

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Tuberkulosis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh satu agen infeksius (WHO, 2019). Sekitar sepertiga dari populasi dunia diduga terinfeksi M.tb, namun tidak semuanya akan berkembang menjadi meningitis tuberkulosis (Slane dan Unakal, 2023). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 10,4 juta kasus tuberkulosis baru setiap tahun dan paling tidak terdapat 100.000 individu yang berkembang menjadi meningitis tuberkulosis (Seddon *et al.*, 2019). Sekitar 1% kasus tuberkulosis aktif akan berkembang menjadi meningitis tuberkulosis, sedangkan dari seluruh kasus tuberkulosis ekstraparu, sebanyak 5-6% kasus adalah meningitis tuberkulosis (Lee *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019).

Meningitis tuberkulosis (*Tuberculous meningitis/ TBM*) merupakan manifestasi TB pada otak yang paling berat dan menyebabkan angka kematian dan kecacatan yang tinggi (Ho Dang Trung *et al.*, 2012; Arshad *et al.*, 2020). Dari seluruh penderita TBM, seperempat penderita meninggal dan sisanya bertahan dengan defisit neurologis fokal yang beragam (O'Garra *et al.*, 2013). Di Indonesia, belum ada rujukan data resmi yang melaporkan kejadian TBM, sehingga sangat penting mengetahui insiden, gejala, dan faktor risiko penyakit ini guna membantu penegakkan diagnosis, pemberian terapi yang adekuat dengan cepat dan diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas penyakit.

Perjalanan penyakit TB yang berkembang menjadi TBM, hingga mendapatkan luaran yang buruk sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara pasti (Davis *et al.*, 2019). Tampilan klinis pasien TBM seringkali tidak spesifik serta tes konfirmasi mikrobiologis yang kurang sensitif mengakibatkan penegakan diagnosis menjadi sulit dan sering kali tertunda. Hal tersebut menyebabkan hambatan dalam pengelolaan kasus TBM (Raberahona *et al.*, 2017). Manajemen klinis dan prediksi luaran penderita TBM sangat menantang dikarenakan pemahaman yang tidak lengkap mengenai imunopatogenitas yang mendasari penyakit hingga saat ini (Rock *et al.*, 2008).

Pada pasien dengan TB ekstrapulmonal terutama TBM, kegagalan respon imun dan gen yang berperan dalam kontrol M.tb dapat menjelaskan sebagian patofisiologi diseminasi kuman M.tb dari paru ke jaringan lain termasuk otak (Fernando *et al.*, 2007). MicroRNAs (miRNAs) secara negatif mengatur ekspresi gen pada tingkat post-transkripsi, sangat penting dalam respon imun baik respon imun bawaan ataupun adaptif. MicroRNAs diteliti karena perubahan ekspresinya pada berbagai penyakit manusia, termasuk infeksi. Perbedaan ekspresi miRNAs pada pasien TB dapat membantu membedakan antara pasien TB dan orang sehat atau TB laten (Ghanavi *et al.*, 2017).

Seiring dengan patogenesis TBM yang belum sepenuhnya dipahami, penelitian genetik dan imunologis mengemukakan kemungkinan respon imun bawaan (*innate immunity*) berperan penting dalam mengontrol kuman M.tb. Berbagai penelitian menunjukkan adanya hubungan genetik dengan kerentanan terhadap TB, diantaranya *C-C motif chemokine ligand-2* (CCL-2)/ *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *Natural resistance associated macrophage*

*protein-1* (NRAMP-1) / *Solute carrier family 11A1* (SLC11A1), vitamin D reseptor (VDR), *Immunity-related GTPase family M protein* (IRGMI), interleukin (IL)-8, (TLR), dan *Nucleotide-binding oligomerization domain protein-2* (NOD-2). Sebagian besar gen tersebut berperan dalam respon imun, sehingga polimorfisme gen yang terjadi dapat mengubah kekebalan tubuh dan berpengaruh dalam kerentanan terhadap TB (Singh *et al.*, 2018). Davis (2019) menyatakan polimorfisme gen *toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein* (TIRAP), TLR2, TLR9, *Cluster of differentiation* (CD)-43, VDR dan *Leukotriene A4 Hydrolase* (LTA4H) memengaruhi respon imun tubuh terutama pada TBM (Davis *et al.*, 2019)

Respon imun bawaan *host* adalah garis pertahanan pertama melawan patogen dan sangat penting untuk pertahanan awal melawan M.tb dan aktivasi respon imun bawaan maupun adaptif (Naderi *et al.*, 2013). Respon imun bawaan diinduksi oleh ikatan pada reseptor di dinding sel atau komponen genetik dari patogen yang menyerang, yang disebut *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), ke *Pattern Recognition Receptors* *host* (PRRs). PRR ini termasuk *toll-like receptor* (TLRs), *C-type lectin receptor* (CLRs), *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD)-like receptor (NLRs) dan *RIG-like receptor* (RLRs) (Jahantigh *et al.*, 2013). Diantara PRR tersebut, TLR merupakan mediator jalur inflamasi yang sangat penting untuk pengenalan dan aktivasi sistem imun bawaan serta adaptif (Sameer dan Nissar, 2021).

Pensinyalan TLR sangat penting untuk kekebalan terhadap berbagai patogen intraseluler. TLR adalah seperangkat PRR yang diekspresikan pada banyak tipe sel, terutama pada *antigen presenting cell* (APC). Terdapat 13 macam TLR dan

pada makrofag, TLR diekspresikan di permukaan sel (seperti TLR2 dan TLR4) atau di dalam kompartemen sel (seperti TLR8 dan TLR9) (Uciechowski *et al.*, 2011). TLR2, TLR4, dan mungkin TLR9 mempunyai peran yang signifikan dalam patogenesis dan pengenalan M.tb (Heldwein *et al.*, 2003).

Interaksi ligan M.tb dengan TLR mengaktivasi *myeloid differentiation primary response 88* (MyD88) terutama oleh TLR2 (Faridgohar dan Nikoueinejad, 2017). Defek pada gen TLR2 yang dapat memengaruhi pengenalan ligan dari banyak reseptor, sehingga memengaruhi respons imun bawaan *host* dan dengan demikian mengubah kerentanan terhadap penyakit TB. Berbagai studi tentang berbagai SNP (*Single Nucleotide Polymorphisme*) TLR2 telah dilakukan, seringkali dengan hasil yang bervariasi dan bahkan kontradiktif pada kelompok etnis yang berbeda (Shah *et al.*, 2012). TLR2 merupakan salah satu dari banyak jalur yang dieksploitasi oleh M.tb untuk menghambat pemrosesan silang antigen MHC-I (*Major Hystocompatibility Complex*) dan presentasi ke CD8+ sel T (Serbina *et al.*, 2000). TLR2 dalam bentuk heterodimer dengan TLR1 dan TLR6, menghasilkan pengenalan berbagai PAMP mikobakteri termasuk lipopeptida triasil dan diasil, sehingga TLR2 dapat menggambarkan aktivitas 3 TLR termasuk TLR1 dan TLR6 (Uciechowski *et al.*, 2011; Jin *et al.*, 2020).

Penelitian meta analisis lain yang dilakukan Schurz *et al* tahun 2015, pada SNP TLR1, 2, 4, 6, 8, dan 9, untuk menilai hubungannya dengan kerentanan TB baik lintas maupun dalam etnis yang berbeda, menemukan bahwa sebagian besar SNP yang sering diselidiki tidak memiliki hubungan dengan kerentanan penyakit TB di seluruh kelompok etnis. Empat SNP (TLR1 rs4833095, TLR2 rs3804099,

TLR6 rs5743810 dan TLR9 rs352139) dikaitkan dengan kerentanan TB di seluruh kelompok etnis (Schurz *et al.*, 2015).

Caws (2018) menyatakan polimorfisme gen TLR2 (T597C rs3804099) berhubungan dengan infeksi yang disebabkan oleh strain M.tb yang berbeda (Caws *et al.*, 2008). Penelitian meta analisis yang dilakukan Varshney pada tahun 2022 dari 58 artikel didapatkan polimorfisme TLR berhubungan dengan kejadian tuberkulosis pada etnis tertentu, salah satunya TLR2 rs 3804099 (Varshney *et al.*, 2022). Zhang (2013) menyatakan terdapat hubungan antara polimorfisme TLR2 G2258A dengan peningkatan risiko tuberkulosis, terutama pada populasi Asia dan Eropa (Zhang *et al.*, 2013). Naderi (2013) menyatakan bahwa polimorfisme TLR2 T597C rs 3804099 merupakan faktor risiko kerentanan terinfeksi TB pada populasi Iran (Naderi *et al.*, 2013). Zhang (2016) mengemukakan polimorfisme TLR2 T597C berhubungan dengan kerentanan baik terhadap TB pulmonal maupun TBM (Zhang *et al.*, 2016). Hingga saat ini, banyak penelitian telah menyelidiki apakah polimorfisme TLR2 T597C rs3804099 memberikan kerentanan terhadap tuberkulosis paru dan TBM. Namun, hasil penelitian yang dipublikasikan masih kontroversial.

Peran khusus vitamin D sangat penting dalam pertahanan tubuh terhadap tuberkulosis melalui aksinya dalam meningkatkan pemberantasan M.tb yang diperantarai oleh makrofag (Liu dan Stenger, 2006). Vitamin D, baik yang diproduksi secara endogen (vitamin D3) atau yang dicerna (vitamin D2 atau vitamin D3), harus berikatan dengan vitamin D reseptor sehingga bisa bekerja sebagai regulator sistem imun bawaan dalam pertahanan terhadap infeksi. Setelah memasuki aliran darah, vitamin D dikirim ke hati, di mana ia mengalami

hidroksilasi pertama menjadi 25-hidroksi vitamin D (25 (OH) D), yang merupakan bentuk sirkulasi utama vitamin D. Dari hati, 25 (OH) D bergerak ke ginjal, di mana ia mengalami hidroksilasi lain menjadi 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25 (OH) 2D), yang merupakan bentuk aktif. Setelah mengalami hidroksilasi kedua, vitamin D bertugas mengatur transkripsi gen di seluruh tubuh (Sutaria dan Liu, 2014).

Aktivasi ini semakin diperkuat oleh stimulasi TLR-2 pada makrofag, yang juga menginduksi ekspresi Vitamin D Reseptor (VDR) dan enzim yang mengkatalisis konversi 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub> menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> aktif. Vitamin D berperan dalam memodulasi respon imun, namun bentuk aktif vitamin D harus berikatan dengan Vitamin D reseptor untuk masuk ke dalam nukleus sehingga dapat menjalankan fungsinya (Wani *et al.*, 2021). Kompleks VDR dan 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> kemudian mengaktifasi gen penyandi peptida cathelicidin (LL-37), yang menyebabkan penghancuran M.tb intraseluler (Bhan *et al.*, 2011; Larcombe *et al.*, 2012)

Belum ada penelitian yang menunjukkan secara konkret perbedaan kadar vitamin D antara TB paru dan TBM. Namun, salah satu studi menunjukkan kadar vitamin D yang rendah lebih banyak ditemukan pada pasien TBM dibandingkan TB paru. Hal ini mendukung pernyataan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko tuberkulosis dan kadar serum 25-hidroksi vitamin D yang sangat rendah tercatat pada varian TB berat dan varian non berat serta kadar vitamin D berhubungan dengan derajat keparahan Tb dan pada bentuk tuberkulosis yang parah, kadar vitamin D lebih sedikit dibandingkan dengan varian yang tidak parah (Gupta dan Nainiwal, 2020).

Pada penelitian Dangeti (2018) dari 40 pasien TBM dengan defisiensi vitamin D, sebanyak 55% dengan meningitis TB derajat 3 dan memiliki defisit neurologis yang berat. Hasil pengobatan buruk didapatkan pada 21 (53%) pasien: 15 (38%) pasien meninggal dan 6 (15%) mengalami defisit neurologis berat. Rerata kadar 25(OH)D serum secara keseluruhan adalah  $32,30 \pm 16,38$  ng/ml. Sepuluh (25%) pasien mengalami defisiensi vitamin D ( $<20$  ng/ml), dan 12 (30%) pasien mengalami insufisiensi vitamin D (20-30 ng/ml). Namun, kadar 25(OH)D serum sebelum pengobatan tidak berbeda secara signifikan berdasarkan hasil. Selain itu, kadar IL-1 $\beta$  di CSS tidak berkorelasi dengan kadar serum 25(OH)D. Namun penggunaan vitamin D tidak memberikan luaran yang signifikan (Dangeti *et al.*, 2018).

Polimorfisme VDR dapat meningkatkan kerentanan terhadap semua bentuk TB, termasuk TBM (Wani *et al.*, 2021). Pada pasien dengan riwayat TB ekstrapulmonal didapatkan peningkatan ekspresi VDR oleh makrofag setelah distimulasi oleh basil M.tb, dan didapatkan pasien dengan ekspresi VDR yang tinggi memiliki risiko untuk terkena TB ekstrapulmonal (Fiske *et al.*, 2019). Infeksi M.tb mengaktifasi respon inflamasi sehingga terjadi sekresi sitokin pro inflamasi yang menstimulasi jalur *kynurenine* dan menyebabkan neurotoksisitas melalui jalur serotonin (Davis *et al.*, 2019).

Penelitian mengenai polimorfisme VDR kaitannya dengan meningitis TB sangatlah terbatas. Beberapa polimorfisme VDR berhubungan dengan TB, terutama SNP Fok1 pada ekson 2, BSMI pada intron 8, TaqI pada intron 9 (Panda *et al.*, 2019). Polimorfisme Taq1 dan Apa1 mungkin non-fungsional dan berada dalam disekuilibrium keterkaitan dengan beberapa gen fungsional yang tidak diketahui,

yang menyebabkan efek tidak langsung pada kerentanan penyakit (Uitterlinden *et al.*, 2004).

Polimorfisme Fok1 sangat penting karena dapat memengaruhi fungsi VDR sehingga terjadi gangguan pengikatan dengan vitamin D yang memengaruhi produksi cathelicidin. Polimorfisme VDR Fok1 ini menjadi salah satu faktor yang memengaruhi peningkatan kerentanan terhadap infeksi M.tb, salah satunya adalah VDR Fok1 rs 2228570 (Panda *et al.*, 2019; Agliardi *et al.*, 2021). Aziz (2023) menyatakan bahwa polimorfisme VDR Fok1 dan BSMI mempunyai peran protektif terhadap infeksi M.tb (Aziz *et al.*, 2023). Polimorfisme VDR Fok1 Ff genotype ditemukan berhubungan dengan kerentanan terhadap infeksi M.tb dengan peningkatan risiko dua kali lebih tinggi terkena TB paru dibandingkan kontrol pada individu sehat (Salimi *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan di Mesir menyatakan bahwa adanya polimorfisme VDR Fok1 rs 2228750 merupakan salah satu prediktor kerentanan terhadap infeksi M.tb (El-Shimy *et al.*, 2016).

Penelitian Thuong (2007) mendapatkan kejadian polimorfisme Fok1 gen VDR sebanyak 2,94 kali lebih banyak dibandingkan dengan kontrol. Fok1 gen VDR merupakan faktor risiko terjadinya TB anak (Thuong *et al.*, 2007). Berbeda dengan penelitian Rashedi (2014) menyatakan tidak ditemukan hubungan signifikan antara polimorfisme Fok1 pada gen VDR dan kerentanan terhadap tuberkulosis, namun terdapat hubungan signifikan antara kadar vitamin D dengan frekuensi polimorfisme gen Fok1-ff pada sampel penelitian tuberkulosis (Rashedi *et al.*, 2014).

Pardosi pada tahun 2019 mengemukakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen VDR Fok1 dengan TB MDR (Pardosi,

2019). Ekspresi gen VDR yang tinggi dapat dipengaruhi oleh varian SNP VDR. Ekspresi gen VDR dapat dikaitkan dengan kerentanan terhadap TB. Penelitian Marpaung menyatakan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen FokI pada gen VDR dengan TB paru (Marpaung, Sinaga dan Siagian, 2017).

Penelitian Lee (2019) melaporkan bahwa kadar 25(OH)D dalam CSS memiliki korelasi positif lemah namun bermakna dengan nilai total, bioavailabilitas, dan kadar vitamin D bebas di dalam serum pada populasi Korea. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa rata-rata kadar total 25(OH)D pada CSS sekitar 1,4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kadar total 25(OH)D serum (Lee *et al.*, 2019b). Konsentrasi vitamin D yang relatif tinggi di otak mendukung peranan vitamin D dalam memodulasi inflamasi dan menginduksi regenerasi neuron seperti yang dibahas dalam penelitian sebelumnya (Brown *et al.*, 2003).

*Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peranan penting dalam sistem imun selama proses inflamasi, proliferasi, diferensiasi sel dan apoptosis (You *et al.*, 2021). Kondisi patofisiologis yang merangsang produksi TNF- $\alpha$  adalah infeksi dan inflamasi, namun selain itu luka bakar, trauma, infark, gagal jantung, angina pectoris tidak stabil, cedera kepala dan asma (Zelová dan Hošek, 2013). TNF- $\alpha$  dianggap memiliki peran penting dalam patogenesis TBM. Pada kasus TB paru, penggunaan obat-obatan yang menetralkan TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan perburukan progresivitas penyakit TB (Cresswell *et al.*, 2021).

Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada CSS mewakili peradangan intra serebral akut, sedangkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dalam serum dapat mencerminkan

keadaan pro inflamasi perifer serta reaksi inflamasi sistemik. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  CSS dan serum tidak berkorelasi dengan peningkatan jumlah WBC, yang menunjukkan bahwa ekspresi berlebih TNF- $\alpha$  tidak tergantung pada peningkatan jumlah total leukosit perifer (Zaremba dan Losy, 2001). Pada meningitis bakteri terjadi infiltrasi leukosit secara masif ke ruang perivaskular dan cairan serebrospinal yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk salah satunya TNF- $\alpha$ , sehingga memunculkan respons imun lokal dan sistemik serta menyebabkan kerusakan jaringan (Abbas, Iqbal dan Abdul Majeed, 2019).

Pada TBM, peningkatan produksi TNF- $\alpha$  berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan penyakit, namun belum diketahui pasti jika ini hanyalah marker/ penanda dari derajat atau derajat keparahan penyakit yang semakin berat atau respon TNF- $\alpha$  yang tidak proporsional yang memediasi perkembangan penyakit (Nath, 2015). Salah satu peran utama TNF pada tuberkulosis adalah menjaga kelangsungan hidup makrofag sehingga jika produksi TNF yang tidak memadai dapat mengakibatkan gangguan pembentukan serta struktur granuloma (Kireev *et al.*, 2025). Pada orang dengan koinfeksi HIV-TB, sel T menghasilkan lebih sedikit TNF- $\alpha$ , yang mungkin menyebabkan perkembangan granuloma yang buruk (Cunha *et al.*, 2005).

Penelitian Ganaraja (2021) pada pasien TBM didapatkan rerata kadar TNF- $\alpha$   $11,57 \pm 30,35$  pg/ml. Kadar TNF- $\alpha$  meningkat secara signifikan pada TBM ( $p = 0,044$ ). Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  berhubungan dengan gangguan verbal dan kognitif pada TBM (Ganaraja *et al.*, 2021). Penelitian Török mendapatkan TNF- $\alpha$  pada TB paru berhubungan dengan pembentukan granuloma dan kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi di CSS pada TBM berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Kadar

TNF- $\alpha$  CSS yang tinggi pada mencit dikaitkan dengan luaran yang buruk (Török, 2015). Hasil yang sama dengan penelitian Abbasnia (2024), kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi pada CSS berkorelasi dengan peningkatan kadar IL-6 dan protein, serta kadar glukosa yang rendah. Selain itu, kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  berhubungan dengan luaran pasien meningitis TB (Abbasnia *et al.*, 2024).

Faktor genetik *host* memainkan peran penting dalam modulasi respon imun terhadap M.tb dan perkembangan klinis TB. Temuan terbaru yang menunjukkan bahwa polimorfisme genetik gen TLR serta VDR memiliki beberapa efek pada fenotipe penyakit, produksi sitokin proinflamasi (terutama TNF- $\alpha$ ) dan kadar vitamin D, selain itu juga memiliki efek terhadap derajat keparahan dan luaran pengobatan TB. Hubungan faktor genetik *host* sejauh ini, belum diamati dan dikonfirmasi di semua populasi yang diselidiki dan sebagian tidak konsisten. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan polimorfisme SNP TLR2 rs3804099, VDR Fok1 rs2228570, kadar TNF- $\alpha$  dan vitamin D pada serum dan cairan serebrospinal untuk melihat relevansi dan implikasinya pada derajat keparahan dan luaran pasien TBM.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan polimorfisme SNP TLR2 rs3804099 dengan derajat keparahan TBM?
2. Apakah terdapat hubungan polimorfisme SNP TLR2 rs3804099 dengan luaran TBM?

3. Apakah terdapat hubungan polimorfisme SNP VDR Fok1 rs2228570 dengan derajat keparahan TBM?
4. Apakah terdapat hubungan polimorfisme SNP VDR Fok1 rs 2228570 dengan luaran TBM?
5. Apakah terdapat hubungan kadar TNF- $\alpha$  dengan derajat keparahan TBM?
6. Apakah terdapat hubungan kadar TNF- $\alpha$  dengan luaran TBM?
7. Apakah terdapat hubungan kadar vitamin D dengan derajat keparahan TBM?
8. Apakah terdapat hubungan kadar vitamin D dengan luaran TBM?

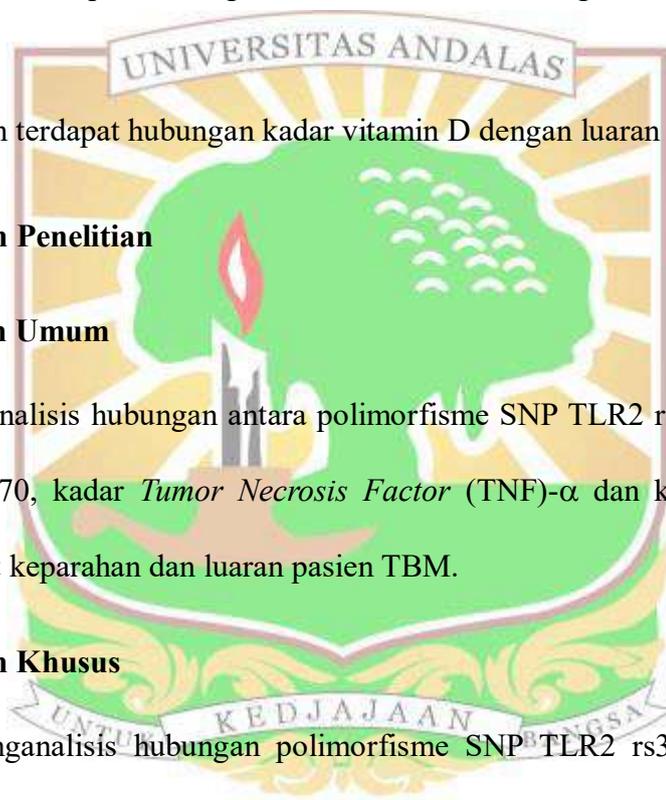
### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara polimorfisme SNP TLR2 rs3804099, VDR Fok1 rs2228570, kadar *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  dan kadar vitamin D dengan derajat keparahan dan luaran pasien TBM.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan polimorfisme SNP TLR2 rs3804099 dengan derajat keparahan TBM.
2. Menganalisis hubungan polimorfisme SNP TLR2 rs3804099 dengan luaran TBM.
3. Menganalisis hubungan polimorfisme SNP VDR Fok1 rs2228570 dengan derajat keparahan TBM.
4. Menganalisis hubungan polimorfisme SNP VDR Fok1 rs 2228570 dengan luaran TBM.



5. Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  dengan derajat keparahan TBM.
6. Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  dengan luaran TBM.
7. Menganalisis hubungan kadar vitamin D dengan derajat keparahan TBM.
8. Menganalisis hubungan kadar vitamin D dengan luaran TBM.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

##### 1.4.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pemahaman mengenai peran polimorfisme SNP TLR2 rs3804099 terhadap derajat keparahan dan luaran TBM.
2. Menambah pemahaman mengenai peran polimorfisme SNP VDR Fok1 rs2228570 terhadap derajat keparahan dan luaran TBM.
3. Menambah pemahaman kadar *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  terhadap derajat keparahan dan luaran TBM.
4. Menambah pemahaman mengenai kadar vitamin D terhadap derajat keparahan dan luaran TBM.

##### 1.4.2 Kepentingan Pelayanan

1. Dapat dijadikan sebagai salah satu kelengkapan pemeriksaan penunjang dalam memprediksi derajat keparahan dan prognosis pasien TBM.
2. Dapat dijadikan dasar dalam pengembangan pengobatan dalam mengurangi derajat keparahan dan memperbaiki luaran pasien TBM.

##### 1.4.3 Kegunaan Masyarakat

1. Menambah pemahaman dan pengertian masyarakat dalam tatalaksana TBM.

2. Menambah pemahaman masyarakat bahwa penyakit TBM bisa dikendalikan dengan memahami mekanisme sistem imun dan pengobatan yang tepat sehingga memperbaiki luaran pasi

