

Publikasi 1 MKI edit 4

by Desi Mki-edit4

Submission date: 06-Mar-2023 10:20AM (UTC+0700)

Submission ID: 2029774286

File name: Peran_Polimorfisme_Promotor_Gen_IL-10_fix_EDIT.docx (301.81K)

Word count: 4647

Character count: 30273

Peran Polimorfisme Promotor Gen Interleukin-10 pada Penyakit Kusta: Tinjauan Sistematis

Desi Oktariana,* Irsan Saleh,** Zen hafy,*** Iche Andriyani Liberty****

*Departemen Sains Biomedik, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

** Departemen Sains Biomedik, Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

***Departemen Sains Biomedik, Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

**** Departemen Sains Biomedik, Departemen Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Korespondensi: Irsan Saleh, email: dr.irsansaleh@fk.unsri.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Kusta masih menjadi masalah penting di Indonesia karena insidennya yang terus berlanjut dan tidak mencapai eliminasi hingga saat ini. Salah satu sitokin yang berperan adalah interleukin-10 (IL-10), yang memiliki efek dominan anti-inflamasi dan berpengaruh dalam imunopatogenesis kusta. Faktor genetik, salah satunya adalah polimorfisme promotor gen IL-10 berpengaruh dalam jumlah IL-10 yang dihasilkan sehingga juga memiliki peran terhadap risiko kejadian penyakit kusta. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh informasi mengenai peran polimorfisme promotor gen IL-10 pada penyakit kusta,

Metode: Metode dalam penulisan ini adalah tinjauan sistematis, dengan tujuan untuk melakukan mengidentifikasi, mengevaluasi, dan membahas secara mendalam karya-karya hasil pemikiran dan penelitian yang sudah dipublikasikan melalui website jurnal nasional dan internasional seperti Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, dan Wiley.

Hasil: Sebanyak 14 artikel dikaji dalam tinjauan sistematis ini dan didapatkan hasil yang beragam pada setiap populasi penelitian. Namun demikian, terdapat kecenderungan bahwa polimorfisme promotor gen IL-10 terkait dengan penyakit kusta, yang ditemukan pada sebagian besar populasi penelitian.

Kesimpulan: Polimorfisme promotor gen IL-10 cenderung terkait dengan penyakit kusta.

1

Kata kunci: interleukin-10, kusta, polimorfisme

The Role of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphism in Leprosy: A Systematic Review

Abstract

Introduction: Leprosy is still an important problem in Indonesia due to incidents that continue and have not achieved elimination until now. One of the cytokines that play a role is interleukin-10 (IL-10), which has a dominant anti-inflammatory effect and is influential in the immunopathogenesis of leprosy. Genetic factors, one of which is the IL-10 gene promoter polymorphism has an effect on the amount of IL-10 produced so that it also has a role in the risk of leprosy. This study aims to obtain information regarding the role of the IL-10 gene promoter polymorphism in leprosy,

Method: The method used is a systematic review, with the aim of identifying, evaluating, and synthesizing works of research and ideas that have been published through national and international journal websites such as Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, and Wiley.

Results: A total of 14 articles were reviewed in this systematic review and results varied between study populations. However, there is a tendency that the IL-10 gene promoter polymorphism is related to leprosy, which was found in most of the study population.

Conclusion: IL-10 gene promoter polymorphism tends to be associated with leprosy.

1

Keywords: interleukin-10, leprosy, polymorphism

Pendahuluan

Kusta merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Penyakit ini menyerang kulit dan saraf, serta dapat mengakibatkan kecacatan dan penurunan produktivitas kerja yang kemudian dapat berpengaruh pada kualitas hidup penderita. Stigma yang timbul di masyarakat seringkali menyebabkan penderita kusta dijauhi dan dikucilkan sehingga masalah yang timbul tidak hanya dari aspek medis, namun juga sosial, ekonomi, budaya, dan psikososial.¹

Jumlah penderita kusta tergolong masih banyak di seluruh dunia. Pada tahun 2020, terdapat jumlah kasus baru sebanyak 127.558 di seluruh dunia.² Insiden tertinggi terdapat pada negara India, Brazil, dan Indonesia.³ Penyakit kusta tersebar di seluruh dunia terutama di daerah tropis dan subtropis, lebih sering mengenai laki-laki daripada perempuan, serta dapat menyerang semua usia, dengan frekuensi tertinggi terdapat pada kelompok usia antara 30-50 tahun.⁴

Dahulu, satu-satunya faktor yang dianggap menyebabkan timbulnya penyakit kusta adalah sumber penularan. Pendapat ini tidak sepenuhnya benar karena pada beberapa individu, paparan *M. leprae* tidak menyebabkan terjadinya kusta. Hal ini kemudian menyebabkan beberapa peneliti tertarik untuk mengkaji peranan respon imun dalam penyakit. Respon imun yang unik pada masing-masing individu merupakan hasil interaksi dari berbagai produk sitokin dalam tubuh. Sitokin yang diyakini memainkan peranan penting dalam patogenesis penyakit kusta adalah interleukin-10 (IL-10).^{5,6}

Interleukin-10 merupakan sitokin pengatur sistem imun (imunoregulator) yang dihasilkan oleh sel *T helper 2*, sel *T helper 3*, monosit, sel dendritik, eosinofil, sel mast, dan keratinosit. Fagositosis oleh makrofag merupakan respon imun utama terhadap eliminasi *M. leprae* karena bakteri tersebut hidup intraseluler. Interleukin-10 berpengaruh pada makrofag yang terstimulasi oleh adanya antigen sehingga respons terhadap mikroba diakhiri, kemudian interleukin-10 mengembalikan sistem imun tubuh dalam keadaan istirahat setelah mikroba dihancurkan. Interleukin-10 memiliki efek utama berupa anti-inflamasi. Peningkatan regulasi interleukin-10 dapat menurunkan aktivitas makrofag dalam mengeliminasi bakteri. Selain itu, interleukin-10 juga dapat menurunkan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan molekul kostimulasi, yaitu molekul permukaan yang berfungsi untuk memperkuat atau melawan sinyal pengaktif awal setelah interaksinya dengan antigen/MHC. Interleukin-10 juga terlibat dalam banyak aspek lainnya dalam imunopatogenesis kusta.⁷

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada satu titik spesifik situs nukleotida tertentu sehingga menyebabkan perbedaan urutan DNA yang terjadi pada $\geq 1\%$ populasi. Polimorfisme yang terjadi pada satu titik tidak serta-merta menyebabkan penyakit, namun dapat menjadi faktor risiko terjadinya suatu penyakit.⁸ Produksi interleukin-10 diatur oleh gen yang mengkode sitokin tersebut. Polimorfisme pada promotor gen interleukin-10 telah dikaitkan dengan kerentanan, ketahanan, respon imun dan manifestasi klinis kusta.⁹ Mutasi pada gen yang terkait dengan interleukin-10 dapat mempengaruhi atau bahkan menyebabkan perubahan pada ekspresi interleukin-10 yang dihasilkan.¹⁰ Polimorfisme pada promotor gen ini diduga dapat menyebabkan perubahan

pada jumlah interleukin-10 yang diproduksi, yang kemudian mempengaruhi proses eliminasi bakteri dalam perkembangan penyakit kusta pada individu.¹¹

2
Berbagai penelitian telah dilakukan terkait hubungan polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada penderita kusta di berbagai populasi. Penelitian tersebut antara lain dilakukan pada populasi Brazil, India, Kolombia, Malawi, Meksiko, Cina, dan Indonesia.^{12,13,14,15} Beberapa penelitian menyatakan bahwa polimorfisme promotor gen interleukin-10 membentuk pola haplotipe tertentu yang berhubungan dengan peningkatan atau penurunan risiko kejadian penyakit kusta.^{16,17,9,18,19,20}

Penulisan tinjauan sistematis ini bertujuan untuk memberikan ulasan yang komprehensif dan sistematis berdasarkan berbagai penelitian terkait peran polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada penyakit kusta pada berbagai populasi sehingga didapatkan suatu tinjauan yang mendalam mengenai hubungan faktor risiko genetik, dalam hal ini adalah polimorfisme promotor gen interleukin-10, dengan kejadian penyakit kusta pada berbagai populasi dunia.

Metode

Metode dalam penulisan ini adalah *systematic review* atau tinjauan sistematis, dengan tujuan untuk secara sistematis mengidentifikasi, mengevaluasi, dan membahas secara mendalam karya-karya hasil pemikiran dan penelitian yang sudah dipublikasikan. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan tinjauan sistematis ini diperoleh melalui website jurnal nasional maupun internasional seperti Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, dan Wiley. Dalam melakukan pencarian, penulis menggunakan kata kunci *interleukin-10 promotor gene, regulation of expression, polymorphism, genetic aspect, leprosy* serta menggunakan *boolean operator* (AND, OR).

Penulis menggunakan beberapa kriteria untuk mempermudah proses seleksi rujukan yang relevan. Artikel jurnal yang sesuai dengan kriteria yang ditetapkan kemudian diambil sebagai rujukan. Kriteria tersebut antara lain sebagai berikut; 1) Artikel dengan kata kunci dan topik yang sesuai dengan tema dan judul tinjauan sistematis. 2) Artikel dan buku literatur terbitan tahun 2002-2022 yang dapat diakses *fulltext* dalam format pdf dan *scholarly (peer reviewed journals)*. Meskipun demikian, beberapa artikel di bawah tahun 2002 masih diambil sebagai rujukan apabila isi dan topik dari artikel tersebut dinilai penting dan tidak ada artikel lain yang mengulasnya pada rentang waktu yang ditetapkan. 3) Buku dan artikel jurnal yang dipilih adalah yang menggunakan bahasa Indonesia dan Inggris. 4) Jenis rujukan artikel berupa *original article* dengan kata kunci dan topik yang sesuai dengan tema dan judul tinjauan sistematis. 5) Rujukan artikel yang dipilih merupakan artikel penelitian yang menggunakan desain *case control* yang terbatas pada subjek manusia, dengan subjek kasus merupakan penderita kusta, dan subjek kontrol merupakan individu yang sehat. Sebagai kriteria eksklusi, jenis rujukan artikel berupa *case report* tidak dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis ini.

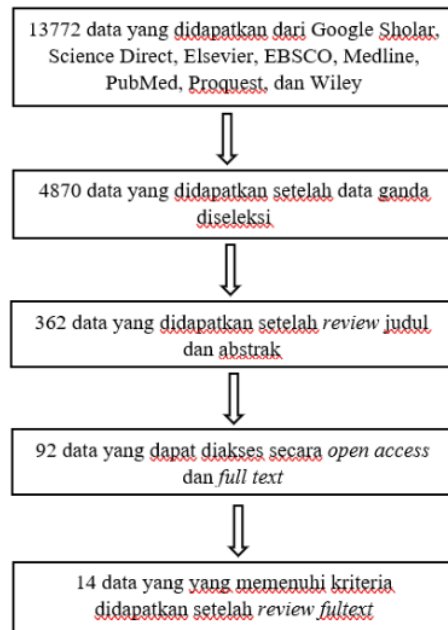
Hasil

Data yang didapatkan dari tinjauan sistematik ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari sumber data berupa buku dan artikel nasional maupun internasional yang dapat diperoleh melalui mesin pencarian Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, dan Wiley. Tabel 1 menunjukkan hits yang didapatkan setelah memasukkan *search query* berdasarkan kata kunci menggunakan *boolean operator* pada beberapa database. Gambar 1 menunjukkan alur diagram pemilihan artikel yang dinilai relevan sehingga dimasukkan dalam studi tinjauan sistematik ini.

Tabel 1. Hasil pencarian berdasarkan kata kunci

Databases	Search query	Hits
PubMed	(interleukin-10 or IL-10 promotor gene) and (polymorphism) and (leprosy or morbus hansen)	19
Elsevier	(interleukin-10 or IL-10 promotor gene) and (polymorphism) and (leprosy or morbus hansen)	2876
Medline	“IL-10 gene expression” and “IL-10 promotor gene polymorphism” and “genetic aspect of leprosy”	377
Science Direct	IL-10 promotor gene polymorphism in leprosy	2704
Proquest	(interleukin-10 or IL-10 promotor gene) and (IL-10 gene expression) and (polymorphism) and (leprosy or morbus hansen) and (genetic aspect of leprosy)	555
EBSCO	Interleukin-10 and leprosy	1085
Google Scholar	interleukin 10 promoter polymorphisms and leprosy and genetic aspect and regulation of expression	3950
Wiley	interleukin-10 in leprosy	2206

Gambar 1. Diagram Alur untuk Seleksi Data



Tabel 2. Data Hasil Penelitian

Author (tahun)	Populasi	Desain penelitian	Jumlah sampel	Titik polimorfisme	P value
Cardona-Castro et al. (2012) ⁹	Columbia	Case control	100 kasus	-1082	0.39
			100 kontrol	-819	0.0005
				-592	0.0005
Chen et al. (2013) ¹⁶	China	Case control	193 kasus	-1082	0.042
			189 kontrol	-819	0.5476
				-592	0.5476
Fitness et al. (2004) ²¹	Malawi	Case control	191 kasus	-1082	0.96
			349 kontrol	-819	0.23
				-592	0.13
Malhotra et al. (2005) ¹⁷	India	Case control	282 kasus	-1082	0.26
			266 kontrol	-819	0.0002
				-592	0.0004

Tarique et al. (2015) ²²	India	Case control	102 kasus 120 kontrol	-1082 -819	0.0001 0.0002
Tarique et al. (2020) ¹⁴	India	Case control	132 kasus 120 kontrol	-1082 -819	0.0006 <0.0001
Pereira et al. (2009) ¹⁹	Brazil	Case control	321 kasus 372 kontrol	-1082 -819	0.05
Félix et al. (2012)	Meksiko	Case control	68 kasus 144 kontrol	-819	0.52
Santos et al. (2002) ¹²	Brazil	Case control	300 kasus 92 kontrol	-819 -592	0.04 >0.05
Alvarado-Arnez et al. (2015) ¹⁰	Brazil	Case control	198 kasus 245 kontrol	-819	0.97
Oktariana et al. (2021) ¹⁵	Indonesia	Case control	50 kasus 50 kontrol	-819	0.230
Moraes et al. (2004) ²⁰	Brazil	Case control	297 kasus 283 kontrol	Studi haplotipe	
Franceschi et al. (2009) ¹⁸	Brazil	Case control	167 kasus 240 kontrol	Studi haplotipe	
Garcia et al. (2013) ²³	Brazil	Case control	138 kasus 162 kontrol	Studi haplotipe	

2

Berbagai penelitian telah dilakukan terkait hubungan **promotor gen interleukin-10** pada penderita kusta di berbagai populasi, antara lain penelitian yang dilakukan oleh Santos, dkk. (2002), Moraes, dkk. (2004), Pereira, dkk. (2009), dan Alvarado-Arnez, dkk. (2015) pada populasi Brazil, dan Cardona-Castro, dkk. (2012) pada populasi Kolombia, yang menyatakan bahwa polimorfisme promotor gen interleukin-10 dapat meningkatkan risiko kusta.^{10,12,9,19,20} Sementara itu, penelitian Malhotra, dkk. (2005) pada populasi India menyatakan bahwa polimorfisme **promotor gen interleukin-10** yang membentuk pola haplotipe tertentu bersama dengan polimorfisme di titik lainnya, berhubungan dengan penurunan risiko kejadian penyakit kusta.¹⁷ Di sisi lain, Franceschi, dkk. (2009) dan Garcia, dkk. (2013) pada populasi Brazil, Fitness, dkk. (2004) pada populasi Malawi, Felix, dkk. (2011) pada populasi Meksiko, dan Chen, dkk. (2013) pada populasi Cina melaporkan bahwa Haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C secara signifikan lebih tinggi pada penderita kusta dan PB, dibanding control.^{21,13,16,18,23} Data mengenai penelitian terkait polimorfisme promotor gen interleukin-10 dapat dilihat pada tabel 2.

Diskusi

Interleukin-10 adalah sitokin regulasi yang terutama diproduksi oleh makrofag, monosit, T-sel, sel-B dan eosinofil.²⁴ Sitokin bertindak dalam hubungan yang sangat rumit dan terkoordinasi, dan peran utama interleukin-10 *in vivo* adalah membatasi respons inflamasi. Antara 50% dan 75% dari variabilitas interleukin-10 yang diamati dijelaskan oleh faktor genetik. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi produksi interleukin-10, selain infeksi itu sendiri, adalah merokok, indeks massa tubuh dan jenis kelamin. Peran pleiotropik interleukin-10 dalam regulasi sistem kekebalan tubuh ditambah dengan regulasi polimorfik ekspresinya, menyajikan tantangan tambahan untuk interpretasi, terutama dalam konteks patofisiologi penyakit.²⁵

Gen interleukin-10 membentang dengan panjang sekitar 4,7 kb pada kromosom 1 pada 1q31-32, serta berisi empat intron dan lima ekson. Regio promotor terdapat pada regio 5' flanking, yang merupakan regio DNA dimana terdapat perlekatan ujung 5' dari gen, yang mengandung *enhancers* atau *protein binding sites* lainnya.²⁶ Fungsi utama dari regio ini adalah regulasi transkripsi gen. Perubahan pada regio ini, dalam hal ini polimorfisme, dapat berpengaruh pada regulasi transkripsi. Regio lain, yaitu regio 3' flanking, merupakan regio DNA dimana terdapat perlekatan ujung 3' dari gen, yang tidak dikopi menjadi mRNA matang. Regio ini mengandung sekuens yang mempengaruhi formasi ujung 3' dari DNA. Sama seperti regio 5', dalam regio ini juga mungkin terdapat *enhancers* atau *protein binding sites* lainnya.²⁷

Terdapat banyak varian genetik gen interleukin-10, namun yang paling sering dipelajari adalah tiga *single nucleotide polymorphism* (SNPs) pada regio proksimal promotor gen interleukin-10 pada titik -1082 (G/A), -819 (C/T) dan -592 (C/A) yang membentuk tiga haplotipe dominan (GCC, ACC, ATA). Polimorfisme -819 berada dalam *linkage disequilibrium* dengan polimorfisme -592; -819C dan -592C diwariskan bersama, dan hal yang sama berlaku untuk -819T dan -592A. Selain SNP, promotor juga mengandung dua ulangan dinukleotida (mikrosatelit), yaitu IL-10R dan IL-10G, yang terletak pada 1,2 kb dan 4 kb *upstream* dari situs awal transkripsi. Lima alel IL-10R yang membentang dari 12 hingga 16 CA yang berulang dan 13 alel IL-10G yang membentang dari 16 hingga 28 CA yang berulang telah dijelaskan. Alel IL-10R dan IL-10G tidak terdistribusi secara acak diantara SNP, tetapi bergabung membentuk keluarga haplotipe. Meskipun faktor endogen dan eksogen merangsang sel untuk menghasilkan IL-10, sekresinya juga tergantung pada IL-10R, IL-10G dan SNP polimorfisme di wilayah promotor.²⁸

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada satu titik spesifik situs nukleotida tertentu sehingga menyebabkan perbedaan urutan DNA yang terjadi pada $\geq 1\%$ populasi. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit.²⁹ Polimorfisme pada gen interleukin-10 tidak menyebabkan perubahan struktur tetapi dapat berpengaruh pada jumlah interleukin-10 yang diproduksi. Perubahan jumlah

interleukin-10 yang di produksi ini, khususnya peningkatan interleukin-10, dapat berpengaruh pada respon imun dalam perkembangan penyakit kusta.³⁰

Peningkatan kadar interleukin-10 berinteraksi dengan interleukin-10R, yang terdiri dari interleukin-10R1 (subunit pengikatan ligan) dan interleukin-10R2 (subunit aksesori untuk pensinyalan). Interaksi interleukin-10 dengan reseptornya melibatkan Jak1 dan Tyk2, yang terutama mengaktifkan STAT3, faktor transkripsi umum interleukin-10 – interleukin-10R yang memediasi sebagian besar aksi penghambatan interleukin-10 pada respon imun bawaan dan adaptif. Pengaktifan pada STAT 3 dapat menghambat sitokin dan kemokin inflamasi, AA metabolit, RNI, ROI, IL12/IL18, MMP, molekul MHC kelas II, molekul kostimulasi, diferensiasi DC, TNF, IL5, IL2, CXCR4. Selain itu, peningkatan IL 10 juga dapat memicu IL1ra, sTNF-R, Apoptosis plasmacytoid DC, ekspresi CCR5, FcγR1 and FcγRIII, Anerg sel T, Induksi Tregs. Mekanisme ini dapat menghambat respon inflamasi dan respon imun seluler terhadap *M. leprae* sehingga terjadi kegagalan eliminasi *M. leprae* dan individu yang bersangkutan rentan terkena penyakit kusta.⁷

Polimorfisme promotor gen interleukin-10 yang paling sering diamati terjadi pada titik -592, -819, -1082, -2763, -2849, -3575. Polimorfisme dianggap positif jika urutan asam amino pada gen tersebut berubah, yang dapat dilihat pada elektrophoregram. *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) berfungsi untuk melihat polimorfisme pada suatu gen. Polimorfisme titik nukleotida juga dapat diketahui melalui *sequencing* DNA dan kemudian dibandingkan dengan database gen interleukin-10 pada manusia. Disebut homozigot *wild type* jika tidak terdapat polimorfisme, heterozigot jika salah satu alel mengalami perubahan, dan homozigot mutan jika kedua alel mengalami perubahan yang terlihat pada visualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet.³¹

Ada perbedaan etnis dalam distribusi polimorfisme promotor gen interleukin-10 yang beragam. Populasi Eropa dan Asia sangat berbeda. Sebagian besar penelitian yang menyelidiki populasi Eropa menemukan frekuensi GCC sekitar 50%, sedangkan di populasi Asia frekuensi GCC di bawah 5%. Asal etnis merupakan komponen penting untuk beberapa penyakit menular, dan studi asosiasi gen-penyakit mungkin membingungkan jika kasus dan kontrol diambil dari populasi dengan latar belakang etnis yang berbeda.^{32,33}

Dari seluruh publikasi yang didapatkan, total publikasi mengenai hubungan polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada penderita kusta di seluruh dunia masih sangat terbatas, yaitu hanya 14 publikasi. Dari 14 publikasi tersebut, publikasi terkait haplotipe polimorfisme promotor proksimal gen interleukin-10 pada kusta di seluruh dunia hanya 3 publikasi. Haplotipe polimorfisme promotor distal gen interleukin-10 pada kusta di seluruh dunia hanya 2 publikasi. Haplotipe lengkap polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada kusta di seluruh dunia hanya 2 publikasi. Publikasi mengenai hubungan haplotipe polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada kusta di seluruh dunia hanya 7 publikasi. Kesimpulan dari beberapa artikel tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Kesimpulan hasil penelitian berbagai populasi

Peneliti	Lokasi	Kesimpulan
Santos et al. (2002) ¹²	Rio de Janeiro, Brazil	Frekuensi genotipe 819TT lebih tinggi secara signifikan pada pasien kusta dibanding kontrol. Pada kelompok kasus, analisis distribusi frekuensi alel promotor gen interleukin-10 menunjukkan bahwa alel -819T secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien kusta jenis PB, yang mana terdapat respon imun-dimediasi sel yang kuat.
Moraes et al. (2004) ²⁰	Rio de Janeiro, Brazil	Haplotipe yang rentan adalah -3575T/-2849A/-2763C/-1082G/-819T, sementara haplotipe yang protektif adalah -3575A/-2849G/-2763C/-1082G/-819C. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menyimpulkan bahwa regio promotor interleukin-10 memiliki peran dalam mengendalikan kerentanan dan keparahan kusta dan hasilnya menunjukkan bahwa haplotipe -3575T/-2849A/-2763C/-1082G/-819T berhubungan dengan kejadian penyakit kusta.
Franceschi et al. (2009) ¹⁸	Parana, Brazil	Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kasus dan kontrol pada analisis genotipe polimorfisme promotor gen interleukin-10. Distribusi frekuensi yang lebih rendah dari haplotipe -1082G/-819C/-592C ditemukan pada pasien LL dibandingkan kontrol, namun hasil tersebut tidak signifikan setelah statistik diolah lebih lanjut.
Pereira et al. (2009) ¹⁹	Sao Paulo, Brazil	Alel -819T berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Haplotipe SNP promotor yang membawa alel -819T juga menunjukkan kerentanan terhadap kusta. Pembawa alel -819T menunjukkan produksi interleukin-10 in vitro yang lebih rendah dibandingkan dengan yang bukan pembawa. Penelitian ini menunjukkan bahwa produksi interleukin-10 yang rendah dapat menyebabkan respon kronik yang berhubungan dengan penyakit kusta.
Garcia et al. (2013) ²³	Para, Brazil	Dalam penelitian ini, haplotipe ACC/GCC dan ACC/ACC (A1082G, C819T, C592A) menunjukkan hasil protektif terhadap perkembangan penyakit kusta secara signifikan, dalam profil produksi interleukin-10 yang rendah dan sedang. Oleh karena itu, genotipe A1082G, C819T, C592A yang dibentuk oleh polimorfisme interleukin-10 sangat terkait dengan proteksi terhadap perkembangan penyakit kusta pada populasi Brazil Utara, khususnya genotipe ACC/GCC dan ACC/ACC.

Alvarado-Arnez et al. (2015) ¹⁰	Rio de Janeiro, Brazil	Pada populasi Brazil, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme titik -819 promotor gen interleukin-10 dengan kejadian penyakit kusta. Namun, setelah pengolahan data dilanjutkan pada tahap meta-analisis, didapatkan bahwa polimorfisme titik -819 dan -592 promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Alel -819T dan -592A berpengaruh secara signifikan terhadap kerentanan kusta dan dapat menjadi marker untuk kerentanan kusta.
Fitness et al. (2004) ²¹	Malawi	Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme titik -1082, -819, dan -592 dengan kejadian penyakit kusta.
Malhotra et al. (2005) ¹⁷	India	Haplotipe promotor gen interleukin-10 yang berhubungan dengan resistensi terhadap penyakit kusta adalah -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C. Disisi lain, haplotipe promotor gen interleukin-10 yang terkait dengan risiko berkembangnya penyakit kusta adalah -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819T/-592A. Hal ini berbanding terbalik pada populasi Brazil yang menyatakan bahwa haplotipe risiko rendah adalah -3575T/-2849A/-2763C.
Felix et al. (2011) ¹³	Meksiko	Tidak terdapat asosiasi polimorfisme C819T dengan kusta jenis lepromatosa pada populasi meksiko.
Cardona-Castro et al. (2012) ⁹	Kolombia	Genotipe CC dan CT pada polimorfisme titik -819 memiliki asosiasi terhadap kejadian penyakit kusta. Haplotipe yang terkait dengan kusta, yaitu -1082A-819C-592C/-1082A-819C-592C, dilaporkan sebagai penghasil interleukin-10 yang rendah. Secara fungsional, produksi interleukin-10 yang rendah mungkin berdampak pada respon imun dan implikasi klinis. Haplotipe promotor gen interleukin-10 tambahan telah dilaporkan sebagai marker untuk kerentanan atau resistensi terhadap kusta dalam berbagai populasi. Hal ini menunjukkan keragaman perbedaan distribusi polimorfisme promotor gen interleukin-10 diantara banyak grup etnis, yang mengindikasikan pentingnya asosiasi penyakit dan gen.
Chen et al. (2013) ¹⁶	China	Polimorfisme titik -2763 dan -1082 promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C berhubungan dengan kejadian kusta dan sub tipe PB di Barat Daya Cina.

Oktariana et al., 2021 ¹⁵	Sumatera Selatan, Indonesia	Polimorfisme titik -819 promotor gen interleukin-10 tidak berhubungan dengan kejadian penyakit kusta.
Tarique et al., 2015 ²²	India	Terdapat hubungan yang kuat antara genotipe 819TT dan -1082GG dengan kejadian penyakit kusta. Polimorfisme ini tidak hanya menjadi faktor risiko berkembangnya kusta pada individu, tetapi juga menjadi faktor risiko berkembangnya tipe kusta menjadi bentuk lepromatus. Individu dengan genotipe -819 CC dan varian -819 C ditemukan lebih resisten terhadap kusta.
Tarique et al., 2020 ¹⁴	India	Pasien dengan genotipe 819TT dan 1082 GG memiliki risiko pertumbuhan <i>M. leprae</i> yang lebih tinggi. Jumlah interleukin-10 yang tinggi di lingkungan mikro menekan sistem kekebalan inang, yang pada akhirnya dapat membantu dalam ekspansi <i>M. leprae</i> terus menerus pada pasien kusta, karena indeks bakteriologis yang tinggi berkorelasi dengan tingkat interleukin-10 yang tinggi pada genotipe 819TT dan 1082 GG.

Frekuensi genotipe -819TT gen interleukin-10 lebih tinggi pada penderita kusta dibanding dengan kontrol.¹² Polimorfisme titik -592 C/A, -819 C/T, -1082 A/G promotor gen interleukin-10 tidak berkaitan dengan kusta di wilayah Malawi.²¹ Polimorfisme titik -819 C/T promotor gen interleukin-10 tidak berkaitan dengan kusta di wilayah Meksiko.¹³ Genotipe -819 TT, -1082 GG promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kusta di wilayah India. Genotipe -819 TT, -1082 GG promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kusta di wilayah India dan berhubungan dengan peningkatan produksi IL-10.¹⁴ Polimorfisme titik -819 C/T promotor gen interleukin-10 tidak berkaitan dengan kusta di wilayah Indonesia.¹⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen et al pada populasi Cina, haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C secara signifikan lebih tinggi pada penderita kusta dan PB, dibanding control. Promoter IL-10 -2763C/CC, -1082A/AA and haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C berhubungan dengan kejadian penyakit kusta dan subtipe PB.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Malhotra et al pada populasi India, haplotipe -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C berhubungan dengan resistensi terhadap kusta dan perkembangan menjadi bentuk berat dari kusta (kontrol vs kasus, kontrol vs PB vs MB). Haplotipe -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819T/-592A berhubungan dengan risiko perkembangan menjadi bentuk berat dari kusta.¹⁷

Pada penelitian yang dilakukan oleh Moraes et al pada populasi Brazil, haplotipe -3575A, -2849G and -2763C berhubungan dengan resistensi terhadap kusta dan perkembangan menjadi bentuk berat dari kusta (kontrol vs kasus, kontrol vs PB vs MB). Haplotipe -3575T/-2849A/-2763C berhubungan dengan kejadian penyakit kusta, tapi tidak dengan sub tipe kusta.²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cardona-Castro et al pada populasi Columbia, genotipe -819CC dan -819CT berhubungan signifikan dengan kusta. Genotipe -592CC dan -819CA berhubungan signifikan dengan kusta. Haplotipe -819C-592C dan -1082A-819C-592C berhubungan signifikan dengan kusta. Haplotipe homozigot -819C-519C/-819C-519C dan -1082A -819C-592C/-1082A-819C-592C juga berhubungan signifikan dengan kusta.⁹

Pada penelitian yang dilakukan oleh Francheschi et al pada populasi Brazil, haplotipe interleukin-10 tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada pasien kusta vs kontrol, namun setelah dianalisis secara sub-grup terdapat frekuensi haplotipe -1082G-819C-592C yang lebih rendah pada kusta tipe LL dibanding kontrol.¹⁸

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gracia et al pada populasi Brazil, genotipe ACC/GCC dan ACC/ACC memiliki hasil signifikan sebagai faktor proteksi terhadap perkembangan kusta. Di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Pereira et al pada populasi Brazil menunjukkan bahwa haplotipe 3575T/2849G/2763C/819T berhubungan dengan kejadian penyakit kusta.²³

Kesimpulan

Penelitian mengenai polimorfisme promotor gen interleukin-10 pada penyakit kusta memiliki hasil yang beragam pada setiap populasi, namun terdapat kecenderungan hasil yang terkait dengan kejadian kusta pada sebagian besar populasi. Studi haplotipe juga menunjukkan hasil yang beragam. Oleh karena itu, studi spesifik pada masing-masing populasi perlu dilakukan karena menunjukkan hasil yang berbeda dan spesifik pada setiap ras dalam populasi

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan sistematik ini.

Daftar Pustaka

1. Barbeito-Castañeiras G, Mejuto B, Nieto AC, Santalla MJD, Guirao AA, del Molino MLP. Leprosy in the twenty-first century: a microbiological, clinical, and epidemiological study in northwestern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(10):1831–5.
2. WHO. Leprosy [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
3. Fischer M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2017;15(8):801–27.

4. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*. 2020;66(7).
5. Li YY, Shakya S, Long H, Shen LF, Kuang YQ. Factors Influencing Leprosy Incidence: A Comprehensive Analysis of Observations in Wenshan of China, Nepal, and Other Global Epidemic Areas. *Front Public Heal*. 2021;9(May):1–11.
6. Oktariana D, Saleh I, Hafy Z, Liberty IA, Salim EM, Legiran L. The Role of Interleukin-10 in Leprosy : A Review. *Indian J Lepr*. 2022;321–34.
7. Mege JL, Meghari S, Honstetter A, Capo C, Raoult D. The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):557–69.
8. Trent RJ. DNA Genetic Testing. *Molecular Medicine*. Elsevier Inc.; 2012. 81–115 p.
9. Cardona-Castro N, Sánchez-Jiménez M, Rojas W, Bedoya-Berrío G. IL-10 gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomedica*. 2012;32(1):71–6.
10. Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Sales-Marques C, Durães SMB, Cardoso CC, Sarno EN, et al. Association of IL10 polymorphisms and leprosy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1–13.
11. Cardoso CC, Pereira AC, Marques C de S, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Futur Microbiol*. 2011;6(5):533–49.
12. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LMM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002;186(11):1687–91.
13. Félix JSV, Cázarez-Salazar S, Ríos-Tostado JJ, Flores-García A, Rangel-Villalobos H, Murillo-Llanes J. Lack of effects of the TNF- α and IL-10 gene polymorphisms in Mexican patients with lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 2012;83(1):34–9.
14. Tarique M, Naz H, Saini C, Suhail M, Shankar H, Khanna N, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Front Immunol*. 2020;11(August):1–8.
15. Oktariana D, Argentina F, Hafy Z, Salim EM, Kurniati N, Rahadiyanto KY, et al. Association of -819 t/c il-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to leprosy in south sumatera indonesia. *Lepr Rev*. 2021;92(2):162–9.
16. Chen XH, Xiong JH, Ning Y, Wen Y, Liu J, Mao C, et al. IL-10 promoter SNPs and susceptibility to leprosy in ethnic groups from southwest China. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2876–85.
17. Malhotra D, Darvishi K, Sood S, Sharma S, Grover C, Relhan V, et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Hum Genet*. 2005;118(2):295–300.
18. Franceschi DSA, Mazini PS, Rudnick CCC, Sell AM, Tsuneto LT, Ribas ML, et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):493–8.
19. Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Cardoso CC, Dias-Baptista IMF, Parelli FPC, Venturini J, et al. Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility. *Genes Immun*. 2009;10(2):174–80.
20. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJM, Vanderborght PR, Nery JAC, Santos AR, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers

- for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun.* 2004;5(7):592–5.
21. Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(3):330–40.
 22. Tarique M, Naqvi RA, Santosh K V., Kamal VK, Khanna N, Rao DN. Association of TNF- α -308(GG), IL-10-819(TT), IL-10-1082(GG) and IL-1R1+1970(CC) genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. *Cytokine* [Internet]. 2015;73(1):61–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.014>
 23. Garcia P, Alencar D, Pinto P, Santos N, Salgado C, Sortica VA, et al. Haplotypes of the IL10 gene as potential protection factors in leprosy patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(10):1599–603.
 24. Oktariana D, Argentina F, Hafy Z, Salim EM, Kurniati N, Ya'kub R K. Distribution of -819 interleukin-10 promoter gene polymorphisms among leprosy patients. *Maj Kedokt Sriwij.* 2021;(January):18–23.
 25. Reuss E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Höhler T. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors - A twin study. *Genes Immun.* 2002;3(7):407–13.
 26. Oktariana D, Argentina F, Lusiana E, Tamzil NS. Identifikasi Polimorfisme Titik -1082 Promoter Gen IL-10 pada Penderita Kusta. *Sriwij J Med.* 2020;3(1):33–8.
 27. Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression—a review. *Biochem medica.* 2015;25(1):36–48.
 28. Opdal SH. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42(1):48–52.
 29. Alter A, Alcañs A, Abel L, Schurr E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet.* 2008;123(3):227–35.
 30. Kube D, Rieth H, Eskdale J, Kremsner PG, Gallagher G. Structural characterisation of the distal 5' flanking region of the human interleukin-10 gene. *Genes Immun.* 2001;2(4):181–90.
 31. Oktariana D, Jatmiko AP, Azhar MB. Identification of -2849 IL-10 Gene Promoter Polymorphism in Leprosy Patient. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij.* 2022;9(3):271–6.
 32. Rutz S, Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Dordrecht: Springer; 2016.
 33. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23–63.

Publikasi 1 MKI edit 4

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	6%
2	sjm-fk.ejournal.unsri.ac.id Internet Source	2%
3	ejournal.unsri.ac.id Internet Source	1%
4	e-journal.unair.ac.id Internet Source	1%
5	periodicos.unievangelica.edu.br Internet Source	1%
6	id.scribd.com Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On