

**UJIAN DISERTASI**  
**EKSPRESI DAN KADAR**  
***NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED MACROPHAGE PROTEIN 1***  
***(NRAMP1) PADA PENDERITA TUBERKULOSIS OKULAR***

*EXPRESSION AND LEVEL OF NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED  
MACROPHAGE PROTEIN 1 (NRAMP1) IN OCULAR TUBERCULOSIS  
PATIENT*



**AHMAD ASHRAF AMALIUS**

**C013181038**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2023**

**EKSPRESI DAN KADAR  
NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED MACROPHAGE PROTEIN 1  
(NRAMP1) PADA PENDERITA TUBERKULOSIS OKULAR**

**Disertasi Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran**



**Disusun dan Diajukan Oleh**

**Ahmad Ashraf Amalius**

**Kepada**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**DISERTASI**

**EKSPRESI DAN KADAR NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED  
MACROPHAGE PROTEIN 1 (NRAMP1) PADA PENDERITA  
TUBERKULOSIS OKULAR**

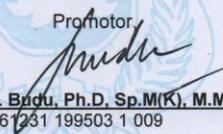
**EXPRESSION AND LEVEL OF NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED  
MACROPHAGE PROTEIN 1 (NRAMP1) IN OCULAR  
TUBERCULOSIS PATIENT**

Disusun dan diajukan  
Oleh

**Ahmad Ashraf Amalius**  
C013181038

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 21 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

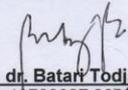
Menyetujui  
Promotor

  
**Prof. dr. Bodo, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip. 19661231 199503 1 009

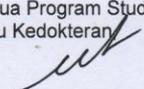
Co. Promotor

  
**Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)**  
Nip. 19670910 199603 1 001

Co. Promotor

  
**Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)**  
Nip. 19700327 200212 2 002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran

  
**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK**  
Nip. 19680530 199603 2 001

## ABSTRAK

AHMAD ASHRAF AMALIUS. *Eksresi dan Kadar Gen Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) pada Penderita Tuberkulosis Okular* (dibimbing oleh Budu, Muhammad Nasrum Massi, dan Batari Todja Umar).

Penelitian ini secara umum bertujuan mengetahui ekspresi dan kadar gen NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis Okular dibandingkan dengan kelompok kontrol yakni penderita Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi Tuberkulosis Okular. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional study* dengan menggunakan penderita Tuberkulosis Okular sebagai kelompok kasus dan penderita Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi Tuberkulosis Okular sebagai kelompok kontrol dengan mengukur ekspresi dan kadar gen NRAMP1 pada sampel darah vena masing-masing kelompok kemudian dibandingkan antara keduanya dan dianalisis perbedaannya. Penelitian ini menggunakan subjek penelitian dari tiga puskesmas di Kota Makassar yakni Puskesmas Kaluku Bodoa, Puskesmas Cenderawasih, dan Puskesmas Karuwisi serta subjek dari Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin dan Balai Besar Kesehatan Paru Makassar. Pemeriksaan ekspresi gen NRAMP1 dilakukan dengan metode *Real-Time* PCR sementara pemeriksaan kadar gen NRAMP1 dengan menggunakan metode ELISA. Pemeriksaan sampel darah dilakukan di laboratorium HUM-RC RSPTN Unhas. Terdapat perbedaan pada nilai pengukuran ekspresi dan kadar gen NRAMP1 kedua kelompok sampel penelitian. Nilai rerata hasil pengukuran ekspresi gen NRAMP1 pada pasien Tuberkulosis dengan manifestasi okular lebih rendah ( $0.605 \pm 0.188$ ) dibandingkan dengan pasien-pasien Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi okular ( $0.588 (0.180 - 1.067)$ ). Demikian pula dengan nilai rerata hasil pengukuran kadar gen NRAMP1 pada pasien Tuberkulosis dengan manifestasi okular lebih rendah ( $123.14 (110.21-194.77)$ ) dibandingkan dengan pasien-pasien Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi okular ( $173.7 (159.64 - 426.22)$ ). Pada uji statistik terhadap kedua perbandingan nilai rerata kedua kelompok tersebut didapatkan hasil yang berbeda secara signifikan.

Kata kunci: tuberkulosis okular gen NRAMP1, ekspresi gen NRAMP1, kadar gen NRAMP1



## ABSTRACT

AHMAD ASHRAF AMALIUS. *Expression and Level of Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) Gene in Ocular Tuberculosis Patients* (supervised by Budu, Muhammad Nasrum Massi, Batari Todja Umar)

The research generally aims to investigate the expression and level of the NRAMP1 gene in the ocular tuberculosis sufferers compared with the control group, namely the tuberculosis sufferers without any manifestation of the ocular tuberculosis. The research used the cross-sectional design with the ocular tuberculosis sufferers as the case group and the tuberculosis sufferers without the ocular tuberculosis manifestation as the control group by measuring the expression and level of the NRAMP1 gene in the venous blood samples of each group then comparing the two and analysing the differences. The research used the research subjects from three public health centres in Makassar City, namely Kaluku Bodoa, Cenderawasih, and Karuwisi Public Health Centres as well as the subjects from Hasanuddin University Teaching Hospital and Makassar Lung Health Centre. The examination of NRAMP1 gene expression was carried out using the Real-Time PCR method, while the examination of NRAMP1 gene level was conducted using the ELISA method. Blood sample examination was carried out in the HUM-RC RSPTN Unhas laboratory. The research result indicates that there are the differences in the expression measurement values and levels of the NRAMP1 gene in the two research sample groups. The mean value of NRAMP1 gene expression measurements in the tuberculosis patients with the ocular manifestation is lower (0.605-0.198) than the tuberculosis patients without the ocular manifestation (0.588 (0.180 1.067)). Similarly, the mean value of the result of measuring NRAMP1 gene level in the tuberculosis patients with the ocular manifestation is lower (123.14 (110.21-194.77) than the tuberculosis patients without the ocular manifestation (173.7 (159.64- 426.22)). In the statistical test, the two values are compared. The mean results for the two groups are significantly different.

Key words: ocular tuberculosis, NRAMP1 gene. NRAMP1 gene expression, NRAMP1 gene level





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245  
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Ahmad Ashraf Amalius**  
Nomor Pokok : C013181038  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Ekspresi Dan Kadar *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (Nramp1)* Pada Penderita Tuberkulosis Okular**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Juni 2023  
Yang menyatakan,



**Ahmad Ashraf Amalius**

**LEMBAR PENGESAHN DISERTASI**

**EKSPRESI DAN KADAR  
NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED MACROPHAGE PROTEIN 1  
(NRAMP1) PADA PENDERITA TUBERKULOSIS OKULAR**

*Disusun dan diajukan oleh*

**Ahmad Ashraf Amalius**

C013181038

*Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin*

Menyetujui

Promotor,

**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd.**

Nip. 196612311995031009

Co-Promotor

Co-Promotor

**Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK(K)**

Nip. 196709101996031001

**Dr.dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)**

Nip. 197003272002122002

Ketua Program Studi Doktor

Ilmu Kedokteran,



**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**

Nip. 19671103 199802 1

## **TIM PENILAI PROMOSI**

1. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.MedEd. **(Promotor)**
2. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D.,Sp.MK(K) **(Co.Promotor.I)**
3. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) **(Co.Promotor II)**
4. Dr. dr. Najdah Hidayah **(Penguji Eksternal)**
  
5. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D.,Sp.PD-KHOM, FINASIM **(Penguji)**
6. Dr. dr. Irda Handayani, Sp.PK(K) **(Penguji)**
7. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K) **(Penguji)**



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN RISET DAN  
TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI DOKTER KEDOKTERAN**

Jl. Perintis kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km.10 Makassar 90245 Telp(0411)5077912,586010,(0411)586200  
Psw.2186 Fax.586010,email :Kedokteran01@yahoo.com

---

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang Bertanda Tangan dibawah ini :

Nama : Ahmad Ashraf Amalius

NIM : C013181038

Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran

Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini karya tulis saya berjudul : **Ekspresi dan Kadar NaturalResistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) Pada penderita Tuberkulosis Okular**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain,bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagai atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya arang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Desember 2023

Yang menyatakan,

**Ahmad Ashraf Amalius**

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbilalamin, puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan Salam senantiasa turunkan kepada Rasulullah Muhammad SAW beserta keluarganya.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Terima kasih kepada Rektor Universitas Hasanuddin **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** dan Dekan Fakultas Kedokteran **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK**, serta Ketua Program studi Doktor Ilmu Kedokteran saat ini **DR. Dr. Irfan Idris, M.Kes**. Terima kasih kepada, **Prof. DR. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med**, dan **Dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan dekan Fakultas Kedokteran serta KPS Doktor Ilmu Kedokteran saat saya memulai Program Doktoral. Semoga Allah SWT senantiasa memberi Rahmat dan membalas amal kebajikannya. Aamiin.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada **Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.MedEd** selaku Promotor yang selalu menyempatkan waktu untuk membimbing dan memotivasi saya dengan sabar dan ikhlas sejak persiapan hingga akhir penulisan disertasi ini di sela kegiatan beliau yang padat. Juga kepada **Prof. Dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK(K)** dan **DR. Dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)** selaku Co.Promotor, serta **Dr. dr. Najdah Hidayah** sebagai Penguji Eksternal yang senantiasa membimbing, mengarahkan, dan mendorong saya dalam penyusunan disertasi ini. **Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD-KHOM, FINASIM, DR.dr. Irda Handayani, Sp.PK(K)** dan **DR.dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K)** saya haturkan pula ucapan terima kasih atas kesediaannya membimbing sekaligus menjadi penguji, memberikan pemikiran positif, dan saran yang membangun substansi disertasi ini.

Kepada **Dr. A. Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)** selaku Direktur RSPTN Unhas beserta jajaran direksi, staf Administrasi RS, Poli Rawat Jalan Mata RSPTN Unhas serta kepada para kepala puskesmas Kaluku Bodoa, Cenderawasih, Karuwisi dan Balai Besar Kesehatan Paru Makassar beserta jajaran staf paramedis dan tenaga administrasi serta pasien - pasien, tempat dimana saya melakukan dan mengambil sampel untuk penelitian

ini. Demikian juga kepada **Dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D** selaku kepala laboratorium HUM-RC RSPTN Unhas Laboratorium HUMRC RSPTN Unhas yang telah membantu memproses bahan penelitian yang terdiri dari sampel darah, terima kasih banyak. Kepada semua dosen Program studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengajar, membimbing, dan memberikan pengetahuan sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini. Demikian juga untuk staf administrasi Prodi S3 Ilmu Kedokteran yang telah membantu menyediakan peralatan yang diperlukan sejak saya memulai Pendidikan. Terima kasih.

Saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada guru – guru saya sejak SD, SMP, SMA, dan dosen – dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kepada Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata FK Unhas **Dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes** dan Sekretaris Departemen **Dr. Adelina Titirina Poli, Sp.M,M.Kes** saya haturkan banyak terima kasih atas kesempatan yang diberikan sehingga saya bisa menyelesaikan studi ini. Tak lupa pula saya sampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Unhas **Prof.Dr. dr.St. Rukiah Syawal, Sp.M(K), Dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. Andi Rukmini Fachry, Sp.M, DR.Dr. Habibah Setyawati Muhiddin, Sp.M(K), DR.Dr. Noro Waspodo, Sp.M(K), Dr. Hamzah,Sp.M(K), DR.Dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dr. Junaedi Sirajuddin,Sp.M(K), DR.Dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), Dr. Suliati Paduppai Amir, Sp.M,** terima kasih telah memberikan dasar – dasar Ilmu Kesehatan Mata kepada saya. Kepada para staf tenaga kependidikan di departemen IK Mata Ibu Endang Sriwahyuningsih, SE., Sudirman, SE., Nurul Puspitasari, S,Kom., Sri Wahyu Ningsi, SKM., Murni Thamrin, SKM., Sastriyadi K Thamrin, S.Kep,Ners, Muh. Adnan Dadang, SE serta Ibu Erni terima kasih atas dukungannya selama saya menempuh Pendidikan ini.

Kepada rekan-rekan staf pengajar Departemen IK Mata FK Unhas **Dr. Hasnah, Sp,M(K),M.Kes, DR.Dr. Yunita Mansyur, SP.M(K),M.Kes, DR.Dr. Marliyanti N Akib , Sp.M(K),M.Kes, MHPE., Dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K), M.Kes, MARS. Dr. Ririn Nislawati, Sp.M(K),M.Kes, Dr. Siti Soraya Taufik, Sp.M,M.Kes, Dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M,M.Kes, Dr. Andi Pratiwi, Sp.M,M.Kes, Dr. Ratih Natasha Sp.M,M.Kes, Dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, Dr. Andi Suryanita Tajuddin, Sp.M, Dr. Muhamaad Irfan Kamaruddin , Sp.M, Dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M , Dr. Idayani Panggalo, Sp.M, Dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M dan Dr. Syukriyah Sofyan, Sp.M** beserta seluruh residen Program

Studi Ilmu Penyakit Mata FK Unhas terima kasih atas dukungan serta doanya. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan kalian dengan pahala yang berlipat ganda.

Kepada rekan-rekan staf pengajar Departemen Histologi FK Unhas **Dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes, MHPE, Dr. Shelly Salmah, M.Kes, MHPE, Dr. Nursyamsi, Sp.M, FIACLE, Dr. Itzar Chaidir Islam, M.Biomed, dan Dr. Fadhil Kurniawan** beserta staf tenaga kependidikan Bapak Muh. Anas dan Ibu Fitria Ningsih,A.Md serta Bapak Jumriadi saya haturkan banyak terima kasih atas dukungan dan doanya selama saya menempuh Pendidikan ini.

Rasa haru dan terima kasih yang sangat besar saya haturkan pula untuk kedua orang tua saya Bapak (**Alm.**) **Drs. Amalius Sahide, M.A.C.Ed** dan Ibu Saya (**Almh**) **Dra. Azharia Tahir, M.Si** yang telah membesarkan, mendidik, serta membimbing saya dengan penuh kasih sayang sehingga saya menjadi seperti sekarang ini. Tidak ada yang bisa saya berikan sebagai balasan kepada mereka berdua, hanya doa yang tak pernah putus yang dapat saya panjatkan kepada Allah SWT. Aamiin YRA.

Kepada saudara dan saudara iparku **Asri Amal Syafaat, S.Sos – Krisna Rivayana, S.Sos., Anshar Amal, SH,M.Kn – Silatul Rahmi, S.Pd. M.Pd, Asdar Amal Dharmawan, SH, MH – Dr. Andi Julia Arisanti, M.Kes, DR. Azizah Amal, S.Pd.M.Pd – Esimen Wahyuddin, S.Psi** beserta para ponakan **Muh. Riri Praja Firmansyah, SH, Muh. Reza Rizky, Muh. Wildan Adiwidya Dharmawan, Ahmad Zaidan Wahyuddin, Ahmad Zahran Wahyuddin, Sayyidah Aminah Anshar, Muh. Sabri Anshar, (Almh) Nadia Tirza Dharmawan, Sayyidah Athirah Anshar, Ahmad Zafran Wahyuddin, Muh. Zacky Wahyuddin** terima kasih atas doa dan dukungannya.

Terima kasih banyak kepada semua sahabat, teman sejawat, rekan, kerabat dan keluarga serta semua pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu semoga Allah SWT membalas semua kebaikan bapak, ibu, saudara(i) dengan pahala yang berlipat ganda. Akhir kata, saya berharap semoga disertasi ini dapat memberi manfaat dalam dunia Pendidikan kedokteran dan pelayanan kesehatan demi kemajuan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Makassar, Desember 2023

Ahmad Ashraf Amalius

## ABSTRAK

**AHMAD ASHRAF AMALIUS. Ekspresi dan Kadar gen Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) pada Penderita Tuberkulosis Okular. (dibimbing oleh: Budu, Muhammad Nasrum Massi, Batari Todja Umar)**

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui ekspresi dan kadar gen NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis Okular dibandingkan dengan kelompok kontrol yakni penderita Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi Tuberkulosis Okular.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional study dengan menggunakan penderita Tuberkulosis Okular sebagai kelompok kasus dan penderita Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi Tuberkulosis okular sebagai kelompok kontrol dengan mengukur ekspresi dan kadar gen NRAMP1 pada sampel darah vena masing-masing kelompok kemudian dibandingkan antara keduanya dan dianalisis perbedaannya.

**Hasil :** Penelitian menggunakan subyek penelitian dari tiga puskesmas di kota Makassar yakni Puskesmas Kaluku Bodoa, Puskesmas Cenderawasih dan Puskesmas Karuwisi serta subye dari Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin dan Balai Besar Kesehatan Paru Makassar. Pemeriksaan ekspresi gen NRAMP1 dilakukan dengan metode Real-Time PCR sementara pemeriksaan kadar gen NRAMP1 dengan menggunakan metode ELISA. Pemeriksaan sampel darah dilakukan di laboratorium HUM-RC RSPTN Unhas. Terdapat perbedaan pada nilai pengukuran ekspresi dan kadar gen NRAMP1 kedua kelompok sampel penelitian. Nilai rerata hasil pengukuran ekspresi gen NRAMP1 pada pasien Tuberkulosis dengan manifestasi okular lebih rendah ( $0.605 \pm 0.188$ ) dibandingkan dengan pasien-pasien Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi okular ( $0.588 (0.180 - 1.067)$ ). Demikian pula dengan Nilai rerata hasil pengukuran kadar gen NRAMP1 pada pasien Tuberkulosis dengan manifestasi okular lebih rendah ( $123.14 (110.21-194.77)$ ) dibandingkan dengan pasien-pasien Tuberkulosis tanpa adanya manifestasi okular ( $173.7 (159.64-426.22)$ ). Pada uji statistik terhadap kedua perbandingan nilai rerata kedua kelompok tersebut didapatkan hasil yang berbeda secara signifikan.

**Kata kunci :** Tuberkulosis Okular. Gen NRAMP1. Ekspresi gen NRAMP1, Kadar gen NRAMP1

## ABSTRACT

AHMAD ASHRAF AMALIUS. Expression and Level of Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) Gene in Ocular Tuberculosis Patients (Supervised by Budu, Muhammad Nasrum Massi, Batari Todja Umar).

The research generally aims to investigate the expression and level of the NRAMP1 gene in the ocular tuberculosis sufferers compared with the control group, namely the tuberculosis sufferers without any manifestation of the ocular tuberculosis. The research used the cross-sectional design with the ocular tuberculosis sufferers as the case group and the tuberculosis sufferers without the ocular tuberculosis manifestation as the control group by measuring the expression and level of the NRAMP1 gene in the venous blood samples of each group then comparing the two and analysing the differences. The research used the research subjects from three public health centres in Makassar City, namely Kaluku Bodoa, Cenderawasih and Karuwisi Public Health Centres as well as the subjects from Hasanuddin University Teaching Hospital and Makassar Lung Health Centre. The examination of NRAMP1 gene expression was carried out using the Real-Time PCR method, while the examination of NRAMP1 gene level was conducted using the ELISA method. Blood sample examination was carried out in the HUM-RC RSPTN Unhas laboratory. The research result indicates that there are the differences in the expression measurement values and levels of the NRAMP1 gene in the two research sample groups. The mean value of NRAMP1 gene expression measurements in the tuberculosis patients with the ocular manifestation is lower (0.605-0.198) than the tuberculosis patients without the ocular manifestation (0.588(0.180-1.067)). Similarly, the mean value of the result of measuring NRAMP1 gene level in the tuberculosis patients with the ocular manifestation is lower (123.14(110.21-194.77) than the tuberculosis patients without the ocular manifestation (173.7(159.64-426.22)). In the statistical test, the two values are compared. The mean results for the two groups are significantly different.

**Key words** : ocular tuberculosis, NRAMP1 gene, NRAMP1 gene expression, NRAMP1 gene level.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
TIM PENILAI PROMOSI.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR GRAFIK .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I. LATAR BELAKANG MASALAH .....	1
1.1. Rumusan Masalah .....	5
1.2. Tujuan Umum .....	5
1.3. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tuberkulosis .....	7
2.1.1. Epidemiologi .....	7
2.1.2. Mycobacterium Tuberculosis .....	8
2.1.3. Patogenesis Tuberkulosis .....	8

2.2. Tuberkulosis Okular .....	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Epidemiologi .....	10
2.2.3. Patogenesis TB Okular .....	11
2.2.4. Klasifikasi TB Okular .....	14
2.2.5. Penegakan diagnosis.....	26
2.2.6. Tatalaksana.....	27
2.2.7. Predisposisi Genetik pada Tuberkulosis Okular .....	32
2.3. Natural-Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) .....	32
2.3.1. Struktur Natural-Resistance Associated Macrophage Protein 1 .....	32
2.3.2. Mekanisme kerja dan fungsi NRAMP1 .....	34
2.3.4. Polimorfisme NRAMP1 .....	39
2.3.5. Gen NRAMP1 dan penyakit infeksi dan autoimun.....	40
2.3.6. Hubungan gen NRAMP1 dengan Tuberkulosis .....	41
2.4. Kerangka Teori .....	46
2.5. Kerangka Konsep .....	47
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	48
3.1 Desain Penelitian.....	48
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	48
3.3 Sampel Penelitian.....	48
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	49
3.4.1. Kriteria Inklusi .....	49
3.4.2. Kriteria Eksklusi .....	49

3.5	Kriteria Drop Out.....	49
3.6	Prosedur Kerja.....	49
3.6.1	Alat dan Bahan .....	49
3.7.	Cara Kerja .....	50
3.7.1.	Amplifikasi complementary DNA (cDNA) dengan Reverse Transcriptase-PCR .....	50
3.7.2.	Pemeriksaan ekspresi fen NRAMP1 dengan realtime PCR .....	51
3.7.3.	Metode Ekstraksi DNA (GENEID) .....	51
3.7.4.	Amplifikasi-PCR .....	52
3.7.5.	Pembuatan 2% Gel Agarosa.....	52
3.7.7.	Analisis Data.....	54
3.8.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	54
3.9.	Alur Penelitian.....	58
BAB IV HASIL PENELITIAN .....		59
4.1.	Karakteristik Sampel Penelitian.....	59
4.2.	Pemeriksaan Ekspresi NRAMP1 pada pasien TB dengan Kelainan Okular dan tanpa Kelainan Okular .....	60
4.3.	Distribusi Kadar NRAMP1 pada Pasien TB dengan Kelainan Okular dan Tanpa Kelainan Okular .....	61
BAB V PEMBAHASAN .....		64
5.1.	Karakteristik Sampel Penelitian .....	65
5.2.	Perbedaan Ekspresi NRAMP1 pada Pasien TB dengan Kelainan Okular dan tanpa Kelainan Okular .....	66
5.3.	Perbedaan Kadar NRAMP1 pada Pasien TB dengan Kelainan Okular Dan tanpa Kelainan Okular .....	68

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	71
DAFTAR PUSTAKA .....	72

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1.1. Kriteria diagnosis TB Intraokular .....	24
1.2. Kriteria diagnosis TB Intraocular berdasarkan confirmed, probable dan possible TB intraocular .....	25
4.1. Karakteristik Sampel Penelitian .....	60
4.2. Perbedaan Ekspresi Gen NRAMP1 pada Pasien TB okular dan TB tanpa Kelainan Okular.....	61
4.3. Perbedaan Kadar NRAMP1 pada Pasien TB okular dan TB tanpa Kelainan Okular .....	63

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Patomekanisme Tuberkulosis.....	9
2. Immunogenesis tuberkulosis .....	12
3. Ilustrasi animasi untuk peran autoimunitas dengan sel epitel pigmen retina (RPE) di pusat pathogenesis TB okular .....	16
4. Uveitis anterior.....	17
5. Uveitis intermediate .....	18
6. Gambar foto fundus dari koroiditis dan koroid tuberculom dengan gambaran tuberkuloma .....	19
7. Gambar uveitis tuberculosis kronis.....	19
8. Koroiditis multifocal tuberculosis dengan ablatio retina serosa.....	20
9. Penyakit eales .....	21
10. Gambaran nodul apple jelly .....	23
11. Struktur NRAMP1 .....	33
12. Gambaran skematik makrofag yang terinfeksi Mycobacterium tuberculosis dan metabolisme besi di dalamnya.....	35
13. Skema Induksi Infeksi pada degradasi Makrofag NRAMP1 dan Dampaknya pada kandungan besi Fagolisosom .....	36
14. Mediator anti-mikroba intraseluler diregulasi oleh NRAMP1 dan diinduksi oleh interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ).....	38
15. Polimorfisme NRAMP1 .....	40

## DAFTAR GRAFIK

Nomor urut	Halaman
4.1. Grafik Nilai Rerata Hasil Pengukuran Ekspresi NRAMP1 pada Kelompok Pasien TB okular dan TB tanpa Kelainan Okular.....	60
4.2. Perbandingan Rerata kadar NRAMP1 pada kelompok Pasien TB okular Dan TB tanpa Kelainan Okular .....	62

## DAFTAR SINGKATAN

AFB	: Acid fast bacillus
APC	: Antigen Presenting Cell
BRB	: Blood retinal barrier
cDNA	: complementary DNA
CXCL1	: The Chemokine Ligand-1
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESAT-6	: Early secreted antigenic target 6
HLA-DR	: Human leucocyte antigen DR
HUM-RC	: Hasanuddin University Medical Research Center
IGRA	: Interferon Gamma Release Assay
IL	: Interleukin
INF	: Interferon
MDR	: Multi drug resistant
MTb	: Mycobacterium Tuberculosis
NRAMP1	: Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1
OTB	: Ocular tuberculosis
RPE	: Retinal pigment epithelium
RT-PCR	: Real-Time Polymerase Chain Reaction
SLC11A1	: Solute carrier family 11 (proton-coupled divalentmetal ion transporters member 1)
TB	: Tuberkulosis
TDTH	: T-cell mediated delayed-type hypersensitivity
TGF	: Transforming growth factor

TLR : Toll-like receptor  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
VEGF : Vascular endothelial growth factor

## BAB I

### LATAR BELAKANG MASALAH

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih sulit dikendalikan. *World Health Organization* (WHO) menyatakan kejadian TB pada tahun 1990 terjadi sekitar 1,7 miliar atau sekitar sepertiga penduduk dunia terinfeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (MTb), kemudian WHO kembali memperkirakan bahwa pada tahun 2016 akan ada 10,4 juta kasus TB baru (10% pada pasien yang terinfeksi HIV) dengan 1,7 juta kematian (termasuk 374.000 diantara orang-orang terinfeksi HIV) (Goldman L et al., 2020; Daley CL, 2019). Kejadian TB terjadi 8 juta kasus dan kematian terjadi 3-4 juta kasus per tahun, oleh karena itu WHO menyatakan TB sebagai salah satu penyakit menular yang paling penting untuk diperhatikan dan ditangani di seluruh dunia (WHO, 2002).

Di Indonesia kejadian TB tahun 1999 diperkirakan WHO, setiap 100.000 penduduk terdapat 130 penderita baru TB paru BTA (bakteri tahan asam) positif (Depkes RI Pedoman P2TB, 2002). Situasi TB global pada tahun 2005, terdapat sekitar 9 juta kasus TB baru dan diperkirakan 1,6 juta orang (27/100.000) meninggal karena TB. Indonesia termasuk 22 negara dengan jumlah kasus TB terbanyak (WHO, 2007). Menurut data Kementerian Kesehatan RI, insiden TB di Indonesia pada tahun 2018 diestimasikan berjumlah 842.000 kasus per tahun, dengan notifikasi kasus TB sebesar 569.899 kasus sehingga masih ada sekitar 32% kasus yang belum ternotifikasi, baik karena belum terjangkau, belum terdeteksi, ataupun tidak dilaporkan.

Sepertiga dari populasi dunia, terinfeksi oleh tuberkulosis, dan sekitar 10% dari orang yang terinfeksi menunjukkan gejala. Tuberkulosis mempengaruhi paru-paru pada 80% pasien, sedangkan pada 20% sisanya penyakit dapat mempengaruhi organ lain, termasuk mata (Shakarchi F, 2015). Prevalensi TB sebagai etiologi uveitis dapat mencapai hingga 10% di daerah endemic, bervariasi dari 0,5% di Amerika Serikat (Henderly DE et al., 1987), 4% di Republik Rakyat Cina (Abraham IW et al., 1986), 6,31% di Italia (Mercanti et al., 2001), 6,9% di Jepang, (Wakabayasi et al., 2003), dan 11,4% di Irak di mana TB adalah endemik (Shakarchi F, 2014).

TB pada mata atau TB okuler menyajikan masalah klinis yang kompleks karena spektrum yang luas dari presentasi klinisnya sehingga menyulitkan dalam diagnosis (Bodaghi et al., 2000). TB okuler adalah primer jika mata adalah *port d entry* utama masuknya *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) ke dalam tubuh, atau sekunder sebagai akibat penyebaran hematogen dari tempat yang jauh seperti paru-paru. Penyakit primer jarang terjadi, dan termasuk lesi kelopak mata, konjungtiva, kornea, dan sklera, sedangkan saluran uveal, retina, dan saraf optik terlibat dalam penyakit sekunder. Peradangan pada saluran uveal adalah manifestasi mata yang paling umum dari penyakit ini, karena suplai darahnya yang tinggi (Varma et al., 2005).

Sampai 50 tahun yang lalu, TB dianggap sebagai penyebab paling umum dari uveitis granulomatosa, tetapi telah terjadi perubahan dramatis dalam prevalensi TB okular selama dekade berikutnya karena banyak etiologi yang sebelumnya tidak diketahui, dapat menjadi penyebab uveitis seperti sarkoidosis, toksoplasmosis, sifilis, histoplasmosis dan lain lain (Shakarchi F, 2014).

Uveitis dapat terlihat bersamaan dengan tuberkulosis, tetapi hubungan langsungnya sulit dibuktikan. TB okuler biasanya tidak terkait dengan bukti klinis tuberkulosis paru, karena hingga 60% pasien tuberkulosis ekstraparu mungkin tidak memiliki penyakit paru yang terlihat secara klinis. Diagnosis uveitis tuberkulosis sering bermasalah dan di hampir semua kasus yang dilaporkan, diagnosis hanya dugaan. Uveitis tuberkulosis adalah peniru hebat dari berbagai entitas uveitis dan dapat dipertimbangkan dalam diagnosis banding dari semua jenis peradangan intraokular. Masih belum diketahui apakah manifestasi okular diakibatkan oleh infeksi MTb langsung atau reaksi hipersensitivitas dan hal ini tercermin pada pengelolaan uveitis tuberkulosis dimana menggunakan obat anti TB dan anti inflamasi (Shakarchi F, 2014).

Tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* (MTb) dapat menyebabkan kematian dan keadaannya lebih diperparah bila penyebabnya disebabkan oleh faktor genetik karena sangat mempengaruhi tingkat kerentanan dan tingkat keparahannya. Beberapa gen dikaitkan dengan respon imun inflamasi *innate* dan *adaptive*, memicu tindakan protektif terhadap infeksi tuberkulosis (Pacheco A et al., 2009).

*Natural Resistant Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1)* adalah gen kandidat, yang telah dilaporkan dalam banyak penelitian tentang peran penting dalam ketahanan penyakit pada manusia, tikus, sapi dan babi pada kejadian infeksi *Leishmania*, *Mycobacterium*, dan *Salmonella* (Wu L et al., 2015, Wu F et al., 2013, Vejbaesya S et al., 2007) . Homolog manusia dari gen NRAMP1 telah diklon dan dipetakan ke kromosom 2q35 (Abe TI et al., 2003) dan telah dianggap sebagai gen kandidat kuat untuk kerentanan tuberkulosis manusia, dan beberapa penelitian dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara NRAMP1 dan tuberkulosis (Abe TI et al., 2003, Greenwood CM et al., 2000). Beberapa polimorfisme genetik terkait kerentanan telah menjelaskan kerentanan diferensial terhadap TB seperti NRAMP1, reseptor vitamin D (VDR), dan gen terkait reseptor sitokin seperti TNF, IL-12, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, dll (Merza M et al., 2009).

*Mycobacterium Tuberculosis*, agen penyebab tuberkulosis, adalah mikroorganisme intraseluler yang bereplikasi dalam fagosom makrofag inang. MTb bersaing dengan inang untuk memperoleh besi agar dapat bertahan hidup dan tumbuh (Schaible UE et al., 2004). *Natural Resistant Associated Macrophage Protein (NRAMP)* sebagai pengangkut kation proton/divalent, berperan dalam ketersediaan besi dalam fagosom. NRAMP1 adalah protein pengangkut logam yang terlokalisasi di kompartemen endosomal dan lisosom akhir, dan mungkin memainkan peran penting untuk mentransfer besi diferrik melintasi membran fagosom (Merza M et al., 2009)

Gen NRAMP1 diekspresikan tidak hanya di makrofag, juga pada sel darah, yang dikenal sebagai sel mononuklear darah perifer (PBMC). Gen ini mengkode protein yang berfungsi sebagai saluran untuk ion divalen termasuk ion Fe ++. Kekurangan Ion Fe++ dapat menghambat pertumbuhan dan akhirnya membunuh MTb. Jika mutasi terjadi pada gen NRAMP1 sehingga tidak menghasilkan protein NRAMP1, akan menyebabkan penurunan ekspresi protein NRAMP1, maka penghambatan pertumbuhan MTb akan hilang atau berkurang, sehingga kuman akan berkembang biak dengan bebas (Blackwell et al., 2001).

Sebelas varian polimorfisme gen NRAMP1 diidentifikasi dalam lokus gen sebagai single nucleotide polymorphism (SNP) di wilayah tertentu, empat di antaranya ditemukan memiliki hubungan genetik yang signifikan dengan infeksi

tuberkulosis aktif termasuk; 3'UTR, D543N, promotor 5' (GT)<sub>n</sub> dan INT4 (Li X et al., 2011, Gao PS, 2000).

Studi tentang polimorfisme NRAMP1 pertama kali di Gambia Afrika, yang telah melaporkan bahwa polimorfisme pada gen NRAMP1 yaitu INT4, D543N dan 3' UTR, dapat mengakibatkan risiko yang lebih tinggi untuk menderita TB (Bellamy et al., 1998). Sejak saat itu, studi tentang kerentanan TB cenderung memiliki hubungan dengan polimorfisme NRAMP1, dilaporkan dalam populasi yang berbeda di benua lain, seperti di Jepang (promotor 5' (GT)<sub>n</sub>) (Gao PS et al., 2000), Chinese Kazakh (Wu fang et al., 2013), Cina (Liu W, 2004; Zhang W, 2005), Amerika Serikat (Ma X, 2002), Kanada (Larcombe L, 2015), Sudan (INT4) (Sara GG et al., 2021), India (3'UTR) (Medapati RV et al., 2017) dan Thailand (Vajbesya et al., 2007). Namun, hasil yang bertentangan juga terjadi di bagian lain dunia. Perbedaan ini mungkin menunjukkan bahwa spesifisitas etnis berkontribusi terhadap kerentanan terhadap TB (Delgado, 2002).

Beberapa penelitian tentang hubungan gen NRAMP1 dan tuberkulosis telah dilakukan di Indonesia. NRAMP1 tampaknya tidak terkait dengan kerentanan TB di Jakarta dan Bandung, dimana polimorfisme NRAMP1 tidak berhubungan dengan kerentanan terjadinya TB dan severitas untuk terjadi anemia pada penderita TB (Sahiratmadja E et al., 2007). Hasil yang sama terlihat pada populasi di Sulawesi Selatan dimana tidak ditemukan hubungan dengan 3 varian polimorfisme pada 58 penderita TB di Sulawesi selatan (Hatta et al., 2010). Tetapi hasil yang berbeda ditemukan di Kupang (Pakasi TA et al., 2012) dan di Surabaya (Anggaraini R et al, 2010) dimana polimorfisme D543N NRAMP1 memperlihatkan adanya hubungan dengan kerentanan TB. Hasil penelitian yang berbeda diantara Jawa Barat, Sulawesi Selatan, Kupang dan Surabaya, membuktikan kekhususan etnis mungkin berkontribusi terhadap kerentanan.

Li HT et al (2006) dan Li XW et al (2011) akhirnya dalam penelitian meta analisisnya mengatakan bahwa adanya hubungan antara polimorfisme NRAMP1 dan kerentanan tuberkulosis dan memainkan peran penting dalam pertahanan pejamu terhadap perkembangan tuberkulosis.

Selain itu NRAMP1 juga dikaitkan dengan tingkat keparahan TB Paru dan TB ekstraparu. Terdapat hubungan pengaruh gen NRAMP1 pada kejadian pleuritis TB, TB-MDR dan tingkat keparahan TB dan HIV (McDermid, 2006). Penelitian lebih lanjut

menunjukkan bahwa polimorfisme D543N dan 3'UTR gen NRAMP1 tidak berhubungan dengan TB extra paru yaitu spondylitis TB pada populasi Jawa Barat tetapi NRAMP1 diduga dapat menjadi proteksi terhadap severitas spondylitis TB (Tiksnadi B et al., 2013). Runstadler (2004) menyatakan bahwa NRAMP1 mempunyai hubungan yang kuat dengan kejadian *Juvenile Idiopathic Arthritis* pada populasi *Finnish*. Hal yang menarik terjadi pada populasi *Chinese Han* dimana oleh Wang Jun (2016) menyatakan tidak terlihat ada hubungan antara polimorfisme gen NRAMP1 rs17235409 dengan kejadian spinal TB (Wang Jun et al., 2016), tetapi di tahun 2022, Tao Li et al menyatakan bahwa terdapat hubungan gen NRAMP1 rs17235409 dengan TB pada populasi *Southern Han Chinese*.

Penelitian yang melihat hubungan polimorfisme NRAMP1 dengan TB Paru telah banyak tetapi penelitian extra paru khususnya TB Mata, sepanjang penelusuran kami belum ada penelitian yang melihat hubungan tersebut. Dengan demikian, tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki apakah varian polimorfisme tertentu dari gen NRAMP1 akan dapat dikaitkan dengan kejadian keparahan tuberkulosis paru bersama dengan tuberkulosis okuler atau hanya tuberkulosis mata sendiri saja pada sampel pasien di Makassar.

Pemetaan latar belakang genetik inang dan variasi geografis di Indonesia dapat memberikan pengetahuan tentang bagaimana MTb dapat menginfeksi populasi tertentu. Mempelajari profil genetik inang menggunakan pendekatan molekuler dapat membantu dalam memahami keragaman klinis; dan meningkatkan terapi, vaksinasi, pengendalian infeksi tuberkulosis dengan melakukan modifikasi ekspresi gen dengan *target-specific therapy*.

### **1.1. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana ekspresi gen dan kadar protein NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis Okular.

## **1.2. Tujuan Umum**

Mengetahui ekspresi gen dan kadar protein NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis Okular

## **1.3. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar protein NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis okular
- b. Mengetahui kadar protein NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis (kelompok kontrol)
- c. Mengetahui ekspresi gen NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis okular
- d. Mengetahui ekspresi gen NRAMP1 pada penderita Tuberkulosis (kelompok kontrol)
- e. Membandingkan kadar protein dan ekspresi gen NRAMP1 pada penderita Tuberculosis okular dan kelompok kontrol

## **1.4. Manfaat Penelitian**

- a. Dapat memberikan gambaran angka kejadian jumlah penderita Tuberkulosis Okuler di Makassar
- b. Dapat memberikan gambaran adanya spektrum manifestasi klinis Tuberkulosis okuler yang dapat bersama dengan Tuberkulosis Paru dan atau Tuberkulosis Ekstra Paru lainnya.
- c. Dapat memberikan gambaran pemetaan genetik inang terhadap kerentanan terjadinya Tuberkulosis okuler di Makassar yang akan dapat berguna dalam pencegahan/ vaksinasi dan pengobatan dengan melakukan modifikasi ekspresi gen dengan *target- specific therapy*.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis

##### 2.1.1. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit granulomatosa kronik dengan stadium laten unik yang disebabkan oleh basil tahan asam *Mycobacterium tuberculosis*. Paru-paru merupakan area yang terserang pada 75-80% kasus, dengan area extrapulmonal paling sering adalah di limfonodus, pleura, sendi dan tulang. TB menyebar dari satu orang ke orang lainnya melalui inhalasi nukleus *droplet* infeksius pasien dengan TB paru aktif (Floyd K et al., 2018; Goldman L et al., 2020).

*World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2016 akan ada 10,4 juta kasus TB baru (10% pada pasien yang terinfeksi HIV) dengan 1,7 juta kematian (termasuk 374.000 diantara orang-orang terinfeksi HIV) (Goldman L et al., 2020, Daley CL 2019). Lima puluh enam persen kasus TB ditemukan di 5 negara: India, Indonesia, Cina, Filipina, dan Pakistan. Di seluruh dunia, 65% kasus TB terjadi pada pria, dengan puncak prevalensi di usia dewasa muda. Secara global, insidens TB dan tingkat fatalitas kasus telah semakin menurun, akan tetapi penurunan insidens TB perlu ditingkatkan 4 hingga 5% per tahun untuk bisa mencapai *milestone* strategi WHO 2020 dalam mengakhiri TB (Goldman L et al., 2020).

Menurut data Kementerian Kesehatan RI, insiden TB di Indonesia pada tahun 2018 diestimasikan berjumlah 842.000 kasus per tahun, dengan notifikasi kasus TB sebesar 569.899 kasus sehingga masih ada sekitar 32% kasus yang belum ternotifikasi, baik karena belum terjangkau, belum terdeteksi, ataupun tidak dilaporkan.

Selain itu, WHO juga memperkirakan akan ada 23.000 kasus MDR/RR di Indonesia. Pada tahun 2017, kasus TB yang tercatat di program berjumlah 442.000 kasus dengan 8.600 hingga 15.000 kasus di antaranya termasuk dalam MDR/RR

(perkiraan 2,4% dari kasus baru dan 13% dari pasien TB yang diobati sebelumnya), tetapi cakupan kasus yang diobat masih sekitar 27,36%.

### **2.1.2. *Mycobacterium Tuberculosis***

Spesies *Mycobacterium* terdiri dari berbagai organisme dengan perbedaan struktur genom, morfologi, dan tropisme. Genusnya sendiri memiliki lebih dari 170 spesies dan terbagi dalam dua kelompok, yaitu organisme dengan pertumbuhan cepat dan lambat (Alzayer et al., 2022).

TB disebabkan oleh infeksi salah satu dari empat anggota kompleks *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. orygis*, atau *M. bovis*. Organisme ini merupakan basil berbentuk tipis, non-motil, tidak menghasilkan spora dan toksin yang memiliki ukuran panjang 2 hingga 4  $\mu\text{m}$ . Organisme ini juga merupakan bakteri fakultatif aerob dengan pertumbuhan lambat yang dapat hidup di intrasel dalam periode waktu lama (Goldman L et al., 2020). Pertumbuhan biasanya memakan waktu 15 hingga 20 jam, dibandingkan kebanyakan patogen bakteri lainnya yang hanya membutuhkan waktu kurang dari 1 jam dan pertumbuhan di media padat baru akan tampak 3-8 minggu. Bakteri ini cenderung berkembang secara paralel, sehingga menghasilkan karakteristik koloni yang terlihat seperti manik-manik (Bannet JE et al., 2020).

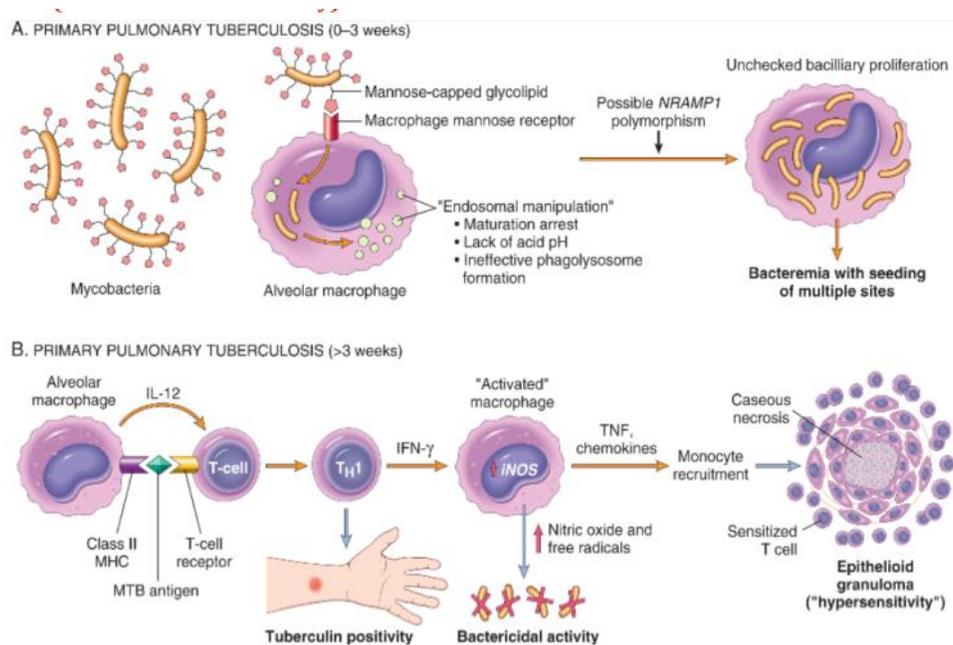
Organisme ini memiliki karakteristik dinding sel unik yang memiliki beberapa lipid seperti asam mikolat, *cord factor*, dan Wax-D. Tingginya kandungan lipid di dalam dinding sel dipertimbangkan berperan dalam kontribusi virulensi dan ketahanan hidup *M. tuberculosis* berikut (Adigun R et al., 2022).

### **2.1.3. Patogenesis Tuberkulosis**

Ketika *Mycobacterium tuberculosis* memasuki alveoli, beberapa makrofag alveolar berhasil memfagositosis dan menghancurkan bakteri yang menyerang. Makrofag alveolar akan mengenali MTb yang diperantarai oleh beberapa reseptor makrofag, termasuk reseptor mannose, yang mengenali suatu zat di dinding *M.tuberculosis*. Makrofag menelannya tetapi tidak dapat membunuh kuman tersebut akibatnya MTb selanjutnya akan berkembang biak dalam makrofag. Jika terdapat

kelainan pada gen NRAMP1 yang bertanggung jawab dalam transport Fe dalam lisosom, maka transport Fe akan terganggu, yang akan membuat MTb akan berproliferasi cepat dan menyebabkan bacteremia.

Sementara itu makrofag akan dapat menjadi APC yang kemudian berjalan menuju kelenjar getah bening lokal dan menyajikan antigen ke sel *T-helper* (CD4). Sel T yang tersensitisasi kemudian akan masuk ke sirkulasi untuk mencari *Mycobacterium tuberculosis*. Ketika sel T menghadapi target antigeniknya, mereka melepaskan beberapa limfokin yang berfungsi menarik makrofag dan mengaktifkannya ketika mereka tiba. Limfokin lain termasuk IL-12 yang akan dilepaskan untuk mengubah sel CD4 menjadi Th1 yang merupakan bentuk hipersensitif yang bertanggung jawab untuk imunitas yang diperantarai sel Limfokin lain termasuk TNF, IFN- $\gamma$  yang membantu dalam transformasi makrofag dan monosit menjadi histiosit epiteloid, suatu agregat histiosit yang membentuk granuloma. Makrofag yang diaktifkan ini membentuk granuloma (dengan bantuan sel Th) akan melawan antigen *Mycobacterium tuberculosis*. Selama tahap ini, serangan makrofag menyebabkan destruksi lokal dan nekrosis jaringan paru. Jaringan yang mengalami nekrosis terlihat seperti keju krim granular dan disebut nekrosis kaseosa. Pusat kaseosa lunak ini dikelilingi oleh makrofag, sel raksasa berinti banyak, fibroblas, dan deposit kolagen dan mungkin juga terkalsifikasi. Terdapat kemungkinan MTb tumbuh lagi setelah bertahun-tahun karena menurunnya imunitas pada resistensi pejamu (Cendrasari J, 2016).



Gambar 1. Patomekanisme Tuberkulosis (Cendrasari J, 2016 )

## 2.2. Tuberkulosis Okular

### 2.2.1 Definisi

TB okular didefinisikan sebagai infeksi *M. tuberculosis* pada bagian apapun dari mata, baik struktur superfisial, intraokular, atau di sekitar mata dengan atau tanpa keterlibatan sistemik (Kumar A et al., 2017). Akan tetapi, TB okular biasanya tidak dihubungkan dengan TB paru, karena hingga 60% pasien TB ekstra paru tidak mengalami TB paru (Shakarchi FI et al., 2015; Alvarez S et al., 1984).

### 2.2.2 Epidemiologi

TB okular selalu dianggap langka, namun insidensinya kian beragam di antara periode waktu, populasi pasien dan geografi. Prevalensi TB sebagai etiologi dari uveitis bervariasi, mulai dari 0,5% di Amerika Serikat, 4% di Republik Cina, 6,31% di Italia, 6,9% di Jepang, 9,86% di India Utara, 10,5% di Saudi Arabia, dan 11,4% di Iraq (Shakarchi FI et al 2015).

Pada pasien dengan HIV insiden TB okular meningkat hingga 2,8 – 11,4%. Studi lain melaporkan jumlah TB okular adalah sekitar 7% – 10,5% dari seluruh pasien

uveitis (Vos AG, 2003). Namun, sampai saat ini, tidak ada data akurat mengenai prevalensi TB okular yang sebenarnya. Hal ini disebabkan oleh karena kriteria diagnostik yang berbeda-beda, penggunaan istilah 'probable' dan 'possible' TB, gejala yang tidak khas, pengambilan sampel yang sulit, dan metode laboratorium dengan sensitifitas atau spesifisitas yang rendah (Ang M, 2017; Gupta V, 2007; Sharma A, 2011).

Tidak ada data pasti mengenai TB okular dan potensi penyebab uveitis lainnya di Indonesia, yang merupakan negara dengan prevalensi tinggi dari semua tiga kategori TB yaitu, TB, TB/HIV, dan TB MDR, dan akan membawa beban penyakit yang tinggi di tahun 2016-2020 menurut WHO (Nora et al 2018).

Namun demikian, TB merupakan penyebab inflamasi intraokular ke dua tersering setelah Toxoplasmosis di Indonesia (8%). Kejadian TB okular pada pasien TB paru dilaporkan berkisar antara 1,4% dan 18%, dengan angka tertinggi ditemukan pada kasus-kasus yang disertai HIV positif. Rentang angka yang jauh ini disebabkan oleh perbedaan penggunaan kriteria diagnostik, yaitu istilah '*probable*' dan '*possible*' TB, tidak khasnya gejala, sulitnya pengambilan sampel, dan rendahnya sensitifitas ataupun spesifisitas metode laboratorium.

### **2.2.3 Patogenesis TB okular**

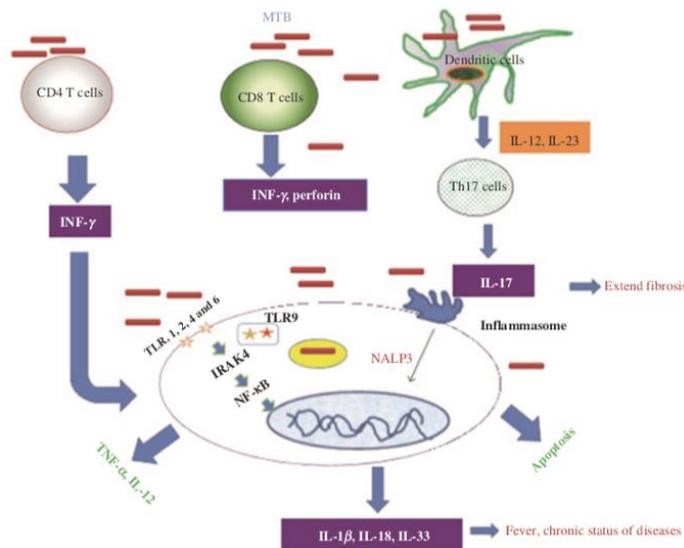
Patogenesis tuberkulosis ekstraparu dapat diperluas ke tuberkulosis okular. Karena tidak adanya atau jarangya isolasi MTb dari sampel okular, peran inflamasi yang dimediasi oleh imun dan inflamasi yang dimediasi bakteri secara langsung masih diperdebatkan. Mekanisme yang terlibat dalam patogenesis meliputi tahap tahap berikut :

1. Penyebaran bakteri dari tempat infeksi primer melalui hematogen
2. Lokalisasi bakteri di jaringan mata
3. Reaktivasi bakteri dan peradangan di jaringan (Gupta V, 2007; Mortaz E, 2012).

MTb masuk ke dalam saluran pernafasan melalui droplet dan sampai di alveolus dimana terdapat makrofag dan dendritik sel. Proses berikutnya adalah fagositosis MTb oleh makrofag dan dendritik sel. Makrofag dan dendritik sel

kemudian mengeluarkan sitokin proinflamatori seperti IL-12 dan IL-18. Proses inflamasi ini memicu datangnya monosit dan memfagositosis kuman yang masih hidup. Di dalam makrofag MTb menghambat pertemuan antara fagosom dan lisosom sehingga makrofag hancur sedangkan MTb bertumbuh. TNF- $\alpha$  terbentuk dan memicu respon hipersensitivitas tipe lambat yang akan menghancurkan makrofag dengan MTb di dalamnya. Sebagai hasilnya, akan terbentuk sentral nekrosis kaseosa yang dikelilingi oleh makrofag aktif, sel T, dan sel imun lainnya.

Pengenalan bakteri dilakukan oleh makrofag dan sel dendritik ke TLR. Makrofag yang teraktivasi melalui TLR menstimulasi produksi IL-12 dan TNF- $\alpha$ . IL-12 menimbulkan respons imun adaptif yang dimediasi sel Th1 sehingga merekrut sel CD4+ lebih jauh dan berperan dalam mengendalikan infeksi. MTb memiliki kemampuan unik untuk menunda inisiasi respons imun adaptif yang dimediasi sel T selama 2-3 minggu dikarenakan kegagalan sel dendritik untuk bermigrasi ke limfonodus regional (Kumar A et al., 2017; Basu S et al., 2015).



Gambar 2. Immunopatogenesis tuberkulosis. MTb menyebabkan aktivasi dari sel T4, T8, sel dendritik dan Th17. Sitokin Th1 dilepaskan oleh sel T. Makrofag diaktivasi oleh  $IFN\gamma$ , IL-12, TNF $\alpha$ , dan juga mengalami apoptosis—strategi perlindungan *host* utama melawan infeksi MTb (Kumar A et al., 2017).

Pertumbuhan awal MTb menghasilkan respons hipersensitivitas tipe lambat yang ditandai dengan pembentukan lesi nekrotik kecil dengan pusat kaseosa padat di daerah yang terinfeksi. Setelah memulai hipersensitivitas tipe lambat dan pembentukan tuberkel, stimulasi makrofag oleh sel CD4+ T<sub>H</sub>1 memungkinkan makrofag untuk membunuh basil di dalam lesi tuberkel. Pertumbuhan bakteri menjadi terbatas, dan jumlah bakteri yang hidup menjadi stasioner (Gupta V, 2007; Mortaz E, 2012)

Jika respon imun tubuh buruk, maka MTb dapat bermultiplikasi dan beberapa akan masuk ke dalam sistem limfatik dan sirkulasi menuju ke organ – organ lain, termasuk mata. Sebaliknya, jika respon imun tubuh baik, maka MTb akan difagosit oleh sel T sebelum dapat bermultiplikasi dan menyebar. Setelah sampai di organ mata, MTb dapat langsung aktif dan menimbulkan gejala klinis, namun dapat juga memasuki fase dorman selama bertahun – tahun dan bisa menjadi aktif kapan saja (Ang M, 2017; Gupta V, 2007; Sharma A, 2011).

Setelah terlokalisasi ke jaringan okular, *M. tuberculosis* dapat tetap laten untuk waktu yang lama tanpa penyakit klinis yang jelas. Organisme ini secara istimewa menginfeksi makrofag dan sel retikuloendotelial lainnya.

Koroid adalah tempat jaringan yang paling didatangi oleh MTB di mata. Lebih lanjut *Retinal Pigment Epithelium* (RPE) adalah sel yang paling cocok di antara berbagai jenis sel okular untuk menampung MTb di dalam mata. Ini memiliki sifat seperti makrofag alveolar seperti fagositosis dan ekspresi TLR (reseptor seperti Toll) dan reseptor komplemen. Meskipun retina dan uvea terlibat oleh peradangan pada panuveitis tuberkulosis, MTb lebih disukai terlokalisasi di RPE. Organisme ini akan tersimpan dalam RPE dan sewaktu waktu akan dapat aktif dan menyebabkan kekambuhan (Basu S, 2015; Gupta V, 2007).

Mekanisme alternatif dianggap terlibat dalam pengembangan OTB, termasuk respon inflamasi langsung terhadap MTb dalam pengaturan infeksi okular lokal, dan reaksi autoimun tidak langsung yang ditimbulkan oleh kehadiran MTb dan antigennya di luar mata. Peran RPE, reservoir untuk *Mycobacterium* di mata, dalam menghasilkan respon patogen non-spesifik terhadap antigen MTb telah diusulkan. Basu et al. (2015) menunjukkan bahwa viabilitas MTb dan faktor virulensi, yaitu MTb RNA dan protein

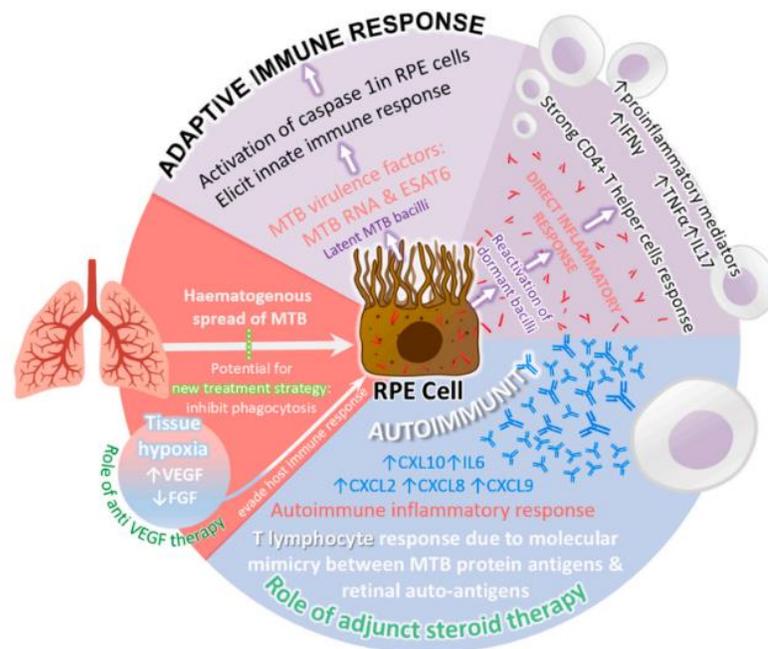
target-6 (ESAT-6) antigenik awal yang disekresikan dapat memperoleh respons imun bawaan melalui aktivasi Caspase-1 yang bergantung pada inflamasi NLRP3 dalam sel RPE, yang pada gilirannya mendorong sekresi sitokin proinflamasi yang mampu mengaktifkan respon adaptif terhadap MTB. Penulis lain menunjukkan peran antigen MTB dalam menginduksi respon imun spesifik limfosit pada OTB. Imunoprofil sel T vit pada pasien dengan OTB menunjukkan respons sel T helper CD4+ yang kuat dengan ekspresi mediator pro-inflamasi yang lebih tinggi, termasuk IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-17, bila dibandingkan dengan tanpa peradangan terkait TB. Kurang atau tidak terdeteksinya respon sitokin ditemukan dalam sampel darah perifer yang sesuai dari pasien yang sama, menunjukkan respon inflamasi spesifik lokal yang terbatas pada tempat infeksi dan peran langsung MTb dalam patogenesis penyakit mata. Di PTB, sel T spesifik MTb yang bersirkulasi telah dipelajari dengan baik, dan telah ditunjukkan bahwa fenotipe tertentu dari sel-sel ini dapat membedakan antara keadaan penyakit aktif dan laten.

Secara khusus, telah ditemukan bahwa proliferasi sel terkait penanda Ki-67, dan penanda aktivasi CD38 dan HLA-DR diregulasi di PTB aktif, dan ekspresi penanda ini dapat digunakan untuk membedakan dengan jelas TB aktif dari TB laten. Ekspresi penanda ini menurun dengan ATT, dan dengan demikian dapat memprediksi keberhasilan pengobatan. Kami baru-baru ini menyelidiki fenotipe sel T CD4 spesifik MTb pada pasien yang dicurigai TB Uveitis dan menemukan bahwa ekspresi penanda aktivasi CD38 dan HLA-DR secara signifikan lebih tinggi pada individu yang merespons ATT dibandingkan dengan mereka yang tidak. Meskipun tidak diketahui apakah tipe feno yang 'diaktifkan' ini sama dengan di mata, telah ditunjukkan bahwa sel T CD4 pada tempat aktif infeksi MTb juga memiliki ekspresi CD38 dan HLA-DR yang tinggi, yang menunjukkan bahwa sel-sel ini mungkin memiliki peran fisiologis dalam penyakit .

Selain sel T yang reaktif terhadap antigen MTb seperti ESAT-6, sel T yang autoreaktif terhadap antigen retina telah diisolasi dari sampel mata. Limfosit autoreaktif tampaknya resisten terhadap kematian sel yang diinduksi aktivasi, karena penurunan ekspresi penanda apoptosis dan peningkatan fosforilasi protein anti-apoptosis, mungkin menunjukkan peran dalam memperpanjang peradangan mata. Penulis mendemonstrasikan proliferasi limfosit T dan sekresi mediator inflamasi

sebagai respons terhadap PPD dan antigen retina multipel, menemukan kesamaan antara protein MTb dan autoantigen retina. Keterlibatan okular telah dilaporkan setelah pemberian bacillus Calmette-Guerin (BCG), dan kesamaan antara urutan protein retina dan protein BCG telah ditunjukkan, mendukung mimikri molekuler . Namun, Basu et al. (2015) baru-baru ini melaporkan kasus uveitis anterior yang diinduksi BCG di mana PCR berair positif untuk *Mycobacterium bovis* dan analisis sel T CD4 perifer tidak menunjukkan sitokin proinflamasi yang secara spesifik responsif terhadap ESAT-6 atau autoantigen retina. Ang dkk. menemukan profil sitokin dalam air pasien OTB yang ditandai dengan peningkatan CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dan IL-6, lebih konsisten dengan reaksi inflamasi okular terkait autoimun, daripada infeksi MTb okular aktif

Sharma (2013) mempelajari peran sel T regulator, subpopulasi limfosit T penting dalam menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh dengan memodulasi proliferasi sel T helper pro-inflamasi. Para penulis menunjukkan frekuensi rendah sel T regulator perifer pada pasien dengan OTB, ditandai dengan ekspresi molekul efektor yang lebih rendah seperti TGF- $\beta$  dan IL-2R $\alpha$ , dan dengan demikian dengan berkurangnya fungsionalitas. Kesimpulannya, meskipun mekanisme langsung mikobakteri berperan dalam patogenesis OTB, semua hasil di atas menunjukkan bahwa reaksi limfosit T autoimun karena mimikri molekuler antara MTB dan antigen retina dapat terlibat dalam patogenesis OTB. Temuan ini berkontribusi pada pemahaman baru tentang mekanisme patogen, menyoroti peran autoimunitas dalam memunculkan dan memperpanjang peradangan mata dalam konteks penyakit paucibacillary (Agrawal, 2021).



Gambar 3. Ilustrasi animasi untuk peran autoimunitas dengan sel epitel pigmen retina (RPE) di pusat patogenesis TB Okular (MTB – mikobakteri; VEGF – faktor pertumbuhan endotel vascular). (Agrawal 2021)

## 2.2.4. Klasifikasi

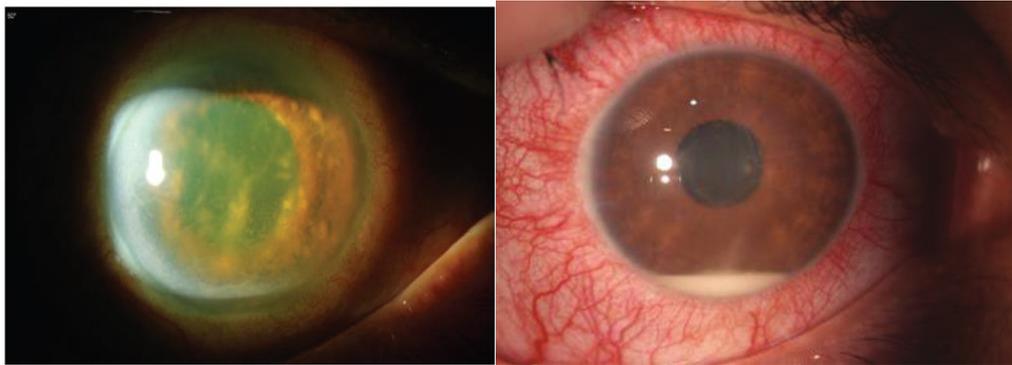
### Klasifikasi Anatomis

TB okular dapat dibedakan menjadi TB intraokular dan TB ekstraokular. TB intraocular melibatkan struktur bola mata seperti traktus uvea. Traktus uvea adalah lapisan pigmen bola mata yang terletak di antara sklera dan retina dan mengandung banyak pembuluh darah. Traktus uvea terdiri dari tiga bagian yaitu iris, korpus siliaris, dan koroid. Jika terjadi peradangan di traktus uvea, pada kasus ini yang disebabkan oleh kuman MTb, hal ini dinamakan uveitis TB. Berdasarkan lokasi anatomis terjadinya peradangan, uveitis dapat dibedakan menjadi uveitis anterior dimana peradangan terjadi di bilik depan mata dan iris, uveitis intermediate dimana peradangan terjadi di korpus siliaris dan vitreus, uveitis posterior dimana peradangan terjadi di retina dan koroid, dan panuveitis dimana peradangan terjadi di seluruh bagian tractus uvea. TB ekstraokular melibatkan struktur di sekitar bola mata, seperti jaringan lunak orbita, konjungtiva, glandula lakrimalis, kornea, dan sklera (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015).

**TB Intra Okular** (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015) :

**a) Uveitis anterior**

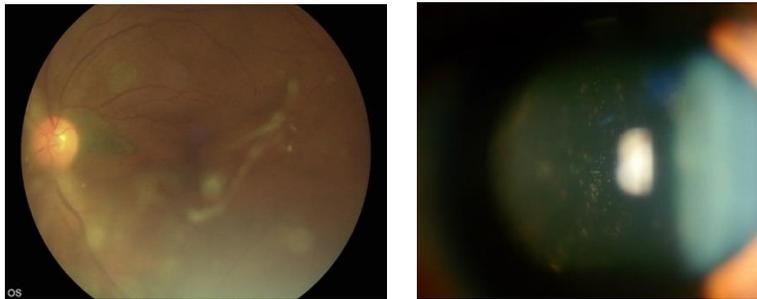
Pasien dengan uveitis anterior datang dengan keluhan mata merah, buram, nyeri, fotofobia, dan dapat terjadi unilateral atau bilateral. Pada pemeriksaan, ditemukan keratik presipitat granulosomatosus, sel di bilik depan mata, iris granuloma, sinekia posterior luas, nodul berwarna abu-abu hingga kuning, yang terkadang disertai oleh hipopion.



Gambar 4. Uveitis anterior dengan gambaran cell flare, hipopion dan fibrin pada bilik mata depan (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015)

**b) Uveitis intermediate**

Berbeda dengan uveitis anterior yang menimbulkan gejala mata akut, pasien dengan uveitis intermediate datang dengan keluhan mata buram dan floater. Seperti telah disebutkan sebelumnya, jika peradangan terjadi di korpus siliaris posterior maka dinamakan siklitis posterior dan jika terjadi di vitreus maka dinamakan vitritis. Pada pemeriksaan, kita dapat menemukan sel radang dan kekeruhan di vitreus.

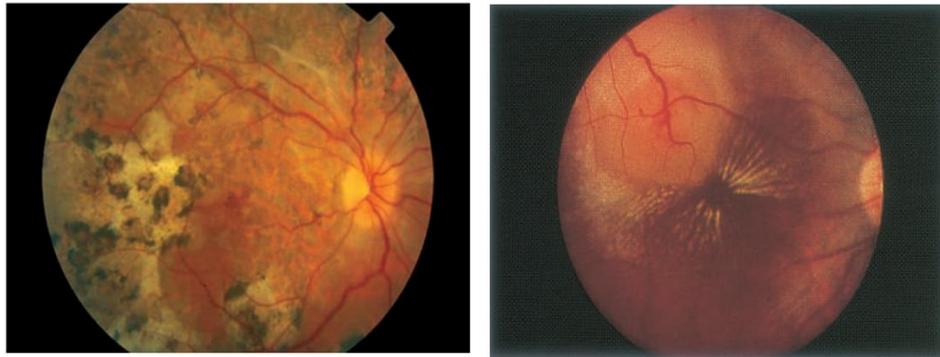


Gambar 5. Uveitis intermediate, dengan gambaran vitreus Snowball  
(Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015)

**c) Uveitis posterior dan panuveitis**

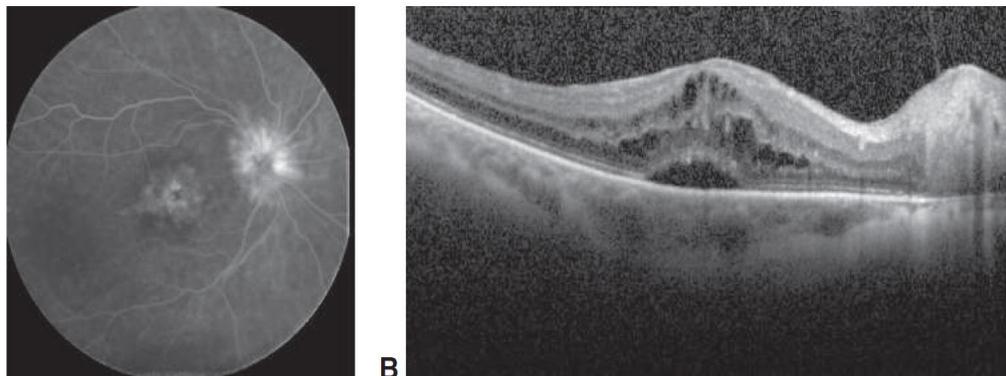
Koroid sebagai struktur dari bola mata yang terdiri dari banyak pembuluh darah sehingga penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) secara hematogen dapat terjadi di sana. Apabila hal ini terjadi, maka MTB dapat menyebabkan peradangan di koroid yang disebut uveitis TB posterior.

Tuberkel koroid mungkin menjadi salah satu tanda awal penyakit dan lebih sering diamati pada penderita dengan *immunocompromised*. Pada *fluorescein angiografi* (FA) lesi koroid aktif menunjukkan hipohiperfluoresensi dini dengan kebocoran yang terlambat, dan lesi sikatrikal menunjukkan fluoresensi yang diblokir lebih awal dengan pewarnaan yang terlambat. Angiografi ICG mengungkapkan hipofluoresensi tahap awal dan akhir sesuai dengan lesi koroid, yang sering lebih banyak daripada yang terlihat pada FA atau pemeriksaan klinis. Manifestasi lainnya termasuk multifokal koroiditis, sering dengan pola serpiginoïd (koroiditis serpiginoïd multifokal, juga disebut koroiditis seperti serpiginoïda. Pada pasien dengan HIV/AIDS, tuberkulosis koroiditis dapat berkembang meskipun terapi antituberkulosis efektif (Sen HN, 2019).

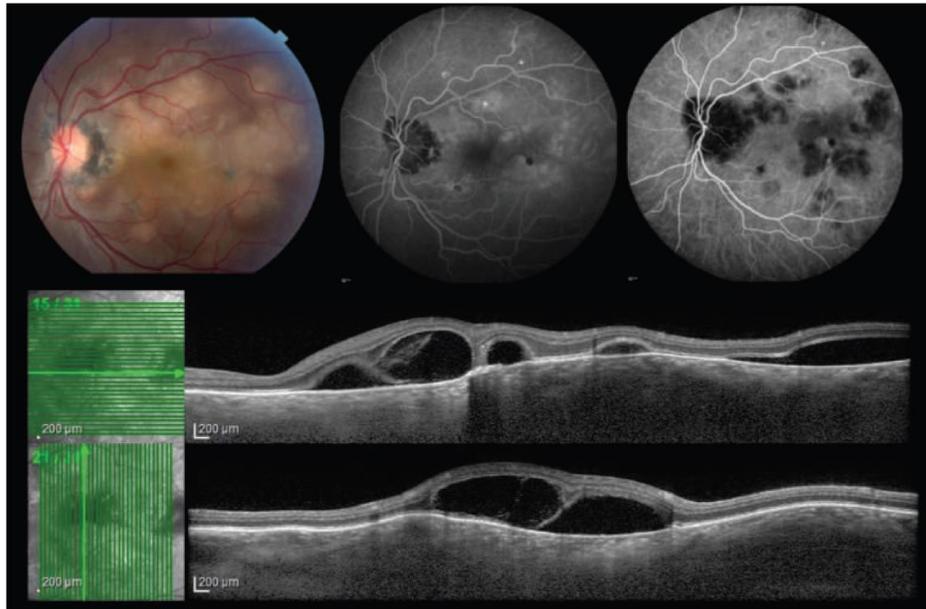


Gambar 6. Gambar foto fundus dari koroiditis dan koroid tuberkulum dengan gambaran tuberkuloma (Sen HN, 2019).

Koroiditis diseminata adalah presentasi yang paling umum dan ditandai dengan multipel lesi dalam, diskrit, kekuningan antara diameter dan penomoran 0,5 mm dan 3,0 mm dari 5 hingga beberapa ratus. Lesi ini atau tuberkel terletak terutama di kutub posterior dan dapat disertai dengan edema diskus, serabut saraf perdarahan lapisan, dan berbagai tingkat vitritis dan uveitis anterior granulomatosa atau mungkin hadir sebagai massa koroid tunggal, fokal, besar, tinggi (tuberkuloma) yang bervariasi dalam ukuran dari 4 mm hingga 14 mm dan dapat disertai dengan neurosensorik detasemen retina dan pembentukan macular star (Read R, 2016 dan Bansal R, 2010).



Gambar 7. Gambaran uveitis tuberkulosis kronis. A. Pewarnaan fluorescein angiogram tuberkulosis kronis uveitis dengan edema diskus, periphlebitis, dan edema makula. B. Koherensi optik domain spektral tomografi mengkonfirmasi edema makula (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015)



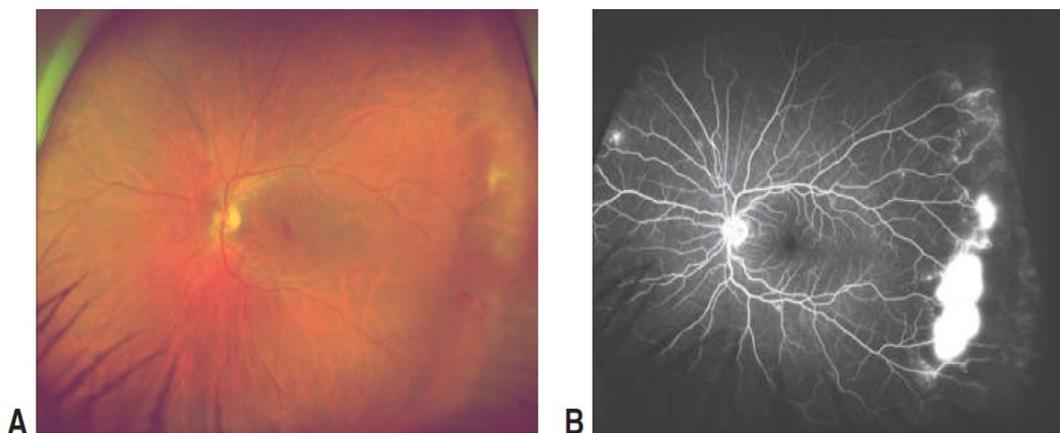
Gambar 8. Koroiditis multifokal tuberkulosis dengan ablasio retina serosa. Gambaran fotografi fundus menunjukkan beberapa kantong cairan subretina di atas tuberkel koroid (kiri atas). Fluorescein angiografi mengungkapkan kebocoran multifokal (tengah atas), dan angiografi hijau indocyanine menggambarkan hypocyanescence (kanan atas), mungkin sesuai dengan area inflamasi koroid infiltrasi. Nodul koroid (tuberkel) diungkapkan oleh optik domain spektral tomografi koherensi (bawah) (Sen HN, 2019).

#### d) Retinitis dan vaskulitis retina

TB intraokular dapat mengenai retina dan pembuluh darah retina yang masing-masing disebut sebagai retinitis dan vaskulitis retina. Jika peradangan melibatkan pembuluh darah retina, biasanya berkaitan dengan penyakit sistemik. Pada pemeriksaan, kita dapat menemukan akumulasi benda berwarna keputihan mengelilingi arteri atau vena retina yang dinamakan periphlebitis dan merupakan karakteristik dari vaskulitis TB. Selain periphlebitis, kita juga akan menjumpai satu atau lebih tanda seperti vitritis, perdarahan retina, neovaskularisasi, dan neuroretinitis.

Keterlibatan retina pada TB biasanya terjadi sekunder akibat perluasan penyakit koroid atau respon imunologis terhadap mikobakteri dan harus dibedakan dari penyakit Eales, perivaskulitis retina perifer yang muncul pada pria muda sehat lainnya berusia 20-40 tahun dengan perdarahan retina dan vitreus unilateral yang berulang dan selanjutnya keterlibatan kedua mata. Penyakit ini mungkin terkait,

setidaknya sebagian, dengan beberapa derajat hipersensitivitas tuberkulin. Menariknya beberapa penelitian menggunakan tes berbasis PCR telah mendeteksi DNA MTB dari membran aquos, vitreous, dan epiretina beberapa pasien dengan penyakit Eales. Periphlebitis umumnya diamati dalam pengaturan ini dan dapat disertai dengan oklusi vena, nonperfusi perifer, neovaskularisasi, dan akhirnya berkembang menjadi ablasi retina traksi dalam beberapa kasus. Temuan segmen posterior TB lainnya termasuk abses subretina, CNV, neuritis optik, dan panoftalmitis (Sen HN, 2019).



Gambar 9. Penyakit Eales. A. Foto fundus menunjukkan sudut lebar penyakit Eales. B. Angiografi menunjukkan nonperfusi retina perifer dan neovaskularisasi (Sen HN, 2019)

#### **e) Neuroretinitis dan neuropati optik**

Kuman MTB menyerang saraf mata dengan cara menginfeksi langsung, penyebaran dari koroid, penyebaran melalui hematogen dari paru-paru atau fokus infeksi primer lainnya, atau reaksi hipersensitivitas terhadap kuman MTb. Pada pemeriksaan, kita dapat menjumpai manifestasi seperti tuberkel nervus optikus, papillitis, papilledema, neuritis optikus, neuritis retrobulbar, dan neuroretinitis. Neuroretinitis ditandai dengan edema diskus optikus. (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015)

#### **f) Endoftalmitis dan panoftalmitis**

Uveitis anterior, intermediate, dan posterior jika tidak diobati dengan OAT yang adekuat dapat berlanjut menjadi endoftalmitis dan panoftalmitis. Pada kasus endoftalmitis, kita dapat menemukan kekeruhan di kavitas vitreus. Pada kasus panoftalmitis, kita dapat menemukan tanda-tanda endoftalmitis disertai dengan keterlibatan sklera dan sebagai akibatnya dapat menyebabkan perforasi mata. (Gupta V, 2009 dan Gupta A, 2015)

#### **TB ekstraokular (Neuhouser, 2022)**

**Orbita:** Keterlibatan orbit paling sering terjadi pada anak-anak. Pasien mungkin datang dengan proptosis, pembengkakan kelopak mata, pembengkakan periorbital intermiten, sakit kepala, epistaksis, penurunan penglihatan, kelainan bidang visual, kemosis, pupil Marcus Gunn, epifora, dan peningkatan resistensi orbital terhadap retropulsi.

**Kelopak mata:** Keterlibatan kelopak mata juga paling sering terjadi pada anak-anak. TB kelopak mata dapat muncul sebagai lupus vulgaris dengan nodul “apple-jelly” berwarna coklat kemerahan. Hal ini juga dapat muncul sebagai abses kelopak mata, blepharitis kronis, atau kalazion atipikal.

**Kelenjar lakrimal:** Keterlibatan TB muncul sebagai dakrioadenitis simtomatik, tidak dapat dibedakan dari infeksi bakteri lainnya.

**Konjungtiva:** Konjungtivitis tuberkulosis primer adalah penyakit kronis yang akhirnya menyebabkan jaringan parut. Pasien datang dengan mata merah, tidak nyaman, dan keluarnya cairan mukopurulen dengan limfadenopati regional.

**Kornea:** Dapat muncul sebagai keratokonjungtivitis fliktenular (nodul inflamasi pada limbus) atau keratitis interstisial. Phlyctenule diyakini sebagai reaksi hipersensitivitas terhadap antigen TB, dan dapat mengikis epitel dan membuat fotofobia, kemerahan, dan robek. Keratitis interstisial tuberkulosis muncul sebagai infiltrat stroma perifer sektoral unilateral dengan vaskularisasi.

**Sklera:** Skleritis tuberkulosis menantang untuk didiagnosis di luar konteks TB sistemik aktif. Skleritis biasanya kronis, tidak menanggapi pengobatan anti-inflamasi, dapat nekrosis, dan biasanya muncul di anterior; keterlibatan sklera posterior jarang terjadi.



Gambar 10. Gambaran nodul "apple-jelly" (Sen HN, 2019)

### **Klasifikasi Diagnosis**

Selain dibedakan berdasarkan lokasi anatomis terjadinya peradangan, TB okular dapat dibedakan berdasarkan kriteria diagnosis. Dari tabel dibawah ini, jika terdapat satu atau lebih tanda -tanda klinis dari A ditambah dengan salah satu hasil tes positif dari B disebut confirmed TB intraokular. Jika terdapat satu atau lebih tanda - tanda klinis dari A ditambah dengan salah satu hasil tes positif dari C atau perbaikan dengan OAT seperti tertulis di D maka disebut presumed TB intraocular (Agrawal, 2016).

Tabel 2.1. Kriteria diagnosis TB intraokular

No	Keterangan
A	<p><u>Tanda-tanda Klinis</u></p> <p>a. Terdapat reaksi sel di bilik depan mata dan atau vitreous dengan atau tanpa sinekia posterior</p> <p>b. Tampak bola salju opasitas pada vitreous inferior</p> <p>c. Perselubungan perivaskular oleh eksudat inflamasi</p> <p>d. Granuloma koroid tunggal atau multifocal dengan atau tanpa eksudatif ablasi retina</p> <p>e. Granuloma diskus optikus dengan atau tanpa neuroretinitis</p> <p>f. Abses subretina</p>
B	<p><u>Pemeriksaan penunjang lokal</u></p> <p>a. Ditemukan BTA atau kultur <i>M. tuberculosis</i> dari cairan okular</p> <p>b. PCR positif untuk <i>M. tuberculosis</i> dari cairan okular</p>
C	<p><u>Pemeriksaan penunjang sistemik</u></p> <p>a. Tes Mantoux positif</p> <p>b. X-ray thorax menggambarkan lesi aktif atau non-aktif TB</p> <p>c. Terdapat bukti TB ekstra paru yang didiagnosis dengan adanya granuloma TB/BTA/kultur <i>M. tuberculosis</i></p>
D	<p><u>Tes terapeutik</u></p> <p>Respon positif terhadap OAT selama 4 sampai 6 minggu</p>

Selain kriteria diagnosis diatas, terdapat kriteria diagnosis lainnya yang lebih mudah digunakan adalah dengan membagi TB intraokular menjadi tiga kelompok, yaitu *confirmed, probable, dan possible* TB intraocular (Gupta A, 2015).

Tabel 2.2. Kriteria diagnosis TB intraocular berdasarkan confirmed, probable, dan possible TB intraocular. (Gupta A, 2015).

No	Keterangan
A	<p><u>Confirmed TB intraokular :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terdapat satu atau lebih tanda klinis TB intraokular</li> <li>2. Konfirmasi mikrobiologi M. tuberculosis dari cairan/jaringan okular</li> </ol>
B	<p><u>Probable TB intraokular :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terdapat satu atau lebih tanda klinis TB intraokular (dan eksklusi penyebab lain)</li> <li>2. X-ray thorax menggambarkan lesi TB atau bukti klinis TB ekstraokular atau konfirmasi mikrobiologi dari sputum atau organ – organ ekstraokular</li> <li>3. Salah satu dari :               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Terdapat riwayat terpapar TB dalam 24 bulan terakhir</li> <li>b. Bukti imunologis (Tes Mantoux / IGRA / PCR) yang positif menunjukkan infeksi TB</li> </ol> </li> </ol>
C	<p><u>Possible TB intraokular :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terdapat satu atau lebih tanda klinis TB intraokular (dan eksklusi penyebab lain)</li> <li>2. X-ray thorax tidak konsisten dengan infeksi TB dan tidak ada bukti klinis TB ekstraokular</li> <li>3. Salah satu dari :               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Terdapat riwayat terpapar TB dalam 24 bulan terakhir</li> <li>b. Bukti imunologis (Tes Mantoux / IGRA / PCR) yang positif menunjukkan infeksi TB</li> </ol> </li> </ol> <p>ATAU</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terdapat satu atau lebih tanda klinis TB intraokular (dan eksklusi penyebab lain)</li> <li>2. X-ray thorax konsisten dengan infeksi TB atau bukti klinis TB ekstraokular tetapi tidak terdapat riwayat terpapar TB dalam 24 bulan terakhir dan tidak terdapat bukti imunologis (Tes Mantoux / IGRA / PCR) yang positif menunjukkan infeksi TB</li> </ol>

## 2.2.5. Penegakan diagnosis

### Anamnesis

Beberapa hal yang perlu ditanyakan kepada pasien adalah :

Keluhan utama, onset, mata kanan atau kiri, durasi, keluhan tambahan, keluhan khas TB paru (batuk lama berdahak, demam subfebris, keringat malam hari, penurunan berat badan), Riwayat kontak dengan penderita TB, riwayat TB dan pengobatan TB sebelumnya, riwayat infeksi, riwayat konsumsi obat – obatan, gejala matam buram, floater, fotofobia.

### Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik mata dapat ditemukan tanda-tanda sebagai berikut :

- sel di bilik depan mata atau vitreous
- Sinekia posterior yang luas
- Perivasculitis retina dengan atau tanpa koroiditis
- Koroiditis serpiginoïd multifokal
- Tuberkuloma koroid (tunggal atau multifokal)
- Granuloma diskus optikus
- Neuropati optik

### Pemeriksaan penunjang

- X-ray thorax : pemeriksaan x-ray thorax perlu dilakukan untuk melihat lesi TB pada paru paru sebagai organ yang paling sering terkena TB. Pemeriksaan ini dapat dilakukan walaupun dilaporkan bahwa hasil x-ray normal pada 70% pasien (Ang M, 2017).
- *Polymerase Chain Reaction* (PCR) : pemeriksaan PCR menggunakan cairan akuos dapat mendeteksi MTb dengan sensitivitas 77,77% dan spesifisitas 100% (Sharma K, 2013).
- Kultur : TB intraokular adalah penyakit paucibacillary dan hampir tidak mungkin untuk berhasil mendapatkan sampel dari cairan atau jaringan intraokular. Sebagai hasilnya, kultur sangat jarang dapat menunjukkan MTB (Gupta A, 2015).

- Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) seperti QuantiFERON-TB gold test : sensitivitas dan spesifisitas mencapai 58% dan 77% dalam mendiagnosis TB paru aktif dan 82% dan 76% dalam mendiagnosis TB intraokular. IGRA tidak dapat membedakan infeksi TB aktif dan TB laten dan sering menimbulkan hasil positif palsu (Babu K, 2019).
- Tes Mantoux : hasil positif didefinisikan sebagai diameter indurasi lebih dari 10 mm pada pasien tanpa HIV dan lebih dari 5 mm pada pasien HIV dengan sensitivitas 71% dan spesifisitas 66%. Tes Mantoux tidak dapat membedakan infeksi TB aktif dan TB laten. Pada beberapa negara berkembang, tes ini masih rutin dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan penunjang untuk TB (Gupta A, 2015; American Thoracic Society, 2000).

#### **2.2.6. Tatalaksana**

##### **Lokal**

Pemberian obat topikal dapat diberikan steroid topikal dan sikloplegik untuk pengobatan pada uveitis dan ekstra okuler disease (Oluyeye T, 2013).

##### **Obat Anti Tuberkulosis**

Seluruh pasien TB okular (baik intraocular maupun ekstraokular) perlu untuk dikonsultasikan dengan spesialis penyakit infeksi/Spesialis Paru/Internis sebelum memutuskan regimen terapi (Sitompul R, 2015 dan Gupta A, 2005). Pengobatan untuk TB okular hamper sama dengan pengobatan pada TB ekstraparu yaitu dengan menggunakan obat OAT dengan rentang waktu tertentu. Penelitian membuktikan penggunaan OAT selama 9 bulan menurunkan angka rekurensi uveitis TB sebanyak 11 kali (Ang M, 2012). Penelitian lainnya juga menyebutkan penggunaan OAT menurunkan angka rekurensi uveitis TB sebanyak 2 kali (Bansal R, 2008).

Hingga saat ini, belum terdapat konsensus untuk pengobatan TB okular. Pada studi terbaru melaporkan penggunaan sedikitnya satu dan sebanyak-banyaknya 4 macam OAT dengan rentang pengobatan mulai dari 6 bulan sampai 18 bulan. Pengobatan kombinasi yang terdiri dari pyrazinamid, etambutol, isoniazid dan rifampin sangat dianjurkan. Dua macam OAT dihentikan setelah 2-3 bulan, dan pengobatan

dilanjutkan selama 9-12 bulan kedepan dengan menggunakan isoniazid dan rifampin. Pada penelitian Gupta et al, pada 150 pasien dengan TB ocular mendapat terapi OAT antara 6 sampai 15 bulan, didapatkan sekitar 95% dari pasien didapatkan respon terhadap pengobatan dengan terjadinya resolusi pada peradangan intraokular. Pada studi OAT, perbaikan terjadi diantara 2 minggu sampai 3 bulan. Pada pasien yang merespon dalam 2 bulan mungkin akan bermanfaat pada terapi OAT selama 6 bulan. Sedangkan pada pasien yang tidak ada respon pada 2-3 bulan pertama, perlu dipertimbangkan pemberian terapi lini kedua atau mengganti terapi melalui pertimbangan status Kesehatan keseluruhan pasien dan konsultasi dengan spesialis penyakit infeksi (Gupta A, 2005).

Terapi antituberkular sistemik jelas diindikasikan untuk pasien dengan uveitis yang tes hasilnya TB-nya positif dengan radiografi dada yang tampak abnormal sugestif tuberkulosis atau orang dengan kultur mikobakteri positif atau PCR positif *M. tuberculosis*.

Pengobatan memerlukan tahap 2 bulan awal isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol diberikan setiap hari, diikuti oleh fase lanjutan 4-7 bulan dengan 2 obat (Dalvin AL, 2016; Sen HN, 2019).

Keadaan menjadi sulit untuk pasien dengan gambaran uveitis TB tetapi gambaran normal radiografi dada, dan hasil tes mantoux TB positif. Dalam situasi ini, diagnosis TB ekstraparu dapat ditegakkan dan pengobatan TB sistemik dapat dimulai, terutama dalam kasus dengan uveitis yang tidak responsif dengan terapi medis biasa apalagi terdapat temuan lain yang mendukung diagnosis, seperti ada riwayat kontak dgn penderita TB dan hasil tes mantoux positif.

### **Kortikosteroid**

Kortikosteroid topikal dan bahkan sistemik dapat digunakan pada hubungannya dengan terapi antimikroba untuk mengobati komponen inflamasi penyakit. Pemberian steroid pada tuberkulosis okular direkomendasikan, namun hingga saat ini belum ada data dari clinical trial mengenai terapi tersebut. Pemberian steroid sistemik direkomendasikan pada kondisi inflamasi okular yang persisten dan vaskulitis retina. Pada sebuah literatur disebutkan bahwa pemberian terapi steroid bersama dengan OAT menunjukkan hasil luaran yang lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian

OAT semata. Prednison oral dapat diberikan dengan tujuan mengontrol reaksi inflamasi dan mengurangi edema makula selama 4-6 minggu.

Pemberian steroid mulai diturunkan perlahan setelah 6 minggu. Pemberian terapi steroid dapat ditunda untuk melihat respon penderita terhadap OAT, akan tetapi keputusan ini harus berdasarkan penilaian risiko kehilangan penglihatan. Pemberian steroid tunggal tanpa OAT harus dihindari karena dapat menyebabkan multiplikasi kuman basili yang dapat menyebabkan panoftalmitis atau dapat memunculkan kembali TB sistemik akibat dari aktivasi infeksi (Shakarchi FI, 2015).

### **Imunosupresan**

Pengobatan utama TB okular adalah OAT dan sistemik steroid. Pada beberapa kasus, seperti serpiginous-like choroiditis, pengobatan maksimal dengan OAT dan sistemik steroid tetap menunjukkan inflamasi yang menetap atau bahkan memburuk dan sering kambuh. Oleh sebab itu, kita dapat menambahkan imunosupresan, seperti Azatioprin dengan dosis awal 1 mg/kgBB/hari (maksimal 2,5 – 4 mg/kgBB/hari) dalam dosis tunggal atau terbagi dua. Dalam pemberian Azatioprin, kita perlu memperhatikan efek samping dari Azatioprin yaitu supresi sumsum tulang, gangguan gastrointestinal, dan hepatotoksik, sehingga kita perlu memeriksakan darah lengkap dan hitung trombosit setiap 4 minggu dan fungsi hati setiap 12 minggu. Kita harus menghentikan pemberian Azatioprin jika total sel darah putih kurang dari 3.500 sel/mm<sup>3</sup>, trombosit kurang dari 100.000 sel/mm<sup>3</sup>, atau enzim hati lebih dari 5 kali jumlah normal (Babu K, 2013 dan Bansal R, 2010).

### **Fluoroquinolones (Moxifloxacin)**

Fluoroquinolones menargetkan DNA girase dan DNA topoisomerase di banyak bakteri dan sering digunakan untuk pengobatan MDR-TB sebagai komponen rejimen lini kedua. Ketertarikan pada penggunaannya sebagai obat lini pertama diperbarui ketika ditunjukkan bahwa fluorokuinolon memiliki potensi untuk mengurangi durasi terapi pada model murine TB. Fluorokuinolon telah memainkan peran penting dalam pengobatan tuberkulosis, terutama tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai obat (MDRTB). Kelas antibiotik ini, yang menghambat girase DNA dan dengan demikian mencegah sintesis DNA bakteri, memiliki aktivitas in vitro yang

substansial terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Nuermberger et al., 2004 dan Moadebi S et al., 2007).

### **Injeksi Intravitreal**

Tuberkulosis okular dapat muncul sebagai uveitis anterior, intermediet, atau uveitis posterior. Manifestasi umum dari TB okular termasuk koroiditis (berbagai fenotipe seperti koroiditis serpiginosa dan koroiditis multifokal), abses subretina, atau granuloma/ tuberkuloma koroid (Gupta A, 2005 dan Gupta V, 2007). Patogenesis pasti TB intraokular tidak diketahui tetapi hipoksia dan peningkatan kadar faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) telah dibahas dalam sebuah penelitian oleh Oehlers et al. (2013) yang mendalilkan bahwa granuloma mikobakteri berhubungan dengan vaskularisasi tinggi dan angiogenesis yang pada gilirannya terkait dengan produksi VEGF.

Dalam studi Oehlers et al. (2015) menyarankan penghambatan farmakologis jalur VEGF dapat mengakibatkan penurunan beban infeksi, mengurangi angiogenesis pada granuloma serta membatasi penyebaran infeksi. Semua penelitian ini telah menggunakan suntikan anti-VEGF untuk mengobati tuberkuloma koroid yang sangat vaskular dan terkait dengan eksudasi atau ablasi retina serosa massif.

Granuloma koroid tuberkulosis biasanya muncul sebagai temuan terisolasi tanpa adanya gambaran lain dari TB aktif di tempat lain. Tidak ada pedoman pengobatan khusus untuk tuberkulosis koroid terisolasi. Literatur menganjurkan penggunaan kortikosteroid oral dan ATT untuk pengobatan tuberkuloma koroid (Bansal et al., 2013). Penelitian lain menunjukkan terjadi penurunan tekanan oksigen dan peningkatan ekspresi VEGF pada RPE dan fotoreseptor pada pasien dengan infeksi tuberkulosis. Selain itu, hipoksia dan peningkatan ekspresi VEGF di paru-paru serta granuloma ekstrapulmoner telah ditunjukkan dalam berbagai penelitian pada hewan (Thayil SM, 2011).

Yang menarik adalah studi tentang model infeksi Zebrafish-*Mycobacterium marinum*, yang mengevaluasi granuloma sekunder akibat TB. Dalam penelitian ini, penulis menunjukkan bahwa vaskularisasi yang di mediasi melalui VEGF sangat terlibat dalam pembentukan granuloma dan bahwa penghambatan farmakologis VEGF menekan angiogenesis terkait granuloma dan mengurangi beban infeksi. Studi ini telah membuka dimensi baru penargetan VEGF untuk mengobati penyakit. Ada

beberapa laporan kasus seperti yang dilakukan Jain S et al. (2016) dan Bansal et al. (2013) di mana mereka telah menggunakan anti VEGF sebagai tambahan untuk ATT dan kortikosteroid untuk mengobati penyakit dengan hasil yang menguntungkan. Laporan-laporan ini dengan jelas menunjukkan peran obat anti VEGF dalam kasus tuberkuloma koroid yang berhubungan dengan indeks vaskularisasi dan angiogenesis yang tinggi (Thayil SM, 2011).

### **Laser**

Laser bisa memiliki peran sebagai terapi tambahan tuberkulosis okular. Balashevich menyatakan bahwa fotokoagulasi laser argon ke lesi korioretinitis tuberkulosa di dekat fovea menghasilkan ketajam visus yang lebih baik dibandingkan terapi konvensional. Tetapi sebaliknya, Jabbour et al melaporkan lesi granulomatosa subretinal yang berkembang melampaui jaringan parut yang ditempatkan dengan fotokoagulasi. Terapi ini tidak boleh dipertimbangkan sebagai terapi utama tanpa kemoterapi antituberkulosis sistemik. Sebaiknya tunda terapi laser sampai diagnosis telah ditegakkan dan respons terhadap kemoterapi dikonfirmasi untuk menghindari kebingungan karena kemiripan gambaran dan perjalanan klinis (Thompson MJ et al., 2005).

### **Bedah**

Terdapat satu laporan kasus vitrektomi pars plana dengan reseksi *full-thickness* dinding mata untuk mengatasi granuloma tuberkulosa. Namun demikian, granuloma ini sebenarnya masih bisa ditangani dengan tatalaksana medikamentosa asalkan diberikan tepat waktu (Gupta V et al 2007; Gupta V et al., 2006)

#### **2.2.7. Predisposisi genetic pada Tuberkulosis Okular**

Terdapat banyak bukti bahwa ada predisposisi genetik terhadap infeksi TB karena kejadian TB bervariasi pada populasi etnis yang berbeda dan hanya sebagian kecil individu yang terpapar MTb yang mengembangkan TB klinis. Sampai saat ini, banyak penelitian telah menunjukkan bukti hubungan antara polimorfisme genetik inang dan kerentanan TB, termasuk kemokin (C-C motif) ligan 2 (CCL-2)/monosit

chemoattractant protein1 (MCP-1), protein makrofag terkait resistensi alami 1 (NRAMP 1)/solute carrier protein 11A1 (SLC11A1), Imunity-related GTPase family M protein (IRGMI), interleukin (IL)-8, toll-like receptor (TLR), dan domain oligomerisasi pengikat nukleotida yang mengandung protein-2 ( gen NOD-2).

Polimorfisme gen ini dapat mengubah kekebalan dan menyebabkan kerentanan genetik terhadap TB . Wildschütz memeriksa profil ekspresi gen dan protein dari biopsi iris, humor berair, dan serum pada pasien dengan uveitis terkait arthritis idiopatik remaja (JIAU) dan menemukan bahwa ada gen dan protein spesifik sel B yang diregulasi secara intraokular dalam jaringan iris, yang menunjukkan bahwa B sel berpartisipasi dalam imunopatologi JIAU. Dengan penelitian molekuler bur geoning dalam uveitis di bidang genetika, proteomics dan sitokin, diharapkan multi-omik sel tunggal akan membantu menganalisis interaksi kompleks dalam lapisan multiomik dari genom sel, epigenom, transkriptom dan proteom untuk menjelaskan patologi Okular Tuberkulosis. (Agrawal 2021)

### **2.3 *Natural-Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1)***

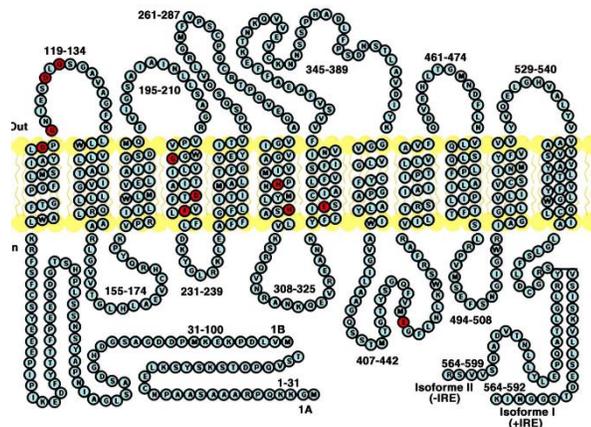
#### **2.3.1. Struktur *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1)***

*Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1)* atau SLC11a1 (solute carrier family 11 member 1) adalah protein transmembran pada endosom akhir/lisosom yang memompa keluar kation divalen (misalnya Fe<sup>2+</sup>) ke sitoplasma. (McAdam AJ et al, 2010) Protein ini dikode oleh gen NRAMP1 yang terletak di kromosom 2q35.(Marquet S et al, 2010). NRAMP1 tersusun dari 12 domain transmembran yang mendukung fungsinya sebagai transporter.(Marquet S et al, 2010)( Barton CH, et al , 2000). NRAMP1 diketahui berperan penting dalam pertahanan terhadap bakteri intraseluler.

NRAMP1 pertama kali ditemukan sebagai gen yang berperan dalam pertahanan melawan patogen intraseluler pada tikus.(Cheng X et al, 2012). Gros et al.,(2013) telah mengisolasi gen NRAMP1 dan sekuens penuhnya telah diidentifikasi. Sebagian besar mamalia, termasuk manusia memiliki dua gen NRAMP.( Vidal SM et

al, 1993). Gen NRAMP1 memiliki 15 ekson dan 13.604 pasang basa yang mentranskripsikan 550 asam amino. Gen dan region 5'nya kaya akan pengulangan sekuens DNA. (Azad AK et al., 2012), (Runstadler JA et al., 2005).

Gen NRAMP1 pada manusia telah dipetakan pada kromosom 2q35. (Azad AK et al., 2012). Gen ini mengkode protein integral membran NRAMP1 dengan berat 90-100 kDa. Empat Urutan asam amino pada NRAMP1 menunjukkan molekul hidrofobik dengan 12 domain transmembran yang mendukung fungsi transporter (Barton CH et al., 2000). Delapan dari 12 domain ini dikode oleh ekson tersendiri (Marquet S et al., 2010). NRAMP1 banyak diekspresikan pada leukosit, makrofag, sel dendritik di darah perifer, hati, paru-paru, dan limpa (Castellucci L et al., 2010). NRAMP1 diekspresikan di dalam membran vesikuler intraseluler. Setelah sel terinfeksi oleh bakteri patogen, NRAMP1 akan direkrut ke membran yang mengelilingi bakteri yang difagosit. Dengan demikian, protein NRAMP1 dapat memiliki pengaruh langsung pada lingkungan mikro di sekitar patogen (Barton CH et al., 2000).



Gambar 11. Struktur NRAMP1 (Nevo Y 2006)

### 2.3.2. Mekanisme Kerja dan Fungsi NRAMP1

NRAMP1 merupakan protein transport yang berfungsi sebagai pompa kation divalen melewati membran fagosom. Protein ini telah diketahui memiliki peran penting dalam regulasi pertukaran membran vesikel intraseluler dari makrofag (Meilang Q et al., 2012).

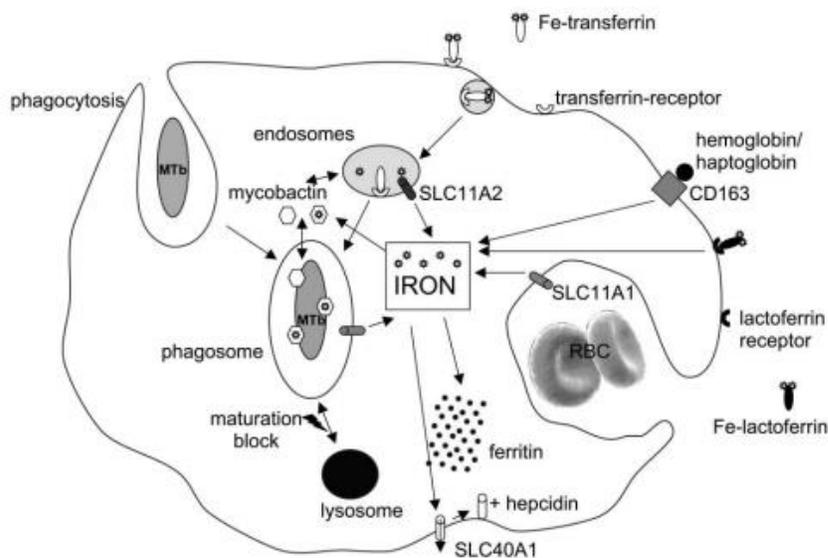
Gen *natural resistance associated macrophage protein* (NRAMP) memainkan peran penting dalam homeostasis besi seluler. NRAMP adalah transporter transmembran ion logam divalen, terutama Fe<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, dan Zn<sup>2+</sup>, dan didistribusikan secara luas di prokariota dan eukariota. Pada mamalia, terdapat dua anggota keluarga NRAMP, NRAMP1 (SLC11A1) dan DMT-1 (SLC11A2 atau NRAMP2). NRAMP1 ditemukan pada vesikel endosom dan lisosom serta membran fagosom dalam makrofag, di mana protein ini mengangkut Fe<sup>2+</sup> dan Mn<sup>2+</sup> dari fagosom ke dalam sitosol yang bergantung pada gradien proton. NRAMP1 diidentifikasi sebagai bagian dari lokus Bcg/Ity/Lsh pada tikus, yang berkontribusi pada resistensi alami terhadap patogen intraseluler seperti Mycobacteria, Leishmania, dan Salmonella. Pada manusia, variasi polimorfik gen NRAMP1 terkait dengan tuberkulosis, leprosy, dan tularemia orofaringeal. Sebaliknya, isoform DMT-1 bertanggung jawab atas penyerapan zat besi yang tidak bergantung pada transferin atau daur ulang melalui endosom, dan telah dikaitkan dengan anemia mikrositik.

Fungsi pompa NRAMP1 dapat mengurangi ketersediaan besi di dalam fagosom dengan cara memompa besi keluar ke sitoplasma. Akibatnya, pertumbuhan mikroba menjadi terhambat karena besi diperlukan dalam replikasi dan pertahanan mikroba di dalam makrofag. Aktivitas NRAMP1 telah diketahui dapat mempengaruhi kerentanan terhadap berbagai penyakit infeksi, salah satunya adalah tuberkulosis (McAdam AJ et al., 2010).

Gen NRAMP1 diekspresikan tidak hanya di makrofag juga pada sel darah, yang dikenal sebagai sel mononuklear darah perifer (PBMC). Gen ini mengkode protein yang berfungsi sebagai saluran untuk ion divalen termasuk ion Fe<sup>++</sup>. Ion Fe<sup>++</sup> dapat menghambat pertumbuhan dan akhirnya membunuh MTb (Blackwell et al., 2001). Jika karena mutasi pada gen NRAMP1 tidak menghasilkan protein NRAMP1 yang berfungsi atau mutasi menyebabkan penurunan ekspresi protein, maka penghambatan pertumbuhan MTb akan hilang atau berkurang, sehingga kuman akan berkembang biak dengan bebas.

Suatu percobaan mikrofluoresens menggunakan partikel zimosan yang dilabel dengan pewarna fluoresens yang sensitif logam dimasukkan ke dalam makrofag hidup. Hasilnya memperlihatkan bahwa NRAMP1 memediasi efluks kation divalen (Mn<sup>2+</sup>) secara aktif (Cheng X, Wang H, 2012). NRAMP1 dapat memompa keluar besi dan aktivitas ini dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri di dalam makrofag. Hal ini

dikonfirmasi oleh hubungan *in vivo* antara metabolisme besi dan fungsi NRAMP1 yang membuktikan bahwa kadar besi yang berlebihan dapat menghambat fungsi protein NRAMP1 dan secara kuat menyatakan peran NRAMP1 sebagai pompa besi yang mengosongkan besi dari fagosom sehingga bakteri kekurangan kation yang esensial ini. Selain itu, NRAMP1 juga dapat menstabilkan *mRNA* dari gen-gen yang terkait dengan aktivasi makrofag. Pada studi lain dikatakan bahwa NRAMP1 diperlukan dalam maturasi fagosom dan penurunan pH. NRAMP1 mempengaruhi replikasi mikobakterium intraseluler dengan mengubah pH fagosom, suatu proses yang diperlukan dalam aktivitas bakterisid. NRAMP1 dapat memenuhi peran ini dengan bertindak sebagai fusogen yang mempromosikan fusi vesikel yang menyebabkan maturasi dan perekutan aktivitas H1-ATPase vakuolar.

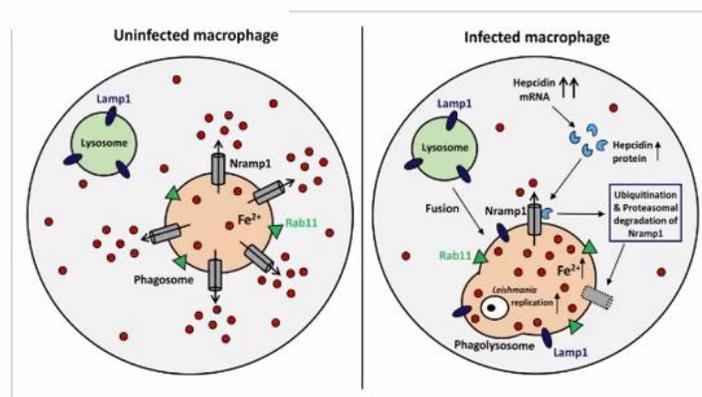


Gambar 12. Gambaran skematik makrofag yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan metabolisme besi di dalamnya ( Boelaert JR et al, 2007 )

MTb berada di fagosom fase awal, yang kemudian mengalami pematangan ke tahap fagosom akhir dan proses fagolisosom ini diblokir menyebabkan tingkat pengasamannya menjadi terbatas. Sumber besi makrofag bisa berasal dari besi terikat heme dari sel darah merah yang merupakan sumber utama dimana keberadaan SLC11A1/NRAMP1 dalam vakuola RBC masih bersifat spekulatif, dan dari kompleks hemoglobin-haptoglobin, diambil melalui hemoglobin scavenger

reseptor CD163. Sumber yang lain berasal dari besi terikat pada transferin dan laktoferin.

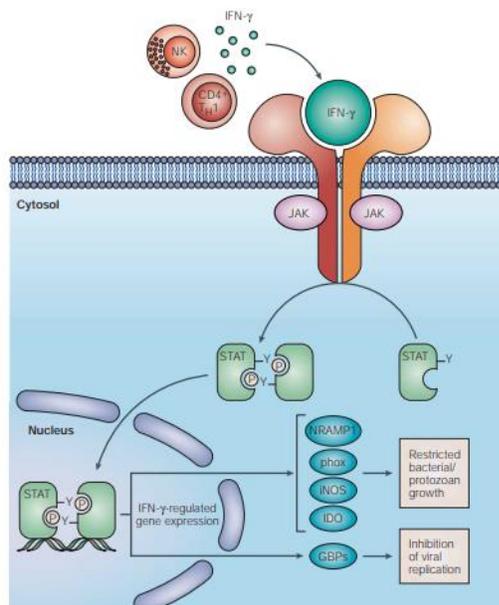
Pada pelepasan ke dalam sitoplasma, besi dapat berikatan ke dalam protein, termasuk feritin protein penyimpan besi, dan keberadaannya dapat dirasakan oleh protein pengatur besi. Besi diekspor dari sel melalui SLC40A1 (ferroportin 1) pada konsentrasi serum hepcidin rendah hingga normal. Ketika hepcidin serum tinggi, seperti yang terjadi pada kelebihan zat besi atau dengan adanya peradangan, hepcidin berikatan dengan ferroportin 1, lalu diinternalisasi, dan akhirnya ekspor zat besi dihambat menyebabkan retensi zat besi. Pengikatan laktoferin yang terikat besi ke reseptor selulernya dan pelepasan besi berikutnya tidak jelas. Serum *iron-bound transferrin* berikatan dengan reseptor transferin pada permukaan sel, dan kompleks tersebut akan masuk kedalam endosom awal. Kondisi pH rendah akan memisahkan besi dari ikatannya yang akan memungkinkan iron-free complex untuk mendaur ulang dirinya dan menuju ke permukaan sel dan besi akan dilepaskan ke dalam sitoplasma melalui SLC11A2 (DMT1). Di dalam fagosomnya, MTb dapat menangkap besi baik dari sumber sitoplasma atau dari ikatan transferrin/transferrin receptor complex dengan berinteraksi dengan endosom awal. Penangkapan ini dimungkinkan oleh sistem siderophore mikobakteri ganda yang terbuat dari mikobaktin. Ini terdiri dari karboksimikobaktin T yang larut dalam air, yang dianggap membawa besi ke mikobaktin T lipofilik yang terkait dengan dinding sel MTb. (Boelaert JR et al., 2007).



Gambar 13. Skema Induksi Infeksi pada degradasi Makrofag NRAMP1 dan Dampaknya pada kandungan besi Fagolisosom (Banerjee et al. 2020)

Beberapa bukti menunjukkan bahwa besi fagosom dapat dipompa keluar melalui pompa SLC11A1 (NRAMP1). Besi adalah nutrisi penting bagi sel hidup yang diperlukan oleh berbagai enzim agar dapat berfungsi. Enzim-enzim seperti oksigenase dan hidrosilase membutuhkan besi sebagai kofaktor. Besi juga berperan dalam banyak sitokrom sel dimana besi diperlukan dalam reaksi-reaksi penting yang terkait dengan fosforilasi oksidatif dan produksi energi. Tanpa suplai besi yang adekuat, sel tidak dapat berfungsi dengan benar dan membangkitkan ATP yang cukup untuk kebutuhan energinya sehingga pada akhirnya akan mati. Kebutuhan bakteri akan besi tidak berbeda dengan sistem sel ini (Ratledge C, 2004).

Eksresi NRAMP1 terbatas di sel mieloid matur (monosit primer, makrofag, neutrofil) yang ditandai oleh banyaknya *mRNA* NRAMP1. Ekspresinya diatur oleh promotor di regio 263 pasang basa (pb) di atas dari ATG NRAMP1 (basal) dan regio 325 pb lebih di atas lagi (distal) mengatur spesifisitas mieloid selama diferensiasi sel yang diinduksi oleh vitamin D. NRAMP1 diekspresikan selama diferensiasi monosit yang terlihat dari adanya akumulasi *mRNA* NRAMP1 endogen. Faktor Sp1 (specificity protein 1) dan C/EBP (CCAAT enhancer-binding proteins) berkontribusi dalam mengontrol aktivitas promotor NRAMP1 selama proses maturasi monosit yang diinduksi 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>. C/EBP dapat merekrut faktor-faktor transkripsi basal, sedangkan Sp1 mengaktifkan transkripsi di lokasi yang lebih distal (Richer E et al., 2008). Selain itu, ekspresi NRAMP1 juga diregulasi oleh interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Ikatan IFN- $\gamma$  pada reseptornya di permukaan sel menyebabkan aktivasi beberapa jalur transduksi sinyal, yaitu jalur Janus-family kinase (JAK) dan aktivator transkripsi (STAT). Ikatan reseptor memicu aktivasi JAK yang kemudian memfosforilasi STAT sehingga terjadi translokasi STAT ke nukleus. Di dalam inti sel, STAT menstimulasi transkripsi gen yang diregulasi IFN- $\gamma$ . Produk dari gen-gen ini menghambat kemampuan hidup patogen yang salah satunya adalah NRAMP1 (Taylor GA et al., 2004).



Gambar 14. Mediator anti-mikroba intraseluler diregulasi oleh NRAMP1 dan diinduksi oleh interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). (Taylor GA 2004)

Studi lain membuktikan gugus amino terminal NRAMP1 yang berikatan dengan mikrotubulus dapat memediasi transportasi fagosom dan/atau lisosom. NRAMP1 juga memiliki fungsi lain dalam upregulasi fungsi fagosit seperti transkripsi sitokin, ekspresi molekul MHC kelas II, dan presentasi antigen ke limfosit T. Efek pleiotropik ini kemungkinan karena ekspresi NRAMP1 menyebabkan aktivitas protein tyrosine phosphatase (PTP), suatu enzim yang berperan dalam defosforilasi protein dan transduksi sinyal, yang lebih rendah. Hal ini menyebabkan peningkatan fosforilasi protein dan transduksi sinyal yang positif sehingga terjadi upregulasi fungsi makrofag efektor. Penurunan aktivitas PTP ini bukan suatu hasil dari perubahan ekspresi protein, melainkan suatu mekanisme regulasi reversibel yang melibatkan interaksi dengan substrat logam NRAMP1. (Gomez MA et al., 2007).

### 2.3.3. Polimorfisme NRAMP1

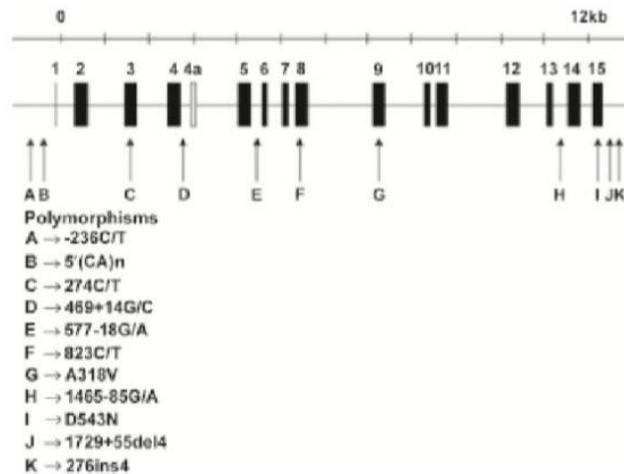
Polimorfisme genetik adalah varian gen yang sering dan ditemukan di lebih dari 1% kromosom pada populasi umum. Ada banyak jenis polimorfisme. Beberapa polimorfisme dikarenakan varian yang terdiri dari delesi, duplikasi, triplikasi dari ratusan hingga jutaan pasang basa DNA. Polimorfisme dapat juga berupa perubahan

pada satu atau beberapa pasang basa DNA yang terjadi di gen atau intron, yang tidak mempengaruhi fungsi gen dan hanya dapat dideteksi oleh analisis DNA langsung. Perubahan sekuens dapat juga terjadi di sekuens gen pengkode sehingga dihasilkan varian protein berbeda yang menyebabkan fenotip yang berbeda jelas. Perubahan lain dapat terjadi di regio peregulasi yang juga penting dalam menentukan fenotip dengan cara mempengaruhi transkripsi atau stabilitas mRNA (Nussbaum R et al., 2015).

Banyak polimorfisme gen NRAMP1 yang telah diidentifikasi. Polimorfisme pengulangan tunggal dan polimorfisme nukleotida tunggal berlokasi di regio promotor ( $5'(CA)_n$  dan -236C/T), dan sembilan polimorfisme bialel ditemukan pada regio gen sisanya. Empat dari delapan polimorfisme bialel terjadi di regio pengkode dimana dua diantaranya memiliki pergantian asam amino (A318V pada ekson 9 dan D543N pada ekson 15). Tiga polimorfisme terjadi pada regio intron (469+14G/C pada intron 4, 577-18G/A pada intron 5, dan 1465-85G/A pada intron 13). Dua polimorfisme insersi/delesi ditemukan di 3'UTR dari NRAMP1 (1729+55delTG TG dan 276insCAAA280) (Nevo Y et al., 2005).

Polimorfisme NRAMP1 yang telah banyak diteliti adalah 3'UTR TGTG ins/del (delesi TGTG pada 3' untranslated region), D543N (substitusi basa tunggal G ke A pada kodon 543, menyebabkan penggantian asam aspartat menjadi asparagin), INT4 (penggantian nukleotida tunggal G menjadi C pada intron 4), dan (GT) $_n$  pada 5' promoter. Keempat alel polimorfisme 5'(GT) $_n$  adalah T(GT) $_5$  AC(GT) $_5$  AC(GT) $_n$  G dimana alel 1  $n=11$ , alel 2  $n=10$ , alel 3  $n=9$ , dan alel 4  $n=4$  (Nevo Y et al., 2005).

Dari berbagai gen polimorfisme NRAMP1, yaitu: (GT)  $_n$ ; 136del9; 274C/T, 469 +14 G/C (INT4); 577-18G/A, 823C/T, A318V; 1465-85G/A, D543N; 1729 +55 del4 (3'UTR); (CAAA)  $_n$ /(CA)  $_n$  (Camstock, 1978), hanya sedikit yang berasosiasi dengan kerentanan (atau imunitas) terhadap M. tuberculosis bersifat polimorfik 5'(GT)  $_n$ , 274C/T, INT4, D543N, dan 3' UTR (Dalgado, 2002). Dari kelima polimorfisme tersebut juga ditemukan adanya ketidaksesuaian antara temuan peneliti, yaitu terdapat polimorfisme D543N yang dinyatakan menimbulkan imunitas (Dalgado, 2002) yang menyatakan ada juga penyebab kerentanan (Zhang, 2005), sehingga perlu diteliti peran polimorfisme gen NRAMP1 D543N dan ekspresi NRAMP1.



Gambar 15. Polimorfisme NRAMP1(Celier M, 2004)

#### 2.3.4. Gen NRAMP1 dan Penyakit Infeksi dan Autoimun

NRAMP1 merupakan gen yang penting dalam pertahanan alami terhadap berbagai infeksi intraseluler yang dimediasi oleh makrofag dan merupakan kandidat gen yang terkait dengan kerentanan terhadap penyakit autoimun (Rustandler JA et al., 2005). Telah disebutkan bahwa besi memiliki peran yang penting dalam pertahanan terhadap infeksi. Peran ini tidak terlepas dari protein NRAMP1 yang berfungsi sebagai transporter besi. Beberapa studi menunjukkan bahwa varian-varian polimorfisme NRAMP1 memiliki peran protektif terhadap tuberkulosis. Studi lain juga menunjukkan bahwa NRAMP1 dapat mempengaruhi replikasi berbagai bakteri seperti *S.typhimurium*, *L.donovani*, beberapa mikobakteria (*Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*), strain-strain Salmonella, Brucella abortus, Pasteurella pneumotropica, dan Candida albicans. Alel NRAMP1 juga mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi Toxoplasma gondii dan Francisella tularensis. Sedangkan, replikasi in vivo atau in vitro patogen lain seperti Chlamydia, Legionella, Listeria, Pseudomonas, Bacillus subtilis, dan Staphylococcus aureus tidak dipengaruhi oleh alel NRAMP1. Mekanisme keterlibatan gen NRAMP1 dalam kondisi autoimun masih dalam perkembangan. NRAMP1 memiliki hubungan dengan artritis rheumatoid, artritis idiopatik juvenile, dan Crohn's disease. Peran NRAMP1 dalam transport besi intraseluler mungkin memiliki pengaruh terhadap

stabilisasi mRNA sitokin sehingga menghasilkan efek yang meringankan inflamasi, seperti menurunkan rekrutmen neutrophil (Rustandler JA et al., 2005).

### 2.3.5. Hubungan Gen NRAMP1 dengan Tuberkulosis

Ketika *M. tuberculosis* menginfeksi tubuh, sistem imun menghasilkan rentetan molekul protein pertahanan, merekrut sel fagositik, yang mengeliminasi patogen. NRAMP1 yang berperan penting dalam respon imun terhadap infeksi mikobakteri. NRAMP1 mengkodekan transporter logam transisi divalen (Fe dan Mn) yang terlokalisasi pada membran lisosom. Besi adalah nutrisi mikobakteri penting yang juga mempengaruhi pembentukan zat antara oksigen reaktif dan nitrogen. Oleh karena itu, NRAMP1 terlibat dalam resistensi terhadap patogen intraseluler, termasuk *Leishmania*, *Salmonella*, dan *Mycobacteria*. Hal ini terutama berisi 4 polimorfisme, rs17235416 (3'UTR), rs17235409 (D543N), rs3731865 (INT4), dan rs34448891 (5=(GT)n). Di antara polimorfisme ini, polimorfisme 3'UTR telah banyak diteliti hubungannya dengan TB. TGTG del allele yang signifikan secara fungsional dalam NRAMP1 menyebabkan penurunan produksi NRAMP1 jika dibandingkan dengan alel TGTG+ dan mungkin berkorelasi dengan risiko TB. (Liu et al, 2019)

Polimorfisme NRAMP1 mempengaruhi pertumbuhan basil TB dan progresi dari TB paru. Selain itu, varian NRAMP1 juga berpengaruh terhadap fungsi fagolisosom dan proses presentasi antigen dari makrofag paru setelah memfagosit MTb. Malfungsi dari aspek ini dapat mengganggu respons imun alami dan adaptif terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Defek imun ini tentu dapat mempengaruhi replikasi basil dan progresivitas TB paru (Boelaert JR et al., 2007).

Empat polimorfisme SLC11A1 (3'-UTR, D543N, INT4, dan 5'(GT)n) dan hubungannya dengan TB telah banyak dipelajari secara global. Hubungan sebagian besar varian telah dikonfirmasi oleh metaanalisis di China. Hasilnya mendukung peran SLC11A1 dalam pertahanan pejamu melawan TB.

Terdapat banyak penelitian telah menunjukkan bukti hubungan antara polimorfisme genetik inang dan kerentanan TB, termasuk kemokin (C-C motif) ligand 2 (CCL-2)/*monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), NRAMP1), *immunity-related GTPase family M protein* (IRGM1), interleukin (IL)-8, *toll-like receptor* (TLR), dan *ucleotide-binding oligomerization domain containing protein-2* (NOD -2). Polimorfisme

gen ini dapat mengubah kekebalan dan menyebabkan kerentanan genetik terhadap TB. Wildschutz et al. memeriksa profil ekspresi gen dan protein dari biopsi iris, aqueous humor, dan serum pada pasien dengan *juvenile idiopatik arthritis-associated uveitis* (JIAU) dan menemukan bahwa ada gen dan protein spesifik sel B yang diregulasi secara intraokular dan protein dalam jaringan iris, yang menunjukkan bahwa B sel berpartisipasi dalam imunopatologi JIAU. Dengan penelitian molekuler yang berkembang dalam uveitis di bidang genetika, proteomik, dan sitokin, diharapkan bahwa multi-omik sel tunggal akan membantu menganalisis interaksi kompleks dalam lapisan multiomik genom sel, epigenom, transkriptom, dan proteom untuk menjelaskan patologi ocular tuberkulosis. (Agarwal et al, 2021)

NRAMP1 berperan penting dalam transpor besi. Fe+3 yang terikat pada Transferrin (Tfr) bersirkulasi dalam pembuluh darah di sisi basal RPE (choriocapillaris) dan berikatan dengan Reseptor Transferin yang diekspresikan pada permukaan sel RPE; kompleks ini diinternalisasi oleh endositosis. Fe+3 diubah menjadi Fe+2, keluar dari endosom ke dalam kumpulan *labile iron pool* (LIP) melalui NRAMP2, dan endosom didaur ulang kembali ke permukaan sel. Begitu berada di LIP, Fe+2 dapat disimpan (Feritin), dimasukkan ke dalam kluster Fe-S di mitokondria (Fratxin), atau digunakan sebagai kofaktor oleh RPE65 dalam siklus visual retinoid. Fe+2 dari LIP juga dapat diubah menjadi Fe+3 oleh ferroxidase Ceruloplasmin, diikuti oleh ekspor ke retina melalui Ferroportin. Dalam makrofag, NRAMP1 berfungsi untuk mengangkut Fe+2 ke dalam atau keluar dari fagosom, meskipun perannya dalam pengangkutan besi ke dalam atau keluar dari organel subselular di RPE belum ditentukan. (Nora et al, 2018)

Ekspresi NRAMP1 sebelumnya telah dilaporkan hanya pada makrofag, dan sel hematopoietik dari garis keturunan myeloid. Sel RPE memiliki sifat seperti makrofag, dan telah terbukti mengekspresikan penanda sel hematopoietik dalam kultur. Kerusakan yang disebabkan oleh Fe+2 pada sawar darah-retina termasuk penghancuran situs anionik pada membran dasar RPE. Kerusakan oksidatif pada membran Bruch dan sel RPE dapat mengubah integritas interface sawar retina, sehingga mengorbankan imunitas okular, dan memungkinkan invasi sel imun. Selain perannya dalam transportasi besi, NRAMP1 terlibat dalam aktivasi makrofag. Oleh karena itu menarik untuk berspekulasi bahwa peningkatan ekspresi NRAMP1 dapat

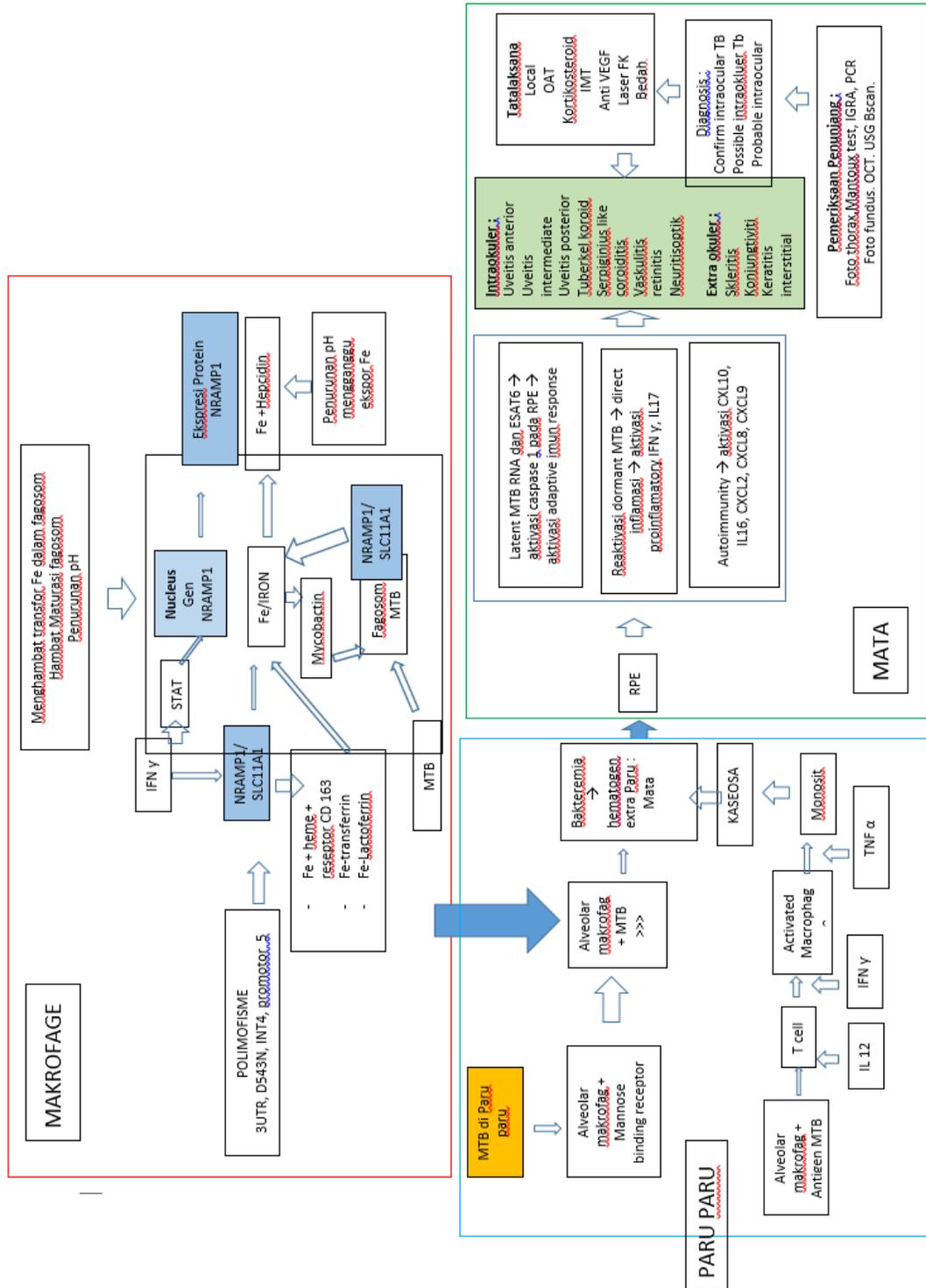
mengakibatkan akumulasi Fe<sup>+2</sup> dan kerusakan oksidatif pada RPE, ditambah dengan peningkatan migrasi makrofag ke lokasi cedera. (Nora et al, 2018)

*M. tuberculosis* dapat menginfeksi sel RPE dan bahwa sel RPE dapat mengontrol kelangsungan hidup basil MTB intraseluler mirip dengan makrofag.. La Distia N et al, menunjukkan bahwa MTB dapat menginfeksi sel RPE manusia, meskipun dengan efisiensi yang lebih rendah daripada makrofag primer manusia, dan bahwa sel RPE, seperti makrofag, mengontrol kelangsungan hidup intraseluler basil MTB. Selain itu, mereka menemukan bahwa respons inang pengatur terhadap MTB pada makrofag M1 proinflamasi dan M2 antiinflamasi melibatkan spektrum gen yang lebih beragam dan protein yang disekresikan dibandingkan dengan sel RPE. Dan tingkat respons sitokin transkriptomik dan yang disekresikan lebih unggul dalam makrofag dibandingkan dengan sel RPE. Di sisi lain, sel RPE mengekspresikan apoptosis tertentu dan gen reseptor kematian sel yang mungkin mencerminkan peran imunoregulasinya dalam menyimpang dari respon imun seluler, yang penting untuk pemeliharaan imunitas okuler. Dengan demikian, menunjukkan bahwa sementara makrofag tampaknya melibatkan banyak respons, termasuk pensinyalan IFN untuk mengendalikan infeksi MTB dan dalam komunikasi antara sel imun bawaan dan adaptif untuk menginduksi pembentukan granuloma, sel RPE memulai respons anti-MTB yang kuat namun tidak lengkap yang terutama tergantung pada pensinyalan IFN untuk berhasil mengendalikan fase awal infeksi Mtb di retina. Aktivitas RPE dalam infeksi TB kemungkinan akan menunjukkan ekspresi NRAMP1. (Nora et al, 2018)

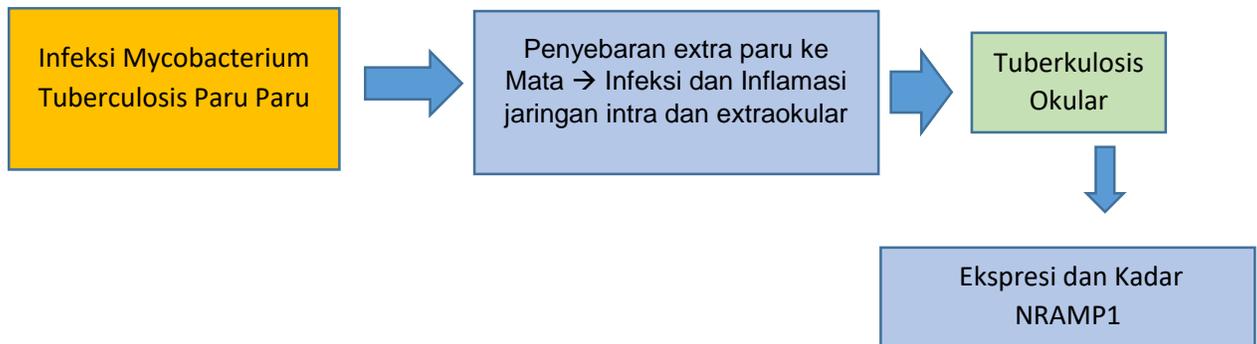
Polimorfisme SLC11A1 pada lokus D543N dan INT4 diperkirakan lebih berkontribusi terhadap progresi infeksi TB daripada meningkatkan kerentanan infeksi (Azad AK et al., 2012). Suatu penelitian yg dilakukan oleh Nugraha J, Anggraini R et al, 2011, menunjukkan bahwa ekspresi protein NRAMP1 dengan pemeriksaan imunohistokimia mengalami penurunan pada individu dengan polimorfisme D543N. Ini menunjukkan bahwa kemungkinan protein NRAMP1 yang dikode oleh gen NRAMP1 dengan polimorfisme D543N mungkin tidak stabil dan cepat rusak (Zhang W et al., 2005). Ekspresi protein NRAMP1 juga lebih tinggi empat kali lipat pada polimorfisme alel 3'5'(GT)<sub>n</sub> di regio promotor (Nussbaum RL, McInnes RR et al., 2007).

Suatu meta analisis yang menyertakan 82 studi kasus kontrol menemukan bahwa keempat varian genotip, yaitu 3'-UTR, D543N, INT4, dan 5'(GT)n berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko TB. Secara keseluruhan, polimorfisme D543N yaitu karier alel A (AA+AG) meningkatkan risiko TB sebesar 31% dibandingkan dengan karier homozigot GG. Sedangkan untuk polimorfisme 3'UTR TGTG dengan karier delesi TGTG (TGTG+/-+TGTG-/-) meningkatkan risiko TB sebanyak 45% dibandingkan dengan karier homozigot insersi (TGTG+/+). Polimorfisme INT4, yaitu karier alel C (CC+CG) memiliki peningkatan risiko TB sebesar 27% dibandingkan dengan karier homozigot GG. Dan yang terakhir yaitu polimorfisme (GT)n pada karier alel selain alel 3 dapat meningkatkan risiko TB sebanyak 35% dibandingkan dengan karier alel 3 (Meilang Q et al., 2012).

## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel bebas :



Variable antara :



Variable tergantung :



Variable diteliti :

