PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357
UNIVERSITAS CIPUTRA
CREATING WORLD CLASS ENTREPRENEURS

STUDI PUSTAKA

EFEK POLIMORFISME GENETIK TERHADAP KERENTANAN DAN TATALAKSANA TUBERKULOSIS PARU

M. Rusdi,[1] **Syarinta Adenina**[2*]

[1]Program Studi S2 Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia
[2]Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

[*]**Korespondensi** : masayusyarintaadenina@fk.unsri.ac.id 085279508240

Abstrak

Tuberkulosis (TB) paru yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pengidap TB paru di dunia terus mengalami peningkatan. Persentase keberhasilan pengobatan TB di Indonesia pun belum mencapai target 90% yang ditentukan oleh Kemenkes. Salah satu upaya untuk meningkatkan keberhasilan ini adalah dengan melakukan studi polimorfisme genetik yang dapat membantu mengidentifikasi risiko penyakit, memprediksi efikasi dan keamanan obat, serta menentukan agen kemoterapi yang tepat dengan dosis yang disesuaikan untuk setiap pasien. Penelusuran literature diperoleh dari berbagai sumber online seperti *Medscape, Pubmed, Google Scholar*, dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci seperti: polimorfisme", "TB", "*tuberculosis*", "resistensi", dan "polimorfisme genetik". Berbagai polimorfisme genetik yang berhubungan dengan kerentanan TB paru, yaitu polimorfisme gen NRAMP1, HLA-DRB1, reseptor vitamin D, TNF-α, dan IFN-γ. Selain itu, juga ditemukan beberapa polimorfisme genetik berkaitan dengan pengobatan TB, seperti gen SLCO1B1, NAT2, SLC2A9, dan ABCB1. Deteksi polimorfisme genetik pada setiap individu dapat membantu memprediksi risiko terhadap penyakit TB dan meningkatkan keberhasilan pengobatan TB serta mengurangi efek samping yang mungkin dapat terjadi akibat pengobatan TB.

Kata kunci: Polimorfisme, TB Paru, Kerentanan, Tatalaksana

Abstract

Pulmonary tuberculosis (TB) is caused by Mycobacterium tuberculosis. The global prevalence of pulmonary tuberculosis (TB) continues to rise. The treatment success

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

rate for TB in Indonesia has yet to achieve the 90% target set by the Ministry of Health. One of the efforts to improve the success rate can be done through the study of genetic polymorphisms, which can help identify risk factors, predict drug efficacy and safety, as well as determine the appropriate chemotherapeutic agents with the correct dosage for each patient. A literature review was conducted by means of various online sources such as Medscape, Pubmed, Google Scholar, and Science Direct using keywords such as: polymorphism", "TB", "tuberculosis", "resistance", and "genetic polymorphism". Various genetic polymorphisms associated with pulmonary TB susceptibility include NRAMP1, HLA-DRB1, vitamin D receptor, TNF-α, and IFN-γ. Additionally, it was also found that several genetic polymorphisms were correlated to TB treatment, such as SLCO1B1, NAT2, SLC2A9, and ABCB1 genes. The detection of genetic polymorphisms in individuals can aid in predicting the risk of TB, enhancing treatment success, and reducing potential side effects associated with TB therapy.

Keywords: *Polymorphism, Pulmonary TB, Susceptibility, Treatment*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Meskipun angka kasus TB aktif yang dilaporkan di Indonesia menurun, dari 319 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2017 menjadi 301 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2020. Menurut penilaian WHO, sekitar 30% dari populasi global mengidap TB laten, dan sekitar 5-10% di antaranya mengalami TB aktif pada suatu saat dalam hidupnya. Individu yang memiliki infeksi TB laten tidak menunjukkan gejala-gejala TB. Ananto dkk melaporkan prevalensi infeksi tuberkulosis laten pada remaja di pondok pesantren Madura mencapai 30%. (Ananto et al., 2018; Radi & Firdaus, 2024)

TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang ditularkan melalui transmisi aerosol mikrodoplet ketika pengidap dengan TB aktif batuk, bersin, bernyanyi, bercakap-cakap, dan sebagainya. Kelompok yang rentan terinfeksi TB adalah orang-orang yang tinggal pada kondisi padat penduduk, tenaga Kesehatan dan pasien dengan defisiensi sistem imun (Alzayer & Al Nasser, 2021; Kementrian Kesehatan RI, 2020)

Walaupun *M. tuberculosis* sangat infeksius, namun hanya 5-10% pasien terinfeksi yang memiliki manifestasi klinis, sedangkan kebanyakan hanya berada di status infeksi laten. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh ekspresi gen sistem imun yang berbeda-beda. Polimorfisme genetik didefinisikan sebagai variasi DNA yang terlihat pada ≥1% populasi. Polimorfisme genetik dapat memengaruhi struktur

dan fungsi protein hasil ekspresi gen. Studi polimorfisme genetik dapat membantu dalam mengidentifikasi risiko suatu individu terhadap penyakit. Polimorfisme juga dapat memengaruhi efikasi dan keamanan obat dalam berbagai penyakit. Studi polimorfisme juga bermanfaat dalam menentukan agen kemoterapeutik yang tepat dan dengan dosis yang sesuai dengan masing-masing pasien (Charles *et al.*, 2021; Gummadi & Guddati, 2021; Iannuzzi *et al.*, 2002)

Adanya pengaruh polimorfisme pada suatu individu terhadap suatu penyakit disertai dengan masih tingginya jumlah kasus TB paru dan kegagalan pengobatan TB di Indonesia menunjukkan pentingnya mempelajari polimorfisme yang dapat berpengaruh terhadap penyakit TB paru. Telaah ilmiah ini bertujuan untuk memaparkan polimorfisme yang mungkin dapat berpengaruh terhadap penyakit TB paru baik secara risiko ataupun pengobatannya.

METODE

Studi pustaka ini berbentuk naratif. Strategi yang digunakan adalah mencari artikel yang relevan dengan topik menggunakan beberapa sumber berasal dari *Medscape, PubMed, Google Scholar,* dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci "polimorfisme", "TB", "*tuberculosis*", "resistensi", dan "polimorfisme genetic" dengan penghubung Boolean '*AND*' dan '*OR*'. Konten artikel ini diambil dari berbagai sumber dengan total 27 referensi (23 artikel ilmiah, 3 pedoman/laporan, dan 1 buku) yang disediakan oleh jurnal terkait.

PEMBAHASAN

Tuberkulosis Paru

TB merupakan penyakit infeksius menular yang selalu menjadi tantangan karena dampak sosialnya yang berat. TB pertama kali ditemukan pada tahun 1882 oleh Robert Koch, dengan patologi utamanya berupa inflamasi nekrosis granulomatosa pada organ paru yaitu pada 87% kasus. Penyebabnya yaitu *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis),* merupakan bakteri basil gram negatif yang memiliki peptidoglikan dan lipid kompleks, sehingga membuat bakteri ini memiliki kemampuan bertahan hidup yang tinggi. *M. tuberculosis* memiliki kemampuan berkembang biak yang lambat, sehingga menjadikan penyakit TB paru memiliki progresivitas penyakit yang kronik dan membutuhkan pentalaksanaan jangka panjang (Alzayer & Al Nasser, 2021; Barberis *et al.*, 2017).

Polimorfisme Berkaitan Risiko TB Paru

Beberapa polimorfisme genetik dapat memengaruhi kerentanan seseorang untuk mengidap TB paru, seperti polimorfisme gen NRAMP1,

gen reseptor vitamin D, gen HLA-DRB1, dan gen berkaitan sitokin-sitokin seperti TNF-α dan IFN- γ.

a. Polimorfisme *Natural resistance associated macrophage protein* 1 (NRAMP 1)

Natural resistance associated macrophage protein (NRAMP) adalah transporter proton/kation divalen yang berperan pada transportasi besi di fagosom. NRAMP1 adalah protein transporter yang terdapat pada kompartemen endosomal dan lisosomal, dan mungkin memainkan peran penting dalam pengiriman besi melewati membran fagosom. Gen NRAMP1 terletak pada kromosom daerah 2q35, terdiri dari 15 ekson, dan mengkode polipeptida sepanjang 550 asam amino. *M. tuberculosis* merupakan mikroorganisme intraseluler yang melakukan replikasi didalam fagosom pada makrofag *host*-nya. *M. tuberculosis* berkompetisi dengan *host*-nya dalam mendapatkan zat besi untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhannya (Pakasi *et al.*, 2012; Yuan *et al.*, 2017)

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa polimorfisme pada gen NRAMP1, yang mengkode protein makrofag terkait resistensi alami, seperti INT4, D543N, dan 3' UTR, dapat meningkatkan risiko terjadinya TB. Penelitian yang dilakukan oleh Pakasi *et al.* di Kupang menemukan bahwa frekuensi genotipe varian G/A dan A/A pada polimorfisme D543N NRAMP1 pada penderita TB paru lebih tinggi secara signifikan (*p-value* 0,014), terutama pada populasi pria. Varian genotipe ini dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap tuberkulosis, yang berarti individu dengan genotipe ini memiliki risiko lebih besar untuk terinfeksi TB. Polimorfisme ini dapat memengaruhi fungsi protein NRAMP1 dalam makrofag, sehingga mengurangi kemampuan tubuh dalam melawan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Pakasi *et al.*, 2012).

b. Polimorfisme Gen *Human Leukocyte Antigen*-DRB1 (HLA-DRB1)

Kompleks *Major Histocompability Complex* (MHC) juga dikenal dengan kompleks HLA karena produk pertama dari gen MHC dikenal sebagai HLA. Gen HLA terbagi menjadi 2 kelas utama, yaitu HLA kelas I dan HLA kelas II. HLA kelas I seperti HLA-A, HLA-C, dan HLA-B berfungsi mengirimkan peptida secara endogen ke sel T sitotoksik ($CD8^+$), sedangkan HLA kelas 2 seperti HLA-DRB1, HLA-DQB1, dan HLA-DPB1 berfungsi

memproses antigen eksogen ke sel T *helper* ($CD4^+$) (Tong *et al.*, 2015)

Menurut salah satu penelitian yang dilakukan oleh Tong *et al*, polimorfisme pada gen HLA-DRB1 *04, *09, *10, *15, dan *16 dapat menjadi faktor risiko yang berkontribusi terhadap kerentanan seseorang terhadap TB (OR 1,22-1,40). Sedangkan polimorfisme gen HLA-DRB1 *11 justru menjadi faktor protektif terhadap TB paru (OR 0,72; CI 95% 0,53-0,99). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Mureithi *et al* pada tahun 2022, didapatkan bahwa polimorfisme gen pada HLA-DRB5 *2 dan HLA-DRB1 *14 dapat meningkatkan risiko terjadinya TB paru (*p value* HLA-DRB5 *2 = 0,013, HLA-DRB1 *14 = 0,04) (Odera *et al.*, 2022; Tong *et al.*, 2015)

c. Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D

Vitamin D dan aktivitas reseptornya yang adekuat merupakan dua faktor yang penting terhadap TB. Studi klinis menunjukkan bahwa hubungan dari bentuk aktif vitamin D dan monosit yang memiliki reseptor vitamin D, dapat menyebabkan peningkatan pelekatan fagosom ke lisosom di dalam makrofag. Selain itu, vitamin D juga dapat menstimulasi sintesis radikal bebas yang dapat meningkatkan kemampuan sel dalam melawan pertumbuhan bakteri (Rashedi *et al.*, 2014).

Pada sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Gao *et al*, dari 23 studi yang diteliti, didapatkan bahwa polimorfisme gen *Fok*I ff pada reseptor vitamin D menunjukkan peningkatan risiko sebesar dua kali lipat terhadap kerentanan TB pada populasi Asia (CI 95% 1,3-3,2). Namun hal serupa tidak ditemukan pada populasi Afrika atau Amerika Selatan. Gen *Fok*I terletak pada alternatif situs mulai reseptor vitamin D, yang menyebabkan terjadinya sintesis protein dengan panjang tertentu. Selain itu, juga ditemukan efek protektif pada polimorfisme gen *Bsm*I bb pada reseptor vitamin D yang menunjukkan penurunan risiko terhadap TB (OR 0,5; CI 95% 0,4-0,8) (Gao *et al.*, 2010; Lee & Song, 2015).

Pada penelitian meta-analisis lain yang mencakup 11 studi yang dilakukan oleh Lee dan Song, didapatkan peningkatan risiko TB sebesar 1,232 kali pada polimorfisme gen *Fok*I reseptor vitamin D genotype ff+fF. Namun juga didapatkan hasil yang tidak signifikan pada populasi Afrika, Asia Selatan, dan Asia Timur jika dianalisis berdasarkan populasi masing-masing daerah (Lee & Song, 2015)

d. Polimorfisme Gen *Tumor Necrosis Factor-* α (TNF-α)

Gen TNF-α adalah pengkode sitokin TNF-α, yaitu sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting pada pertahanan *host*

PMJ
Prominentia Medical Journal
ISSN 2746-7856
E-ISSN 2746-5357

terhadap TB. Umumnya TNF-α diproduksi oleh monosit, makrofag, dan juga neutrofil, sel T, dan sel NK. TNF-α memainkan peran penting dalam pembentukan granuloma dengan meningkatkan kemampuan makrofag dengan mengointrol bakteri intraseluler, menstimulasi apoptosis makrofag, dan menjaga pembentukan granuloma melalui perekrutan sel-sel imun ke lokasi infeksi. Gen TNF-α terletak di MHC kelas 3 pada kromosom 6p21. Beberapa polimorfisme gen dapat terjadi pada gen TNF-α, seperti pada alel -238, -308, -857, dan -863. Berdasarkan penelitian *case control* yang dilakukan di Medan pada tahun 2021, ditemukan peningkatan risiko TB paru sebesar 1,94 kali pada kelompok pasien dengan polimorfisme gen TNF-α alel -308 G/A. Terdapat penelitian lain yang menemukan adanya peningkatan risiko yang signifikan pada polimorfisme gen TNF-α rs1799964 T>C (OR 1,27; CI 95% 1,06-1,53) dan rs1800630 C>A (OR 1,33; CI 95% 1,09-1,62) pada populasi Tibet (Sinaga & Amir, 2021; Wu *et al.*, 2019).

e. Polimorfisme Gen Interferon Gamma (IFN-γ)

Gen interferon gamma merupakan gen pengkode interferon gamma yang merupakan sitokin kunci dari T *helper* tipe 1 yang diproduksi oleh sel *Natural Killer* (NK) dan sel T. Produksi dari interferon gamma merupakan hal yang penting bagi imunitas *innate* dan memiliki peran penting dalam aktivasi makrofag untuk eliminasi *M. tuberculosis*. Penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa gangguan fungsi pada gen IFN-γ dapat menyebabkan infeksi TB (Areeshi *et al.*, 2021).

Namun pada salah satu meta-analisis yang dilakukan oleh Areeshi *et al* dengan rentang penelitian 13 tahun, ditemukan bahwa polimorfisme gen IFN-γ +874 A>T secara signifikan dapat menurunkan risiko terkena TB. Penelitian yang digunakan berasal dari berbagai negara seperti China, India, Brazil, Amerika, dan lain-lain. Hal serupa juga ditemukan pada penelitian terbaru yang dilakukan Ghermi *et al* pada tahun 2021, yang menemukan efek protektif terhadap TB pada polimorfisme gen IFN-γ +874(OR 0,34; CI 95% 0,16-0,74) dengan peningkatan produksi INF-γ (*p value 0,001*) (Areeshi *et al.*, 2021; Ghermi *et al.*, 2021).

Polimorfisme Berkaitan Pengobatan TB Paru

Beberapa polimorfisme genetik dapat memengaruhi kerentanan seseorang untuk mengidap TB paru, seperti polimorfisme gen NRAMP1, gen reseptor vitamin D, gen HLA-DRB1, dan gen berkaitan sitokin-sitokin seperti TNF-α dan IFN- γ.

a. Polimorfisme Gen SLCO1B1 dan Rifampisin

Aktivitas dari rifampisin terhadap *M. tuberculosis* ditentukan oleh

konsentrasi plasma dari rifampisin. Rendahnya konsentrasi plasma rifampisin dapat menentukan keberhasilan pengobatan, dan meningkatkan kemungkinan relaps dari fase lanjutan pengobatan TB. Gen *Solute Carrier Organic Anion Transporter family member* 1B1 (SLCO1B1) adalah gen yang mengkode *membrane-bound sodium-independent organic anion tranporter protein* (OATP1B1) yang terlibat dalam influks seluler aktif dari berbagai zat xenobiotik dan zat endogen. Protein ini memfasilitasi absorpsi rifampisin pada Tingkat hepatoseluler. Protein yang dihasilkan dari gen SLCO1B1 telah ditemukan sangat memengaruhi profil farmakokinetik dari rifampisin, yang menyebabkan penurunan konsentrasi plasma dari rifampisin (Oshiro *et al.*, 2010; Santoso *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada populasi etnis Sunda di Indonesia pada tahun 2022, didapatkan bahwa polimorfisme gen SLCO1B1 c.85-7793 C>T terjadi pada 89,7% pasien TB yang mendapatkan pengobatan anti-TB lini pertama, walaupun tidak didapatkan perbedaan konsentrasi rifampisin yang signifikan pada polimorfisme gen tersebut.(Santoso et al., 2022) Namun berdasarkan penelitian lain yang dilakukan di Afrika Selatan, didapatkan penurunan bioavailabilitas rifampisin sebesar 18% pada kelompok polimorfisme gen SLCO1B1 c.85-7793 heterozigot(CT) dan 28% pada kelompok homozigot(TT) (Chigutsa *et al.*, 2011; Santoso *et al.*, 2022).

b. Polimorfisme Gen NAT2 dan Isoniazid

Gen NAT 2 merupakan gen pengkode N-asetiltransferase (NAT2), yang merupakan enzim pengkatalis proses asetilasi isoniazid yang membentuk asetil isoniazid. Proses asetilasi ini merupakan langkah utama dalam metabolisme INH. Berdasarkan penelitian *cohort* prospektif yang dilakukan oleh Kumar *et al*, terdapat perbedaan yang signifikan pada konsentrasi plasma isoniazid pada polimorfisme gen NAT2, walaupun pada penelitian ini hanya mengelompokkan sampelnya dengan asetilator lambat, sedang, dan cepat melalui genotipe enam polimorfisme gen pada gen 282 C>T, 341 T>C, 481 C>T, 590 G>A, 803 A>G, dan 857 G>A NAT2. Pada pemberian regimen pengobatan TB dengan dosis isoniazid 600 mg/hari, didapatkan median konsentrasi isoniazid 2 jam pasca pemberian adalah 10,2 µg/mL pada kelompok asetilator lambat, 8,1 µg/mL pada kelompok asetilator sedang, dan 4,1 µg/mL pada kelompok asetilator cepat (*p value* <0,001) (Hemanth Kumar *et al.*, 2017).

Penelitian lain yang dilakukan pada populasi Jakarta Timur, Banten, dan Jawa Timur, ditemukan bahwa polimorfisme gen 590 G>A NAT2 merupakan polimorfisme yang dapat

menyebabkan kemampuan asetilator isoniazid menjadi lambat, dan relevan di populasi Indonesia. Hal yang dapat disebabkan akibat polimorfisme gen tersebut adalah peningkatan risiko *drug-induced liver injury* sebesar 4,75 kali lipat (*p value* 0,00077; CI 95% 1,8-12,55) (Yuliwulandari *et al.*, 2016).

c. Polimorfisme Gen SLC2A9 dan Pirazinamid

Pirazinamid adalah salah satu obat lini pertama TB yang memiliki efek bakterisidal kuat. Pirazinamid memainkan peran penting dalam penatalaksanaan TB *Multi Drug Resistance* (MDR), karena dapat memperpendek masa pengobatan dan menurunkan angka relaps. Namun, pirazinamid dapat menurunkan lebih dari 80% *renal clearance* dari asam urat pada pasien yang ditatalaksana dengan 300 mg pirazinamid per hari. Gen *Solute Carrier Protein 2 family, number 9* (SLC2A9) yang berada di kromosom 4p16.1, merupakan gen yang mengkode transporter glukosa berupa GLUT9-1 yang sangat diekspresikan di nefron proksimal, dan merupakan lokasi kunci dalam pemrosesan asam urat di ginjal. Selain itu kromosom SLC2A9 juga mengkode GLUT 9-s yang berada di tubulus koleduktus ginjal. Pada salah satu penelitian yang dilakukan oleh Dai *et al* pada tahun 2023, polimorfisme pada gen rs1014290 G>A SLC2A9 secara signifikan dapat menyebabkan peningkatan asam urat sebanyak dua kali lipat dibanding konsetrasi asam urat awal(*p value* <0,001). Hal serupa juga ditemukan pada polimorfisme gen rs13129697 T>G SLC2A9 (*p value* 0,008) (Dai *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2019)

d. Polimorfisme Gen ABCB1 dan Resistensi Etambutol

Gen ABCB1 adalah gen yang mengkode *P-glycoprotein* (P-gp), yaitu transporter obat transmembrane yang mengatur *uptake* dan efluks obat. Gen ini terdapat pada beberapa organ seperti hepar, ginjal, kolon, plasenta, dan sel lain termasuk leukosit. Polimorfisme pada gen ini terhadap resistensi obat telah dipelajari secara luas, salah satunya terhadap resistensi etambutol pada pasien TB. Pada penelitian *case control* yang dilakukan oleh Pontual *et al*, ditemukan adanya peningkatan kejadian resistensi obat etambutol sebesar 12,91 kali lipat pada kelompok pasien dengan polimorfisme gen c.2677 G>A ABCB1 (*p value* <0,01; CI 95% 1,52-89,2) (Pontual *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Ada berbagai polimorfisme genetik yang dapat memengaruhi penyakit TB paru, baik dari kerentanannya ataupun pengobatannya secara metabolisme, efek sampingnya, atau resistensinya. Beberapa polimorfisme genetik yang telah ditemukan berhubungan dengan TB paru adalah polimorfisme gen

NRAMP1, HLA-DRB1, reseptor vitamin D, TNF-α, IFN-γ, SLCO1B1, NAT2, SLC2A9, dan ABCB1. Deteksi polimorfisme genetik pada setiap individu dapat meningkatkan kesadaran akan risiko terhadap penyakit TB dan meningkatkan keberhasilan pengobatan serta mengurangi efek samping yang mungkin dapat terjadi akibat pengobatan TB.

Berdasarkan studi pustaka tersebut, penelitian lanjutan yang mungkin dapat dilakukan adalah penelitian yang fokus menganalisis hubungan polimorfisme NRAMP1 di berbagai suku (Jawa, Sunda, Batak, Dayak, dan Papua) dengan keberhasilan pengobatan TB Paru di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Alzayer, Z., & Al Nasser, Y. (2021). Primary Lung Tuberculosis. *StatPearls*, 1–10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33620814

Ananto, M., Setyoningrum, R., & Lestari, P. (2018). Prevalence and Risk Factors of LTBI at Madura Boarding School as a High-Risk Congregate Setting. *E-Journal.Unair.Ac.Id*, *50*(2), 76–82. https://e-journal.unair.ac.id/JUXTA/article/download/60043/29518

Areeshi, M. Y., Mandal, R. K., Dar, S. A., Jawed, A., Wahid, M., Lohani, M., Panda, A. K., Mishra, B. N., Akhter, N., & Haque, S. (2021). IFN-γ +874 A>T (rs2430561) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Archives of Medical Science*, *17*(1), 177–188. https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88481

Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L., & Martini, M. (2017). The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, *58*(1), E9–E12.

Charles, A., Penggoam, S., Maskoen, A. M., & Sahiratmadja, E. (2021). *Influence of TLR-8 Gene Polymorphisms (rs3764880 and rs3788935) Associated to Pulmonary Tuberculosis in Kupang , Indonesia Tuberculosis still becomes a leading cause prevalent in this area . Since the genetic background of people in East Nusa Tenggara (*. *9*(1), 9–15.

Chigutsa, E., Visser, M. E., Swart, E. C., Denti, P., Pushpakom, S., Egan, D., Holford, N. H. G., Smith, P. J., Maartens, G., Owen, A., & McIlleron, H. (2011). The SLCO1B1 rs4149032 polymorphism is highly prevalent in South Africans and is associated with reduced rifampin concentrations: Dosing implications. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(9), 4122–4127. https://doi.org/10.1128/AAC.01833-10

Dai, Y., Wang, Y., Wu, W., Guo, S., & Zhao, X. (2023). SLC2A9 Gene Polymorphism Is Associated with Elevated Serum Uric Acid Caused by Pyrazinamide. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *2023*. https://doi.org/10.1155/2023/6677236

Gao, L., Tao, Y., Zhang, L., & Jin, Q. (2010). Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *14*(1), 15–23.

Ghermi, M., Reguieg, S., Attab, K., Mened, N., Ghomari, N., Guendouz Elghoul,

F. Z., Saichi, F., Bossi, S., Bouali-Youcef, Y., Bey Baba Hamed, M., & Kallel Sellami, M. (2021). Interferon-γ (+874 T/A) and interleukin-10 (−1082 G/A) genes polymorphisms are associated with active tuberculosis in the Algerian population of Oran's city. *Indian Journal of Tuberculosis*, *68*(2), 221–229. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.08.015

Gummadi, A. C., & Guddati, A. K. (2021). Genetic Polymorphisms in Pharmaceuticals and Chemotherapy. *World Journal of Oncology*, *12*(5), 149–154. https://doi.org/10.14740/wjon1405

Hemanth Kumar, A., Ramesh, K., Kannan, T., Sudha, V., Haribabu, H., Lavanya, J., Swaminathan, S., & Ramachandran, G. (2017). N-acetyltransferase gene polymorphisms & plasma isoniazid concentrations in patients with tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research*, *145*(1), 118. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2013_15

Iannuzzi, M. C., Maliarik, M., & Rybicki, B. (2002). Genetic polymorphisms in lung disease: Bandwagon or breakthrough? *Respiratory Research*, *3*. https://doi.org/10.1186/rr164

Kementrian Kesehatan RI. (2020). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*.

Lee, Y. H., & Song, G. G. (2015). Vitamin D receptor gene FokI, TaqI, BsmI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*, *14*(3), 9118–9129. https://doi.org/10.4238/2015.August.7.21

Odera, S., Mureithi, M., Aballa, A., Onyango, N., Kazungu, S., Ogolla, S., Kaiyare, G., Anzala, O., & Oyugi, J. (2022). Association between human leukocyte antigen class II (HLA-DRB and-DQB) alleles and outcome of exposure to Mycobacterium tuberculosis: a cross-sectional study in Nairobi, Kenya. *Pan African Medical Journal*, *41*. https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.149.30056

Oshiro, C., Mangravite, L., Klein, T., & Altman, R. (2010). PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. *Pharmacogenetics and Genomics*, *20*(3), 211–216. https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328333b99c

Pakasi, T. A., Melani, A., Bramantyo, A., Putera, I., Syahmar, I., Karyadi, E., & Sahiratmadja, E. (2012). Distribution of D543N NRAMP1 polymorphism in tuberculosis patients from Kupang, east region of Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, *21*(3), 160–165. https://doi.org/10.13181/mji.v21i3.501

Pontual, Y., Pacheco, V. S. S., Monteiro, S. P., Quintana, M. S. B., Costa, M. J. M., Rolla, V. C., & de Castro, L. (2017). ABCB1 gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. *Clinical Science*, *131*(15), 1831–1840. https://doi.org/10.1042/CS20170277

Radi, R., & Firdaus, D. M. M. (2024). Literature Review : Determinant of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Developing Country. *Insights in Public Health Journal*, *5*(1). https://doi.org/10.20884/1.iphj.2024.5.1.12214

Rashedi, J., Asgharzadeh, M., Moaddab, S. R., Sahebi, L., Khalili, M., Mazani, M., & Abdolalizadeh, J. (2014). Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D plasma concentration: Correlation with susceptibility to tuberculosis.

Advanced Pharmaceutical Bulletin, *4*(Suppl 2), 607–611. https://doi.org/10.5681/apb.2014.089

Santoso, P., Juliastuti, H., Nataprawira, H. M., Soeroto, A. Y., Alisjahbana, B., Ruslami, R., Debora, J., Sribudiani, Y., & Maskoen, A. M. (2022). Polymorphisms of SLCO1B1 Gene in Sundanese Ethnic Population of Tuberculosis Patients in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, *54*(4), 517–523.

Sinaga, B. Y. M., & Amir, Z. (2021). Tumor necrosis factor-alpha-308g/a polymorphism associated with increased risk for pulmonary tuberculosis in Medan City, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *9*(A), 7–11. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5559

Sun, Y. ping, Xu, F. li, Yan, D. dan, Mayina•kahaer, Zhang, X. jin, Guo, Y. yuan, Hu, C., Jia, W. ping, & Luo, L. (2019). Association between SLC2A9 Genetic Variants and Risk of Hyperuricemia in a Uygur Population. *Current Medical Science*, *39*(2), 243–249. https://doi.org/10.1007/s11596-019-2026-2

Tong, X., Chen, L., Liu, S., Yan, Z., Peng, S., Zhang, Y., & Fan, H. (2015). Polymorphisms in HLA-DRB1 Gene and the Risk of Tuberculosis: A Meta-analysis of 31 Studies. *Lung*, *193*(2), 309–318. https://doi.org/10.1007/s00408-015-9692-z

WHO. (2022). *Global Tuberculosis Report*.

World Health Organization, (WHO). (2022). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. In *WHO Press*.

Wu, S., Wang, M. G., Wang, Y., & He, J. Q. (2019). Polymorphisms of cytokine genes and tuberculosis in two independent studies. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–11. https://doi.org/10.1038/s41598-019-39249-4

Yuan, L., Ke, Z., Guo, Y., Xi, X., & Luo, Z. (2017). NRAMP1 D543N and INT4 polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, *54*, 91–97. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.022

Yuliwulandari, R., Susilowati, R. W., Wicaksono, B. D., Viyati, K., Prayuni, K., Razari, I., Kristin, E., Syafrizal, Subagyo, Sri Diana, E., Setiawati, S., Ariyani, A., Mahasirimongkol, S., Yanai, H., Mushiroda, T., & Tokunaga, K. (2016). NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *Journal of Human Genetics*, *61*(6), 533–537. https://doi.org/10.1038/jhg.2016.10