

SYSTEMATIC REVIEW TENTANG DISTRIBUSI *M. TUBERCULOSI* GENOTIP BEIJING PADA PASIEN TUBERCULOSIS PARU

Yedial Dwi Putra¹, Yadi², Krispinus Duma³

¹*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

²*Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

³*Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

Email : yedial10@yahoo.com

Dikirim : 24 Juni 2021
Diterima : 27 Agustus 2021
Diterbitkan : 30 September 2021

ABSTRACT

Tuberculosis or TB is an infectious disease caused by the bacteria Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis is still a public health problem that poses a global challenge. TB itself has many genotypes that are genetically important, including Haarlem, W / Beijing, Latino-American and Mediterranean (LAM), Central Asian (CAS) and East-African-Indian (EAI). Among the genotypes above, Beijing is the genotype that is responsible for the occurrence of the TB epidemic. Mycobacterium tuberculosis genotype Beijing was first discovered in China and is a country with one of the largest distribution of the Beijing genotype in the world. This Systematic review aims to determine the distribution of the Beijing genotype Mycobacterium tuberculosis and to look for associations with age and drug resistance. This systematic review is carried out by searching studies on a database or search engine that can be searched on Google Scholar, Pubmed, or Research Gate, in Indonesian and English. The search results were obtained as many as 75 studies and the remaining 30 studies met the inclusion criteria. The results of the search show that the highest distribution of Mycobacterium tuberculosis genotype in Beijing is in Asia, with China as the country with the most sufferers followed by Southeast Asian countries such as Vietnam. The results of studies that discuss the relationship with age 50% show a significance, the relationship with drug resistance shows no significance from studies that discuss drug resistance. It was concluded that the distribution of the Beijing genotype Mycobacterium tuberculosis had 23.7% of patients with the highest distribution in the Asian continent, mostly in patients of productive age and more at risk for drug resistance due to mutations.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis genotype Beijing, age, drug resistan

PENDAHULUAN

Tuberkulosis atau TB adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kelompok bakteri yang tergolong kedalam *Mycobacterium tuberculosis kompleks*. *Mycobacterium tuberculosis kompleks* antara lain: *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. surricattae*, dan *M. mungi* (Sinha *et al.*, 2016). Tuberkulosis ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi tantangan global (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) . Tuberkulosis (TB) pada bersamaan adalah penyakit akut serta kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis kompleks* yang menyerang paru-paru dan organ ekstra paru. Penyakit ini menyebar melalui satu individu ke individu yang lain melalui sistem pernapasan (Syahridha *et al.*, 2019).

Mycobacterium tuberculosis sendiri memiliki banyak genotip secara genetik yang penting antara lain *Haarlem*, *W/Beijing*, *Latino-American* dan *Mediterranean* (LAM), *Central Asian* (CAS) dan *East-African-Indian* (EAI). (Toungousova *et al.*, 2006). Diantara genotip-genotip di atas, genotip Beijing merupakan genotip yang bertanggung jawab atas terjadinya epidemik TB. Soolingen (2001) adalah kelompok yang pertama kali mengidentifikasi genotip Beijing ini di China. Parwati *et al.* (2009) mengutip bahwa genotip Beijing sangat berbahaya dibandingkan dengan *M. tuberculosis* lainnya karena memiliki karakteristik patogen yang lebih virulen (hipervirulensi) dan memiliki kapasitas tinggi untuk bisa tahan dari pengobatan anti-TB walaupun tidak ditemukan adanya resistensi obat. Dengan perkembangan jaman epidemiologi molekuler telah membantu mengungkapkan asal mula evolusi dan filogenetik dari *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing merupakan genotip paling banyak dan endemik di Asia Timur dan Asia Tenggara, Afrika Selatan. Berbagai macam genotip dari *M. tuberculosis* sudah tersebar meluas ke seluruh dunia, tapi genotip Beijing ini yang memiliki populasi terbesar (Glynn *et al.*, 2002).

Di Indonesia telah ditemukan genotip Beijing ini, penelitian dari Lisdawati, Puspandari, & Parwati (2010) menunjukkan bahwa daerah Palembang dan Lampung, memiliki angka kejadian 31,48%; Serang, Jakarta, Bandung, Surabaya 28,83%;

Banjarmasin dan Pontianak 16,18%; dan Makassar 25,93%. Menurut jenis kelamin distribusi dari varian Beijing dengan laki-laki 24,2% dan perempuan 15,3%. Tetapi belum ada penelitian yang meneliti tentang varian Beijing ini di Kalimantan Timur terutama pada daerah Samarinda. Maka, dari uraian di atas peneliti ingin melakukan penelitian mengenai Distribusi *M. tuberculosis* genotip Beijing pada Pasien Tuberkulosis Paru. Peneliti tidak dapat melakukan dan melanjutkan penelitian lapangan secara langsung karena adanya pandemic *Covid-19* yang terjadi pada awal bulan Maret 2020 sampai sekarang yaitu bulan Juni 2021 sehingga peneliti tidak dapat melakukan pengambilan data langsung. Berdasarkan keterbatasan tersebut maka peneliti tetap melanjutkan penelitian dengan mengganti penelitian menjadi penelitian *Systematic Review* mengenai distribusi *M. tuberculosis* genotip Beijing pada pasien TB paru. *Systematic review* adalah suatu metode penelitian dimana dilakukannya identifikasi, evaluasi dan interpretasi terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian yang dilihat dari hasil-hasil penelitian yang relevan (Kitchenham, 2004). Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan atau pertimbangan dalam melakukan penelitian tentang *M. tuberculosis* genotip Beijing pada masa mendatang.

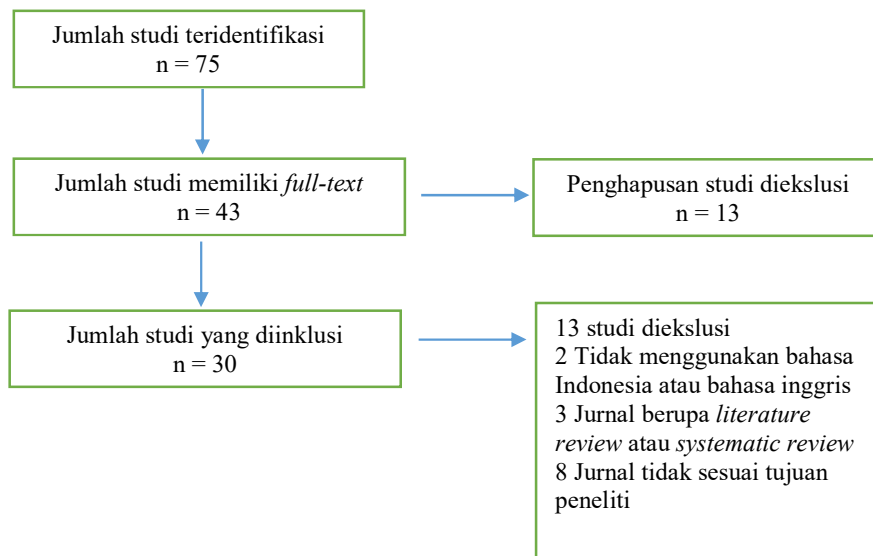
METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan *Systematic Review*. Metode ini dilakukan untuk mengumpulkan, mengevaluasi secara kritis, mengintegrasikan dan menyajikan temuan dari berbagai studi penelitian pada pertanyaan penelitian atau topik yang menarik. (Nursalam, 2020). Dimana cara terhadap penelaahan artikel dilaksanakan secara terstruktur dan terencana (Hariyanti,2010). Dalam penelitian ini peneliti melakukan pencarian jurnal studi dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris melalui database atau *search engine* yang dapat diakses seperti *Pubmed*, *Google Scholar*, dan *NCBI*. Pencarian artikel atau jurnal dilakukan melalui pencarian kata kunci pada judul, *keyword*, konten, dan abstrak dengan *boolean operator* (*AND*, *OR* atau *NOT*) yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikkan pencarian, sehingga mempermudah dalam penentuan artikel atau jurnal yang digunakan. Setelah pencarian literature dilakukan semua studi kemudian dikumpulkan ke dalam perpustakaan pustaka *Mendeley* sebagai *reference manager* untuk

menghapus duplikat studi dan kemudian diekspor ke tipe *Research Information System* (*.ris). Setelah tahap ini, peneliti menggunakan *software* berbasis web “*Convidence*” sebagai *systematic review manager* untuk membantu peneliti dalam melakukan seleksi studi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam pencarian studi melalui *database* dan *search engine* didapatkan sebanyak 75 studi dari jurnal internasional dan jurnal dalam negeri, lalu studi-studi tersebut diidentifikasi duplikasinya dan tersisa 43 artikel. Dari jumlah artikel tersebut, banyak artikel yang disaring atau dikeluarkan, sehingga artikel yang dipilih sesuai *framework* serta sesuai kriteria inklusi penelitian ini ada 30 jurnal.



Gambar 1 Diagram Proses Pemilihan Studi

Jumlah studi untuk *systematic review* ini adalah 30 studi yang mencakup jumlah sampel sebanyak 16.281 orang. Untuk tempat dari dilakukannya penelitian-penelitian ini 15 studi dilakukan di benua Asia, 4 studi dilakukan di benua Africa, 6 studi dilakukan di benua Eropa, 5 studi dilakukan di benua Amerika. Ditemukan 27 studi membahas distribusi *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing, 4 studi membahas hubungan antara *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dengan usia, dan 6 studi membahas

tentang hubungan antara *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dengan resistensi obat. Tidak ada pemberian intervensi pada penelitian ini.

Distribusi *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing

Dari total 30 studi yang diinklusi dalam *systematic review*, 27 (90%) studi melakukan penelitian mengenai distribusi *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing dengan jumlah sampel total adalah 15.651 dan sebanyak 3.656 yang terdiagnosis dengan *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing. Dari 27 studi yang terdiri 14 studi dari Asia, 6 studi dari Eropa, 4 studi dari Afrika dan 3 studi dari Amerika. Dari penelitian-penelitian menyatakan bahwa persebaran *M. tuberculosis* Genotip Beijing tersebar mendunia baik di Afrika, Eropa, Amerika dan Asia. Region tertinggi dari *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing ini berada negara-negara di benua Asia terutama di China.

D. Van Soolingen *et al.*, (1995) adalah kelompok peneliti yang pertama kali mengidentifikasi genotip Beijing di China. Dari hasil studi yang sudah didapatkan oleh peneliti China dan HongKong merupakan negara dengan penderita *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing terbanyak. Pada penelitian Qian *et al.*, (1999) terdapat 90 penderita *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dari total sampel sebanyak 98. HongKong juga termasuk dalam negara di Asia yang memiliki penderita genotip Beijing terbanyak. MY *et al.*, (2001) dalam penelitiannya terdapat 337 yang terkenan *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dalam total sampel 500 yang telah dilakukan pemeriksaan. Terdapat hipotesis yang telah membantu untuk membuktikan asal mula dari persebaran genotip Beijing ini. Salah satu studi terbaik mengatakan munculnya endemic genotip ini terutama pada Asia Timur dan Tenggara, Amerika, Eropa, Afrika Selatan dan negara-negara bagian bekas Uni Soviet. CDC, (2006) mengatakan bahwa semua genotip dari *Mycobacterium tuberculosis* telah meluas, tapi genotip Beijing telah memiliki populasi terbesar yang terus meningkat (Wirth *et al.*, 2008). Menurut Drobniowski *et al.*, (2005) rendahnya tingkat kesembuhan bisa menjadi salah satu kontribusi berhasilnya persebaran *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing.

Dari penelitian yang didapatkan *M. Tuberculosis* Genotip Beijing tersebar luas ke benua Afrika dari penelitian MN *et al.*, (1999) dari total 69 yang diperiksa terdapat 8 yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dan di Afrika Selatan melalui penelitian

Hanekom *et al.*, (2007) yang membagi menjadi 2 wilayah penelitian yaitu Cape Town dengan 325 orang yang terdiagnosis *M. Tuberculosis* Genotip Beijing dari total 1.525 orang dan wilayah Selatan dan Barat Cape Town dengan 270 orang yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dari total 904 orang yang diperiksa. Soini *et al.*, (2000) melakukan penelitian di Houston, Texas menemukan 326 orang yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dari total 1.283 orang dan penelitian dari Bifani *et al.*, (1999) di New Jersey menyatakan 68 orang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dari total 1.207 orang.

M. tuberculosis Genotip Beijing juga tersebar ke beberapa negara di benua Eropa Sola *et al.*, (1999) melakukan penelitian tentang distribusi *M. tuberculosis* Genotip Beijing di Perancis dengan membagi menjadi 3 daerah yaitu Guadeloupe, Martinique dan French Guiana dengan total 202 orang yang diperiksa hanya ditemukan 1 orang yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dan itu terdapat di daerah Guadeloupe. Penelitian Caminero *et al.*, (2001) di Gran Canaria, Spanyol mengidentifikasi 84 orang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dari total 691 orang. Daerah Timur Tengah penelitian dari Doroudchi *et al.*, (2000) yang dilakukan di Iran peneliti melakukan penelitian di 2 daerah yaitu Fars Province (Persia) dan Tehran terdapat 19 orang yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing dari total 97 orang.

Jou *et al.*, (2005) melakukan penelitian tentang distribusi genotip Beijing di negara Taiwan. Pada penelitian tersebut peneliti membagi daerah penelitian menjadi empat Utara, Tengah, Selatan dan Timur dimana dari total sampel yaitu 421 orang dan 187 yang terkena *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing. Daerah Utara terdapat 111 penderita genotip Beijing, daerah Tengah 12 penderita, daerah Selatan 21 penderita dan Timur 43 penderita. Dari penelitian nya ada kemungkinan bahwa perbedaan dari letak geografis di Taiwan dapat mempengaruhi tingkat penyebaran dari *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing. Hal yang sama juga terjadi pada penelitian Parwati *et al.*, (2010) yang mengatakan bahwa persebaran genotip pada daerah yang berbeda dapat membantu dalam menentukan persebaran berbagai genotip terutama genotip Beijing ini tetapi hasil ini masih belum dapat untuk ditemukan kebenarannya.

Seperti yang sudah dikatakan sebelumnya Asia Tenggara juga merupakan region dengan penderita genotip Beijing terbanyak. Penelitian dari Anh *et al.*, (2000) di Vietnam

dengan total sampel yaitu 563 dan tempat persebaran peneliti dibagi menjadi dua yaitu di Hanoi dengan total 64 sampel dan 37 penderita *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dan di Ho Chi Minh City dengan total 499 sampel dan 264 penderita yang terkena genotip Beijing.

Hubungan *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing Dengan Usia

Dari total 30 studi yang diinklusionkan dalam *systematic review*, 4 (13,3%) diantaranya menganalisa mengenai pengaruh usia terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing dengan 2 studi (50%) menyatakan bahwa usia memiliki signifikansi dengan *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing dan 2 studi (50%) menyatakan bahwa usia tidak memiliki signifikansi dengan *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing.

Anh *et al.*, (2000) melakukan analisis untuk menentukan adanya hubungan *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dengan usia. Penelitian ini membagi kedalam beberapa kelompok usia dan didapatkan bahwa semakin bertambahnya usia factor resiko penderita untuk genotip Beijing semakin menurun. Hasil penelitian ini menyebutkan pada kelompok usia <25 tahun memiliki OR 1,0. Kelompok 25-34 tahun didapatkan OR 0,6, kelompok 35-44 tahun dengan OR 0,4, kelompok 45-54 dengan OR 0,3, kelompok 55-64 dengan OR 0,3 dan terakhir 65+ dengan OR 0,3. Penurunan factor resiko disebabkan karena semakin meningkatnya usia, proporsi TB primer semakin meningkat, selain itu usia muda berasosiasi dengan peningkatan genotip Beijing berkaitan dengan mobilisasi dan produktivitas.

Penelitian yang dilakukan oleh Jou *et al.*, (2005) di Taiwan juga membagi persebaran *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing menjadi beberapa kelompok usia. Kelompok usia <24 tahun dengan OR 3,1, kelompok usia 25-34 dengan OR 1,8, kelompok usia 35-44 dengan OR 1,4, kelompok usia 45-54 tahun dengan OR 1,0, kelompok usia 55-64 tahun dengan OR 1,0 dan terakhir >65 tahun dengan OR 1,7. Pada penelitian ini ditemukan nilai OR yang lebih tinggi pada usia muda daripada usia pertengahan. Hal ini disebabkan karena Tb genotip Beijing di Taiwan sudah merupakan hal yang lama dan baru terdeteksi ketika pasien sudah tua selain itu tinggi populasi usia tua dibandingkan usia pertengahan pada penelitian ini juga menyebabkan tinggi nya nilai OR tersebut. Tinggi

nilai OR pada usia muda disebabkan karena Tb genotip Beijing merupakan penyebab utama dari penyebaran tuberculosis pada komunitas.

Tidak ada perbedaan distribusi usia antara Tb genotip Beijing dan non-Beijing pada penelitian yang dilakukan oleh Parwati *et al.*, (2010). Pada penelitian ini Tb genotip Beijing cenderung terkena pada usia pertengahan antara 23-42 tahun, hal ini dikarenakan mobilitas pada penduduk Indonesia lebih banyak pada usia pertengahan dan faktor resiko penularan antara *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dan non-Beijing hampir sama. Hal serupa juga dijelaskan oleh penelitian Phyu *et al.*, (2009) yang mengatakan 70% dari pasien adalah laki-laki dengan rerata usia yang terkena Tb genotip Beijing yaitu 36,6 tahun dengan 73,5% pasien berada pada usia <45 tahun.

Hubungan Kejadian *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing dengan Resistensi Obat

Dari total 30 studi yang diinklusi dalam *systematic review* ini, 6 (20%) diantaranya menganalisa mengenai kejadian *Mycobacterium tuberculosis* Genotip Beijing dengan kejadian resistensi obat. Dari 6 studi yang membahas kejadian resistensi obat, tidak terdapat signifikansi pada studi-studi tersebut.

Pada penelitian Duong *et al.*, (2009) menemukan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing beresiko 2,39 kali menyebabkan resistensi terhadap Florokuinolon pada sampel yang diisolasi. Hal ini dikarenakan terdapat mutasi pada gen *katG315* yang meningkatkan resistensi INH, mekanisme yang serupa juga mempengaruhi resistensi dari Florokuinolon. Teori lain juga menyebutkan bahwa tingginya resistensi intrinsik terhadap Florokuinolon karena toleransi pada Florokuinolon dosis rendah dan kemudian mengembangkan mutase *gyrA* atau mutase ini memberikan keuntungan pada ketiadaan dari pemberian obat. Meskipun begitu penelitian tentang hal ini terus dilakukan. Berbeda pada penelitian Anh *et al.*, (2000) yang menemukan bahwa terdapat resistensi pada dua obat Anti TB yaitu Isoniazid (INH) dan Streptomycin (SM) dengan peningkatan resiko resistensi pada INH sebesar 1,7 kali dan resistensi SM sebesar 3,1 kali pada pasien genotip Beijing. Hal ini dikarenakan obat anti Tb tersebut digunakan secara luas untuk

mengobati pengobatan non-TB sehingga terjadi peningkatan resistensi dan hal tersebut memberikan keuntungan selektif.

Penelitian oleh Jou *et al.*, (2005) meneliti mengenai resistensi obat lini pertama pada genotip Beijing dan ditemukan peningkatan resiko resistensi pada genotip Beijing dengan obat INH (Isoniazid) sebesar 1,6 kali, RF (Rifampisin) 1,4 kali, ETM (Etambutol), 1,8 kali, dan SM (Streptomisin) sebesar 1,1 kali. Namun pada penelitian ini tidak dapat menjelaskan secara intrinsic hubungan antara peningkatan resistensi pada obat anti Tb line pertama dengan genotip Beijing. Marais *et al.*, (2006) mengatakan terdapat MDR (INH dan RMP) pada pasien *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dengan resiko sebesar 1,5 kali lebih besar. Hal ini dikarenakan terdapat mutasi dari regio promotor 15 *inhA* dan 531TTG *rpoB* merupakan hal yang diobservasi pada penelitian ini. Mutasi tersebut dideteksi sebagai kemungkinan yang menyebabkan mutasi acak dan berlanjut pada ekspansi klonal yang telah didemonstrasikan pada genotip Beijing dan menjelaskan kemampuan untuk beradaptasi secara cepat terhadap tekanan yang selektif. Namun resistensi terhadap RMP kemungkinan bukan penyebab dari MDR tersebut. Hal ini dikarenakan, kemampuan resistensi INH yang didapat tersebut merupakan langkah awal pada MDR resisten dan monoresistensi RMP jarang terjadi. Karena aktivitas bakterisidal awal yang luar biasa dari INH, perkembangan monoresistensi terhadap INH mungkin merupakan kejadian yang lebih relevan dalam terjadinya MDR.

Penelitian oleh Parwati *et al.*, (2010) pada resistensi INH dan RMP menunjukkan perbedaan jumlah tidak signifikan secara statistik. Sejauh ini, banyak penelitian yang telah menjelaskan berhasilnya persebaran global *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing yang berfokus pada resistensi obat dan beberapa penelitian yang menunjukkan tingkat resistensi obat yang lebih tinggi pada genotip Beijing. Namun, hal ini dikarenakan genotip Beijing kemampuan tambahan yang memberikan keuntungan selektif. Genotip Beijing menunjukkan derajat virulensi yang lebih tinggi pada model hewan coba yang terefleksi dari pertumbuhan yang lebih tinggi, kerusakan jaringan yang lebih besar dan kemampuan hidup inang yang lebih rendah. Penelitian Van Crevel *et al.*, (2001) yang menunjukkan hasil serupa menjelaskan bahwa, segala laporan yang ada mengenai *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing menunjukkan korelasi yang jelas dengan resistensi obat. Pada studi tersebut, 37% pasien dengan genotip Beijing mengalami resistensi INH. Namun,

multidrug resisten terbatas, yang membuat resistensi obat tidak menjadi penejelasan tunggal pada keunggulan genotip Beijing di populasi.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Distribusi *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing dari total 3.656 yang terdiagnosis *M. tuberculosis* Genotip Beijing terdapat 2.199 orang (60,14%) dari Asia, 725 orang (19,83%) dari Afrika, 482 orang (13,18%) dari Amerika, 250 orang (6,8%) dari Eropa dari pernyataan tersebut Asia merupakan daerah dengan persebaran tertinggi.
2. *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing banyak didapatkan pada pasien dengan usia produktif.
3. *Mycobacterium tuberculosis* genotip Beijing lebih beresiko untuk mengalami resistensi obat oleh karena adanya mutase.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anh, D. D., Borgdorff, M. W., Van, L. N., Lan, N. T. N., Van Gorkom, T., Kremer, K., & Van Soolingen, D. (2000). *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in vietnam. *Emerging Infectious Diseases*, 6(3), 302–305. <https://doi.org/10.3201/eid0603.000312>
2. Bifani, P. J., Mathema, B., Liu, Z., Moghazeh, S. L., Shopsis, B., Tempalski, B., Driscoll, J., Frothingham, R., Musser, J. M., Alcabes, P., & Kreiswirth, B. N. (1999). Identification of a W variant outbreak of *Mycobacterium tuberculosis* via population-based molecular epidemiology. *Journal of the American Medical Association*, 282(24), 2321–2327. <https://doi.org/10.1001/jama.282.24.2321>
3. C, S., A, D., L, H., J, M., I, F., & E, L. (1999). *Tuberculosis in the Caribbean: using spacer oligonucleotide typing to understand strain origin and transmission*.
4. CDC. (2006). *Emerging Infectious Diseases*. Tuberculosis. www.cdc.gov/eid
5. Center for Disease Control and Prevention. (2018). *TUBERCULOSIS*. Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/tb/>
6. Drobniewski, F., Ruddy, M., Melentyev, A., & Fedorin, I. (2005). Clinical Virulence , and the Dominance of the Beijing Strain Family in Russia. *Erasmus*, 293(22), 2726–2731.
7. Duong, D. A., Duyen, N. T. H., Lan, N. T. N., Dai, V. H., Ha, D. T. M., Vo, S. K., Thu, D. D. A., Chau, N. V. V., Nguyen, H. D., Dinh, N. S., Farrar, J., & Caws, M.

- (2009). Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with high-level fluoroquinolone resistance in Vietnam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11), 4835–4839. <https://doi.org/10.1128/AAC.00541-09>
8. Glynn, J. R., Whiteley, J., Bifani, P. J., Kremer, K., & Soolingen, D. Van. (2002). *Worldwide Occurrence of Beijing / W Strains of Mycobacterium tuberculosis : A Systematic Review*. 8(8).
 9. H, S., X, P., A, A., EA, G., A, S., & JM, M. (2000). *Characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in Houston, Texas, by spoligotyping*.
 10. Hanekom, M., Van Der Spuy, G. D., Streicher, E., Ndabambi, S. L., McEvoy, C. R. E., Kidd, M., Beyers, N., Victor, T. C., Van Helden, P. D., & Warren, R. M. (2007). A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(5), 1483–1490. <https://doi.org/10.1128/JCM.02191-06>
 11. JA, C., MJ, P., MI, C.-H., JC, R., I, G., & P, C. (2001). *Epidemiological evidence of the spread of a Mycobacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island*.
 12. Jasaputra, D. K., Widjaja, J. T., Wargasetia, T. L., & Makangiras, I. (2007). Deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan Teknik PCR pada Cairan Efusi Pleura Penderita Tuberkulosis Paru. *Jkm*.
 13. Jou, R., Chiang, C. Y., & Huang, W. L. (2005). Distribution of the Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(1), 95–100. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.95-100.2005>
 14. Peraturan Kesehatan Republik Indonesia No.67Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis, Pub. L. No. 67 (2016).
 15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2017*. <https://doi.org/10.1002/qj>
 16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2018. Data Dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia*.
 17. Kitchenham. (2004). *Procedures for Performing Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1145/3328905.3332505>
 18. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2013). Robbins BASIC PATHOLOGY. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
 19. Lisdawati, V., Puspendari, N., & Parwati, I. (2010). *Studi Pemetaan Awal DNA Mycobacterium tuberculosis complex secara Spoligotyping pada Hasil Isolasi Dahak Pasien Tuberculosis Paru dari 10 Ibu Kota Provinsi*.
 20. M, D., K, K., EA, B., MR, K., D, V. S., & Ghaderi, A. (2000). *IS6110-RFLP and spoligotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates in Iran*.
 21. Marais, B. J., Victor, T. C., Hesselting, A. C., Barnard, M., Jordaan, A., Brittle, W., Reuter, H., Beyers, N., Van Helden, P. D., Warren, R. M., & Schaaf, H. S. (2006). Beijing and Haarlem genotypes are overrepresented among children with drug-resistant tuberculosis in the Western Cape province of South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(10), 3539–3543. <https://doi.org/10.1128/JCM.01291-06>
 22. MN, N., YG, de la S., A, S., AA, H., MF, C., & B, G. (1999). *Characterization of M. tuberculosis strains from west African patients by spoligotyping*.

23. MY, C., M, B., CW, Y., PE, de H., WS, W., & KM, K. (2001). *Seventy percent of the Mycobacterium tuberculosis isolates in Hong Kong represent the Beijing genotype.*
24. Parwati, I., Alisjahbana, B., Apriani, L., Soetikno, R. D., Ottenhoff, T. H., Van Der Zanden, A. G. M., Van Meer, J. Der, Van Soolingen, D., & VanCrevel, R. (2010). Mycobacterium tuberculosis beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. *Journal of Infectious Diseases*, 201(4), 553–557. <https://doi.org/10.1086/650311>
25. Parwati, I., Alisjahbana, B., Teirlinck, A. C., Ridhayanti, P. T., van der Ven, A. J., Netea, M. G., de Lange, W., Soeroto, A. Y., Sampoerno, H., van der Werf, M., & van Crevel, R. (2017). Death, Recurrent Tuberculosis and Lung Function Impairment After Tuberculosis Treatment in Indonesia. In I. Parwati (Ed.), *Factors Underlying the Success of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype in Indonesia*. Pustaka Billah.
26. Parwati, I., van Crevel, R., Sudiro, T. M., Alisjahbana, B., Pakasi, T., Kremer, K., van der Zanden, A. G. ., & Soolingen, D. Van. (2017). The Population Structure of Mycobacterium tuberculosis Differs Significantly on Two Indonesian Islands. In I. Parwati (Ed.), *Factors Underlying the Success of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype in Indonesia*. Pustaka Billah.
27. Phyu, S., Stavrum, R., Lwin, T., Svendsen, Ø. S., Ti, T., & Grewal, H. M. S. (2009). Predominance of Mycobacterium tuberculosis EAI and Beijing lineages in Yangon, Myanmar. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(2), 335–344. <https://doi.org/10.1128/JCM.01812-08>
28. Qian, L., Van Embden, J. D. A., Van Der Zanden, A. G. M., Weltevreden, E. F., Duanmu, H., & Douglas, J. T. (1999). Retrospective analysis of the Beijing family of Mycobacterium tuberculosis in preserved lung tissues. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(2), 471–474. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.2.471-474.1999>
29. Sinha, P., Gupta, A., Prakash, P., Anupurba, S., Tripathi, R., & Srivastava, G. N. (2016). Differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex from non-tubercular mycobacteria by nested multiplex PCR targeting IS6110, MTP40 and 32kD alpha antigen encoding gene fragments. *BMC Infectious Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1450-1>
30. Soolingen, Dick Van. (2001). *Molecular Epidemiology of Tuberculosis and Other Other Mycobacterial Infections : Main Methodologies and Achievement.*
31. Sundari, R., Parwati, I., Mose, J. C., & Setiabudiawan, B. (2017). *Perbedaan Parameter Hematologi pada Penderita Tuberkulosis Paru Terinfeksi Mycobacterium Tuberculosis Galur Beijing dengan Galur Non- Beijing.* 49(1).
32. Syahridha, Mertaniasih, N. M., Florentina, S., & Soedarsono. (2019). *ACID-FAST BACILLI CONVERSION OF BEIJING AND NON- BEIJING STRAIN OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN SOUTH SULAWESI.* 7(5).
33. Toungousova, O. S., Bjune, G., & Caugant, D. A. (2006). *Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: Social and biological reasons.* <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.04.001>
34. Van Crevel, R., Nelwan, R. H. H., De Lenne, W., Veeraragu, Y., Van Der Zanden, A. G., Amin, Z., Van Der Meer, J. W. M., & Van Soolingen, D. (2001). Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains associated with febrile

- response to treatment. *Emerging Infectious Diseases*, 7(5), 880–883.
<https://doi.org/10.3201/eid0705.017518>
35. Van Soolingen, D., Qian, L., De Haas, P. E. W., Douglas, J. T., Traore, H., Portaels, F., Huang Zi Qing, Enkhsaikan, D., Nymadawa, P., & Van Embden, J. D. A. (1995). Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(12), 3234–3238.
<https://doi.org/10.1128/jcm.33.12.3234-3238.1995>
36. Wirth, T., Hildebrand, F., Allix-Béguet, C., Wölbeling, F., Kubica, T., Kremer, K., Van Soolingen, D., Rüsç-Gerdes, S., Locht, C., Brisse, S., Meyer, A., Supply, P., & Niemann, S. (2008). Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *PLoS Pathogens*, 4(9).
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000160>
37. World Health Organization. (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*.