front Microbiol*. 22 September 2020;11:1–19.
10. Karmakar M, Trauer JM, Ascher DB, Denholm JT. Hyper transmission of Beijing lineage Mycobacterium tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. Desember 2019;79(6):572–81.
11. Coscolla M, Gagneux S, Menardo F, Loiseau C, Ruiz-Rodriguez P, Borrell S, dkk. Phylogenomics of Mycobacterium africanum reveals a new lineage and a complex evolutionary history. *Microb Genom*. 1 Februari 2021;7(2):1–14.

12. He C, Cheng X, Kaisaier A, Wan J, Luo S, Ren J, dkk. Effects of *Mycobacterium tuberculosis* lineages and regions of difference (RD) virulence gene variation on tuberculosis recurrence. *Ann Transl Med*. Januari 2022;10(2):49–49.
13. Sutandar VH, Maritska Z. The Condition of *Mycobacterium Tuberculosis* Lineages and Resistances in Indonesia. *Green Medical Journal*. 31 Agustus 2022;4(2):60–6.
14. Parwati I, van Crevel R, Sudiro M, Alisjahbana B, Pakasi T, Kremer K, dkk. *Mycobacterium tuberculosis* Population Structures Differ Significantly on Two Indonesian Islands. *J Clin Microbiol*. November 2008;46(11):3639–45.
15. Sundararajan S, Muniyan R. Latent tuberculosis: interaction of virulence factors in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep*. 5 Agustus 2021;48(8):6181–96.
16. Ramos B, Gordon S V., Cunha M V. Revisiting the expression signature of *pks15/1* unveils regulatory patterns controlling phenolphthiocerol and phenolglycolipid production in pathogenic mycobacteria. *PLoS One*. 7 Mei 2020;15(5):1–22.
17. Madacki J, Mas Fiol G, Brosch R. Update on the virulence factors of the obligate pathogen *Mycobacterium tuberculosis* and related tuberculosis-causing mycobacteria. *Infection, Genetics and Evolution*. Agustus 2019;72:67–77.
18. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Virulence*. 31 Desember 2023;14(1):1–29.
19. Constant P, Perez E, Malaga W, Lanéelle MA, Saurel O, Daffé M, dkk. Role of the *pks15/1* Gene in the Biosynthesis of Phenolglycolipids in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Journal of Biological Chemistry*. Oktober 2002;277(41):38148–58.
20. Burhan E, Soeroto AY, Isbaniah F. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis*. 1 ed. Vol. 1. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020. 14–38 hlm.
21. Rita E, Qibtiyah SM. Hubungan Kontak Penderita Tuberkulosis terhadap Kejadian Tuberkulosis Paru pada Anak. *Indonesian Journal of Nursing Science and Practice*. Juni 2020;3(1):34–41.
22. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *Int J Mol Sci*. 8 Maret 2023;24(6):1–23.
23. Miggiano R, Rizzi M, Ferraris DM. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis, Infection Prevention and Treatment. *Pathogens*. 18 Mei 2020;9(5):1–4.
24. MacLean E, Kohli M, Weber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denking CM, dkk. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 22 September 2020;58(10):1–13.
25. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, dkk. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular

- diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep*. 4 Mei 2020;47(5):4065–75.
26. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 25 Oktober 2019;729–925.
 27. Suarni E, Rosita Y, Irawanda V. Implementasi Terapi DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) pada TB Paru di RS Muhammadiyah Palembang. *Syifa 'MEDIKA*. Maret 2013;3(2):126–37.
 28. Dutta S, Whicher JR, Hansen DA, Hale WA, Chemler JA, Congdon GR, dkk. Structure of a modular polyketide synthase. *Nature*. 26 Juni 2014;510(7506):512–7.
 29. Moretto L, Heylen R, Holroyd N, Vance S, Broadhurst RW. Modular type I polyketide synthase acyl carrier protein domains share a common N-terminally extended fold. *Sci Rep*. 20 Februari 2019;9(1):1–16.
 30. AlphaFold. Putative inactive phenolphthiocerol synthesis polyketide synthase type I Pks15 [Internet]. 2022 [dikutip 13 Juni 2024]. Tersedia pada: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P96284>
 31. AlphaFold. Putative inactive phenolphthiocerol synthesis polyketide synthase type I Pks1 [Internet]. 2022 [dikutip 13 Juni 2024]. Tersedia pada: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P96285>
 32. Arbues A, Lugo-Villarino G, Neyrolles O, Guilhot C, Astarie-Dequeker C. Playing hide-and-seek with host macrophages through the use of mycobacterial cell envelope phthiocerol dimycocerosates and phenolic glycolipids. *Front Cell Infect Microbiol*. 9 Desember 2014;4:1–7.
 33. Likhoshvaï EI, Kurepina NE, Sinsimer D, Belikov SI, Kreiswirth BN. Analysis of chromosome deletions of TbDl, RD6 and pks15/1 in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 2006;(3):30–5.
 34. Zhang Y, Chen X, Wang S, Jiang N, Shao L, Chen J. Identification of drug resistance-related virulence gene mutations in 667 clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 30 September 2024;18(09):1404–12.
 35. Gisch N, Utpatel C, Gronbach LM, Kohl TA, Schombel U, Malm S, dkk. Sub-Lineage Specific Phenolic Glycolipid Patterns in the *Mycobacterium tuberculosis* Complex Lineage 1. *Front Microbiol*. 8 Maret 2022;13:1–16.
 36. Zenteno-Cuevas R, Silva-Hernández FX, Mendoza-Damián F, Ramírez-Hernández MD, Vázquez-Medina K, Widrobo-García L, dkk. Characterisation of pks15/1 in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. September 2013;108(6):718–23.

37. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio y García J, Morbidoni HR, Santangelo M de la P, dkk. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence*. 27 Januari 2013;4(1):3–66.
38. Khehra N, Padda IS, Swift CJ. Polymerase Chain Reaction (PCR) [Internet]. 2023 [dikutip 17 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589663/>
39. Kadri K. Polymerase Chain Reaction (PCR): Principle and Applications. Dalam: *Synthetic Biology - New Interdisciplinary Science* [Internet]. IntechOpen; 2020 [dikutip 17 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://www.intechopen.com/chapters/67558>
40. Giri Putra LA, Yonathan CJ, Niedhatrata NI, Rizka Firdaus MH, Yoewono JR. A review of the development of Polymerase Chain Reaction technique and its uses in Scientific field. *Stannum : Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. 30 April 2020;2(1):14–30.
41. Garibyan L, Avashia N. Polymerase Chain Reaction. *Journal of Investigative Dermatology*. Maret 2013;133(3):1–4.
42. Wei Z, Zhang X, Wei C, Yao L, Li Y, Zhang X, dkk. Diagnostic accuracy of in-house real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 8 Desember 2019;19(1):1–11.
43. Asif S, Khan M, Waqar Arshad M, Shabbir MI. PCR Optimization for Beginners: A Step by Step Guide. *Research in Molecular Medicine*. 30 April 2021;9(2):81–102.
44. Zenteno-Cuevas R, Hernandez-Morales RJ, Pérez-Navarro LM, Muñiz-Salazar R, Santiago-García J. A rapid PCR assay to characterize the intact pks15/1 gene, a virulence marker in Mycobacterium tuberculosis. *J Microbiol Methods*. Februari 2016;121:33–5.
45. Memon MA, Ting H, Cheah JH, Thurasamy R, Chuah F, Cham TH. Sample Size for Survey Research: Review and Recommendations. *Journal of Applied Structural Equation Modeling*. 25 Juni 2020;4(2):1–20.
46. Lorenz TC. Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. *Journal of Visualized Experiments*. 22 Mei 2012;(63):1–15.
47. Addgene. Agarose Gel Electrophoresis [Internet]. 2018 [dikutip 21 Mei 2024]. Tersedia pada: <https://www.addgene.org/protocols/gel-electrophoresis/>
48. Lee PY, Costumbrado J, Hsu CY, Kim YH. Agarose Gel Electrophoresis for the Separation of DNA Fragments. *Journal of Visualized Experiments*. 20 April 2012;(62):1–5.
49. Galuh MA. *Panduan Penanganan Limbah Laboratorium*. 1 ed. Vol. 1. Berau: RSUD Talisayan Pemerintah Kabupaten Berau; 2022. 1–22 hlm.
50. Rukmana A, Gozali C, Erlina L. Mycobacterium tuberculosis Lineage Distribution Using Whole-Genome Sequencing and Bedaquiline,

- Clofazimine, and Linezolid Phenotypic Profiles among Rifampicin-Resistant Isolates from West Java, Indonesia. *Int J Microbiol.* 4 Maret 2024;2024:1–9.
51. Djunaedy HAK, Febinia CA, Hamers RL, Baird K, Elyazar I, Thuong NTT, dkk. A description of lineage 1 Mycobacterium tuberculosis from papua, Indonesia. *Tuberculosis.* Desember 2024;149:1–8.
 52. Xu AM, He CJ, Cheng X, Abuduaini A, Tuerxun Z, Sha YZ, dkk. Distribution and identification of Mycobacterium tuberculosis lineage in Kashgar prefecture. *BMC Infect Dis.* 30 Desember 2022;22(312):1–9.
 53. Wu B, Zhu W, Wang Y, Wang Q, Zhou L, Liu Z, dkk. Genetic composition and evolution of the prevalent Mycobacterium tuberculosis lineages 2 and 4 in the Chinese and Zhejiang Province populations. *Cell Biosci.* 21 Desember 2021;11(162):1–15.
 54. Merle Carlin R. *Sejarah Asia Tenggara dari Masa Prasejarah sampai Kontemporer.* 1 ed. Vol. 1. Jakarta: Komunitas Bambu; 2013. 44–44 hlm.
 55. Mochammad Nginwanun Likullil M. Sejarah Maritim di Nusantara (Abad VII-XVI): Interkoneksi Kerajaan Sriwijaya, Majapahit, dan Demak. *Historia Madania.* 2023;7(1):32–49.
 56. Cahyani NRA, Wardani HE, Alma LR. The Relationship Between Human Host and Environmental Factors on the Severity of Pneumonia Among Under-Five Children in West Java Province. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat.* 25 Maret 2024;14(3):362–80.
 57. Batt SM, Minnikin DE, Besra GS. The thick waxy coat of mycobacteria, a protective layer against antibiotics and the host's immune system. *Biochemical Journal.* 29 Mei 2020;477(10):1983–2006.
 58. Dixit A, Ektefaie Y, Kagal A, Freschi L, Karyakarte R, Lokhande R, dkk. Drug resistance and epidemiological success of modern Mycobacterium tuberculosis lineages in western India. *J Infect Dis* [Internet]. 31 Mei 2024;1(1):1–10. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38819323>