

LITERATURE REVIEW : POLIMORFISME GENETIK SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN SPINAL TUBERKULOSIS

Muhammad Hafizh Athaya¹, Audi Bilqis Nabila², Siti Aisyah³, Aryc Oktarian Jaya⁴, Liya Agustin Umar^{5*}

^{1-3,5*}Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Bengkulu

⁴Bagian Orthopedi dan Traumatologi, RS Harapan dan Doa Kota Bengkulu, RS Gading Medika Kota Bengkulu

[*Email Korespondensi : liyaagustinumar@unib.ac.id]

Abstract: Literature Review: Genetic Polymorphism in Spinal Tuberculosis

Spinal tuberculosis is an infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis infection that occurs outside the lungs. This disease not only occurs in Indonesia but also worldwide due to the ease of transmission chains, which can increase the number of cases per year. This study aims to determine the gene polymorphism that predicts the occurrence of spinal tuberculosis through a literature review method. Data were obtained from electronic databases, specifically Pubmed, between the years 2019-2024. There were eleven relevant articles, and four articles were selected for review. Three out of four journals state a relationship between gene polymorphisms and the incidence of spinal tuberculosis, specifically the IL-10 gene polymorphism, SLC11A1 (NRAMP1) rs locus 17235409 (D543N), and MIF-173G/C. One out of four journals states that the TNF- α -308 and TNF- α -238 gene polymorphisms have no or very little association with this disease.. The literature review concludes that only a few gene polymorphisms can predict spinal tuberculosis, as there are other factors influencing the occurrence of spinal tuberculosis.

Keywords: Genetic, Polymorphism, Spinal Tuberculosis

Abstrak: Literature Review : Polimorfisme Genetik Sebagai Prediktor Kejadian Spinal Tuberkulosis

Spinal tuberkulosis merupakan penyakit menular yang diakibatkan oleh infeksi virus *Mycobacterium tuberculosis* yang terjadi pada ekstra paru. Penyakit ini tidak hanya terjadi di Indonesia, bahkan di seluruh dunia karena mudahnya rantai penularan penyakit ini yang dapat meningkatkan kasus per tahunnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui polimorfisme gen yang menjadi prediktor kejadian spinal tuberkulosis dengan metode *literature review*. Data yang didapatkan berasal dari database elektronik, yaitu *Pubmed* antara tahun 2019-2024. Terdapat empat artikel yang berkaitan, dan empat artikel yang dipilih untuk ditelaah. Tiga dari empat artikel menyatakan adanya hubungan polimorfisme gen dengan kejadian spinal tuberkulosis, yaitu polimorfisme gen IL-10, SLC11A1 (NRAMP1)rs lokus 17235409 (D543N), dan (MIF)-173G/C. Satu dari empat jurnal menyatakan bahwa polimorfisme gen TNF- α -308 dan TNF- α -238 tidak ada hubungan atau sedikit sekali hubungan dengan penyakit ini. Kesimpulan *literature review* adalah beberapa polimorfisme gen saja yang dapat menjadi prediktor spinal tuberkulosis, dikarenakan terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi kejadian spinal tuberkulosis.

Kata Kunci : Genetik, Polimorfisme, Spinal Tuberkulosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini masih menjadi

ancaman serius bagi masyarakat dunia karena penularannya yang mudah sehingga menyebabkan tingginya angka kasus setiap tahunnya. Menurut (WHO., 2020), diperkirakan sebanyak 10 juta

orang menderita TBC di seluruh dunia dengan 5,6 juta diantaranya adalah laki-laki, 3,3 perempuan dan 1,1 juta anak-anak. Indonesia menempati peringkat kedua dengan kasus TBC terbanyak yaitu sekitar 969.000 pada tahun 2022. Dari data kemenkes, 92% TBC menyerang paru-paru dan 8% lainnya dikategorikan sebagai TBC Ekstra paru yaitu, TBC yang menyerang organ lainnya seperti ginjal, kelenjar getah bening, tulang, hingga selaput otak. Sementara itu, spinal tuberculosis adalah subtype tuberculosis ekstra paru yang paling umum, terhitung 15% kasus (Singh et al., 2017) serta menyumbang sekitar setengah dari semua pasien tuberculosis tulang (Leowattana et al., 2023).

Spinal tuberculosis dipengaruhi oleh penyebaran infeksi secara hematogen dari tempat awal infeksi yang biasanya berada di paru-paru atau lokasi lain kemudian menyebar ke tulang belakang. Infeksi ini adalah salah satu komplikasi terparah di luar paru-paru karena apabila tidak segera ditangani, penyakit ini dapat menyebabkan kecacatan berat dan rasa sakit yang luar biasa (Pandita et al., 2020). Pasien yang menderita spinal tuberculosis memiliki gejala klinis, seperti penurunan berat badan, demam, berkurangnya nafsu makan, adanya kifosis, serta nyeri punggung yang tidak hilang dengan fisioterapi atau tanpa gejala sama sekali (Leowattana et al., 2023). Jika gejala tidak segera ditangani dan menyebabkan kerusakan saraf yang parah, pasien berisiko mengalami gangguan fungsi saraf jangka panjang (Glassman, I., 2023) serta dapat menyebabkan kelainan bentuk tulang belakang karena pengobatan konservatif yang terlalu lama dan kesulitan pembedahan pada spinal tuberculosis (Ma, J. et al., 2019).

Virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah salah satu faktor risiko utama penyakit spinal tuberculosis. Hal itu karena defisiensi sel T CD4+ akibat HIV dapat meningkatkan risiko koinfeksi tuberculosis (Bell, L.C.K., 2018). Kekurangan vitamin D juga dikaitkan

dengan risiko peningkatan kerentanan terhadap penyakit spinal tuberculosis, khususnya spinal tuberculosis tipe nekrosis kaseosa, serta memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami nekrosis dibandingkan dengan individu yang memiliki kadar vitamin D normal (Tang, L. et al., 2017). Selain itu, Kondisi hidup yang buruk akibat kemiskinan, malnutrisi, dan keterbatasan akses layanan kesehatan menyebabkan banyak individu sulit mendeteksi penyakit ini sejak dini serta kesulitan mendapatkan perawatan yang memadai (Bell, L.C.K. et al., 2018).

Polimorfisme adalah suatu keadaan variasi genetik yang umum terjadi pada makhluk hidup, termasuk manusia. Variasi genetik ini hadir dalam populasi manusia dengan frekuensi lebih dari 1%. Berbeda dengan mutasi DNA yang jarang terjadi, keberagaman genetik antar individu sebagian besar disebabkan oleh polimorfisme. Karena itu, polimorfisme sering digunakan sebagai penanda keunikan individu yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang seperti kedokteran, epidemiologi, dan studi populasi (Chiarella et al., 2023). Dalam kaitannya terhadap spinal tuberculosis, berbagai penelitian tentang polimorfisme genetik yang berhubungan dengan kerentanan juga telah banyak dikembangkan. Mengetahui hubungan antara polimorfisme genetik dengan spinal tuberculosis bermanfaat dalam pengembangan prediksi diagnosis, pengobatan serta pencegahan yang spesifik. Oleh karena itu, studi literatur ini dilakukan untuk mengidentifikasi apa saja polimorfisme genetik terkait yang dapat dijadikan sebagai prediktor kejadian spinal tuberculosis.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan data yang dikumpulkan melalui serangkaian kegiatan yang berkenaan dengan metode pengumpulan data pustaka, membaca dan mencatat, serta mengelola bahan penulisan terkait gen-gen yang berhubungan atau berkaitan dengan kejadian spinal tuberculosis.

Kriteria inklusi dalam *literature review* ini adalah artikel yang memuat struktur lengkap dan akses bebas, artikel yang terbit dalam lima tahun terakhir yakni 2019-2024, objek penelitian dalam artikel adalah manusia, artikel menggunakan bahasa Inggris, dan artikel yang digunakan membahas tentang gen yang berperan dalam Spinal tuberculosis, sedangkan kriteria eksklusi dalam literature review ini adalah artikel yang tidak memiliki struktur lengkap dan akses bebas, artikel tidak berada dalam lima tahun terakhir, objek penelitian dalam artikel bukan manusia, artikel tidak menggunakan bahasa Inggris, dan artikel tidak membahas tentang gen yang berperan dalam spinal tuberculosis. Jurnal yang didapat dari database elektronik yakni *Pubmed*, *NCBI (National Centre for Biotechnology Information)*. Terdapat lima artikel yang

muncul dan empat artikel dipilih untuk ditelaah. Masing-masing artikel dibaca dan ditelaah dengan cermat mulai dari abstrak, tujuan penelitian, metode yang digunakan, dan hubungan antara gen dengan spinal tuberculosis.

HASIL

Keempat artikel yang digunakan menunjukkan hasil yang cukup berbeda. Pencarian artikel yang didapatkan merupakan hasil temuan artikel yang telah diproses melalui kesesuaian, berdasarkan topik penelitian *literature review* didapatkan empat artikel diterbitkan antara tahun 2019-2024. Masing-masing dari empat artikel yang dipilih untuk dibaca dengan baik mulai dari abstrak, tujuan, hasil penelitian, dan pertanyaan awal peneliti untuk mengumpulkan informasi tentang gen-gen yang berhubungan dengan kejadian spinal tuberculosis.

Tabel 1. Ekstraksi Data dan Karakteristik Studi

No.	Penulis, Tahun Publikasi	Gen	Polimorfisme	Hasil
1.	Ma, J. et al., 2019	IL-10	rs1800871	Gen IL-10 berhubungan dengan timbulnya tuberculosis tulang belakang
2.	Wang et al., 2020	MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)	(MIF)-173G/C	Varian genetik MIF-173GC pada alel C minor mungkin berisiko terhadap berkembangnya TB tulang belakang pada populasi Provinsi Shandong, RRC.
3.	Huang, W. et al. (2019)	TNF- α	TNF- α -308 dan TNF- α -238	Tidak ada hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen TNF- α -308, TNF- α -238 dengan tuberculosis tulang belakang

4.	Li et al., SLC11A1 2022	SLC11A1 (NRAMP1)rs lokus 17235409 (D543N)	Genotipe lokus D543N dari SLC11A1 Gen ini berhubungan dengan kejadian STB pada populasi Han di Tiongkok selatan, dan alel A merupakan faktor kerentanan.
----	----------------------------	---	--

PEMBAHASAN

Polimorfisme MIF-173 G/C

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting sebagai mediator sistem imun adaptif. Pada awal ditemukannya MIF, sitokin ini dikenal sebagai produk humoral yang dihasilkan oleh sel T teraktivasi. MIF telah dikenali sebagai sitokin penting multipoten yang disekresikan oleh berbagai tipe sel dalam respon imunitas dan fisiologis tubuh (Sumaiya et al., 2022). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh (Wang et al., 2020) menjelaskan kemungkinan hubungan antara polimorfisme gen faktor penghambat migrasi (MIF) -173G/C dengan transkripsi dan kadar MIF plasma pada pasien tuberkulosis tulang belakang. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa varian genetik MIF-173GC pada alel C minor mungkin berisiko terhadap berkembang spinal tuberkulosis pada populasi Provinsi Shandong, China. Hal ini didasari oleh hasil evaluasi frekuensi yang menunjukkan bahwa frekuensi alel C minor dan genotipe GC+CC pada gen MIF-173GC secara signifikan terdapat lebih banyak pada pasien TB tulang belakang dibandingkan kontrol. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Shen, J. et al., 2018) mengidentifikasi *HLA-DQA1* sebagai gen kerentanan terhadap spinal tuberkulosis dengan *Exome Sequencing*. Riset tersebut menemukan bahwa mutasi SNP Gen C>G pada gen *HLA-DQA1* berhubungan erat dengan kerentanan terhadap STB. Mutasi ini terjadi pada gen *HLA-DQA1* (rs796778515, c.592delCinsG) yang berakibat pada *missense* asam amino glutamin ke asam glutamat yang

berakibat pada menurunnya aktivitas transkripsi gen *HLA-DQA1*, disertai dengan peningkatan kadar faktor inflamasi serum IL-6 dan TBF- α sehingga meningkatkan risiko STB pada mutannya.

Polimorfisme IL-10

Interleukin-10 atau yang biasa disebut IL-10 adalah jenis sitokin antiinflamasi yang berperan dalam mengurangi respon inflamasi dengan cara berinteraksi dengan faktor yang menyebabkan inflamasinya sehingga dapat mempengaruhi perkembangan dari spinal tuberkulosis (Liu et al., 2014). Penelitian yang dilakukan (Ma et al., 2019) menyoroiti hubungan gen IL-10 dengan spinal tuberkulosis. Pada penelitian ini, polimorfisme rs1800871 pada IL-10 dipilih, frekuensi genotip dan alel pada tuberkulosis tulang belakang dan kontrol dianalisis menggunakan metode *probe TaqMan-MGB*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa genotipe GG, genotipe AG+GG dan alel G berhubungan dengan patogenesis spinal tuberkulosis, sehingga menunjukkan bahwa mode resesif dan mode kumulatif cocok untuk menggambarkan model genetik IL-10 rs1800871 pada spinal tuberkulosis. Mutasi homozigot resesif GG pada gen IL-10 rs1800871 (A/G) mengakibatkan peningkatan risiko timbulnya spinal tuberkulosis, dan membawa alel G secara signifikan meningkatkan risiko spinal tuberkulosis.

Penelitian terbaru dilakukan oleh (Li et al., 2024) yang mencakup 64 kasus spinal tuberkulosis dan diklasifikasikan berdasarkan kelompok usia, usia muda (18-39 tahun), usia setengah baya (40-59 tahun), dan usia tua yang berusia 60 tahun ke atas. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa

tingkat ekspresi IL-10 secara signifikan lebih besar terjadi pada kelompok usia tua dibandingkan dengan kelompok usia muda. Kadar IL-10 yang tinggi pada jaringan yang terinfeksi dapat menurunkan kemampuan sistem imun untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Polimorfisme SLC11A1 (NRAMP1) rs lokus 17235409 (D543N)

Penelitian yang dilakukan oleh (Li *et al.*, 2022) bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara polimorfisme gen SLC11A1 rs17235409(D543N) dan kerentanan spinal tuberkulosis pada populasi Han di Cina selatan yang melibatkan sebanyak 227 pasien spinal tuberkulosis (121 laki-laki dan 106 perempuan) dengan kelompok kontrol melibatkan sebanyak 516 orang (245 laki-laki dan 271 perempuan). Pengukuran ekstensi primer penelitian ini yaitu pada gen SLC11A1rs17235409 menggunakan metode berdasarkan *double ligation* dan *Multiplex Fluorescence Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan a SNPscan™ Kit, serta protein pada tulang belakang di penelitian ini dideteksi menggunakan *western blotting*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan usia ($P>0,05$) dan jenis kelamin ($P>0,05$) pada pasien spinal tuberkulosis. Distribusi frekuensi genotipe dan alel SLC11A1rs17235409 berbeda secara signifikan antara kelompok STB dan kelompok kontrol ($\chi^2= 17.650, P=0,000$). Pada analisis dominan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara genotipe GA + AA dan GG (GA + AA vs. GG: $P=0,000$, ATAU [95%CI] = 2,067 [1,438–2,971]). Namun, hal tersebut berbanding terbalik pada analisis model resesif yang tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara genotipe GA+GG dan genotipe GA+GG dan AA (GA + GG vs. AA: $P=0,701$, ATAU [95%CI] =1,772 [0,373–8,409]). Penelitian ini juga mendeteksi bahwa tingkat ekspresi protein NRAMP1 pada kelompok spinal tuberkulosis meningkat 4,216–5,694 kali lipat dibandingkan dengan

kelompok kontrol. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gen SLC11A1rs17235409 berhubungan dengan kejadian spinal tuberkulosis (STB) pada populasi Han di Cina Selatan, dengan alel A sebagai faktor risiko.

Penelitian lain juga dilakukan oleh (Zhou *et al.*, 2017) pada populasi Han di Cina Selatan untuk mengetahui hubungan peningkatan risiko polimorfisme spinal tuberkulosis pada matriks metalloproteinase-1 promoter 1607 bp 1G/2G. Pengaturan pada aktivitas metalloproteinase-1 (MMP-1) adalah sebuah proses yang kompleks, pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa genotipe MMP-1 1607 1G/2G dan alel 1G lebih sering ditemukan pada pasien spinal tuberkulosis dibandingkan pada subjek kontrol ($P < .05$). Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa pembawa genotipe 1G memiliki risiko 2,084 kali lebih tinggi terkena spinal tuberkulosis (95%CI=1,401–3,100, $P = 2,65E-04$).

Polimorfisme TNF- α

TNF- α adalah sitokin proinflamasi dan imunoregulatori pleiotropik poten yang berperan dalam proses inisiasi, peningkatan regulasi, dan pelestarian respons inflamasi. TNF- α dihasilkan oleh berbagai jenis sel yakni neutrofil, fibroblas, sel NK, sel T dan B, serta makrofag yang menyusup ke jaringan sebagai bagian mekanisme dari pertahanan tubuh terhadap infeksi brucellosis (Huang *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan (Huang *et al.*, 2019) didapatkan bahwa hubungan antara polimorfisme TNF- α -308 dan spinal tuberkulosis. Model genotipe TNF- α -308 yang tersisa dan penelitian lebih lanjut tentang TNF- α -238 tidak menunjukkan hubungan yang penting. Penelitian ini tidak berarti bahwa semua polimorfisme di lokus TNF- α sama sekali tidak berhubungan dengan kerentanan spinal tuberkulosis dan sendi. Interaksi antara gen dengan lingkungan juga mungkin mempengaruhi hasil yang akan didapat.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Zheng *et al.*, 2018)

pada populasi Tiongkok dengan melibatkan sebanyak 240 pasien penderita spinal tuberculosis dan 150 subjek yang sehat sebagai kelompok kontrol dilakukan pengukuran polimorfisme pada gen TNF- α yakni, TNF-238, TNF-224, TNF-863, TNF-857 dan TNF-803. Hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa pada pasien penderita spinal tuberculosis tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol dalam frekuensi alel dan genotipe untuk polimorfisme pada lokus TNF-238, TNF-863 atau TNF-308. Namun, pada pasien penderita spinal tuberculosis dengan alel T pada lokus TNF-857 memiliki resiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan pada frekuensi genotipe CT atau yang berasosiasi dengan genotipe TT dapat meningkatkan resiko pada spinal tuberculosis.

Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan oleh (Zhou *et al.*, 2017) bertujuan untuk menyelidiki pengaruh dan perbedaan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di gen SP110 dan gen TNF- α terhadap kerentanan tuberculosis paru dan spinal tuberculosis pada penduduk Tiongkok Selatan. Penelitian ini melibatkan sebanyak 190 pasien tuberculosis paru dan 183 pasien spinal tuberculosis dengan kelompok kontrol sehat sebanyak 362 orang. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa polimorfisme pada gen TNF- α -238G > A menunjukkan efek perlindungan terhadap spinal tuberculosis, namun pada tuberculosis paru tidak memiliki efek, sedangkan pada gen SP110, tidak ada satupun hasil uji yang menunjukkan hubungan signifikan antara tuberculosis paru dan spinal tuberculosis.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan dari keempat artikel, terdapat beberapa polimorfisme gen yang menunjukkan adanya hubungan, maupun tidak berhubungan terhadap kejadian spinal tuberculosis. Polimorfisme pada gen IL-10 (rs1800871), (MIF)-173G/C, SLC11A1 (NRAMP1)rs lokus 17235409 (D543N) menunjukkan hubungan

kejadian spinal tuberculosis, sedangkan polimorfisme TNF- α -308 dan TNF- α -238 tidak menunjukkan hubungan yang signifikan. Studi ini juga menemukan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi ada atau tidaknya hubungan dengan kejadian spinal tuberculosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Bell, L.C.K., Noursadeghi, M., 2018. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol* 16, 80–90. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
- Chiarella, P., Capone, P., Sisto, R., 2023. Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20, 912. <https://doi.org/10.3390/ijerph20020912>
- Glassman, I., Nguyen, K. H., Giess, J., Alcantara, C., Booth, M., *et al.* (2023). Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Risk Factors of Pott's Disease. In *Clinics and Practice* (Vol. 13, Issue 1, pp. 155–165). MDPI. <https://doi.org/10.3390/clinpract13010014>
- Huang, W., Zhou, R., Li, J., Wang, J., Xiao, H., 2019. Association of the TNF- α -308, TNF- α -238 gene polymorphisms with risk of bone-joint and spinal tuberculosis: a meta-analysis. *Bioscience Reports* 39, BSR20182217. <https://doi.org/10.1042/BSR20182217>
- Kemenkes, 2024 Data Kondisi TBC di Indonesia Data Diperbarui 2 Januari 2024. <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard/>
- Li, S., Wu, R., Feng, M., Zhang, H., Liu, D., *et al.* (2024). IL-10 and TGF- β 1 may weaken the efficacy of preoperative anti-tuberculosis therapy

- in older patients with spinal tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1361326>
- Li, T., Wang, L., Guo, C., Zhang, H., Xu, P., *et al.* 2022. Polymorphisms of SLC11A1(NRAMP1) rs17235409 associated with and susceptibility to spinal tuberculosis in a southern Han Chinese population. *Infection, Genetics and Evolution* 98, 105202. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105202>
- Liu, C., Zhan, X., Xiao, Z., Fan, Q., Deng, L., *et al.* (2014). Transcript levels of major interleukins in relation to the clinicopathological profile of patients with tuberculous intervertebral discs and healthy controls. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101324>
- Leowattana, W., Leowattana, P., & Leowattana, T. (2023). Tuberculosis of the spine. *World Journal of Orthopedics*, 14(5), 275–293. <https://doi.org/10.5312/wjo.v14.i5.275>
- Ma, J., Lv, Z., Wang, J., Lu, J., 2019. Relationship Between IL-10 Gene Polymorphism and Spinal Tuberculosis. *Med Sci Monit* 25, 4901–4906. <https://doi.org/10.12659/MSM.914039>
- Pandita, A., Madhuripan, N., Pandita, S., Hurtado, R.M., 2020. Challenges and controversies in the treatment of spinal tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 19, 100151. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100151>
- Shen, J., Shi, S., Lai, Z., 2018. Identification of HLA-DQA1 as a Susceptibility Gene for Spinal Tuberculosis by Exome Sequencing. *Med Sci Monit* 24, 3442–3449. <https://doi.org/10.12659/MSM.907864>
- Singh, S., Dawar, H., Das, K., Mohapatra, B., Prasad, S., 2017. Functional and Radiological Outcomes of Anterior Decompression and Posterior Stabilization via Posterior Transpedicular Approach in Thoracic and Thoracolumbar Pott's Disease: A Retrospective Study. *Asian Spine J* 11, 618–626. <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.4.618>
- Sumaiya, K., Langford, D., Natarajaseenivasan, K., Shanmughapriya, S., 2022. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies. *Pharmacology & Therapeutics* 233, 108024. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108024>
- Tang, L., Liu, S., Bao, Y., Gao, R., Han, C., *et al.* 2017. Study on the relationship between vitamin D deficiency and susceptibility to spinal tuberculosis. *International Journal of Surgery* 44, 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.05.077>
- Wang, J., Sheng, B., Li, X., Sun, J., Shi, L., *et al.* 2020. Migration inhibitory factor in spinal tuberculosis: -173G/C polymorphisms, and transcript and protein levels in a northern province of China. *Medicine* 99, e21331. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021331>
- WHO. 2020. Tuberculosis : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Wu, S., Wang, M.-G., Wang, Y., He, J.-Q. 2019. Polymorphisms of cytokine genes and tuberculosis in two independent studies. *Sci Rep* 9, 2507. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39249-4>
- Zheng, M., Shi, S., Wei, W., Zheng, Q., Wang, Y., *et al.* (2018).

Correlation between MBL2/CD14/TNF- α gene polymorphisms and susceptibility to spinal tuberculosis in Chinese population. *Bioscience Reports*, 38(1).

<https://doi.org/10.1042/BSR20171140>

Zhou, Y., Tan, C., Mo, Z., Gao, Q., He, D., *et al.* 2017. Polymorphisms in the *SP110* and *TNF- α* Gene and Susceptibility to Pulmonary and Spinal Tuberculosis among Southern Chinese Population. *Disease Markers* 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/4590235>.

Zhou, Y., Tan, C., Mo, Z., Gao, Q., He, D., *et al.* (2017). Promotor matriks metaloproteinase-1 -1607 bp Polimorfisme 1G/2G dikaitkan dengan peningkatan risiko tuberkulosis tulang belakang pada populasi Han Tiongkok Selatan. *Disease Markers*, 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/4590235>