

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) complex (Isbaniyah et al., 2011; World Health Organization, 2013). Kasus TB menyebabkan kesakitan jutaan penduduk dunia setiap tahun (Zumla et al., 2013). Dilaporkan kasus baru TB 9 juta orang dan sekitar 1,5 juta orang meninggal karena TB di tahun 2014 (World Health Organization, 2014). Tuberkulosis juga merupakan masalah utama kesehatan di Indonesia. Prevalensi TB di Indonesia menduduki peringkat kelima dunia (World Health Organization, 2014).

*Multidrug resistant tuberculosis* (TB-MDR) adalah *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang resisten terhadap isoniasid (INH) dan rifampisin (R) bersama-sama dengan atau tanpa resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) yang lain (Koch et al., 2014; World Health Organization, 2014). Kasus baru TB-MDR di dunia tahun 2013 adalah 480.000 orang dan kasus meninggal karena TB-MDR adalah 210.000 orang (World Health Organization, 2014). Indonesia adalah salah satu negara dari 27 negara terbanyak di dunia diperkirakan setiap tahun dengan kasus TB-MDR 6800 kasus. Di tahun 2014 jumlah suspek TB-MDR adalah 13.225 kasus dan yang telah terkonfirmasi TB-MDR dan Resistensi Rifampisin adalah 3.665 kasus. Penatalaksanaan TB-MDR sangat sulit, memerlukan waktu lama (19-24 bulan), biaya mahal, dengan angka kesembuhan kurang 70% (World Health Organization, 2014). Kesembuhan dibuktikan dengan

biakan sputum negatif (tidak ditemukannya kuman *M. tuberculosis* dalam biakan sputum) 3 kali berturut-turut dengan jarak minimal 30 hari setelah fase intensif, sedang konversi adalah biakan sputum negatif 2 kali berturut-turut dengan jarak minimal 30 hari pada fase intensif (World Health Organization, 2013).

Manifestasi klinis TB selain dipengaruhi faktor kuman *M. tuberculosis* dan lingkungan juga dapat dipengaruhi faktor pejamu yaitu umur, respons imun, malnutrisi, penyakit penyerta, dan faktor genetik (Glaziou et al., 2013; Peresi et al., 2012; Kulkarni et al., 2013). Pengaruh faktor genetik juga dapat dilihat dari perbedaan angka kejadian TB jika didasarkan ras, etnis, dan famili (Azad et al., 2012). Hubungan antara latar belakang genetik *host* dan kerentanan infeksi *M.tuberculosis* telah banyak terbukti (Valinoto et al., 2010)

*Interferon- $\gamma$*  bertugas memperkuat potensi fagosit makrofag yang terinfeksi bakteri *M.tuberculosis* dengan cara menstimuli pembentukan fagolisosom. *Interferon- $\gamma$*  juga menstimuli pembentukan radikal bebas untuk menghancurkan komponen bakteri *M.tuberculosis* yaitu DNA dan dinding sel bakteri. Terjadinya gangguan atau penurunan aktivitas sel Th1 dan sitokinnya yaitu *Interferon- $\gamma$*  cukup bermakna dalam mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit tuberkulosis paru ( ECDC, 2011). *Interferon- $\gamma$*  merupakan penentu utama perlindungan terhadap tuberkulosis ( Mosaad et al., 2010; Ansari et al., 2011).

Beberapa varian gen sitokin dihubungkan dengan kemungkinan terjadinya TB. Polimorfisme nukleotida tunggal berlokasi di intron pertama gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A mempengaruhi sekresi sitokin akibat infeksi TB (Mosaad et al., 2010). *Interferon- $\gamma$*  untuk mengontrol pertumbuhan *M.tuberculosis* intraseluler sedang *Interleukin-10* berperan sebaliknya. *Interleukin-10* utama dihasilkan oleh Th2

(Pacheco et al., 2008). Keseimbangan dan perubahan antara sitokin Th1 dan Th2 merupakan refleksi imun host dan mempengaruhi manifestasi klinis TB (Wastyastuti et al., 2010). Produksi *Interleukin-10* diatur dalam level translasi dan transkripsi. Perbedaan polimorfisme gen *Interleukin-10* didapatkan di 2 regio. Polimorfisme terjadi pengulangan dua mikrosatelit pada tempat dimulainya transkripsi (1,2 kb dan 4 kb) dan tiga tempat mutasi ( -1082 G/A, -819 C/T dan -592 C/A). Polimorfisme gen *Interleukin-10*-1082G/A berhubungan dengan peningkatan produksi *Interleukin-10* dalam sel T dan monosit. Pada pasien TB di Kamboja polimorfisme *Interleukin-10* pada posisi -1082 berhubungan dengan susceptibiliti TB, tetapi tidak pada pasien Spanyol dan Gambia (Mege et al., 2006). Polimorfisme *Interleukin-10* -1082G/A lebih besar pada pasien TB sedang polimorfisme *Interleukin-10* -819C/T dan -592C/A banyak berhubungan dengan asma (Chelluri et al., 2013)

Polimorfisme sangat berhubungan dengan genetik maupun ras/suku bangsa. Maka peneliti memilih suku Jawa karena penelitian dilakukan pada pasien TB-MDR dengan suku Jawa yang berobat di RSUD Dr Moewardi yang merupakan rumah sakit rujukan TB-MDR di Jawa Tengah yang sebagian besar pasien merupakan suku Jawa.

## 1.2 Kebaruan dan Keaslian Penelitian

Kebaruan dan keaslian penelitian dapat dilihat dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan, antara lain:

- a. Dilaporkan ada hubungan antara polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874 T/A dengan angka kejadian TB Pasien TB di Spanyol lebih sering ditemukan

- memiliki genotipe A/A dibandingkan genotype T/A atau T/T. Kadar *Interferon- $\gamma$*  serum pasien TB Spanyol genotipe A/A dilaporkan lebih rendah dibandingkan genotipe lainnya (Lopez-Maderuello et al., 2003).
- b. Dilaporkan polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874 T/A tidak berhubungan dengan angka kejadian TB di Kroasia. Kerentanan terhadap TB meningkat dipengaruhi produksi sitokin *Interferon- $\gamma$*  pada individu dengan genotip A/A ( Etokebe et al., 2006).
  - c. Dilaporkan polimorfisme genotipe *Interleukin-10* -1082 G/A berkaitan dengan angka kejadian TB di Korea. Pasien TB di Korea lebih sering ditemukan memiliki alel A dibandingkan kontrol sehat, tetapi tidak ada perbedaan antara pasien TB kasus baru dengan kasus kambuh (Oh et al., 2007).
  - d. Dilaporkan polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874 T/A berkaitan dengan angka kejadian dan derajat keparahan TB. Pasien dengan genotip T/T atau alel T derajat keparahan lebih ringan dibanding genotipe A/A atau alel A, sedang untuk *Interleukin-10* -1082 G/A tidak berkaitan dengan angka kejadian tuberkulosis tetapi jika genotipe *Interferon- $\gamma$*  +874 T/T atau A/A digabung dengan genotipe *Interleukin-10* -1082 G/G atau A/A derajat keparahan semakin berat (Ansari et al., 2011).
  - e. Dilaporkan bahwa frekuensi alel *Interleukin-10* -1082G/A, -819C/T dan -592 C/A tidak berbeda bermakna antara pasien TB dengan kontrol orang sehat. Polimorfisme *Interleukin-10* -1082 G/G berkaitan dengan angka kejadian TB di Pakistan (Afzal et al., 2011).
  - f. Dilaporkan genotipe *Interleukin-10* -1082 G/A berkaitan dengan angka kejadian TB aktif dengan DM di Meksiko lebih banyak pada kelompok TB

dengan DM dibanding dengan orang sehat juga polimorfisme genotipe *Interleukin-10* -1082 G/G lebih tinggi frekuensinya dibanding pasien TB maupun TB dengan DM (Garcia-Elorriaga et al., 2013).

Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya karena melihat pengaruh status polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A dan *Interleukin-10* -1082G/A terhadap status konversi biakan sputum setelah terapi standar lini kedua pasien TB-MDR.

### **1.3 Rumusan Masalah**

- 1.3.1 Apakah polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A berpengaruh terhadap kejadian konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa?
- 1.3.2 Apakah polimorfisme gen *Interleukin-10* -1082G/A berpengaruh terhadap kejadian konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa?
- 1.3.3 Apakah polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A bersama *Interleukin-10* -1082G/A berpengaruh terhadap kejadian konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

- 1.4.1 Tujuan umum  
Mengetahui pengaruh polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  dan atau *Interleukin-10* terhadap konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa.
- 1.4.2 Tujuan khusus
  - a. Mengetahui pengaruh polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A terhadap konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa.

- b. Mengetahui pengaruh polimorfisme gen *Interleukin-10* -1082G/A terhadap konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa.
- c. Mengetahui pengaruh polimorfisme gen *Interfeon- $\gamma$*  +874T/A dan *Interleukin-10* -1082G/A terhadap konversi biakan pasien TB-MDR suku Jawa

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Manfaat bagi institusi akademik.

- a. Memberi sumbangan pengetahuan tentang distribusi polimorfisme gen *Interferon- $\gamma$*  +874T/A pasien TB-MDR suku Jawa.
- b. Memberi sumbangan pengetahuan tentang distribusi polimorfisme gen *Interleukin-10* -1082G/A pasien TB-MDR suku Jawa.

### 1.5.2 Manfaat bagi Departemen Kesehatan.

Sebagai bahan pertimbangan dalam penyusunan kebijakan perluasan pengendalian dan pemberantasan TB di Indonesia.