

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), termasuk penyakit infeksi granulomatososa progresif, menular, menyebar melalui udara dan mengakibatkan kematian (Khan *et al.*, 2019; Yang & Wu, 2019). *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi sekitar sepertiga populasi, hanya sekitar sepersepuluh dari yang terinfeksi akan berkembang menjadi TB aktif, hal ini menunjukkan bahwa infeksi MTB merupakan hasil interaksi antara kerentanan genetik pejamu dan faktor lingkungan (Ke *et al.*, 2015)

Polimorfisme gen sitokin dikaitkan dengan kerentanan TB di antara populasi yang berbeda. Beberapa metaanalisis menunjukkan bahwa sitokin seperti IL-10, IL12B, IL27, TNF- α dan CC chemokine ligan 5 (CCL5) berperan penting dalam perkembangan dan kerentanan TB (Wu *et al.*, 2019). Polimorfisme promotor gen IL-10 terhadap kerentanan TB telah banyak diteliti dan hasil menunjukkan bahwa polimorfisme ini berkontribusi meningkatkan risiko infeksi TB dengan memengaruhi kadar transkripsi IL-10 (Ke *et al.*, 2015). Polimorfisme promotor gen TNF- α memengaruhi kadar produksi TNF- α . Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme TNF- α dengan kerentanan TB (Wu *et al.*, 2019).

Tumor necrosis factor- α berperan dalam proses pembentukan granuloma, pemeliharaan integritas granuloma dengan membatasi pertumbuhan MTB dalam makrofag dan mencegah nekrosis granuloma. Produksi TNF- α berkontribusi dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi TB paru dan kadar TNF- α menurun atau meningkat dapat menyebabkan respons imunopatologi yang tidak diinginkan karena TNF- α memiliki peran ganda dalam

sistem pertahanan terhadap infeksi TB paru. *Tumor necrosis factor- α* memiliki sifat imunoregulasi dan menginisiasi respons proinflamasi pada TB paru (Liang *et al.*, 2011; Putri *et al.*, 2015).

Imunitas protektif terhadap bakteri intraselular seperti MTB sangat bergantung pada keseimbangan produksi sitokin tipe Th1 dan tipe Th2. *Tumor Necrosis Factor - α* merupakan salah satu sitokin disekresi oleh sel Th1 dan mempunyai peran penting untuk pencegahan TB paru dan mempertahankan status TB paru laten. Peningkatan jumlah makrofag aktif terjadi ketika TNF- α diproduksi terus menerus untuk pembentukan granuloma (Zuiga *et al.*, 2012; Yi *et al.*, 2015; Pratiwi *et al.*, 2018)

Beberapa penelitian pada model tikus dengan defisiensi TNF- α dilaporkan adanya peningkatan kerentanan terhadap TB paru dan kematian yang cepat disebabkan oleh nekrosis berat pada granuloma dan penyebaran TB paru yang luas. Penelitian lain pada pasien yang menerima pengobatan agen anti-TNF telah menunjukkan risiko lebih tinggi terhadap infeksi dan adanya reaktivasi TB paru (Domingo-gonzalez *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017).

Paparan aerosol dengan MTB, sel-sel pertama terpapar patogen adalah makrofag alveolar dan sel dendritik paru, sel tersebut teraktivasi dan memfagositosis MTB, menghasilkan sitokin TNF- α dan IL-12 yang berperan dalam aktivasi mekanisme antimikroba *host*, kemudian menginduksi IL-10 untuk menghambat mekanisme tersebut (Redford *et al.*, 2011; Abdalla *et al.*, 2016). Sitokin IL-10 merupakan sitokin penonaktif makrofag karena menghambat respons proinflamasi dengan menurunkan regulasi produksi beberapa sitokin, sehingga IL-10 berpotensi berperan dalam persistensi MTB pada manusia dengan menghambat pematangan fagosom di makrofag dan menekan fungsi makrofag sehingga efek mikobakterisidal tertekan dan MTB berkembang biak dan terjadi *overload* MTB (Azad *et al.*, 2012; Khalilullah *et al.*, 2014; Lihawa and Yudhawati, 2019).

Interleukin-10 telah dilaporkan untuk memodulasi respons imun bawaan dan adaptif, berpotensi menciptakan lingkungan yang menguntungkan bagi persistensi mikroba, patogen intraseluler, dan infeksi kronis. Interleukin-10 memainkan peran penting dalam infeksi MTB, di mana sitokin telah terbukti mengurangi kekebalan. Telah dibuktikan secara *in vivo* bahwa produksi IL-10 dapat mengaktifkan kembali tuberkulosis paru kronis (Romero-adrian *et al.*, 2015).

Penelitian telah menjelaskan adanya keterlibatan sel T regulator (Treg) dalam patogenesis TB. Sel Treg terinduksi akan menghasilkan sejumlah besar sitokin IL-10 dan *Transforming growth factor- β* (TGF- β), tidak seperti sel Th1 dan Th2, sel Treg yang terinduksi memperlihatkan aktivitas immunosupresif. Bakteri MTB menginduksi ekspansi sel Treg sehingga memungkinkan bakteri bereplikasi terus menerus di paru-paru, akibat peningkatan kadar sitokin IL-10 dan TGF- β yang menghambat aktivitas sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan penurunan regulasi respons imun adaptif yang memfasilitasi persistensi infeksi bakteri dan menjadi mekanisme menghindari sistem imun oleh MTB, yang akan memengaruhi kerentanan terhadap TB (Romero-adrian *et al.*, 2015).

Peran sitokin dan variasi genetiknya dalam patogenesis TB telah banyak diteliti. Polimorfisme beberapa gen sitokin telah dijelaskan dan terbukti memengaruhi transkripsi gen, yang mengarah pada variasi antar individu dalam memproduksi sitokin. Polimorfisme gen sitokin terbukti terlibat dalam kerentanan, keparahan, dan hasil klinis beberapa penyakit. Polimorfisme ini menunjukkan hubungan variabel dengan kerentanan dan keparahan penyakit TB paru pada beberapa populasi etnis tetapi tidak pada yang lain (Azad *et al.*, 2012; Hu *et al.*, 2015).

Polimorfisme TNF- α sering dikaitkan dengan kerentanan TB paru. Penelitian Oliveira *et al.*, menyatakan adanya polimorfisme gen TNF-238 (rs361525) G/A pada TNF- α *promoter region* dianggap sebagai penanda kerentanan terhadap TB. Penelitian ini terdiri atas

sampel TB paru dan kontrol sehat di Brazil (Oliveira *et al.*, 2004). Penelitian tentang hubungan polimorfisme gen TNF- α pada tahun 2015 diperoleh bahwa polimorfisme gen TNF-238 (rs361525) G/A tidak terdapat hubungan bermakna dengan kerentanan TB paru (Putri *et al.*, 2015).

Single Nucleotide Polymorphism (SNP) pada promotor gen TNF-238 (rs361525) G/A telah dipelajari secara ekstensif menyebabkan adanya variasi dalam produksi TNF- α , sehingga memengaruhi respons imun terhadap penyakit TB. *Single Nucleotide Polymorphism* posisi gen TNF-238 (rs361525) juga telah dikaitkan dengan penurunan transkripsi TNF- α menyebabkan penghambatan aktivitas TNF- α di paru-paru pada fase awal infeksi (Oliveira *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2019).

Penelitian Oral *et al.*, 2006 menyimpulkan terdapat hubungan antara polimorfisme gen IL-10 dengan kerentanan terhadap TB paru dan meningkatkan risiko perkembangan penyakit TB paru. Adanya polimorfisme gen IL-10 dapat menjadi penanda untuk memprediksi risiko perkembangan penyakit TB paru. Hal ini terjadi karena efek supresor IL-10 pada sel T terbukti diarahkan untuk menghambat kaskade pensinyalan CD28 dan aktivasi fosfatidylinositol 3-kinase dalam sel T sehingga respons sel T oleh IL-10 memengaruhi kerentanan pejamu terhadap TB paru (Oral, *et al.*, 2006).

Penelitian Areeshi, *et al* diperoleh tidak terdapat hubungan bermakna polimorfisme gen IL-10-1082 (rs1800896) A/G dengan kerentanan TB paru populasi Asia dan Afrika. Hasil penelitian ini mungkin memiliki kekuatan statistik yang tidak mencukupi dari studi individu dengan jumlah sampel sedikit atau variasi dalam populasi yang berbeda (Areeshi *et al.*, 2017; Gao *et al.*, 2015). Data penelitian mengenai tentang hubungan polimorfisme IL-10 1082 (rs1800896) G/A dengan kerentanan TB paru juga sangat bervariasi. Kemampuan IL-10 untuk menurunkan respons imun dan fakta bahwa IL-10 dapat dideteksi pada pasien TB telah

mengarahkan para peneliti untuk meneliti peran IL-10 dalam kerentanan TB paru (Liang *et al.*, 2014; Peresi *et al.*, 2013).

Faktor lingkungan dan variabilitas genetik diduga bertanggung jawab atas TB paru. Beberapa polimorfisme gen telah dibuktikan terkait dengan kerentanan TB paru. Polimorfisme ini memengaruhi kadar sitokin-sitokin dan diduga mengubah keseimbangan Th1/Th2 sehingga dikaitkan dengan kerentanan atau keparahan TB paru (Hu *et al.*, 2015). Adanya penelitian identifikasi faktor genetik pejamu yang rentan terhadap TB paru berkontribusi besar pada pengendalian TB secara global (Yi *et al.*, 2015; Peresi *et al.*, 2013).

Tuberkulosis adalah penyakit menular mematikan teratas ke-2 di dunia, dengan jumlah kasus 842 ribu per tahun dan diperkirakan 93 ribu kematian pertahun setara dengan 11 kematian perjam (*Global Tuberculosis Report WHO, 2022*; Kemenkes RI, 2022). Sebanyak 91% kasus TB di Indonesia adalah TB paru yang berpotensi menularkan kepada orang sehat disekitarnya. Risiko tertular tergantung dari tingkat pajanan dengan percikan dahak dan risiko penularan setiap tahunnya ditunjukkan dengan *Annual Risk of Tuberculosis Infection (ARTI)*, nilai ARTI di Indonesia bervariasi antara 1-3% (Kartasmita, 2009; Kemenkes RI, 2022).

Laporan Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat pada tahun 2018 menyatakan prevalensi TB paru di Sumatera Barat tahun 2014 adalah 0,11 % dan tahun 2016 mengalami peningkatan menjadi 0,15%, dengan angka *Case detection rate (CDR)* sebesar 42,8% (9.088) kasus TB di Provinsi Sumatera Barat (Kemenkes RI, 2022). Penemuan kasus yang banyak ini menunjukkan bahwa perlunya deteksi dini, penanganan cepat untuk mencegah penularan dan penyebaran dari penyakit TB paru khususnya pada etnis Minangkabau yang merupakan penduduk asli dan mayoritas di Sumatera Barat (Dinkes, 2018).

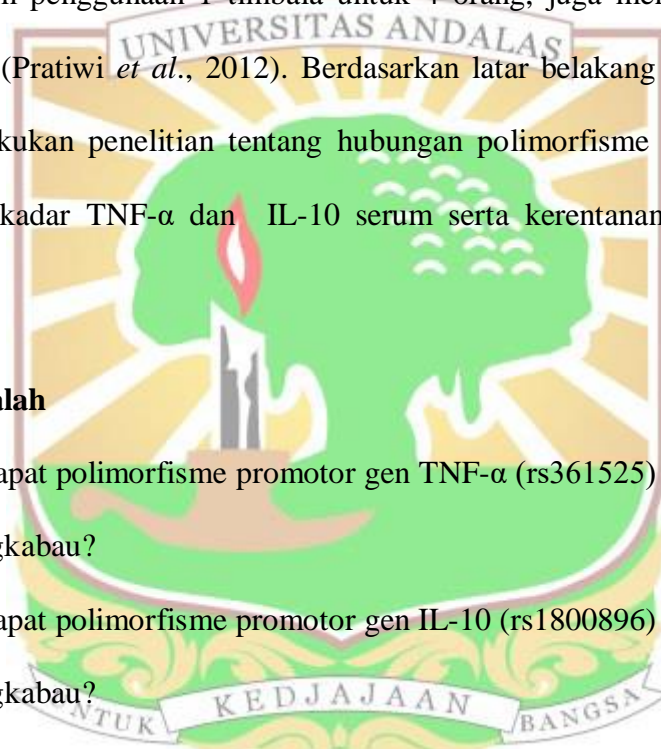
Adanya faktor budaya kesehatan sangat mempengaruhi persepsi masyarakat sehingga mempengaruhi penularan TB paru di Sumatera Barat. Budaya masyarakat antara lain adanya stigma masyarakat di daerah kota Pariaman yang mayoritas etnis Minangkabau, menganggap

batuk darah pada TB paru sebagai penyakit karena ‘Tamakan’, akibat diguna-guna orang lain yang tidak senang, malu bila diketahui menderita TB paru sehingga meningkatkan penularan kasus TB paru (Pratiwi *et al.*, 2012)

Di samping itu, kebiasaan masyarakat yang masih memiliki budaya meludah dan membuang dahak di sembarang tempat dapat menyebarkan penyakit TB pada masyarakat sekitarnya. Budaya makan bersama-sama (bajamba), makan di warung pada masyarakat Minangkabau serta adanya acara adat menggunakan tempat cuci tangan disebut ‘timbala’ atau kobokan, dalam penggunaan 1 timbala untuk 4 orang, juga menjadi faktor penyebab penularan TB paru (Pratiwi *et al.*, 2012). Berdasarkan latar belakang di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α dan IL-10 dengan kadar TNF- α dan IL-10 serum serta kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
2. Apakah terdapat polimorfisme promotor gen IL-10 (rs1800896) pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
3. Berapakah kadar TNF- α serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
4. Berapakah kadar IL-10 serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
5. Apakah terdapat hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) dengan kadar TNF- α serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
6. Apakah terdapat hubungan polimorfisme promotor gen IL-10 (rs 1800896) dengan kadar IL-10 serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau?
7. Apakah terdapat hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) dengan kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau?



8. Apakah terdapat hubungan polimorfisme promotor gen IL-10 (rs 1800896) dengan kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau?
9. Apakah terdapat hubungan kerentanan TB paru berdasarkan kadar TNF- α serum dengan kejadian TB paru pada etnis Minangkabau?
10. Apakah terdapat hubungan kerentanan TB paru berdasarkan kadar IL-10 serum dengan kejadian TB paru pada etnis Minangkabau?

1.3 Tujuan Penelitian

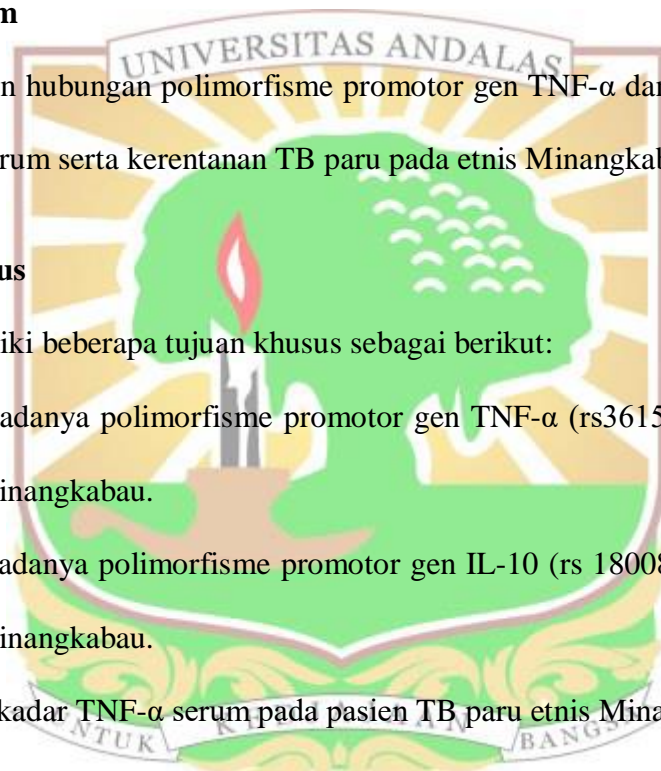
1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α dan IL-10 dengan kadar TNF- α dan IL-10 serum serta kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan khusus sebagai berikut:

1. Mengetahui adanya polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
2. Mengetahui adanya polimorfisme promotor gen IL-10 (rs 1800896) pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
3. Mengetahui kadar TNF- α serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
4. Mengetahui kadar IL-10 serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
5. Membuktikan hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) dengan kadar TNF- α serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
6. Membuktikan hubungan polimorfisme promotor gen IL-10 (rs 1800896) dengan kadar IL-10 serum pada pasien TB paru etnis Minangkabau.
7. Membuktikan hubungan polimorfisme promotor gen TNF- α (rs361525) dengan kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.



8. Membuktikan hubungan polimorfisme promotor gen IL-10 (rs 1800896) dengan kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.
9. Membuktikan hubungan kerentanan TB berdasarkan kadar TNF- α serum dengan kejadian TB paru pada etnis Minangkabau.
10. Membuktikan hubungan kerentanan TB berdasarkan kadar IL-10 serum dengan kejadian TB paru pada etnis Minangkabau.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Akademisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi akademisi untuk ilmu pengetahuan mengenai faktor genetik dan variasi polimorfisme promotor gen TNF- α dan IL-10 dengan kadar TNF- α dan IL-10 serum serta kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.

2. Manfaat bagi Klinisi

Hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi klinisi dan praktisi kesehatan dalam menentukan faktor risiko genetik TB paru di masa depan dengan mendapatkan faktor diagnostik dan prediktor baru melalui peningkatan pemahaman variasi polimorfisme promotor gen TNF- α dan IL-10 dengan kadar TNF- α dan IL-10 serum serta kerentanan TB paru pada etnis Minangkabau.

3. Manfaat bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat berkaitan dalam menentukan faktor risiko genetik TB paru di masa depan dan untuk meningkatkan pemahaman dalam pencegahan dan deteksi dini TB pada etnis Minangkabau.