

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-17F
rs763780 T/C PADA PASIEN TUBERKULOSIS
(TB) PARU AKTIF DI KOTA
PALEMBANG**



**ZEFIANTO
04011282126048**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-17F rs763780 T/C PADA PASIEN TUBERKULOSIS (TB) PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
ZEFIANTO
NIM. 04011282126048

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-17F rs763780 T/C PADA PASIEN TUBERKULOSIS (TB) PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

ZEFIANTO

04011282126048

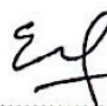
Palembang, 26 November 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Ella Amalia, M. Kes

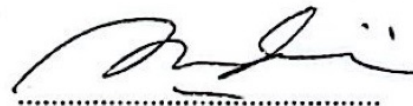
NIP. 198410142010122007



Pembimbing II

dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

NIP. 199312262022032012



Penguji I

dr. Tia Sabrina, M. Biomed

NIP. 198804042015042006



Penguji II

dr. Rima Zanaria, M. Biomed

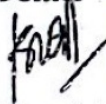
NIP. 199009042015104201



Mengetahui,

Koordinator Program Studi / Wakil Dekan I

Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M. Kes

NIP. 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001



HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-17F rs763780 T/C
PADA PASIEN TUBERKULOSIS (TB) PARU AKTIF
DI KOTA PALEMBANG**

SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

ZEFIANTO

04011282126048

Palembang, 26 November 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Ella Amalia, M. Kes

NIP. 198410142010122007

Pembimbing II

dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

NIP. 199312262022032012

Penguji I

dr. Tia Sabrina, M. Biomed

NIP. 198804042015042006

Penguji II

dr. Rima Zanaria, M. Biomed

NIP. 199009042015104201

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Wakil Dekan I

Pendidikan Dokter

Dr. dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Zefianto

NIM : 04011282126048

Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen IL-17F rs763780 T/C pada Pasien Tuberkulosis (TB) Paru Aktif di Kota Palembang

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya saya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 26 November 2024



Zefianto

ABSTRAK

Identifikasi Polimorfisme Gen IL-17F rs763780 T/C pada Pasien Tuberkulosis (TB) Paru Aktif di Kota Palembang

(Zefianto, 26 November 2024, 67 Halaman)
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) adalah penyebab utama penyakit tuberkulosis (TB). Di Indonesia, TB menjadi penyakit yang memiliki prevalensi tinggi dengan total kasus 829.000 pada tahun 2023 dan menjadi negara peringkat kedua kasus TB terbanyak secara global. Faktor kerentanan genetik *host* dan faktor lingkungan mengambil peranan penting dalam mekanisme infeksi Mtb. Polimorfisme berupa SNP rs763780 T/C pada gen IL-17F merupakan polimorfisme varian non-sinonim yang menyebabkan substitusi *histidine to arginine in position 161* (H161R) sehingga terjadi hilangnya kemampuan IL-17F dalam menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin tertentu. Hal tersebut dikaitkan dengan faktor *host* berupa kerentanan suatu individu terinfeksi Mtb. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gambaran serta mengetahui distribusi frekuensi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif di Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian observasi laboratorik untuk mengidentifikasi gambaran serta mengetahui distribusi frekuensi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C dari koleksi DNA sputum pasien TB paru di Palembang yang didapat dari Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya. Prosedur identifikasi dilakukan pada Oktober-November 2024 secara laboratoris pada 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menemukan nilai frekuensi genotipe *mutant* heterozigot (TC) pada 19 sampel (61,29%), genotipe *mutant* homozigot (CC) pada 1 sampel (3,23%), dan genotipe *wild* (TT) pada 11 sampel (35,48%), sedangkan hasil frekuensi alel didapatkan alel T sebanyak 41 alel (66,13%) dan alel C sebanyak 21 alel (33,87%). Sebagai kesimpulan, genotipe *mutant* (TC+CC) lebih tinggi dibandingkan *wild* (TT), yaitu 64,52% berbanding 35,48%, sedangkan untuk hasil distribusi frekuensi alel didapatkan alel T lebih tinggi dibandingkan alel C dengan perbandingan 66,13% berbanding 33,87%.

Kata Kunci: *Tuberkulosis, Mycobacterium tuberculosis, Single Nucleotide Polymorphism, IL-17F rs763780 T/C*

ABSTRACT

Identification of IL-17F rs763780 T/C Gene Polymorphism in Active Pulmonary Tuberculosis (TB) Patients in Palembang City

(Zefianto, 26 November 2024, 67 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is the causative agent of tuberculosis (TB). In Indonesia, TB has a high prevalence with a total of 829.000 cases in 2023 and is the country with the second-highest number of TB cases globally. Host genetic susceptibility and environmental factors play an essential role in the mechanism of Mtb infection. Genetic polymorphism in the form of SNP rs763780 T/C in the IL-17F gene is a non-synonymous variant polymorphism that causes the substitution of histidine to arginine in position 161 (H161R), resulting in the loss of IL-17F's ability to induce the expression of specific cytokines and chemokines. This is associated with host factors in the form of an individual's susceptibility to Mtb infection. This study aims to identify the frequency distribution of the IL-17F rs763780 T/C gene polymorphism in sputum isolates from active pulmonary TB patients in Palembang. This research is a laboratory observational study to identify the frequency distribution of the IL-17F rs763780 T/C gene polymorphism from sputum DNA collections of pulmonary TB patients in Palembang. Data were obtained from the Microbiology Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University for the period October-November 2024 from thirty one samples that meet the inclusion criteria. This study found the heterozygous mutant genotype (TC) in 19 samples (61.29%), the homozygous mutant genotype (CC) in 1 sample (3.23%), and the wild genotype (TT) in 11 samples (35.48%). The allele frequency were 41 for T alleles (66.13%) and 21 for C alleles (33.87%). In conclusion, the mutant genotype (TC+CC) was more frequently found than the wild (TT), namely 64.52% versus 35.48%, for the allele frequency distribution, it is found that the T allele is higher than the C allele with a ratio of 66.13% versus 33.87%.

Keywords: *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Single Nucleotide Polymorphism, IL-17F rs763780 T/C*

RINGKASAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-17F rs763780 T/C PADA PASIEN TUBERKULOSIS (TB) PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 26 November 2024

Zefianto; dibimbing oleh dr. Ella Amalia, M. Kes dan dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xviii + 67 halaman, 7 tabel, 15 gambar, 7 lampiran

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) adalah penyebab utama tuberkulosis (TB). Infeksi Mtb dipengaruhi oleh faktor genetik *host* dan lingkungan. Gen IL17F merupakan gen yang mengkode sitokin proinflamasi IL-17F sebagai protein pemberi sinyal. Selama infeksi TB primer, IFN- γ , dan IL-17 merupakan sitokin proinflamasi penginduksi ekspresi kemokin melalui mekanisme rekrutmen sel dan pembentukan granuloma selama infeksi Mtb. Polimorfisme berupa SNP rs763780 T/C pada gen IL-17F merupakan polimorfisme varian non-sinonim yang menyebabkan substitusi *histidine to arginine in position 161* (H161R) sehingga terjadi hilangnya kemampuan IL-17F dalam menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin tertentu. Hal tersebut dikaitkan dengan faktor *host* berupa kerentanan suatu individu terinfeksi Mtb. Penelitian ini merupakan penelitian observasi laboratorik untuk mengidentifikasi gambaran serta mengetahui distribusi frekuensi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C dari koleksi DNA sputum pasien TB paru di Palembang yang didapat dari Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya. Prosedur identifikasi dilakukan pada periode Oktober-November 2024 secara laboratoris sebanyak 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menemukan nilai frekuensi genotipe *mutant* heterozigot (TC) pada 19 sampel (61,29%), genotipe *mutant* homozigot (CC) pada 1 sampel (3,23%), dan genotipe *wild* (TT) pada 11 sampel (35,48%), sedangkan hasil frekuensi alel didapatkan alel T sebanyak 41 alel (66,13%) dan alel C sebanyak 21 alel (33,87%). Sebagai kesimpulan, genotipe *mutant* (TC+CC) lebih tinggi dibandingkan *wild* (TT), yaitu 64,52% berbanding 35,48%, sedangkan untuk hasil distribusi frekuensi alel didapatkan alel T lebih tinggi dibandingkan alel C dengan perbandingan 66,13% berbanding 33,87%.

Kata Kunci: Tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Single Nucleotide Polymorphism, IL-17F rs763780 T/C

Kepustakaan: 41

SUMMARY

IDENTIFICATION OF IL-17F rs763780 T/C GENE POLYMORPHISM IN ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS (TB) PATIENTS IN PALEMBANG CITY

Scientific Paper in the form of Skripsi, 26th of November 2024

Zefianto; supervised by dr. Ella Amalia, M. Kes and dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xviii + 67 pages, 7 tables, 15 pictures, 7 attachments

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is the causative agent of tuberculosis (TB). Host genetic and environmental factors influence Mtb infection. The IL-17F gene is a gene that codes for the proinflammatory cytokine IL-17F as a signaling protein. IFN- γ and IL-17 are proinflammatory cytokines during primary TB infection that induce chemokine expression through cell recruitment and granuloma formation during Mtb infection. Genetic polymorphism in the form of SNP rs763780 T/C in the IL-17F gene is a non-synonymous variant polymorphism that causes the substitution of histidine to arginine in position 161 (H161R), resulting in the loss of IL-17F's ability to induce the expression of specific cytokines and chemokines. This is associated with host factors in the form of an individual's susceptibility to Mtb infection. This research is a laboratory observational study to identify the frequency distribution of the IL-17F rs763780 T/C gene polymorphism from sputum DNA collections of pulmonary TB patients in Palembang obtained from the Microbiology Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University for the period October-November 2024. Thirty one samples that meet the inclusion criteria were obtained in this study. This study found the mutant genotype (TC) in 19 samples (61.29%), the mutant genotype (CC) in 1 sample (3.23%), and the wild genotype (TT) in 11 samples (35.48%), while the allele frequency results showed that there were 41 T alleles (66.13%) and 21 C alleles (33.87%). In conclusion, the mutant genotype (TC+CC) is higher than the wild (TT), namely 64.52% versus 35.48%, while for the allele frequency distribution it is found that the T allele is higher than the C allele with a ratio of 66.13% versus 33.87%.

Keywords: *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Single Nucleotide Polymorphism, IL-17F rs763780 T/C*

Citation: 41

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Zefianto

NIM : 04011282126048

Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen IL-17F rs763780 T/C pada Pasien Tuberkulosis (TB) Paru Aktif di Kota Palembang

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 26 November 2024



Zefianto

04011282126048

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan usulan penelitian skripsi dengan judul “Identifikasi Polimorfisme Gen IL-17F rs763780 T/C pada Pasien Tuberkulosis (TB) Paru Aktif di Kota Palembang” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked). Saya menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan dalam semua urusan di hidup saya;
2. Yang terhormat dr. Ella Amalia, M. Kes dan dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama penyusunan proposal ini;
3. Yang terhormat dr. Tia Sabrina, M. Biomed dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar proposal ini menjadi semakin baik;
4. Papa, mama, kakak, serta teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu atas segala doa, motivasi, kasih sayang, serta dukungan baik moril maupun materil yang telah diberikan.

Saya menyadari adanya kekurangan dari penelitian ini karena keterbatasan dan kekurangan yang saya miliki. Oleh karena itu, saya terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis, penelitian selanjutnya, dunia kesehatan, dan lainnya.

Palembang, 26 November 2024



Zefianto

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	II
HALAMAN PERSETUJUAN	III
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	IV
ABSTRAK	V
ABSTRACT	VI
RINGKASAN	VII
SUMMARY	VIII
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	IX
KATA PENGANTAR	X
DAFTAR ISI	IXI
DAFTAR GAMBAR	XIV
DAFTAR TABEL	XV
DAFTAR LAMPIRAN	XVI
DAFTAR SINGKATAN	XVII
BAB I	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Kebijakan.....	4
1.4.3 Manfaat Praktis	4
BAB II	5
2.1 Tuberkulosis	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Klasifikasi	5
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Manifestasi Klinis	10
2.1.5 Alur Penegakkan Diagnosis	10
2.1.6 Pengobatan	12

2.2	Respon Imun Terhadap Mtb	13
2.2.1	Respon Imunitas <i>Innate</i> terhadap Mtb	13
2.2.2	Respon Imunitas <i>Adaptive</i> terhadap Mtb	15
2.2.3	Respon Sitokin IL-17 terhadap Mtb.....	20
2.3	Polimorfisme Gen SNP.....	21
2.4	Gen IL-17F rs763780	22
2.4.1	Gen IL17F	22
2.4.2	Mutasi Gen IL-17F rs763780	23
2.4.3	Polimorfisme Gen IL-17F rs763780	23
2.4.4	Mekanisme Kerja Polimorfisme Gen IL-17F rs763780.....	24
2.5	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	25
2.5.1	<i>Allele Specific PCR (AS-PCR)</i>	27
2.6	Kerangka Teori	28
BAB III.....		29
3.1	Jenis Penelitian	29
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
3.3	Populasi dan Sampel.....	29
3.3.1	Populasi	29
3.3.2	Sampel.....	29
3.3.3	Besar Sampel.....	29
3.3.4	Kriteria Inklusi	30
3.3.5	Kriteria Eksklusi	30
3.4	Variabel Penelitian.....	30
3.5	Definisi Operasional	31
3.6	Pengumpulan Data.....	33
3.7	Cara Pengumpulan Data	33
3.8	Cara Kerja	33
3.8.1	AS-PCR.....	33
3.8.2	Elektroforesis	36
3.9	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	37
3.9.1	Pengolahan Data	37
3.10	Pengolahan Limbah Laboratorik	38
3.11	Kerangka Operasional	39
BAB IV		40
4.1	Hasil.....	40
4.1.1	Distribusi Frekuensi Genotipe Gen IL-17F +7488 (rs763780) pada Pasien TB Paru Aktif	41
4.1.2	Distribusi Frekuensi Alel Gen IL-17F +7488 (rs763780) pada Pasien TB Paru Aktif	41
4.2	Pembahasan.....	42
4.2.1	Frekuensi Genotipe Gen IL-17F +7488 (rs763780) pada Pasien TB Paru Aktif.....	42
4.2.2	Frekuensi Alel Gen IL-17F +7488 (rs763780) pada Pasien TB Paru Aktif.....	44

4.2.3 Pengaruh Mutasi Daerah Pengkode Gen IL-17F +7488 (rs763780) terhadap Ekspresi Gen	45
4.2.4 Pengaruh Polimorfisme Gen IL-17F T/C rs763780 terhadap Kerentanan Infeksi Mtb	46
4.3 Keterbatasan Penelitian	47
BAB V.....	48
5.1. Kesimpulan	48
5.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	53
BIODATA	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patofisiologi infeksi Mtb	8
Gambar 2.2	Algoritma penegakkan diagnosis TB	11
Gambar 2.3	Proses imunitas bawaan dalam infeksi Mtb	15
Gambar 2.4	Respon imun adaptif terhadap infeksi TB	16
Gambar 2.5	Proses limfosit B memodulasi respon imun terhadap infeksi Mtb	19
Gambar 2.6	Sistem imun humoral dalam patogenesis TB	19
Gambar 2.7	Peran IL-17 dan sel Th17 selama infeksi Mtb.....	20
Gambar 2.8	Wilayah gen IL-17F	22
Gambar 2.9	Lokasi lokus IL-17F rs763780 T/C	23
Gambar 2.10	Elektroforesis PCR polimorfisme rs763780 pada gel <i>agarose</i>	24
Gambar 2.11	Tahapan proses PCR	26
Gambar 2.12	Proses <i>SNP genotyping</i> dengan AS-PCR.....	27
Gambar 2.13	Kerangka teori	28
Gambar 3.1	Kerangka operasional	39
Gambar 4.1	Visualisasi pita DNA elektroforesis berukuran 185bp dengan sampel pertama menunjukkan genotipe TT, sampel kedua menunjukkan genotipe TC, dan sampel ketiga menunjukkan genotipe CC.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Dosis pengobatan TB paru.....	13
Tabel 3.1	Definisi operasional	31
Tabel 3.2.	<i>Primer</i> PCR untuk gen IL-17F	33
Tabel 3.3.	Komposisi campuran reaksi PCR <i>mix</i>	34
Tabel 3.4.	Program mesin PCR.....	36
Tabel 4.1	Frekuensi genotipe gen IL-17F +7488 (rs763780) pada pasien TB paru aktif	41
Tabel 4.2	Frekuensi alel gen IL-17F +7488 (rs763780) pada pasien TB paru aktif	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil penelitian	53
Lampiran 2. Sertifikat etik	55
Lampiran 3. Surat izin penelitian	57
Lampiran 4. Surat keterangan selesai penelitian	57
Lampiran 5. Surat persetujuan sidang	58
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan <i>similarity checking</i> (Turnitin)	59
Lampiran 6. Lembar konsultasi skripsi	60
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	62

DAFTAR SINGKATAN

AEC	: <i>Airway epithelial cells</i>
APC	: <i>Antigen presenting cells</i>
AS-PCR	: <i>Allele Specific-Polymerase Chain Reaction</i>
BCG	: <i>bacillus calmette-guérin</i>
BPS	: Badan Pusat Statistik
BTA	: Basil tahan asam
CCL3	: <i>Chemokine-ligand 3</i>
CSF-2	: <i>Colony stimulating factor</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4</i>
CXCL	: <i>CXC-chemokine ligand</i>
CXCR5	: <i>CXC-chemokine receptor 5</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DTH	: <i>Delayed type hypersensitivity</i>
dNTP	: Deoksinukleotida trifosfat
ESAT	: <i>early secreted antigenic target</i>
GC	: <i>Germinal centres</i>
GM-CSF	: <i>granulocytes-monocytes colony-stimulating factor</i>
H161R	: <i>Histidine to arginine in position 161</i>
IFN	: Interferon
MAIT	: <i>Mucosal-associated invariant T-cell</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NOD	: <i>Nod-like receptors</i>
OAT	: Obat anti tuberkulosis
ODHA	: Orang dengan HIV/AIDS
PBMC	: <i>Peripheral blood mononuclear</i>

PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PD-1	: <i>Programmed death receptor-1</i>
PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
RFLP	: <i>Restriction fragment length polymorphism</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SLAM	: <i>Signaling lymphositic activation molecule</i>
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>
TB	: Tuberkulosis
TB-MDR	: <i>TB multi drug resistant</i>
TB Pre-XDR	: <i>TB pre-extensively drug resistant</i>
TB-RO	: TB resisten obat
TB RR	: TB Resisten terhadap rifampisin
TB-SO	: TB sensitif obat
TB XDR	: <i>TB extensively drug resistant</i>
TCR	: <i>T-cell reseptor</i>
TCM	: Tes cepat molekular
<i>Tfh</i>	: <i>Th-follicular</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
Treg	: T regulator
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab kematian terbanyak kedua sebagai penyakit infeksi menular setelah HIV/AIDS di seluruh dunia.¹ Agen penyebab TB, yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) mampu mempengaruhi seluruh belahan dunia dengan total kasus 7,5 juta orang terinfeksi TB dengan angka kematian mencapai 1,3 juta orang pada tahun 2022.² Di Indonesia, kasus TB mencapai 829.000 kasus yang menjadikan Indonesia sebagai negara yang menempati peringkat kedua setelah India dengan jumlah kasus TB terbanyak di dunia pada tahun 2023.³ Menurut laporan Badan Pusat Statistik (BPS) Provinsi Sumatera Selatan, angka penemuan kasus TB pada tahun 2022 sebanyak 18.122 kasus.⁴ Angka tersebut mengalami tren peningkatan dibandingkan tahun 2021 sebanyak 13.514 kasus dan tahun 2020 sebanyak 9.382 kasus.⁴

Manifestasi penyakit secara aktif sangat berbeda antar pasien, mulai dari gejala ringan hingga berat atau fatal dan menyebabkan kematian. Sebagai manifestasi klinis yang berat dapat ditandai dengan adanya lesi paru-paru dengan rongga besar, TB milier, ataupun meningitis.⁵ Berbagai penelitian terus dilakukan hingga saat ini untuk meninjau berbagai faktor risiko terkait hal yang memperberat kasus infeksi TB. Meskipun prevalensi infeksi TB tinggi, diperkirakan hanya 5-10% dari orang yang terinfeksi yang akan berkembang menjadi TB aktif dengan gejala klinis.⁵ Hal tersebut menunjukkan bahwa, interaksi antara faktor kerentanan genetik *host* dan faktor lingkungan mengambil peranan penting dalam mekanisme infeksi Mtb.⁵ TB aktif yang dikaji merupakan suatu penyakit multiorgan yang disebabkan oleh reaktivasi dari TB laten ataupun sebagai infeksi primer.⁶ TB primer terjadi dikarenakan ketidakmampuan sistem imun melawan infeksi bakteri Mtb.⁶ Sedangkan, reaktivasi TB laten merupakan proses terjadinya aktivasi kembali infeksi Mtb sebelumnya.⁶

Imunitas bawaan dan adaptif dari *host* merupakan salah satu faktor penting dalam eliminasi *Mtb*.^{5,7} Respon imun terhadap *Mtb* diatur oleh interaksi antara *antigen presenting cells* (APC), limfosit, makrofag, monosit, dan mediator sel imun.⁷ Respon imun yang dimediasi sel *T-helper* telah terbukti menjadi imunitas protektif terhadap patogen intraseluler seperti *Mtb*.⁷ Subset terbaru dari sel Th17, yaitu IL-17 yang dihasilkan oleh Th17 merupakan sitokin proinflamasi dengan fungsi sebagai aktivator makrofag dan merekrut granulosit ke tempat infeksi.⁷ Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* mendukung peran utama sitokin IL-17 dalam imunitas protektif terhadap infeksi *Mtb*.⁷

IL-17 terbagi atas IL-17A dan IL-17F yang sama-sama diproduksi oleh sel Th17 dan bertanggung jawab atas aktivitas patogen terhadap sel efektor CD4⁺ dan beberapa mediator proinflamasi lainnya.⁷ Hal tersebut bertujuan dalam menginduksi inflamasi yang diperantai oleh neutrofil dan memediasi kerusakan jaringan. IL-17A dan IL-17F masing-masing dikodekan oleh gen IL-17A dan IL-17F, yang terletak berdekatan satu sama lain pada kromosom 6 (6p12).⁷ IL-17A dan IL-17F memiliki perbedaan dari struktur glikoproteinnya, struktur kristal IL-17F membentuk *disulfide-linked dimeric glycoprotein* sedangkan IL-17A membentuk *disulfide-linked homodimeric glycoprotein*.⁸ Jika ditinjau dari asal tempat produksinya, IL-17A diproduksi terutama di sel T, sedangkan IL-17F diproduksi di sel T, sel imun bawaan, dan sel epitel.⁹

Polimorfisme berupa SNP rs763780 T/C pada gen IL-17F merupakan polimorfisme varian non-sinonim yang menyebabkan substitusi *histidine to arginine in position 161* (H161R), terletak di ekson ketiga dari gen IL-17F, dan terbukti menyebabkan hilangnya kemampuan IL-17F dalam menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin tertentu.^{7,10} Selain itu, telah terbukti bahwa varian H161R bertindak sebagai antagonis alami dari IL-17F, karena mampu berikatan dengan reseptornya tanpa menginduksi sinyal.¹⁰

Tak hanya itu, polimorfisme gen IL-17F rs763780 menjadi faktor genetik *host* dalam mempengaruhi kerentanan suatu individu terinfeksi *Mtb*.⁷ Menurut Eskandari, dkk. (2017), dalam penelitiannya, polimorfisme gen sitokin telah terbukti berhubungan dengan status penyakit infeksi *Mtb* di berbagai populasi

dunia.⁷ Gen IL-17F rs763780 T/C adalah dua lokus *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang memiliki peranan dalam regulasi transkripsional dan ekspresi gen IL-17 dan berkaitan erat dengan faktor kerentanan infeksi penyakit Mtb.⁷ Berdasarkan penelitian Du, dkk. (2015), polimorfisme gen IL-17F rs763780 dengan perubahan basa nitrogen timin (T) menjadi sitosin (C) terbukti menjadi faktor yang meningkatkan risiko kejadian infeksi TB aktif.¹¹

Penelitian berbasis meta analisis oleh Eskandari, dkk. (2017), menyatakan bahwa terdapat hubungan potensi polimorfisme gen sitokin proinflamasi terhadap tingkat kerentanan infeksi TB paru aktif.⁷ Di Indonesia, belum ada penelitian terkait polimorfisme gen IL-17F terhadap pasien TB paru aktif. Penelitian polimorfisme gen IL-17 rs763780 T/C ini diharapkan dapat memberikan informasi gambaran potensi tingkat kerentanan individu terinfeksi TB paru aktif yang terjadi pada penduduk di Palembang. Oleh karena itu, peneliti tertarik dalam melakukan penelitian berjudul “Identifikasi Gen Polimorfisme IL-17F rs763780 T/C pada Pasien TB Paru Aktif di Kota Palembang.”

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut: “Bagaimana gambaran polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru aktif di Palembang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi gambaran polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif di Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif
2. Mengetahui frekuensi distribusi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi memberikan teori dan referensi ilmiah untuk penelitian lanjutan mengenai identifikasi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru aktif di Palembang.

1.4.2 Manfaat Kebijakan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada tenaga medis mengenai gambaran potensi tingkat kerentanan infeksi TB paru aktif pada penduduk di Kota Palembang berdasarkan pola polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C.

1.4.3 Manfaat Praktis

1. Informasi mengenai polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru di Palembang diharapkan dapat menunjukkan potensi kerentanan masyarakat terhadap infeksi TB paru.
2. Informasi mengenai polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru di Palembang diharapkan dapat menjadi informasi bagi pengembangan pendekatan pengobatan individu (*personalized medicine*).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab kematian terbanyak kedua sebagai penyakit infeksi menular setelah HIV/AIDS di seluruh dunia.¹ Agen penyebab TB, yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) mampu mempengaruhi seluruh belahan dunia dengan total kasus 7,5 juta orang terinfeksi TB dengan angka kematian mencapai 1,3 juta orang pada tahun 2022.² Di Indonesia, kasus TB mencapai 829.000 kasus yang menjadikan Indonesia sebagai negara yang menempati peringkat kedua setelah India dengan jumlah kasus TB terbanyak di dunia pada tahun 2023.³ Menurut laporan Badan Pusat Statistik (BPS) Provinsi Sumatera Selatan, angka penemuan kasus TB pada tahun 2022 sebanyak 18.122 kasus.⁴ Angka tersebut mengalami tren peningkatan dibandingkan tahun 2021 sebanyak 13.514 kasus dan tahun 2020 sebanyak 9.382 kasus.⁴

Manifestasi penyakit secara aktif sangat berbeda antar pasien, mulai dari gejala ringan hingga berat atau fatal dan menyebabkan kematian. Sebagai manifestasi klinis yang berat dapat ditandai dengan adanya lesi paru-paru dengan rongga besar, TB milier, ataupun meningitis.⁵ Berbagai penelitian terus dilakukan hingga saat ini untuk meninjau berbagai faktor risiko terkait hal yang memperberat kasus infeksi TB. Meskipun prevalensi infeksi TB tinggi, diperkirakan hanya 5-10% dari orang yang terinfeksi yang akan berkembang menjadi TB aktif dengan gejala klinis.⁵ Hal tersebut menunjukkan bahwa, interaksi antara faktor kerentanan genetik *host* dan faktor lingkungan mengambil peranan penting dalam mekanisme infeksi Mtb.⁵ TB aktif yang dikaji merupakan suatu penyakit multiorgan yang disebabkan oleh reaktivasi dari TB laten ataupun sebagai infeksi primer.⁶ TB primer terjadi dikarenakan ketidakmampuan sistem imun melawan infeksi bakteri Mtb.⁶ Sedangkan, reaktivasi TB laten merupakan proses terjadinya aktivasi kembali infeksi Mtb sebelumnya.⁶

Imunitas bawaan dan adaptif dari *host* merupakan salah satu faktor penting dalam eliminasi *Mtb*.^{5,7} Respon imun terhadap *Mtb* diatur oleh interaksi antara *antigen presenting cells* (APC), limfosit, makrofag, monosit, dan mediator sel imun.⁷ Respon imun yang dimediasi sel *T-helper* telah terbukti menjadi imunitas protektif terhadap patogen intraseluler seperti *Mtb*.⁷ Subset terbaru dari sel Th17, yaitu IL-17 yang dihasilkan oleh Th17 merupakan sitokin proinflamasi dengan fungsi sebagai aktivator makrofag dan merekrut granulosit ke tempat infeksi.⁷ Banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* mendukung peran utama sitokin IL-17 dalam imunitas protektif terhadap infeksi *Mtb*.⁷

IL-17 terbagi atas IL-17A dan IL-17F yang sama-sama diproduksi oleh sel Th17 dan bertanggung jawab atas aktivitas patogen terhadap sel efektor CD4⁺ dan beberapa mediator proinflamasi lainnya.⁷ Hal tersebut bertujuan dalam menginduksi inflamasi yang diperantai oleh neutrofil dan memediasi kerusakan jaringan. IL-17A dan IL-17F masing-masing dikodekan oleh gen IL-17A dan IL-17F, yang terletak berdekatan satu sama lain pada kromosom 6 (6p12).⁷ IL-17A dan IL-17F memiliki perbedaan dari struktur glikoproteinnya, struktur kristal IL-17F membentuk *disulfide-linked dimeric glycoprotein* sedangkan IL-17A membentuk *disulfide-linked homodimeric glycoprotein*.⁸ Jika ditinjau dari asal tempat produksinya, IL-17A diproduksi terutama di sel T, sedangkan IL-17F diproduksi di sel T, sel imun bawaan, dan sel epitel.⁹

Polimorfisme berupa SNP rs763780 T/C pada gen IL-17F merupakan polimorfisme varian non-sinonim yang menyebabkan substitusi *histidine to arginine in position 161* (H161R), terletak di ekson ketiga dari gen IL-17F, dan terbukti menyebabkan hilangnya kemampuan IL-17F dalam menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin tertentu.^{7,10} Selain itu, telah terbukti bahwa varian H161R bertindak sebagai antagonis alami dari IL-17F, karena mampu berikatan dengan reseptornya tanpa menginduksi sinyal.¹⁰

Tak hanya itu, polimorfisme gen IL-17F rs763780 menjadi faktor genetik *host* dalam mempengaruhi kerentanan suatu individu terinfeksi *Mtb*.⁷ Menurut Eskandari, dkk. (2017), dalam penelitiannya, polimorfisme gen sitokin telah terbukti berhubungan dengan status penyakit infeksi *Mtb* di berbagai populasi

dunia.⁷ Gen IL-17F rs763780 T/C adalah dua lokus *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang memiliki peranan dalam regulasi transkripsional dan ekspresi gen IL-17 dan berkaitan erat dengan faktor kerentanan infeksi penyakit Mtb.⁷ Berdasarkan penelitian Du, dkk. (2015), polimorfisme gen IL-17F rs763780 dengan perubahan basa nitrogen timin (T) menjadi sitosin (C) terbukti menjadi faktor yang meningkatkan risiko kejadian infeksi TB aktif.¹¹

Penelitian berbasis meta analisis oleh Eskandari, dkk. (2017), menyatakan bahwa terdapat hubungan potensi polimorfisme gen sitokin proinflamasi terhadap tingkat kerentanan infeksi TB paru aktif.⁷ Di Indonesia, belum ada penelitian terkait polimorfisme gen IL-17F terhadap pasien TB paru aktif. Penelitian polimorfisme gen IL-17 rs763780 T/C ini diharapkan dapat memberikan informasi gambaran potensi tingkat kerentanan individu terinfeksi TB paru aktif yang terjadi pada penduduk di Palembang. Oleh karena itu, peneliti tertarik dalam melakukan penelitian berjudul “Identifikasi Gen Polimorfisme IL-17F rs763780 T/C pada Pasien TB Paru Aktif di Kota Palembang.”

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut: “Bagaimana gambaran polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru aktif di Palembang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi gambaran polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif di Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif
2. Mengetahui frekuensi distribusi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada isolat sputum pasien TB paru aktif

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi memberikan teori dan referensi ilmiah untuk penelitian lanjutan mengenai identifikasi polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru aktif di Palembang.

1.4.2 Manfaat Kebijakan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada tenaga medis mengenai gambaran potensi tingkat kerentanan infeksi TB paru aktif pada penduduk di Kota Palembang berdasarkan pola polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C.

1.4.3 Manfaat Praktis

1. Informasi mengenai polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru di Palembang diharapkan dapat menunjukkan potensi kerentanan masyarakat terhadap infeksi TB paru.
2. Informasi mengenai polimorfisme gen IL-17F rs763780 T/C pada pasien TB paru di Palembang diharapkan dapat menjadi informasi bagi pengembangan pendekatan pengobatan individu (*personalized medicine*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Rotimi Adigun. Tuberculosis - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. NCBI. 2023 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
2. Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
3. Indonesia Raih Rekor Capaian Deteksi TBC Tertinggi di Tahun 2022 [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/indonesia-raih-rekor-capaian-deteksi-tbc-tertinggi-di-tahun-2022>
4. BPS Prov Sumatera Selatan [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://sumsel.bps.go.id/indicator/30/848/1/kasus-%20penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit.html>
5. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Virulence*. 2023;14(1):3–5.
6. Jilani TN, Avula A, Gondal AZ, Siddiqui AH. Active Tuberculosis. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jan 26 [cited 2024 Mar 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/>
7. Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Tahmasebi A, Asadi-Saghandi A. Interleukin-17 A and F gene polymorphisms affect the risk of tuberculosis: An updated meta-analysis. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2018 Jul 1;65(3):200–7.
8. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential Roles of Interleukin-17A and -17F in Host Defense against Mucoepithelial Bacterial Infection and Allergic Responses. *Immunity*. 2009 Jan 16;30(1):108–19.
9. Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, et al. Identification of an Interleukin 17F/17A Heterodimer in Activated Human CD4+ T Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 May 4;282(18):13447–55.
10. Rolandelli A, Pellegrini JM, Hernández Del Pino RE, Tateosian NL, Amiano NO, Morelli MP, et al. The Non-synonymous rs763780 Single-Nucleotide Polymorphism in IL17F Gene Is Associated With Susceptibility to Tuberculosis and Advanced Disease Severity in Argentina. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2024 Apr 18];10:2248. Available from: </pmc/articles/PMC6764169/>
11. Du J, Han J, Li X, Zhang Y, Li H, Yang S. StIL-17 gene polymorphisms in the development of pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 15];8(3):3225. Available from: </pmc/articles/PMC4440154/>
12. TBC [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www-who-int.translate.google.com/news-room/fact->

- sheets/detail/tuberculosis?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
13. Sudijanto K. Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTb) [Internet]. 2020th ed. Imran P, editor. Vol. 1. Jakarta: Kemenkes RI; 2020 [cited 2024 Mar 19]. 1–53 p. Available from: https://tbindonesia.or.id/wp-content/uploads/2021/01/Isi-Juknis-ILTb-FINAL-ok_published.pdf
 14. Fathiyah I. PEDOMAN DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN DI INDONESIA [Internet]. 2nd ed. Vol. 2. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI); 2021 [cited 2024 Mar 19]. 1–89 p. Available from: <https://bukupdpi.klikdpi.com/wp-content/uploads/2022/08/BUKU-GUIDELINE-TB-2021.pdf>
 15. Smith I. Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 May 12];16(3):463. Available from: [/pmc/articles/PMC164219/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/164219/)
 16. Erlina Burhan. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020. 28–38 p.
 17. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2024 Apr 13];7:350. Available from: [/pmc/articles/PMC6718705/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/350718705/)
 18. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology* 2017 14:12 [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2024 Apr 24];14(12):963–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/cmi201788>
 19. Carabalí-Isajar ML, Rodríguez-Bejarano OH, Amado T, Patarroyo MA, Izquierdo MA, Lutz JR, et al. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2023 39:8 [Internet]. 2023 May 24 [cited 2024 Apr 24];39(8):1–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-023-03636-x>
 20. Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, Chan J. The Role of B Cells and Humoral Immunity in Mycobacterium tuberculosis Infection. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 24];783:225. Available from: [/pmc/articles/PMC4184189/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184189/)
 21. Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Apr 19];21(6):455. Available from: [/pmc/articles/PMC3032416/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/203032416/)
 22. Peng R, Yue J, Han M, Zhao Y, Liu L, Liang L. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis. *Gene* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2024 Apr 18];515(1):229–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219503/>
 23. Definition of SNP - NCI Dictionary of Genetics Terms - NCI [Internet]. [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/snp>

24. Mathur R, Rana BS, Jha AK. Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 18];1–4. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-47829-6_2049-1
25. Seon Hee Chang. IL17F (interleukin 17F) [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 24]. Available from: [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/42935/il17f-\(interleukin-17f\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/42935/il17f-(interleukin-17f))
26. Point Mutation [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Point-Mutation#:~:text=Definition,or%20alterations%20in%20encoded%20proteins.>
27. Erdemir E, Hendek M, Kocakap D, Ozkan S. Interleukin (IL)-17F (H161R) and IL-23R (R381Q) Gene Polymorphisms in Turkish Population with Periodontitis. *J Res Med Dent Sci*. 2015;3(2):104.
28. rs763780 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs763780>
29. Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, Matsukura S, Kokubu F, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 May 12];117(4):795–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16630936/>
30. Aghayi E, Bonab NM, Bonab ZH. Association Study of rs763780T>C IL-17F and rs2275913G>A IL-17A Polymorphisms with Breast Cancer Risk in East Azerbaijan-Iran. *Gene, Cell and Tissue* 2018 5:3 [Internet]. 2018 Nov 4 [cited 2024 May 17];5(3):84483. Available from: <https://brieflands.com/articles/gct-84483>
31. Mukhtar Ikhsan. Abstrak Hasil Penelitian TB Tahun 2016. 2016 [cited 2024 Apr 18]; Available from: <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/44259/1/9.%20Deteksi%20Mycobacterium%20Tuberculosis%20dan%20Resistensinya%20dengan%20Teknik%20PCR%20dan%20GenExpert%20-%20Puslitpen%20-%20Mukhtar%20Ikhsan.pdf>
32. Lee HB, Schwab TL, Koleilat A, Ata H, Daby CL, Cervera RL, et al. Allele-Specific Quantitative PCR for Accurate, Rapid, and Cost-Effective Genotyping. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Nov 10];27(6):425. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4931339/>
33. Kalendar R, Shustov A V., Akhmetollayev I, Kairov U. Designing Allele-Specific Competitive-Extension PCR-Based Assays for High-Throughput Genotyping and Gene Characterization. *Front Mol Biosci*. 2022 Mar 1;9:773956.
34. Primer Design Guide for PCR :: Learn Designing Primers for PCR [Internet]. [cited 2024 Nov 11]. Available from: https://www.premierbiosoft.com/tech_notes/PCR_Primer_Design.html

35. Peng R, Yue J, Han M, Zhao Y, Liu L, Liang L. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis. *Gene* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2024 Nov 10];515(1):229–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219503/>
36. Wang M, Xu G, Lü L, Xu K, Chen Y, Pan H, et al. Genetic polymorphisms of IL-17A, IL-17F, TLR4 and miR-146a in association with the risk of pulmonary tuberculosis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2024 Nov 10];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339100/>
37. Shi GC, Zhang LG. Influence of interleukin-17 gene polymorphisms on the development of pulmonary tuberculosis. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015 Jul 28 [cited 2024 Nov 10];14(3):8526–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345782/>
38. Du J, Han J, Li X, Zhang Y, Li H, Yang S. StIL-17 gene polymorphisms in the development of pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 10];8(3):3225. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4440154/>
39. Bulat-Kardum LJ, Etokebe GE, Lederer P, Balen S, Dembic Z. Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population. *Scand J Immunol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Nov 10];82(1):63–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857634/>
40. Abhimanyu, Bose M, Komal, Varma-Basil M. Lack of association between IL17A and IL17F polymorphisms and related serum levels in north Indians with tuberculosis. *Gene* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2024 Nov 10];529(1):195–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876429/>
41. Koellner CM, Mensink KA, Highsmith WE. Basic Concepts in Human Molecular Genetics. *Molecular Pathology: The Molecular Basis of Human Disease*. 2018 Jan 1;99–120.