

Hubungan Polimorfisme Gen Interferon Gamma +874T/A dan Interleukin-10 -1082G/A Pada Kesembuhan Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis*

Ita Haryatie, Harsini, Reviono

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret - RSUD dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Multidrug resistant (MDR) TB disebabkan oleh strain *M. Tb* resisten terhadap sedikitnya rifampisin dan isoniazid. Interferon gamma bertugas mengaktivasi makrofag dan fagositosis untuk penghancuran *M. Tb*. Interleukin 10 menyebabkan penurunan signifikan reactive nitrogen intermediates, peningkatan arginase 1 dan secara keseluruhan menurunkan fungsi makrofag. Mutasi gen menyebabkan produksi IFN- γ oleh sel T CD⁴ kurang efektif dan mengganggu respons imun melawan *M. Tb*. Belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen IFN- γ dan IL-10 dengan kesembuhan TB di Indonesia, terutama pada penderita MDR-TB. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A dan IL-10 -1082G/A dengan kesembuhan MDR-TB.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis non eksperimental dengan desain kohort retrospektif. Penelitian dilakukan pada 105 pasien MDR-TB yang berobat di RSUD Dr. Moewardi Januari 2011-Juni 2014 terdiri dari 84 pasien sembuh dan 21 pasien meninggal/gagal. Polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A dan IL-10 -1082G/A dilakukan pemeriksaan PCR.

Hasil: Polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A didapatkan OR=0,703 (0,265-1,863) dan nilai P=0,477 yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 T/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IL-10 -1082 G/A didapatkan OR=0,657 (0,173-2,491) dan P=0,785 yang berarti bahwa IL-10 -1082G/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A pada kesembuhan pasien MDR-TB. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 299-306)

Kata kunci: MDR-TB, polimorfisme gen IFN- γ +874T/A, polimorfisme gen IL-10 -1082G/A

The Relationship of Interferon Gamma +874T/A and Interleukin-10 -1082G/A Gene Polymorphism to The Recovery of Multidrug Resistant Tuberculosis Patients

Abstract

Background: Multidrug resistant (MDR) TB caused by the *M. Tb* strain is resistant toward at least rifampicin and isoniazid. Interferon Gamma is responsible for activating macrophages and phagocytosis for *M. Tb* destruction. Interleukin 10 causes a significant decrease in reactive nitrogen intermediates, increased arginase 1, and overall decreased macrophage function. Gene mutation causes IFN production by CD4 - T cells less effective and disrupts the immune response against *M. Tb*. There has been no research on the relationship between IFN- γ and IL-10 gene polymorphisms with TB recovery in Indonesia, especially in patients with MDR-TB. The aim of this study is to determine gene polymorphism relationship of IFN- γ +874T/A and IL-10 -1082G/A with MDR-TB recovery.

Methods: This study was a non-experimental clinical trial with a retrospective cohort design. The study was conducted on 105 MDR-TB patients treated in dr. Moewardi Hospital between January 2011-June 2014 consists of 84 recovered patients and 21 patients died/failed.

Results: Gene polymorphism of IFN- γ +874T/A was obtained OR=0.703 (0.265-1.863) and P=0.477 which mean IFN- γ +874 T/A gene was not related to recovered case of MDR-TB. The IL-10 -1082G/A gene obtained the value of OR=0.657 (0.173-2.491) and the value P=0.785 which means that IL-10 -1082G/A is not related to the MDR-TB case recovery.

Conclusions: There is no relationship of IFN- γ + 874T/A and IL-10 -1082G/A gene polymorphisms in the recovery of MDR-TB patients. (*J Respir Indo.* 2017; 37(4): 299-306)

Keywords: MDR-TB, IFN- γ +874T/A gene polymorphism, IL-10 -1082G/A gene polymorphism

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) dan tetap menjadi masalah kesehatan dunia. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 menyebutkan 2-3 miliar penduduk dunia telah terinfeksi TB di mana 9-10 juta adalah penderita TB dan 2,7 juta penderita TB meninggal setiap tahun. Kasus TB pada anak terjadi lebih dari setengah juta dan 320 ribu kematian dilaporkan terjadi pada penderita *human immunodeficiency virus* (HIV).^{1,2}

Multidrug resistant (MDR) TB disebabkan oleh strain M.Tb resisten terhadap sedikitnya rifampisin dan isoniazid. Kasus MDR-TB menurut WHO tahun 2012 diperkirakan 450 ribu kasus dan terdapat 170 ribu kasus kematian. Kasus MDR-TB yang terjadi diperkirakan 25% karena tidak tersedia pemeriksaan untuk resistensi obat. Kasus TB keseluruhan saat ini 3,6% kasus baru dan 20% kasus kambuh berperan terhadap terjadinya MDR-TB. Insiden dan prevalens MDR-TB yang terjadi saat ini karena kurang baiknya metode surveilen dan deteksi. Studi kohort pasien MDR-TB yang mulai pengobatan tahun 2010 ditemukan hanya 48% selesai pengobatan dan keadaan ini menggambarkan tingginya kasus *loss to follow up* dan kematian.^{1,3}

Sel T CD4⁺ melalui MHC II berdeferensiasi menjadi Thelper (Th) 1 dan Th2. Sel Th1 memproduksi sitokin antara lain *interferon gamma* (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *interleukin 2* (IL-2). *Interferon gamma* bertugas mengaktivasi makrofag dan fagositosis untuk penghancuran M.Tb. *Mycobacterium tuberculosis* dapat melawan peran klasik Th1 yang memediasi aktivasi makrofag dengan cara menghambat maturasi fagosom, *lysosome fusion*, dan MHC *antigen presentation* sehingga M.Tb dapat tetap bertahan hidup. Ketika ini terjadi aktivasi CD8⁺ *cytotoxic T lymphocytes* (CTL) menjadi faktor kunci dalam kompensasi mekanisme bakterisida. Aktivasi CD8⁺ CTL dapat langsung menelan dan menghancurkan makrofag terinfeksi M.Tb melalui pelepasan *granzyme* yang mengakibatkan pemusnahan M.Tb intraselular.^{4,5,6} Sel Th2 memproduksi IL-10 yang

bekerja menghambat sel myeloid seperti makrofag dan sel dendritik dalam mengaktivasi Th1. *Interleukin 10* bekerja menghambat produksi sitokin proinflamasi (IFN- γ , TNF- α , dan IL-12) dan APC melalui penghambatan ekspresi molekul MHC kelas II. *Interleukin-10* menyebabkan penurunan signifikan *reactive nitrogen intermediates*, peningkatan arginase 1, dan secara keseluruhan menurunkan fungsi makrofag.⁷

Polimorfisme adalah suatu variasi dalam urutan DNA yang terjadi pada populasi dengan frekuensi 1% atau lebih. Polimorfisme terjadi sebagai hasil dari mutasi. Mutasi terjadi karena kerusakan DNA, kesalahan replikasi, dan perubahan unsur genetik. Jenis lain mutasi DNA didefinisikan sebagai *copy number variation*.^{8,9} Mutasi gen menyebabkan produksi IFN- γ oleh sel T CD4⁺ kurang efektif dan mengganggu respons imun melawan M.Tb.¹⁰

Hasil penelitian berhubungan dengan polimorfisme gen IFN- γ dan IL-10 terhadap kerentanan TB telah dilakukan diberbagai populasi. Penelitian Manderuelo dkk di Spanyol melaporkan bahwa polimorfisme IFN- γ + 874 A/A memiliki 3,75 kali peningkatan risiko TB.¹¹ Penelitian Wei-Lee dkk (2015) di Taiwan melaporkan bahwa polimorfisme IFN- γ rs1861494, rs2069718, dan rs2430561 berhubungan dengan TB.¹² Penelitian Asgharzadeh di Iran melaporkan terdapat hubungan antara polimorfisme IL-10 -1082 G/A dan IFN- γ +874 T/A dengan perkembangan TB.¹³

Penelitian Lion dkk menyebutkan genotip IFN- γ +874 T/T berhubungan dengan peningkatan produksi IFN- γ sehingga menurunkan risiko TB. Penelitian di Kamboja menyatakan polimorfisme IL-10 -1082 berhubungan dengan kerentanan TB.¹⁴ Penelitian Novita dkk (2014) di Indonesia melaporkan genotip IL-10 -1082 A/A memiliki hubungan dengan kerentanan MDR-TB.¹⁵ Belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen IFN- γ dan IL-10 dengan kesembuhan TB di Indonesia, terutama pada penderita MDR-TB. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A dan IL-10 -1082G/A dengan kesembuhan MDR-TB.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis non-eksperimental dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Moewardi Surakarta. Waktu penelitian bulan Maret 2017. Populasi penelitian ini adalah semua pasien MDR-TB yang berobat di RSUD dr. Moewardi dari awal program hingga sembuh dengan sampel penelitian adalah pasien MDR-TB yang melakukan pengobatan di RSUD dr. Moewardi Surakarta, dari awal program hingga sembuh yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dasar meliputi umur, jenis kelamin, riwayat OAT, status gizi, kebiasaan merokok, dan lain sebagainya. Besar sampel penelitian ini adalah semua pasien MDR-TB yang berobat di klinik MDR-TB pada Januari 2011 sampai Juni 2014. Kriteria inklusi yaitu usia >18 tahun, suku Jawa, pasien MDR-TB, bersedia ikut penelitian. Kriteria eksklusi penderita DM dan HIV. Kriteria *drop out* penderita yang tidak bersedia melanjutkan prosedur penelitian.

Persetujuan penelitian diajukan ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum melakukan penelitian. Penjelasan mengenai tujuan dan manfaat penelitian diberikan kepada semua sampel penelitian sebelum dilakukan prosedur. Setelah sampel mengerti dan setuju mengikuti penelitian, dilakukan penandatanganan lembar persetujuan dan isian data pasien.

Analisis data dengan program SPSS *Statistic* 22.0. Data penelitian ini berupa kategorik dengan skala nominal. Analisis deskriptif disajikan dalam distribusi frekuensi dan presentase data dasar pasien seperti umur, riwayat OAT, status gizi, kebiasaan merokok, dan lainnya. Analisis hubungan dilakukan untuk melihat hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A dengan penilaian kesembuhan kasus MDR-TB menggunakan uji *chi square*. Hasil penelitian dinyatakan ada hubungan jika $P \leq 0,05$. Untuk mengetahui risiko kesembuhan pada pasien kasus MDR-TB berdasarkan polimorfisme gen menggunakan nilai *odds ratio* (OR).

HASIL

Karakteristik pasien pada penelitian ini yaitu jenis kelamin, umur, indeks massa tubuh (IMT), status merokok, dan riwayat pengobatan sebelumnya diukur pada masing-masing kelompok dan dibandingkan antara yang sembuh dan gagal/meninggal. Didapatkan pasien MDR-TB sembuh sebanyak 84 sedangkan yang gagal/meninggal sebanyak 21.

Data kategorik dengan skala nominal ditampilkan dengan menggunakan presentase yaitu jenis kelamin, status merokok, dan riwayat pengobatan sebelumnya pada masing-masing kelompok dilakukan uji beda dengan uji *chi square*. Sedangkan data numerik berat badan dan IMT yang berdistribusi normal dianalisis menggunakan *independent t-test*. Data numerik umur dan IMT yang berdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil pengobatan sembuh dan gagal/meninggal didapatkan variabel umur ($P=0,172$), jenis kelamin ($P=0,432$), IMT ($P=0,058$), status merokok ($P=0,761$) dan riwayat pengobatan sebelumnya ($P=0,417$).

Rerata umur pasien MDR-TB yang sembuh yaitu $40,43 \pm 12,10$ tahun sedangkan yang gagal/meninggal adalah $38,71 \pm 10,71$ tahun. Pasien sembuh lebih banyak pada laki-laki sebanyak 48 orang (57,1%) sedangkan gagal/meninggal lebih banyak pada perempuan yaitu 11 orang (52,4%). Rerata IMT pasien MDR-TB sembuh yaitu $17,20 \pm 2,96$ sedangkan pasien gagal/meninggal yaitu $15,85 \pm 2,68$. Pasien yang sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak pada perokok, yaitu sebanyak 53 pasien sembuh (63,1%) dan 14 pasien gagal/meninggal (66,7%). Pasien MDR-TB yang sembuh mayoritas dengan riwayat pengobatan OAT kategori 2 yaitu ada 52 orang (61,9%), begitu juga yang gagal/meninggal mayoritas dengan riwayat pengobatan OAT kategori 2 yaitu ada 15 orang (71,4%).

Berdasarkan hasil penelitian semua variabel dengan nilai $P > 0,05$ yang berarti karakteristik dasar subyek penelitian tidak berpengaruh pada hasil kesembuhan MDR-TB. Karakteristik dasar pasien MDR-TB pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Hubungan antara Polimorfisme Gen IFN- γ +874T/A dan Gen IL-10 -1082G/A dengan Kesembuhan Kasus MDR-TB

Variabel	Hasil		OR (IK 95%)	P
	Sembuh (n=84)	Gagal/Meninggal (n=21)		
Gen IFN-γ +874T/A				
T/T	16 (19,0%)	2 (9,5%)	2,235 (0,472-10,589)	0,571 ^b
T/A	29 (34,5%)	9 (42,9%)	0,703 (0,265-1,863)	0,477 ^a
A/A	39 (46,4%)	10 (47,6%)	0,953 (0,366-2,484)	0,922 ^a
Gen IL-10 -1082G/A				
G/G	5 (6,0%)	0 (0,0%)	-	0,580 ^b
G/A	67 (79,8%)	18 (85,7%)	0,657 (0,173-2,491)	0,785 ^b
A/A	12 (14,3%)	3 (14,3%)	1,000 (0,255-3,922)	1,000 ^b

Ket: ^aUji *chi square*

^bUji *fisher exact* (memiliki nilai yang diharapkan <5)

Tabel 1 Karakteristik Dasar Pasien MDR-TB

Variabel	Hasil		P
	Sembuh (n=84)	Gagal/Meninggal (n=21)	
Umur	40,43 \pm 12,10	38,71 \pm 10,71	0,172 ^b
Jenis Kelamin			
Perempuan	36 (42,9%)	11 (52,4%)	0,432 ^c
Laki-laki	48 (57,1%)	10 (47,6%)	
IMT	17,20 \pm 2,96	15,85 \pm 2,68	0,058 ^a
Merokok			
Ya	53 (63,1%)	14 (66,7%)	0,761 ^c
Tidak	31 (36,9%)	7 (33,3%)	
Riwayat pengobatan OAT			
Kategori I	32 (38,1%)	6 (28,6%)	0,417
Kategori II	52 (61,9%)	15 (71,4%)	

Ket: ^a*Independent t-test*

^bUji *Mann-Whitney*

^cUji *chi square* atau uji *fisher exact*

Hubungan antara polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dengan kesembuhan kasus MDR-TB dilakukan uji *chi-square* karena data dengan skala nominal, jika tidak memenuhi syarat (memiliki nilai yang diharapkan <5) dilakukan uji *fisher exact* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa gen IFN- γ +874 T/T memiliki nilai OR=2,235 (0,472-10,589) dengan $P=0,571$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 T/T tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IFN- γ +874 T/A memiliki nilai OR=0,703 (0,265-1,863) dengan $P=0,477$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 T/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IFN- γ +874 A/A memiliki nilai OR=0,953 (0,366-2484) dengan $P=0,922$ (>0,05) yang berarti bahwa Gen IFN- γ +874 A/A tidak berhubungan dengan penilaian kesembuhan kasus MDR-TB.

Hubungan antara polimorfisme gen IL-10 -1082G/A dengan kesembuhan kasus MDR-TB dianalisis dengan uji *chi-square* karena data dengan skala nominal, jika tidak memenuhi syarat (memiliki nilai yang diharapkan <5) maka dilakukan uji *fisher exact* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 pula diketahui bahwa Gen IL-10 -1082 G/G tidak memiliki nilai OR dengan

dan $P=0,580$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082G/G tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IL-10 -1082 G/A memiliki nilai OR=0,657 (0,173-2,491) dengan $P=0,785$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082G/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB. Gen IL-10 -1082 A/A memiliki nilai OR=1,000 (0,255-3,922) dengan $P=1,000$ (>0,05) yang berarti bahwa IL-10 -1082A/A tidak berhubungan dengan kesembuhan kasus MDR-TB.

PEMBAHASAN

Multidrug resistant tuberculosis adalah keadaan M.Tb resisten terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain. *Multidrug resistant tuberculosis* pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia akibat pengobatan yang tidak adekuat dan penularan dari pasien MDR-TB.^{1,16} Faktor yang mempengaruhi tingginya prevalens MDR-TB dikelompokkan menjadi 3 yaitu faktor lingkungan, pejamu, dan patogen.

Polimorfisme adalah suatu variasi dalam urutan DNA yang terjadi pada populasi dengan frekuensi 1% atau lebih. Polimorfisme terjadi sebagai hasil dari mutasi. Mutasi terjadi karena kerusakan DNA, kesalahan replikasi, dan perubahan unsur genetik. Jenis lain mutasi DNA didefinisikan sebagai *copy number variation*.^{8,9} Polimorfisme terjadi melalui bentuk *single nucleotide polymorphism* (SNP), *variable number of tandem repeats* (VNTRs), mikrosatelit. *Single nucleotide polymorphism* adalah perubahan basa pada urutan DNA. Mekanisme mutasi hasil perubahan antara purin-purin (A-G), pirimidin-pirimidin (C-T), dan transversasi purin-pirimidin (A-C) (A-T) atau pirimidin-purin (G-C) (G-T). *Single nucleotide polymorphism* memiliki banyak keuntungan dibanding

jenis polimorfisme lainnya dalam diseksi kompleks genetik sifat dan penyakit. *Single nucleotide polymorphism* ditemukan di seluruh genom seperti di ekson, intron, daerah intergenik, promotor, atau *enhancer* dan lain-lain. Pengulangan polimorfisme sering menghasilkan banyak alel dan varian didalam populasi dan bersifat sangat polimorfik.^{9,17}

Penelitian yang dilakukan pada 105 pasien MDR-TB ini menghubungkan jenis kelamin, umur, riwayat pengobatan OAT, status gizi, dan kebiasaan merokok dengan kesembuhan MDR-TB belum pernah dilakukan sehingga sulit dijadikan perbandingan dengan penelitian lain. Rerata umur pasien MDR-TB yang sembuh adalah $40,43 \pm 12,10$ tahun sedangkan pasien gagal/meninggal sebanyak $38,71 \pm 10,71$ tahun.

Penelitian Ershova dkk (2015) di Rusia melaporkan median usia pasien MDR-TB adalah 30-46 tahun. Teori menyatakan adanya pengaruh usia terhadap kejadian infeksi karena pada usia tua terjadi penurunan fungsi sel T dan makrofag dalam mengeliminasi kuman. Pasien MDR-TB sembuh lebih banyak pada laki-laki yaitu 48 orang (57,1%) sedangkan pasien yang gagal/meninggal lebih banyak pada perempuan yaitu 11 orang (52,4%). Penelitian Ershova dkk (2015) di Rusia melaporkan dari 44 pasien MDR-TB lebih banyak adalah laki-laki 34 orang (77,3%) dan perempuan 10 orang (22,7%). Rerata IMT pasien MDR-TB sembuh yaitu $17,20 \pm 2,96$ sedangkan pasien gagal/meninggal yaitu $15,85 \pm 2,68$.¹⁸

Penelitian Karyadi dkk (2000) di Indonesia melaporkan rerata IMT pasien TB laki-laki yaitu $18,5 \pm 3,2$ dan perempuan $17,8 \pm 3,1$. *World Health Organization* tahun 2013 menyatakan nilai IMT $< 18,5$ kg/m² dan kurang adekuatnya pemberian OAT meningkatkan risiko kematian dan TB relaps. Kekurangan nutrisi dapat terjadi pada beberapa penyakit seperti TB. Individu dengan TB mengalami penurunan berat badan disebabkan oleh beberapa faktor seperti kurangnya asupan makanan karena hilangnya nafsu makan, mual, nyeri abdomen, muntah, dan diare.¹⁹

Pasien MDR-TB sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak pada perokok, dimana pasien sembuh sebanyak 53 pasien (63,1%) dan pasien gagal/meninggal sebanyak 14 orang (66,7%). Penelitian Baghdai dkk (2009) di Iran pada 48 pasien MDR-TB dan 234 pasien TB melaporkan tidak ada perbedaan riwayat merokok pada pasien MDR-TB, TB, dan kontrol.²⁰ Penelitian Thomas dkk (2005) melaporkan pengamatan pada 503 pasien pasca pengobatan selama 18 bulan di India, didapatkan 62 pasien mengalami kekambuhan.²¹ Hal ini karena merokok meningkatkan risiko 3 kali berisiko untuk kekambuhan. Asap rokok secara teori menurunkan fungsi pembersihan mukosiliar, menekan sel T, dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi dalam mengaktivasi makrofag terhadap M.Tb.²²

Pasien MDR-TB sembuh dan gagal/meninggal lebih banyak memiliki riwayat pengobatan OAT kategori II, dimana pasien sembuh sebanyak 52 orang (61,9%) dan pasien gagal/meninggal sebanyak 15 orang (71,4%). Penelitian Sharma dan Mohan (2006) melaporkan riwayat pengobatan OAT sebelumnya merupakan faktor risiko MDR-TB. Teori menyatakan riwayat pengobatan OAT ulang yang tidak adekuat menyebabkan fenomena *fall and rise* M.Tb.²⁴

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A pada kesembuhan MDR-TB yaitu dengan nilai $P > 0,05$. Belum adanya penelitian sebelumnya mengenai hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A pada kesembuhan MDR-TB membuat peneliti tidak dapat membandingkan dengan penelitian lain.

Single nucleotide polymorphism IFN- γ +874 T/A (rs2430561) berlokasi di 5' end CA repeat pada intron pertama gen IFN- γ manusia. Interferon- γ +874 alel T dihubungkan dengan 12 -CA-repeat mikrosatelit dan alel A berdekatan dengan non-12 CA repeat. Rangkaian khusus alel T berikatan dengan faktor transkripsi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). *Nuclear factor- κ B* menginduksi ekspresi IFN- γ sehingga terdapat hubungan alel T dengan peningkatan ekspresi IFN- γ sedangkan alel A menyebabkan penurunan ekspresi IFN- γ .^{12,13,25} *Single nucleotide polymorphism* terletak

di intron pertama gen IFN- γ +874 T/A yang mempengaruhi sekresi sitokin pada infeksi TB.²⁶

Secara teori mekanisme perubahan ekspresi gen yang dihubungkan dengan polimorfisme masih belum jelas diketahui. Bukti yang didapat menyatakan perubahan rangkaian pada regio *non-coding* gen sitokin dapat mempengaruhi produksi peptida karena keterikatan dengan penanda lain yang secara langsung mempengaruhi ekspresi gen.²⁵ Studi pada gen tikus menjelaskan bahwa produksi IFN- γ secara adekuat diperlukan untuk perkembangan sistem imun melawan M.Tb. Peran IFN- γ dalam pembentukan granuloma sama dengan pentingnya molekul ini dalam menghambat pertumbuhan M.Tb. Gangguan fungsi IFN- γ atau gen reseptor IFN- γ pada manusia atau hewan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi TB.^{27,28}

Defisiensi reseptor IFN- γ pada manusia dihubungkan dengan peningkatan berat infeksi, kurangnya formasi granuloma, lesi multibasiler, dan progresitas infeksi.^{29,30} *Interferon gamma* dimanfaatkan sebagai penanda imunologi penting dalam penyembuhan TB.²⁹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme gen IL-10 -1082G/A pada kesembuhan MDR-TB yaitu dengan nilai $P>0,05$. Belum adanya penelitian sebelumnya mengenai hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A pada kesembuhan MDR TB membuat peneliti tidak dapat membandingkan dengan penelitian lain.

Gen IL-10 berlokasi di kromosom 1 (1q31-1q32) dengan 5 ekson. Promoter gen IL-10 bersifat sangat polimorfik. Tiga jenis polimorfisme gen IL-10 yaitu IL-10 -1082G/A, -592A/C, dan -819C/T berperan pada terjadinya kerentanan TB.³¹

Penelitian Asgharzadeh dkk (2016) melaporkan gen IL-10 -1082 alel A menyebabkan peningkatan resistensi terhadap TB. Polimorfisme gen IL-10 -1082 alel G meningkatkan 2,1 kali risiko TB. Polimorfisme gen IL-10 -1082G/A dapat mempengaruhi keseimbangan Th1/Th2 sehingga meningkatkan risiko TB. Penelitian meta analisis melaporkan bahwa polimorfisme gen IL-10 -1082G/A meningkatkan risiko TB pada penduduk Eropa dan

Amerika, tetapi tidak terbukti pada penduduk Asia dan Afrika.¹³ Prevalensi polimorfisme gen IL-10 -1082G/A lebih besar pada pasien TB sedangkan IL-10 -819 C/T dan -592 C/A lebih besar pada pasien asma.³²

Interleukin 10 dalam sel myeloid menginduksi TLR dalam menanggapi sejumlah produk patogen. Induksi IL-10 dalam sel myeloid memiliki kekuatan relatif dari aktivasi *extracellular signal related kinase 1* dan 2 (ERK $\frac{1}{2}$). Makrofag mengaktifkan ERK lebih tinggi dibanding myeloid sel dendritik. Induksi IL-10 pada sel myeloid dalam merespons TLR membutuhkan molekul adaptor sinyal MyD88, *Toll-reseptor IL-1* (TIR), dan sejumlah jalur tidak langsung yang dimediasi oleh faktor autokrin/parakrin. *Myeloid differentiation 88* sangat penting dalam pengendalian infeksi Mtb. *Interleukin 10* menghambat proses fagositosis dan penghancuran bakteri dengan menghambat produksi *reactive oxygen* dan *nitrogen intermediates* yang berperan penting untuk membunuh patogen intraselular.^{7,32}

Studi pada penderita TB melaporkan adanya peningkatan IL-10 di paru dan serum pasien TB aktif. Kesimpulan beberapa studi yang telah dilakukan bahwa IL-10 dan TGF- β meningkat pada cairan BAL. Studi pada satu kelompok yang sama melaporkan peningkatan IL-10 pada sputum pasien TB diikuti peningkatan antigen M.Tb CFP32, sehingga disimpulkan adanya hubungan antara IL-10 dan kegagalan dalam mengontrol infeksi TB.^{7,32}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variabel karatersitik dasar subyek penelitian tidak berbeda signifikan antara pasien MDR-TB yang sembuh dan yang gagal/meninggal. Dengan demikian karatersitik dasar subyek penelitian dalam penelitian ini tidak berpengaruh pada kesembuhan pasien MDR-TB.

Hasil penelitian menunjukan bahwa tidak ada hubungan status polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A pada kesembuhan pasien MDR-TB ($P>0,05$) hal ini dimungkinkan karena ada faktor lain yang dapat mempengaruhi keberhasilan pengobatan MDR-TB, seperti dukungan keluarga, PMO, yang dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien MDR-TB.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme gen IFN- γ +874T/A dan IL-10 -1082G/A pada kesembuhan pasien MDR-TB.

DAFTAR PUSAKA

1. Palomini JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics* (Basel). 2014;3:317-40.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi TB laten. Jakarta: PDPI; 2016.
3. Gunther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clin Med*. 2014;14:279-85.
4. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit R, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010;15:433-50.
5. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:679-91.
6. Guo S, Zhao J. Immunotherapy for tuberculosis: what's the better choice? *Front Biosci* (Landmark Ed). 2012;17:2684-90.
7. Redford PS, Murray PJ, O'Garra A. The role of IL-10 in immune regulation during *M. tuberculosis* infection. *Mucosal Immunol*. 2011;4:261-7.
8. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:1-8.
9. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet*. 2000;58:250-64.
10. Fol M, Druszczyńska M, Włodarczyk M, Ograczyk E, Rudnicka W. Immune response gene polymorphism in tuberculosis. *Acta Biochim Pol*. 2015;62:633-40.
11. Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, Danesh AA, Khosravi F, et al. Cytokines genes polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:84-9.
12. Lee WS, Chuang TY, Huang HH, Lee KF, Chen TT, et al. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48:376-80.
13. Asgharzadeh M, Ghorghanlu S, Rashedi J, Mahdavi Poor B, Khaki-Khatibi F, et al. Association of promoter polymorphism of interleukin-10 and interferon-gamma with tuberculosis in Azeri population of Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15:167-73.
14. Oral HB, Budak F, Uzaslan EK, Baştürk B, Bekar A et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. *Cytokine*. 2006;35:143-7.
15. Sawitri NE, Reviono, Suradi, Prasetyo AA. Polimorfisme gen IL-10-1082 G/A sebagai faktor kerentanan pejamu pada pasien tuberkulosis multidrug resistant. *J Respir Indo*. 2016;36:1-10.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resisten obat. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.27-44.
17. Vignal A, Milan D, Eggen A, Eggen A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol*. 2002;34:275-305.
18. Wang S, Carruthers B, Turner J. The influence of increasing age on susceptibility of the elderly to tuberculosis. *Open Longevity Science*. 2012;6:73-82.
19. World Health Organization. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013. p.15-27.
20. Baghai P, Tabarsi P, Ehsan C, Novin A, Alipanah N, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant. *Tannafos*. 2009;8:17-21.
21. Thomas A, Goppi PG, Santa T, Chandrasekaran V, Subramani R, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in

- a DOTS programe in South India. *Inter J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:556-61.
22. Herr C, Beisswenger C, Hess C, Kandler K, Suttorp N, et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax.* 2008;64:144-9.
 23. Sharma SK, Mohan A. Multidrug resistant tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:354-76.
 24. Gandhi NR, Nunn P, Dheeda K, Schaaf HS, Zignol M, et al. Multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis: threat to global control of tuberculosis. *Lancet.* 2010;375:1830-43.
 25. Manderuelo DL, Arnalich F, Serantes R, González A, Codoceo R, et al. Interferon- γ and interleukin-10 gene polymorphism in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:970-5.
 26. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2011;1:1-17.
 27. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120:213-32.
 28. Moura EP, Toledo VP, Oliveira MH, Spíndola-de-Miranda S, Andrade HM. Pulmonary tuberculosis: evaluation of interferon- γ levels as an immunological healing marker based on the response to the bacillus calmette-guerin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99:283-7.
 29. Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Ferraz JC, et al. Role of TNF- α , IFN- γ , and IL-10 in the development pulmonary tuberculosis. *Pulmonary Medicine.* 2012:1-7.
 30. Ke Z, Yuan L, Ma J, Zhang X, Guo Y, et al. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an update meta analysis. *Yonsei Medical Journal.* 2015;56:1274-87.
 31. Chelluri EP, Chelluri LK, Pawar S, Debnath T, Reddy. IL-10 polymorphisms in inflammatory and infectious respiratory diseases with seropositive H. Pylori. *Biology.* 2013;3:1-10.
 32. Abdalla AE, Lambert N, Duan X, Xie J. Interleukin-10 family and tuberculosis: an old story renewed. *Int J Biol Sci.* 2016;12:710-7.