

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-18 -607C/A
(RS1946518) PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
AKTIF DI KOTA PALEMBANG**



**ACHMAD RIFKY ANSYORI
04011182126031**

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

2024

SKRIPSI

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-18 -607C/A (RS1946518) PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

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



**ACHMAD RIFKY ANSYORI
04011182126031**

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

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-18 -607C/A (RS1946518) PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

SKRIPSI

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

Oleh:

ACHMAD RIFKY ANSYORI
04011182126031

Palembang, 6 Desember 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Ella Amalia, M. Kes

NIP. 198410142010122007



Pembimbing II

dr. Rima Zanaria, M. Biomed

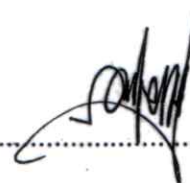
NIP. 199009042015104201



Penguji I

dr. Erizka Rivani, Sp. MK., M. Ked.Klin

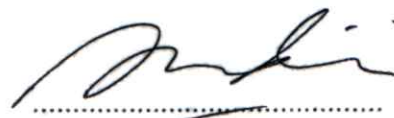
NIP. 199112292015042001



Penguji II

dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

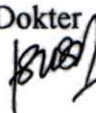
NIP. 199312262022032012



Mengetahui,

Koordinator Program Studi

Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M. Kes

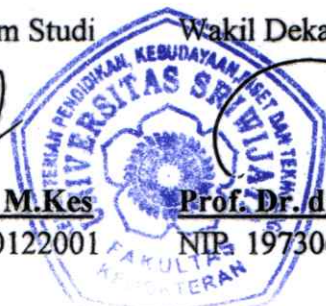
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



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

NIP. 197306131999031001



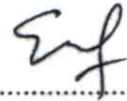
HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi ini dengan judul "Identifikasi Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif di Kota Palembang" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Desember 2024.

Palembang, 6 Desember 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi

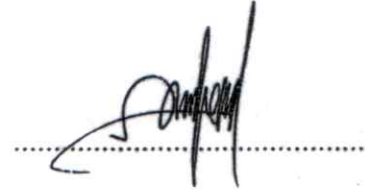
Pembimbing I
dr. Ella Amalia, M. Kes
NIP. 198410142010122007



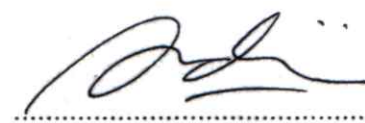
Pembimbing II
dr. Rima Zanaria, M. Biomed
NIP. 199009042015104201



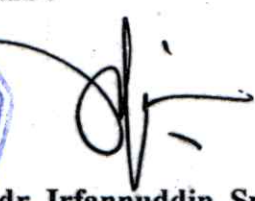


Penguji I
dr. Erizka Rivani, Sp. MK., M. Ked.Klin
NIP. 199112292015042001



Penguji II
dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed
NIP. 199312262022032012



Mengetahui,
Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter
Wakil Dekan I



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 : Achmad Rifky Ansyori

NIM : 04011182126031

Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada
Pasien Tuberkulosis 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, 6 Desember 2024



Achmad Rifky Ansyori

ABSTRAK

Identifikasi Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif di Kota Palembang

(Achmad Rifky Ansyori, 6 Desember 2024, 66 Halaman)
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Indonesia menempati peringkat kedua sebagai negara dengan kasus tuberkulosis (TB) tertinggi di dunia. Penyakit TB disebabkan oleh basil tahan asam *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang umumnya menginfeksi paru-paru. Tingkat kerentanan infeksi Mtb dipengaruhi oleh faktor respon imun *host*, salah satunya melalui respon sitokin proinflamasi IL-18. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) rs1946518 C/A pada promotor gen IL-18 merupakan polimorfisme yang disebabkan oleh substitusi sitosin menjadi adenin di posisi 607 (-607C/A) sehingga terjadi penurunan efisiensi gen IL-18 dalam menginduksi ekspresi sitokin. SNP tersebut dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan infeksi Mtb berkembang menjadi TB paru aktif pada tubuh *host*. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gambaran serta distribusi frekuensi SNP gen IL-18 -607C/A pada isolat sputum pasien TB paru aktif di Palembang melalui metode *polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP). Penelitian observasi laboratorik ini menggunakan 31 sampel isolat sputum pasien TB paru dari koleksi DNA yang didapat dari Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya. Prosedur identifikasi dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Oktober-Desember 2024. Penelitian ini hanya mendapatkan dua sampel dari 31 sampel isolat sputum pasien TB paru aktif di Kota Palembang yang menunjukkan gambaran pita DNA gen IL-18. Namun, pada kedua sampel tersebut juga ditemukan pita DNA non-spesifik sehingga tidak memenuhi syarat untuk dilanjutkan pada proses RFLP. Sebagai kesimpulan, penelitian ini hanya melakukan prosedur sampai visualisasi PCR dengan hasil 6,4% dari total sampel yang positif gen IL-18 yang ditandai dengan gambaran pita DNA sebesar 171bp tanpa melakukan identifikasi SNP promotor IL-18.

Kata Kunci: *Tuberkulosis, Mycobacterium tuberculosis, Single Nucleotide Polymorphism, IL-18 rs1946518 C/A*

ABSTRACT

Identification of IL-18 -607C/A Gene Polymorphism (rs1946518) in Active Pulmonary Tuberculosis (TB) Patients in Palembang City

(Achmad Rifky Ansyori, 6 December 2024, 66 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Indonesia ranks second as the country with the highest tuberculosis (TB) cases in the world. TB disease is caused by the acid-resistant bacillus *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), which generally infects the lungs. The level of susceptibility to Mtb infection is influenced by host immune response factors, one of which is through the response of pro-inflammatory cytokine IL-18. Single nucleotide polymorphism (SNP) rs1946518 C/A in the IL-18 gene promoter is a polymorphism caused by the substitution of cytosine to adenine at position 607 (-607C/A), resulting in a decrease in the efficiency of the IL-18 gene in inducing cytokine expression. The SNP may increase the susceptibility of Mtb infection to develop into active pulmonary TB in the host body. This study aims to identify the description and frequency distribution of IL-18 -607C/A gene SNPs in sputum isolates of active pulmonary TB patients in Palembang through the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). This laboratory observation study used 31 sputum isolates of pulmonary TB patients from DNA collections obtained from the Microbiology Section, Faculty of Medicine, Sriwijaya University. Identification procedures were conducted at the Biotechnology Laboratory, Faculty of Medicine, Sriwijaya University in October-December 2024. This study only obtained two samples from 31 sputum isolates of active pulmonary TB patients in Palembang City, showing an IL-18 gene DNA band. However, non-specific DNA bands were also found in both samples, so those samples did not meet the requirements for continuing the RFLP process. In conclusion, this study only performed the procedure until PCR visualization with the results of 6.4% of the total positive samples for the IL-18 gene marked by a DNA band of 171bp without identifying the IL-18 promoter SNP.

Keywords: *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Single Nucleotide Polymorphism, IL-18 rs1946518 C/A*

RINGKASAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN IL-18 -607C/A (RS1946518) PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU AKTIF DI KOTA PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 6 Desember 2024

Achmad Rifky Ansyori; dibimbing oleh dr. Ella Amalia, M. Kes dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xviii + 66 halaman, 4 tabel, 12 gambar, 7 lampiran

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) merupakan basil tahan asam penyebab utama tuberkulosis (TB) yang umumnya menyerang organ paru. Prevalensi TB paru di Indonesia menempati peringkat kedua tertinggi secara global dengan total kasus sebanyak 829.000 pada tahun 2023. Respon imun *host* menjadi salah satu faktor yang berperan penting dalam menentukan tingkat kerentanan infeksi Mtb. Gen interleukin-18 (IL-18) merupakan gen yang mengkode protein IL-18, suatu sitokin proinflamasi yang dikenal sebagai penginduksi kuat interferon- γ (IFN- γ) selama infeksi Mtb. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) rs1946518 C/A pada promotor gen IL-18 merupakan polimorfisme yang disebabkan oleh substitusi sitosin menjadi adenin di posisi 607 (-607C/A) sehingga terjadi penurunan efisiensi gen IL-18 dalam menginduksi ekspresi sitokin. SNP pada promotor gen IL-18 dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan infeksi Mtb berkembang menjadi TB paru aktif pada tubuh *host*. Penelitian ini merupakan penelitian observasi laboratorik yang bertujuan untuk mengidentifikasi gambaran serta mengetahui distribusi frekuensi polimorfisme gen IL-18 -607C/A (rs1946518) dari koleksi DNA sputum pasien TB paru di Palembang yang didapat dari Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya. Prosedur identifikasi dilakukan pada periode Oktober-Desember 2024 secara laboratoris sebanyak 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan metode *polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP). Penelitian ini hanya mendapatkan dua sampel dari 31 sampel isolat sputum pasien TB paru aktif di Kota Palembang yang menunjukkan gambaran pita DNA gen IL-18. Namun, pada kedua sampel tersebut juga ditemukan pita DNA non-spesifik sehingga tidak memenuhi syarat untuk dilanjutkan pada proses RFLP. Sebagai kesimpulan, penelitian ini hanya melakukan prosedur sampai visualisasi PCR dengan hasil 6,4% dari total sampel yang positif gen IL-18 yang ditandai dengan gambaran pita DNA sebesar 171bp tanpa melakukan identifikasi SNP promotor IL-18.

Kata Kunci : Tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, SNP Gen IL-18 C/A
Kepustakaan : 44

SUMMARY

IDENTIFICATION OF IL-18 -607C/A GENE POLYMORPHISM (RS1946518) IN ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN PALEMBANG CITY

Scientific Paper in the form of Undergraduate Thesis, 6th of December 2024

Achmad Rifky Ansyori; supervised by dr. Ella Amalia, M. Kes and dr. Rima Zanaria, M. Biomed

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xviii + 66 pages, 4 tables, 12 figures, 7 attachments

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is an acid-resistant bacillus that is the main cause of tuberculosis (TB), commonly affecting the lungs. The prevalence of pulmonary TB in Indonesia ranks second highest globally, with a total of 829,000 cases by 2023. Host immune response is one of the factors that play an important role in determining the level of susceptibility to Mtb infection. The interleukin-18 (IL-18) gene encodes the IL-18 protein, a proinflammatory cytokine known as a strong inducer of interferon- γ (IFN- γ) during Mtb infection. Single nucleotide polymorphism (SNP) rs1946518 C/A in the IL-18 gene promoter is a polymorphism caused by the substitution of cytosine to adenine at position 607 (-607C/A), resulting in decreased efficiency of the IL-18 gene in inducing cytokine expression. SNPs in the IL-18 gene promoter can increase the susceptibility of Mtb infection to develop into active pulmonary TB in the host body. This study is a laboratory observation study that aims to identify the description and determine the frequency distribution of IL-18 gene polymorphism -607C/A (rs1946518) from sputum DNA collections of pulmonary TB patients in Palembang obtained from the Microbiology Section, Faculty of Medicine, Sriwijaya University. Identification procedures were carried out in October-December 2024 laboratorically with as many as 31 samples that met the inclusion criteria by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. This study only obtained two samples from 31 sputum isolates of active pulmonary TB patients in Palembang City that described the IL-18 gene DNA band. However, non-specific DNA bands were also found in both samples, so they did not meet the requirements for continuing the RFLP process. In conclusion, this study only performed the procedure until PCR visualization with the results of 6.4% of the total positive samples for the IL-18 gene marked by a DNA band of 171bp without identifying the IL-18 promoter SNP.

Keywords : *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, SNP Gene IL-18 C/A*

Citations : 44

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul “Identifikasi Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada Pasien Tuberkulosis 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. Allah SWT yang telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan dalam semua urusan di hidup saya;
2. Yang terhormat dr. Ella Amalia, M.Kes. dan dr. Rima Zanaria, M. Biomed selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama penyusunan proposal ini;
3. Yang terhormat dr. Erizka Rivani, M. Ked, Klin, Sp. MK. dan dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar proposal ini menjadi semakin baik;
4. Umi, Alm. Ayah, Kakak, Adek, Zefianto, Manda, Nia, Meutia, Tyas, dan teman-teman lain 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, 6 Desember 2024



Achmad Rifky Ansyori

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Achmad Rifky Ansyori

NIM : 04011182126031

Judul : Identifikasi Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada
Pasien Tuberkulosis 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 korespodensi (*Corresponding author*).

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

Palembang, 6 Desember 2024



Achmad Rifky Ansyori

04011182126031

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
KATA PENGANTAR	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	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	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tuberkulosis	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Klasifikasi	4
2.1.3 Manifestasi Klinis	6
2.1.4 Patofisiologi	6
2.1.5 Alur Penegakkan Diagnosis.....	9
2.1.6 Pengobatan.....	10
2.2 Respon Imun terhadap Mtb	11
2.2.1 Respon Imunitas Bawaan terhadap Mtb	11
2.2.2 Respon Imunitas Adaptif terhadap Mtb	13
2.2.3 Respon Sitokin IL-18 terhadap Mtb.....	16
2.3 Gen IL-18.....	17
2.3.1 Definisi dan Lokasi	17
2.3.2 Mekanisme Aktivasi Gen IL-18.....	17
2.4 Polimorfisme Gen	18
2.4.1 Definisi	18
2.4.2 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)	18
2.4.3 Klasifikasi SNP	20
2.5 Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518)	21

2.6	<i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	22
2.6.1	<i>PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)</i>	22
2.7	Kerangka Teori	25
BAB III METODE PENELITIAN		26
3.1	Jenis Penelitian	26
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.3	Populasi dan Sampel	26
3.3.1	Populasi	26
3.3.2	Sampel	26
3.3.3	Besar Sampel	26
3.3.4	Kriteria Inklusi	27
3.3.5	Kriteria Eksklusi	27
3.4	Variabel Penelitian	27
3.5	Definisi Operasional	28
3.6	Pengumpulan Data	30
3.7	Cara Pengumpulan Data	30
3.8	Cara Kerja	30
3.8.1	PCR-RFLP	30
3.8.2	Elektroforesis	32
3.9	Cara Pengolahan dan Analisis Data	34
3.9.1	Pengolahan Data	34
3.10	Kerangka Operasional	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4.1	Hasil	35
4.2	Pembahasan	37
4.2.1	Frekuensi Genotipe IL-18 -607C/A pada Pasien TB Paru Aktif	37
4.2.2	Frekuensi Alel Gen IL-18 -607C/A pada Pasien TB Paru Aktif	40
4.2.3	Pengaruh Mutasi Daerah Pengkode Gen IL-18 -607C/A terhadap Ekspresi Gen	41
4.2.4	Pengaruh Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A terhadap Infeksi Mtb... ..	42
4.3	Keterbatasan Penelitian	44
4.3.1	Faktor Penyebab Kegagalan PCR-RFLP dalam Mengidentifikasi SNP IL-18 -607C/A (rs1946518) pada Sampel Sputum Pasien TB Paru ..	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	46
DAFTAR PUSTAKA		48
LAMPIRAN		52
BIODATA		66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Alur Patofisiologi TB	7
Gambar 2.2. Respon Imun Bawaan terhadap TB.....	12
Gambar 2.3. Respon Imun Adaptif terhadap TB	14
Gambar 2.4. Fungsi Imun Sitokin IL-18 terhadap Infeksi TB.....	16
Gambar 2.5. Mekanisme Kerja Gen IL-18 dalam Sinyal Proinflamasi	18
Gambar 2.6. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP)	19
Gambar 2.7. Produk PCR dari Polimorfisme Promotor IL-18 -607C/A.....	21
Gambar 2.8. <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (RFLP).....	23
Gambar 2.9. Kerangka Teori.....	25
Gambar 3.1. Kerangka Operasional	34
Gambar 4.1. Visualisasi Pita DNA Gen IL-18 sebesar 171bp pada Sampel Isolat Sputum TB Paru.....	36
Gambar 4.2. Visualisasi Pita DNA Gen IL-18 pada Sampel Isolat Sputum TB Paru pada Optimasi Penelitian yang Terakhir.....	36

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Rekomendasi Dosis Medikasi OAT untuk Pasien TB Dewasa	11
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	28
Tabel 3.2. Komposisi Campuran Reaksi PCR-Mix	30
Tabel 3.3. Program Mesin PCR	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Selesai Penelitian	52
Lampiran 2. Sertifikat etik	53
Lampiran 3. Surat izin penelitian	54
Lampiran 4. Surat persetujuan sidang	55
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan <i>similarity checking</i> (Turnitin)	56
Lampiran 6. Lembar konsultasi skripsi	59
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	61

DAFTAR SINGKATAN

ASL	: <i>Airway surface liquid</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
BTA	: Basil tahan asam
TB	: Tuberkulosis
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
BPS	: Badan Pusat Statistik
IL-18	: Interleukin-18
IFN- γ	: Interferon- γ
AEC-II	: <i>Alveolar epithelial type II cells</i>
Th-1	: Sel T-helper 1
NK	: Sel <i>natural killer</i>
TNF- α	: <i>Tumour necrosis factor-α</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>
C	: Sitosin
A	: Adenin
CREB	: <i>cAMP-response element binding protein</i>
KGB	: Kelenjar getah bening
OAT	: Obat antituberkulosis
TB-MR	: Monoresisten
TB-PR	: Poliresisten
TB-MDR	: <i>Multidrug resistant</i>
TB-XDR	: <i>Extensive drug resistant</i>
TB-RR	: <i>Rifampicin resistant</i>
TCM	: Tes cepat molekuler
ART	: Antiretroviral
ILTb	: Infeksi laten tuberkulosis
TST	: <i>Tuberculin skin test</i>

LAM	: <i>Lipoarabinomannan</i>
PIM	: <i>Phosphatidylinositol mannoside</i>
SL	: <i>Sulfated glycolipids</i>
TDM	: <i>Trehalose dimycolate</i>
DIM	: <i>Phthiocerol dimycocerosates</i>
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
MAGP	: Mikolil-arabinogalaktan-peptidoglikan
DNA	: Asam deoksiribonukleat
RNA	: Asam ribonukleat
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells</i>
STING	: Stimulator gen interferon
AIM2	: <i>Absent in melanoma-2</i>
ATPase	: <i>Adenosine triphosphate synthase</i>
NRAMP1	: <i>Natural resistance associated membrane protein-1</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
Treg	: Sel T regulator
PCR	: <i>Nested real-time polymerase chain reaction</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NOS2	: <i>Type 2 nitric oxide synthase</i>
STAT-4	: <i>Signal transducer and activator of transcription-4</i>
GM-CSF	: Faktor stimulasi koloni makrofag
PAMPS	: <i>Pathogen associated molecular patterns</i>
IL-18R α	: Alfa reseptor IL-18
IL-18R β	: Beta reseptor IL-18
TIR	: Reseptor Toll-IL-1
MyD88	: <i>Myeloid differentiation primary response protein-88</i>
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>

SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
G	: Guanin
T	: Timin
eSNP	: Ekspresi SNP
RFLP	: <i>Restriction fragment length polymorphism</i>
VNTRs	: <i>Variable number of tandem repeats</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan infeksi menular yang disebabkan oleh terinhalasi bakteri basil *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Bakteri basil tahan asam tersebut ditularkan sangat cepat melalui udara yang terkontaminasi oleh droplet seseorang yang positif TB.¹ Basil Mtb umumnya menginfeksi paru-paru, yang dapat mengakibatkan sindrom TB paru aktif.¹ Berdasarkan data epidemiologi TB di dunia dalam buku *Global Tuberculosis Report* yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2023, terdapat 7,5 juta orang di seluruh dunia terdiagnosis sebagai kasus baru TB, dengan angka kematian mencapai 1,3 juta jiwa pada tahun 2022.² Angka kejadian tersebut menjadi pelaporan kasus TB tertinggi yang pernah dipantau oleh WHO secara global.

Indonesia menempati peringkat kedua setelah India sebagai penyumbang terbanyak kasus TB di dunia.³ Angka kejadian TB di Indonesia diperkirakan mencapai 969.000 kasus atau 9,2% dari total kasus TB di dunia dan telah mengakibatkan kematian sebesar 52 dari 100.000 penduduk pada tahun 2021.³ Menurut Badan Pusat Statistik (BPS), dibandingkan tahun 2021, estimasi insidensi TB di Provinsi Sumatera Selatan mengalami peningkatan sebesar 28,33% atau meningkat menjadi 23.256 kasus pada tahun 2023.⁴ Data kasus tersebut menandakan bahwa penyakit infeksius oleh bakteri basil Mtb masih menjadi permasalahan serius di Indonesia.

Proses penularan Mtb sangat cepat melalui droplet dan akan mencapai organ paru untuk multiplikasi.¹ Terdapat tiga faktor utama yang berperan dalam patogenesis TB, yaitu bakteri basil Mtb (*agent*), respon imun *host*, dan interaksi lingkungan gen (*environment*).¹ Dilaporkan hanya 10% dari populasi dunia yang terpajan Mtb berkembang menjadi TB paru aktif.⁵ Oleh karena itu, faktor respon imun *host* menjadi kunci utama dalam kerentanan infeksi Mtb.

Infeksi Mtb pada tubuh *host* akan menginduksi respon imun untuk memproduksi berbagai sitokin proinflamasi, salah satunya interleukin-18 (IL-18).⁵ IL-18 merupakan anggota keluarga IL-1 yang dikenal sebagai penginduksi kuat interferon- γ (IFN- γ) dalam mengenali patogen Mtb. Sitokin IL-18 disekresikan oleh berbagai sel imun, seperti monosit, makrofag teraktivasi, *alveolar epithelial type II cells* (AEC-II), dan sel Kupffer.^{6,7} IL-18 akan bersinergis dengan IL-12 untuk mengaktifasi sel limfosit T-*helper* 1 (Th1) melalui induksi IFN- γ , memodulasi aktivitas sitotoksik sel *natural killer* (NK), meningkatkan rekrutmen produksi *tumour necrosis factor- α* (TNF- α) melalui sel makrofag bersama IL-1, dan menginduksi produksi *nitric oxide* (NO) di area peradangan kronis.⁵ Aktivasi sel Th1 yang dimediasi IL-18 berperan penting dalam respon protektif *host* terhadap patogen intraseluler Mtb.⁵ Selain itu, IL-18 terbukti menjadi mediator penting dalam aktivasi makrofag dan regulasi sel Th2 untuk pengendalian basil Mtb.⁷

Aktivitas sitokin IL-18 diatur oleh gen IL-18 yang terletak di kromosom 11q22.2-22.3 dengan enam ekson dan lima intron.⁸ Penelitian terdahulu telah berhasil mengidentifikasi *single nucleotide polymorphism* (SNP) di wilayah promotor gen IL-18, salah satunya polimorfisme gen IL-18 -607C/A (rs1946518) yang berkaitan dengan aktivitas transkripsi gen IL-18.⁹ Perubahan basa nitrogen gen IL-18 pada posisi rs1946518 dari sitosin (C) menjadi adenin (A) dapat mengganggu potensi situs *cAMP-response element binding protein* (CREB).^{5,9} Aktivitas CREB yang terganggu menyebabkan penurunan ekspresi transkripsi gen IL-18 yang dapat mengakibatkan penurunan produksi sitokin IL-18.^{5,9} Studi Bingbing, dkk. (2021), mengatakan bahwa penurunan IL-18 berkaitan dengan penurunan stimulasi produksi IFN- γ sehingga memungkinkan basil Mtb dapat lebih mudah bereplikasi di organ paru untuk berkembang menjadi TB paru aktif.⁵

Studi meta analisis oleh Chenyan, dkk. (2019), menyatakan bahwa terdapat hubungan potensi polimorfisme gen IL-18 -607C/A (rs1946518) terhadap tingkat kerentanan TB paru aktif terutama di negara Asia.⁹ Di Indonesia belum ada penelitian terkait identifikasi polimorfisme gen IL-18 pada isolat asam deoksiribonukleat (DNA) pasien TB paru aktif. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan studi observasi laboratorik yang berjudul “Identifikasi

Polimorfisme Gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif di Kota Palembang”. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi terkait potensi kerentanan masyarakat Kota Palembang terhadap TB paru aktif.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: “Bagaimana gambaran polimorfisme gen IL-18 pada isolat DNA dari sputum pasien TB paru aktif di Kota Palembang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen IL-18 pada pasien TB paru aktif di Kota Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi SNP gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada isolat DNA dari ekstrak sputum pasien TB paru aktif di Kota Palembang.
2. Mengetahui frekuensi distribusi SNP gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada isolat DNA dari ekstrak sputum pasien TB paru aktif di Kota Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah informasi terkait identifikasi SNP gen IL-18 -607C/A (rs1946518) pada pasien TB paru aktif bagi pembaca dan peneliti untuk digunakan sebagai sumber data dasar dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Informasi mengenai polimorfisme gen IL-18 -607C/A diharapkan dapat menunjukkan potensi kerentanan masyarakat terhadap infeksi TB paru.
2. Menjadi informasi bagi pengembangan pendekatan pengobatan individu (*personalized medicine*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. Vol. 14, Virulence. Taylor and Francis Ltd.; 2023.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. 2023. 2–11 hlm. Tersedia pada: <https://iris.who.int/>.
3. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2021. Sulistyono, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022. 2–3 hlm.
4. Dinas Kesehatan Propinsi Sumatera Selatan. Kasus penyakit menurut kabupaten/kota dan jenis penyakit 2020-2022 [Internet]. 2023 [dikutip 17 Maret 2024]. Tersedia pada: <https://sumsel.bps.go.id/indicator/30/848/1/kasus-penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit.html>.
5. Zhang B, Xiao L, Qiu Q, Miao L, Yan S, Zhou S. Association between IL-18, IFN- γ and TB susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 1 Oktober 2021;10(10):10878–86.
6. Zhou C, Ouyang N, Li QH, Luo SX, He Q, Lei H, dkk. The -137G/C single nucleotide polymorphism in IL-18 gene promoter contributes to tuberculosis susceptibility in Chinese Han population. *Infection, Genetics and Evolution*. 1 Desember 2015;36:376–80.
7. Carabalí-Isajar ML, Rodríguez-Bejarano OH, Amado T, Patarroyo MA, Izquierdo MA, Lutz JR, dkk. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 1 Agustus 2023 [dikutip 17 Maret 2024];39(8). Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37221438/>.
8. Hassuna NA, El Feky M, Mohamed Hussein AAR, Mahmoud MA, Idriss NK, Abdelwahab SF, dkk. Interleukin-18 and interferon- γ single nucleotide polymorphisms in Egyptian patients with tuberculosis. *PLoS One*. 1 Januari 2021;16(1 January).
9. He C, Liu L. Associations of polymorphisms in IL-6 and IL-18 with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis. *Microb Pathog*. 1 Februari 2020;139.
10. Maison DP. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. Vol. 27, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. Elsevier Ltd; 2022.
11. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020 [dikutip 18 April 2024]. Tersedia pada: <https://repository.kemkes.go.id/book/124>.
12. Kemenkes RI. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberculosis [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016 [dikutip 18 April 2024]. Tersedia pada: <https://peraturan.bpk.go.id/Details/114486/permenkes-no-67-tahun-2016>.
13. Kemenkes RI. Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberculosis (ILTb) [Internet]. dr. Imran Pambudi M, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI

- 2020 [dikutip 18 April 2024]. Tersedia pada: <https://repository.kemkes.go.id/book/73>
14. Sanjaya NP. Buku Kapita Selekta Kedokteran Jilid I [Internet]. Edisi V. Ferry Liwang, editor. Vol. I. Jakarta : Media Aesculapius; 2020 [dikutip 22 April 2024]. 418–427 hlm. Tersedia pada: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20511679&lokasi=lokal>.
 15. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 27 Agustus 2019;7.
 16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Petunjuk Teknis Pemeriksaan Tuberkulosis Menggunakan Tes Cepat Molekuler GeneXpert [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2023 [dikutip 18 April 2024]. Tersedia pada: https://tbindonesia.or.id/wp-content/uploads/2024/02/Buku-Petunjuk-Teknis-Pemeriksaan-TBC-Menggunakan-Alat-TCM-GeneXpert_2023.pdf.
 17. Syafa'ah I, Yudhawati R. Peran Imunitas Mukosa terhadap Infeksi Mycobacterium Tuberculosis. *Jurnal Respirasi* [Internet]. 2016 [dikutip 18 April 2024];2(2). Tersedia pada: <https://e-journal.unair.ac.id/JR/article/view/12626>.
 18. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, dkk. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 19. Wawrocki S, Kielnierowski G, Rudnicka W, Seweryn M, Druszczynska M. Interleukin-18, functional il-18 receptor and il-18 binding protein expression in active and latent tuberculosis. *Pathogens*. 1 Juni 2020;9(6):1–11.
 20. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. Vol. 281, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. hlm. 138–53.
 21. Han M, Yue J, Lian Y yuan, Zhao Y lin, Wang H xiu, Liu L rong. Relationship between single nucleotide polymorphism of interleukin-18 and susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population. *Microbiol Immunol*. Juni 2011;55(6):388–93.
 22. Sukhumsirichart W. Polymorphisms. Dalam: *Genetic Diversity and Disease Susceptibility* [Internet]. 2018 [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: https://www.researchgate.net/publication/328344689_Polymorphisms.
 23. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) [Internet]. [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Single-Nucleotide-Polymorphisms>.
 24. What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?: *MedlinePlus Genetics* [Internet]. [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>.
 25. Ezzat DA, Morgan DS, Mohamed RA, Mohamed AF. Genetic association of interleukin 18 (-607C/A, rs1946518) single nucleotide polymorphism with asthmatic children, disease severity and total IgE serum level. *Central European Journal of Immunology*. 2019;44(3):285–91.

26. Yu XL, Zhao F, Zhang J, Pan XM. IL-18 genetic polymorphisms may contribute to the pathogenesis of tuberculosis among Asians: A meta-analysis of case-control studies. Vol. 41, *Molecular Biology Reports*. Kluwer Academic Publishers; 2014. hlm. 6013–23.
27. Kadri K, Kadri K. Polymerase Chain Reaction (PCR): Principle and Applications. *Synthetic Biology - New Interdisciplinary Science* [Internet]. 7 Juni 2019 [dikutip 23 April 2024]; Tersedia pada: <https://www.intechopen.com/chapters/67558>.
28. Polymerase Chain Reaction (PCR) [Internet]. [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techpcr/>.
29. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) [Internet]. [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techrflp/>.
30. Mittal B, Chaturvedi P, Tulsyan S. Restriction Fragment Length Polymorphism. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* [Internet]. 27 Februari 2013 [dikutip 23 April 2024];190–3. Tersedia pada: https://www.researchgate.net/publication/277711587_Restriction_Fragment_Length_Polymorphism.
31. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) Technique [Internet]. [dikutip 23 April 2024]. Tersedia pada: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Restriction-Fragment-Length-Polymorphism-\(RFLP\)-Technique.aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Restriction-Fragment-Length-Polymorphism-(RFLP)-Technique.aspx).
32. Tarach P. Application of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR) in the analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs). *Acta Universitatis Lodziensis Folia Biologica et Oecologica* [Internet]. 29 September 2021 [dikutip 23 April 2024];17:48–53. Tersedia pada: <https://czasopisma.uni.lodz.pl/biologica/article/view/10812>.
33. Ali T, Saxena R, Rani I, Sharma R, More D, Ola R, dkk. Association of interleukin-18 genotypes (-607C > A) and (-137 G > C) with the hepatitis B virus disease progression to hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem*. 24 November 2021;476(11):3923–33.
34. Li DD, Jia LQ, Guo SJ, Shen YC, Wen FQ. Interleukin-18 promoter gene -607C/A polymorphism and tuberculosis risk: A meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3360–3.
35. Zhen LB, Sun YP, Chen YY, Yin LS. IL-18 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: A meta-analysis. *Afr Health Sci*. 1 Maret 2019;19(1):1311–20.
36. Harishankar M, Selvaraj P, Rajeswari DN, Anand SP, Narayanan PR. Promoter polymorphism of IL-18 gene in pulmonary tuberculosis in South Indian population. *Int J Immunogenet*. Oktober 2007;34(5):317–20.
37. Zhou LH, Sheng YF. IL-18 polymorphisms (-137C/G and -607A/C) are not associated with tuberculosis. *Innate Immun*. 1 Oktober 2019;25(7):444–50.
38. Taheri M, Hashemi-Shahri SM, Hamzehnejadi M, Naderi M, Moazeni-Roodi A, Bahari G, dkk. Lack of association between interleukin-18 -607 C/A gene polymorphism and pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. *Prague Med Rep*. 2012;113(1):16–22.

39. Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, Couto N, Ferdous M, García-Cobos S, dkk. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotechnol.* Februari 2017;243:16.
40. 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.* 1 Maret 2022;9.
41. Green MR, Sambrook J. Nested Polymerase Chain Reaction (PCR). *Cold Spring Harb Protoc.* 1 Februari 2019;2019(2):pdb.prot095182.
42. Hashim HO, Al-Shuhaib MB. Exploring the Potential and Limitations of PCR-RFLP and PCR-SSCP for SNP Detection: A Review. *Journal of Applied Biotechnology Reports.* 5 Desember 2019;6(4):137–44.
43. Liu Q, Chen X, Dai X. The association of cytokine gene polymorphisms with tuberculosis susceptibility in several regional populations. *Cytokine.* Agustus 2022;156:155915.
44. da Silva RM, Bazzo ML, Chagas M. Quality of sputum in the performance of polymerase chain reaction for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* Januari 2017;14(1):116–20.