
Peran Defisiensi Vitamin D dan Polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI* serta *TaqI* Gen Reseptor Vitamin D terhadap Tuberkulosis pada Anak

Budi Setiabudiawan

Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman bukan merupakan faktor tunggal dalam kejadian TB, tetapi harus disertai dengan faktor lain. Defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen reseptor vitamin D (RVD) berperan penting dalam kerentanan seseorang terhadap TB.

Tujuan. Mengetahui peran defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen RVD terhadap TB anak.

Metode. Penelitian observasional dengan rancangan kasus kontrol, di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan RSU Cibabat Cimahi, Mei 2008 - Maret 2009. Sampel diambil secara *consecutive sampling*, masing-masing 42 anak. Dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D [25-(OH)D dan 1,25-(OH)₂D] serum, serta polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* gen RVD. Analisis dengan uji Chi-kuadrat, Mann-Whitney, uji t, menghitung OR dan 95% CI, serta regresi logistik ganda.

Hasil. Angka kejadian defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum pada kelompok kasus TB 28,6% dan kontrol 9,5% (p=0,026), OR (95% CI): 3,80 (1,11-12,98). Kejadian polimorfisme *FokI* gen RVD pada kelompok kasus TB 66,7% dan kontrol 40,5%, (p=0,016), OR (95% CI): 2,94 (1,21-7,16), sedangkan *ApaI*, *BsmI*, dan *TaqI* pada TB tidak bermakna (p>0,05). Variabel yang berpengaruh terhadap kejadian TB adalah jenis kelamin OR (95% CI): 2,276 (0,841-6,161); polimorfisme *FokI* OR (95% CI): 2,346 (1,053-5,225); polimorfisme *ApaI* OR (95% CI): 0,81 (0,912-3,593) dan defisiensi vitamin D OR (95% CI): 5,645 (1,441-22,113). Peluang terjadinya TB pada anak perempuan dengan defisiensi vitamin D serta polimorfisme *FokI* (genotipe FF) dan *ApaI* homozigot (genotipe aa) 0,98 pada laki-laki 0,955.

Kesimpulan. Defisiensi vitamin D (1,25(OH)₂D) dan polimorfisme *FokI* gen RVD merupakan faktor risiko terjadi TB anak. Perempuan dengan defisiensi vitamin D serta polimorfisme *FokI* dan *ApaI* homozigot memiliki peluang lebih besar untuk terjadinya TB anak dibandingkan laki-laki. (**Sari Pediatri** 2010;11(5):317-25).

Kata kunci: defisiensi vitamin D, polimorfisme gen reseptor vitamin D (RVD), tuberkulosis anak

Alamat korespondensi:

Dr. dr. Budi Setiabudiawan, Sp.A(K), M.Kes. Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur no. 38 Bandung 40161; Telp/Fax +62222035957. E-mail: setiabudiawan@yahoo.com

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), dapat menyerang paru dan organ tubuh lainnya. *World Health Organization* (WHO) menyatakan TB merupakan salah satu dari tiga penyakit infeksi terpenting yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terbanyak di dunia dan merupakan peringkat kedua penyebab kematian karena infeksi setelah HIV/AIDS.¹ Indonesia merupakan negara ketiga di dunia dalam urutan jumlah penderita TB setelah India (30%) dan Cina (15%) dengan persentase 10% dari total penderita TB di dunia. Menurut WHO sekitar 10%-20% dari seluruh kasus TB ditemukan pada anak. Sekitar 75% dari seluruh kasus TB pada anak terdapat di India, Cina, Indonesia, Pakistan, Filipina, Thailand, Bangladesh, dan Republik Demokrasi Kongo.^{2,3}

Permasalahan yang sedemikian besar akibat TB mengundang para ahli untuk mencari upaya preventif, kuratif, dan rehabilitatif untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas TB. Dikemukakan bahwa faktor kuman saja tidak dapat menjadi faktor tunggal dalam kejadian TB, namun harus disertai dengan faktor lain, di antaranya adalah kemampuan mekanisme pertahanan tubuh yang rendah terhadap infeksi *M. tuberculosis* atau faktor genetik.^{1,4-17}

Beberapa ahli telah menemukan hubungan antara kadar vitamin D dalam tubuh rendah dan kemampuan pertahanan tubuh terhadap infeksi *M. Tuberculosis* yang rendah. Metabolit aktif vitamin D adalah 1,25-dihidroksivitamin D [1,25-(OH)₂D], suatu hormon imunomodulator yang berperan penting pada sistem imun. Hormon tersebut akan meningkatkan regulasi *innate (natural) immunity* melalui fagositosis oleh monosit atau makrofag serta menurunkan regulasi *acquired immunity* melalui inhibisi ekspresi MHC kelas II oleh *antigen presenting cell*, menghambat proliferasi limfosit dan produksi imunoglobulin. Vitamin D merupakan salah satu mediator yang dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* di dalam makrofag dan monosit.¹⁷⁻¹⁹

Meskipun satu per tiga penduduk dunia telah terinfeksi *M. tuberculosis*, hanya sekitar 10% yang akan berkembang menjadi TB. Faktor genetik merupakan salah satu faktor yang dapat menerangkan mengapa sebagian orang lebih resisten terhadap infeksi *M. tuberculosis* daripada yang lainnya. Kerentanan terhadap TB adalah poligenik, melibatkan multikandidat gen yaitu varian dari gen *major histocompatibility complex*

(MHC) dan non-MHC. Gen reseptor vitamin D (RVD) merupakan salah satu gen kandidat penting dari gen non-MHC yang berperan pada kejadian TB. Varian polimorfisme dari gen RVD telah dianggap penting hubungannya dengan kerentanan dan resistensi terhadap TB paru.^{5,17-19}

Vitamin D akan memberikan efek setelah berinteraksi dengan RVD yang merupakan suatu reseptor hormon inti. Reseptor vitamin D (RVD) adalah *ligand-activated transcription factor* yang terdapat pada sel monosit, limfosit T, dan limfosit B.^{15,20,21} Beberapa polimorfisme gen RVD telah diidentifikasi, yaitu *FokI* pada ekson II, *TaqI* pada ekson IX, *BsmI* dan *ApaI* terletak di intron antara ekson VIII dan IX. Perubahan ekspresi mRNA RVD diperlihatkan dengan varian genotipe dari gen RVD.¹⁷⁻¹⁹ Varian polimorfisme gen RVD dipengaruhi oleh suku bangsa dan geografi.^{19,22}

Tujuan pada penelitian untuk mengetahui peran defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen RVD terhadap kejadian TB pada anak.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol, dilakukan dari Mei 2008 sampai dengan Maret 2009 di Ruang Rawat Jalan, Ruang Rawat Inap Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dan Rumah Sakit Umum Cibabat Cimahi. Subjek 84 anak g memenuhi kriteria penelitian berdasarkan pengumpulan sampel secara *consecutive*, terdiri dari 42 anak yang menderita tuberkulosis (TB) sebagai kelompok kasus dan 42 anak non-TB sebagai kelompok kontrol. Kriteria inklusi untuk kelompok kasus, anak berusia ≤14 tahun menderita TB yang didiagnosis berdasarkan sistem skoring UKK Respirologi PP IDAI (skoring ≥6) dengan uji tuberkulin positif. Kelompok kontrol adalah anak berusia ≤14 tahun non-TB (skoring <6) dengan uji tuberkulin negatif. Kriteria eksklusi adalah anak yang menderita kelainan hati, gagal ginjal kronik, mengalami immunosupresi, serta telah mendapat terapi obat antituberkulosis (OAT). *Drop out* apabila darah sampel mengalami lisis.

Pada subjek dan kontrol dilakukan pengambilan sampel darah, masing-masing 6 mL untuk pemeriksaan kadar vitamin D [25-(OH)D dan 1,25-(OH)₂D] serum dengan menggunakan metode *enzyme immunoassay* (EIA), sedangkan untuk analisis DNA diambil

sampel darah 7 mL ke dalam tabung EDTA. Untuk mendeteksi alel *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* dilakukan isolasi DNA dari *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) kasus TB dan kontrol dengan menggunakan metode *isolation kit* dari Pharmacia, kemudian 200 ng DNA digunakan sebagai cetakan untuk *polymerase chain reaction* (PCR). Analisis genotipe polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* gen RVD menggunakan metode PCR *restriction fragment length polymorphisms* (PCR-RFLP), dengan memakai genomik DNA kasus TB dan kontrol, serta primer spesifik.

Analisis statistik yang digunakan adalah uji Chi-kuadrat, uji Mann-Whitney, uji t, menghitung rasio Odds (OR) dan 95% CI, serta analisis regresi logistik ganda.

Hasil

Karakteristik umum subjek penelitian seperti jenis kelamin, usia, dan status gizi pada kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 1.

Semua karakteristik baik jenis kelamin, usia maupun status gizi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol (semua nilai $p > 0,05$) sehingga karakteristik kedua kelompok

dapat dianggap homogen dan hasil pemeriksaan selanjutnya layak untuk diperbandingkan (Tabel 1). Perbandingan defisiensi kadar vitamin D serum pada kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 2.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa defisiensi kadar 25-(OH)D serum tidak dapat dianalisis secara statistik untuk nilai χ^2 dan nilai p karena tidak terdapat subjek yang mengalami defisiensi kadar 25-(OH)D serum. Sedangkan untuk defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dan kontrol ($p=0,026$) dengan besarnya OR (95% CI): 3,80 (1,11 – 12,98). Pada anak dengan defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (<50 pmol/L) mempunyai risiko terjadinya TB sebanyak 3,8 kali lebih besar dibanding yang tidak mengalami defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum.

Perbandingan polimorfisme Gen RVD untuk genotipe *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* pada Kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 3.

Polimorfisme *FokI* gen RVD menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol ($p=0,016$), OR (95% CI): 2,94 (1,21–7,16). Kejadian polimorfisme *FokI* gen RVD untuk kelompok kasus TB 2,94 kali lebih banyak dibandingkan kontrol, sedangkan untuk polimorfisme

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Kelompok		Kemaknaan
	Kasus TB (n=42)	Kontrol (n=42)	
Jenis kelamin (%)			$X^2 = 0,791$
Laki-laki	23 (54,8)	27 (64,3)	$p = 0,374$
Perempuan	19 (45,2)	15 (35,7)	
Usia (tahun) (%)			$Z_{M-W} = 0,685$
<1	3 (7,1)	3 (7,1)	$p = 0,494$
1-<2	12 (28,7)	8 (19,1)	
2-<5	10 (23,8)	10 (23,8)	
5-<10	14 (33,3)	14 (33,3)	
≥10	3 (7,1)	7 (16,7)	
X (SB)	4,8 (3,7)	5,4 (3,9)	
Rentang	3,5 bln-13,6 th	7,5 bln-13 th	
Median	4,1 th	4,9 th	
Status gizi (%)			$X^2 = 1,714$
Malnutrisi berat	1 (2,4)	0 (0)	$p = 0,634$
Malnutrisi sedang	7 (16,7)	7 (16,6)	
Malnutrisi ringan	15 (35,7)	12 (28,6)	
Normal	19 (45,2)	23 (54,8)	

Keterangan: X^2 = Uji Chi-kuadrat; Z_{M-W} = Uji Mann-Whitney

Tabel 2. Perbandingan defisiensi kadar vitamin D serum pada kelompok kasus TB dan kontrol

Defisiensi Vitamin D	Kelompok		Nilai p	OR (95% CI)
	Kasus TB n=42, (%)	Kontrol n=42, (%)		
Kadar 25-(OH)D serum*				
Positif	0(0)	0(0)		
Negatif	42(100)	42(100)		
Kadar 1,25(OH) ₂ D serum				
Positif	12(28,6)	4(9,5)	0,026	3,80 (1,11–12,98)
Negatif	30(71,4)	38(90,5)		

Keterangan: * Nilai χ^2 , dan nilai p tidak bisa dihitung karena tidak terdapat defisiensi

Tabel 3. Perbandingan polimorfisme gen RVD antara kelompok kasus TB dan kontrol

Polimorfisme	Kelompok		Nilai p	OR (95% CI)
	Kasus TB n=42, (%)	Kontrol n=42, (%)		
<i>FokI</i> (FF dan Ff)	28 (66,7)	17 (40,5)	0,016	2,94 (1,21 – 7,16)
<i>BsmI</i> (bb dan Bb)	42 (100)	42 (100)	1,0	-
<i>Apal</i> (aa dan Aa)	26 (61,9)	19 (45,2)	0,126	1,97 (0,82 – 4,70)
<i>TaqI</i> (tt dan Tt)	1 (2,4)	2 (4,8)	1,0	0,49 (0,04 – 5,59)

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji Chi-kuadrat, kecuali genotipe *TaqI* dan *Apal* dengan uji Eksak

Fisher. OR (95%CI) = odds rasio (95% confidence interval)

BsmI, *Apal*, dan *TaqI* gen RVD tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol ($p > 0,05$).

Hasil analisis multivariabel hubungan berbagai faktor risiko dengan kejadian TB berdasarkan regresi logistik ganda (model akhir) tertera pada Tabel 4.

Setelah dilakukan pemodelan dengan analisis regresi logistik ganda didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kejadian TB anak adalah jenis kelamin, polimorfisme *FokI* dan *Apal* gen RVD, serta defisiensi vitamin D. Faktor yang paling berhubungan dengan kejadian TB anak adalah defisiensi vitamin D dengan nilai koefisien β 1,731 dan $p = 0,013$ setelah di-

pengaruhi faktor jenis kelamin, serta polimorfisme *FokI* dan *Apal* gen RVD. Nilai OR faktor defisiensi vitamin D menunjukkan bahwa defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (<50 pmol/L) meningkatkan risiko kejadian TB pada anak sebesar 5,645 kali dibanding dengan anak yang tidak memiliki defisiensi vitamin D.

Berdasarkan model regresi logistik ganda di atas dapat dihitung besarnya peluang untuk terjadinya TB pada anak ditinjau dari berbagai faktor risiko, seperti yang tertera pada Tabel 5.

Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan nilai peluang terbesar terjadinya TB adalah anak perempuan dengan defisiensi vitamin D, polimorfisme *FokI*

Tabel 4. Analisis multivariat hubungan berbagai faktor risiko dengan kejadian TB

Variabel	Koefisien B	SE (B)	Nilai p	OR (95% CI)
Jenis kelamin	0,823	0,508	0,105	2,276 (0,841 – 6,166)
<i>FokI</i> Gen RVD	0,853	0,409	0,037	2,346 (1,053 – 5,225)
<i>Apal</i> Gen RVD	0,593	0,350	0,090	1,810 (0,912 – 3,593)
Defisiensi Vit D	1,731	0,697	0,013	5,645(1,441– 22,113)
Konstanta	-3,825	-	-	-

Keterangan: Uji kecocokan model (Hosmer-Lemeshow): $p = 0,352$

Akurasi = 71,4%

Nilai p untuk Gen *TaqI*, $p = 0,638$; gen *BsmI*, $p = 0,262$

Peran Defisiensi Vitamin D dan Polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI* serta *TaqI* Gen Reseptor Vitamin D terhadap Tuberkulosis pada Anak

Budi Setiabudiawan

Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman bukan merupakan faktor tunggal dalam kejadian TB, tetapi harus disertai dengan faktor lain. Defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen reseptor vitamin D (RVD) berperan penting dalam kerentanan seseorang terhadap TB.

Tujuan. Mengetahui peran defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen RVD terhadap TB anak.

Metode. Penelitian observasional dengan rancangan kasus kontrol, di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan RSU Cibabat Cimahi, Mei 2008 - Maret 2009. Sampel diambil secara *consecutive sampling*, masing-masing 42 anak. Dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D [25-(OH)D dan 1,25-(OH)₂D] serum, serta polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* gen RVD. Analisis dengan uji Chi-kuadrat, Mann-Whitney, uji t, menghitung OR dan 95% CI, serta regresi logistik ganda.

Hasil. Angka kejadian defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum pada kelompok kasus TB 28,6% dan kontrol 9,5% (p=0,026), OR (95% CI): 3,80 (1,11-12,98). Kejadian polimorfisme *FokI* gen RVD pada kelompok kasus TB 66,7% dan kontrol 40,5%, (p=0,016), OR (95% CI): 2,94 (1,21-7,16), sedangkan *ApaI*, *BsmI*, dan *TaqI* pada TB tidak bermakna (p>0,05). Variabel yang berpengaruh terhadap kejadian TB adalah jenis kelamin OR (95% CI): 2,276 (0,841-6,161); polimorfisme *FokI* OR (95% CI): 2,346 (1,053-5,225); polimorfisme *ApaI* OR (95% CI): 0,81 (0,912-3,593) dan defisiensi vitamin D OR (95% CI): 5,645 (1,441-22,113). Peluang terjadinya TB pada anak perempuan dengan defisiensi vitamin D serta polimorfisme *FokI* (genotipe FF) dan *ApaI* homozigot (genotipe aa) 0,98 pada laki-laki 0,955.

Kesimpulan. Defisiensi vitamin D (1,25(OH)₂D) dan polimorfisme *FokI* gen RVD merupakan faktor risiko terjadi TB anak. Perempuan dengan defisiensi vitamin D serta polimorfisme *FokI* dan *ApaI* homozigot memiliki peluang lebih besar untuk terjadinya TB anak dibandingkan laki-laki. (**Sari Pediatri** 2010;11(5):317-25).

Kata kunci: defisiensi vitamin D, polimorfisme gen reseptor vitamin D (RVD), tuberkulosis anak

Alamat korespondensi:

Dr. dr. Budi Setiabudiawan, Sp.A(K), M.Kes. Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur no. 38 Bandung 40161; Telp/Fax +62222035957. E-mail: setiabudiawan@yahoo.com

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), dapat menyerang paru dan organ tubuh lainnya. *World Health Organization* (WHO) menyatakan TB merupakan salah satu dari tiga penyakit infeksi terpenting yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas terbanyak di dunia dan merupakan peringkat kedua penyebab kematian karena infeksi setelah HIV/AIDS.¹ Indonesia merupakan negara ketiga di dunia dalam urutan jumlah penderita TB setelah India (30%) dan Cina (15%) dengan persentase 10% dari total penderita TB di dunia. Menurut WHO sekitar 10%-20% dari seluruh kasus TB ditemukan pada anak. Sekitar 75% dari seluruh kasus TB pada anak terdapat di India, Cina, Indonesia, Pakistan, Filipina, Thailand, Bangladesh, dan Republik Demokrasi Kongo.^{2,3}

Permasalahan yang sedemikian besar akibat TB mengundang para ahli untuk mencari upaya preventif, kuratif, dan rehabilitatif untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas TB. Dikemukakan bahwa faktor kuman saja tidak dapat menjadi faktor tunggal dalam kejadian TB, namun harus disertai dengan faktor lain, di antaranya adalah kemampuan mekanisme pertahanan tubuh yang rendah terhadap infeksi *M. tuberculosis* atau faktor genetik.^{1,4-17}

Beberapa ahli telah menemukan hubungan antara kadar vitamin D dalam tubuh rendah dan kemampuan pertahanan tubuh terhadap infeksi *M. Tuberculosis* yang rendah. Metabolit aktif vitamin D adalah 1,25-dihidroksivitamin D [1,25-(OH)₂D], suatu hormon imunomodulator yang berperan penting pada sistem imun. Hormon tersebut akan meningkatkan regulasi *innate (natural) immunity* melalui fagositosis oleh monosit atau makrofag serta menurunkan regulasi *acquired immunity* melalui inhibisi ekspresi MHC kelas II oleh *antigen presenting cell*, menghambat proliferasi limfosit dan produksi imunoglobulin. Vitamin D merupakan salah satu mediator yang dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* di dalam makrofag dan monosit.¹⁷⁻¹⁹

Meskipun satu per tiga penduduk dunia telah terinfeksi *M. tuberculosis*, hanya sekitar 10% yang akan berkembang menjadi TB. Faktor genetik merupakan salah satu faktor yang dapat menerangkan mengapa sebagian orang lebih resisten terhadap infeksi *M. tuberculosis* daripada yang lainnya. Kerentanan terhadap TB adalah poligenik, melibatkan multikandidat gen yaitu varian dari gen *major histocompatibility complex*

(MHC) dan non-MHC. Gen reseptor vitamin D (RVD) merupakan salah satu gen kandidat penting dari gen non-MHC yang berperan pada kejadian TB. Varian polimorfisme dari gen RVD telah dianggap penting hubungannya dengan kerentanan dan resistensi terhadap TB paru.^{5,17-19}

Vitamin D akan memberikan efek setelah berinteraksi dengan RVD yang merupakan suatu reseptor hormon inti. Reseptor vitamin D (RVD) adalah *ligand-activated transcription factor* yang terdapat pada sel monosit, limfosit T, dan limfosit B.^{15,20,21} Beberapa polimorfisme gen RVD telah diidentifikasi, yaitu *FokI* pada ekson II, *TaqI* pada ekson IX, *BsmI* dan *ApaI* terletak di intron antara ekson VIII dan IX. Perubahan ekspresi mRNA RVD diperlihatkan dengan varian genotipe dari gen RVD.¹⁷⁻¹⁹ Varian polimorfisme gen RVD dipengaruhi oleh suku bangsa dan geografi.^{19,22}

Tujuan pada penelitian untuk mengetahui peran defisiensi vitamin D dan polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, serta *TaqI* gen RVD terhadap kejadian TB pada anak.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol, dilakukan dari Mei 2008 sampai dengan Maret 2009 di Ruang Rawat Jalan, Ruang Rawat Inap Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dan Rumah Sakit Umum Cibabat Cimahi. Subjek 84 anak g memenuhi kriteria penelitian berdasarkan pengumpulan sampel secara *consecutive*, terdiri dari 42 anak yang menderita tuberkulosis (TB) sebagai kelompok kasus dan 42 anak non-TB sebagai kelompok kontrol. Kriteria inklusi untuk kelompok kasus, anak berusia ≤14 tahun menderita TB yang didiagnosis berdasarkan sistem skoring UKK Respirologi PP IDAI (skoring ≥6) dengan uji tuberkulin positif. Kelompok kontrol adalah anak berusia ≤14 tahun non-TB (skoring <6) dengan uji tuberkulin negatif. Kriteria eksklusi adalah anak yang menderita kelainan hati, gagal ginjal kronik, mengalami immunosupresi, serta telah mendapat terapi obat antituberkulosis (OAT). *Drop out* apabila darah sampel mengalami lisis.

Pada subjek dan kontrol dilakukan pengambilan sampel darah, masing-masing 6 mL untuk pemeriksaan kadar vitamin D [25-(OH)D dan 1,25-(OH)₂D] serum dengan menggunakan metode *enzyme immunoassay* (EIA), sedangkan untuk analisis DNA diambil

sampel darah 7 mL ke dalam tabung EDTA. Untuk mendeteksi alel *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* dilakukan isolasi DNA dari *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) kasus TB dan kontrol dengan menggunakan metode *isolation kit* dari Pharmacia, kemudian 200 ng DNA digunakan sebagai cetakan untuk *polymerase chain reaction* (PCR). Analisis genotipe polimorfisme *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* gen RVD menggunakan metode PCR *restriction fragment length polymorphisms* (PCR-RFLP), dengan memakai genomik DNA kasus TB dan kontrol, serta primer spesifik.

Analisis statistik yang digunakan adalah uji Chi-kuadrat, uji Mann-Whitney, uji t, menghitung rasio Odds (OR) dan 95% CI, serta analisis regresi logistik ganda.

Hasil

Karakteristik umum subjek penelitian seperti jenis kelamin, usia, dan status gizi pada kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 1.

Semua karakteristik baik jenis kelamin, usia maupun status gizi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol (semua nilai $p > 0,05$) sehingga karakteristik kedua kelompok

dapat dianggap homogen dan hasil pemeriksaan selanjutnya layak untuk diperbandingkan (Tabel 1). Perbandingan defisiensi kadar vitamin D serum pada kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 2.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa defisiensi kadar 25-(OH)D serum tidak dapat dianalisis secara statistik untuk nilai χ^2 dan nilai p karena tidak terdapat subjek yang mengalami defisiensi kadar 25-(OH)D serum. Sedangkan untuk defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dan kontrol ($p=0,026$) dengan besarnya OR (95% CI): 3,80 (1,11 – 12,98). Pada anak dengan defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (<50 pmol/L) mempunyai risiko terjadinya TB sebanyak 3,8 kali lebih besar dibanding yang tidak mengalami defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum.

Perbandingan polimorfisme Gen RVD untuk genotipe *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* pada Kelompok kasus TB dan kontrol tertera pada Tabel 3.

Polimorfisme *FokI* gen RVD menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol ($p=0,016$), OR (95% CI): 2,94 (1,21–7,16). Kejadian polimorfisme *FokI* gen RVD untuk kelompok kasus TB 2,94 kali lebih banyak dibandingkan kontrol, sedangkan untuk polimorfisme

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Kelompok		Kemaknaan
	Kasus TB (n=42)	Kontrol (n=42)	
Jenis kelamin (%)			$X^2 = 0,791$
Laki-laki	23 (54,8)	27 (64,3)	$p = 0,374$
Perempuan	19 (45,2)	15 (35,7)	
Usia (tahun) (%)			$Z_{M-W} = 0,685$
<1	3 (7,1)	3 (7,1)	$p = 0,494$
1-<2	12 (28,7)	8 (19,1)	
2-<5	10 (23,8)	10 (23,8)	
5-<10	14 (33,3)	14 (33,3)	
≥10	3 (7,1)	7 (16,7)	
X (SB)	4,8 (3,7)	5,4 (3,9)	
Rentang	3,5 bln-13,6 th	7,5 bln-13 th	
Median	4,1 th	4,9 th	
Status gizi (%)			$X^2 = 1,714$
Malnutrisi berat	1 (2,4)	0 (0)	$p = 0,634$
Malnutrisi sedang	7 (16,7)	7 (16,6)	
Malnutrisi ringan	15 (35,7)	12 (28,6)	
Normal	19 (45,2)	23 (54,8)	

Keterangan: X^2 = Uji Chi-kuadrat; Z_{M-W} = Uji Mann-Whitney

Tabel 2. Perbandingan defisiensi kadar vitamin D serum pada kelompok kasus TB dan kontrol

Defisiensi Vitamin D	Kelompok		Nilai p	OR (95% CI)
	Kasus TB n=42, (%)	Kontrol n=42, (%)		
Kadar 25-(OH)D serum*				
Positif	0(0)	0(0)		
Negatif	42(100)	42(100)		
Kadar 1,25(OH) ₂ D serum				
Positif	12(28,6)	4(9,5)	0,026	3,80 (1,11–12,98)
Negatif	30(71,4)	38(90,5)		

Keterangan: * Nilai χ^2 , dan nilai p tidak bisa dihitung karena tidak terdapat defisiensi

Tabel 3. Perbandingan polimorfisme gen RVD antara kelompok kasus TB dan kontrol

Polimorfisme	Kelompok		Nilai p	OR (95% CI)
	Kasus TB n=42, (%)	Kontrol n=42, (%)		
<i>FokI</i> (FF dan Ff)	28 (66,7)	17 (40,5)	0,016	2,94 (1,21 – 7,16)
<i>BsmI</i> (bb dan Bb)	42 (100)	42 (100)	1,0	-
<i>Apal</i> (aa dan Aa)	26 (61,9)	19 (45,2)	0,126	1,97 (0,82 – 4,70)
<i>TaqI</i> (tt dan Tt)	1 (2,4)	2 (4,8)	1,0	0,49 (0,04 – 5,59)

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji Chi-kuadrat, kecuali genotipe *TaqI* dan *Apal* dengan uji Eksak

Fisher. OR (95%CI) = odds rasio (95% confidence interval)

BsmI, *Apal*, dan *TaqI* gen RVD tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol ($p > 0,05$).

Hasil analisis multivariabel hubungan berbagai faktor risiko dengan kejadian TB berdasarkan regresi logistik ganda (model akhir) tertera pada Tabel 4.

Setelah dilakukan pemodelan dengan analisis regresi logistik ganda didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kejadian TB anak adalah jenis kelamin, polimorfisme *FokI* dan *Apal* gen RVD, serta defisiensi vitamin D. Faktor yang paling berhubungan dengan kejadian TB anak adalah defisiensi vitamin D dengan nilai koefisien β 1,731 dan $p = 0,013$ setelah di-

pengaruhi faktor jenis kelamin, serta polimorfisme *FokI* dan *Apal* gen RVD. Nilai OR faktor defisiensi vitamin D menunjukkan bahwa defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (< 50 pmol/L) meningkatkan risiko kejadian TB pada anak sebesar 5,645 kali dibanding dengan anak yang tidak memiliki defisiensi vitamin D.

Berdasarkan model regresi logistik ganda di atas dapat dihitung besarnya peluang untuk terjadinya TB pada anak ditinjau dari berbagai faktor risiko, seperti yang tertera pada Tabel 5.

Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan nilai peluang terbesar terjadinya TB adalah anak perempuan dengan defisiensi vitamin D, polimorfisme *FokI*

Tabel 4. Analisis multivariat hubungan berbagai faktor risiko dengan kejadian TB

Variabel	Koefisien B	SE (B)	Nilai p	OR (95% CI)
Jenis kelamin	0,823	0,508	0,105	2,276 (0,841 – 6,166)
<i>FokI</i> Gen RVD	0,853	0,409	0,037	2,346 (1,053 – 5,225)
<i>Apal</i> Gen RVD	0,593	0,350	0,090	1,810 (0,912 – 3,593)
Defisiensi Vit D	1,731	0,697	0,013	5,645(1,441– 22,113)
Konstanta	-3,825	-	-	-

Keterangan: Uji kecocokan model (Hosmer-Lemeshow): $p = 0,352$

Akurasi = 71,4%

Nilai p untuk Gen *TaqI*, $p = 0,638$; gen *BsmI*, $p = 0,262$

Tabel 5. Peluang terjadinya TB pada anak berdasarkan berbagai faktor risiko

Jenis Kelamin	Defisiensi Vitamin D	FokI Gen RVD	Apal Gen RVD	Peluang (TB)
L	Negatif	Ff	AA	0,174
L	Negatif	Ff	Aa	0,276
L	Negatif	Ff	Aa	0,408
L	Negatif	Ff	AA	0,331
L	Negatif	Ff	Aa	0,472
L	Negatif	Ff	Aa	0,618
L	Negatif	FF	AA	0,537
L	Negatif	FF	Aa	0,677
L	Negatif	FF	Aa	0,792
P	Negatif	Ff	AA	0,324
P	Negatif	Ff	Aa	0,465
P	Negatif	Ff	Aa	0,611
P	Negatif	Ff	AA	0,53
P	Negatif	Ff	Aa	0,671
P	Negatif	Ff	Aa	0,787
P	Negatif	FF	AA	0,726
P	Negatif	FF	Aa	0,827
P	Negatif	FF	Aa	0,896
L	Positif	Ff	AA	0,543
L	Positif	Ff	Aa	0,683
L	Positif	Ff	Aa	0,796
L	Positif	Ff	AA	0,736
L	Positif	Ff	Aa	0,835
L	Positif	Ff	Aa	0,901
L	Positif	FF	AA	0,868
L	Positif	FF	Aa	0,922
L	Positif	FF	Aa	0,955
P	Positif	Ff	AA	0,730
P	Positif	Ff	Aa	0,831
P	Positif	Ff	Aa	0,899
P	Positif	Ff	AA	0,864
P	Positif	Ff	Aa	0,920
P	Positif	Ff	Aa	0,954
P	Positif	FF	AA	0,937
P	Positif	FF	Aa	0,964
P	Positif	FF	Aa	0,980

homozigot (genotipe FF), dan *Apal* homozigot (genotipe aa) gen RVD dengan nilai peluangnya sebesar 0,98, sedangkan nilai peluang terjadinya TB pada anak laki-laki dengan defisiensi vitamin D, polimorfisme *FokI* (genotipe FF), dan *Apal* (genotipe aa) homozigot gen RVD hanya 0,95.

Diskusi

Pada penelitian kami disimpulkan bahwa kadar 25-(OH)D serum tidak mempunyai keterkaitan dengan kejadian TB anak. Hal ini disebabkan kedua kelompok berasal dari daerah geografi yang sama, yaitu Bandung

Tabel 5. Peluang terjadinya TB pada anak berdasarkan berbagai faktor risiko

Jenis Kelamin	Defisiensi Vitamin D	FokI Gen RVD	ApaI Gen RVD	Peluang (TB)
L	Negatif	Ff	AA	0,174
L	Negatif	Ff	Aa	0,276
L	Negatif	Ff	Aa	0,408
L	Negatif	Ff	AA	0,331
L	Negatif	Ff	Aa	0,472
L	Negatif	Ff	Aa	0,618
L	Negatif	FF	AA	0,537
L	Negatif	FF	Aa	0,677
L	Negatif	FF	Aa	0,792
P	Negatif	Ff	AA	0,324
P	Negatif	Ff	Aa	0,465
P	Negatif	Ff	Aa	0,611
P	Negatif	Ff	AA	0,53
P	Negatif	Ff	Aa	0,671
P	Negatif	Ff	Aa	0,787
P	Negatif	FF	AA	0,726
P	Negatif	FF	Aa	0,827
P	Negatif	FF	Aa	0,896
L	Positif	Ff	AA	0,543
L	Positif	Ff	Aa	0,683
L	Positif	Ff	Aa	0,796
L	Positif	Ff	AA	0,736
L	Positif	Ff	Aa	0,835
L	Positif	Ff	Aa	0,901
L	Positif	FF	AA	0,868
L	Positif	FF	Aa	0,922
L	Positif	FF	Aa	0,955
P	Positif	Ff	AA	0,730
P	Positif	Ff	Aa	0,831
P	Positif	Ff	Aa	0,899
P	Positif	Ff	AA	0,864
P	Positif	Ff	Aa	0,920
P	Positif	Ff	Aa	0,954
P	Positif	FF	AA	0,937
P	Positif	FF	Aa	0,964
P	Positif	FF	Aa	0,980

homozigot (genotipe FF), dan *ApaI* homozigot (genotipe aa) gen RVD dengan nilai peluangnya sebesar 0,98, sedangkan nilai peluang terjadinya TB pada anak laki-laki dengan defisiensi vitamin D, polimorfisme *FokI* (genotipe FF), dan *ApaI* (genotipe aa) homozigot gen RVD hanya 0,95.

Diskusi

Pada penelitian kami disimpulkan bahwa kadar 25-(OH)D serum tidak mempunyai keterkaitan dengan kejadian TB anak. Hal ini disebabkan kedua kelompok berasal dari daerah geografi yang sama, yaitu Bandung

dan Cimahi, Jawa Barat, Indonesia, yang memiliki iklim tropis, sehingga kedua kelompok tersebut mendapatkan paparan sinar UV matahari yang cukup. Seperti diketahui bahwa 25-(OH)D merupakan bentuk metabolit vitamin D hasil konversi sinar UV matahari (vitamin D₃), sehingga sinar UV matahari merupakan sumber utama pembentukannya,²³ sedangkan untuk kadar 1,25(OH)₂D serum terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dibanding kontrol (p=0,026). Pada anak dengan defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (<50 pmol/L) mempunyai risiko terjadinya TB sebanyak 3,8 kali lebih besar dibanding yang tidak mengalami defisiensi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Omerod LP dkk,²¹ mendapatkan insidens TB pada imigran asal Asia yang tinggal di Inggris atau lebih dikenal dengan imigran *Indian Subcontinental* (ISC) lebih tinggi dibanding penduduk kulit putih dan diketahui bahwa imigran ISC tersebut mempunyai status defisiensi vitamin D yang lebih banyak dibanding penduduk kulit putih. Pada tahun 1993, angka kejadian TB pada imigran ISC mencapai 128,2 sedangkan penduduk kulit putih hanya 4,8 per 100.000 populasi setiap tahunnya.

Vitamin D bentuk 25-(OH)D dibentuk sebagai hasil hidroksilasi vitamin D₂ dan D₃ yang berasal dari makanan dan hasil konversi sinar matahari (vitamin D₃) oleh enzim 25-hidroksilase di dalam retikulum endoplasma hati yang oleh enzim 1 α -hidroksilase menjadi 1,25-(OH)₂D di dalam tubulus proksimal ginjal. Sedangkan bentuk 1,25-(OH)₂D merupakan metabolit aktif vitamin D yang dapat mempengaruhi kemampuan fagositosis makrofag untuk menekan pertumbuhan *M. tuberculosis* intraseluler setelah berikatan dengan reseptor vitamin D (RVD) yang diekspresikan dalam makrofag.²⁴⁻²⁶ Apabila terjadi defisiensi kadar 1,25-(OH)₂D serum, kemampuan fagositosis makrofag akan berkurang sehingga infeksi *M. tuberculosis* dapat berkembang menjadi penyakit TB. Kemungkinan defisiensi kadar 1,25-(OH)₂D serum disebabkan oleh beberapa hal,

- Defisiensi dan atau fungsi enzim 25-hidroksilase yang berkurang di dalam retikulum endoplasma hati dan atau enzim 1 α -hidroksilase di dalam tubulus proksimal ginjal.^{23,27-29}
- Keluhan kurang nafsu makan merupakan gejala yang umum pada pasien TB, yang timbul beberapa saat sebelum terjadinya infeksi TB, sehingga terjadi masukan vitamin D yang rendah.^{30,31}
- Vitamin D pada pasien TB digunakan untuk mekanisme pertahanan tubuh terhadap kuman

M. tuberculosis, mulai dari masa inkubasi sampai terjadi infeksi TB.²³

- Faktor genetik belum bisa disingkirkan pengaruhnya dalam metabolisme vitamin D. Penelitian yang dilakukan oleh Lanphear dkk pada tahun 1999 di New York, seperti yang dilaporkan oleh Haynes dkk pada tahun 2003³² dinyatakan bahwa kadar vitamin D dalam darah selain dipengaruhi oleh faktor lingkungan, sosial dan nutrisi, juga dipengaruhi oleh faktor genetik. Kadar vitamin D dalam darah yang rendah karena terjadi polimorfisme gen akan mempengaruhi metabolisme vitamin D.

Tabel 3 memperlihatkan polimorfisme *FokI* gen RVD berbeda antara kelompok kasus TB dibanding kontrol, sedangkan untuk polimorfisme *BsmI*, *Apal*, dan *TaqI* gen RVD tidak terdapat perbedaan.. Polimorfisme *FokI* gen RVD terjadi pada ekson, area DNA yang mengkode protein, sehingga terjadi perubahan pada susunan DNA dan perubahan tersebut menghasilkan asam amino berbeda. Pada *synonymous polymorphism* tidak terjadi perubahan asam amino. Tipe polimorfisme disebut dengan istilah *silent mutation*.³³ Polimorfisme *BsmI* dan *Apal* gen RVD terletak di intron, area DNA yang tidak mengkode protein, dianggap netral karena tidak mempengaruhi suatu fungsi protein, akan tetapi mempengaruhi proses *splicing* atau kendali transkripsi. Polimorfisme *TaqI* gen RVD terjadi pada ekson akan tetapi tidak mengubah hasil akhir urutan asam amino (*Silent mutation*).¹⁷⁻¹⁹ Penelitian dengan populasi dewasa yang dilakukan oleh Bellamy R dkk³⁸ didapatkan bahwa genotipe tt dari polimorfisme *TaqI* gen RVD berhubungan dengan penurunan risiko TB pada populasi Gambia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Selvaraj P dkk¹⁸ didapatkan bahwa genotipe ff dari polimorfisme *FokI* gen RVD dan defisiensi vitamin D memperlihatkan hubungan yang erat dengan TB paru dewasa pada populasi India Gujarati yang tinggal di London.

Berdasarkan analisis regresi logistik ganda didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kejadian TB anak adalah jenis kelamin, polimorfisme *FokI* dan *Apal* gen RVD, serta defisiensi kadar 1,25(OH)₂D serum (defisiensi vitamin D). Temuan tersebut membuktikan bahwa kuman TB saja bukan merupakan faktor tunggal dalam kejadian TB, namun perlu disertai dengan faktor lain seperti kemampuan mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis* yang rendah atau faktor genetik.^{1,5-17,34} Berdasarkan penelitian Davies PDO dkk³⁵ didapatkan

bahwa dengan uji bivariabel polimorfisme gen RVD bukan merupakan faktor risiko terjadinya TB dewasa, tetapi setelah dilakukan uji multivariabel ternyata polimorfisme *FokI* (genotipe ff) dan *TaqI* (genotipe TT/Tt) gen RVD serta defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko terjadinya TB dewasa.

Peluang terbesar terjadinya TB adalah anak perempuan dengan defisiensi vitamin D, polimorfisme *FokI* homozigot (genotipe FF), dan *ApaI* homozigot (genotipe aa) gen RVD dengan nilai peluangnya sebesar 0,98, sedangkan anak laki-laki 0,95 (Tabel 5). Menurut Klein M, Iseman MD,⁸ pada masa anak tidak ada perbedaan kejadian TB antara laki-laki dan perempuan, tetapi setelah masa pubertas kejadian TB anak laki-laki dibanding perempuan adalah 2:1. Berdasarkan penelitian Selvaraj P dkk¹⁸ didapatkan pada masa dewasa, angka kejadian TB secara konsisten lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan. Salah satu dugaan mekanisme terjadinya perbedaan tersebut adalah adanya perbedaan secara biologis. Lebih lanjut dikatakan selain hormon steroid adrenal dan gonad, vitamin D juga merupakan suatu superfamili dari steroid. Reseptor hormon steroid secara substansial homolog, sehingga hormon seks dan steroid lainnya dapat mempengaruhi ekspresi VDR. Gen VDR dapat memodulasi respons fisiologis terhadap asupan vitamin D dan kalsium, yang berperan dalam kerentanan dan resistensi terhadap TB.¹⁸

Metabolit aktif vitamin D setelah berikatan dengan RVD yang diekspresikan di dalam inti makrofag akan meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag untuk menekan pertumbuhan *M. tuberculosis* intraselular. Mekanisme tersebut terutama sangat penting pada masa awal infeksi dan infeksi laten.²⁴⁻²⁶ Telah diketahui *M. tuberculosis* adalah suatu patogen obligat yang tidak memiliki natural *reservoir* di luar manusia, dengan sel target utama adalah makrofag.³⁵ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Crowle AJ, May MH³⁶ menyatakan bahwa vitamin D bekerja secara sinergis dengan obat antituberkulosis yaitu meningkatkan dampak OAT dalam membunuh kuman *M. tuberculosis* yang ada di dalam makrofag. Maka 1,25-(OH)₂D perlu diberikan pada pengobatan tuberkulosis anak bersamaan dengan OAT.

Polimorfisme gen RVD pada alel *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI* akan mempengaruhi aktivitas RVD terhadap 1,25-(OH)₂D sehingga mempengaruhi kemampuan makrofag untuk menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*.^{17,22,35,37,38} Pada beberapa penelitian dinyatakan bahwa polimorfisme *FokI* gen RVD

menyebabkan terbentuk dua versi protein RVD, salah satunya adalah alel F yang kehilangan tiga asam amino (424 asam amino), yang ternyata lebih aktif daripada alel f (427 asam amino). Peneliti lain menyatakan bahwa alel-alel B, A, t dan F baik homozigot maupun heterozigot dengan pemberian vitamin D dapat meningkatkan efisiensi fagositosis makrofag.^{17,19} Hal tersebut jelas menunjukkan bahwa polimorfisme gen RVD tidak mempengaruhi fungsi biologis RVD, sehingga pengaruh vitamin D terhadap makrofag tetap ada. Berdasarkan penelitian sebelumnya dan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, anak yang menderita TB serta mempunyai polimorfisme *FokI* dan atau *ApaI* gen RVD perlu diberikan 1,25-(OH)₂D sedini mungkin agar meningkatkan daya fagositosis makrofag sehingga membantu dalam mengatasi infeksi *M. tuberculosis*.

Dari penelitian kami disimpulkan bahwa, defisiensi metabolit aktif vitamin D [1,25-(OH)₂D] dan polimorfisme *FokI* gen RVD merupakan faktor risiko terjadi infeksi TB pada anak. Jenis kelamin perempuan dengan defisiensi vitamin D serta polimorfisme *FokI* homozigot (genotipe FF) dan polimorfisme *ApaI* homozigot (genotipe aa) RVD memiliki peluang terbesar untuk terjadi TB pada anak.

Ucapan terima kasih

Terima kasih disampaikan kepada Prof. dr. Cissy B. Kartasasmita, Sp.A(K), MSc, PhD; Prof. dr. Herry Garna, Sp.A(K), PhD, dan Dr. dr. Ida Parwati Sp.PK, PhD sebagai Tim Promotor, juga kepada Dr. drg., Ani Melani Maskoen, MKes yang membantu peneliti dalam pemeriksaan laboratorium di Unit Penelitian Kedokteran Universitas Padjadjaran.

Daftar Pustaka

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003;362:887-99.
2. Morcillo N. Tuberculosis in children. Dalam: Palmino JC, Leao SC, Ritacco V, penyunting. Tuberculosis 2007 from basic science to patient care. Edisi ke-1. Brazil: an Unrestricted Educational Grant; 2007. h. 525-6.
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1078-90.
4. Rodgers GL. Tuberculosis. Dalam: Panitch HB, penyun-

- ting. Pediatric pulmonology the requisites in pediatrics. Edisi ke-1. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. h. 172-80.
5. Marais BJ. Tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:322-9.
 6. Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial disease. Dalam: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, penyunting. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Edisi ke-7. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. h. 507-29.
 7. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:213-32.
 8. Klein M, Iseman MD. Mycobacterial infections. Dalam: Taussig LM, Landau LI, penyunting. *Pediatric respiratory medicine*. Edisi ke-1. St. Louis: Mosby; 1999. h. 702-32.
 9. Salazar GE, Schmitz TL, Cama R, Sheen P. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. *Pediatrics* 2001;108:448-53.
 10. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-40.
 11. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
 12. Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2005;32:251-6.
 13. Tocque K, Bellis MA, Tam CM, Chan SL, Syed Q, Remington T, dkk. Long-term trends in tuberculosis. *Am J Respir Crut Care Med* 1998;158:484-8.
 14. Young J, O'Connor ME. Risk factors associated with latent tuberculosis infection in Mexican American children. *Pediatrics* 2005;115:e647-53.
 15. Spence DPS, Hotchkiss J, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and poverty. *BMJ* 1993;307:759-61.
 16. Tocque K, Bellis MA, Beeching NJ, Davies PDO. A case-control study of lifestyle risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North-West England. *Eur Respir J* 2001;18:959-64.
 17. Selvaraj P, Candra G, Jawahar MS, Rani MV, Rajeshwari DN, Narayanan PR. Regulatory role of vitamin D reseptor gen variants of *BsmI*, *Apal*, *TaqI*, and *FokI* polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to Mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2004;24:523-32.
 18. Selvaraj P, Chandra G, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan PR. Association of vitamin D receptor gene variants of *BsmI*, *Apal* and *FokI* polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Curr Sci* 2003;84:1564-8.
 19. Lewis SJ, Baker I, Smith GD. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(10):1174-7.
 20. Endres BB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. Dalam: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, penyunting. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostic*. Edisi ke-4. St Louis Missouri: Elsevier Saunders; 2006.h.1891-965.
 21. Omerod LP, Charlett A, Gilham C, Darbyshire JH, Watson JM. Geographical distribution of tuberculosis notification in national surveys of England and Wales in 1988 and 1993: report of the public health laboratory service/British Thoracic Society/Department of Health Collaborative Group. *Thorax* 1998;53:176-81.
 22. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrel RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000;22:203-11.
 23. Villamor E, Kupka R, Fawzi W. Vitamins. Dalam: Walker WA, Watkins JB, Duggan C, penyunting. *Nutrition in pediatric basic science and clinical application*. Edisi ke-3. Hamilton: BC Decker Inc; 2003.h.111-33.
 24. Robinson MJ, Sancho D, Slack EC, Landman SL, Reis e Sousa C. Myeloid c-type lectins in innate immunity. *Nature Immunol* 2006;7:1258-65.
 25. Hmama Z, Nandan D, Sly L, Knutson KL, Velit PH, Reiner NE. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 - induced myeloid cell differentiation is regulated by a vitamin D receptor - phosphatidylinositol 3-kinase signaling complex. *J Exp Med* 1999;190:1583-94.
 26. Sly LM, Lopez M, Nauseef WM, Reiner NE. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 -induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. *J Biological Chemistry* 2001; 276:35482-93.
 27. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61 (suppl):638S-45.
 28. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet*. 1995;345:104-7.
 29. Belton NR, Hambige KM. Essential element deficiency and toxicity. Dalam: McLaren DS, Burman D, Belton NR, Williams AF, penyunting. *Textbook of pediatric nutrition*. Edisi ke-3. New York: Churchill Livingstone; 1991.h.429-36.
 30. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis in human populations. *Thorax*. 1998;53:588-93.
 31. UKK Respirologi PP IDAI. *Pedoman Nasional Tuberculosis Anak*. Jakarta: IDAI; 2007.
 32. Chan J, Tian Y, Tanaka KE, Salgame P. Effects of protein

- malnutrition on tuberculosis in mice. Proc Natl Sci 1996;93:14857-61.
33. Pearson H. Silent mutations speak up. Nature 2006;DOI 10.1038.
 34. Rodgers GL. Tuberculosis. Dalam: Panitch HB, penyunting. Pediatric pulmonology the requisites in pediatrics. Edisi ke-1. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.h.172-80.
 35. Davies PDO, Grange JM. Factors affecting susceptibility and resistance to tuberculosis. Thorax 2001;56(Suppl II):ii23-9.
 36. Crowle AJ, May MH. Inhibition of tubercle bacilli in cultured human macrophages by chloroquine used alone and in combination with streptomycin, isoniazid, pyrazinamide, and two metabolites of vitamin D₃. Antimicrobial Agents Chemoth 1999;34:2217-22.
 37. Roth DE, Soto G, Arenas F, Bautista CT, Ortiz J, Rodriguez R, dkk. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. JID 2004;190:920-7.
 38. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. JID 1999;179:721-4.