

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Spondilitis TB merupakan salah satu penyakit yang menjadi fokus kesehatan dunia, terutama pada daerah dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi seperti Indonesia. *World Health Organization* (WHO) dalam laporannya di *Global Health Report* tahun 2022 tercatat peningkatan kasus TB sebesar 16% dibandingkan tahun 2021. Secara umum TB ekstrapulmonal bertanggung jawab atas 14% dari keseluruhan kasus tuberkulosis dengan 40-50% diantaranya terjadi pada musculoskeletal. Spondilitis tuberkulosis lebih umum terjadi di negara-negara berkembang, di mana banyak orang hidup dalam kemiskinan, menderita gizi buruk, kepadatan penduduk tinggi, dan rendahnya tingkat sanitasi.^{2,3}

Sistem endokrin vitamin D merupakan pusat dari kontrol homeostasis tulang dan kalsium. Sehingga, perubahan dalam vitamin D reseptor dapat menyebabkan gangguan dalam metabolisme mineral. Bentuk aktif dari vitamin D ialah 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol). Ikatan antara kalsitriol yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D dengan VDR pada sel imun manusia berfungsi untuk memodulasi makrofag pada infeksi *mycobacterium tuberculosis*. Sehingga, kadar kalsitriol yang rendah dan/atau gangguan pada VDR dapat mengganggu fungsi makrofag dan membuat individu tersebut rentan terhadap tuberkulosis. Terdapat beberapa polimorfisme gen vitamin D reseptor yang telah diketahui hingga saat ini, seperti *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, dan *TaqI*. Polimorfisme tersebut ada yang dapat merubah struktur asam amino dan ada yang tidak mengubah struktur namun menyebabkan disequilibrium dengan polimorfisme fungsional lainnya yang mengatur ekspresi gen VDR^{6,8}. Beberapa penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara polimorfisme gen VDR spesifik dan risiko pengembangan TB tulang belakang, dengan hasil yang bervariasi. Terdapat beberapa referensi yang menunjukkan bahwa polimorfisme VDR, khususnya *FokI*, *TaqI*, dan *BsmI*, dapat mempengaruhi kerentanan terhadap tuberkulosis tulang belakang

Sejumlah penelitian telah menyoroti bahwa polimorfisme genetik dalam gen VDR dapat secara signifikan memengaruhi kerentanan terhadap tuberkulosis paru dan ekstraparu, termasuk bentuk-bentuk penyakit tulang belakang. Sebagai contoh, polimorfisme pada gen VDR telah terlibat dalam kerentanan penyakit, menunjukkan bahwa variasi genetik individu dapat mempengaruhi tingkat keparahan penyakit dan respon terhadap pengobatan pada pasien TB tulang belakang (Wang dkk., 2017, Tang dkk., 2017, Selvaraj dkk., 2015, Panwar dkk., 2016). Sebuah penelitian penting oleh Wang dkk.

menyelidiki polimorfisme pada gen VDR, yang mencakup Fok I, Taq I, dan Bsm I, di antara pasien tuberkulosis tulang belakang. Temuan ini menunjukkan bahwa polimorfisme VDR tertentu berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap penyakit serta tingkat keparahan manifestasi klinis Wang dkk. (2017). Varian VDR ini dapat mengubah fungsi reseptor, yang berpotensi memengaruhi seberapa efektif vitamin D memediasi respons imun (Kang et al., 2011).

Hubungan yang beragam antara vitamin D, reseptornya, dan tuberkulosis tulang belakang menekankan interaksi penting antara faktor genetik dan lingkungan yang memodulasi respon imun. Dengan lebih memahami interaksi ini, strategi dapat dikembangkan untuk pencegahan dan pengelolaan TB tulang belakang, terutama pada populasi yang berisiko tinggi karena kecenderungan genetik atau kekurangan vitamin D.

1.1.1 Definisi

Tuberkulosis spinal atau spondilitis tuberkulosis merupakan salah satu bentuk tuberkulosis extrapulmonal yang sering ditemui atau juga dikenal sebagai *Pott's disease* karena ditemukan pertama kali pada tahun 1779 oleh Sir Percival Pott. Spondilitis TB merupakan penyakit akibat infeksi patogen *Mycobacterium tuberculosis* pada tulang belakang dengan/tanpa disertai tuberkulosis paru. Manifestasi klinis penyakit ini ialah ditemukannya deformitas kifosis dan defisit neurologis pada pasien(1).

1.1.2 Epidemiologi

Spondilitis TB atau *Pott's disease* merupakan salah satu penyakit yang menjadi fokus kesehatan terutama pada daerah dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi seperti Indonesia. *World Health Organization* (WHO) dalam laporannya di *Global Health Report* tahun 2022 tercatat peningkatan kasus TB sebesar 16% dibandingkan tahun 2021 yaitu 7,5 juta kasus baru TB di dunia sekaligus menjadi jumlah kasus baru terbanyak dalam satu tahun sejak WHO memulai program pemantauan TB global. Secara umum TB ekstrapulmonal bertanggung jawab atas 14% dari keseluruhan kasus tuberkulosis dengan 40-50% diantaranya terjadi pada musculoskeletal. Setengah dari kasus infeksi tuberkulosis pada skeletal terjadi pada tulang belakang. Spondilitis tuberkulosis umumnya terjadi pada anak-anak dan dewasa muda(1,2).

Spondilitis tuberkulosis lebih umum terjadi di negara-negara berkembang, di mana banyak orang hidup dalam kemiskinan, menderita gizi buruk, kepadatan penduduk tinggi, dan rendahnya tingkat sanitasi. Hal ini ditunjukkan oleh tingkat insidensi spondylitis TB

yang tinggi pada Asia Tenggara khususnya Indonesia dengan beban tuberkulosis yang tinggi yaitu Indonesia menyumbang sekitar 8.4% dari total kasus tuberkulosis di seluruh dunia(1,2).

1.1.3 Faktor Risiko

Suatu penyakit pasti memiliki beberapa faktor yang memengaruhinya hingga dapat menyebabkan manifestasi yang ringan hingga berat dan prognosis baik hingga buruk, yaitu faktor patogen, faktor host, dan faktor lingkungan.

1. Faktor Host

Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat lima faktor risiko utama pada *host* yang berkontribusi terhadap peningkatan kasus tuberkulosis pada tahun 2022, yaitu malnutrisi, koinfeksi HIV, konsumsi alkohol berlebihan, merokok, dan penyakit penyerta diabetes. Selain itu, penelitian terbaru juga mulai menunjukkan adanya hubungan antara kerentanan genetik individu dengan risiko terkena tuberkulosis spinal(2)

a. Malnutrisi

Faktor risiko utama tuberkulosis menurut WHO adalah malnutrisi, yang berkontribusi terhadap 2 hingga 2,4 juta kasus di seluruh dunia. Penelitian menunjukkan bahwa kekurangan mikro dan makronutrien dapat meningkatkan risiko TB dengan mengganggu respons imun individu. Selain itu, malnutrisi tidak hanya membuat seseorang lebih rentan terhadap TB, tetapi juga dapat disebabkan oleh tuberkulosis itu sendiri, yang mengarah pada penurunan nafsu makan dan perubahan metabolisme. Hubungan antara malnutrisi dan tuberkulosis telah dibuktikan melalui uji coba vaksin BCG di Amerika Serikat pada akhir tahun 1960-an, yang menemukan bahwa anak-anak dengan kekurangan gizi memiliki risiko terinfeksi tuberkulosis dua kali lipat dibandingkan dengan anak-anak yang memiliki gizi baik. Pasien tuberkulosis yang mengalami malnutrisi cenderung memiliki lebih banyak penyakit penyerta, hasil pengobatan yang buruk, dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Meskipun menerima terapi yang tepat, individu dengan malnutrisi tetap berisiko tinggi mengalami kematian. Di India, sebuah penelitian melaporkan bahwa median indeks massa tubuh untuk pasien tuberkulosis adalah 16 kg/m² untuk pria dan 15 kg/m² untuk wanita, angka ini jauh lebih rendah dibandingkan median IMT sebesar 21,6 kg/m² pada orang tanpa tuberkulosis di negara tersebut(9–11).

b. Status HIV

Koinfeksi HIV pada pasien tuberkulosis menempati posisi kedua dari lima faktor risiko yang diidentifikasi oleh WHO, dengan jumlah kasus TB yang disebabkan berkisar

antara 750 ribu hingga 1,1 juta di seluruh dunia. Kehadiran koinfeksi HIV secara signifikan meningkatkan risiko reaktivasi infeksi tuberkulosis laten dan mempercepat perkembangan tuberkulosis setelah infeksi primer atau reinfeksi. Hal ini disebabkan oleh lemahnya imunitas seluler, yang merupakan komponen penting dalam pertahanan tubuh terhadap *M. tuberculosis*, akibat infeksi HIV. Selain itu, koinfeksi ini juga mempercepat replikasi HIV di organ yang terinfeksi, termasuk paru-paru dan pleura, melalui peningkatan aktivasi sistem kekebalan. Oleh karena itu, koinfeksi ini saling mempengaruhi dalam memperburuk kondisi penyakit dan meningkatkan angka kematian pada pasien. Penelitian di negara-negara dengan prevalensi HIV tinggi menunjukkan bahwa variasi kejadian tuberkulosis sangat berkaitan dengan tingkat infeksi HIV. Studi individual di negara dengan beban tuberkulosis tinggi maupun rendah telah mengaitkan peningkatan kejadian tuberkulosis dengan adanya infeksi HIV(2,9,12).

c. Merokok

Penelitian tentang hubungan antara merokok dan TB telah dilakukan dalam beberapa tinjauan sistematis. Analisis meta Bates, et al menunjukkan bahwa kelompok perokok memiliki risiko 2,3-2,7 kali lebih tinggi mengalami tuberkulosis dibandingkan dengan populasi non-perokok. Mekanisme hubungan antara merokok dan tuberkulosis mencakup gangguan pembersihan sekresi mukosa, penurunan kemampuan fagositik makrofag alveolar, serta penurunan respon imun dan/atau limfopenia CD4+ akibat nikotin dalam rokok, yang semuanya meningkatkan kerentanan terhadap tuberkulosis paru. Penelitian terbaru oleh Shang, et al menunjukkan bahwa paparan asap rokok pada tikus yang disertai infeksi *M. tuberculosis* menyebabkan peningkatan jumlah basil bakteri pada paru-paru yang signifikan serta penurunan imunitas adaptif pada tikus tersebut(2,9,13).

d. Alkohol

Alkohol kini diakui sebagai faktor risiko untuk penyakit tuberkulosis. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko tuberkulosis hingga 2,6 kali lebih tinggi di negara dengan insidensi tinggi, sementara di negara dengan insidensi rendah, peningkatannya hanya 1,4 kali. Tinjauan sistematis lainnya menyimpulkan bahwa individu yang mengonsumsi alkohol lebih dari 40 gram per hari dan/atau mengalami gangguan penggunaan alkohol memiliki risiko tuberkulosis aktif yang meningkat hingga 2,94 kali dibandingkan dengan mereka yang tidak mengonsumsi alkohol. Mekanisme di balik peningkatan risiko tuberkulosis akibat alkohol melibatkan perubahan dalam sistem kekebalan tubuh, terutama melalui modifikasi molekul sinyal yang bertanggung jawab untuk produksi sitokin(2,9,13).

e. Penyakit penyerta diabetes

Diabetes telah terbukti meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis aktif. Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa pasien diabetes memiliki risiko tiga kali lipat lebih besar untuk terkena TB dibandingkan dengan populasi yang tidak menderita diabetes. Penelitian juga menemukan bahwa hasil terapi pada pasien diabetes cenderung lebih buruk, dengan 22,2% pasien diabetes menunjukkan kultur BTA positif pada akhir pengobatan, sementara hanya 6,9% pada pasien tanpa diabetes. Penelitian lain mengindikasikan bahwa risiko kematian pada pasien tuberkulosis yang juga menderita diabetes lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki diabetes. Ada juga bukti yang mendukung bahwa diabetes secara langsung merusak respons imun bawaan dan adaptif, yang mempercepat penyebaran TB. Penurunan produksi IFN- γ dan sitokin lainnya mengurangi imunitas sel T serta kemotaksis neutrofil pada pasien diabetes. Selain itu, hubungan timbal balik juga teridentifikasi, di mana tuberkulosis dapat menyebabkan intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada penderita (2,9,13).

f. Genetik

Faktor genetik telah semakin diakui sebagai kontributor yang signifikan terhadap risiko pengembangan spondilitis tuberkulosis. Penelitian terbaru telah mengidentifikasi polimorfisme genetik tertentu, seperti pada gen *Vitamin D Receptor* (VDR) dan *Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1* (NRAMP1), yang dapat memengaruhi kerentanan terhadap kondisi ini. Sebagai contoh, penelitian telah menunjukkan bahwa polimorfisme tertentu pada gen NRAMP1 dikaitkan dengan berbagai tingkat resistensi atau kerentanan terhadap tuberkulosis, termasuk bentuk tulang belakangnya. Selain itu, variasi dalam alel *human leukocyte antigen* (HLA) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko tuberkulosis, yang menunjukkan bahwa predisposisi genetik memainkan peran penting dalam cara individu merespons infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Kerentanan genetik ini dapat berinteraksi dengan faktor lingkungan dan respon imun secara keseluruhan, menyoroti kompleksitas patogenesis TB spondilitis dan perlunya investigasi lebih lanjut terhadap mekanisme genetik yang terlibat. Memahami faktor risiko genetik ini sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang ditargetkan untuk individu yang berisiko lebih tinggi terkena spondilitis TB. Beberapa polimorfisme gen yang telah diteliti dan menunjukkan hasil menyebabkan kerentanan terhadap spondilitis tb antara lain, polimorfisme gen sitokin, MCP-1, PDX7, SCL11A1, dan reseptor vitamin D (8,14).

2. Faktor Sosioekonomi

a. Riwayat kontak dengan penderita TB

Riwayat kontak erat didefinisikan sebagai orang yang berbagi ruang udara dengan penderita tuberkulosis paru di rumah atau lingkungan lainnya selama >15 jam/minggu atau total >180 jam selama periode penularan. Penelitian menemukan kontak erat dengan pasien tuberkulosis memiliki tingkat penularan yang tinggi, dengan sebagian besar penyakit didiagnosis sebelum atau dalam waktu 3 bulan setelah pasien yang menularkan didiagnosis. Oleh sebab itu, pelacakan riwayat kontak pasien harus segera dilakukan untuk mendeteksi tuberkulosis dan memaksimalkan peluang untuk mengidentifikasi dan mengobati infeksi laten(9,15,16).

b. Kemiskinan

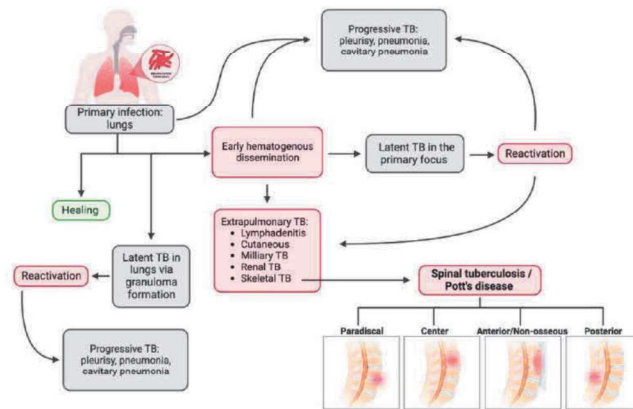
Kemiskinan dapat meningkatkan risiko tuberkulosis melalui berbagai mekanisme. Kondisi kehidupan yang buruk, seperti kepadatan penduduk, ventilasi yang buruk, dan perawatan medis yang tidak memadai, dapat meningkatkan penyebaran tuberkulosis terutama pada populasi rentan seperti narapidana dan imigran. Status sosial ekonomi juga merupakan salah satu faktornya, karena rendahnya tingkat pendidikan dan pendapatan dapat berdampak buruk pada kesehatan, termasuk penyakit TB dan memperburuk kemiskinan. Pada kondisi kemiskinan tersebut sering kali disertai tingkat pengangguran yang tinggi, hal ini kemudian akan kembali berdampak ke peningkatan risiko tuberkulosis. Krisis finansial akibat pengangguran dapat menimbulkan perilaku-perilaku berisiko seperti konsumsi alkohol yang berlebihan. Masyarakat pengangguran juga akan cenderung berkumpul di lokasi padat penduduk karena biaya relatif lebih murah sehingga terjadi kepadatan penduduk yang berlebih pada suatu lokasi dan membuat tuberkulosis mudah menular. Sebuah penelitian dari Kroasia melaporkan bahwa 23% pengangguran menderita TB. Di Amerika Serikat, sebuah penelitian nasional menemukan bahwa kepadatan penduduk dan pengangguran mempunyai hubungan yang paling kuat dengan angka TB(17–20)

1.1.4 Patofisiologi

Diawali dengan infeksi primer, jalur utama infeksi *Mycobacterium tuberculosis* terjadi pada paru-paru. Droplet yang mengandung Mtb kemudian terhirup oleh orang lain dan masuk ke dalam bronkus hingga menembus alveoli terminal. Pada alveolus Mtb akan difagosit oleh makrofag dan sel dendritik. Fase awal infeksi ini yaitu setelah Mtb diinternalisasi oleh sel fagositik, kuman ini kemudian akan bereplikasi di dalam sel tersebut

dan menyebabkan diseminasi sistemik. Replikasi intraseluler dan diseminasi patogen secara simultan ke limfenodus paru dan berbagai situs ekstrapulmoner, salah satunya ialah muskuloskeletal. Penyebarannya dapat melalui jalur hematogen dari lokasi infeksi primer ke organ-organ ekstraparu(7).

Basil tuberkulosis dapat berpindah dari paru ke tulang belakang melalui pleksus vena paravertebral Batson atau melalui drainase limfatik ke kelenjar getah bening paraaorta. Terjadinya infeksi pada tulang belakang, spondilitis tuberkulosis menunjukkan empat manifestasi klinis utama: *paradiscal* (terjadi degenerasi ruang subkondral dan *discus intervertebralis*), *central* (muncul dari pusat *corpus vertebra*), *anterior/non-osseus* (terbentuk abses di antara *columna vertebralis* dan *ligamentum longitudinalis anterior*, sering melibatkan beberapa segmen, disertai dengan keterlibatan tulang/diskus), dan *posterior* (infeksi dimulai pada aspek posterior *vertebra*). Manifestasi klinis ini menyebabkan kompromisasi dan destruksi *columna vertebralis* dan menyebabkan gejala klasik maupun atipikal dari spondilitis tuberkulosis. Bila infeksi telah menyebabkan kolaps pada tulang atau mengenai *canalis spinalis*, maka infeksi ini dapat diklasifikasikan sebagai spondilitis tuberkulosis. Pada tahap ini, gejala klinis yang muncul sulit dibedakan dari osteomielitis spinal piogenik, fungal atau tumor tulang metastasis(21,22).



Gambar 1. Patofisiologi Pott's Disease/Spontiditis Tuberkulosis(21)

Pada anak-anak, spondylitis tuberkulosis tipe anterior lebih sering terjadi akibat pengendapan basil pada bagian anterior corpus vertebra melalui ujung arteriol. Keterlibatan anterior juga terjadi melalui perluasan abses di bawah ligamen longitudinal anterior dan periosteum. Dari segi histopatologi, TB ditandai dengan peradangan granulomatosa dengan infiltrasi limfosit dan sel epiteloid, yang bergabung membentuk *Langhans giant cell* mengakibatkan nekrosis kaseosa pada jaringan yang terinfeksi yang dapat berjalan di sepanjang jalur yang resistensinya paling kecil hingga membentuk *cold abscess*. Lesi tuberkulosis yang sembuh pada deformitas kyphotic dapat berkembang seiring

pertumbuhan anak dan dapat muncul dengan paraplegia onset lambat(22).

Cold abscess terdiri dari bahan kaseosa, debris tulang, dan basil tuberkulosis yang terbentuk karena reaksi eksudatif dan kumpulan material likuefaksi. Material tersebut mengikuti jalur yang hambatannya paling kecil dan mengalir di antara *fascia plane* di sepanjang saraf dan pembuluh darah serta berkumpul di tempat yang jauh tergantung pada wilayah yang terkena. Di daerah servikal dapat terbentuk di segitiga anterior, segitiga posterior, ruang retropharyngeal, atau bahkan sampai ke mediastinum. Keterlibatan toraks menyebabkan pengumpulan mediastinum di daerah pra dan paravertebral serta terkadang di sepanjang dinding dada. Abses paravertebral besar di vertebra thorakal mungkin tampak pada radiografi sebagai abses paravertebral fusiform atau bulbous. Keterlibatan tulang belakang torakolumbal dan lumbal menyebabkan abses psoas yang mungkin muncul di fossa iliaca atau aspek medial paha. Meskipun terasa hangat namun suhunya tidak meningkat setinggi pada abses piogenik, oleh karena itu dinamakan *cold abscess*(22).

1.1.5 Diagnosis

Gejala Klinis

Mempertimbangkan spondilitis tuberkulosis sebagai manifestasi kronik dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, biasanya gejala klinis yang ditunjukkan bersifat persisten selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun sebelum diagnosis ditegakkan(3,22,23).

- a) Nyeri punggung bawah
Nyeri awalnya dirasakan ringan lalu memberat secara gradual, bersifat tumpul, dan umumnya tidak menjalar. Biasanya nyeri disertai spasme otot, deformitas, dan diperburuk oleh gerakan tulang belakang, batuk, dan pembebanan (*weight bearing*).
- b) Tortikolis (pada tuberkulosis cervical)
- c) Penurunan berat badan
- d) Hilangnya nafsu makan
- e) Kelelahan
- f) Riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik terdapat beberapa temuan, yaitu (3,22,23)

- a) *Cold abscess*
Abses yang tidak lagi memiliki tanda-tanda inflamasi yang khas. *Cold abscess* biasanya memiliki batas yang jelas, mulus, teratur, dan pada sebagian besar

dapat terjadi fluktuasi. Jika absesnya besar, kulit di atasnya biasanya meregang dan mengkilat. Abses superfisial secara perlahan menghancurkan jaringan subkutan dan dermal, menyebabkan keluarnya sinus. Nanah di dalam abses biasanya bersuhu tubuh dan berwarna kuning pucat atau putih. Tidak memiliki bau menyengat yang khas dari infeksi piogenik atau jamur. Cairan tuberkulosis biasanya bersifat serousanginous dan dapat terbentuk ulkus akibat pecahnya abses. Ulkusnya bersifat dangkal, mungkin multipel, umumnya berbentuk oval yang mungkin menyatu hingga memiliki batas berbentuk sabit yang tidak beraturan, tepinya berwarna biru kemerahan dengan pinggiran yang rusak, dan dasar ulkus dilapisi oleh jaringan granulasi pucat dengan sedikit sekret serosanginous(1,22).

Pada *vertebrae cervicales*, abses ini dapat muncul pada *retropharyngeal space*, trigonum posterior maupun anterior leher atau *axilla*. Pada *vertebrae thoraciae*, *cold abscess* timbul sebagai abses pre atau paravertebral, atau sekitar dinding dada. Pada *vertebrae lumbales*, abses dapat muncul pada *m. psoas*, trigonum Petit, trigonum Scarpa, atau pada regio gluteal(1,22,23).



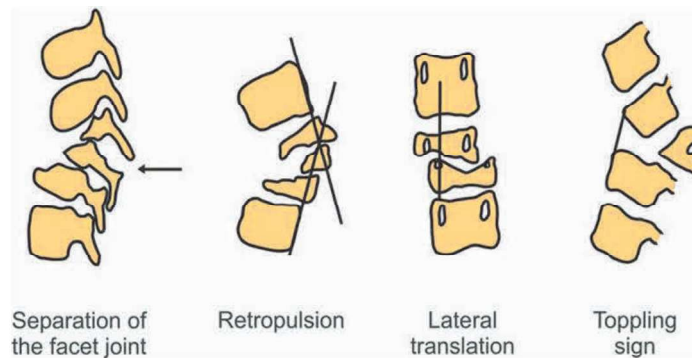
Gambar 2. Hasil MRI tampak Abses Retrofaringeal Pada Tuberkulosis Cervical (22)

b) Deformitas dan Instabilitas

Deformitas dapat terjadi selama tahap aktif atau tahap penyembuhan. TB awalnya mengenai daerah anterior, dan kerusakan progresif menyebabkan deformitas kifotik serta ketidakstabilan. Jika pengobatan terlambat, kerusakan lebih lanjut akan terjadi dan menyebabkan deformitas progresif. Secara klinis gambarannya tergantung pada jumlah vertebra yang terlibat, yaitu *knuckle* (kolapsnya 1vertebra), deformitas gibbus (2 atau 3 vertebra), atau *kyphosis global* (keterlibatan >3 vertebra yang berdekatan). Deformitas kifosis lebih dari 60° dapat menyebabkan disabilitas yang signifikan serta defisit neurologis(1,22,23).

Jenis kifotik berat yang dikenal sebagai “*buckling collapse*” terjadi ketika sudut kifotik $>120^\circ$. Faktor risikonya adalah usia anak <7 tahun saat terinfeksi, hilangnya >2 corpus vertebra, keterlibatan vertebra torakolumbal, dan adanya tanda radiografi tulang belakang berisiko. Rajasekaran dkk. memaparkan 4 tanda tulang belakang berisiko pada anak, antara lain(1,22)

- Retropulsi aspek posterior vertebra yang terlibat
- Subluksasi facet (pemisahan faset pada radiografi lateral)
- Translasi lateral vertebra (pada radiografi anteroposterior)
- Jatuhnya salah satu vertebra ke vertebra lainnya (berdasarkan garis di sepanjang permukaan anterior pada caudal vertebra normal yang melintasi titik tengah permukaan anterior pada cranial vertebra normal)



Gambar 3. Gambaran Tanda Tulang Belakang Berisiko pada Anak(22)

c) Defisit neurologis

Diakibatkan oleh kompresi *medulla spinalis* akibat kolapsnya *corpus vertebrae*, melibatkan traktus spinalis anterior (peningkatan refleks tendon dalam dan tanda Babinski positif, kemudian berkembang menjadi defisit motorik tipe UMN). Selanjutnya, traktus spinalis lateral secara progresif terlibat (hilangnya raba kasar, sensasi nyeri, dan suhu); diikuti oleh defisit kolumna dorsalis (gangguan sfingter dan hilangnya sensasi sepenuhnya). Klasifikasi Tuli yang dimodifikasi digunakan untuk menilai paraplegia pada spondilitis tuberkulosis. Ada lima tahap paraplegia Pott yaitu(1,22,23)

- Tahap 1: Defisit hanya timbul saat dilakukan pemeriksaan (klonus pergelangan kaki, peningkatan refleks tendon dalam, dan Babinski positif atau ekstensor plantar)

- Tahap 2: Defisit motorik tipe UMN dengan spastik otot, namun masih dapat berjalan. Hilangnya sensasi melibatkan traktus spinalis lateral. Perkiraan skor motorik pasien dengan quadriparesis berkisar 60-100 sedangkan pada pasien paraparesis berkisar 80-100.
- Tahap 3: Pasien terbaring di tempat tidur dan mengalami spastik otot. Hilangnya sensasi melibatkan traktus spinalis lateral. Perkiraan skor motorik pasien dengan quadriplegik berkisar 0-30 sedangkan pada pasien paraplegik berkisar 50-80.
- Tahap 4: Pasien terbaring di tempat tidur dengan hilangnya sensasi yang parah/luka tekan. defisit sensorik melibatkan kolumna dorsalis dan lateral. Perkiraan skor motorik pada quadriplegik ialah 0 sedangkan pada paraplegik ialah 50.
- Tahap 5: Mirip dengan tahap 4, disertai keterlibatan kandung kemih/usus, spasme/flaksid otot fleksor tetraplegia/paraplegia

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis yang dapat dilakukan yakni pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan laju endap eritrosit (umumnya >20 mm/jam), pemeriksaan serologis antibodi IgM dan IgG terhadap antigen tuberkulosis, pewarnaan bakteri tahan asam metode Ziehl-Neelsen (tampak bakteri basil berwarna merah), dan kultur membantu menguatkan atau menegakkan diagnosis. Pemeriksaan histopatologi sampel yang diperoleh dari biopsi masih menjadi standar emas untuk diagnosis. Konfirmasi dapat digunakan bila hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya *multinucleated giant cells*, Langhans' *giant cells*, granuloma atau bakteri basil tahan asam itu sendiri. Selain itu, tes cepat molekular (TCM) juga bermanfaat untuk deteksi dini terutama pada pasien HIV, hasil pewarnaan negatif dan kultur positif, pasien pediatrik, dan spesimen ekstrapulmonar(1,22,23).

Pemeriksaan radiologi juga dapat dilakukan untuk melihat gibbus, namun perlu dibedakan dari osteomielitis atau keganasan tulang belakang. Modalitas yang dapat digunakan untuk spondilitis tuberkulosis antara lain foto polos, *CT scan* tulang, dan MRI untuk evaluasi jaringan dan abses. Tiap modalitas menunjukkan gambaran yang spesifik, misalnya foto polos yang menunjukkan adanya perubahan erosif dini dari *vertebra*. Namun demikian, MRI masih dianggap sebagai metode pilihan untuk diagnosis dini spondilitis tuberkulosis karena memiliki spesifisitas yang tinggi dan dapat digunakan untuk

melokalisasi abses. *CT scan* dapat mengidentifikasi pola tulang fragmen dan kalsifikasi dari area kaseosa pada stadium yang lebih lanjut(1,22,23).

Polimorfisme Gen pada Tuberkulosis Spinal

Genome manusia diperkirakan memiliki hingga 3 triliun pasangan basa nukleotida yang tersebar pada 23 kromosom di dalam nucleus sel tubuh. Tiap kromosom dapat memiliki ribuan gen yang mengkode protein-protein tertentu. Genotipe merupakan kombinasi alel berpasangan pada lokus genetic tertentu. Alel pada lokus tertentu ada yang bersifat dominan (contoh A) biasanya dituliskan menggunakan huruf kapital dan ada yang bersifat resesif (contoh a) yang biasanya dituliskan menggunakan huruf kecil. Alel yang berpasangan disebut genotipe, dapat berupa homozigot AA atau aa dan heterozigot Aa. Menurut hukum Hardy-Weinburg, frekuensi alel pada suatu populasi tidak akan berubah dari tiap generasi dan frekuensi alel dapat dihitung menggunakan rumus $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, dengan p merupakan frekuensi alel dominan dan q merupakan frekuensi alel resesif. Namun, terdapat syarat hukum ini dapat berlaku yaitu individu dalam populasi tersebut berpasangan secara acak dan tidak terjadi mutasi maupun migrasi penduduk ke dalam maupun ke luar populasi yang dapat memperkenalkan alel baru dari populasi lain(24–27).

Variasi gen pada manusia telah banyak diketahui, Dimana perbedaan fenotipe individu berkaitan erat dengan genotype yang diturunkan dari leluhur dan bergantung pada etnis tertentu. Penelitian telah menunjukkan bahwa variasi genetik lah yang menyebabkan perbedaan fenotipe yang bermanifestasi sebagai karakteristik fisik seperti warna mata dan rambut, sifat kepribadian, hingga kerentanan terhadap penyakit(24–27).

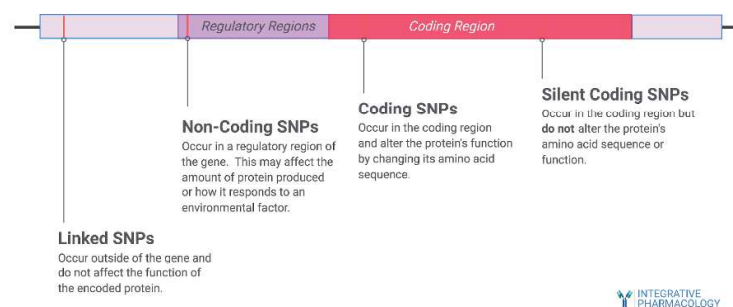
Polimorfisme merupakan suatu variasi genetik yang umum terjadi pada makhluk hidup dengan frekuensi kejadiannya pada manusia berkisar >1 . Variasi tersebut sering dikaitkan dengan alel yang berdampak pada beragam karakteristik dan sifat individu dalam suatu populasi. Variasi tersebut dikode dalam sekuens DNA dan dapat bermanifestasi melalui beragam basis nukelotida atau perubahan struktur maupun fungsi gen(24–27).

Polimorfisme gen dapat terjadi dalam berbagai bentuk, seperti insersi, delesi, dan perubahan basa nukelotida serta pada berbagai lokasi seperti exon, intron, dan regio promoter. Sehingga dapat memiliki efek yang sangat beragam mulai dari perubahan fungsi protein, perubahan kadar ekspresi, dan stabilitas protein. Oleh sebab itu, polimorfisme kemudian dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu(24–27)

a. *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)*

Tipe SNP merupakan bentuk polimorfisme gen yang paling sering ditemui. Tipe ini ditandai dengan perubahan satu pasang basa nukleotida pada sekuens DNA. SNP kemudian juga dapat dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan lokasi nukleotida yang berubah, yaitu *linked SNP* apabila perubahan terjadi di luar gen dan tidak memberikan efek terhadap fungsi protein yang dikode, *non-coding SNP* apabila perubahan nukleotida terjadi pada regio regulator dan dapat berefek pada jumlah protein yang diproduksi atau cara merespon terhadap faktor lingkungan, *coding SNP* apabila perubahan terjadi pada regio coding dan dapat mengganggu fungsi protein dengan mengubah sekuens asam amino, serta *silent coding SNP* apabila perubahan terjadi pada regio coding namun tidak merubah sekuens asam amino maupun fungsinya.

Types of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)



Gambar 4. Tipe *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP)

b. Small scale insertions/deletions (Indels)

Tipe ini meliputi insersi atau delesi basa DNA

c. Polymorphic repetitive elements

Elemen transposon merupakan tipe elemen genetic yang dapat berpindah-pindah tempat, saat elemen ini secara aktif menginsersi dirinya pada suatu lokasi hal tersebut dapat memicu suatu polimorfisme

d. Microsatellites

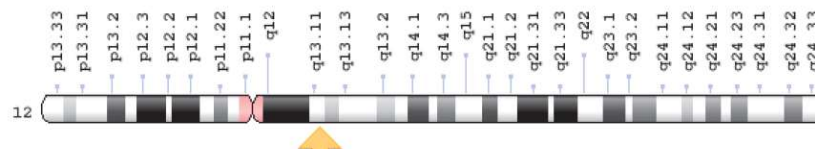
Mikrosatelit merupakan pengulangan 1-6 pasang basa nukleotida pada sekuens DNA. Hal ini biasanya dijadikan sebagai penanda molecular terkhusus dalam mengidentifikasi hubungan antar alel

Polimorfisme Vitamin D Reseptor

Sistem endokrin vitamin D merupakan pusat dari kontrol homeostasis tulang dan

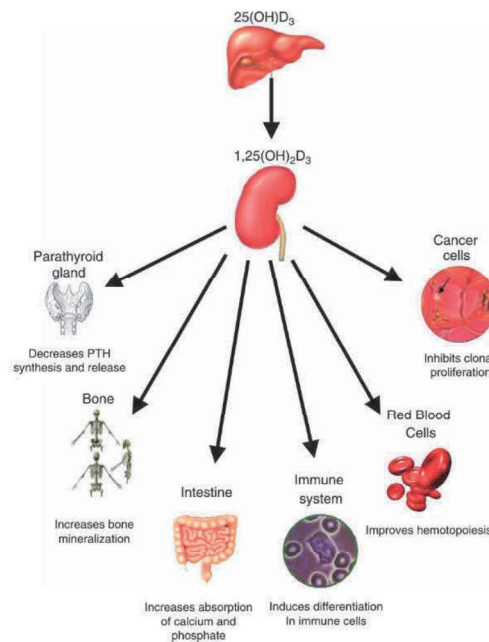
kalsium. Sehingga, perubahan dalam vitamin D reseptor dapat menyebabkan gangguan dalam metabolisme mineral. Bentuk aktif dari vitamin D ialah 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) dengan kadar sirkulasinya diregulasi secara ketat melalui reseptor spesifik untuk memediasi aktifitasnya pada hampir setiap aspek homeostasis kalsium(7).

Gen Vitamin D Reseptor (VDR) berada pada kromosom 12q13-14 manusia dengan panjang sekitar 100 kb yang terdiri dari 5' wilayah promotor dan 14 ekson (protein-coding ekson 2-9 dan ekson yang tidak diterjemahkan 1a-1f)(7).



Gambar 5. Lokasi Gen VDR pada lengan Panjang (q) kromosom 12 di posisi 13.11(7)

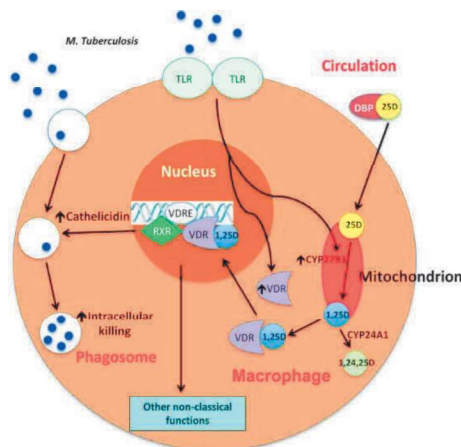
Ikatan antara kalsitriol yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D dengan VDR pada sel imun manusia berfungsi untuk memodulasi makrofag pada infeksi *mycobacterium tuberculosis*. Sehingga, kadar kalsitriol yang rendah dan/atau gangguan pada VDR dapat mengganggu fungsi makrofag dan membuat individu tersebut rentan terhadap tuberkulosis(28).



Gambar 6. Fungsi 1,25- dihydroxyvitamin D₃(28)

Sebuah studi melaporkan bahwa kekurangan vitamin D <20 ng/mL atau <50 nmol/L dan insufisiensi serum 25 (OH) D <30 ng/mL atau <75 nmol/L dikaitkan dengan risiko TB aktif yang lebih tinggi. Namun, beberapa studi juga ada yang melaporkan tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam kadar vitamin D pada individu TB dan non-TB. Selain itu, meskipun ada banyak bukti bahwa vitamin D mungkin berperan dalam kerentanan host terhadap tuberkulosis (TB), randomized controlled trials belum menemukan efek yang signifikan dari pemberian vitamin D3 dengan konversi dahak pada pasien TB atau mengurangi risiko infeksi TB(8,29).

Aktivasi sistem imun bawaan saat terjadi infeksi dapat dimediasi oleh vitamin D. Pada awal patogen seperti *mycobacterium tuberculosis* dideteksi, TLR pada membran makrofag diaktifkan untuk menginduksi regulasi transkripsional VDR dan meningkatkan ekspresi CYP27B1. Hal ini mengakibatkan peningkatan pembentukan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) dan VDR. Dua komponen tersebut memiliki peran penting untuk meregulasi berbagai gen yang bergantung pada VDR termasuk pengaturan regulasi ekspresi katelisin. Penggabungan antara katelisin dengan fagosom yang mengandung Mtb yang telah diinternalisasi membuat peptida dapat berfungsi sebagai agen antimikroba terhadap patogen tersebut(28,30).



Gambar 7. Aktivasi sistem imun bawaan yang dimediasi vitamin D(28)

Terdapat beberapa polimorfisme gen vitamin D reseptor yang telah diketahui hingga saat ini, seperti FokI, BsmI, ApaI, dan TaqI. Sebagian besar penelitian mengenai VDR mendapatkan polimorfisme terjadi di region coding FokI dan 3' *untranslated region* (3' UTR) TaqI, ApaI dan BsmI, yang menunjukkan adanya keterkaitan dengan aktivitas atau

ekspresi VDR(7,8,31–35).

Polimorfisme FokI (rs2228570)

Polimorfisme FokI (rs2228570) terletak di dalam ekson 2 gen VDR yang memiliki genotipe C/C, C/T, dan T/T. Polimorfisme ini mengakibatkan perubahan C (varian “F”) menjadi T (varian “f”), hal ini mengakibatkan terciptanya kodon inisiasi alternatif yaitu ACG→ATG. Alel C atau varian F memproduksi varian pendek 424 asam amino dan alel T atau varian f memproduksi varian panjang 427 asam amino. Variasi ini menyebabkan perbedaan dalam kemampuan transaktivasi sebagai faktor transkripsi. Hingga saat ini, berbagai studi masih melaporkan hasil yang berbeda-beda terkait hubungan antara polimorfisme FokI dengan kerentanan individu terhadap TB. Studi di Kolkata India, Andra Pradesh India, Egypt, Venezuela, dan Medan Indonesia melaporkan tidak ada hubungan antara kedua variabel tersebut. Sedangkan studi dari Shimla India, New Delhi India, dan China melaporkan bahwa genotipe ff meningkatkan risiko terinfeksi tuberkulosis, berbeda dengan studi di Iran yang melaporkan genotipe Ff meningkatkan risiko TB sebanyak 2x lipat. Namun bila ditinjau dari alel, maka dikatakan bahwa alel f pada FokI yang secara signifikan meningkatkan risiko TB dengan cara menurunkan aktivitas protein VDR dan mengganggu pengikatan antara bentuk aktif vitamin D dengan VDR. Hal tersebut memicu peningkatan kerentanan individu terhadap kuman tuberkulosis. Bila ditinjau secara spesifik hubungannya terhadap TB spinal juga masih banyak perbedaan pendapat, studi di China melaporkan tidak ada hubungan antara polimorfisme FokI dengan kejadian TB spinal. Sedangkan studi di India menemukan frekuensi genotipe FF pada pasien TB spinal secara signifikan lebih tinggi, hal ini kemudian dikaitkan dengan peningkatan ekspresi VDR dan pemakaian vit. D pada genotipe tersebut sehingga dapat memicu terjadinya defisiensi vitamin D3 yang dapat membuat individu rentan terhadap TB spinal(6,7,31–38).

Polimorfisme ApaI (rs7975232)

Polimorfisme varian 3’UTR (ApaI, BsmI, dan TaqI) juga dilaporkan oleh beberapa studi memiliki hubungan dengan tuberkulosis. Polimorfisme ApaI (rs7975232) terletak di intron antara exon 8 dan exon 9 gen VDR dengan genotipe G/G, G/T, T/T. Polimorfisme ini mengakibatkan perubahan alel G (varian “A”) menjadi T (varian “a”). Polimorfisme ini tidak berdampak pada asam amino maupun struktur protein yang diekspresikan oleh VDR, namun hal ini dapat menimbulkan disequilibrium dengan polimorfisme fungsional lainnya yang mengatur ekspresi gen VDR. Masih banyak studi yang melaporkan tidak ada

hubungan antara polimorfisme ApaI dengan risiko TB, namun studi di Afrika Barat melaporkan genotipe AA meningkatkan risiko TB sebanyak 2x. Sedangkan studi di Romania dan Eropa melaporkan genotipe aa memiliki efek protektif pada populasi tersebut, namun hasil ini belum dapat digunakan karena pada studi tersebut sampel yang digunakan masih tergolong sedikit. Apabila ditinjau secara spesifik pada TB spinal, studi di India melaporkan genotipe Aa dan aa meningkatkan risiko TB spinal sebanyak 2.9x(6,7,32–35,37–39).

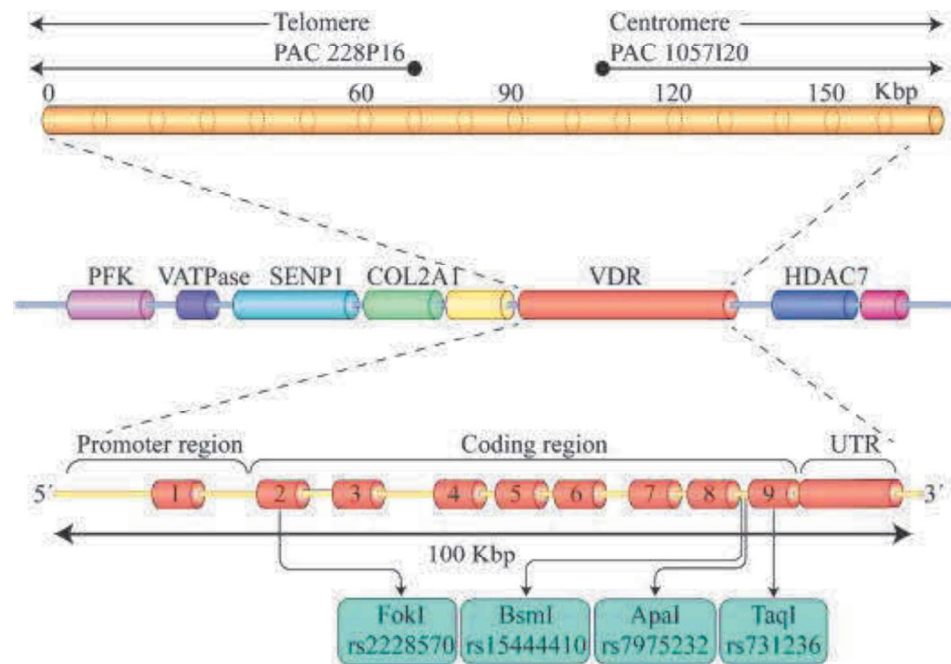
Polimorfisme BsmI (rs1544410)

Polimorfisme BsmI (rs1544410) terletak pada intron antara exon 8 dan exon 9 gen VDR yang memiliki genotipe G/G, G/A, A/A. Polimorfisme ini mengakibatkan perubahan alel G (varian “B”) menjadi A (varian “b”). Kedua polimorfisme ini ApaI dan BsmI tidak berdampak pada asam amino maupun struktur protein yang diekspresikan oleh VDR, namun hal ini dapat menimbulkan disequilibrium dengan polimorfisme fungsional lainnya yang mengatur ekspresi gen VDR. Sama seperti polimorfisme ApaI yaitu masih banyak studi yang melaporkan tidak ada hubungan dengan risiko TB, namun ada pula yang melaporkan genotipe bb memiliki efek protektif terhadap TB yaitu studi di Shimla India dan meta analisis. Sedangkan studi di India yang mempelajari spesifik terhadap TB spinal melaporkan frekuensi genotipe heterozigot Bb pada pasien TB spinal ditemukan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol(6,7,32–36,38).

Polimorfisme TaqI (rs731246)

Polimorfisme lainnya yaitu TaqI (rs731246) yang terletak di exon 9 gen VDR yang memiliki genotipe T/T, T/C, dan C/C. Polimorfisme ini mengakibatkan perubahan alel T (varian “T”) menjadi C (varian “t”), namun hal ini tidak akan mengubah asam amino. Beberapa studi melaporkan bahwa mRNA yang dikode oleh alel t lebih stabil dibandingkan alel T dan memiliki efek protektif terhadap TB pada populasi Afrika. Beberapa studi turut melaporkan tidak ada hubungan antara kedua variabel, namun studi di India melaporkan frekuensi genotipe TT pada laki-laki dan frekuensi genotipe tt pada perempuan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok TB spinal. Sebuah meta analisis melaporkan bahwa alel t kemungkinan memiliki efek protektif terhadap TB pada populasi Afrika, namun hasil ini masih marginal sehingga belum dapat ditarik Kesimpulan. Bila ditinjau secara spesifik TB spinal didapatkan genotipe Tt dan tt meningkatkan risiko TB spinal hingga 4.74x. Selain itu kita bisa menggabungkan genotipe tersebut atau membentuk haplotype untuk

mengetahui hubungannya dengan TB spinal. Studi di India tersebut melaporkan genotipe BbAATtFF dan haplotype Bat serta baT ditemukan tinggi pada pasien TB spinal(6,7,33–36,38,39).



Gambar 8. Regio Genom dan Struktur Ekson-Intron Gen Vitamin D Reseptor(6)

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara gen vitamin D reseptor FokI (rs2228570) dengan kejadian spondilitis tuberkulosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara gen vitamin D reseptor FokI (rs2228570) dengan kejadian spondilitis tuberkulosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai distribusi genotipe polimorfisme vitamin D reseptor FokI (rs2228570) pada pasien spondilitis tuberkulosis dan kelompok kontrol di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- b. Menilai hubungan antara gen vitamin D reseptor FokI (rs2228570) dengan kejadian spondilitis tuberkulosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini memberikan informasi distribusi gen vitamin D reseptor FokI (rs2228570) pada pasien spondilitis tuberkulosis di Makassar beserta hubungannya dengan kerentanan terhadap spondilitis TB.

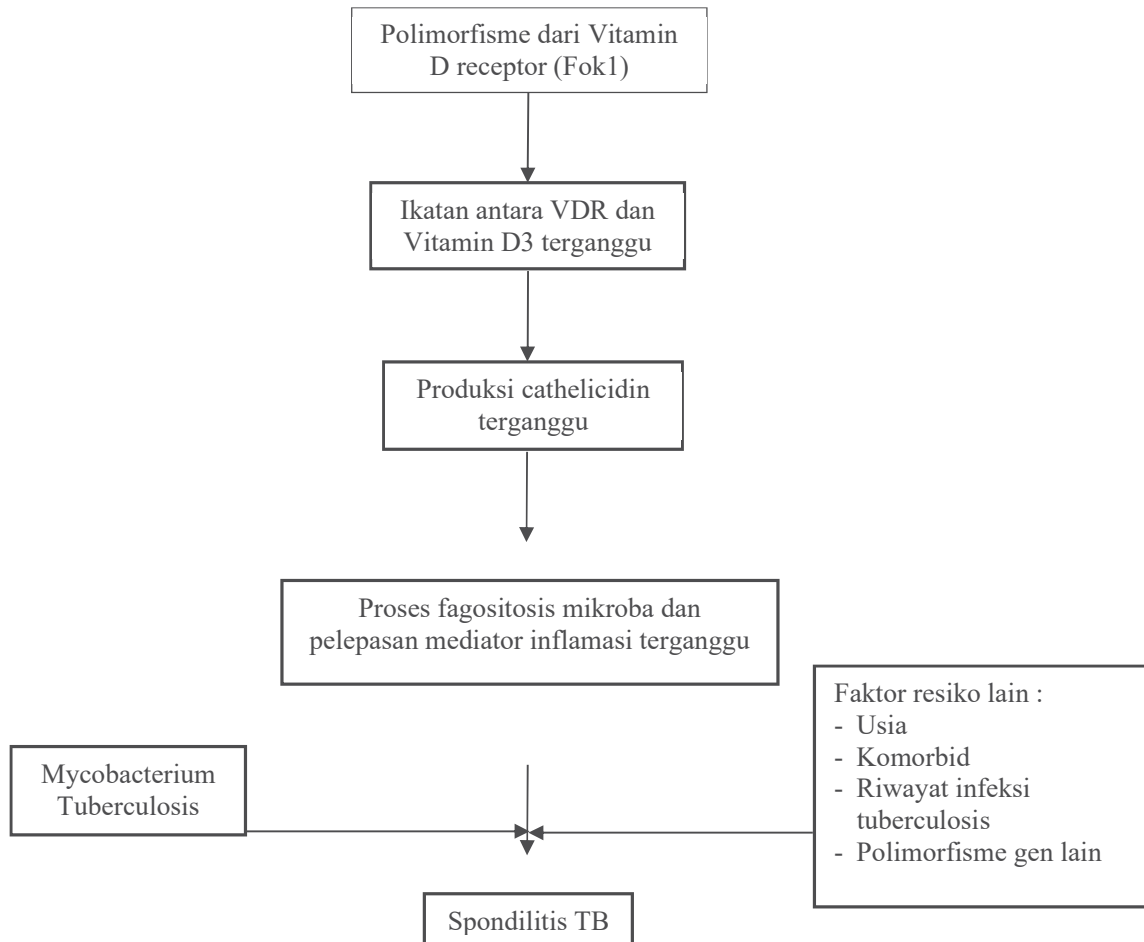
1.4.2 Manfaat Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan pemeriksaan tambahan diagnosis dini pada individu yang rentan terinfeksi tuberkulosis khususnya spondilitis TB.

1.4.3 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lanjutan yang dapat dikembangkan dengan jumlah sampel lebih banyak dan menggunakan rancangan dan metode penelitian yang lebih kompleks.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



1.7 Hipotesis Penelitian

1. $H(0)$: Tidak ada hubungan yang bermakna antara terdeteksinya gen Vitamin D Reseptor (FokI) dengan kejadian spondilitis TB.
2. $H(1)$: Terdapat hubungan bermakna yang sebanding antara terdeteksinya gen Vitamin D Reseptor (FokI) dengan kejadian spondilitis TB.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain studi *case-control*. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara gen vitamin D receptor dengan angka kejadian tuberkulosis spondilitis pada pasien rawat inap dan rawat jalan di RS Wahidin Sudirohusodo. Desain ini melibatkan dua kelompok: kelompok kasus (pasien dengan tuberkulosis spondilitis) dan kelompok kontrol (individu sehat tanpa tuberkulosis spondilitis).

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin pada tahun 2025.

2.3 Populasi dan Subjek

Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis Spondilitis Tuberkulosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan didalam penelitian ini adalah semua pasien yang di diagnosa Spondilitis Tuberkulosis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Sampel diambil dengan metode teknik *total sampling*. Data yang diambil adalah data primer yang diperiksa pada pasien Spondilitis Tuberkulosis yang berkunjung pada periode tahun 2025.

2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.5.1 Kriteria Inklusi

Adapun kelompok kasus dalam penelitian ini adalah :

1. Pasien dengan diagnosis klinis, radiologis, atau histopatologis tuberkulosis spondilitis.
2. Tidak memiliki TB paru atau TB ekstrapulmoner lainnya.
3. Bersedia memberikan sampel darah untuk analisis genetik.
4. Menandatangani formulir persetujuan tertulis (*informed consent*).

Sementara untuk kelompok kontrol pada penelitian ini mencakup :

1. Individu sehat tanpa riwayat infeksi tuberculosis pulmonar maupun ekstrapulmonar
2. Bersedia memberikan sampel darah untuk analisis genetik

2.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Riwayat gangguan fungsi organ jantung, ginjal dan hati
2. Pasien atau individu dengan infeksi tulang belakang non-tuberkulosis.
3. Riwayat penyakit autoimun atau gangguan genetik lainnya.
4. Pasien atau individu yang menolak atau tidak dapat memberikan sampel darah.

2.6 Metode Pengumpulan dan Analisis Data

Pengumpulan Data Klinis

1. Rekrutmen subjek dilakukan dengan mencocokkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk kelompok kasus dan kontrol.
2. Data klinis meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pencitraan radiologis, dan riwayat pengobatan (khusus untuk kelompok kasus).

Pengambilan Sampel Darah

1. Sampel darah sebesar 5 ml diambil dari vena pasien dan individu kontrol menggunakan teknik aseptik.
2. Sampel darah dimasukkan ke dalam tabung EDTA untuk mencegah koagulasi dan disimpan pada suhu -20°C sebelum analisis.

Analisis Genetik

1. **Isolasi DNA:** DNA diekstraksi menggunakan kit standar sesuai protokol laboratorium.
2. **Amplifikasi DNA:** Proses PCR dilakukan menggunakan metode *sub-sequence PCR* dengan primer spesifik untuk gen VDR
3. **Analisis Polimorfisme:** Teknik TaqMan PCR untuk mendeteksi variasi genetik.

2.8 Definisi Operasional

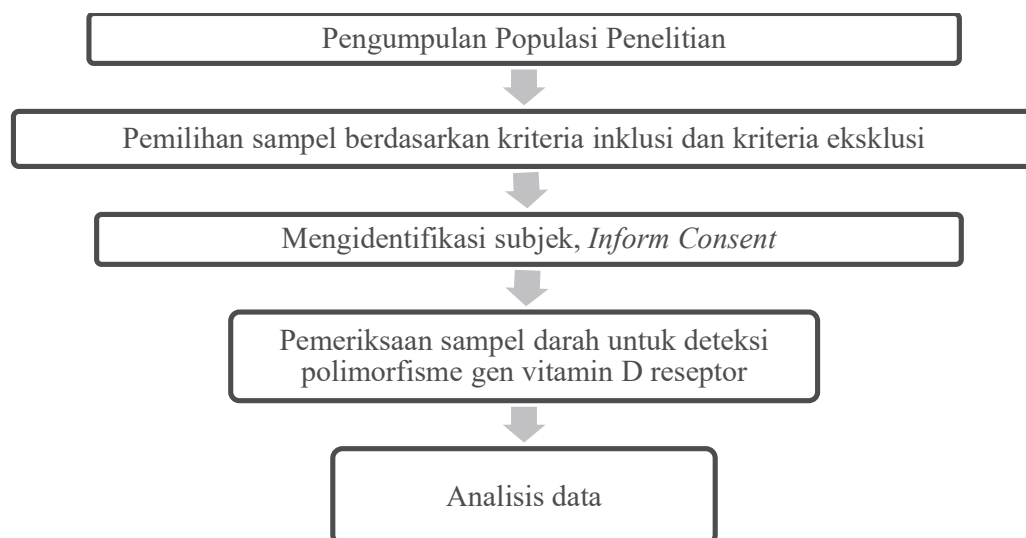
Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Kriteria Objektif	Skala Ukur
Polimorfisme VDR (FokI)	Variasi genetik pada gen VDR yang diduga berhubungan dengan kejadian tuberkulosis spondilitis	PCR Sub-sequence dari sampel darah	1. FokI	Nominal
Tuberkulosis Spondilitis	Infeksi TB pada tulang belakang yang dikonfirmasi secara klinis, radiologis, dan pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan klinis, radiologi (MRI/CT scan), dan laboratorium (sputum ataupun jaringan)	1. Positif: Ditemukan lesi spesifik TB pada vertebra 2. Negatif: Tidak ditemukan lesi TB	Nominal
Konsumsi OAT	Status penggunaan Obat Anti Tuberkulosis oleh pasien spondilitis TB	Wawancara dan rekam medis	1. Ya: Sedang atau pernah mengonsumsi OAT 2. Tidak: Belum pernah mengonsumsi OAT	Nominal
Usia	Lama hidup subjek penelitian (tahun) dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan	Wawancara dan rekam medis	Usia dalam satuan tahun	Rasio
Jenis Kelamin	Identitas biologis responden	Wawancara dan rekam medis	1: Laki-laki 2: Perempuan	Nominal
Indeks Masa Tubuh	Didapat dengan membagi berat badan seseorang	Pemeriksaan fisik	0 = Underweight: IMT <18,5 kg/m ²	Ordinal

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Kriteria Objektif	Skala Ukur
	dalam satuan kilogram dengan tinggi mereka dalam meter kuadrat.		1 = Normal: IMT 18,5-24,9 kg/m ² 2 = Overweight/obesitas IMT >25-kg/m ²	
Hasil Radiologi	Temuan pencitraan terkait spondilitis TB	MRI/CT scan	0: Normal 1: Lesi aktif 2: Lesi kronis	Ordinal

2.9 Instrumen Penelitian

1. Rekam medis
2. Alat tulis kantor
3. *Alcohol swab*, plester, *syringe* 3 ml, dan tabung darah *non-additive*
4. Kit isolasi DNA
5. *Polymerase Chain Reaction Sub-sequence*
6. Enzim restriksi FokI, ApaI, BsmI, dan TaqI
7. Komputer dan program analisis data (*Microsoft Office Excel* 2020 dan *SPSS for Windows* versi 26)

2.10 Alur Penelitian



2.11 Etika Penelitian

Etika penelitian dilakukan sebagai berikut :

1. Peneliti melakukan mengajukan *ethical clearance* ke Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Menyatakan surat pengantar yang ditujukan kepada pihak RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin.
3. Menjaga kerahasiaan identitas pribadi pasien yang terdapat pada data rekam medis, sehingga tidak ada pihak yang merasa dirugikan atas penelitian ini.