

**DISTRIBUSI POLIMORFISME TITIK -2849
PROMOTER GEN IL-10 PADA PASIEN
KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

Arina Puspitaningrum Jatmiko

04011281722087

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

**DISTRIBUSI POLIMORFISME TITIK -2849 PROMOTER
GEN IL-10 PADA PASIEN KUSTA DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
Arina Puspitaningrum Jatmiko
04011281722087

SKRIPSI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran

Palembang, 6 Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004


.....

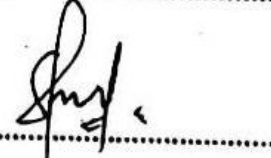
Pembimbing II
dr. Mutiara Budi Azhar, SU., M.Med.Sc
NIP. 195201071983031001


.....

Penguji I
dr. Verdiansah, Sp.PK, MMRS
NIP. 198211192009121001


.....

Penguji II
Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes
NIP. 195808021986031001


.....

Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**

Wakil Dekan I






dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Dr.dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Arina Puspitaningrum Jatmiko
NIM : 04011281722087
Fakultas : Kedokteran
Program studi : Pendidikan Dokter
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

DISTRIBUSI POLIMORFISME TITIK -2849 PROMOTER GEN IL- 10 PADA PASIEN KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 6 Januari 2021
Yang menyatakan,



Arina P. Jatmiko
(NIM. 04011181722087)

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 6 Januari 2021
Yang membuat pernyataan



(Arina Puspitaningrum J.)

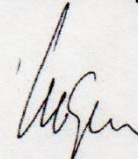
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004

Pembimbing II



dr. Mutiara Budi Azhar, SU., M.Med.Sc
NIP. 195201071983031001

KATA PENGANTAR

Pandemi Covid-19 membuat saya memilih skripsi di bidang Patologi Klinik. Selama ini, saya ingin terjun langsung ke Puskesmas untuk melihat proses interaksi masyarakat dengan tenaga kesehatan. Namun, Covid-19 hadir dan interaksi dibatasi. Segera, saya langsung memilih topik yang kira-kira minim interaksi dan minim administrasi.

Terima kasih kepada dr. Desi Oktariana M. Biomed sebagai pembimbing I karena telah diizinkan untuk ikut serta dalam proses penelitian. Saat saya mengetahui bahwa topik polimorfisme adalah hibah, rasa takut mengacaukan penelitian menerjang. Saya berjanji pada diri sendiri untuk serius dan mengantarkan hasil yang sebaik-baiknya. Karena penelitian ini bukan hanya untuk saya tapi benar-benar untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Untuk dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.Med.Sc., kata terima kasih adalah ungkapan rasa syukur dari saya yang paling dasar. Setiap waktu, setiap cerita, dan setiap pengalaman yang diberikan lebih kaya dari kegiatan yang saya alami selama tiga setengah tahun terakhir. Sejujurnya, saya sempat kehilangan motivasi selama satu tahun terakhir. Setiap ujian dan tugas, saya hanya mengerjakan seperlunya dan sebutuhnya. Sekarang, saya sudah menemukan api saya kembali. Setiap kembali dari bimbingan, saya merenung mau kemana dan apa yang harus saya lakukan. Mulai saat ini, hari ini, detik ini, saya harus sekolah sejauh-jauhnya dan selama-lamanya. Bukan sekolah sebisanya. Terima kasih atas bimbingannya. Semoga saya bisa menjadi murid yang bisa dibanggakan sebagaimana dokter bangga dengan murid-murid sebelum saya.

Terima kasih kepada dr. Verdiansah, Sp.PK, MMRS dan Bapak Drs. Sadakata Sinulingga, Apt., M.Kes telah memudahkan proses skripsi saya. Segala kritik dan saran yang diberikan akan saya implementasikan agar teks penelitian ini menjadi teks penelitian valid dan kredibel.

Kepada Ayah dan Bunda di rumah. Terima kasih atas dukungan tiada duanya selama ini. Terima kasih telah berbesar hati telah mengizinkan anaknya pindah jurusan dan tetap percaya pada anaknya. Pencapaian tidak mungkin diraih tanpa lingkungan rumah yang stabil dan harmonis. Terima kasih juga kepada Reza dan Arinda tetap percaya pada kakaknya adalah kakak yang terbaik walaupun sebenarnya banyak sekali kekurangannya.

Terimakasih kepada *survival kit* selama masa pre-klinik: rekan-rekan Kost Edelweis dan kelompok belajar Coca-Cola. Masa pre-klinik mustahil lancar tanpa *support*, semangat, dan bantuan teman-teman..

Terakhir.. terimakasih kepada rekan-rekan *scriptsweet*; Janice Susanto, Afiahana Ananditha, dan Alya Maretha. Aku yakin.. pasti kita group skripsi paling kompak satu angkatan. *Hidup anak Papsky!*

Palembang, 13 Januari 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Arina'.

Arina Puspitaningrum Jatmiko

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kusta	
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Faktor Risiko dan Transmisi	8
2.1.5 Klasifikasi.....	8

2.1.6 Manifestasi Klinis	11
2.1.7 Imunopatogenesis.....	14
2.2 Ekspresi Gen	16
2.3 Mutasi dan Polimorfisme	
2.3.1 Mutasi.....	18
2.3.2 Polimorfisme	21
2.3.3 Peran Ras dan Etnik terhadap Genetik.....	22
2.4 Interleukin-10.....	23
2.5 Titik -2849 Promoter Gen IL-10.....	25
2.6 Peran Polimorfisme terhadap Kusta.....	26
2.7 PCR	30
2.7.1 Identifikasi dan Prevensi Kontaminasi pada DNA	33
2.8 Kerangka Teori	36
2.9 Kerangka Konsep.....	37

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.3 Populasi dan Sampel	
3.3.1 Populasi	38
3.3.2 Sampel.....	39
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39
3.4 Variabel Penelitian	40
3.5 Definisi Operasional.....	41
3.6 Cara Kerja / Cara Pengumpulan Data	
3.6.1 Metode PCR-RFLP	44
3.6.2 Metode Nested.....	46
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	50
3.8 Kerangka Operasional	52

BAB IV HASIL

4.1 Hasil Penelitian	53
4.1.1 Karakteristik Dasar.....	54

4.1.2 Hasil PCR dan RFLP Metode PCR-RFLP	54
4.1.3 Hasil PCR dan RFLP Metode Nested	58
4.1.4 Distribusi Genotipe	64
4.1.5 Distribusi Alel	65
4.1.6 Distribusi Karakteristik Dasar berdasarkan Genotipe	66
4.2 Keterbatasan Penelitian	67
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Pembahasan Karakteristik Dasar	
5.1.1 Pembahasan Usia pada Penyakit Kusta.....	68
5.1.2 Pembahasan Jenis Kelamin pada Penyakit Kusta	69
5.1.3 Pembahasan Klasifikasi Penyakit Kusta	70
5.1.4 Pembahasan Kelompok Etnik pada Penyakit Kusta	70
5.2 Pembahasan Distribusi Genotipe	71
5.3 Pembahasan Distribusi Alel	72
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	75
6.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA	76
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR TABEL

No	Tabel	Halaman
1.	Jumlah laporan kasus baru kusta di seluruh dunia tahun 2013-2017	6
2.	Klasifikasi Ridley & Jopling	9
3.	Kriteria klinis subdivisi kusta <i>borderline</i>	10
4.	Penyebab mutasi titik.....	18
5.	Penyebab mutasi perubahan rangka baca	19
6.	Efek mutasi pada protein	19
7.	Mutasi pada kromosom	20
8.	Dampak mutase berdasarkan lokasi pada gen	21
9.	Klasifikasi polimorfisme	22
10.	Definisi operasional.....	41
11.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10 titik -2849 metode PCR-RFLP	46
12.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10 titik 2849 metode Nested.....	49
13.	Karakteristik dasar sampel pasien kusta RSMH.....	54
14.	PCR dengan metode PCR-RFLP	55
15.	Komposisi campuran PCR metode PCR-RFLP	56
16.	PCR menggunakan metode Nested	59
17.	Campuran PCR metode Nested	60
18.	Komposisi campuran RFLP metode Nested.....	62
19.	Distribusi genotipe pada titik -2849 promoter gen IL-10.....	65
20.	Distribusi alel pada titik -2849 promoter gen IL-10.....	65
21.	Distribusi pasien kusta berdasarkan usia, jenis kelamin, klasifikasi, etnik .	66

DAFTAR GAMBAR

No	Gambar	Halaman
1.	Basil tahan asam <i>M. leprae</i> dengan Ziehl-Neelsen	7
2.	Hubungan klasifikasi Ridley & Jopling dengan klasifikasi WHO berdasarkan manifestasi klinis, biologis dan pilihan terapi	11
3.	Lesi kulit pada kusta <i>intermediate group</i>	12
4.	Lesi kulit pada kusta kutub tuberculoid atau PB	12
5.	Lesi kulit dan <i>leonine facies</i> pada kusta kutub lepromatosa atau MB.....	13
6.	Hubungan spektrum kusta dan sitokin yang bekerja	14
7.	Central dogma.....	16
8.	Peran gen pada perjalanan penyakit kusta	26
9.	Kondisi PCR untuk amplifikasi IL-10.....	37
10.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10 metode PCR-RFLP.....	45
11.	Kondisi PCR primer dan sekunder untuk amplifikasi gen IL-10 menggunakan metode Nested	49
12.	Hasil optimasi suhu metode PCR-RFLP	56
13.	Hasil amplifikasi menggunakan metode PCR-RFLP	56
14.	Hasil restriksi menggunakan metode PCR-RFLP	58
15.	Hasil optimasi PCR primer metode Nested	60
16.	Hasil optimasi PCR sekunder metode Nested	61
17.	Hasil Nested sampel S1-S29.....	61
18.	Hasil Nested sampel S30-S50.....	62
19.	Hasil optimasi RFLP metode Nested.....	63
20.	Hasil RFLP metode Nested S1-S24 dan S47-S50	64
21.	Hasil RFLP metode Nested S25-S43.....	64
22.	Hasil RFLP metode Nested S44-S46.....	64

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BB	: <i>Borderline Borderline</i>
BL	: <i>Borderline Lepromatose</i>
BT	: <i>Borderline Tuberculoid</i>
CNV	: <i>Copy Number Variants</i>
F	: <i>forward</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MB	: <i>Multibacillary</i>
MDT	: <i>Multidrug Therapy</i>
PB	: <i>Paucibacillary</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGL-1	: <i>Phenolic Glycolipid 1</i>
R	: <i>reverse</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
Th1	: <i>T-helper 1</i>
Th2	: <i>T-helper 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Data Penelitian	83
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data SPSS.....	85
Lampiran 3. Sertifikat Etik.....	88
Lampiran 4. Surat Permohonan Izin Penelitian	89
Lampiran 5. Surat Persetujuan Revisi Scrips.....	90
Lampiran 6. Draft Artikel Publikasi.....	91
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah	102
Biodata	103

**DISTRIBUSI POLIMORFISME PROMOTER TITIK -2849 PROMOTER GEN IL-10
PADA PASIEN KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

(Arina Puspitaningrum Jatmiko, Januari 2021, 75 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Kusta adalah penyakit granulomatosa kronik. Penyakit kusta disebabkan oleh bakteri *M. leprae*. Namun, tidak semua paparan *M. leprae* menyebabkan penyakit. Kondisi sistem imun inang menentukan patogenesis penyakit kusta. IL-10 berperan ganda sebagai sitokin pro- dan antiinflamasi. Polimorfisme pada promotor gen IL-10 memengaruhi jumlah sekresi IL-10. Jumlah sekresi IL-10 menentukan respon tubuh terhadap *M. leprae*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui distribusi polimorfisme promotor titik -2849 promotor gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional potong lintang. Identifikasi polimorfisme dilakukan menggunakan metode PCR-RFLP dan Nested.

Hasil : Sebanyak 49 sampel berhasil diidentifikasi. Pasien kusta di RSMH periode Januari – Februari 2019 sebagian besar berusia < 50 tahun (73.47%), laki-laki (65.30%), memiliki kusta MB (91.84%), dan berasal dari etnik Melayu-Sumsel (53.06%). Dari 49 sampel yang teridentifikasi didapatkan distribusi frekuensi genotipe GG 93.88%, AG 6.12%, dan AA 0%. Sementara alel G ditemukan sebanyak 96.94% dan alel A sebanyak 3.06%.

Kesimpulan : Pasien kusta di RSMH periode Januari – Februari 2020 mayoritas memiliki genotipe *wild-type*.

Kata Kunci : Kusta, polimorfisme, IL-10, titik -2849

Mengetahui,

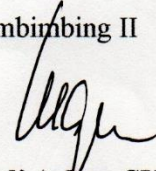
Pembimbing I



dr. Desi Oktariana, M.Biomed

NIP. 199010132015042004

Pembimbing II



dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc

NIP. 195201071983031001

DISRIBUTION OF -2849 IL-10 GENE PROMOTER POLYMORPHISM IN LEPROSY PATIENT AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Arina Puspitaningrum Jatmiko, January 2021, 75 Pages)

Faculty of Medicine, University of Sriwijaya

Introduction: Leprosy is a chronic granulomatous disease. Leprosy is caused by *M. leprae*. Not all exposure to *M. leprae* caused the disease. The condition of the host immune system determines the pathogenesis of leprosy. IL-10 works as a pro- and anti-inflammatory cytokine. Polymorphism in the IL-10 gene promoter affects the amount of IL-10 secretion. The amount of IL-10 secretion determines the body's responses to *M. leprae*. The purpose of this study was to determine the distribution of -2849 IL-10 gene promoter polymorphism in leprosy patient at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: This research was an observational descriptive study with cross sectional design. Polymorphism identification was performed using PCR-RFLP and Nested method.

Result: A total of 49 samples were identified. Most of the leprosy patients at RSUP dr. Mohammad Hoesin for the period January – February were < 50 years old (73.47%), male (65.30%), had MB leprosy (91.84%), and came from Malay-South Sumatra ethnicity (53.06%). The genotype frequency distribution was GG 93.88%, AG 6.12%, and AA 0%. The frequency of allele G was 96.94% and allele A 3.06%.

Conclusion: The majority of leprosy patients at RSUP dr. Mohammad Hoesin had *wild-type genotypes*.

Keyword: leprosy, polymorphism, IL-10, -2849

Mengetahui,

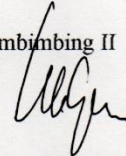
Pembimbing I



dr. Desi Oktariana, M.Biomed

NIP. 199010132015042004

Pembimbing II



dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc

NIP. 195201071983031001

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kusta adalah penyakit granulomatosa kronik penyebab disabilitas yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) (Rodrigues and Lockwood, 2011; Eichelmann *et al.*, 2013; Maymone *et al.*, 2020). Manifestasi kusta dapat ditemukan di saraf dan kulit. WHO menggolongkan kusta menjadi *paucibacillary* (PB) dan *multibacillary* (MB). PB adalah kusta dengan jumlah lesi kulit kurang dari lima sedangkan MB adalah kusta dengan jumlah lesi kulit lebih dari lima (WHO, 1988).

Lebih dari 200.000 kasus baru kusta masih ditemukan di seluruh dunia dan sepertiganya menderita disabilitas. Penyebaran penyakit kusta tidak merata. Sebanyak 80% kasus dilaporkan dari India, Brazil, dan Indonesia sementara negara-negara di Eropa sudah banyak yang melaporkan bebas kusta (Rodrigues and Lockwood, 2011; Sarode *et al.*, 2019). Indonesia menempati peringkat ketiga kasus terbanyak dengan 15.910 kasus baru (Rachmani *et al.*, 2020). Tingginya angka kejadian dan penyebaran penyakit yang tidak merata mendorong berkembangnya penelitian epidemiologi tentang kusta. Penelitian epidemiologi kusta bertujuan untuk menjawab pertanyaan faktor-faktor apa saja yang menyebabkan angka kejadian kusta belum menurun di beberapa negara. Untuk sementara, keterkaitan genetik dan kontak erat dengan pasien kusta MB merupakan faktor risiko terkuat penyakit kusta (Misch *et al.*, 2010).

Tidak semua paparan *M. leprae* menyebabkan penyakit. Perbedaan tingkat respon imun di setiap individu menentukan progresivitas penyakit. Pertahanan pertama tubuh dari *M. leprae* adalah sistem imun bawaan. Karena *M. leprae* adalah basil *obligate intracellular*, sel imun bawaan utama untuk menghancurkan bakteri adalah makrofag. Selain mengeradikasi bakteri, makrofag akan mengaktifasi sistem imun adaptif. Penyakit kusta tidak akan terjadi bila sistem imun bawaan berhasil membasmi *M. leprae* (Lastória and de Abreu, 2014; Pinheiro *et al.*, 2018).

Sistem imun adaptif menentukan jenis manifestasi klinis kusta. Sistem imun bawaan akan memanggil T-helper 1 (Th1) dan T-helper 2 (Th2). Th1 mengaktivasi respon imun selular melalui sitokin gamma interferon (IFN- γ) dan Interleukin-2 (IL-2). Respon imun selular efektif membentuk granuloma sebagai pencegah penyebaran penyakit. Kusta PB terjadi saat respon imun dominan tubuh adalah Th1. Sedangkan, Th2 mengaktifkan respon imun humoral melalui IL-4 dan IL-10. Respon imun humoral menstimulasi pembentukan antibodi. Kusta MB terjadi saat respon imun dominan tubuh adalah Th2 (Britton, 1993; Misch *et al.*, 2010; Lastória and de Abreu, 2014).

Polimorfisme adalah variasi urutan DNA yang terjadi pada lebih dari satu persen populasi (Karki *et al.*, 2015). *Wild-type* adalah alel polimorfisme yang mengkode mayoritas fenotipe di populasi, biasanya disebut alel standard. Sedangkan *mutant-type* adalah polimorfisme yang berbeda dari alel standard dan lebih jarang ditemukan (Griffiths AJF, Miller JH, 2000; Chari and Dworkin, 2013). *Wild-type* pada satu populasi dapat ditemukan sebagai *mutant type* pada populasi yang lain tergantung dari heterogenitas etnik (Yang *et al.*, 2006). *Single nucleotide polymorphism* (SNP) adalah polimorfisme pada satu titik spesifik genom (Nachman, 2001). Perubahan pada satu titik tidak langsung menyebabkan penyakit tetapi menjadi faktor predisposisi kerentanan terhadap suatu penyakit. Polimorfisme dapat terjadi pada bagian *exon*, *intron*, atau promoter (Holland *et al.*, 2001). Dampak polimorfisme pada *exon*, *intron*, dan promoter berbeda. Polimorfisme pada promoter terjadi pada tahap transkripsi dan memengaruhi jumlah ekspresi gen (Hoogendoorn *et al.*, 2003).

IL-10 adalah sitokin yang diaktifkan oleh sel imun, khususnya monosit, makrofag, dan sel T (Sabat *et al.*, 2010). IL-10 dikode oleh kromosom 1 lokus 1q32 (Moraes *et al.*, 2003; Misch *et al.*, 2010). IL-10 berperan ganda sebagai sitokin antiinflamasi dan proinflamasi tergantung dari waktu IL-10 diproduksi oleh mediator inflamasi, lokasi terinfeksi, dan stimulus (Misch *et al.*, 2010; Sabat *et al.*, 2010; Redgrove and McLaughlin, 2014). Sebagai sitokin antiinflamasi, IL-10 berperan dalam menekan fungsi makrofag, menurunkan proliferasi Th1, dan menghambat mediator imun. Tujuannya adalah untuk melindungi monosit dan

makrofag dari lisis komplemen akibat respon imun berlebih (Koch *et al.*, 2009). Sebagai sitokin proinflamasi, IL-10 berperan dalam meningkatkan fungsi sel NK menghancurkan patogen (Mocellin *et al.*, 2003).

Promoter gen IL-10 bertugas untuk mengatur jumlah sekresi IL-10. Lokasi promoter gen IL-10 terletak di banyak titik mulai dari proksimal hingga distal lokus 1q32. Setiap titik menyintesis jumlah IL-10 yang berbeda (Mörmann *et al.*, 2004). Sejauh ini, baru titik -819C>T yang diasosiasikan sebagai faktor predisposisi kerentanan dan keparahan kusta (Moraes *et al.*, 2004; Malhotra *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 2013; Mazini *et al.*, 2016). Untuk mengetahui kaitan antara genetik dan kusta, penelitian *haplotype* promoter gen IL-10 diperluas ke bagian distal dan proximal lokus 1q32 (Pereira *et al.*, 2009). Titik-titik yang diduga berpengaruh terhadap sekresi IL-10 adalah titik -3575 T>A, -2849 G>A, -2763, C>A, -1082 G>A and -592 C>A (Alvarado-Arnez *et al.*, 2015).

Penelitian di Brazil menemukan polimorfisme promoter gen IL-10 dengan *haplotype* pada titik berupa -3575A/-2849G/-2763C meningkatkan resistensi sedangkan IL10-3575T/-2849A/-2763C menunjukkan kerentanan terhadap kusta (Moraes *et al.*, 2004). Penelitian di India menunjukkan *haplotype* IL-10 -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C meningkatkan kerentanan dan keparahan penyakit kusta (Malhotra *et al.*, 2005).

Genotipe -2849 terdiri dari alel A dan G. Genotipe GG adalah *wild-type* di Brazil dan Eropa (Moraes *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2009). Genotipe GG merupakan genotipe umum titik -2849 di India (Malhotra *et al.*, 2005). Tetapi saat -2849G bertindak sebagai faktor protektif di Brazil, -2849G bertindak sebagai faktor predisposisi kusta di India (Moraes *et al.*, 2004; Malhotra *et al.*, 2005).

Penelitian epidemiologi titik -2849 promoter gen IL-10 sangat diperlukan untuk menjawab mengapa insidensi kusta masih tinggi di satu populasi sementara di populasi yang lain sangat rendah. Identifikasi titik -2849 promoter gen IL-10 juga berperan dalam penelitian lebih lanjut berupa rangkaian *haplotype* apa saja yang berpengaruh pada kusta, bagaimana hubungan polimorfisme promoter gen IL-10 dengan tingkat keparahan pada kusta, dan bagaimana pola sekresi IL-10 pada polimorfisme promoter gen IL-10. Sejauh ini, belum ada data distribusi alel dan

genotipe titik -2849 promoter gen IL-10 di di Indonesia. Titik promoter gen IL-10 yang baru diidentifikasi di Sumatra Selatan adalah titik -1082 dan -819. Dalam penerapannya, identifikasi titik predisposisi genetik berguna untuk edukasi terhadap narakontak dan dapat dijadikan metode untuk skrining penyakit kusta.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana distribusi polimorfisme titik -2849 promoter gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui distribusi polimorfisme titik -2849 promoter gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi distribusi genotipe AA, AG, dan GG pada titik -2849 promoter gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi alel A dan G pada titik -2849 promoter gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mendeskripsikan karakteristik usia pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mendeskripsikan karakteristik jenis kelamin pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mendeskripsikan karakteristik klasifikasi pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
6. Mendeskripsikan karakteristik etnik pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan landasan dasar teoritis tentang frekuensi alel dan genotipe polimorfisme titik -2849 promotor gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan genetik dan imunopatologi.

1.4.2 Manfaat Terapan

1. Mempermudah tenaga kesehatan untuk membuat diagnosis komunitas penyakit kusta.
2. Landasan untuk skrining faktor risiko dan risiko morbiditas penyakit kusta.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarado-Arnez, L. E. *et al.* (2015) 'Association of IL10 polymorphisms and leprosy: A meta-analysis', *PLoS ONE*, 10(9), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0136282.
- Bakker, M. I. *et al.* (2006) 'Risk factors for developing leprosy - A population-based cohort study in Indonesia', *Leprosy Review*, 77(1), pp. 48–61. doi: 10.47276/lr.77.1.48.
- Batai, K. and Kittles, R. A. (2013) 'Race, Genetic Ancestry, and Health', *Race and Social Problems*, 5(2), pp. 81–87. doi: 10.1007/s12552-013-9094-x.
- Blok, D. J., De Vlas, S. J. and Richardus, J. H. (2015) 'Global elimination of leprosy by 2020: are we', *Parasites and Vectors*. *Parasites & Vectors*, 8(1). doi: 10.1186/s13071-015-1143-4.
- Britton, W. J. (1993) 'Immunology of Leprosy', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87(5), pp. 508–514. doi: 10.1016/0035-9203(93)90066-Y.
- Burchard, G. E. *et al.* (2003) 'The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice', *New England Journal of Medicine*, 348(12), pp. 1170–1175. doi: 10.1056/NEJMs025007.
- de Castro, S. S. *et al.* (2016) 'Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(1), pp. 28–33. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164360.
- Chari, S. and Dworkin, I. (2013) 'The Conditional Nature of Genetic Interactions: The Consequences of Wild-Type Backgrounds on Mutational Interactions in a Genome-Wide Modifier Screen', *PLoS Genetics*, 9(8). doi: 10.1371/journal.pgen.1003661.
- Chen, X. H. *et al.* (2013) 'IL-10 promoter SNPs and susceptibility to leprosy in ethnic groups from southwest China', *Genetics and Molecular Research*, 12(3), pp. 2876–2885. doi: 10.4238/2013.August.12.3.
- Chong, W. P. *et al.* (2004) 'Association of interleukin-10 promoter polymorphisms

- with systemic lupus erythematosus', *Genes and Immunity*, 5(6), pp. 484–492. doi: 10.1038/sj.gene.6364119.
- Clark, D. P., Pazdernik, N. J. and McGehee, M. R. (2019) 'Noncoding RNA', *Molecular Biology*, pp. 604–621. doi: 10.1016/b978-0-12-813288-3.00019-7.
- Cooper, D. N. (2010) 'Functional intronic polymorphisms: Buried treasure awaiting discovery within our genes.', *Human genomics*, 4(5), pp. 284–288. doi: 10.1186/1479-7364-4-5-284.
- Couper, K. N., Blount, D. G. and Riley, E. M. (2008) 'IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection', *The Journal of Immunology*, 180(9), pp. 5771–5777. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
- Eichelmann, K. *et al.* (2013) 'Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment', *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. AEDV, 104(7), pp. 554–563. doi: 10.1016/j.adengl.2012.03.028.
- Franceschi, D. S. A. *et al.* (2009) 'Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil', *International Journal of Infectious Diseases*, 13(4), pp. 493–498. doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.019.
- Gariyban, L. and Avashia, N. (2013) 'Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction(PCR)', *J Invest Dermatol.*, 133(3), p. 20382. doi: 10.1038/jid.2013.1.Research.
- Griffiths AJF, Miller JH, S. D. (2000) *An Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, ISBN.*
- Gruenheid, S. and Gros, P. (2000) 'Genetic susceptibility to intracellular infections: Nramp1, macrophage function and divalent cations transport', *Current Opinion in Microbiology*, 3(1), pp. 43–48. doi: 10.1016/S1369-5274(99)00049-1.
- Haberle, V. and Stark, A. (2018) 'Eukaryotic core promoters and the functional basis of transcription initiation', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Springer US, 19(10), pp. 621–637. doi: 10.1038/s41580-018-0028-8.
- Hoogendoorn, B. *et al.* (2003) 'Functional analysis of human promoter polymorphisms', *Human Molecular Genetics*, 12(18), pp. 2249–2254. doi: 10.1093/hmg/ddg246.

- De Jong, B. A. *et al.* (2002) 'Frequency of functional interleukin-10 promoter polymorphism is different between relapse-onset and primary progressive multiple sclerosis', *Human Immunology*, 63(4), pp. 281–285. doi: 10.1016/S0198-8859(02)00369-5.
- Karki, R. *et al.* (2015) 'Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics', *BMC Medical Genomics*. BMC Medical Genomics, 8(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12920-015-0115-z.
- Koch, N. *et al.* (2009) 'IL-10 protects monocytes and macrophages from complement-mediated lysis', *Journal of Leukocyte Biology*, 86(1), pp. 155–166. doi: 10.1189/jlb.0708443.
- Lard, L. R. *et al.* (2003) 'Association of the -2849 interleukin-10 promoter polymorphism with autoantibody production and joint destruction in rheumatoid arthritis', *Arthritis and Rheumatism*, 48(7), pp. 1841–1848. doi: 10.1002/art.11160.
- Lastória, J. C. and de Abreu, M. A. M. M. (2014) 'Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), pp. 205–218. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142450.
- Malhotra, D. *et al.* (2005) 'IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy', *Human Genetics*, 118(2), pp. 295–300. doi: 10.1007/s00439-005-0042-8.
- Maymone, M. B. C. *et al.* (2020) 'Leprosy: Treatment and management of complications', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc., 83(1), pp. 17–30. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.138.
- Mazini, P. S. *et al.* (2016) 'Gene association with leprosy: A review of published data', *Frontiers in Immunology*, 6(JAN), pp. 1–17. doi: 10.3389/fimmu.2015.00658.
- McCormick, C. D. *et al.* (2019) 'Trends of leprosy and multibacillary infection in the state of Georgia since the early 1900s', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(10), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pntd.0007713.
- Misch, E. A. *et al.* (2010) 'Leprosy and the Human Genome', *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(4), pp. 589–620. doi: 10.1128/mmbr.00025-10.

- Mocellin, S. *et al.* (2003) 'The dual role of IL-10', *Trends in Immunology*, 24(1), pp. 36–43. doi: 10.1016/S1471-4906(02)00009-1.
- Moet, F. J. *et al.* (2004) 'Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions', *Leprosy Review*, 75(4), pp. 310–326. doi: 10.47276/lr.75.4.310.
- Moraes, M. O. *et al.* (2003) 'Interleukin-10 promoter haplotypes are differently distributed in the Brazilian versus the Dutch population', *Immunogenetics*, 54(12), pp. 896–899. doi: 10.1007/s00251-003-0543-3.
- Moraes, M. O. *et al.* (2004) 'Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy', *Genes and Immunity*, 5(7), pp. 592–595. doi: 10.1038/sj.gene.6364122.
- Morgado de Abreu, M. A. M. *et al.* (2014) 'Mycobacterium leprae is identified in the oral mucosa from paucibacillary and multibacillary leprosy patients', *Clinical Microbiology and Infection*, 20(1), pp. 59–64. doi: 10.1111/1469-0691.12190.
- Mörmann, M. *et al.* (2004) 'Mosaics of gene variations in the interleukin-10 gene promoter affect interleukin-10 production depending on the stimulation used', *Genes and Immunity*, 5(4), pp. 246–255. doi: 10.1038/sj.gene.6364073.
- Nachman, M. W. (2001) 'Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans', *Trends in Genetics*, 17(9), pp. 481–485. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02409-X.
- Nery, J. S. *et al.* (2019) 'Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study', *The Lancet Global Health*, 7(9), pp. e1226–e1236. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30260-8.
- Nolte, F. S., Hirschhorn, J. W. and Hill, C. E. (2019) 'POLYMERASE CHAIN REACTION AND OTHER NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY', in *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Twenty Thi. Elsevier Inc., pp. 1316-1327.e1. doi: 10.1016/B978-0-323-29568-0.00067-X.
- Oktariana, D., Susilawati, S. and Prasasti, G. D. (2018) 'Identification of IL-10

- Gene Polymorphisms in Leprosy', *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 2(4), pp. 12–19. doi: 10.32539/bsm.v2i4.60.
- de Oliveira, M. B. B. and Diniz, L. M. (2016) 'Leprosy among children under 15 years of age: Literature review', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(2), pp. 196–203. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163661.
- Oliveira and Romanelli (1998) 'The effects of Leprosy on men and women: a gender study', *Cadernos de saude publica*, pp. 51–60. doi: 10.1590/s0102-311x1998000100013.
- Pardillo, F. E. F. *et al.* (2007) 'Methods for the Classification of Leprosy for Treatment Purposes', *Clinical Infectious Diseases*, 44(8), pp. 1096–1099. doi: 10.1086/512809.
- Pereira, A. C. *et al.* (2009) 'Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility', *Genes and Immunity*, 10(2), pp. 174–180. doi: 10.1038/gene.2008.97.
- Pinheiro, R. O. *et al.* (2018) 'Innate immune responses in leprosy', *Frontiers in Immunology*, 9(MAR), pp. 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2018.00518.
- Rachmani, E. *et al.* (2020) 'The implementation of an integrated e-leprosy framework in a leprosy control program at primary health care centers in Indonesia', *International Journal of Medical Informatics*. Elsevier, 140(April), p. 104155. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104155.
- Ramos, J. M. *et al.* (2012) 'Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long-term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia', *International Journal for Equity in Health*, 11(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/1475-9276-11-56.
- Ranque, B. *et al.* (2007) 'Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy', *Clinical Infectious Diseases*, 44(1), pp. 33–40. doi: 10.1086/509923.
- Redgrove, K. A. and McLaughlin, E. A. (2014) 'The role of the immune response in chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: A double-edged

- sword', *Frontiers in Immunology*, 5(OCT). doi: 10.3389/fimmu.2014.00534.
- Reibel, F., Cambau, E. and Aubry, A. (2015) 'Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy', *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS, 45(9), pp. 383–393. doi: 10.1016/j.medmal.2015.09.002.
- Ridley, D. S. and Jopling, W. H. (1962) 'A classification of leprosy for research purposes.', *Leprosy review*, 33, pp. 119–128. doi: 10.5935/0305-7518.19620014.
- Rodrigues, L. C. and Lockwood, D. N. J. (2011) 'Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps', *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd, 11(6), pp. 464–470. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70006-8.
- Sabat, R. *et al.* (2010) 'Biology of interleukin-10', *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 21(5), pp. 331–344. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002.
- Santos, S. D. *et al.* (2016) 'Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil', *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111(6), pp. 359–364. doi: 10.1590/0074-02760160002.
- Sarode, G. *et al.* (2019) 'Epidemiological aspects of leprosy', *Disease-a-Month*. Elsevier Inc., p. 100899. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.100899.
- Scollard, D. M. *et al.* (2015) 'Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(1), pp. 108–114. doi: 10.4269/ajtmh.13-0221.
- Serra, M. A. A. D. O. *et al.* (2019) 'Factors Associated with Multibacillary Leprosy in a Priority Region for Disease Control in Northeastern Brazil: A Retrospective Observational Study', *Journal of Tropical Medicine*, 2019. doi: 10.1155/2019/5738924.
- De Sousa Oliveira, J. S. *et al.* (2019) 'Leprosy in elderly people and the profile of a retrospective cohort in an endemic region of the Brazilian Amazon', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(9), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pntd.0007709.
- Verma, R. *et al.* (2016) 'A network map of Interleukin-10 signaling pathway', *Journal of Cell Communication and Signaling*. Journal of Cell Communication and Signaling, 10(1), pp. 61–67. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x.

- Whaley, A. L. (2003) 'Ethnicity/race, ethics, and epidemiology', *Journal of the National Medical Association*, 95(8), pp. 736–742.
- WHO (2014) 'Global leprosy update 2013, Weekly epidemiological record', *Weekly epidemiological record*, 89(36), pp. 389–400.
- World Health Organization (2018) *Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy*, *Weekly Epidemiological Record*.
- Yang, H. C. *et al.* (2006) 'A comparison of individual genotyping and pooled DNA analysis for polymorphism validation prior to large-scale genetic studies', *Annals of Human Genetics*, 70(3), pp. 350–359. doi: 10.1111/j.1529-8817.2005.00232.x.