

## **Profil Gen *Nat2* Pasien dengan Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Menggunakan Metode PCR-RFLP**

**Anggi Pebrianti Pasaribu<sup>1\*</sup>, Wahyu Hendrarti<sup>1</sup>, Andi Zulkifli AS<sup>1</sup>, Akbar Awaluddin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Makassar 90245*

*E-mail: anggipebriantipasaribu@gmail.com*

### **Abstrak**

*Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan pada utamanya diberikan Isoniazid (INH), obat ini dimetabolisme oleh N-asetiltransferase 2 (*Nat2*) terutama pada fase II. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui profil dari gen *Nat2* pada penderita tuberkulosis yang mengkonsumsi obat anti tuberkulosis dengan menggunakan PCR-RFLP. Penelitian ini menggunakan sampel darah pasien tuberkulosis yang diterapi INH, kemudian dilakukan ekstraksi DNA dan PCR dengan primer P1 dan P2. Penentuan profil gen *Nat2* berdasarkan hasil visualisasi elektroforesis produk DNA amplifikasi PCR dan RFLP menggunakan enzim restriksi *FokI*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 30 sampel penderita TB terdapat 22 sampel yang dapat teramplifikasi gen *Nat2* dan 8 sampel yang tidak teramplifikasi oleh gen *Nat2* yang berasal dari sampel DBS. Frekuensi alel C282T pada sampel penelitian ini diperoleh alel CT sebanyak 10, dan CC sebanyak 12 sedangkan untuk alel TT tidak ada. Frekuensi alel CC dan CT berhubungan dengan fenotipe asetilator cepat terhadap isoniazid.*

**Kata kunci:** *alel C282T; gen *Nat2*; tuberkulosis*

### **PENDAHULUAN**

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan merupakan salah satu dari 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia (Mathofani, dkk., 2019). Pada tahun 2019, diperkirakan sekitar 1.4 juta orang meninggal karena penyakit tuberkulosis. Indonesia berada pada peringkat ke-2 dengan penderita tuberkulosis tertinggi di dunia setelah India (WHO, 2020). Pada tahun 2020, jumlah kasus tuberkulosis yang ditemukan adalah 351,936 kasus, menurun bila dibandingkan semua kasus tuberkulosis yang ditemukan pada tahun 2019 yaitu sebesar 568,987 kasus (Profil Kesehatan Indonesia, 2020). Kasus penyakit tuberkulosis

merupakan penyakit infeksi kronis menular yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat bukan hanya di Indonesia melainkan di seluruh di dunia. Prevelensi kasus penderita tuberkulosis di Kota Makassar masih diatas 30%. Oleh sebab itu, penanganan kasus tuberkulosis di Kota Makassar layak mendapat perhatian (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2015).

Ketidakpatuhan dalam mengkonsumsi obat anti tuberkulosis dapat menyebabkan terjadinya resistensi (Imam & Siregar, 2014). Beberapa faktor yang dapat memicu timbulnya kejadian tuberkulosis yaitu lingkungan, jenis kelamin, umur, pengetahuan serta sikap terhadap pencegahan tuberkulosis juga mempengaruhi terjadinya penyakit (Budi, dkk., 2018). Infeksi kuman tuberkulosis akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik reink dahak orang yang terinfeksi tuberkulosis (Pangaribuan, dkk., 2020). Efek samping yang di timbulkan selama mengkonsumsi obat anti tuberkulosis seperti nyeri sendi, mual, gatal-gatal, kurang nafsu makan, pusing, kesemutan, muntah, sakit perut, gangguan penglihatan, sakit kepala, dan gangguan pendengaran (Nurhikma, dkk., 2018). Pemberian pengobatan anti tuberkulosis juga menyebabkan hepatitis yang diinduksi oleh obat anti tuberkulosis (Headriawan, dkk., 2021).

Terapi obat anti tuberkulosis berlangsung dalam dua tahap yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan (Pratiwi, dkk., 2018). Fase intensif merupakan fase awal yang berlangsung selama dua bulan pada masa pengobatan (Headriawan, dkk., 2021). Jenis obat anti tuberkulosis pada tahap intensif berupa isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid (Paru, dkk., 2020). Fase lanjutan merupakan fase yang berlangsung selama empat bulan. Jenis obat anti tuberkulosis pada fase lanjutan berupa isoniazid dan rifampisin (Kartikasari, dkk., 2021). Pemberian obat isoniazid akan dimetabolisme di dalam hati, sehingga proses tersebut diyakini sebagai akibat dari timbulnya hepatotoksitas (Pratiwi, dkk., 2018). Hepatotoksitas merupakan kerusakan hati akibat penggunaan obat (Juliarta, dkk., 2018).

Isoniazid (INH) merupakan salah satu obat antimikroba yang paling efektif (Res, dkk., 2016). Enzim yang berfungsi untuk memetabolisir obat anti tuberkulosis Isoniazid (INH) yaitu N-asetil transferase 2 (Nat2). Enzim ini dikode oleh gen Nat2, menghasilkan tiga fenotipe yaitu asetilator cepat, menengah dan lambat (Pramono, dkk., 2017; Headriawan, dkk., 2021 dan Yuliwulandari, 2021). Asetilator N-asetil transferase 2 (Nat2) yang cepat dapat beresiko terjadinya gagal pengobatan dikarenakan metabolisme isoniazid (INH) yang cepat, namun jika asetilator N-asetil transferase 2 (Nat2) yang lambat dapat meningkatkan kadar plasma obat anti tuberkulosis sebagai akibat dari Isoniazid (INH) yang bersirkulasi tinggi yang dapat menyebabkan hepatotoksitas atau kerusakan hati (Headriawan, dkk., 2021). Polimorfisme nukleotida tunggal C282T yang dikodekan oleh gen N-asetil transferase 2 (Nat2) merupakan asetilator lambat yang dilaporkan sebagai faktor resiko terjadinya kerusakan hati oleh obat anti tuberkulosis dan masih kontroversial (Pramono, dkk., 2017).

Latar belakang yang diuraikan di atas menyatakan bahwa persentasi pada gen N-asetil transferase 2 (Nat2) berperan dalam memetabolisir obat anti tuberkulosis, maka akan dilakukan penelitian profil C282T pada gen N-asetil transferase 2 (Nat2) di Kota Makassar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil dari gen Nat2 pada penderita tuberkulosis yang mengkonsumsi obat anti tuberkulosis dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polimorfism* (PCR-RFLP).

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang akan digunakan autoklaf (Hirayama<sup>®</sup>), botol scotch, *gel doc*, inkubator (Memmert<sup>®</sup>), *Laminary Air Flow* (Faster<sup>®</sup>), *microwave* (Panasonic<sup>®</sup>), mikropipet, mesin PCR (Biorad<sup>®</sup>), elektroforesis, power suply, sentrifuge 1.5 mL, dan vortex (Thermolyne<sup>®</sup>).

Bahan yang akan digunakan akuabides, agarosa LE, *gSYNC DNA Extraction kit* (geneaid), enzim PCR MyTaq<sup>™</sup> Mix (Bioline<sup>®</sup>), etanol absolute, etidium bromida (EtBr), *hyperladder* 100 bp (Promega<sup>®</sup>), sampel darah tuberkulosis, tip (100 µl, 20 µl, 10 µl), *nuclease free water*, *buffer W1*, *wash buffer*, *elution buffer*, *buffer Tris Borat EDTA* (buffer TBE), *primer P1* (5'-GTCACACGAGGAAATCAAATGC-3'), dan *primer P2* (5'-GTTTTCTAGCATGAATCACTCTGC-3').

### **Pengambilan Sampel**

Sampel yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu sampel darah kapiler pada pasien tuberkulosis dengan pemberian obat anti tuberkulosis. Sebanyak 43 jumlah populasi penderita TB dengan pemberian obat anti tuberkulosis di BBKPM Makassar sebanyak 30 populasi diambil sebagai sampel dalam penelitian dengan menggunakan metode *Dried Blood Spot* (DBS) dan sebanyak 0,5 mL dan darah kapiler di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar.

### **Ekstraksi DNA**

Ekstraksi DNA dilakukan dengan mengikuti protokol ekstraksi yang terdapat dalam *gSYNC DNA Kit* (geneaid). Tahap awal, dimasukkan 200 µl darah kedalam tabung mikrosentrifugasi 1.5 ml. Selanjutnya Tahapan proses lisis dilakukan dengan menambahkan 200 µl buffer GSB, dicampur dengan pipet, lalu dihomogenkan dengan vortex mixer selama 10 detik dan diinkubasi pada suhu 60°C selama 10 menit. Selanjutnya campuran ditambahkan 200 µl etanol absolute dan di homogenkan dengan vortex mixer selama 10 detik. Selanjutnya semua cairan campuran dipindahkan ke GD column, kemudian disentrifugasi selama 1 menit pada 16,000 rcf. Selanjutnya buang lysat pada tabung pengumpul, dan masukkan 400 µl buffer W1 dan disentrifugasi selama 1 menit pada 16,000 rcf. Dibuang lysat pada tabung pengumpul kemudian tambahkan 600 µl wash buffer, disentrifugasi selama 1 menit pada 16,000 rcf. Dibuang lysat kembali pada tabung pengumpul, dan lakukan sentrifugasi kembali selama 3 menit pada 16,000 rcf. Ganti tabung pengumpul dengan tabung mikrosentrifugasi 1.5 mL dan ditambahkan 100 µl elution buffer pada GD column, kemudian diamkan selama 3 menit agar terserap sempurna kemudian disentrifugasi selama 1 menit pada 16,000 rcf. Selanjutnya eluent DNA yang telah dimurnikan siap untuk di RT-PCR.

### **Amplifikasi gen Nat2**

Komposisi PCR mix yang akan digunakan yaitu enzim PCR MyTaq<sup>™</sup> Mix 12.5 µl, primer F 10 uM 1 µl, primer R 10 uM 1 µl, produk DNA 5 µl, dan nuclease free water 5.5 µl dengan volume total 25 µl. Kondisi PCR yang digunakan diatur dengan penentuan *denaturasi* awal pada suhu 95°C selama 1 menit, *denaturasi* pada suhu 95°C selama 10 detik, *annealing* pada suhu 55°C selama 10 detik, *extension* pada suhu 72°C selama 20 detik sebanyak 35 siklus. Kemudian diakhiri dengan *final extension* pada suhu 72°C selama 1 menit dan didinginkan beberapa menit pada suhu 4°C.

### **Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis**

Gel agarosa 2% dibuat dengan mencampurkan 2 g serbuk agarosa LE ke dalam 100 ml TBE buffer di erlenmeyer kemudian dipanaskan ke dalam microwave selama 2 menit hingga mendidih. Campuran tersebut lalu ditambahkan 4 µl ethidium bromida. Cairan gel lalu didinginkan di suhu

kamar. Setelah agak dingin, cairan gel dituang ke cetakan gel elektroforesis dan digunakan 11 sumur yang terdiri dari 1 sumur marker dan 10 sumur hasil amplifikasi DNA. Masing-masing 8 µl hasil amplifikasi dimasukkan ke dalam sumur gel agarosa 2% yang terendam dalam tangki yang berisi TBE Buffer. Selanjutnya, elektroforesis dijalankan selama 40 menit dengan tegangan konstan 100 volt. Setelah 40 menit elektroforesis dihentikan dan gel diangkat untuk diamati pada mesin gel doc, Hasil positif jika terdapat pita DNA yang sejajar dengan marker 1211 (Irianto, 2017).

#### **RFLP dengan FokI**

Pada tahapan ini produk PCR hasil amplifikasi gen *Nat2* sebesar 1211 bp dilakukan pemotongan pita DNA dengan menggunakan enzim restriksi FokI (GGATG(N)↓) pada suhu 37°C selama 1 jam dan selanjutnya dilakukan elektroforesis untuk melihat pola pita hasil pemotongannya. Sehingga nantinya akan diperoleh 3 genotipe, yaitu, CC (429, 337, 288, 122, 35), CT (766, 429, 337, 288, 122, 35), dan TT (766, 288, 122, 35).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

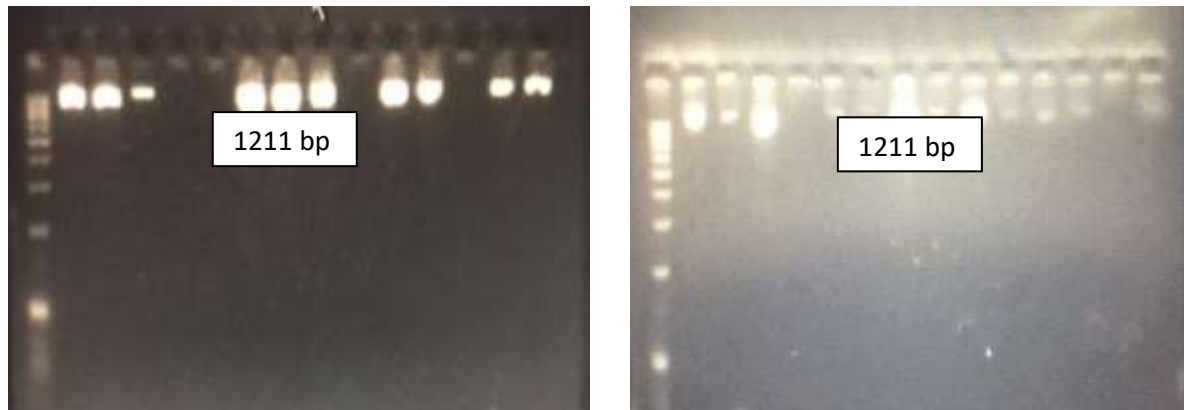
Pada penelitian ini menggunakan 30 sampel yang berasal dari darah kapiler pada ujung jari yang diambil dengan menggunakan jarum lancet dan selanjutnya ditetaskan pada kertas saring untuk *dry blood spot* dan ditampung kedalam tabung EDTA mini sebanyak 5-10 tetes. Pada proses pengambilan sampel tidak semua sampel yang dikumpulkan terdiri dari 2 perlakuan diatas, namun pada beberapa sampel hanya dapat diambil sampelnya dengan metode DBS. Sampel yang terkumpul selanjutnya disimpan pada suhu -20°C sebelum dilakukan ekstraksi DNA.

Proses ekstraksi DNA pada penelitian ini menggunakan metode gSync Genomic Extraction Kit, dimana untuk sampel yang diekstraksi diprioritaskan pada sampel yang disimpan dalam tabung EDTA karena jumlahnya lebih banyak, sedangkan pada sampel DBS dilakukan ekstraksi apabila tidak terdapat sampel yang terkumpul pada tabung EDTA. Proses ekstraksi DNA terdiri atas 4 tahapan utama yaitu lisis sel, presipitasi DNA, pencucian dan elusi DNA. Volume total dari hasil ekstraksi pada setiap sampel adalah 100 uL, untuk selanjutnya akan dilakukan uji PCR. Proses PCR untuk mengidentifikasi genotipe pada gen *Nat2* pada penelitian ini menggunakan sekuens primer P1 dan P2 (Anitha & Banerjee, 2003). Pada proses amplifikasi DNA, semua tahapan perlu diperhatikan termasuk jumlah siklus dan enzim PCR yang digunakan. Namun hal yang perlu dipertimbangkan dengan baik yaitu suhu *annealing*. Tahap ini salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan amplifikasi DNA karena pada tahap ini proses penempelan primer pada utas DNA yang sudah terbuka memerlukan suhu yang optimal. Jika suhu terlalu tinggi akan menyebabkan gagalnya amplifikasi karena tidak terjadi penempelan primer sebaliknya jika suhu terlalu rendah menyebabkan primer menempel pada sisi lain genom akibatnya DNA yang terbentuk memiliki spesifitas rendah (Ludyasari, 2014). Suhu *annealing* dapat dihitung berdasarkan nilai melting temperature (<http://insilico.ehu.es/tm.php?formula=basic>):

$$(T_m) = 64,9 + \frac{41 ((\text{Jumlah G+C}) - 16,4)}{(\text{Jumlah A + T + G + C})}$$

Proses perhitungan menghasilkan nilai suhu *annealing* 55.5°C. Produk hasil amplifikasi gen *Nat2* berupa pita (*band*) berukuran 1211 bp, selanjutnya dilakukan elektroforesis DNA selama 1 jam pada 100 V dan diamati diatas lampu UV untuk melihat pendaran DNA hasil amplifikasi. Hasil visualisasi produk PCR setelah elektroforesis menunjukkan adanya pita DNA pada sampel yang

berhasil diamplifikasi, tetapi tidak semua sampel tersebut menunjukkan pita DNA dengan ketebalan yang sama. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan konsentrasi DNA hasil ekstraksi di dalam *template* yang digunakan untuk PCR dan perbedaan konsentrasi DNA yang berhasil teramplifikasi (Sambrook & Russel, 2001). Hasil amplifikasi DNA gen *Nat2* pada 30 sampel yang menunjukkan adanya ditandai dengan adanya pita DNA pada ukuran 1211 bp yang divisualisasi menggunakan elektroforesis pada gel agarosa 2% dengan menggunakan ladder 100 bp (Gambar 1).

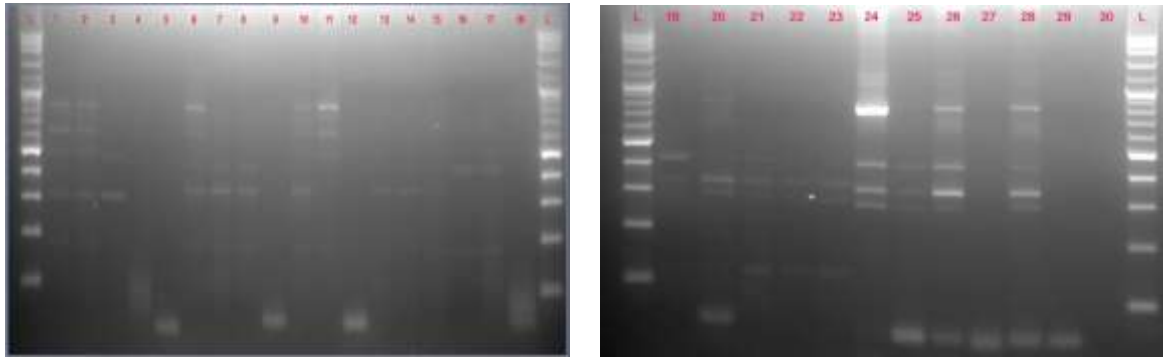


**Gambar 1.** Hasil Visualisasi Gel Agarosa dari Produk Amplifikasi Primer Spesifik Gen *Nat2* pada Ukuran 1211 bp. Hasil Visualisasi Pada Line 1 (Ladder 100 bp).

Visualisasi elektroforesis dari 30 sampel menunjukkan hasil yang bervariasi. Ada 22 sampel yaitu 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 dan 28 yang menunjukkan pita DNA pada ukuran 1211 bp sesuai dengan rekomendasi (Anitha & Banerjee, 2003). Sedangkan pada sampel 4, 5, 9, 12, 18, 27, 29 dan 30 (8 sampel) tidak terdapat pita DNA pada ukuran 1211 bp. Keberhasilan hasil amplifikasi ditunjukkan oleh munculnya pita yang jelas dan tebal pada hasil visualisasi elektroforesis gel agarose 2% dengan panjang 1211 bp menunjukkan bahwa konsentrasi DNA sangat baik. Pita jelas dan tebal mengindikasikan konsentrasi hasil isolasi DNA yang dihasilkan tinggi sedangkan pita yang tipis mengindikasikan konsentrasi DNA yang dihasilkan kecil. Ada beberapa hal yang mempengaruhi hal ini, yang salah satunya mungkin disebabkan oleh jenis sampel yang digunakan, dimana pada hasil tersebut rata-rata sampel yang berasal dari DBS tidak menunjukkan hasil amplifikasi ini kemungkinan disebabkan karena jumlah sel yang terdapat pada DBS jauh lebih sedikit jika dibandingkan dengan jumlah sel yang terkumpul pada tabung EDTA. Selanjutnya produk PCR hasil amplifikasi tersebut dilanjutkan untuk proses RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) untuk menentukan genotipnya.

Proses RFLP gen *Nat2* menggunakan metode Restricted Fragment Length Polymorphisms (RFLP) yaitu suatu metode identifikasi keragaman DNA menggunakan enzim restriksi (enzim pemotong). Enzim restriksi mengenali urutan basa spesifik yang disebut sekuens, rekognisi, dan setiap enzim memotong DNA pada situs pemotongan. Enzim restriksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim FokI dengan daerah pemotongan (GGATG(N) $\downarrow$ ). Apabila enzim restriksi ditambahkan ke DNA, DNA tersebut dipotong menjadi fragmen/potongan DNA. Jika campuran fragmen tersebut ditempatkan pada salah satu bagian ujung gel dan dilakukan elektroforesis, fragmen tersebut

bermigrasi sepanjang gel tersebut pada tingkat yang proporsional terbalik dengan logaritma beratnya. Dalam jangka waktu yang diberikan setelah aliran listrik pertama kali dinyatakan, terdapat banyak pita fragmen DNA yang berbeda ukuran di dalam campuran asli tersebut di atas. Posisi dari setiap pita tersebut menunjukkan ukuran setiap fragmen.



**Gambar 2.** Hasil Visualisasi Gel Agarosa RFLP Menggunakan Enzim Restriksi FokI.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya variasi genotip pada gen *Nat2* pada sampel yang dianalisis dalam penelitian ini (Gambar 2). Dari 22 sampel hasil visualisasi alel C282T menggunakan enzim restriksi FokI menunjukkan adanya alel gen *Nat2* CT dan CC pada sampel yaitu perempuan jumlah CT sebanyak 4 dan CC sebanyak 4, sedangkan pada laki-laki jumlah CT 6 dan CC sebanyak 8. Beberapa hasil penelitian menunjukkan beberapa variasi genotip yaitu pada posisi basa CC (429, 337, 288, 122, 35), dan CT (766, 429, 337, 288, 122, 35). Analisis genotype C282T mengungkapkan bahwa jumlah CT sebanyak 10, dan CC sebanyak 12. Hal ini merujuk pada penelitian Adole *et al.*, (2016), menunjukkan frekuensi genotipe C282T pada alel CC dan CT menunjukkan asetilator cepat dan alel TT menunjukkan asetilator lambat. Pasien dengan genotype asetilator cepat berpotensi menyebabkan INH cepat dimetabolisme sehingga kadarnya tidak mencapai jendela terapinya. Hal ini berpotensi menyebabkan kegagalan terapi atau bahkan terjadi resistensi dari obat utama untuk pengobatan TB ini (Headriawan, dkk., 2021).

## KESIMPULAN

Adapun kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini:

1. Sampel penderita TB dari 30 terdapat 22 sampel yang dapat teramplifikasi gen *Nat2* dan 8 sampel yang tidak teramplifikasi oleh gen *Nat2* yang berasal dari sampel *Dried Blood Spot* (DBS)
2. Frekuensi alel C282T pada perempuan diperoleh alel CT dan CC masing-masing sebanyak 4 serta pada laki-laki alel CT sebanyak 6 dan alel CC sebanyak 8 sedangkan untuk alel TT tidak ada.
3. Frekuensi alel CC dan CT berhubungan dengan fenotipe asetilator cepat terhadap isoniazid.

## DAFTAR PUSTAKA

Adole, P. S., Kharbanda, P. S., and Sharma, S., 2016. *N-acetyltransferase 2 (NAT2) Gene Polymorphism as a Predisposing Factor for Phenytoin Intoxication in Tuberculous Meningitis or Tuberculoma Patients Having Seizures - A Pilot Study*. *Indian J Med Res*: 581-590.

doi:10.4103/0971-5916.187106.

- Anitha, A., and Banerjee, M. 2003, Arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism in the ethnic populations of South India. *International Journal of Molecular Medicine*, 11(1): 125–131. <https://doi.org/10.3892/ijmm.11.1.125>.
- Budi, I. S., Ardillah, Y., Sari, I. P., dan Septiawati, D. 2018, *Analisis Faktor Risiko Kejadian penyakit Tuberculosis Bagi Masyarakat Daerah Kumuh Kota Palembang*, 17(2): 87–94.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. 2015. *Profil Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan Tahun 2015*. Makassar : Dinkes Provinsi Sulawesi Selatan.
- Headriawan, A., Maskoen, A. M., Nataprawira, H. M., dan Pelajaran, M. 2021, *Gen NAT2 rs1041983 Berhubungan dengan Hepatotoksisitas yang Diinduksi Obat Anti Tuberculosis Pada Tuberculosis Anak di Bandung , Indonesia*. 297–303.
- Imam, M., dan Siregar, T. 2014, *Mekanisme Resistensi Isoniazid & Mutasi Gen KatG Ser315Thr ( G944C ) Mycobacterium tuberculosis Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid*.
- Irianto, K., 2017, *Biologi Molekuler*, Alfabeta: Bandung.
- Juliarta, I. G., Mulyantari, N. K., Putu, I. W., dan Yasa, S. 2018, *Gambaran Hepatotoksisitas ( ALT / AST ) Penggunaan Obat Anti Tuberculosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberculosis Paru Rawat Inap di RSUP Sangalah Denpasar Tahun 2014 Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana SMF Pat*, 7(10).
- Kartikasari, W., Putra, O. N., Hardiyono, H., and Faizah, A. K. 2021, *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Dan Lanjutan Pada Pasien TB Paru Kategori I The Correlation Between Acid Fast Bacilli Of The Intensive And Continuation Phase In Pulmonary Tuberculosis Patients Category I*, 7(1): 81–88.
- Ludyasari, A. 2014. *Pengaruh Suhu Annealing Pada Program PCR Terhadap Keberhasilan Amplifikasi DNA Udang Jari (Metapenaeus elegans De Mau, 1907) Laguna Segara Anakan Cilacap, Jawa Tengah*. <http://etheses.uin-malang.ac.id/id/eprint/2540>.
- Mathofani, P. E., Febriyanti, R., Studi, P., Masyarakat, K., dan Faletahan, U. 2019, *Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Tuberculosis ( TB ) Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Serang Kota Tahun 2019 The Factors Associated With The Incidence Of Pulmonary Tuberculosis In The Working Area Of Serang City Health Center 2019*, 12: 1–10.
- Nurhikma, E., Bina, P., Kendari, H., dan Farmasi, P. D. 2018, *Efek Samping Obat Anti Tuberculosis ( OAT ) DAN Penangannya Pada Pasien Tuberculosis ( TB )*, 4(1): 67–73.
- Pangaribuan, L., Perwitasari, D., Tejayanti, T., dan Lolong, D. B. 2020, *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Tuberculosis Pada Umur 15 Tahun ke atas di Indonesia ( Analisis Data Survei Prevalensi Tuberculosis ( SPTB ) di Indonesia 2013-2014 ) Factors In fluencing Pulmonary Tuberculosis Occurrence of 15 Years Old or Above*. 22.
- Paru, T., Lombok, K., Tahun, B., Qiyaam, N., Furqani, N., dan Junia, D. 2020, *Evaluasi Penggunaan Obat Antituberculosis ( OAT ) Pada Pasien*, 1(1).
- Pramono, A. A., Penggoam, S., Sahiratmadja, E., Utami, N. V., Achmad, T. H., Panigoro, R., et al. 2017, *Status Asetilator Gen NAT2 pada Pasien Tuberculosis dan Tuberculosis dengan Diabetes Melitus di Kupang , Nusa Tenggara Timur NAT2 Gene Acetylator Status of Tuberculosis and Tuberculosis with Diabetes Mellitus Patients in Kupang , Nusa Tenggara Timur*, 49(1): 61–66.
- Pratiwi, E. P., Rohmawaty, E., dan Kulsum, I. D. 2018, *Efek Samping Obat Antituberculosis Kategori I dan II Pasien Tuberculosis Paru Dewasa di Rumah Sakit Hasan Sadikin Adverse Reactions of Category I and II Regimens of Anti-tuberculosis Drugs among Adult Pulmonary Tuberculosis Patients in Hasan Sadikin Gener*. 7(4): 1–8. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.4.252>
- Profil Kesehatan Indonesia. 2020. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Res, I. J. M., Adol, P. S., Kharbanda, P. S., dan Sharma, S. 2016, *N-asetiltransferase 2 (NAT2) polimorfisme gen sebagai faktor predisposisi keracunan fenitoin pada meningitis tuberkulosis atau pasien tuberkulosis yang mengalami kejang - Studi percontohan. 2.* <https://doi.org/10.4103/0971-5916.87106>.
- Sambrook, J., and Russel. 2001. *Molecular Cloning-A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York
- WHO. 2020. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization.
- Yuliwulandari, R. 2021, *Karakterisasi Genetik dari nVarian -acetyltransferase 2 pada TB Resisten Multiobat didapat di Indonesia. 22: 157–163.*