

DETEKSI RESISTENSI *Mycobacterium tuberculosis* TERHADAP ANTIBIOTIK ETAMBUTOL DENGAN TEKNIK *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Novieta Arianti Nurfajri¹, Edy Kurniawan², Ika Nurfajri Mentari³

^{1,2,3}Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Medica Farma Husada Mataram
email: edykurniawanw@yahoo.com

Abstrak

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di dunia setelah kardiovaskuler dan penyakit saluran pernapasan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui resistensi dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap antibiotik etambutol dengan menggunakan teknik PCR. Sampel yang diambil yaitu 10 sampel dengan kriteria kuota sampling. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif eksploratif untuk mencari hal-hal atau penyebab terjadinya resistensi terhadap antibiotik etambutol. PCR diketahui sebagai teknik pemeriksaan yang cepat dan tepat untuk mengetahui resistensi dari tuberkulosis. Hasil yang ditemukan di wilayah Lombok Barat terdapat 2 sampel (20%) dari 10 sampel resisten terhadap antibiotik etambutol dan 8 (80%) lainnya masih sensitif terhadap antibiotik tersebut.

Kata kunci : *Mycobacterium tuberculosis*, Resistensi, Etambutol, *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

1. PENDAHULUAN

Data Riskesdas 2013 untuk kasus TB paru di Provinsi Nusa Tenggara Barat adalah sebesar 0,3%. Sedangkan data yang diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi NTB tentang jumlah kasus baru TB Paru pada tahun 2014 adalah sebanyak 5.229 kasus dengan kasus TB paru BTA positif dengan total sebanyak 4.167 kasus (Dinas Kesehatan NTB, 2015). Pada pasien TB, pengobatan biasanya menggunakan obat anti TB lini pertama, yaitu Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol, dan Rifampisin selama 6-9 bulan. Obat-obat anti TB tersebut selalu digunakan sebagai kombinasi antara 3-4 obat karena bakteri TB sangat cepat resisten terhadap masing-masing obat anti TB (Mustchler, 1991).

Resistensi obat dapat terjadi akibat penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada pasien TB yang masih sensitif obat, seperti ketidaktepatan regimen, dosis obat, dan lama pengobatan serta kegagalan mempengaruhi pasien untuk menyelesaikan program pengobatan. Ketidaktaatan pasien TB dalam minum obat secara teratur tetap menjadi hambatan untuk mencapai angka kesembuhan yang tinggi. Tingginya angka putus obat akan mengakibatkan tingginya kasus resistensi kuman terhadap obat antituberkulosis (OAT) yang membutuhkan biaya dan lama pengobatan

yang lebih besar. Berdasarkan laporan subdit TB Depkes RI tahun 2009, proporsi putus obat pada pasien TB paru kasus baru dengan hasil BTA positif berkisar antara 0,6%-19,2% dengan angka putus obat tertinggi ditemukan di provinsi Papua Barat, angka putus obat di Jakarta pada tahun 2009 terlapor sebesar 5,7% (Asri, 2014).

Menurut hasil penelitian dari Salim dkk., (2010) yang melakukan penelitian tentang pola kepekaan kuman *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT menggunakan teknik PCR dari sampel sputum dan pleura penderita TB yang berobat di RSUP NTB dari 17 isolat *Mycobacterium tuberculosis* yang diperiksa diperkirakan telah mengalami resistensi terhadap rifampicin sebanyak 23,52% (4 isolat), etambutol 29,4% (5 isolat), dan isoniazid 35,3% (6 isolat). Sebanyak 5 isolat (29,4%) dapat dikategorikan sebagai isolat *Mycobacterium tuberculosis Multi Drug Resisten/MDR*.

Untuk memastikan adanya resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap etambutol, perlu dilakukan penelitian yang berbeda dengan sampel sputum BTA. Penelitian berbeda ini dilakukan karena berharap dapat menjadi acuan dan pembandingan kondisi resistensi *Mycobacterium tuberculosis* yang ada di Lombok Barat, karena sampel yang digunakan berasal dari RSUD

Patut Patuh Patju, Kabupaten Lombok Barat. Selain hal tersebut perbedaan geografis dari setiap daerah membuat struktur fenotipe serta genotipe yang dimiliki dari *Mycobacterium tuberculosis* berbeda-beda serta juga dapat dipengaruhi oleh adat serta kebiasaan dari masyarakat (Diarti, dkk.).

Perlu dilakukan penelitian tentang “Deteksi Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Antibiotik Etambutol dengan Teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR)” dengan harapan masyarakat yang sedang dalam masa pengobatan penderita Tuberkulosis mendapatkan pengobatan yang tepat dan sesuai dengan fungsi obat antituberkulosis.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian Deskriptif eksploratif dimana tujuannya yaitu menggali secara luas tentang sebab-sebab atau hal-hal yang mempengaruhi terjadinya sesuatu berdasarkan fakta-fakta yang ada di lapangan. Dalam hal ini yang harus digali yaitu bentuk mutasi dari gen emb pada penderita tuberkulosis BTA positif dengan menggunakan teknik analisis molekuler PCR.

Penelitian dilakukan di dua tempat yaitu RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat sebagai tempat pengambilan sampel BTA positif, dan Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB yang terletak di kota Mataram sebagai tempat melakukan pemeriksaan uji molekuler PCR pada sampel BTA positif. Waktu pengumpulan sampel serta penelitian dilakukan di bulan Juni sampai dengan Juli 2019.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa dahak BTA positif. Sampel diambil dari RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat. Selanjutnya sampel dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan menggunakan teknik kuota sampling dimana peneliti menetapkan 10 sampel yang dijadikan sampel penelitian. Maka pada saat akan dilakukan penelitian sampel yang akan dikumpulkan harus memenuhi kuota yang diinginkan yaitu 10 sampel. kriteria yang harus dipenuhi yaitu sampel harus sputum BTA positif.

Sampel kemudian diperiksa dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan bantuan primer. Pasangan primer yang digunakan sebagai berikut seperti pada tabel 1.

Tabel 1 Susunan Primer

Nama	Susunan Basa	Referensi
EmbF	5'-GGTGATATTCGGCTTCCT- 3'	Zhang,
	5'-	Zhijian.,
EmbR	ATAGCGCGGTGATCAAAAAG -	dkk.,
	3'	2014.

Cara Kerja

Ekstraksi DNA Template

Diambil sputum sebanyak 200 µl ke tabung ependorf kemudian ditambahkan juga Trizol 200 µl untuk membentuk suspensi sel ke dalamnya. Ke dalam tabung tersebut kemudian ditambahkan 200 µl kloroform, selanjutnya divortex hingga tercampur merata. Tujuan kloroform ini untuk melisiskan dinding sel bakteri. Setelah divortex selanjutnya di sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit.

Selanjutnya diambil cairan bening yang berada paling atas kemudian pindahkan ke tabung yang baru setelah itu ditambahkan 100 µl etanol absolute dan disentrifuge dengan kecepatan 9000 rpm selama 5 menit. Tujuan ditambahkan etanol absolute ini untuk mengendapkan DNA. Setelah DNA mengendap di dinding tabung dan cairan sisa etanol kemudian dibuang. Selanjutnya tahap washing (pencucian DNA) dengan menambahkan 100 µl etanol 80%. Kemudian disentrifuge dengan kecepatan 6000 rpm selama 3 menit.

Selanjutnya dibuang sisa cairan dan ditambahkan kembali etanol tersebut lalu disentrifuge kembali dengan kecepatan yang sama. Selanjutnya sisa cairan etanol dibuang setelah itu dikeringkan. Setelah kering, DNA akan berada di dasar dinding tabung. Langkah terakhir yaitu ditambahkan 50 µl aquadest ke dalam tabung berisi DNA tersebut kemudian homogenkan. Maka inilah DNA template yang kemudian akan dicampur dengan 2x master mix solution untuk proses PCR.

Proses Amplifikasi PCR

Ditambahkan 10µl 2x PCR master Mix solution (untuk total 20µl reaksi PCR) ke dalam tabung PCR, sedangkan 25µl 2x PCR master Mix solution (untuk total 50 µl reaksi PCR) ke dalam tabung PCR. Selanjutnya ditambahkan DNA template ke dalam tabung PCR tersebut sebanyak 1-2 µl (untuk total reaksi 20 µl). selanjutnya ditambahkan pasangan primer Emb Forward dan primer Emb Revers sebanyak 1 µl untuk masing-masing primer (untuk analisa diagnostik TB, primer embF dan primer embR diganti dengan Primer TB1 dan TB2). Setelah itu ditambahkan distilat water sebanyak 6-7 µl sampai mencukupi 20 µl reaksi PCR. Selanjutnya hasil reaksi PCR dimasukkan ke dalam alat PCR untuk proses amplifikasi dengan parameter siklus amplifikasi sebagai berikut.

Pra Denaturasi	: 94°C, 4 menit (1x)	
Denaturasi	: 94°C, 1 menit	} (38x)
Annealing	: 60°C, 1 menit	
Extension	: 72°C, 1 menit	
Final extension	: 72°C, 4 menit (1x)	

Elektroforesis

Hasil amplifikasi kemudian di elektroforesis dengan menggunakan gel agarosa 2% dengan cara menimbang agarosa 0,8 gr bubuk agarose ke dalam 40 ml larutan bufer TBE. Larutan agarosa tersebut kemudian dididihkan di dalam mikrowave hingga larut sempurna. Selanjutnya disiapkan baki gel agarosa, dan dipasang sisir elektroforesis di salah satu ujung baki gel agarosa dengan posisi hampir menyentuh dasar baki. Larutan agaroses yang telah dididihkan, kemudian ditambahkan 1 µl etidium bromid (PERINGATAN KERAS!!, gunakan sarung tangan karena bersifat karsinogenik). Kemudian larutan agarosa dihomogenkan sebentar, setelah itu dituangkan larutan ke dalam baki gel agarosa, biarkan hingga larutan berubah menjadi gel yang padat. Setelah gel menjadi padat, ambil sisir elektroforesis dengan hati-hati.

Setelah itu baki gel diangkat kemudian dimasukkan ke dalam tangki elektroforesis yang telah diisi dengan larutan bufer TBE 1x (pastikan gel terendam seluruhnya dalam TBE). Selanjutnya dimasukkan masing-masing 10 µl DNA standard dan sampel ke dalam sumuran

gel agarosa dengan menggunakan mikropipet (perlu kehati-hatian hingga sampel tidak keluar dari sumuran gel agarosa).

Tahap selanjutnya proses elektroforesis dengan menghubungkan kabel dari sumber arus ke tangki elektroforesis (kabel yang berwarna hitam untuk kutub negatif, dan kabel berwarna merah untuk kutub positif). kemudian diatur volatase dan waktu running hingga diperoleh angka 100 V dan 45 menit dengan cara menekan tombol yang sesuai pada sumber arus. Kemudian dilakukan running dengan menekan tombol run. Elektroforesis akan berhenti apabila waktu yang ditetapkan sudah habis, yang ditandai oleh adanya bunyi alarm. Kemudian sumber arus dimatikan dan baki gel diangkat dari tangki elektroforesis. Kemudian gel dikeluarkan dan letakkan di atas UV transluminator, kemudian diamati pita-pita DNA yang tervisualisasi.

Pengumpulan data hasil PCR dilihat melalui proses elektroforesis yang diambil dengan menggunakan kamera digital yang akan membentuk pita-pita DNA dan ditentukan pasang basa (bp) dari struktur DNA yang diketahui mengalami resistensi. Hasil tersebut kemudian digambarkan dengan positif dan negatif dalam bentuk tabel pengamatan untuk hasil dari pemeriksaan menggunakan primer TB ataupun hasil dari pemeriksaan primer etambutol kemudian diberikan keterangan resisten dan tidak resisten/sensitif. Penelitian ini adalah penelitian Deskriptif eksploratif dimana tujuannya yaitu menggali secara luas tentang sebab-sebab atau hal-hal yang mempengaruhi terjadinya sesuatu berdasarkan fakta-fakta yang ada di lapangan. Dalam hal ini yang harus digali yaitu bentuk mutasi dari gen emb pada penderita tuberkulosis BTA positif dengan menggunakan teknik analisis molekuler PCR.

Penelitian dilakukan di dua tempat yaitu RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat sebagai tempat pengambilan sampel BTA positif, dan Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB yang terletak di kota Mataram sebagai tempat melakukan pemeriksaan uji molekuler PCR pada sampel BTA positif. Waktu pengumpulan sampel serta penelitian dilakukan di bulan Juni sampai dengan Juli 2019.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa dahak BTA positif yang belum melakukan terapi pengobatan OAT maupun yang telah melakukan terapi pengobatan. Sampel BTA diambil dari RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat. Selanjutnya sampel dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan menggunakan teknik kuota sampling dimana peneliti menetapkan 10 sampel yang dijadikan sampel penelitian. Maka pada saat akan dilakukan penelitian sampel yang akan dikumpulkan harus memenuhi kuota yang diinginkan yaitu 10 sampel. kriteria yang harus dipenuhi yaitu sampel harus sputum BTA positif.

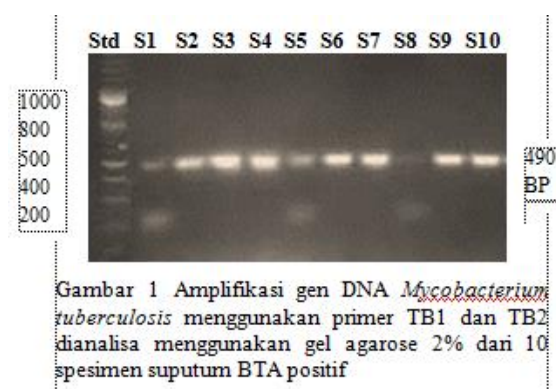
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel sputum BTA positif sebanyak 10 diambil dari RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat. Kemudian sampel tersebut diuji di Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB untuk mengetahui sensitivitas dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap antibiotik etambutol dengan menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pengujian dengan PCR dilakukan dua kali yaitu untuk mengetahui secara spesifik hasil diagnostik Tuberkulosis dengan menggunakan pasangan primer TB1 dan primer TB2. Kemudian untuk mengetahui sensitivitas bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap antibiotik etambutol digunakan pasangan primer EmbF dan EmbR. Hasil tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan TB dan Etambutol dengan Teknik PCR

No	Sampel	Hasil		Keterangan (Sensitif/ Resisten)
		PCR TB (+/-)	PCR Emb (+/-)	
1	S1	+	+	Resisten
2	S2	+	-	Sensitif
3	S3	+	+	Resisten
4	S4	+	-	Sensitif
5	S5	+	-	Sensitif
6	S6	+	-	Sensitif
7	S7	+	-	Sensitif
8	S8	+	-	Sensitif
9	S9	+	-	Sensitif
10	S10	+	-	Sensitif

Berdasarkan tabel 2 menyatakan bahwa hasil PCR dengan menggunakan primer TB1 dan primer TB2 untuk mengetahui hasil positif TB menyatakan bahwa semua sampel positif (gambar 1). Sedangkan hasil PCR menggunakan pasangan primer embF dan embR menunjukkan bahwa dari 10 sampel, terdapat 2 penderita yang positif/resisten terhadap antibiotik etambutol dan 8 sisanya dinyatakan negatif/sensitif terhadap antibiotik etambutol (gambar 2).



Gambar 1 Amplifikasi gen DNA *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan primer TB1 dan TB2 dianalisa menggunakan gel agarose 2% dari 10 spesimen sputum BTA positif



Gambar 2 Amplifikasi gen resisten ethambutol *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan primer embF dan embR dianalisa menggunakan gel agarose 2% dari 10 spesimen sputum BTA positif. Lin 1 Std Standar DNA 1000bp. Lin 1-10 spesimen no. S1 sampai S10.

Pada gambar 1 terlihat pita DNA pada nomor sampel S1 sampai dengan S10 menyatakan bahwa sampel positif menderita Tuberkulosis. Pada gambar 2 terlihat pita DNA pada nomor sampel S1 dan S3 menyatakan bahwa sampel tersebut mengalami resistensi terhadap antibiotik etambutol.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian tentang “Deteksi Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* Terhadap Antibiotik Etambutol dengan Teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR)” yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Instalasi Litbangkes RSUD Provinsi NTB didapatkan hasil bahwa 2 sampel yang resisten etambutol serta 8 yang lainnya masih sensitif. Hasil visualisasi dengan menggunakan UV Transluminator menunjukkan bahwa dua diantaranya menunjukkan pita DNA (gambar 2).

Pada penelitian ini, sampel diambil di RSUD Patut Patuh Patju Kabupaten Lombok Barat dengan kriteria sampel BTA positif. Sampel ini kemudian dianalisa dengan menggunakan teknologi molekuler PCR. PCR merupakan teknik yang diketahui sangat cepat dan efektif dalam menunjang diagnosis khususnya untuk pasien TB yang sedang dalam tahap pengobatan. Sebelum melakukan penelitian menggunakan PCR, sampel yang digunakan harus di ekstraksi terlebih dahulu untuk mendapatkan DNA *template* yang kemudian digunakan dalam proses PCR. Proses selanjutnya yaitu amplifikasi dimana suhu yang digunakan sangat berperan dalam proses penempelan primer. Selanjutnya proses elektroforesis dimana Hasil elektroforesis yang terlihat adalah terbentuknya *band* yang merupakan fragmen DNA hasil amplifikasi dan menunjukkan potongan-potongan jumlah

pasangan biasanya (Klug & Cummings 1994 : 397). Terakhir hasil elektroforesis akan divisualisasikan dengan menggunakan UV transluminator.

Dari total 10 sampel yang dianalisa menggunakan teknologi molekuler PCR, didapatkan hasil bahwa 2 diantaranya diketahui telah resisten terhadap antibiotik etambutol. Hal ini dapat terjadi karena dua hal yaitu penderita mengalami resistensi terhadap obat anti tuberkulosis yang terjadi secara primer dimana penderita belum pernah mendapat pengobatan tetapi telah mengalami resistensi obat akibat tertular oleh strain bakteri yang telah mengalami resistensi. selain itu, proses resistensi obat juga dapat dikarenakan penderita yang telah mendapat pengobatan akan tetapi strain bakteri telah mengalami perubahan. Selain dua hal tersebut, masih banyak lagi penyebab penderita mengalami resistensi obat.

Untuk mengetahui apakah hasil PCR menunjukkan positif atau negatif, maka pada gel yang di letakkan di atas UV transluminator akan memvisualisasikan pita-pita DNA dari sumuran gel yang mengandung DNA positif. Sedangkan pada sumuran gel yang mengandung DNA negatif maka pita-pita DNA tidak akan tervisualisasi. Pada sumuran gel yang tervisualisasi dapat dilihat bahwa semua sampel menunjukkan pita-pita DNA pada sumuran gel yang berisi primer TB1 dan TB2. Sedangkan pada sumuran gel yang berisi primer EmbF dan EmbR menunjukkan pita-pita DNA hanya pada sumuran gel nomor sampel S1, dan S3.

Resistensi ini terjadi dimana antibiotik yang digunakan sudah tidak mampu lagi melawan kuman penyebab penyakit. Hal tersebut dikarenakan pada saat antibiotik diberikan, kuman penyebab penyakit telah mengalami mutasi. Antibiotik etambutol tidak dapat bekerja sendiri, obat ini memerlukan obat yang lain sehingga dapat bekerja secara menyeluruh dalam membunuh kuman. Antibiotik etambutol sendiri bekerja dalam menghambat kinerja enzim *arabinosyl transferase* yaitu suatu enzim yang berperan dalam pembentukan dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas pada dinding sel dan membuat obat-obat yang lain dapat masuk.

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Rinstiswati dan Wijayanti (1999) di Yogyakarta dalam penelitiannya tentang kepekaan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti tuberculosis lini pertama untuk kategori resisten tunggal terhadap antibiotik etambutol mencapai 14,28%. Di kota Mataram, NTB sebelumnya telah dilaporkan oleh Salim, dkk., (2010) dengan menggunakan cairan pleura terhadap 17 sampel dengan menggunakan teknik PCR, didapatkan hasil bahwa telah terjadi resistensi terhadap rifampicin sebanyak 23,53%, etambutol 29,4%, dan isoniazid 35,3%, serta 5 sampel (29,4%) diantaranya diketahui sebagai MDR TB (Multi Drug Resistant). Selanjutnya hasil berbeda dilaporkan oleh Kurniawan, dkk., (2015) menggunakan sputum BTA positif dengan sampel yang berasal dari Lombok Timur didapatkan hasil yaitu tidak ditemukan terjadinya resistensi/sensitif terhadap regimen obat anti tuberculosis yaitu Rifampisin, Etambutol, Isoniazid menggunakan teknik PCR.

Pada penelitian ini, hasil berbeda ditemukan di wilayah Lombok Barat, pola resistensi *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan obat lini pertama dari 10 sampel yang digunakan terdapat 2 sampel (20%) yang mengalami resistensi terhadap antibiotik etambutol. Dimana 8 sampel lainnya (80%) masih sensitif terhadap antibiotik tersebut. Oleh karena itu, wilayah Lombok Barat masih dinyatakan memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap antibiotik etambutol. Perbedaan persentase dari jumlah resistensi dari setiap wilayah menurut Rinstiswati dan Wijayanti (1999) faktor yang menyebabkan perbedaan data persentase tersebut dikarenakan antara lain isolat uji yang berbeda strain, kondisi sosial dan ekonomi pasien, serta dosis dan metode yang digunakan.

Antibiotik etambutol bersifat bakteriostatik, dimana menekan pertumbuhan bakteri resisten INH dan streptomisin dengan menghambat sintesis protein dan DNA serta menghambat transfer asam mikolat lewat dinding sel. Penggunaan tunggal dari antibiotik etambutol dapat menimbulkan resistensi yang tinggi (Rinstiswati dan Wijayanti, 1999).

Resistensi terhadap obat anti tuberculosis (OAT) ada 3 macam yaitu (1)

mutan yang resisten, di dalam setiap populasi bakteri tuberculosis akan ada bakteri dalam jumlah yang kecil akan mengalami resistensi secara alami. Namun jika hanya satu jenis obat yang diberikan, bakteri TB yang sensitif akan dibasmi, tetapi bakteri-bakteri yang resisten akan berkembangbiak. Itulah mengapa tidak disarankan untuk memberikan pengobatan dengan obat tunggal (monoterapi); (2) resistensi sekunder/resistensi yang diperoleh, hal ini dapat terjadi karena pengobatan tidak benar, pemberian 2 macam obat dimana salah satu obat sudah resisten, pasien gagal minum obat secara benar; (3) resistensi primer, terjadi apabila seseorang ketularan oleh orang yang memiliki bakteri TB dengan resistensi yang diperoleh terhadap satu obat atau lebih (Crofton J dkk., 2002).

4. KESIMPULAN

Ditemukan resistensi terhadap antibiotik etambutol dari 10 sampel, 2 diantaranya telah mengalami resistensi dan 8 lainnya dinyatakan masih sensitive antibiotik etambutol. Hal tersebut membuktikan bahwa prevalensi *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap antibiotik etambutol masih ada di wilayah Lombok Barat sebesar 20% dari 10 sampel yang diperiksa.

5. REFERENSI

- Asri, Sri Dhuny A., 2014. *Masalah Tuberculosis Resisten Obat*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah : Jakarta.
- Crofton S.J., Horne N., & Miller F. 2002., *Tuberculosis Klinis*, Widya Medika: Jakarta.
- [Depkes] Departemen kesehatan., 2011. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberculosis*. Kementerian Kesehatan RI : Jakarta
- [Depkes] Departemen kesehatan., 2010. *Profil Kesehatan Indonesia*. Kementrian Kesehatan RI : Jakarta.
- [Depkes] Departemen kesehatan., 2009. *Profil Kesehatan Indonesia*. Kementrian Kesehatan RI : Jakarta.

- [Dikes] Dinas Kesehatan NTB., 2015. Profil Kesehatan Provinsi NTB. Kementerian Kesehatan RI : NTB.
- Diarti, M, Wiwin., Ariani, P., Jiwintarum, Y., *Resistensi Primer First-line Oral Agents Isoniazid (INH) pada penderita TB Paru BTA (+) dengan tujuan gen katG menggunakan Nested PCR*. Poltekkes Mataram : NTB.
- Klug, W. S. & M. R. Cummings. 1994. *Concepts of genetics*. 4th ed. Prentice Hall, Englewood cliffs. Hal. 397.
- Kurniawan, E., Diarti, M, W., Pristianingrum, S., 2015. *Analisis Molekuler MDR TB Dengan Teknik Sekuensing dari Sampel Dahak Suspek TB Di Nusa Tenggara Barat*. Vol. 9. No. Jurnal Kesehatan Prima : Mataram, NTB.
- Mustchler, E. 1991. *Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi*. Edisi 5. Institut Teknologi Bandung : Bandung. Halaman 664-669.
- Purwanti, Ratna Dewi., Aang Hanafiah Ws., & Nanny Kartini Oekar., 2013. *Uji Resistensi Mycobacterium tuberculosis terhadap kombinasi Isoniazid dan Etambutol dengan Teknik Nuklir*. Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science and Technology : Vol II.
- Rintiswati, N., & Y. Wijayanti., 1999. *Kepekaan Mycobacterium tuberculosis Terhadap Obat Anti Tuberculosis*. FK UGM : Yogyakarta.
- Salim S.T, Haris W, Zainul M. 2010. *Penelitian Pola Kepekan Bakteri Mycobacterium Tuberculosis Terhadap Obat Anti Tuberculosis Menggunakan Teknik PCR*. Jurnal Kedokteran Mataram, Nomor 6 Juni 2010.
- Zhang, Zhijian., Yufeng, W., Pang, Y., Kam, K, M., 2014. *Ethambutol Resistance As Determined By Broth Dilution Method Correlates Better Than Sequencing Results With embB Mutations In Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates*. Journal Of Clinical Microbiology. 638-641.