

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu penyakit menular yang penting sebagai penyebab mortalitas utama di dunia. Pada 2013, sebanyak 6,1 juta penderita TB dilaporkan ke WHO, yang terdiri dari 5,7 juta kasus baru dan 0,4 juta pasien yang masih dalam pengobatan antituberkulosis. Lebih dari setengah kasus (56%) terjadi di Asia Tenggara dan Regional Pasifik Barat. Kejadian TB pada anak diperkirakan sebanyak 550.000 anak dan 80.000 diantaranya meninggal dunia. Kejadian TB anak ini setara dengan sekitar 6% jumlah estimasi kasus TB di dunia dan mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya. Kejadian TB anak merupakan faktor penting di negara berkembang karena jumlah anak berusia <15 tahun adalah 40-50% dari jumlah populasi. Berdasarkan *Millennium Development Goals (MDGs)*, ditargetkan pada tahun 2015 terjadi penurunan morbiditas dan mortalitas sebanyak 50% dari prevalensi tahun 1990 sehingga berbagai upaya dilakukan untuk menurunkan insiden TB.<sup>1</sup>

Laporan mengenai TB anak jarang didapatkan dan kejadian TB pada anak diperkirakan jauh lebih banyak dari yang dilaporkan. Hal ini dibuktikan dengan rendahnya *caseload* kasus anak pada negara dengan beban TB yang besar (*high burden countries /HBC's*) berupa kasus yang tidak terdiagnosis dan tidak dilaporkan. Indonesia merupakan 1 dari 22 negara dengan HBC's dan merupakan urutan kelima dengan kejadian tuberkulosis tertinggi di dunia.<sup>1</sup> Penelusuran TB pada anak dilakukan apabila terdapat tanda dan gejala klinis yang sugestif

menderita TB (*passive case finding*) atau melalui investigasi kontak (*active case finding*). Penderita TB yang terdeteksi melalui investigasi kontak umumnya menderita infeksi TB namun bukan sakit TB atau pada fase dini sakit TB yang tidak menunjukkan tanda dan gejala menderita TB.<sup>2</sup>

Laju transmisi tuberkulosis sangat tinggi pada daerah endemis<sup>3</sup>. Sebuah tinjauan sistematik dan metaanalisis 41 penelitian dari 17 negara melaporkan hasil investigasi kontak serumah tuberkulosis paru yaitu ditemukan 4,5% penderita TB baru (secara klinis dan bakteriologis) dan 51,4% terinfeksi tuberkulosis.<sup>4</sup> Penelitian yang sama di Laos menemukan infeksi tuberkulosis pada 31% dari 148 anak kontak serumah.<sup>5</sup> Tornee dkk juga melakukan penelitian terhadap anak dibawah 15 tahun yang kontak dengan penderita TB dewasa BTA positif dimana 231 diantara 500 orang yang kontak adalah anak balita dan 43,2% anak balita tersebut terinfeksi TB.<sup>6</sup> Kasus TB paru BTA positif di Kota Padang tahun 2013 mengalami peningkatan yaitu sebanyak 927 jiwa.<sup>7</sup> Penelusuran kontak serumah di Kota Padang pada tahun 2014 menemukan 130 anak (47%) terinfeksi TB dari 275 anak yang kontak dengan 179 penderita dewasa BTA positif.<sup>8</sup> Anak yang terinfeksi TB akan menjadi populasi yang berisiko menderita TB aktif di kemudian hari seiring dengan peningkatan insiden HIV sebagai salah satu penyebab reaktivasi TB laten.<sup>9</sup>

Tuberkulosis merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).<sup>10</sup> Perjalanan alamiah TB pada anak menunjukkan adanya variasi kerentanan dan keragaman spektrum manifestasi klinis yang muncul.<sup>2</sup> Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dapat meningkatkan risiko infeksi Mtb karena vitamin D merupakan salah satu dari

mediator yang menghambat pertumbuhan Mtb di dalam makrofag dan monosit. Bentuk aktif vitamin D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] telah diketahui mempengaruhi kemampuan fagositosis mononuklear untuk menekan pertumbuhan Mtb intraselular, terutama pada masa awal infeksi dan infeksi laten. Respon fagositosis ini diperantarai oleh reseptor vitamin D (RVD) yang diekspresikan pada monosit serta limfosit T dan B yang aktif.<sup>10</sup>

Tuberkulosis tidak hanya ditentukan oleh faktor kuman Mtb dan defisiensi vitamin D. Gen reseptor vitamin D (RVD) merupakan molekul penting yang memediasi sistem imun terhadap TB dan varian polimorfisme RVD dianggap penting hubungannya dengan kerentanan dan resistensi terhadap tuberkulosis.<sup>9-11</sup> Gen RVD berisi lebih banyak polimorfisme nukleotida tunggal (*single nucleotide polymorphism* (SNPs)).<sup>12</sup> Beberapa polimorfisme gen RVD telah diidentifikasi, yaitu SNP rs2228570 (*FokI*) pada ekson II, SNP rs731236 (*TaqI*) pada ekson IX, serta SNP rs1544410 (*BsmI*) dan SNP rs7975232 (*ApaI*) terletak di intron antara ekson VIII dan IX. Keempat polimorfisme gen RVD ini lebih dikenal dengan nama enzim restriksinya yaitu FokI, TaqI, BsmI dan ApaI. Perubahan ekspresi mRNA RVD diperlihatkan dengan varian genotip dari gen RVD. Varian polimorfisme gen RVD dipengaruhi oleh suku bangsa dan geografi.<sup>13,14</sup>

Salah satu SNP gen RVD yang berperan terhadap kerentanan terhadap tuberkulosis adalah SNP rs2228570 yang lebih dikenal dengan FokI sesuai nama enzim yang merestriksi. Polimorfisme FokI gen RVD akan menghasilkan protein dengan panjang asam amino yang berbeda dan mempengaruhi mekanisme fisiologis molekuler vitamin D.<sup>15</sup> Metaanalisis beberapa penelitian melaporkan polimorfisme FokI meningkatkan risiko terinfeksi tuberkulosis pada ras Asia.<sup>16</sup>

Genotip ff dari polimorfisme *FokI* dan defisiensi vitamin D memperlihatkan hubungan yang erat dengan TB paru pada populasi India Gujarati yang berdomisili di London.<sup>17</sup> Polimorfisme *FokI* gen RVD dengan genotif Ff merupakan salah satu faktor risiko terjadinya TB anak di Bandung.<sup>10</sup> Polimorfisme *FokI* juga berhubungan dengan kerentanan infeksi TB anak di Palembang.<sup>18</sup> Diperlukan metaanalisis dari penelitian yang melibatkan 2000 kasus dan kontrol untuk mengetahui peran polimorfisme gen RVD *FokI* terhadap kejadian TB.<sup>12</sup>

Infeksi kuman *Mtb* akan mengaktifkan *Toll-like receptor* (TLR) yang memicu vitamin D melalui vitamin D aktif [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], kemudian [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] berinteraksi dengan vitamin D reseptor (RVD), sehingga mengaktifkan gen *cathelicidin antimicrobial peptide* (CAMP) untuk menghasilkan peptida antimikroba cathelicidin/LL37. Cathelicidin merupakan peptida antimikroba kationik dan memiliki aktivitas sebagai antimikroba spektrum luas dan memiliki efek imunomodulator.<sup>19-21</sup> Cathelicidin memiliki aktivitas antimikroba langsung untuk mengeliminasi *Mtb*.<sup>22-24</sup> Selain itu, vitamin D melalui cathelicidin juga menginduksi autofagi. Penelitian Cheallaigh dkk. menunjukkan vitamin D<sub>3</sub> menginduksi autofagi pada monosit dan makrofag manusia melalui cathelicidin. Selain itu, cathelicidin juga berkontak secara langsung dengan mikobakteria yang diautofagosom.<sup>25</sup> LL-37 secara efektif mereduksi kelangsungan hidup *Mtb* intraselular melalui proses fagositosis melalui endositosis *Mtb* dan LL-37 berfusi dengan lisosom untuk mengeliminasi patogen intraselular.<sup>26</sup>

Vitamin D tidak memiliki aksi antimikrobal langsung terhadap Mtb, diperlukan interaksi dengan RVD hingga menginduksi cathelicidin untuk mengeliminasi Mtb. Ekspresi RVD tergantung pada polimorfisme nukleotida tunggal yang terjadi.<sup>22</sup> Oleh karena itu, melalui penelitian ini peneliti akan meneliti peran *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) dan kadar cathelicidin plasma terhadap infeksi tuberkulosis pada anak.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan proporsi genotip dan alel *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis?
2. Apakah terdapat perbedaan polimorfisme *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis?
3. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar cathelicidin plasma antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis?
4. Apakah *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) dan kadar cathelicidin plasma meningkatkan kejadian infeksi tuberkulosis anak?

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui peran *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) dan kadar cathelicidin plasma terhadap kejadian infeksi tuberkulosis anak.

#### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan proporsi genotip dan alel *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis.
2. Untuk mengetahui perbedaan polimorfisme *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis.
3. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar cathelicidin plasma antara anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi tuberkulosis.
4. Untuk mengetahui apakah *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 (FokI) dan kadar cathelicidin plasma meningkatkan kejadian infeksi tuberkulosis anak.

### 1.4. Manfaat penelitian

1. Dapat memberikan pengetahuan mengenai peran *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 dan kadar cathelicidin plasma terhadap kejadian infeksi tuberkulosis anak.

2. Dapat melengkapi data *single nucleotide polymorphism* (SNP) gen reseptor vitamin D rs2228570 di Indonesia.
3. Dapat memberikan informasi ilmiah mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian infeksi tuberkulosis anak.

