



LAPORAN PENELITIAN RISBINKES

**STUDI DESKRIPTIF MOLEKULAR GEN HA DAN NA VIRUS INFLUENZA A
SUBTIPE H3N2 PADA SPESIMEN
TERSANGKA MERS-CoV JEMAAH HAJI DAN UMRAH
TAHUN 2013-2014**

AGUSTININGSIH

**PUSAT BIOMEDIS DAN TEKNOLOGI DASAR KESEHATAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
KEMENTERIAN KESEHATAN**

2015

SUSUNAN TIM PENELITIAN

No .	N a m a	Keahlian / Kesarjanaan	Kedudukan dalam Tim	Uraian Tugas
1	Agustiningsih, S.Si.	Sarjana Biologi	Ketua Pelaksana	Bertanggung jawab terhadap seluruh kegiatan penelitian
2	Nur Ika Hariastuti, S.Si, MS	Sarjana Biologi	Peneliti	Bertanggung jawab terhadap sekuensing dan analisis biomolekuler
3	dr.Natalie Laurencia Kipuw	Dokter	Calon Peneliti	Bertanggung jawab terhadap ekstraksi sampel dan PCR
4	Asri Febriyani	Analisis	Pembantu Peneliti	Bertanggung jawab terhadap pemilihan sampel dan data kuesioner

SURAT KEPUTUSAN PENELITIAN



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (Website) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN KEMENTERIAN KESEHATAN

NOMOR HK.02.03/1.2/2498/2015

TENTANG

TIM PELAKSANA RISET PEMBINAAN KESEHATAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN TAHUN 2015

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN,

Menimbang : bahwa dalam rangka melaksanakan Riset Pembinaan Kesehatan (Risbinkes) Tahun 2015 sesuai dengan protokol yang sudah ditetapkan, perlu menetapkan Keputusan Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan tentang Tim Pelaksana Riset Pembinaan Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun 2015;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 18 Tahun 2001 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2002 Nomor 84, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4219);

2. Undang-Undang Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);

3. Peraturan Pemerintah Nomor 39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1995 Nomor 67, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3609);

4. Peraturan Pemerintah ...



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (*Website*) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

- 2 -

4. Peraturan Pemerintah Nomor 20 Tahun 2005 tentang Alih Teknologi Kekayaan Intelektual serta Hasil Penelitian dan Lembaga Penelitian dan Pengembangan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2005 Nomor 43, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4497);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1144/Menkes/PER/VIII/2010 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 585) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 35 Tahun 2013 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013, Nomor 741);
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 937/MENKES/SK/IX/1998 tentang Komite Nasional Jaringan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1179A/Menkes/SK/X/1999 tentang Kebijakan Nasional Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
9. Keputusan Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nomor HK.02.03/I.2/ /2015 tentang Tim Pengelola Riset Pembinaan Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun 2015;

MEMUTUSKAN: ...



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (*Website*) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

- 3 -

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN TENTANG TIM PELAKSANA RISET PEMBINAAN KESEHATAN BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN TAHUN 2015.

KESATU : Susunan Tim Pelaksana Riset Pembinaan Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun 2015 yang selanjutnya disebut Tim Pelaksana Risbinkes, tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.

KEDUA : Tim Pelaksana Risbinkes sebagaimana dimaksud dalam Diktum Kesatu mempunyai tugas sebagai berikut:

- a. melaksanakan kegiatan penelitian dan pengembangan kesehatan sesuai dengan bidang fokus, jenis insentif judul penelitian pelaksanaan penelitian/perekayaan, dan jumlah dana yang dialokasikan;
- b. menyampaikan laporan proses pelaksanaan dan kemajuan secara periodik serta proses akhir kegiatan penelitian dalam bentuk salinan keras dan salinan lunak sebagai berikut:
 1. laporan kemajuan kegiatan penelitian;
 2. laporan realisasi penyerapan anggaran;
 3. laporan akhir penelitian;
 4. data hasil penelitian (*raw data*) dan karakteristiknya, *log book* (Definisi operasional dan struktur data);
 5. draft naskah rancangan publikasi ilmiah penelitian;
 6. usulan Hak Kekayaan Intelektual (HKI) untuk hasil penelitian yang berorientasi HKI; dan



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (Website) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

- 4 -

7. berkoordinasi dengan Tim Teknis Administrasi dalam menyelesaikan dan menyerahkan seluruh bentuk pertanggungjawaban keuangan sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

- KETIGA : Tim Pelaksana Risbinkes bertanggung jawab dan wajib mengumpulkan laporan secara periodik kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan melalui Ketua Tim Pengelola Riset Pembinaan Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun 2015 dengan berkoordinasi kepada Kepala Satuan Kerja yang membidangi tugas dan fungsi masing-masing Tim Pelaksana Risbinkes.
- KEEMPAT : Pembiayaan pelaksanaan tugas Tim Pelaksana Risbinkes dibebankan pada DIPA Sekretariat Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun Anggaran 2015.
- KELIMA : Pada saat Keputusan ini mulai berlaku, Keputusan Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nomor HK 02.03/1.2/1953/2014 tentang Tim Pelaksana Riset Pembinaan Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tahun 2014 dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.
- KEENAM : Keputusan ini berlaku untuk Tahun Anggaran 2015.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 19 Maret 2015

KEPALA BADAN PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN KESEHATAN,



LANDRA YOGA ADITAMA



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sekebang@depkes.go.id Laman /Website : <http://www.litbang.depkes.go.id>

LAMPIRAN:
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN KESEHATAN
NOMOR HK.02.03/1.2/2498/2015
TENTANG TIM PELAKSANA RISET PEMBINAAN
KESEHATAN BADAN PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN KESEHATAN TAHUN 2015

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
1	Studi Deskriptif Molekular Gen HA dan NA Virus Influenza A Subtipe H3N2 Pada Spesimen Tersangka MERS-CoV Jemaah Haji dan Umrah tahun 2013 - 2014	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan	1. Agustiningih, S.Si 2. Nurika Hartastuti, MS 3. dr. Natalie Laurentia Kipuw 4. Asri Febriyani	Ketua Peneliti Peneliti Calon Peneliti Pembantu Peneliti
2	Studi Deskriptif Serotipe Human Parainfluenza Virus (HPV) kasus ISPA Beral pada kelompok Umur $\leq$ 5 tahun di RSUD Mataram tahun 2014	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan	1. Hartanti Dian Ikawati, S.Si 2. Kindi Adam, M.Biotech 3. Kartika Dewi Puspa, S.Si., Apt	Ketua Peneliti Calon Peneliti Calon Peneliti

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
3	Uji Toksisitas Akut dan Antimalaria Kombinasi Ekstrak Kulit Batang Pulau (Alstonia scholaris) dan Mercurian (Phyllanthus niruri) terhadap Histopatologi Limpa pada Mencit yang Diinfeksi Plasmodium berghei	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar	1. drh. Putri Reno Intan	Ketua Peneliti
			2. Tri Wahyuni L, S.Farm	Peneliti
			3. Nita Prihartini,SKM	Peneliti
			4. Nugroho Kardiyoanto	Teknisi
4	Tikus Putih Sprague Dawley Janjian Sebagai Model Untuk Penelitian Diabetes Mellitus Tipe 2 (Optimasi Dosis Dan Lama Waktu Pemberian Glukosa Oral)	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar	1. Risqa Novita, drh., M.KM	Ketua Peneliti
			2. Schauman,S.Pd.,M.Sc	Peneliti
			3. Anggi Haris Faizal	Teknisi
5	Perbandingan Kadar Leptin Pada Individu Dengan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Diabetes Mellitus (DM) di Bogor Tahun 2011 dan 2013	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar	1. drh. Uly Alf Nikmah, M.Biomed	Ketua Peneliti
			2. dr. Frans Dany	Peneliti
			3. dr. Faika Rachmawati	Teknisi
			4. Linda Pujowati, S.Si	Pembantu Peneliti
6	Karakterisasi Mutu Ekstrak Daun Sirsak (<i>Amnora muricata</i> L) Pada Tiga Tempat Tumbuh	Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar	1. Herri Asih Setyorini, S.Farm, Apt	Ketua Peneliti
			2. Arifayu Addiena Kurniarti, SSI	Peneliti
			3. Rosa Adelinea, M.Sc, Apt	Peneliti
			4. Winarsih, SKM	Teknisi

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
7	Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Perkembangan Bayi Usia 3-11 Bulan Di Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor	Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik	1. Dwi Anggraeni Puspitasari, SKM 2. Indri Yunita Suryapuri, S.Psi, M.Si 3. Rilka Rahmawati, SP, MPH 4. Asmidah Karmilni	Ketua Peneliti
8	Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya Hipertensi Pada Masyarakat Di Kelurahan Kebon Kalapa Kota Bogor Tahun 2011 - 2015	Pusat Intervensi Masyarakat Teknologi Kesehatan	1. dr. Dewi Kristanti 2. Toth Ratna, SKM 3. Walyuning Fitri, S.Ked	Ketua Peneliti
9	Karakteristik Pendaftar Mandiri Jaminan Kesehatan Nasional di Kabupaten Bandung tahun 2015	Pusat Intervensi Masyarakat Teknologi Kesehatan	1. dr. Anton Suryatma 2. Miftakhun Naifasah Y.P., SSI 3. Basuki Rahmat, ST	Ketua Peneliti
10	Pengetahuan dan Sikap Remaja Sekolah Menengah Pertama Tentang Dampak Perubahan Iklim Terhadap Kesehatan di Kota Bogor	Pusat Intervensi Masyarakat Teknologi Kesehatan	1. Tities Puspita, S.Si 2. Rina Marina, S.Si 3. Kenti Friskarini, SKM, MKM	Ketua Peneliti
11	Analisis Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Pelaksanaan Program Pencegahan dan Penanggulangan HIV/AIDS oleh LSM Peduli AIDS di Jakarta Tahun 2015	Pusat Intervensi Masyarakat Teknologi Kesehatan	1. Ranti Suciaty, S.Sos 2. Novianti, S.Sos 3. Mujiati, SKM, M.Kes	Ketua Peneliti

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
12	Aspek Psikososial Ibu Usia Remaja Saat Kehamilan dan Pengasuhan Anak di Bogor Tahun 2015	Pusat Intervensi Masyarakat Teknologi Kesehatan	1. Andi Susilowati, SKM, M.Kes 2. Iram Barida Maisya, SKM, MKM dr. Ika Saptarini 3. dr. Ika Saptarini	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti
13	Prevalensi Toxoplasmosis Pada Kambing di Kabupaten Banjarnegara	Balai Litbang Banjarnegara P2B2	1. drh. Corry Laura Junita Sianturi 2. Dewi Puspi Ningsih, SKM 3. Nova Triastuti, Amd.AK 4. Dwi Priyanto, S.Si	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi
14	Daya Tolak Bunga Lawang (<i>Illicium verum</i>) Terhadap Nyamuk <i>Aedes Aegypti</i>	Balai Litbang Banjarnegara P2B2	1. Eva Lesiat, SKM 2. Bondan Fajar W, SKM 3. Adli Ustawan, SKM 4. Dian Indra Dewi, Amd	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi
15	Penerapan Peraturan Desa Tentang Penemuan & Pengawasan Pengobatan Malaria Berbasis Masyarakat (Studi Kasus di Desa Terel Kecamatan Pengadegan, Jawa Tengah)	Balai Litbang Banjarnegara P2B2	1. Agung Puja Kesuma, SKM 2. Nova Pramesti, SKM 3. Asnan Prastawa, SKM 4. Uliah Farida T	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
16	Faktor Determinan Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kecacingan Pada Anak Sekolah Dasar di Kabupaten Hulu Sungai Utara Tahun 2015	Balai Litbang P2B2 Tanah Bumbu	1. Deni Fakhrizal, SKM 2. Annida, M.Sc 3. Syarif Hidayat, S.Si 4. Erti Hariyati	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi
17	Studi Endemisitas Mikrofilaria Pasca POMP ke Empat di Kecamatan Kusan Hulu	Balai Litbang P2B2 Tanah Bumbu	1. Dian Eka Setyaningtyas, S.Si 2. Nita Rahayu, SKM, M.Sc 3. Windy Tri Yuana, S.Sos 4. Sudayat Sudarmawan	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi
18	Analisis Layanan Obat Bagi Peserta Program Jaminan Kesehatan Nasional di Ruang Rawat Inap (RSUD) Kota Palembang dan Kabupaten Banyuasin Provinsi Sumatera Selatan	Badan Litbang dan Inovasi Daerah Provinsi Sumatera Selatan	1. Ns. Darul Udwani, M.Si 2. Irni Novitha, S.Kep, MPH 3. Dian Novriadhy, ST 4. Salmah, S.Kep	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi
19	Deteksi Rikettsia typhi pada pinjal tikus menggunakan Polimerase Chain Reaction (PCR) di Kota Pelabuhan Semarang, Kupang & Maumere	Balai Besar Litbang Vektor dan Reservoir Penyakit Saltaiga	1. Arum Sih Joharina, S.Si 2. Ariel Mulyono, S.Si, M.Sc 3. Drh. Tika Fiona Sari, M.Sc 4. Mega Tyas Prihatin, Amd,AK	Ketua Peneliti Peneliti Peneliti Teknisi

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
20	Faktor Risiko dan Deteksi Kuman Mycobacterium leprae Dengan Metode PCR Pada Penderita dan Kontak Penderita Kusta di Kota Jayapura Tahun 2015	Balai Litbang Biomedis Papua	1. Hana Krismawati, M.Sc	Ketua Peneliti
			2. dr. Antonius Oktavian M.Kes	Peneliti
			3. Tri Nury Kridaningsih, S.Si	Peneliti
			4. Arie Ardiansyah Nugraha	Teknisi
21	Pengembangan Model Surveilans Aktif DBD Melalui Metode Pelaporan Kewaspadaan Dini Rumah Sakit (KDRS) di Kota Tasikmalaya	Loka Litbang P2B2 Cianjur	1. Aryo Ginanjar, S.KM	Ketua Peneliti
			2. Arda Dinata, S.KM	Peneliti
			3. Rohmansyah W/N, S.Sos	Peneliti
			1. Varry Lobo, S.KM	Ketua Peneliti
22	Pelaksanaan Pemberian Obat Massal Pencegah (POMP) Filariasis dan Permasalahannya di Desa Mbulur Pangadu Kab. Sumba Tengah	Loka Litbang P2B2 Waikabubak	2. Andrias Karniawan Bulu, S.Si	Peneliti
			3. Monika Noshirman, S.KM	Peneliti
			4. Maria Astiana Mapada, S.KM	Teknisi
			1. dr. Ulfatun Nisa	Ketua Peneliti
23	Uji Aktivitas dan Toksisitas Akut Ramuan Jamu Anti Hipertensi Ringan Pada Tikus Putih Rattus Norvegicus	Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional	2. Saeryanto, S.Farm, Apt	Peneliti
			3. Suparno	Teknisi
			4. Sigit S	Teknisi

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
24	Pengaruh Konseling Gizi pada Perubahan Pengetahuan, Pola Makan dan Kadar Gula Darah Penderita DM Tipe 2 di RRJ "Hortus Medicus"	Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional	1. Enggar Wijayanti, S.Gz	Ketua Peneliti
			2. dr. Zuraida Zulkarnain	Peneliti
			3. dr. Fajar Novianto	Calon Peneliti
			4. Rochmiatun, AMAK	Teknisi
25	Uji Aktivitas dan Toksisitas Akut Ramuan Jamu Anti Hiperurisemia Pada Tikus Putih Rattus Norvegicus L	Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional	1. dr. Ulfa Firdani	Ketua Peneliti
			2. dr. Danang Ardiyanto	Peneliti
			3. Saaryanto, S.Farm, Apt	Peneliti
			4. Umi Barokhah, Amd	Teknisi
26	Karakteristik Biokimia, Klinis, dan Pola Makan Pasien Goiter di Klinik Litbang Gaki Magelang	Balai Litbang Gangguan Akibat Kekurangan Iodium Magelang	1. dr. Wayan Dani Miftakul Jannah	Ketua Peneliti
			2. Deni Juwanoro S.TP	Peneliti
			3. Noviyanti Liana Dewi, SKM	Peneliti
			4. Ernani Budi Prihatni, S.ST	Teknisi
27	Profil Kadar HbA1c dan kadar gula darah serta faktor yang mempengaruhinya pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh	Loka Litbang Biomedis Aceh	1. Nur Ramadhan, Ners	Ketua Peneliti
			2. dr. Nelly Marissa	Peneliti
			3. Marya Ulfa, S.Si	Peneliti
			4. Sari Hanum, AMD, AK	Teknisi

No	Judul penelitian	Satuan Kerja	Tim Pelaksana	Jabatan Tim
28	Uji Daya Bunuh Ekstrak Daun Dan Bunga Kecombrang (Etlingera Elatior) Terhadap Larva Nyamuk Aedes Aegypti	Balai Litbang Donggala	1. Meiske Elisabeth Koraag, S.Si	Ketua Peneliti
			2. Hayani Anastasia, SKM, MPH	Peneliti
			3. Rina Isnawati, S.Si	Peneliti
			4. Octaviani, SKM	Peneliti
29	Hubungan Anemia Gizi Dengan Infeksi Kecacingan Pada Remaja Putri Siswa SLTA di Kota Palu	Balai Litbang Donggala	1. dr. Muchlis Syahnuddin	Ketua Peneliti
			2. Phetisya Pamela Frederika Sumolang, S.Si	Peneliti
			3. drh. Gunawan	Peneliti
			4. Leonardo Taruk Lobo, S.Si	Teknisi
30	Uji Repellent Minyak Atsiri Kulit Jeruk Bali (Citrus Maxima) Dalam Sediaan Lotion Terhadap Nyamuk Aedes Aegypti	Balai Litbang Donggala	1. Nurul Hidayah S. B	Ketua Peneliti
			1. Murni, S.Si	Peneliti
			2. Hasrida Mustafa, S.Si	Peneliti
			3. drh. Intan Tolistiawaty	Peneliti

KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
KESEHATAN,

FLANIKKA YOGA ADITAMA

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis kami panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas berkat rahmatNya, laporan penelitian dengan judul “Studi Molekular Gen HA dan NA Virus Influenza A Subtipe H3N2 pada Spesimen Tersangka MERS-CoV Tahun 2013-2014” ini dapat diselesaikan dengan baik.

Laporan ini berisikan tentang hasil penelitian mengenai karakterisasi gen HA dan NA virus influenza A/H3N2 dari jemaah haji dan umrah asal Indonesia yang berupa bahan biologi tersimpandari kasus tersangka MERS-CoV yang diterima Laboratorium Virologi, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, pada tahun 2013 hingga tahun 2014. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai virus influenza A/H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV

Kami menyadari bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari semua pihak yang bersifat membangun selalu kami harapkan demi kesempurnaan laporan ini. Akhir kata, kami sampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan serta dalam penyusunan laporan.

Jakarta, Oktober 2015

Penyusun

RINGKASAN EKSEKUTIF

Virus influenza A merupakan virus yang telah menyebabkan beberapa pandemi influenza. Virus influenza merupakan virus RNA dengan struktur genom bersegmen sehingga virus influenza A mudah mengalami mutasi secara terus menerus. Resiko terjadi *reassortment* sebagai salah satu mekanisme penyebab terjadinya perubahan pada influenza virus dapat meningkat saat Haji ataupun Umrah dikarenakan berkumpulnya jemaah yang sangat banyak dari seluruh dunia pada waktu dan tempat yang sama.

Beberapa jemaah Haji dan Umrah asal Indonesia telah dilaporkan mengalami infeksi saluran pernafasan dengan gejala yang berat dan merupakan tersangka *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Hasil pemeriksaan *real-time* RT-PCR yang dilakukan di Laboratorium Virologi, Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan menunjukkan bahwa seluruh sampel tersangka MERS-CoV tersebut negatif terhadap MERS-CoV dan beberapa sampel positif influenza A (42%). Beberapa sampel tersebut terkonfirmasi positif virus influenza A sub tipe H3N2 dimana virus ini merupakan virus influenza musiman yang dominan ditemukan selama tahun 2013. Walaupun influenza A sub tipe H3N2 merupakan penyebab influenza musiman, virus ini telah dilaporkan menyebabkan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan virus influenza musiman lainnya yaitu influenza A sub tipe H1N1pdm09 dan influenza B. Selain itu, virus influenza A sub tipe H3N2 telah mengalami *antigenic drift* sejak tahun 1968 hingga saat ini dan komposisi vaksin WHO untuk influenza A sub tipe H3N2 telah mengalami perubahan sehubungan dengan terjadinya *antigenic drift*.

Virus influenza A sub tipe H3N2 yang menginfeksi jemaah haji dan umrah di atas dapat berasal dari luar Indonesia dan memiliki karakterisasi yang berbeda dengan virus yang bersirkulasi di Indonesia. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan karakteristik virus influenza A sub tipe H3N2 pada gen penyandi protein permukaan Hemagglutinin (HA) dan Neuraminidase (NA) pada pasien tersangka MERS-COV jemaah haji dan umrah. Protein HA dan NA merupakan protein permukaan virus yang menjadi target sistim imunitas host sehingga kedua gen penyandi protein tersebut di atas lebih sering mengalami mutasi.

Pada penelitian ini dilakukan sekuensing pada *complete coding sequence* (CDS)

pada bahan biologi tersimpan kasus tersangka MERS-CoV jemaah haji dan umrah tahun 2013-2014 yang terkonfirmasi positif influenza A subtipe H3N2. Analisis filogenetik dilakukan dengan menggunakan program MEGA6 untuk mengetahui kekerabatan sekuens CDS gen HA dan NA dengan menyertakan sekuens vaksin WHO dan sekuens virus yang berasal dari luar negeri di dalam analisis.

Hasil analisis filogenetik gen penyandi protein permukaan HA dan NA menunjukkan bahwa virus-virus influenza A subtipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV jemaah haji dan umrah masih memiliki kesamaan dengan strain vaksin WHO walaupun mengalami mutasi. Virus-virus tersebut juga tidak memiliki kesamaan yang tinggi dengan virus-virus yang berasal dari Timur Tengah. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa tidak ditemukan mutasi penanda resistensi terhadap antiviral neuraminidase inhibitor pada gen NA sehingga dapat disimpulkan bahwa virus influenza A subtipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV jemaah haji dan umrah tersebut masih sensitive terhadap antiviral neuraminidase inhibitor.

ABSTRAK

Jemaah Haji dan Umrah asal Indonesia telah dilaporkan mengalami infeksi saluran pernafasan dengan gejala yang berat dan merupakan tersangka *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). Seluruh sample klinis dari pasien tersangka MERS-CoV tidak terkonfirmasi positif MERS-CoV akan tetapi sebagian positif virus influenza A subtipe H3N2 berdasarkan pemeriksaan *realtime* RT-PCR. Virus influenza A subtipe H3N2 tersebut dapat merupakan virus yang berasal dari luar Indonesia dan memiliki karakterisasi yang berbeda dengan virus yang bersirkulasi di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakterisasi genetik pada gen hemagglutinin (HA) dan Neuraminidase (NA) virus H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV jemaah Haji dan Umrah pada tahun 2013-2014.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan Bahan Biologi Tersimpan tersangka kasus MERS-CoV yang dikirim ke Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan. Ekstraksi RNA dan amplifikasi fragmen DNA spesifik dengan teknik RT-PCR dilakukan pada sampel-sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sekuensing dilakukan pada fragmen DNA spesifik untuk mendapatkan urutan nukleotida Coding Sequence (CDS) gen HA dan NA. *Assembly* dan analisis bioinformatika terhadap sekuens yang diperoleh dilakukan menggunakan software BioEdit dan MEGA6.

Pada penelitian ini telah didapatkan 8 sekuens CDS gen HA dan 9 CDS gen NA. Hasil analisis filogenetik gen HA menunjukkan virus influenza A/H3N2 pasien tersangka MERS-CoV jemaah haji asal Indonesia terdiri dari clade 3C3a, 3C3a, maupun 3C3 dan masih berkelompok dengan strain vaksin WHO. Virus ini juga tidak tercluster secara eksklusif dengan virus-virus asal Timur Tengah. Analisis gen NA tidak menunjukkan ditemukannya mutasi penanda resistensi terhadap antivirus neuraminidase inhibitor.

Kata kunci: virus influenza A/H3N2, gen HA, gen NA, MERS-CoV

DAFTAR ISI

SUSUNAN TIM PENELITI	ii
SURAT KEPUTUSAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	xv
RINGKASAN EKSEKUTIF	xvi
ABSTRAK	xviii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
A. Pendahuluan	1
1. Latar Belakang	1
2. Perumusan Masalah	2
B. Tujuan dan Manfaat	3
1. Tujuan	3
2. Manfaat	3
C. Metode	4
1. Kerangka Konsep	4
2. Desain dan Jenis Penelitian :	4
3. Tempat dan Waktu Penelitian	4
4. Populasi dan Sampel Penelitian :	4
5. Kriteria Inklusi dan Kriteria eksklusi	5
6. Cara Pengumpulan Sampel dan Besar Sampel	5
7. Reagensia	5
8. Uji laboratorium yang dilakukan	6
9. Analisa data	8
D. Hasil	8
E. Pembahasan	11
F. Kesimpulan	14
G. Ucapan terima kasih	14
H. Daftar pustaka	17
I. Lampiran	18

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Primer spesifik untuk RT-PCR dan Sekuensing	7
Tabel 2. Kondisi RT-PCR	8
Tabel 3. Distribusi sampel virus Influenza A subtype H3N2 yang telah berhasil dilakukan sekuensing terhadap Coding DNA Sequence (CDS) gen HA dan NA.	9

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pohon filogenetik CDS gen HA (1701bp)	15
Gambar 2. Pohon filogenetik CDS gen NA (1419bp)	16

A. Pendahuluan

1. Latar Belakang

Virus influenza A merupakan penyebab infeksi saluran pernafasan yang paling sering ditemukan pada manusia disamping virus influenza B [1]. Virus ini telah menyebabkan pandemi yang menyebabkan kematian di seluruh dunia. Pandemi pada tahun 1968 disebabkan oleh virus influenza A sub tipe H3N2, sedangkan sub tipe H1N1 telah menyebabkan pandemi pada tahun 1918 dan 2009 [2, 3]. Walaupun virus penyebab pandemi pada tahun 2009 adalah sub tipe H1N1, sub tipe yang sama dengan pandemi 1918, virus H1N1 pandemi 2009 memiliki karakterisasi yang berbeda dengan virus penyebab pandemi pada tahun 1918 [3].

Virus influenza A merupakan virus yang terus mengalami mutasi dan dapat mengalami *antigenic shift* ataupun *antigenic drift* sehingga berpotensi untuk menyebabkan epidemik dan pandemi [4, 5]. Virus influenza A merupakan virus RNA dengan tingkat mutasi nukleotida yang tinggi yaitu sebesar 10^{-3} hingga 10^{-4} nukleotida pertahun [6]. Dua antigen permukaan, Hemagglutinin (HA) dan Neuraminidase (NA), merupakan glikoprotein yang menjadi target respon imunitas inang sehingga kedua gen ini sering mengalami mutasi [7]. Variasi antigenik dapat terjadi saat virus influenza bersirkulasi di populasi melalui mekanisme mutasi dan *reassortment* atau rekombinasi. *Reassortment* terjadi bila dua strain virus menginfeksi host yang sama dan mengalami pertukaran segmen gen dan membentuk strain virus baru [8].

Setiap tahun, lebih dari dua juta orang dari seluruh dunia datang ke Mekkah, Arab Saudi untuk melaksanakan Haji ataupun Umrah. Berkumpulnya jemaah Haji ataupun Umrah dari seluruh dunia di satu tempat dan periode waktu yang relatif sama dapat meningkatkan resiko penularan penyakit sehingga menyebabkan permasalahan kesehatan. Infeksi saluran pernafasan ditemukan pada jemaah Haji dikarenakan kedekatan kontak antar jemaah dan memudahkan penyebaran penyakit melalui udara [9].

Infeksi saluran pernafasan dapat disebabkan oleh virus dan bakteri [10, 11]. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) telah diketahui sebagai penyebab infeksi saluran pernafasan berat dan hingga Januari 2014, tercatat sebanyak 76 kasus kematian dari 178 kasus terkonfirmasi positif MERS-CoV telah dilaporkan dari beberapa negara di wilayah Timur Tengah, Afrika Utara dan Eropa [12, 13]. Beberapa jemaah Haji dan Umrah yang berasal dari Indonesia mengalami gejala memiliki gejala infeksi saluran pernafasan berat selama 7 hari setelah pulang dari Timur Tengah sehingga memerlukan

perawatan dan merupakan kasus tersangka MERS-CoV.

Berdasarkan pemeriksaan terhadap virus MERS-CoV di Badan Litbang Kesehatan menggunakan teknik *real time* PCR, virus MERS-CoV tidak ditemukan, akan tetapi virus influenza A diantaranya sub tipe H1N1pdm09 (24,6%) dan H3N2 (5,4%) telah ditemukan pada beberapa pasien. Tingkat keparahan penyakit karena infeksi H3N2 lebih tinggi dibandingkan dengan H1N1 maupun influenza B [14] dan sub tipe H3N2 merupakan virus yang dominan dibandingkan H1N1pdm09 pada tahun 2013. Selain itu, virus influenza A sub tipe H3N2 telah mengalami *antigenic drift* sejak tahun 1968 hingga saat ini dan komposisi vaksin WHO untuk influenza A sub tipe H3N2 telah mengalami perubahan sehubungan dengan terjadinya *antigenic drift* pada virus ini.

Karakterisasi genetik pada gen permukaan yaitu gen HA dan NA virus influenza A sub tipe H3N2 pada pasien tersangka MERS-CoV perlu diketahui dikarenakan pasien tersangka MERS-CoV tersebut berasal dari Timur Tengah sehingga virus influenza A sub tipe H3N2 tersebut dapat berasal dari Timur Tengah atau negara lain. Studi molekular dengan analisa bioinformatik pada virus influenza A yang berasal dari luar Indonesia dapat memberikan informasi terkait evolusi virus influenza di Indonesia. Adanya perbedaan karakterisasi virus influenza pada pasien tersangka MERS-CoV dengan virus influenza yang bersirkulasi di Indonesia merupakan pertanda adanya importasi virus yang berhubungan dengan pola penyebaran virus dan epidemiologi.

2. Perumusan Masalah

Berkumpulnya jemaah Haji dari seluruh dunia di satu tempat pada periode waktu yang bersamaan dapat meningkatkan resiko penularan penyakit, salah satunya influenza yang menular melalui droplet. Karakteristik genom virus influenza A adalah mudah mengalami mutasi dan dapat terjadi *reassortment* yaitu terbentuknya strain virus influenza baru yang terjadi bila dua strain virus menginfeksi host yang sama dan mengalami pertukaran segmen gen. Karakterisasi virus influenza, dalam hal ini virus influenza A sub tipe H3N2, yang berasal dari jemaah haji asal Indonesia perlu dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan karakterisasi genetik pada gen penyandi protein permukaan HA dan NA dengan strain vaksin WHO maupun strain virus yang bersirkulasi di Indonesia.

B. Tujuan dan Manfaat

1. Tujuan

a. Tujuan Umum :

Mengetahui karakteristik gen permukaan yaitu gen HA dan NA pada virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari jemaah haji tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014.

b. Tujuan Khusus :

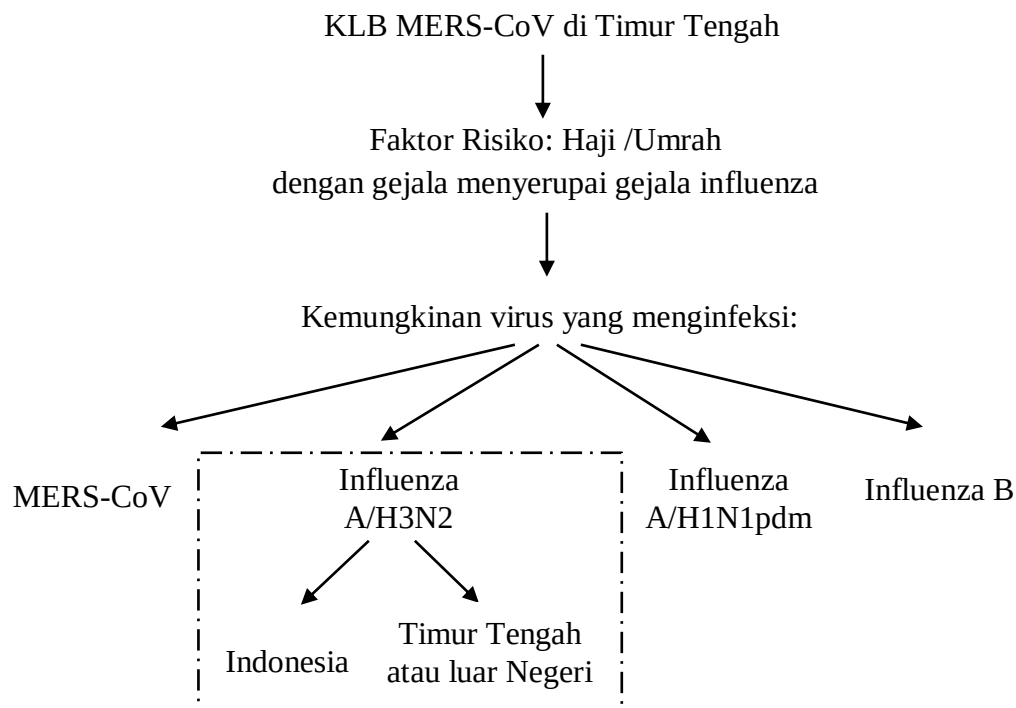
- Mendapatkan data sekuens gen HA dan NA virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014.
- Menentukan karakteristik genetik gen HA dan NA virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014 dengan analisa bioinformatik.
- Menganalisa perbedaan asam amino strain virus Influenza yang menginfeksi jemaah haji dan umroh di Arab Saudi dengan strain virus Influenza yang bersirkulasi di Indonesia dan strain vaksin WHO, terutama asam amino petanda resistensi terhadap antivirus.
- Menganalisa secara deskriptif data umur, jenis kelamin dan asal wilayah kasus yang didapatkan dari data kuesioner kasus tersangka MERS-CoV

2. Manfaat

- a. Memberikan informasi bagi epidemiolog maupun laboratorium tentang karakterisasi virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV
- b. Memberikan informasi bagi program untuk kebijakan dan strategi penatalaksanaan kasus infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh virus yang berasal dari luar Indonesia.

C. Metode

1. Kerangka Konsep



Keterangan:

 = Perbedaan karakteristik virus influenza A sub tipe H3N2 pada jemaah Haji tersangka MERS-CoV dengan virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari Timur Tengah atau dari luar Negeri yang akan dianalisis pada penelitian

2. Desain dan Jenis Penelitian :

Desain penelitian adalah studi potong lintang (*cross sectional study*)

Jenis penelitian adalah berbasis pemeriksaan laboratorium biomolekuler

3. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian : Laboratorium Virologi, PBDTK, Badan Litbang kesehatan, Jakarta

Waktu penelitian : 8 bulan (Maret 2015-Oktobre 2015)

4. Populasi dan Sampel Penelitian :

a. Populasi

Populasi adalah bahan biologi tersimpan *unlinked* yaitu berupa sampel klinis saluran pernafasan dari pasien tersangka MERS-CoV yang diterima di laboratorium

virologi, PBDTK, Badan Litbangkes, yang merupakan laboratorium rujukan nasional untuk pemeriksaan MERS-CoV

b. Sampel

Sampel adalah seluruh bahan biologi tersimpan *unlinked* yaitu berupa spesimen klinis saluran pernafasan yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV yang dirawat di RS pada tahun 2013-2014 yang telah dinyatakan negatif MERS-CoV dan positif influenza A subtype H3N2 oleh Laboratorium Virologi, PBDTK, Badan Litbang Kesehatan.

5. Kriteria Inklusi dan Kriteria eksklusi

- a. Kriteria inklusi: spesimen klinis yang tersimpan di laboratorium virology dari kasus tersangka MERS-CoV dengan onset 1-7 hari.
- b. Kriteria eksklusi: spesimen dengan volume yang tidak mencukupi untuk pemeriksaan yaitu kurang dari 140µL.

6. Cara Pengumpulan Sampel dan Besar Sampel

a. Cara pengumpulan sampel

Spesimen yang digunakan sebagai sampel didata berdasarkan catatan penerimaan spesimen dan kuesioner investigasi kasus tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014. Berdasarkan data yang diperoleh, spesimen dengan data-data yang sesuai dengan kriteria inklusi dipilih untuk digunakan sebagai sampel

b. Besar sampel

Pada tahun 2013 dan 2014, Laboratorium Virologi, PBDTK, Badan Litbang Kesehatan, menerima 64 spesimen dari 17 kasus tersangka MERS-CoV yang terkonfirmasi positif influenza A/H3N2. Pada tahun 2013 terdapat 9 spesimen dari 5 kasus tersangka MERS-CoV terkonfirmasi positif influenza A/H3N2 dan tahun 2014 terdapat 55 spesimen dari 12 kasus tersangka MERS-CoV terkonfirmasi positif influenza A/H3N2. Seluruh spesimen klinis tersimpan dari kasus tersangka MERS-CoV terkonfirmasi positif influenza A/H3N2 yang tersimpan di Laboratorium Virologi, PBDTK, Badan Litbang Kesehatan digunakan sebagai sampel pada penelitian ini. Berdasarkan kriteria inklusi, hanya terdapat 45 spesimen dari 17 kasus dari tahun 2013 hingga 2014 yang dapat dilakukan ekstraksi RNA virus H3N2.

7. Reagensia

- a. Isolasi materi genetik virus menggunakan QIAmp Viral Mini Kit (Qiagen)

- b. PCR fragmen gen HA dan NA menggunakan SuperScript III One Step RT-PCR with Platinum taq (Invitrogen)
- c. *Direct Sequencing* menggunakan Bid Dye Terminator V.3.0 Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystem)

8. Uji laboratorium yang dilakukan

Uji konfirmasi terhadap virus influenza A/H3N2 dilakukan dengan metode real time RT-PCR dengan menggunakan isolat H3N2 sebagai positif kontrol (tidak dilakukan pada penelitian ini) di Laboratorium Virologi, PBTDK, Badan Litbang Kesehatan. Laboratorium ini, pada tahun 2013 telah mendapatkan nilai 100% pada program *External Quality Control* untuk pemeriksaan virus influenza A sub tipe H1N1pdm09, H3N2, H5N1 serta influenza B dari WHO.

1. Isolasi materi genetik virus influenza A sub tipe H3N2

Isolasi RNA/DNA dilakukan dengan menggunakan Kit komersial QIAamp DNA Mini Kit dan sesuai dengan protokol kit. Sebanyak 140µl sampel ditambahkan ke dalam lisis buffer yang mengandung guanidin tiosianat di dalam 1,5 ml tabung *microcentrifuge*. Pencucian dilakukan sebanyak 2 kali untuk menghilangkan protein dan lemak menggunakan buffer yang salah satunya juga mengandung guanidin tiosianat. Filtrasi dilakukan dengan menggunakan *Mini spin column* dan elusi dilakukan menggunakan *buffer* yang mengandung *Rnase free water* dengan 0,04% sodium azida.

2. Pemeriksaan PCR dan sekuensing

Teknik PCR digunakan untuk mengamplifikasi *Coding DNA Sequence* (CDS) dari gen HA dan NA virus influenza A sub tipe H3N2 menggunakan SuperScript III One Step RT-PCR with Platinum Taq (Invitrogen) dan primer spesifik pada Tabel 1. Reaksi RT-PCR untuk fragmen-fragmen gen HA dan NA pada Tabel 1 dilakukan pada Thermal Cycler BioRad CX1000 dengan volume akhir untuk satu reaksi sebesar 25 µl yang terdiri dari 12,5µl 2x PCR buffer, 200 µM dNTPs, 1.6 mM MgSO₄, 0.2 µM dari masing-masing primer *forward* dan *reverse*, 1 µL SuperScriptTM III RT and Platinum[®]Taq mix serta 5 µL RNA sampel. RT-PCR dilakukan sesuai pada Tabel 2. Visualisasi hasil RT-PCR dilakukan pada Gel Doc (BioRad) setelah dilakukan elektroforesis pada agarose 1.5%.

Sebelum melakukan pengujian sampel, uji validitas dilakukan untuk mengetahui *repeatability* dan *reproducibility* primer RT-PCR pada tabel 1. Uji *repeatability* dilakukan dengan menggunakan tiga isolat positif virus influenza A/H3N2 yang berasal dari

surveilans *Influenza-like Illness* (ILI) tahun 2013. Uji *reproducibility* dilakukan oleh dua orang operator dengan menggunakan tiga isolat virus influenza A/H3N2 yang sama. Isolat tersebut merupakan isolat virus yang berasal dari surveilans ILI pada tahun 2014.

3. Sekuensing DNA

Sekuensing DNA dilakukan dengan metode Sanger untuk memperoleh sekuens gen HA sepanjang 1701bp dan gen NA sepanjang 1410 bp dengan menggunakan primer set pada Tabel 1 menggunakan Big Dye Terminator v1.1 (ABI).

Tabel 1. Primer spesifik untuk Sekuensing

Gen	Primer	Sequence 5'- 3'	Tm (°C)
Fragmen HA1	HA-1F*	CTCGAGAGCAAAAGCAGGGG	65,62
	HA269F	CTCAGTGTGATGGCTTCCAA	
	HA465 R	GTTATTAGATCTCCTTATG	
	HA907R*	GGTTTGTGATTGGGAATGCT	
Fragmen HA2	HA828F*	ACGAAGTGGGAAAAGCTCAATA	62,31
	HA1266F	TCAGGACCTTGAGAAATATGTTG	
	HA+1778R*	AGTAGAAACAAGGGTGTTTT	
Fragmen NA1	NA-1F*	GAGCAAAAGCAGGAGTAAAG	59,13
	NA243F	AGCAGAATACAGAAATTGGTC	
	NA385R	GTCAGGATCGCATGACACAT	
	NA787R*	TGACAATGTGCTAGTATGAAC	
Fragmen NA2	NA636F*	AGATAGTGTTGTTTCATGGTC	57,96
	NA989F	ACAGCTCCAGCAGTAGCCATTG	
	NA+1413R*	AGTAGAAACAAGGAGTTTTT	

*Primer juga digunakan untuk RT-PCR

Tabel 2. Kondisi RT-PCR

1. <i>REVERSE TRANSKRIPITASE :</i>		
55 ⁰ C	30 menit	
2. <i>HOT START</i>		
94 ⁰ C	2 menit	
3. <i>3-STEP CYCLING,</i>		
94 ⁰ C	30 detik	} (40 siklus)
55 ⁰ C	30 detik	
72 ⁰ C	1 menit	
4. <i>FINAL EXTENSION</i>		
72 ⁰ C	5 menit	
20 ⁰ C	∞	

9. Analisa data

Analisis molekuler akan dilakukan dengan *software* bioinformatik untuk mengetahui karakterisasi virus influenza A sub tipe H3N2 yang mungkin berasal dari luar Indonesia. Editing dan assembly data sekuens dilakukan dengan menggunakan Bio Edit Sequence Alignment Editor Ver 7.0.5. Konstruksi pohon phylogenetic, analisis evolusi, dan analisa mutasi pada asam amino menggunakan *software* Bayesian Evolutionary Analysis Sampling Trees (BEAST). Analisa deskriptif dilakukan terhadap data umur, jenis kelamin dan asal wilayah kasus yang didapatkan dari data kuesioner kasus tersangka MERS-CoV.

D. Hasil

1. Data sekuens CDS gen HA dan NA virus influenza A sub tipe H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014.

Selama periode tahun 2013 hingga tahun 2014, Laboratorium Virologi Pusat BTDK, Badan Litbang Kesehatan telah menerima sebanyak 64 spesimen klinis dari 17 kasus tersangka MERS-CoV yang terkonfirmasi virus influenza A/H3N2. Observasi terhadap kualitas dan volume bahan biologi tersimpan menunjukkan bahwa hanya 44 spesimen klinis dari 17 kasus tersebut yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan proses isolasi RNA (8 spesimen klinis dari 5 kasus pada tahun 2013 dan sebanyak 36 spesimen klinis dari 12 kasus pada tahun 2014).

Amplifikasi terhadap CDS gen HA dan NA dilakukan setelah proses isolasi RNA

virus influenza A/H3N2 dengan metode RT-PCR. Dua fragmen DNA spesifik dari masing-masing gen dihasilkan dengan menggunakan 4 pasang primer yaitu fragmen HA1 (primer HA-1F dan HA907R), fragmen HA2 (primer HA828F dan HA+1778R) untuk gen HA, fragmen NA1 (primer NA-1F dan NA787R) dan fragmen NA2 (primer NA636F dan NA+1413R) untuk gen NA. Beberapa sampel tidak menghasilkan pita fragmen DNA yang spesifik, sehingga perlu dilakukan *gel cut* purifikasi sebagai proses pemurnian fragmen DNA. Dari seluruh sampel yang ada, tidak seluruhnya didapatkan fragmen DNA yang dapat dilanjutkan pada tahap sekuensing. Hanya 16 sampel yang dapat dilanjutkan sampai dengan tahap sekuensing yaitu 13005, 13015, 13087, 13133, 13134, 13143, 14255, 14257, 14277, 14278, 14279, 14318, 14584, 14678, 14717, dan 14727.

Sequence assembly menggunakan software BioEdit yang dilakukan terhadap sekuens DNA sampel menghasilkan 8 sekuens CDS gen HA sepanjang 1701bp dan 9 sekuens CDS gen NA sepanjang 1410bp. Distribusi sampel virus Influenza A subtype H3N2 yang telah berhasil dilakukan sekuensing terhadap *Coding DNA Sequence* (CDS) gen HA dan NA dapat dilihat pada Tabel 3

Tabel 3. Distribusi sampel virus Influenza A subtype H3N2 yang telah berhasil dilakukan sekuensing terhadap Coding DNA Sequence (CDS) gen HA dan NA

No. Lab.	Tahun	Propinsi	Jenis Kelamin	Usia	Jenis Spesimen	CDS gen yang dihasilkan
Cov-13005	2013	Kep. Riau	Perempuan	60	Hapus tenggorok	NA
Cov-13015	2013	Kep. Riau	Perempuan	60	Sputum	HA, NA
Cov-13087	2013	Jawa Tengah	Perempuan	70	Hapus tenggorok	HA, NA
Cov-13134	2014	Jakarta	Laki-laki	57	Hapus hidung	HA, NA
Cov-14257	2014	Jawa Barat	Perempuan	59	Sputum	HA, NA
Cov-14278	2014	Jawa Barat	Laki-laki	66	Hapus hidung	HA, NA
Cov-14584	2014	Riau	Perempuan	51	Sputum	HA, NA
Cov-14717	2014	NAD	Perempuan	72	Hapus tenggorok	HA, NA
Cov-14727	2014	Jakarta	Perempuan	77	Hapus tenggorok	HA, NA

2. Karakteristik genetik gen HA dan NA virus influenza A subtype H3N2 yang berasal dari pasien tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014

Karakteristik genetik gen HA dan NA dilakukan dengan analisis bioinformatik dengan metode Neighbor Joining menggunakan software MEGA6 dikarenakan hasil analisis dengan BEAST tidak dapat diselesaikan hingga laporan ini ditulis. Analisa bioinformatik pada penelitian ini menyertakan strain vaksin yang direkomendasikan WHO pada tahun 2010 hingga tahun 2016, yaitu sebagai berikut; A/Wisconsin/67/2005, A/Brisbane/10/2007, A/Perth/16/2009, A/Victoria/361/2011, A/Texas/50/2012, A/Switzerland/9715293/2013 dan A/Hongkong/4801/2014. Analisis bioinformatik pada penelitian ini juga menyertakan sekuens konsensus gen HA dan NA virus influenza A subtype H3N2 lain yang didapatkan berdasarkan virus-virus yang bersirkulasi di dunia pada tahun 2010 hingga tahun 2015. Sekuens-sekuens referensi ini didapatkan dari divisi Influenza, US CDC Atlanta, salah satu WHO Collaborating Center untuk Influenza.

Berdasarkan analisis filogenetik, empat sekuens gen HA virus influenza A/H3N2 asal Indonesia berkelompok dengan sekuens konsensus *clade* 3C3a dan vaksin WHO tahun 2014-2015 A/Switzerland/9715293/2013 (Gambar 1). Akan tetapi terdapat tiga sekuens virus influenza A/H3N2 Indonesia yang berkelompok dengan sekuens konsensus *clade* 3C2a dan vaksin WHO untuk tahun 2016 A/HongKong/4801/2014. Pohon filogenetik gen HA juga menunjukkan bahwa terdapat dua sekuens virus asal Indonesia yang berkelompok dengan sekuens konsensus *clade* 3C3 dan 3C3b. Akan tetapi terdapat satu sekuens virus Indonesia, A/Indonesia/Cov13015/2013, yang tidak mengelompok dengan sekuens referensi walaupun berkelompok dengan sekuens-sekuens lain yang berasal dari negara-negara di Eropa, Asia dan Amerika.

Analisa filogenetik gen NA menunjukkan perbedaan topologi yang berbeda dengan gen HA (Gambar 2). Empat virus influenza A/H3N2 asal Indonesia berkelompok dengan vaksin WHO tahun 2014-2015 dan 2016, A/Switzerland/9715293/2013 dan A/HongKong/4801/2014. Akan tetapi terdapat lima virus yang berkelompok dengan virus-virus H3N2 tahun 2013 dan 2014 yang berasal dari Asia, Amerika, dan Eropa. Baik gen HA maupun gen NA virus influenza A/H3N2 asal Indonesia tidak berkelompok dengan virus-virus influenza A/H3N2 yang berasal dari Timur Tengah.

3. Perbedaan asam amino strain virus Influenza A/H3N2 yang berasal dari kasus tersangka MERS-CoV tahun 2013-2014 dengan strain vaksin WHO

Berdasarkan analisa asam amino strain vaksin WHO tahun 2015 dan 2016, diketahui bahwa terdapat beberapa perbedaan asam amino pada antara vaksin WHO dengan virus influenza A/H3N2 Indonesia. Perbedaan asam amino antara strain vaksin dan virus Indonesia pada umumnya terjadi pada HA1 *domain* yang merupakan bagian terluar dari protein HA yang terpapar dengan antibodi (*antigenic site*).

Analisis asam amino pada protein NA tidak ditemukan marker resistensi terhadap antiviral yang tersedia saat ini yaitu neuraminidase inhibitor. Tidak ditemukannya marker resistensi terhadap neuraminidase yaitu mutasi E119D, E119I, E119V, I222L, R224K, E276D, R292K, N294S dan R371K pada gen NA menandakan bahwa virus influenza A/H3N2 yang menginfeksi jemaah haji dan umroh masih sensitif dengan antiviral neuraminidase inhibitor yang tersedia di Indonesia.

4. Analisa deskriptif data umur, jenis kelamin dan asal wilayah pasien jemaah Haji tersangka MERS-CoV.

Data umur, jenis kelamin dan propinsi asal jemaah haji tersangka MERS-CoV terkonfirmasi H3N2 dan dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA pada penelitian ini terdapat pada Tabel 3. Seluruh pasien berumur lebih dari 50 tahun dan berasal dari pulau Jawa dan Sumatera. Dari seluruh sampel yang dapat dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA, hanya 2 kasus berjenis kelamin laki-laki. Berdasarkan data kasus tersangka MERS-CoV terkonfirmasi H3N2 tahun 2013-2014, hanya terdapat enam pasien berjenis kelamin laki-laki dari total 17 kasus sehingga jenis kelamin tidak dapat dianalisa lebih mendalam.

E. Pembahasan

Berkumpulnya jemaah haji dan umrah pada satu lokasi dan waktu yang bersamaan meningkatkan resiko terjadinya penularan penyakit terutama yang disebarkan melalui udara seperti MERS-CoV dan Influenza. Beberapa jemaah Haji dan Umrah yang berasal dari Indonesia mengalami gejala infeksi saluran pernafasan berat selama 7 hari setelah pulang dari Timur Tengah sehingga memerlukan perawatan dan merupakan kasus tersangka MERS-CoV.

Sebanyak 44 spesimen klinis kasus tersangka MERS-CoV terkonfirmasi H3N2

dilakukan isolasi RNA dari total 64 spesimen klinis dikarenakan beberapa volume spesimen kurang dari 140µL dan tidak mencukupi untuk dilakukan isolasi RNA. Hal ini dikarenakan beberapa spesimen datang ke laboratorium Virologi, PBTDK, Badan Litbangkes, dengan volume yang sedikit dan telah digunakan untuk pemeriksaan MERS-CoV dan virus influenza. Walaupun hanya 44 spesimen yang dapat dilakukan isolasi RNA, 44 spesimen tersebut berasal dari 17 kasus tersangka MERS-CoV yang terkonfirmasi H3N2 tahun 2013-2014. Hal ini dapat terjadi karena satu kasus tersangka MERS-CoV mengirimkan beberapa spesimen yang berupa hapus hidung, hapus tenggorok maupun sputum selama 3 hari berturut-turut untuk diperiksa di laboratorium Virologi, PBTDK, Badan Litbangkes.

Berdasarkan hasil RT-PCR, hanya terdapat 16 spesimen yang dengan fragmen HA1, HA2, NA1 dan NA2 untuk dilakukan sekuensing. Akan tetapi hanya 9 spesimen yang berhasil dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA. Hal ini dikarenakan jumlah virus yang rendah di dalam spesimen klinis yang tersimpan selama satu hingga dua tahun sehingga tidak mencukupi untuk dilakukan sekuensing langsung dari produk RT-PCR. Proses cair beku spesimen klinis juga menyebabkan turunnya jumlah virus di dalam spesimen klinis. Konfirmasi hasil positif virus influenza A sub tipe H3N2 dilakukan dengan metode *realtime* RT-PCR yang lebih sensitif dibandingkan dengan metode PCR konvensional. Seluruh spesimen yang dapat dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA memiliki nilai *cycle threshold realtime* RT-PCR < 28, yang menunjukkan bahwa virus yang terdapat di dalam spesimen tersebut cukup tinggi (nilai *cycle threshold realtime* RT-PCR > 40 menandakan hasil negatif).

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa sebagian jemaah terinfeksi virus Influenza A/H3N2 walaupun tidak terbukti bahwa virus influenza A/H3N2 yang menginfeksi jemaah haji asal Indonesia berasal dari Arab Saudi. Berdasarkan analisa filogenetik gen HA dan NA, virus-virus influenza A/H3N2 dari jemaah haji tersangka kasus MERS-CoV tidak tercluster bersama dengan virus-virus yang hanya berasal dari Negara-negara Arab ataupun Timur Tengah. Analisa pohon filogenetik menunjukkan bahwa virus-virus influenza H3N2 berkelompok berdasarkan tahun dan bukan berdasarkan wilayah atau geografi. Virus influenza merupakan virus yang mudah ditularkan melalui droplet sehingga sangat mudah menular terutama ketika berkumpulnya jemaah dari seluruh dunia saat ibadah haji berlangsung.

Virus-virus H3N2 yang didapatkan dari pasien tersangka kasus MERS-CoV masih

tercluster dengan sekuens referens konsensus 3C2a, 3C3a, maupun 3C3b dan 3C3 ataupun sekuens strain vaksin WHO. Hal ini menunjukkan bahwa virus-virus H3N2 yang diisolasi dari jemaah haji asal Arab Saudi masih sama dengan virus-virus yang umumnya bersirkulasi di dunia dan masih cocok dengan strain vaksin yang direkomendasikan oleh WHO.

Hasil pada penelitian ini sejalan dengan hasil surveilans Influenza Like Illness (ILI) di Indonesia yang melakukan pemantauan virus influenza yang bersirkulasi di Indonesia. Virus influenza sub tipe H3N2 tahun 2013 dan 2014 berdasarkan hasil surveilans ILI memiliki kemiripan dengan strain virus vaksin WHO tahun A/Switzerland/9715293/2013 yang merupakan *clade* 3C2a (*unpublished data*).

Analisis perbedaan asam amino pada gen HA menunjukkan bahwa perubahan asam amino yang sering terjadi adalah pada bagian *antigenic site* yang merupakan target dari sistim imunitas tubuh [15]. Akumulasi perubahan asam amino pada *antigenic site* secara terus menerus dapat menyebabkan virus influenza tersebut tidak dapat dikenali oleh sistim imunitas tubuh. Seleksi positif menyebabkan virus tersebut menjadi dominan dan menggantikan strain virus yang sebelumnya bersirkulasi di dunia [16]. Virus influenza A sub tipe H3N2 terus mengalami antigenic drift [17] sehingga WHO melakukan update komposisi strain virus vaksin setiap tahun berdasarkan pemantauan strain virus yang bersirkulasi di dunia. Walaupun terjadi beberapa perubahan asam amino pada *antigenic site* gen HA, virus-virus H3N2 dari jemaah haji asal Indonesia masih memiliki kemiripan dengan sekuens strain vaksin WHO pada pohon filogenetik (Gambar 1).

Pemantauan resistensi antiviral pada virus influenza A menjadi penting karena telah ditemukan virus-virus H1N1 dan H3N2 yang resisten terhadap Adamantan [18]. Antiviral yang saat ini digunakan yaitu oseltamivir yang memiliki mekanisme menghambat fungsi Neuraminidase dalam proses pelepasan virus baru dari sel inang. Resistensi terhadap oseltamivir telah ditemukan pada virus H5N1 dan ditandai oleh beberapa mutasi pada gen NA [19]. Pada penelitian ini tidak ditemukan mutasi pada gen NA yang menjadi petanda resistensi terhadap oseltamivir, sehingga dapat memberikan data kepada klinisi dalam memberikan pengobatan pada infeksi virus influenza sub tipe H3N2.

Seluruh spesimen yang dapat dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA berasal dari pasien berusia di atas 50 tahun, yaitu usia yang cukup rentan untuk tertular penyakit termasuk influenza [20]. Berdasarkan analisis filogenetik, virus-virus yang berasal dari pulau Jawa dan Sumatera tidak berbeda secara genetik. Hal ini merupakan hal yang wajar

dikarenakan virus yang menyebar melalui droplet dan mudah menular.

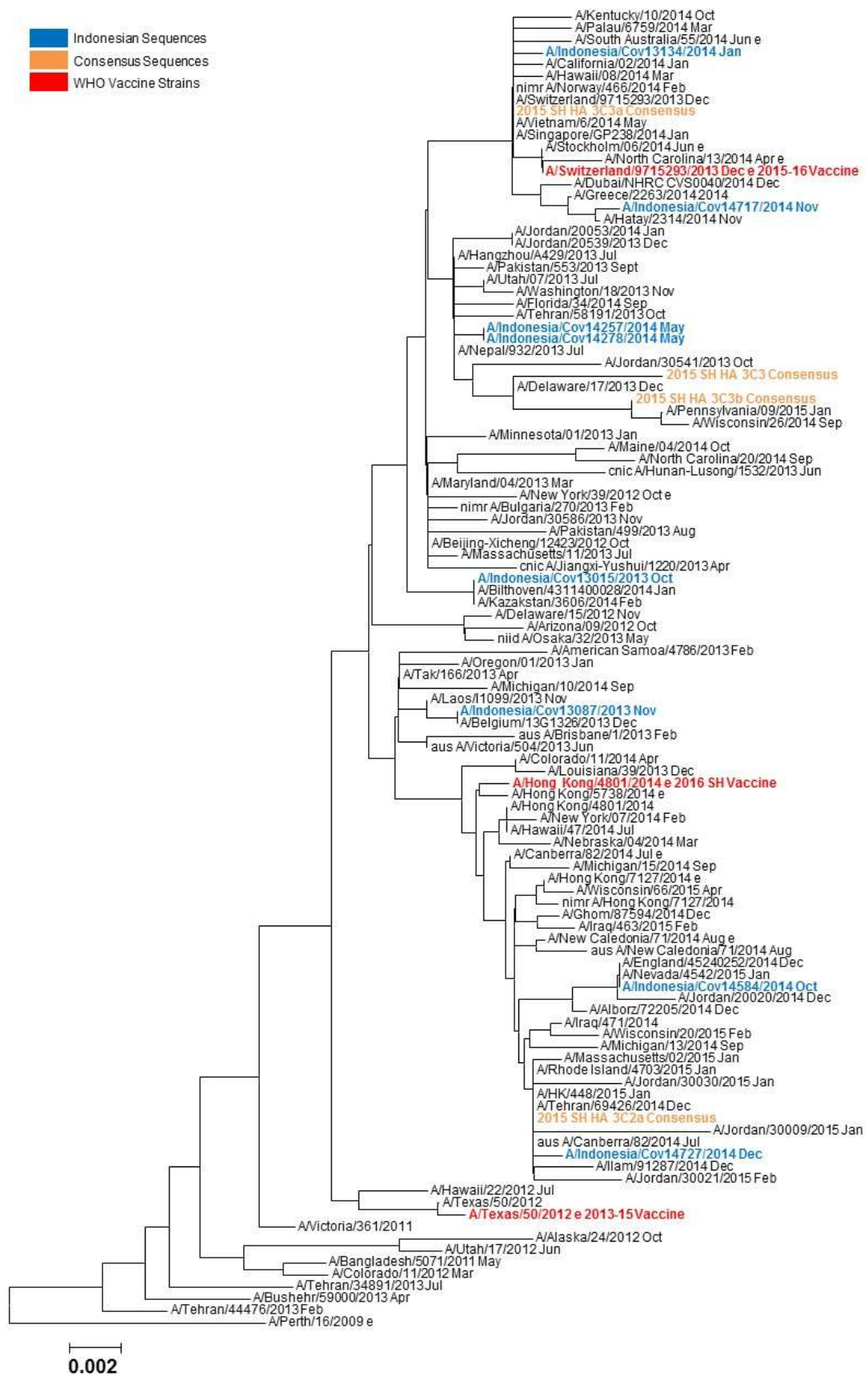
Tidak berhasilnya analisa evolusi menggunakan BEAST karena kekurangan sarana pendukung komputasi menyebabkan analisa untuk mengetahui *ancestor* dari virus-virus H3N2 tidak dapat dilakukan merupakan keterbatasan dalam penelitian ini. Selain itu, data riwayat vaksinasi dan data klinis pasien tidak tersedia juga merupakan salah satu keterbatasan di dalam analisis epidemiologi pada penelitian ini.

F. Kesimpulan

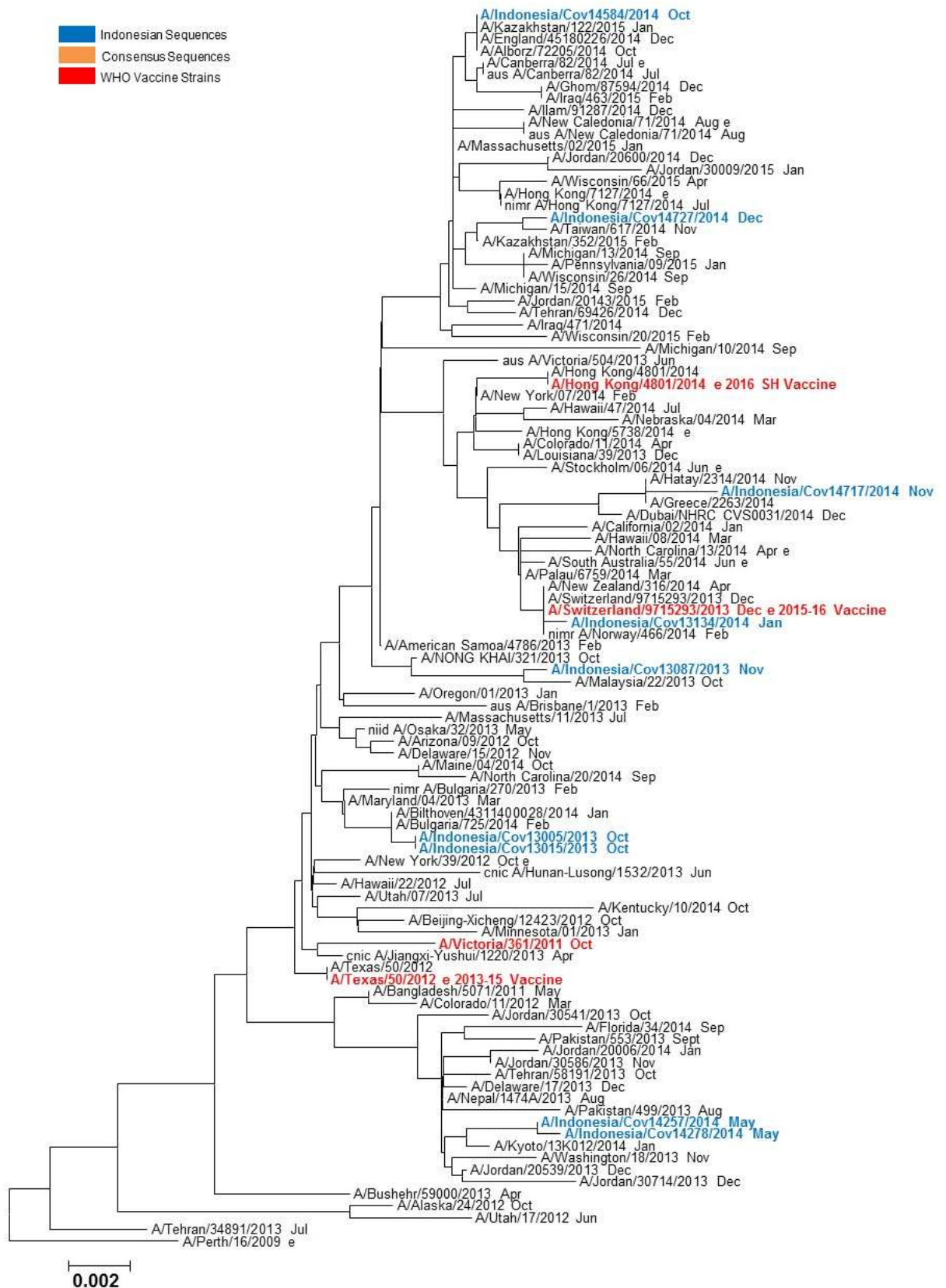
1. Pada penelitian ini diperoleh 8 sekuens CDS gen HA sepanjang 1701 bp dan 9 sekuens CDS gen NA sepanjang 1410 bp.
2. Hasil analisis filogenetik pada CDS gen HA dan NA menunjukkan bahwa virus-virus influenza A/H3N2 yang berasal dari jemaah haji tersangka kasus MERS-CoV tercluster berdasarkan tahun pengambilan dan strain vaksin WHO.
3. Analisis perbedaan asam amino pada CDS gen HA menunjukkan adanya perubahan asam amino pada *antigenic site* yang menandakan bahwa virus influenza A subtype H3N2 terus mengalami mutasi. Analisis asam amino pada CDS gen NA yaitu pada petanda resistensi antiviral Neuraminidase Inhibitor pada gen NA tidak ditemukan sehingga virus-virus H3N2 diketahui masih sensitive terhadap antiviral neuraminidase inhibitor.
4. Seluruh spesimen yang berhasil dilakukan sekuensing CDS gen HA dan NA berasal dari pasien tersangka MERS-CoV yang berumur lebih dari 50 tahun yang merupakan usia yang rentan tertular penyakit. Pasien tersangka MERS-CoV yang berhasil dilakukan sekuensing berasal dari pulau Jawa dan Sumatera.

G. Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Kepala Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes, Koordinator Laboratorium Virologi PBTDK, dan tim peneliti yang telah mendukung terselenggaranya penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Drs. Ondri Sampurno, M.Si. Apt. serta Prof. dr. Agus Suwandono, MPH. Dr. PH. sebagai pembimbing penelitian Risbinkes yang telah memberikan masukan yang membangun



Gambar 1. Pohon filogenetik CDS gen HA (1701bp)



Gambar 2. Pohon filogenetik CDS gen NA (1419bp)

H. Daftar pustaka

1. Cox, N.J. and K. Subbarao, *Influenza*. Lancet, 1999. **354**(9186): p. 1277-82.
2. Hayden, F.H., and P. Palese, *Influenza Virus*, in *Cinical Virology*, D.D. Richman, Whitley, R.J., and F.G. Hayden, Editor. 2002, American Society of Microbiology: Washington, USA. p. 891-920.
3. Garten, R.J., et al., *Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans*. Science, 2009. **325**(5937): p. 197-201.
4. Neumann, G., T. Noda, and Y. Kawaoka, *Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus*. Nature, 2009. **459**(7249): p. 931-9.
5. Nelson, M.I. and E.C. Holmes, *The evolution of epidemic influenza*. Nat Rev Genet, 2007. **8**(3): p. 196-205.
6. Holmes, E.C., *Evolutionary history and phylogeography of human viruses*. Annu Rev Microbiol, 2008. **62**: p. 307-28.
7. Holmes, E.C., et al., *Whole-genome analysis of human influenza A virus reveals multiple persistent lineages and reassortment among recent H3N2 viruses*. PLoS Biol, 2005. **3**(9): p. e300.
8. Cong, Y., et al., *Reassortant between human-Like H3N2 and avian H5 subtype influenza A viruses in pigs: a potential public health risk*. PLoS One, 2010. **5**(9): p. e12591.
9. Alzeer, A.H., *Respiratory tract infection during Hajj*. Ann Thorac Med, 2009. **4**(2): p. 50-3.
10. I, P.M., et al., *Pediatric hospitalization of acute respiratory tract infections with Human Bocavirus in Hong Kong*. J Clin Virol, 2008. **42**(1): p. 72-4.
11. Tsang, K.W. and T.M. File, Jr., *Respiratory infections unique to Asia*. Respirology, 2008. **13**(7): p. 937-49.
12. WHO, *MERS-CoV Summary Updates: update 13, summary and literature update as of 20 January 2014*. 2014.
13. Hemida, M.G., et al., *Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013*. Euro Surveill, 2013. **18**(50): p. 20659.
14. Kaji, M., A. Watanabe, and H. Aizawa, *Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients*. Respirology, 2003. **8**(2): p. 231-3.
15. Ghedin, E., et al., *Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution*. Nature, 2005. **437**(7062): p. 1162-6.
16. Bush, R.M., et al., *Positive selection on the H3 hemagglutinin gene of human influenza virus A*. Mol Biol Evol, 1999. **16**(11): p. 1457-65.
17. Rambaut, A., et al., *The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus*. Nature, 2008. **453**(7195): p. 615-9.
18. Deyde, V.M., et al., *Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide*. J Infect Dis, 2007. **196**(2): p. 249-57.
19. de Jong, M.D., et al., *Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2667-72.
20. Horimoto, T. and Y. Kawaoka, *Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents*. Nat Rev Microbiol, 2005. **3**(8): p. 591-600.

I. Lampiran

1. Lampiran 1

Lembar Persetujuan

Ketua Pelaksana

Ketua Panitia Pembina Ilmiah

Agustiningsih, SSi

Dr.drg Magdarina Destri A, MSc

NIP. 19830825 200501 2001

NIP. 19501206 198402 2001

Kepala

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan

Pretty Multihartina, PhD

NIP. 19630927 198901 2001

2. Lampiran 2



KEMENTERIAN KESEHATAN RI BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon : (021) 4261088 Faksimile : (021) 4243933

Surat Elektronik : sesban@litbang.depkes.go.id Laman (Website) : <http://www.litbang.depkes.go.id>

PEMBEBASAN PERSETUJUAN ETIK (*EXEMPTED*)

Nomor : LB.02.01/5.2/KE.082/2015

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

"Studi Deskriptif Molekular gen HA dan NA Virus Influenza A sub tipe H3N2 pada spesimen tersangka MERS-CoV Jemaah Haji dan Umrah tahun 2013 - 2014"

dengan Ketua Pelaksana/Peneliti Utama: **Agustiningsih, S.Si.**

dapat dibebaskan dari keharusan memperoleh persetujuan etik (*Exempted*) untuk pelaksanaan penelitian tersebut. Pembebasan ini berlaku sejak dimulai dilaksanakannya penelitian tersebut di atas sampai dengan selesai sesuai yang tercantum dalam protokol dengan masa berlaku maksimum selama 1 (satu) tahun.

Walapun demikian kami mengingatkan bahwa dalam pelaksanaan penelitian ini, peneliti tetap diminta untuk menjaga dan menghormati martabat manusia yang menjadi responden/informan dalam penelitian ini. Dengan demikian diharapkan masyarakat luas dapat memperoleh manfaat yang baik dari penelitian ini.

Selama penelitian berlangsung, laporan kemajuan (setelah 50% penelitian terlaksana) harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 16 Februari 2015

Ketua
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Badan Litbang Kesehatan,

Prof. Dr. M. Sudomo

Lampiran 3. Alignment CDS gen NA. Posisi marker resistensi terhadap Neuraminidase inhibitor (oseltamivir dan zanamivir) ditandai dengan kotak merah (E119D, E119V, I222L, R224K, E276D, R292K, N294K, R371K). Virus influenza A sub tipe H3N2 pada penelitian ini tidak ditemukan marker resistensi terhadap neuraminidase inhibitor.



