

DISERTASI

**POLIMORFISME FOK1 GEN RESEPTOR VITAMIN D DAN
STATUS VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN TUBERKULOSIS PARU**



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

KKA
Kc
Dis. K. 19/19
Wah
p

WAHIDUDDIN

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**



DISERTASI

**POLIMORFISME FOK1 GEN RESEPTOR VITAMIN D DAN
STATUS VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

WAHIDUDDIN

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

**POLIMORFISME FOK1 GEN RESEPTOR VITAMIN D DAN
STATUS VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Rabu
Tanggal : 24 Juli 2019
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB**

Oleh :

**WAHIDUDDIN
011417017323**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**



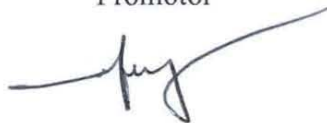
LEMBAR PENGESAHAN

POLIMORFISME FOK 1 GEN RESEPTOR VITAMIN D DAN
STATUS VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN TUBERKULOSIS PARU

TELAH DISETUJUI

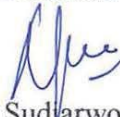
PADA TANGGAL, 25 JULI 2019

Oleh
Promotor



Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD, FINASIM.
NIP. 195601041983121001

KoPromotor



Prof. Dr. Sudarwo, M.S.
NIP. 195809231986011001



**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada Tanggal 19 Juni 2019**

Panitia penguji :

- Ketua : 1. Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK. (K)
Anggota : 2. Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD,
FINASIM
3. Prof. Dr Sudjarwo, M.S.
4. Prof. H. Kuntoro, dr., M.P.H., Dr.P.H.
5. Dr. Daniel Maranatha, dr., Sp.P. (K)
6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes.
7. Dr. Susanthi Djajalaksana, dr., Sp.P. (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor: 185/UN3.1.1/KD/2019
Tanggal: 20 Juni 2019



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat melaksanakan penelitian disertasi ini. Sholawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing manusia menuju jalan kebenaran. Penelitian ini dibuat berdasarkan keinginan memberikan sumbangan ilmu pengetahuan guna melengkapi penelitian yang sudah ada yakni dengan mengidentifikasi peran faktor genetik pasien Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap risiko kejadian Tuberkulosis paru yang prevalensinya terus meningkat dan merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di Indonesia.

Sebagai ungkapan kebahagiaan karena saya telah dapat menyelesaikan pendidikan akademis tertinggi ini izinkan pada kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD, FINASIM yang berkenan menjadi promotor yang selalu menyempatkan waktu di tengah kesibukan beliau untuk selalu membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan motivasi dan dorongan serta masukan yang sangat bermanfaat dalam penulisan untuk menyelesaikan penelitian disertasi doktor ini. Saya banyak belajar tentang kedisiplinan, ketelitian, dan komitmen dari beliau.
2. Prof. Dr. Sudjarwo, M.S. selaku KoPromotor yang selalu bersedia setiap saat membimbing, mengarahkan, memberikan perhatian, meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan yang sangat berharga dalam pemeriksaan sampel penelitian serta penulisan disertasi. Saya banyak belajar tentang ketelitian, ketelatenan, dan komitmen yang kuat sebagai pendidik dari beliau.
3. Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi, c.q. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi atas Beasiswa Pendidikan Pascasarjana Dalam Negeri (BPPDN) yang diberikan kepada saya untuk menuntut ilmu sampai jenjang doktoral ini, juga Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) yang menyediakan dana hibah Penelitian Disertasi Doktor (PDD) yang sangat membantu penelitian saya sehingga dapat diselesaikan dengan baik.
4. Rektor Universitas Airlangga saat ini Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA dan sebelumnya Prof. Dr. H. Fasich, Apt, yang telah memberikan izin untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan di Universitas Airlangga.

5. Dekan Fakultas Kedokteran saat ini Prof. Dr. H. Soetojo, dr., Sp.U(K) dan sebelumnya Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD, FINASIM yang telah memberikan izin, kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dengan baik di Program Studi Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor saat ini Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR, serta sebelumnya Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K), Sp.JP., FIHA, AKK, yang telah memberikan dukungan dan motivasi sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan.
7. Prof. H. Kuntoro, dr., M.P.H., Dr.P.H., atas kesediaan menjadi penasihat akademik yang senantiasa mendampingi saya dari awal masuk Program Studi Ilmu Kedokteran sampai menyelesaikan penulisan disertasi ini, beliau banyak memberikan masukan, arahan, serta rajin menyemangati saya.
8. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A., atas izin mengikuti pendidikan jenjang doktor di Universitas Airlangga.
9. Dekan FKM Universitas Hasanuddin saat ini, Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes, M.Med.Ed., Wakil Dekan I: Ansariadi, SKM, M.Sc.P.H., Ph.D., Wakil Dekan II: Dr. Atjo Wahyu, SKM, M.Kes., Wakil Dekan III: Prof. Sukri, S.K.M., M.Kes., M.Sc.P.H., Ph.D. serta sebelumnya, Dekan: Prof. Dr. A. Zulkifli Abdullah, drg. M.Kes., Wakil Dekan I: Dr. Ida Leida Maria, S.K.M., M.K.M., M.Sc.P.H., Wakil Dekan II: Dr. A. Indahwaty Sidin, dr., MHSM, Wakil Dekan III: Prof. Sukri, S.K.M., M.Kes., M.Sc.P.H., Ph.D. atas izin untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Universitas Airlangga.
10. Direktur RSUD Dr. Soetomo beserta jajarannya, terutama kepada Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM sebagai penanggung jawab Poli Endokrin, serta Direktur RSUD Dr. Mohamad Soewandhie bersama jajarannya, terutama para pembimbing klinik yaitu Purwakaning Purnomo Agung, dr., Sp.PD., M.Kes. dari Klinik Penyakit Dalam, dan Susaniwati, dr., Sp.P. dari Klinik Penyakit Paru yang telah memberikan izin dan fasilitas serta membantu dalam proses penelitian, juga para perawat yang telah membantu pengambilan sampel darah dari subyek penelitian.

11. Ketua Lembaga Penyakit Tropis (LPT) Universitas Airlangga Prof. Maria Inge Lusida, dr., M.S., Ph.D., Sp.MK.(K) beserta seluruh staf dan jajarannya yang telah memberikan kesempatan dan bantuan fasilitas selama penelitian dan terutama Ilham Harlan Amarullah, BAsC., dan Mochamad Amin, S.Si., M.Si., yang telah membantu pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini.
12. Tim penguji materi prakualifikasi, kualifikasi, proposal riset untuk disertasi, penilaian naskah disertasi (kelayakan), dan ujian akhir tahap 1 (tertutup): Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD, FINASIM, Prof. Dr. Sudjarwo, M.S., Prof. H. Kuntoro, dr., M.P.H., Dr.P.H., Prof. Dr. I Ketut Suidiana Drs., M.Si., Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK(K), Dr. Daniel Maranatha, dr., Sp.P(K), Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes., Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK(K), dan secara khusus kepada Dr. Susanthi Djajalaksana, dr., Sp.P(K) yang telah bersedia menjadi penguji eksternal dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
13. Para Dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: Prof. Dr. Harjanto, dr., AIF (alm), Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S., Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si., Prof. Dr. Purnomo Suryohudoyo, dr., Sp.BK., Prof. Dr. Indri Safitri Mukono, dr., M.S., Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., M.S., Prof. Retno Handajani, dr., M.S., Ph.D., Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D., Prof. Dr. Suhartati, dr., M.S., Prof. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D.(alm), Prof. Dr. Aryati, dr., M.S., Sp.PK(K), Prof. Dr. Muhammad Zainuddin, Apt., Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK(K), Widodo Jatim Pudjirahardjo, dr., M.S., M.P.H., Dr.P.H., Dr. Florentina Sustini, dr., M.S., Dr. Soenaryo, dr., M.S., M.Sc., Dr. Hj. Susilowati Andajani, dr., M.S., Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes., Siti Pariani, dr., M.S., M.Sc., Ph.D., Toetik Koesbardiati, Dra., Ph.D., Dr. Gondo Mastutik drh., M.Kes., dan Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes., yang telah memberikan pengetahuan yang sangat bermanfaat.
14. Tim Penyanggah Ujian Akhir Doktor tahap 2 (Terbuka): Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD, FINASIM, Prof. Dr. Sudjarwo, M.S., Dr. Florentina Sustini, dr., M.S., Dr. Ida Leida Maria, S.K.M., M.K.M., M.Sc.P.H., Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes., Dr. Indeswati Diyatri, drg., M.S., Dr. Anis Irmawati,

- drg., M.Kes., Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes., Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK(K), dan Prof. Dr. Budi Santoso., dr., Sp.OG (K) yang telah berkenan menyanggah dan memberikan masukan.
15. Seluruh subyek penelitian bersama anggota keluarganya yang sudah terlibat dan bekerjasama dengan baik sehingga penelitian ini dapat diselesaikan, mereka telah menjadi sumber berharga bagi kemajuan ilmu pengetahuan kedokteran dan kesehatan.
 16. Seluruh guru besar dan sejawat dosen dari Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Nur Nasry Noer, M.P.H., Prof. Dr. Rasdi Nawi, dr. M.Sc. (alm), Prof. Muh. Nadjib Bustan, dr, M.P.H. Dr.P.H., Prof. Dr. A. Zulkifli Abdullah, drg., M.Kes., Prof. Dr. A. Arsunan Arsin, drg., M.Kes., Prof. Dr. Ridwan Amiruddin, S.K.M., M.Kes., M.Sc.P.H., Hardaniah Zainuddin, Dra., M.Kes. (alm), Dr. Ida Leida Maria, S.K.M., M.K.M., M.Sc.P.H., Ansariadi, S.K.M., M.Sc.P.H., Ph.D., Rismayanti, S.K.M., M.K.M., Dian Sidik Arsyad, S.K.M., M.K.M., Jumriani Ansar, S.K.M., M.Kes., Indra Dwinata, S.K.M., M.P.H., dan Andi Selvi Yusnitasari, S.K.M., M.Kes., atas motivasi dan kerjasamanya selama ini, serta para staf sekretariat Departemen Epidemiologi, Hj. Kasmariam, S.Sos., Werda Murti, S.K.M., dan Suriyani atas bantuan dan dukungannya.
 17. Seluruh staf sekretariat pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran: Hj. Asmunah, S.Sos., Adhdriyani A.Md., Fitriya Diah Isnaini A.Md., Pramita Kurniasari A.Md., dan Sobkhi Mafakhir, S.Kom., serta para pustakawan di Universitas Airlangga atas segala kerjasama dan bantuan yang telah diberikan kepada saya selama menempuh pendidikan.
 18. Seluruh teman seperjuangan peserta Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga angkatan 2014/2015, utamanya Dr. Supriyadi, drg., M.Kes., Dr. Eko Mulyadi, S.Kep., Ners., M.Kep., Dr. Budi Yanti, dr., Sp.P., Dr. Desi Sandra, drg., M.D.Sc., Dr. Yuliana Mahdiyat Da'at Arina, drg. M.Kes., Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes., Dr. Amiyatun Naini, drg. M.Kes., dan Dr. Siti Khaerunnisa, S.Si., M.Si., atas segala keakraban, kerjasama, kekompakan, dan saling memotivasi serta teman diskusi selama menempuh pendidikan ini.
 19. Teman-teman kost Jojoran 3 No 40, terutama adinda Mahfuddin Yusbud, S.K.M.

dan Dr. Lalu Muhammad Saleh, S.K.M., M.Kes., yang telah membantu dari awal pendidikan saya di Universitas Airlangga, juga kepada Tim Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesia (MKMI) yang selama ini banyak mendukung dan membantu saya dalam proses pendidikan ini.

20. Seluruh keluarga saya, terutama kedua orangtua tercinta: Bapak H. Kamaruddin Yahya, Drs., dan Ibu Hj. Habibah A. Nurung, yang penuh kasih sayang telah membesarkan, membimbing, dan mendoakan saya dalam menghadapi tantangan dan permasalahan selama ini serta memberikan dukungan, semangat, dan motivasi selalu. Kepada mertua saya, Bapak H. Andi Zainal, dan Hj. Andi Hasnah atas dukungan, bantuan, doa, dan kasih sayangnya. Terima kasih yang tulus, serta rasa cinta dan sayang kepada istri saya Andi Heryati, dr., Sp.Rad., M.Kes., anak-anak saya A. Fanny Nurul Dzihni Wahid, A. Fahmi Khairul Wahid, dan A. Fatimah Izzatunisa Wahid atas kesabaran dan dukungan selama saya menempuh pendidikan juga kepada tante Hj. Djawaeni Nurung, B.A., adik saya Ida Mujahidah Kamaruddin, dr., Sp.PD., serta seluruh ipar saya Sutomo Syawal, S.Pt., M.Sc., Andi Herlinda, S.Pi., dan Andi Hermiyati, S.T.P., S.Pd., bersama keluarga atas segala dukungan dan doa kepada saya selama ini.

Tidak akan cukup tempat menuliskan semua ucapan terima kasih karena begitu banyak pihak yang telah bersedia membantu. Kepada semua yang belum saya sebutkan, terima kasih yang setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah memberikan kesempatan, dukungan, dan bantuan dalam menyelesaikan disertasi ini. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi saya, profesi epidemiologi, kesehatan masyarakat dan kedokteran. Aaminn Yaa Robbal Aalamiin.

Surabaya, 25 Juli 2019

Penulis



RINGKASAN

**POLIMORFISME FOK1 GEN RESEPTOR VITAMIN D DAN
STATUS VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

Kondisi Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kejadian Tuberkulosis (TB). Pada kondisi DM terdapat penurunan respons imun yang selanjutnya dapat mempermudah terjadinya infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang kemudian berkembang menjadi penyakit TB. Selain itu pasien DM merupakan *immunocompromized host* yang dapat meningkatkan kerentanan dan keparahan pasien DM dengan TB paru (Cahyadi dan Venty, 2011; Elorriaga dan Pineda, 2014).

Pengendalian TB diperkirakan akan mengalami kendala seiring dengan peningkatan jumlah penderita DM. Beberapa dampak keberadaan DM terhadap TB diantaranya memengaruhi perjalanan alamiah dari TB berupa risiko infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, TB persisten, *Laten Tuberculosis Infection* (LTBI), gejala klinis, dan respons lambat pengobatan TB, reaktivasi TB menjadi meningkat, serta *Multi Drug Resistance* (MDR)-TB memungkinkan meningkat (Restrepo dan Schlesinger, 2014). Belum pernah dilakukan penelitian polimorfisme gen Reseptor Vitamin D (RVD) pada pasien DM terhadap risiko kejadian TB sehingga dapat melengkapi penelitian terkait faktor risiko genetik terhadap risiko TB khususnya pada populasi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di Indonesia.

Berbagai polimorfisme pada gen RVD telah diidentifikasi salah satunya adalah Fok1 pada exon 2. Terjadinya variasi berupa polimorfisme pada komponen RVD mungkin akan menyebabkan mekanisme produksi, transportasi, dan aktifitas vitamin D mengalami gangguan. Apabila terjadi perubahan sekuens pada DNA maka gen RVD tidak dapat berikatan dengan vitamin D aktif 1,25(OH)₂D₃, sehingga peran makrofag juga mengalami gangguan yang akhirnya dapat memengaruhi kondisi pasien DM yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* untuk mengalami sakit TB (DMT2 dengan TB aktif) atau tetap dalam kondisi laten TB (DMT2 tanpa TB aktif).

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *case control study* yakni untuk menganalisis pajanan (faktor risiko) polimorfisme Fok1 gen RVD dan status kadar vitamin D pada pasien DMT2 dengan membandingkan antara kelompok kasus yaitu pasien DMT2 dengan TB paru dan kelompok kontrol pasien DMT2 tanpa TB paru.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat keterlibatan polimorfisme Fok1 gen RVD dan kadar vitamin D terhadap kejadian TB paru pada pasien DMT2 di dua rumah sakit di Kota Surabaya. Pada penelitian ini berhasil dikumpulkan 45 sampel darah yang berasal dari pasien DMT2 dengan TB paru dan 45 sampel darah dari pasien DMT2 tanpa TB paru yang berkunjung ke Poli Endokrin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Klinik Penyakit Dalam dan Klinik Penyakit Paru RSUD Dr. Mohamad Soewandhie Surabaya. Pengumpulan sampel dilakukan dari tanggal 9 Oktober 2017 sampai tanggal 5 Januari 2018 sampai memenuhi jumlah sampel minimal pada kedua kelompok. Data pada penelitian ini berupa hasil wawancara karakteristik demografi, informasi DM, TB paru, pengukuran berat badan, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh (IMT), tekanan darah sistolik dan diastolik, data rekam medik berdasarkan pemeriksaan laboratorium fungsi hati dan fungsi ginjal, hasil pemeriksaan kadar

vitamin D dengan teknik ELISA serta hasil pemeriksaan PCR, pemeriksaan PCR-RFLP yang dilanjutkan dengan konfirmasi pemeriksaan sekuensing dari polimorfisme Fok1 gen RVD.

Hasil pemeriksaan PCR-RFLP polimorfisme Fok1 gen RVD pada subyek penelitian menemukan pada kelompok DMT2 dengan TB paru dan DMT2 tanpa TB paru ditemukan proporsi alel F masing-masing 63,3 % dan 54,8 % sedangkan alel f masing-masing 36,7 % dan 45,2 %. Pada DMT2 dengan TB paru didapatkan genotipe FF (40,0 %), Ff (46,7 %), dan ff (13,3 %) sedangkan pada DMT2 tanpa TB paru ditemukan genotipe FF (33,3 %), Ff (46,7 %), dan ff (20,0 %). Hasil pengukuran vitamin D (25-OH)D pada subyek DMT2 dengan TB paru dan DMT2 tanpa TB paru yakni masing-masing median (IQR) 20,26 (0,78) ng/ml dan 20,18 (1,25) ng/ml. Disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara genotipe dan alel polimorfisme Fok1 gen RVD serta kadar vitamin D pada kedua kelompok.

Berdasarkan pengelompokan genotipe yaitu yang tidak mengalami polimorfisme yakni genotipe FF didapatkan hasil uji menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok DMT2 dengan TB paru dan DMT2 tanpa TB paru yakni pada variabel jenis kelamin ($p = 0,015$), lama sakit DMT2 ($p = 0,007$), IMT ($p = 0,004$), GD2JPP ($p = 0,015$), dan HbA1c ($p = 0,012$). Sedangkan pada genotipe yang mengalami polimorfisme Ff dan ff, diperoleh hasil uji yang berbeda bermakna pada variabel jenis kelamin ($p = 0,035$), usia ($p = 0,029$), IMT ($p = 0,002$), GDP ($p = 0,037$), GD2JPP ($p = 0,008$), dan HbA1c ($p = 0,018$) pada semua variabel tersebut menunjukkan nilai $p < 0,05$.

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar vitamin D didapatkan kondisi defisiensi lebih banyak pada kelompok DMT2 tanpa TB paru yakni (62,1 %) sedangkan pada kelompok DMT2 dengan TB paru umumnya berada pada kondisi insufisiensi (57,6 %). Hasil uji yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap kategori kadar vitamin D yakni pada variabel kelompok usia ($p = 0,043$), jenis kelamin ($p = 0,043$), dan IMT ($p = 0,034$).

Hasil uji menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara polimorfisme Fok1 gen RVD dan kadar vitamin D maupun berdasarkan kategori vitamin D ($p > 0,05$). Sedangkan berdasarkan kelompok variasi genotipe diperoleh asosiasi antara genotipe FF dengan kategori vitamin D pada kelompok DMT2 dengan dan tanpa TB paru ($p = 0,027$) sedangkan pada genotipe yang mengalami polimorfisme (Ff dan ff) tidak didapatkan asosiasi ($p = 0,919$).



SUMMARY

**VITAMIN D RECEPTOR GENE FOK1 POLYMORPHISM AND
VITAMIN D STATUS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS
PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

Diabetes mellitus (DM) is one of the factors affecting Tuberculosis (TB) infection. In DM condition there is suppression against the immune system which subsequently can facilitate *Mycobacterium tuberculosis* infection which ultimately became TB illness. Besides that, DM patient is immunocompromised host which can increase susceptibility and severity DM patient with pulmonary TB (Cahyadi and Venty, 2011; Elorriaga and Pineda, 2014).

Control of TB is estimated to have an obstacle along with the increase in the number of DM patients. Several impacts of DM towards TB include affecting natural route from TB which is *Mycobacterium tuberculosis* infection risk, persistent TB, latent tuberculosis infection (LTBI), clinical symptoms and late respond of treatment, increasing TB reactivation, and Multidrug resistance (MDR)-TB (Restrepo dan Schlesinger, 2014). There is no research yet about gene polymorphism of Vitamin D receptor (VDR) of DM patients on the risk of TB. Therefore this research can contribute to the information of genetic risk factors on TB especially on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) population in Indonesia.

Many polymorphisms on VDR gene have been indentified in which one of them is Fok1 on exon 2. The variation occurrence as polymorphisms o VDR might cause problem in production, transportation, and activity of vitamin D. if there is alteration in DNA sequences thus VDR cannot bind active vitamin D 1.25(OH)2D3. Thus macrophage role is also hindered which ultimately affects *Mycobacterium tuberculosis* infected DM patients to get TB or remains latent TB.

The type of this research was analytical observational with case control study design. It aimed to analyzed risk factor of VDR gene Fok1 polymorphisms and concentration level of vitamin D on T2DM patients by comparing between case which was T2DM patients with pulmonary TB and control which was T2DM without pulmonary TB.

This research was done to examine the role of VDR gene Fok1 polymorphisms and vitamin D concentration to the occurrence of pulmonary TB on T2DM patients in two hospitals in Surabaya. 45 blood samples were collected from each T2DM patients with and without pulmonary TB from Endocrine Clinic Dr Soetomo Hospital, Internal Medicine Clinic and Pulmonary Clinic of Dr Mohamad Soewandhie Hospital in Surabaya. Sample collection was done from from 9th October 2017 to 5th January 2018 until reaching minimal numbers required for both groups. The data were the interview results of demographic characteristics, DM information, pulmonary TB, weight, height, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, medical records data based on liver and kidney function test, the result of vitamin D concentration using ELISA, result of PCR, PCR-RFLP results followed by sequencing of polymorphism Fok1 VDR gene confirmation.

According to PCR-RFLP polymorphism of Fok1 VDR gene, it was found that T2DM with and without pulmonary TB showed 63.3% and 54.8% F allele and 36.7% and 45.2% f Allele respectively. T2DM with pulmonary TB indicated FF (40.0%), Ff (46.7%), and ff (13.3%) genotype while T2DM without pulmonary TB showed

FF (33.3%), Ff (46.7%), and ff (20.0%). The result of vitamin D (25-OH) D measurement of T2DM with and without pulmonary TB was median (IQR) 20.26 (0.78) ng/ml and 20.18 (1.25) ng/ml respectively. It was concluded that there was no significant difference between genotype and VDR gene Fok1 polymorphism allele as well as vitamin D concentration in both groups.

Based on genotype variation, genotype FF which did not undergo polymorphism showed significant difference between T2DM patients with and without pulmonary TB on gender ($p=0.015$), duration of T2DM ($p=0.007$), BMI ($p=0.004$), 2hPBG ($p=0.015$), and HbA1c ($p=0.012$). Whereas genotype which had polymorphism of Ff and ff indicated significant difference on gender ($p=0.035$), age ($p=0.029$), BMI ($p=0.002$), FBG ($p=0.037$), 2hPBG ($p=0.008$), HbA1c ($p=0.018$). All of those variables showed $p<0.05$.

Vitamin D concentration measurement revealed that deficient condition was higher on T2DM without pulmonary TB (62.1%) whereas patients with pulmonary TB generally were in insufficient condition (57.6%). The other tests showing significant difference on vitamin D concentration were age ($p=0.043$), gender ($p=0.043$), and BMI variables ($p=0.034$).

The test indicated there is no significant relation between VDR gene Fok1 polymorphism and vitamin D concentration as well as based on vitamin D category ($p>0.05$). While based on genotype variation groups it was found that there was association between FF genotype with vitamin D category on T2DM with and without pulmonary TB ($p=0.027$). However there was no association ($p=0.919$) on genotype which underwent polymorphism (Ff and ff).

ABSTRACT

**VITAMIN D RECEPTOR GENE FOK1 POLYMORPHISM AND
VITAMIN D STATUS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS
PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

Wahiduddin

Background: Vitamin D plays a role in supporting macrophage activation via vitamin D receptor. Polymorphism of Fok1, vitamin D receptor gene, can show the different level of susceptibility to pulmonary tuberculosis (PTB).

Objective: This research aimed to elucidate the polymorphism of vitamin D receptor gene and vitamin D concentration in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with PTB.

Methods: A case-control study was carried out on T2DM adult patients who took the medication in endocrine, internal medicine, and pulmonary clinics of two governmental hospitals in Surabaya city. The samples consisted of 45 patients each of T2DM with and without PTB. PCR, RFLP, and DNA sequencing were used to test Fok1 polymorphism. The concentration of plasma vitamin D (25-OH) was measured using ELISA DBC Diagnostic Biochem.

Results: The group of T2DM with PTB indicated allele frequency of F (63.3%) and f (36.7%) and genotype distribution of FF (40%), Ff (46.7%), and ff (13.3%). The group of T2DM without PTB showed F (54.8%) and f (45.2%) allele and FF (33.3%), Ff (46.7%), and ff (20.0%) genotype. Median of plasma vitamin D concentration was 20.26 ng/ml showing deficiency (37.9%) and insufficiency (62.1%) categories in the group of T2DM with PTB. The higher risk of vitamin D deficiency was found on the patients age > 50 years, female, and body mass index (BMI) ≥ 25.0 kg/m².

Conclusion: There was no difference in allele frequency, genotype distribution of Fok1 gene polymorphism, and vitamin D concentration between T2DM patients with and without PTB. Nevertheless, FF genotype with insufficient vitamin D concentration indicated a significant association to PTB development on T2DM patients.

Keywords : Fok1 polymorphism, vitamin D receptor gene, vitamin D status, type 2 diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis, PCR-RFLP, DNA sequencing.





DAFTAR ISI

Halaman

SAMPUL DALAM.....	i
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	ii
PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
RINGKASAN.....	xi
SUMMARY.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN, DAN ISTILAH.....	xxiii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus.....	7
1.4 Manfaat.....	8
1.4.1 Manfaat teoritis.....	8
1.4.2 Manfaat praktis.....	8

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus.....	9
2.1.1 Definisi dan klasifikasi diabetes melitus.....	9
2.1.2 Epidemiologi diabetes melitus.....	10
2.1.3 Etiologi dan patogenesis diabetes melitus.....	11
2.1.4 Diagnosis diabetes melitus.....	13
2.1.5 Kontrol glikemik diabetes melitus.....	15
2.1.6 Farmakoterapi diabetes melitus.....	16
2.2 Tuberkulosis Paru.....	17
2.2.1 Definisi, manifestasi klinik, dan klasifikasi tuberkulosis paru.....	17
2.2.2 Epidemiologi tuberkulosis.....	20
2.2.3 Etiologi dan patogenesis tuberkulosis.....	21
2.2.4 Diagnosis tuberkulosis.....	25
2.2.5 Pengobatan tuberkulosis.....	30
2.3 Infeksi Tuberkulosis pada Diabetes Melitus.....	31
2.4 Epidemiologi Tuberkulosis pada Diabetes Melitus.....	36
2.5 Peran Faktor Genetik pada Diabetes Melitus dengan Tuberkulosis.....	40
2.6 Vitamin D.....	42

2.6.1	Definisi dan jenis vitamin D.....	42
2.6.2	Sumber vitamin D.....	43
2.6.3	Definisi dan epidemiologi defisiensi vitamin D.....	45
2.6.4	Metabolisme dan regulasi vitamin D.....	47
2.6.5	Fungsi vitamin D.....	49
2.7	Penilaian Status Gizi.....	53
2.8	Gen Reseptor Vitamin D.....	56
2.8.1	Definisi dan lokasi gen reseptor vitamin D	56
2.8.2	Mekanisme kerja gen reseptor vitamin D	57
2.8.3	Polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D	59
2.9	Aspek Biologi Molekuler	62
2.9.1	Definisi gen, <i>deoxyribonucleic acid</i> , dan kode genetik.....	62
2.9.2	Mutasi gen.....	65
2.10	Pemeriksaan Biologi Molekuler	66
2.10.1	Isolasi <i>deoxyribonucleic acid</i>	66
2.10.2	Amplifikasi <i>deoxyribonucleic acid</i> dengan <i>polymerase chain reaction</i>	68
2.10.3	Elektroforesis	71
2.11	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>	72
2.12	Enzim Restriksi	74
2.13	Sekuensing <i>Deoxyribonucleic Acid</i>	76
2.14	<i>Enzyme Like Immuno Assay</i>	77
2.15	Kerangka Teori	79
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konseptual	81
3.2	Hipotesis	84
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	85
4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel..	85
4.2.1	Populasi	85
4.2.2	Sampel	85
4.2.3	Kriteria inklusi dan eksklusi	86
4.2.4	Besar sampel	87
4.2.5	Teknik pengambilan sampel	88
4.3	Variabel Penelitian	88
4.3.1	Variabel independen	88
4.3.2	Variabel antara	88
4.3.3	Variabel dependen	88
4.4	Definisi Operasional	89
4.5	Bahan dan Alat Penelitian	90
4.5.1	Bahan penelitian	90
4.5.2	Jenis pemeriksaan	90
4.5.3	Alat penelitian	90
4.6	Lokasi dan Waktu Penelitian	91
4.7	Pengambilan dan Pengumpulan Data	91

4.7.1	Pengumpulan data	91
4.7.2	Lokasi pemeriksaan	92
4.7.3	Pengukuran indeks massa tubuh	92
4.7.4	Pengambilan darah	93
4.7.5	Penentuan glukosa darah	93
4.7.6	Penentuan <i>Glycosylated haemoglobin</i>	94
4.7.7	Pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam	94
4.7.8	Isolasi <i>peripheral blood mononuclears cells</i>	95
4.7.9	Pemeriksaan gen reseptor vitamin D	96
4.7.10	Penentuan kadar vitamin D dengan <i>enzyme like immuno assay</i>	102
4.8	Analisis Data	103
4.9	Kerangka Operasional Penelitian	103

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1	Karakteristik Subyek Penelitian	105
5.1.1	Distribusi demografi subyek penelitian	105
5.1.2	Distribusi pemeriksaan klinis, pengukuran status gizi, dan kadar glukosa subyek penelitian	108
5.2	Polimorfisme Fok1 Gen Reseptor Vitamin D	109
5.2.1	Amplifikasi <i>deoxyribonucleic acid</i> polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D subyek penelitian.....	109
5.2.2	<i>Genotyping</i> menggunakan teknik <i>restriction fragment length polymorphisms</i> dari hasil amplifikasi <i>polymerase chain reaction</i> polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D subyek penelitian	110
5.2.3	Distribusi hasil pemeriksaan <i>polymerase chain reaction</i> polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D subyek penelitian	112
5.2.4	Distribusi karakteristik demografi, informasi diabetes melitus tipe 2, dan hasil pengukuran pada subyek penelitian berdasarkan genotipe polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D	114
5.2.5	Sekuensing hasil pemeriksaan <i>polymerase chain reaction</i> polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D subyek penelitian	118
5.2.6	Struktur protein reseptor vitamin D	121
5.3	Kadar Vitamin D.....	122
5.3.1	Distribusi kadar vitamin D pada subyek penelitian...	122
5.4	Hubungan Polimorfisme Fok1 Gen Reseptor Vitamin D dan Kadar Vitamin D (25-OH)D	128
5.4.1	Distribusi hasil pemeriksaan <i>polymerase chain reaction</i> polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D berdasarkan kadar vitamin D pada subyek penelitian	128

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1	Karakteristik Subyek Penelitian	133
6.2	Polimorfisme Fok1 Gen Reseptor Vitamin D	141
6.3	Kadar Vitamin D	154
6.4	Hubungan Polimorfisme Fok1 Gen Reseptor Vitamin D dan Kadar Vitamin D (25-OH)D	163
6.5	Temuan Baru	167
6.6	Keterbatasan Penelitian	167

BAB 7 PENUTUP

7.1.	Kesimpulan	169
7.2.	Saran	170

DAFTAR PUSTAKA	172
----------------------	-----

LAMPIRAN	183
----------------	-----

DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel 2.1	Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis diabetes melitus	15
Tabel 2.2	Kriteria pengendalian diabetes melitus	16
Tabel 2.3	Daftar gangguan fisiologis paru dan fungsi imun pada diabetes melitus	36
Tabel 2.4	Bahan makanan sumber, suplemen, dan sumber bahan farmasi vitamin D	44
Tabel 2.5	Klasifikasi nilai indeks massa tubuh	54
Tabel 4.1	Definisi operasional dan skala data	89
Tabel 5.1	Distribusi karakteristik sosial demografi subyek penelitian	106
Tabel 5.2	Distribusi karakteristik hasil pengukuran indeks massa tubuh dan glukosa darah pada subyek penelitian	109
Tabel 5.3	Distribusi genotipe dan alel polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D pada subyek penelitian	112
Tabel 5.4	Distribusi variabel berdasarkan jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan pengobatan diabetes melitus tipe 2 pada subyek penelitian dengan genotipe FF	114
Tabel 5.5	Distribusi karakteristik usia, lama sakit, indeks massa tubuh, dan pemeriksaan glukosa darah pada subyek penelitian dengan genotipe FF	115
Tabel 5.6	Distribusi variabel berdasarkan jenis kelamin riwayat penyakit keluarga, dan pengobatan diabetes melitus tipe 2 pada subyek penelitian dengan genotipe Ff dan ff	117
Tabel 5.7	Distribusi karakteristik usia, lama sakit, indeks massa tubuh, dan pemeriksaan glukosa darah pada subyek penelitian dengan genotipe Ff dan ff	117
Tabel 5.8	Distribusi variabel penelitian berdasarkan kategori kadar vitamin D pada subyek penelitian	125
Tabel 5.9	Distribusi genotipe polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D menurut kadar vitamin D pada subyek penelitian	129
Tabel 5.10	Distribusi genotipe dan alel polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D pada subyek penelitian menurut kategori kadar vitamin D	130
Tabel 5.11	Distribusi kategori kadar vitamin D menurut genotipe pada subyek penelitian	131
Tabel 6.1	Perbandingan penelitian polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D dengan penelitian sebelumnya pada subyek diabetes melitus tipe 2 di wilayah Asia	153
Tabel 6.2	Perbandingan penelitian polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D dengan penelitian sebelumnya pada subyek tuberkulosis di wilayah Asia	154

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Patogenesis diabetes melitus tipe 2	13
Gambar 2.2 Patogenesis tuberculosis	25
Gambar 2.3 Mekanisme dan sintesa vitamin D	49
Gambar 2.4 Efek vitamin D pada sistem imun <i>innate</i> dan <i>adaptive</i>	51
Gambar 2.5 Lokasi gen reseptor vitamin D pada kromosom 12q13.11	57
Gambar 2.6 Posisi polimorfisme pada gen reseptor vitamin D	57
Gambar 2.7 Mekanisme kerja gen reseptor vitamin D	59
Gambar 2.8 Proses <i>Polymerase Chain Reaction</i>	71
Gambar 2.9 Kerangka teori penelitian	80
Gambar 3.1 Kerangka konseptual	81
Gambar 4.1 Bagan rancangan penelitian	85
Gambar 4.2 Kerangka operasional penelitian	104
Gambar 5.1 Hasil elektroforesis Fok1 gen reseptor vitamin D menunjukkan adanya pita DNA pada target 267 pb	110
Gambar 5.2 Hasil pemotongan enzim restriksi pada polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D pada subyek diabetes melitus tipe 2 tanpa tuberculosis paru	111
Gambar 5.3 Distribusi genotipe polimorfisme Fok1 gen reseptor vitamin D pada subyek penelitian	113
Gambar 5.4 Hasil <i>multiple alignment</i> dengan lokasi polimorfisme Fok1 dengan standar gen reseptor vitamin D (RVD) ada subyek DMT2 dengan TB paru	119
Gambar 5.5 Elektroforegram hasil sekuensing regio polimorfisme Fok1 (<i>primer reverse</i>) gen reseptor vitamin D (RVD)	120
Gambar 5.6 Struktur tiga dimensi protein reseptor vitamin D (RVD)	121
Gambar 5.7 Hasil analisis ROC kadar Vitamin D pada subyek penelitian	123
Gambar 5.8 Hasil pemeriksaan kadar vitamin D (25-OH) D pada subyek penelitian	124
Gambar 5.9 Kadar vitamin D (25-OH) D berdasarkan genotipe pada subyek penelitian	130

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Sertifikat kelaikan etik	183
Lampiran 2	Izin penelitian	184
Lampiran 3	Penjelasan untuk mendapatkan persetujuan	186
Lampiran 4	Lembar persetujuan mengikuti penelitian	189
Lampiran 5	Lembar persetujuan tindakan medis	190
Lampiran 6	Lembar pengunduran diri	191
Lampiran 7	Kuesioner penelitian	192
Lampiran 8	Hasil uji statistik	198
Lampiran 9	Artikel penelitian	249



DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN, DAN ISTILAH

µg	: microgram
µl	: mikroliter
µmol/l	: mikromol per liter
A	: <i>Adenine</i>
Ab	: Antibodi
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
Ag	: Antigen
AKG	: Angka Kecukupan Gizi
AIDS	: <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BCG	: <i>Bacillus Calmette Guerin</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
°C	: derajat Celsius
C	: <i>Citosin</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CLIA	: <i>Chemiluminescent Immunoassay</i>
CFP-10	: <i>Culture Filtrate Protein-10</i>
CPB	: <i>Competitive Protein Binding</i>
CR	: <i>Complement Receptor</i>
CV	: <i>Covision Variation</i>
dl	: desiliter
dkk	: dan kawan-kawan
DM	: Diabetes Melitus
DMG	: Diabetes Melitus Gestasional
DMT1	: Diabetes Melitus Tipe 1
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dNTP	: <i>deoxyribonucleotide triphosphate</i>
DPP-4	: <i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>
DRI	: <i>Diatary Reference Intake</i>
DTH	: <i>Delayed Type Hypersensitivity</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Like Immuno Assay</i>
ELISPOT	: <i>Enzyme-linked immunosorbent spot</i>
ELP	: Elektroforesis
ESAT-6	: <i>Early Secretory Antigenic Target-6</i>
G	: <i>Guanine</i>
gr	: gram
GD2JPP	: Gula Darah 2 jam <i>Post Prandial</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
GDPT	: Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDS	: Gula Darah Sewaktu
HbA1c	: <i>Glycosylated haemoglobin</i>
HCl	: Hidrogen klorida
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>

HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ICA	: <i>Islet Cell Antibody</i>
ICT	: <i>Immunochromatography Test</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFA	: <i>Immuno Fluorescence Assay</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IGRA	: <i>Interferon Gamma Release Assays</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INH	: <i>Isoniazid</i>
kD	: <i>kilo Dalton</i>
Kemenkes	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
l	: <i>liter</i>
LJ	: <i>Lowenstein-Jensen</i>
LTBI	: <i>Laten Tuberculosis Infection</i>
LPT	: <i>Lembaga Penyakit Tropis</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resistance</i>
mg	: <i>miligram</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
ml	: <i>mililiter</i>
mmHg	: <i>milimeter Merkuri (Hydrargyrum)</i>
MR	: <i>Mannose Receptor</i>
MTBC	: <i>Mycobacterium Tuberculosis Complex</i>
ng	: <i>nanogram</i>
nmol	: <i>nanomol</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NRAMP1	: <i>Natural Resistance Associated Macropage Protein 1</i>
OAT	: <i>Obat Anti Tuberkulosis</i>
OHO	: <i>Obat Hipoglikemik Oral</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PBMCs	: <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovarial Syndrome</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PPD	: <i>Purified Protein Derivative</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator-Activator Receptor-γ</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
PUGS	: <i>Pedoman Umum Gizi Seimbang</i>
RAR	: <i>Retinoic Acid Receptor</i>
RBP	: <i>Retinol Binding Protein</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>

Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
rpm	: <i>revolutions per minute</i>
rs	: <i>reference sequence</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RVD	: Reseptor Vitamin D
RXR	: <i>Retinoid X Receptor</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
SPS	: Sewaktu Pagi Sewaktu
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	: <i>Timin</i>
TACO	: <i>Tryptophan-Aspartate Containing Coat Protein</i>
TAE	: <i>Tris-acetate EDTA</i>
TB	: Tuberkulosis
TCH	: <i>Thiophene 2-Carboxylic acid Hydrazine</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
Th	: <i>T helper</i>
TLRs	: <i>Toll Like Receptor</i>
TM	: <i>Temperature Melting</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
TST	: <i>Tuberculin Skin Test</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
URT	: Ukuran Rumah Tangga
UTR	: <i>Untranslated regions</i>
UV	: <i>Ultra violet</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	: <i>Vitamin D Respons Elements</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>