

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -3575  
PROMOTER DISTAL GEN IL-10 TERHADAP  
KERENTANAN PENYAKIT KUSTA PADA PASIEN  
KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**



**FARA SYAFIRA**

**04011181823033**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

# **SKRIPSI**

## **HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -3575 PROMOTER DISTAL GEN IL-10 TERHADAP KERENTANAN PENYAKIT KUSTA PADA PASIEN KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran**



**FARA SYAFIRA**

**04011181823033**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -3575  
PROMOTER DISTAL GEN IL-10 TERHADAP  
KERENTANAN PENYAKIT KUSTA PADA PASIEN  
KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran**



**FARA SYAFIRA**

**04011181823033**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan Polimorfisme Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10  
Terhadap Kerentanan Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta di RSUP  
Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Oleh:  
**Fara Syafira**  
**04011181823033**

### SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana  
kedokteran

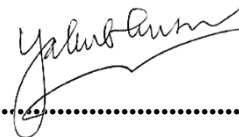
Palembang, 17 Desember 2021  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

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



.....

**Pembimbing II**  
**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp. PK., M.Kes**  
NIP. 197210121999031005



.....

**Penguji I**  
**dr. Ziske Maritska, M.Si., Med.**  
NIP. 198403262010122004



.....

**Penguji II**  
**Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed**  
NIP. 196609291996011001



.....

Mengetahui,

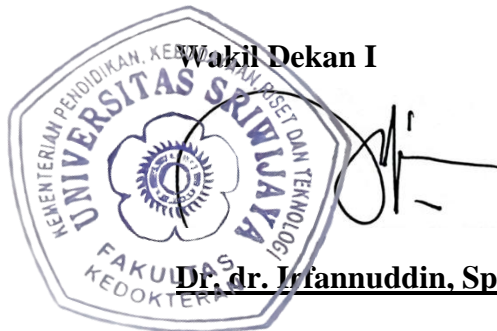
**Ketua Program Studi**



**dr. Susilawati, M.Kes**

NIP. 197802272010122001

**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**

NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan Polimorfisme Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10 Terhadap Kerentanan Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Desember 2021.


Palembang, 17 Desember 2021

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

**Pembimbing I**

**dr. Desi Oktariana, M.Biomed**

NIP. 199010132015042004

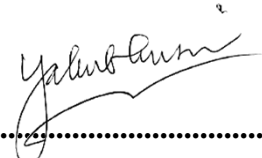


.....

**Pembimbing II**

**dr. Kemas Ya'kub Rahadivanto, Sp. PK., M.Kes**

NIP. 197210121999031005



.....

**Penguji I**

**dr. Ziske Maritska, M.Si., Med.**

NIP. 198403262010122004



.....

**Penguji II**

**Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed**

NIP. 196609291996011001



.....

Mengetahui,

**Ketua Program Studi**



**dr. Susilawati, M.Kes**

NIP. 197802272010122001

**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**

NIP. 197306131999031001



## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fara Syafira  
NIM : 04011181823033  
Judul Skripsi : Hubungan Polimorfisme Titik -3575  
Promoter Distal Gen IL-10 Terhadap  
Kerentanan Penyakit Kusta Pada Pasien  
Kusta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Palembang

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya saya sendiri didampingin tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



**Palembang, 17 Desember 2021**



**Fara Syafira**

## ABSTRAK

### Hubungan Polimorfisme Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10 Terhadap Kerentanan Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Fara Syafira, 17 Desember 2021, 129 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Kusta adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Namun dari seluruh individu yang terpapar oleh *M. leprae*, hanya 0,1–1% yang berkembang menjadi kusta. Terdapat peran penting genetik inang yang akan memengaruhi kondisi sistem imun dalam menentukan patogenesis kusta. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi dan proinflamasi yang berperan sentral dalam penyakit infeksi dan menular, terutama kusta. Polimorfisme pada regio promoter dapat memengaruhi jumlah sekresi IL-10 dengan memengaruhi tingkat transkripsi IL-10. Jumlah sekresi IL-10 menentukan respon tubuh terhadap kerentanan dan resistensi *M. leprae*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme titik -3575 promoter distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *case control*. Identifikasi polimorfisme menggunakan teknik PCR-RFLP. Sampel yang diidentifikasi yaitu 50 sampel DNA pasien kusta dan 50 sampel DNA orang sehat yang tidak terdiagnosis kusta RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari – Februari 2019.

**Hasil:** Sebanyak 50 sampel kasus dan 50 sampel kontrol berhasil diidentifikasi. Genotipe dan alel mayoritas pada sampel pasien kusta dan kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin berturut-turut adalah genotipe homozigot *wild-type* (TT) dan alel *wild-type* (T). Tidak terdapat hubungan signifikan antara genotipe terhadap penyakit kusta  $p(1,000) > 0,05$ , kusta tipe PB  $p(0,514) > 0,05$ , dan kusta tipe MB  $p(1,000) > 0,05$  pada pasien kusta dan kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin periode Januari – Februari 2019. Tidak terdapat hubungan signifikan antara alel terhadap penyakit kusta  $p(1,000) > 0,05$ , kusta tipe PB  $p(0,514) > 0,05$ , dan kusta tipe MB  $p(1,000) > 0,05$  pada pasien kusta dan kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin periode Januari – Februari 2019.

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme titik -3575 promoter distal gen IL-10 terhadap kerentanan kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Kata Kunci:** Kusta, polimorfisme, gen IL-10, titik -3575

## ABSTRACT

### **The Association of -3575 IL-10 Gene Promoter Polymorphism With Susceptibility to Leprosy in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**

(Fara Syafira, Desember 17<sup>th</sup> 2021, 129 pages)  
Medical Faculty of Sriwijaya University

**Background:** Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. However, of all individuals exposed to *M. leprae*, only 0.1–1% developed leprosy. There is an important role of host genetics that will affect the condition of the immune system in determining the pathogenesis of leprosy. IL-10 is an anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine that plays a central role in infectious diseases, especially leprosy. Polymorphisms in the promoter region can affect the amount of IL-10 secretion by influencing the level of IL-10 transcription. The amount of IL-10 secretion determines the body's response to *M. leprae* susceptibility and resistance. The purpose of this study was to determine the association of -3575 IL-10 gene promoter polymorphism with susceptibility to leprosy in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Methods:** This type of research is observational analytic with a case-control approach. Identification of polymorphisms using the PCR-RFLP technique. The samples identified were 50 DNA samples from leprosy patients and 50 DNA samples from healthy people who were not diagnosed with leprosy in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang period January – February 2019.

**Results:** A total of 50 case samples and 50 control samples were identified. The majority of genotypes and alleles in samples of leprosy patients and controls in RSUP dr. Mohammad Hoesin are a homozygous wild-type (TT) genotype and a wild-type (T) allele. There was no significant association between genotype and leprosy  $p(1,000) > 0.05$ , PB type leprosy  $p(0,514) > 0.05$ , and MB type leprosy  $p(1,000) > 0.05$  in leprosy patients and controls in RSUP dr. Mohammad Hoesin for the period January – February 2019. There was no significant association between alleles for leprosy  $p(1,000) > 0.05$ , PB type leprosy  $p(0.514) > 0.05$ , and MB type leprosy  $p(1,000) > 0.05$  in leprosy patients and controls at RSUP dr. Mohammad Hoesin period January – February 2019.

**Conclusion:** There was no association of -3575 IL-10 gene promoter polymorphism with susceptibility to leprosy in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Keywords:** Leprosy, polymorphism, IL-10 gene, -3575



## RINGKASAN

HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -3575 PROMOTER DISTAL GEN IL-10 TERHADAP KERENTANAN PENYAKIT KUSTA PADA PASIEN KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 17 Desember 2021

Fara Syafira; Dibimbing oleh dr. Desi Oktariana, M.Biomed dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp. PK., M.Kes

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xix + 108 halaman, 25 tabel, 19 gambar, 10 lampiran

Kusta adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Namun dari seluruh individu yang terpapar oleh *M. leprae*, hanya 0,1–1% yang berkembang menjadi kusta. Terdapat peran penting genetik inang yang akan memengaruhi kondisi sistem imun dalam menentukan patogenesis kusta. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi dan proinflamasi yang berperan sentral dalam penyakit infeksi dan menular, terutama kusta. Polimorfisme pada regio promotor dapat memengaruhi jumlah sekresi IL-10 dengan memengaruhi tingkat transkripsi IL-10. Jumlah sekresi IL-10 menentukan respon tubuh terhadap kerentanan dan resistensi *M. leprae*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme titik -3575 promotor distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *case control*. Identifikasi polimorfisme menggunakan teknik PCR-RFLP. Sampel yang diidentifikasi yaitu 50 sampel DNA pasien kusta dan 50 sampel DNA orang sehat yang tidak terdiagnosis kusta RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari – Februari 2019.

Sebanyak 50 sampel kasus dan 50 sampel kontrol berhasil diidentifikasi. Genotipe dan alel mayoritas pada sampel pasien kusta dan kontrol berturut-turut adalah genotipe homozigot *wild-type* (TT) dan alel *wild-type* (T). Tidak terdapat hubungan signifikan antara genotipe terhadap penyakit kusta  $p(1,000) > 0,05$ , kusta tipe PB  $p(0,514) > 0,05$ , dan kusta tipe MB  $p(1,000) > 0,05$  pada pasien kusta dan kontrol. Tidak terdapat hubungan signifikan antara alel terhadap penyakit kusta  $p(1,000) > 0,05$ , kusta tipe PB  $p(0,514) > 0,05$ , dan kusta tipe MB  $p(1,000) > 0,05$  pada pasien kusta dan kontrol.

Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara polimorfisme titik -3575 promotor distal gen IL-10 terhadap kerentanan kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Kata Kunci :** Kusta, polimorfisme, gen IL-10, titik -3575

Kepustakaan: 63 (1966-2021)

## SUMMARY

THE ASSOCIATION OF -3575 IL-10 GENE PROMOTER POLYMORPHISM WITH SUSCEPTIBILITY TO LEPROSY IN RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Paper in the form of skripsi, 17<sup>th</sup> December 2021

Fara Syafira; Supervised by dr. Desi Oktariana, M.Biomed and dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp. PK., M.Kes

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 108 pages, 25 tables, 19 pictures, 10 attachments

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. However, of all individuals exposed to *M. leprae*, only 0.1–1% developed leprosy. There is an important role of host genetics that will affect the condition of the immune system in determining the pathogenesis of leprosy. IL-10 is an anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine that plays a central role in infectious diseases, especially leprosy. Polymorphisms in the promoter region can affect the amount of IL-10 secretion by influencing the level of IL-10 transcription. The amount of IL-10 secretion determines the body's response to *M. leprae* susceptibility and resistance. The purpose of this study was to determine the association of -3575 IL-10 gene promoter polymorphism with susceptibility to leprosy in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

This type of research is observational analytic with a case-control approach. Identification of polymorphisms using the PCR-RFLP technique. The samples identified were 50 DNA samples from leprosy patients and 50 DNA samples from healthy people who were not diagnosed with leprosy in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang period January – February 2019.

A total of 50 case samples and 50 control samples were identified. The majority of genotypes and alleles in samples of leprosy patients and controls are a homozygous wild-type (TT) genotype and a wild-type (T) allele. There was no significant association between genotype and leprosy  $p(1,000) > 0.05$ , PB type leprosy  $p(0,514) > 0.05$ , and MB type leprosy  $p(1,000) > 0.05$  in leprosy patients and controls. There was no significant association between alleles for leprosy  $p(1,000) > 0.05$ , PB type leprosy  $p(0.514) > 0.05$ , and MB type leprosy  $p(1,000) > 0.05$  in leprosy patients and controls.

It can be concluded that there was no association of -3575 IL-10 gene promoter polymorphism with susceptibility to leprosy in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Keywords :** Leprosy, polymorphism, IL-10 gene, -3575

Citations : 63 (1966-2021)

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan laporan akhir skripsi dengan judul “Hubungan Polimorfisme Titik - 3575 Promoter Distal Gen IL-10 terhadap Kerentanan Penyakit Kusta pada Pasien Kusta di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan laporan akhir skripsi, terdapat banyak kendala yang saya lalui. Namun berkat arahan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, maka akhirnya saya dapat menyelesaikan laporan akhir skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati saya mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. **Dr. Desi Oktariana, M.Biomed, dan Dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp. PK., M.Kes** selaku dosen pembimbing saya yang telah sabar serta meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing saya selama pengerjaan skripsi ini.
2. **Dr. Ziske Maritska, M.Si., Med. dan DR. Dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed** selaku dosen penguji saya yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk skripsi saya.
3. Kepada keluargaku (**Ibu, Abi, Mbak Fifi dan Keluarga Besar**) yang selalu memberikan dukungan dan doa yang tidak pernah putus.
4. Kepada temanku (**Christy/Icis, Anisa Hawari, Nindita Fadiyah, Nabilah Nur, Fithinia Mafti, dan Siska Rosalia**) dan *my most loyal supporter* (**Muhammad Baharul Iman**) yang selalu siap membantu dan memberi dukungan penuh dalam pembuatan skripsi saya.

Palembang, 17 Desember 2021



Fara Syafira

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Fara Syafira

NIM : 04011181823033

Judul : Hubungan Polimorfisme Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10  
Terhadap Kerentanan Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta di RSUP  
Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

**Palembang, 17 Desember 2021**



**Fara Syafira**

**NIM. 04011181823033**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSUTUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK .....	v
<i>ABSTRACT</i> .....	vi
RINGKASAN .....	vii
<i>SUMMARY</i> .....	viii
KATA PENGANTAR .....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana .....	4
1.5.3 Manfaat Subjek/Masyarakat .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Kusta .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	6
2.1.3 Etiologi .....	8
2.1.4 Faktor Risiko dan Transmisi .....	9
2.1.5 Klasifikasi.....	10
2.1.6 Manifestasi Klinis.....	12

2.1.7	Imunopatogenesis .....	15
2.2	Ekspresi Gen .....	17
2.3.	Mutasi dan Polimorfisme .....	20
2.3.1	Mutasi .....	20
2.3.2	Polimorfisme .....	28
2.3.3.	Peran Ras dan Etnik terhadap Genetik .....	24
2.4	Interleukin-10.....	25
2.5	Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10 .....	28
2.6	Peran Polimorfisme terhadap Kusta.....	29
2.7	<i>Polymerase Chain Reaction</i> .....	34
2.7.1	Deteksi, Eliminasi, dan Pencegahan Kontaminasi pada DNA	36
2.8	Kerangka Teori.....	38
2.9	Kerangka Konsep.....	39
BAB 3 METODE PENELITIAN .....		40
3.1	Jenis Penelitian.....	40
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	40
3.3	Populasi dan Sampel .....	40
3.3.1	Populasi .....	40
3.3.2	Sampel .....	41
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	41
3.4	Variabel Penelitian .....	42
3.4.1	Variabel Tergantung .....	42
3.4.2	Variabel Bebas.....	42
3.5	Definisi Operasional.....	43
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	46
3.6.1	Alat dan Bahan .....	46
3.6.2	Prosedur Kerja .....	46
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	50
3.7.1	Cara Pengolahan Data .....	50
3.7.2.	Analisis Data.....	50
3.8	Alur Kerja Penelitian.....	52
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		53
4.1	Hasil Penelitian .....	53
4.1.1	Karakteristik Umum .....	53
4.1.2	Hasil PCR-RFLP Metode PCR-RFLP.....	54
4.1.3	Distribusi Genotipe.....	59

4.1.4	Distribusi Alel .....	59
4.1.5	Distribusi Genotipe berdasarkan Karakteristik Umum .....	60
4.1.6	Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta dan Kontrol .....	61
4.1.7	Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta dan Kontrol.....	61
4.1.8	Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe PB Pada Pasien Kusta dan Kontrol .....	62
4.1.9	Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe MB Pada Pasien Kusta dan Kontrol .....	63
4.1.10	Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe PB Pada Pasien Kusta dan Kontrol .....	64
4.1.11	Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe MB Pada Pasien Kusta dan Kontrol .....	64
4.2	Pembahasan.....	65
4.2.1	Pembahasan Karakteristik Umum Subjek .....	65
4.2.2	Pembahasan Distribusi Genotipe dan Alel .....	69
4.2.3	Pembahasan Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe PB dan MB .....	71
4.2.4	Pembahasan Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe PB dan MB .....	72
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	74
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....		75
5.1	Kesimpulan .....	75
5.2	Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA .....		77
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....		83
BIODATA.....		108

## DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
Tabel 2.1.	Gambaran Jumlah Penderita Kusta di Kota Palembang Tahun 2013-2017 .....	7
Tabel 2.2.	Klasifikasi Gejala Klinis Kusta .....	10
Tabel 2.3.	Gejala Klinis, Bakteriologis, dan Imunologis dari Tipe Kusta Multibasiler .....	11
Tabel 2.4.	Gejala Klinis, Bakteriologis, dan Imunologis dari Tipe Kusta Pausibasiler .....	12
Tabel 2.5.	Penyebab Mutasi Salah Makna dan Tak Bermakna .....	21
Tabel 2.6.	Penyebab Mutasi Pergeseran Rangka Pembacaan .....	21
Tabel 2.7.	Penyebab Mutasi Skala Besar .....	22
Tabel 2.8.	Klasifikasi Polimorfisme .....	23
Tabel 2.9.	Efek Pensinyalan IL-10 Pada Berbagai Jenis Sel .....	26
Tabel 2.10.	Fungsi Seluler IL-10 .....	27
Tabel 2.11.	Gen Terkait Kusta dan Fungsinya terhadap Terjadinya Kusta .....	32
Tabel 3.1.	Definisi Operasional .....	43
Tabel 3.2.	Komposisi Campuran PCR Metode PCR-RFLP .....	47
Tabel 3.3.	Proses Amplifikasi Gen IL-10 di PCR .....	49
Tabel 3.4.	Komposisi Campuran RFLP Metode PCR-RFLP .....	50
Tabel 4.1.	Karakteristik Umum Sampel Kasus dan Kontrol .....	54
Tabel 4.2.	Distribusi Genotipe Pada Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10 .....	59
Tabel 4.3.	Distribusi Alel Pada Titik -3575 Promoter Distal Gen IL-10.....	59
Tabel 4.4.	Distribusi Genotipe Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Klasifikasi, dan Kelompok Etnik .....	60
Tabel 4.5.	Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	61
Tabel 4.6.	Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	62



Tabel 4.7. Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe PB Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	62
Tabel 4.8. Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe MB Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	63
Tabel 4.9. Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe PB Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	64
Tabel 4.10. Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe MB Pada Pasien Kusta dan Kontrol RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	65

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
Gambar 2.1.	Pewarnaan basil tahan asam dari <i>M. leprae</i> .....	8
Gambar 2.2.	Lesi kulit pada kusta kelompok <i>indeterminate</i> .....	13
Gambar 2.3.	Lesi kulit pada kusta lepromatosa. ....	13
Gambar 2.4.	Lesi kulit pada kusta tuberkuloid .....	14
Gambar 2.5.	Lesi kulit pada kusta <i>borderline</i> .....	15
Gambar 2.6.	Sitokin yang terkait dengan spektrum imunologi kusta .....	17
Gambar 2.7.	<i>Central dogma</i> .....	18
Gambar 2.8.	Skema struktur gen IL-10 .....	25
Gambar 2.9.	Peran gen dalam terjadinya penyakit kusta .....	30
Gambar 2.10.	PCR .....	35
Gambar 2.11.	Kerangka teori .....	38
Gambar 2.12.	Kerangka konsep .....	39
Gambar 3.1.	Proses amplifikasi gen IL-10 di PCR .....	48
Gambar 4.1.	Hasil optimasi suhu metode PCR-RFLP .....	55
Gambar 4.2.	Hasil amplifikasi metode PCR-RFLP sampel kasus pasien kusta ..	56
Gambar 4.3.	Hasil amplifikasi metode PCR-RFLP sampel kontrol .....	56
Gambar 4.4.	Hasil optimasi RFLP metode PCR-RFLP .....	57
Gambar 4.5.	Hasil RFLP metode PCR-RFLP sampel kasus S1-S16 dan S19-S46 .....	58
Gambar 4.6.	Hasil RFLP metode PCR-RFLP sampel kontrol K1-K50 dan sampel kasus S17, S47-S50.....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul	Halaman
1.	Data Penelitian .....	83
2.	Hasil Pengolahan Data SPSS .....	86
3.	Sertifikat Kelayakan Etik.....	100
4.	Surat Izin Penelitian .....	101
5.	Surat Selesai Penelitian.....	102
6.	Lembar Konsultasi Skripsi .....	103
7.	Lembar Persetujuan Sidang Skripsi .....	104
8.	Lembar Persetujuan Revisi Skripsi .....	105
9.	Lembar Persetujuan Skripsi .....	106
10.	Hasil Turnitin .....	107

## DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BB	: <i>Borderline Borderline</i>
Bcl-2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BL	: <i>Borderline Lepromatose</i>
BT	: <i>Borderline Tuberculoid</i>
CCDC122	: <i>Coiled-Coil Domain Containing 122</i>
CCR	: <i>Carbon Catabolite Repression</i>
CNV	: <i>Copy Number Variants</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase 1/2</i>
F	: <i>Forward</i>
Fc $\gamma$ RI	: <i>Fc<math>\gamma</math> Receptor I (CD64)</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
KIR	: <i>Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptor</i>
LACC1	: <i>Laccase (Multicopper Oxidoreductase) Domain Containing 1</i>
LECAM-1	: <i>Leukocyte-Endothelial Cell Adhesion Molecule 1</i>
LRRK2	: <i>Leucine-Rich Repeat Protein Kinase 2</i>
LT $\alpha$	: <i>Lymphotoxin Alpha</i>
MB	: <i>Multibacillary</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
MICA/B	: <i>MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A/B</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase 9</i>
MRC1	: <i>Macrophage Mannose Receptor 1 Precursor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOD2	: <i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2</i>

NRAMP1	: <i>Natural Resistance-Associated Macrophage Protein Gene 1</i>
PARK2	: <i>Parkinson Protein 2</i>
PACRG	: <i>Parkin Co-Regulated Gene</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>
RIPK2	: <i>Receptor-Interacting Serine-Threonine Kinase 2</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SLC11A1	: <i>Solute Carrier Family 11 Member 1</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
Stat1	: <i>Signal Transducer and Activator Of Transcription 1</i>
SOCS-3	: <i>Suppressor of Cytokine Signaling 3</i>
TAP	: <i>T-Cell Activating Protein</i>
Th1	: <i>T-helper 1</i>
Th2	: <i>T-helper 2</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-B ()</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kusta adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*.<sup>1</sup> Penyakit ini menyebabkan lesi kulit dan neuropati. Komplikasi sekunder neuropati dapat menyebabkan deformitas dan disabilitas. Perkembangan kerusakan pada penderita kusta biasanya disebabkan oleh respon imun inang dalam eliminasi *M. leprae*.<sup>2</sup> *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan kusta berdasarkan jumlah lesi kulit menjadi dua tipe yaitu pausibasiler (PB) dengan jumlah lesi kulit kurang dari lima dan multibasiler (MB) dengan jumlah lesi kulit lebih dari lima.<sup>3</sup>

Jumlah kasus baru kusta di dunia masih cukup tinggi dan jutaan orang hidup dengan disabilitas yang diakibatkan oleh kusta. Sebanyak 202.185 kasus kusta baru terdaftar secara global pada 2019.<sup>4</sup> Hingga saat ini terdapat tiga negara dengan jumlah kasus kusta terbanyak di dunia yaitu India, Brazil, dan Indonesia.<sup>5,6</sup> Sebanyak 9.000 kasus baru di Indonesia tercatat hingga akhir tahun 2020 dengan total kasus aktif sebanyak 16.704.<sup>7</sup> Tingginya kasus kusta serta penyebarannya yang tidak merata mendorong berkembangnya penelitian epidemiologi tentang kusta.<sup>8</sup> Banyak bukti menunjukkan pengaruh genetik pada penyakit kusta, seperti: *familial clustering*, perbedaan tingkat prevalensi pada kelompok etnik yang berbeda di daerah endemis, dan data sekuensing dari genom *M. leprae* menunjukkan bahwa patogen ini memiliki keragaman genetik yang rendah, mengindikasikan bahwa terdapat peran penting genetik inang dalam terjadinya penyakit kusta.<sup>9</sup>

Ketika bakteri kusta menginvasi tubuh maka akan merangsang sel monosit-makrofag sistem inang yang mencakup respon imun bawaan dan adaptif. Monosit-makrofag melakukan fagositosis bakteri kusta melalui regulasi interleukin 10 (IL-10) dan IL-12 oleh sekresi sitokin sel T untuk memengaruhi kekebalan anti-kusta. Dengan demikian, IL-10 memainkan peran penting dalam patogenesis dan perkembangan penyakit kusta.<sup>10</sup>

IL-10 adalah sitokin imunoregulator yang disekresikan oleh sel-sel monosit, makrofag, dan sel T. Lokasinya terletak di dalam kromosom 1 (1q32).<sup>9</sup> IL-10 memiliki dua peran yaitu sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi.<sup>8,11,12</sup> Sebagai sitokin antiinflamasi, IL-10 memiliki kemampuan untuk menonaktifkan makrofag, menghambat IL-12 serta produksi interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) sehingga dapat melindungi terhadap respons imun yang berlebihan dan kerusakan jaringan.<sup>13</sup> Pada kusta, IL-10 cenderung berperan sebagai sitokin antiinflamasi dengan secara langsung menghambat fungsi sel T CD4<sup>+</sup> dan *antigen presenting cells* (APC) pada sel yang terinfeksi *M. leprae*.<sup>14</sup> Sedangkan sebagai sitokin proinflamasi, IL-10 meningkatkan produksi dan aktivitas sel *natural killer* (NK) dalam mendestruksi patogen.<sup>15</sup>

Promoter gen IL-10 berperan dalam mengatur produksi dan jumlah sekresi IL-10. Lokasi gen IL-10 terletak di banyak titik mulai dari proksimal hingga distal lokus 1q32. Polimorfisme promoter distal gen IL-10 diketahui berisiko rentan terhadap terjadinya berbagai penyakit.<sup>16</sup> Terdapat titik yang diketahui berkaitan dengan kerentanan dan perkembangan penyakit kusta di beberapa populasi yaitu -819T C>T. Selain itu, polimorfisme promoter gen IL-10 yang diketahui memiliki peran sebagai faktor kerentanan dan ketahanan penyakit kusta adalah tiga polimorfisme distal: -3575 T>A, -2849 G>A, -2763 C>A, dan tiga polimorfisme proksimal: -1082 G>A, -819 C>T, -592 C >A.<sup>17</sup>

Polimorfisme adalah perbedaan urutan DNA yang terjadi pada  $\geq 1\%$  populasi. Polimorfisme yang terjadi pada satu titik tidak serta-merta menyebabkan penyakit, namun polimorfisme dapat menjadi faktor risiko terjadinya suatu penyakit.<sup>18</sup> *Single nucleotide polymorphism* (SNP) yaitu polimorfisme pada satu titik spesifik situs nukleotida tertentu.<sup>2</sup> Polimorfisme dapat terjadi pada satu atau lebih dari bagian *exon*, *intron*, atau promoter gen.<sup>19</sup> Polimorfisme pada promoter gen yang mengkode sitokin telah dikaitkan dengan kerentanan, ketahanan, respon imun dan manifestasi klinis kusta.<sup>20</sup>

Titik -3575 yang terletak di promoter distal gen IL-10 antara 1.3 kb dan 4.0 kb terbukti berpengaruh terhadap jumlah produksi protein sitokin IL-10. Berdasarkan penelitian Chen *et al.* tahun 2013 pada populasi Cina Barat Daya,

bahwa titik -3575 berpengaruh terhadap resistensi dan perkembangan penyakit kusta.<sup>10</sup> Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di India bahwa haplotipe -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C memberikan ketahanan terhadap kusta.<sup>21</sup> Penelitian yang telah dilakukan di Brazil menunjukkan bahwa -3575T/-2849A/-2763C/-1082G/-819T adalah haplotipe yang meningkatkan kerentanan terhadap kusta.<sup>22</sup> Genotipe -3575 terdiri dari alel A dan T dengan *wild-type* TT. Haplotipe yang mengandung alel T *wild-type* di titik -3575 bertindak sebagai faktor kerentanan kusta di Brazil. Sedangkan di India, alel T *wild-type* -3575 menjadi faktor ketahanan penyakit kusta.<sup>2,21,22</sup> Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan distribusi polimorfisme gen IL-10 yang beragam di antara kelompok etnik dapat menunjukkan keterkaitan gen terhadap risiko penyakit kusta.<sup>20</sup>

Penelitian mengenai hubungan polimorfisme titik -3575 promotor gen distal IL-10 diperlukan guna mengetahui mengapa tingkat insidensi dan endemisitas kusta berbeda-beda di setiap populasi. Hingga saat ini, belum ada data distribusi alel dan genotipe titik -3575 promotor distal gen IL-10 dan hubungannya dengan penyakit kusta di Indonesia. Identifikasi titik promotor gen IL-10 yang telah dilakukan di Sumatra Selatan adalah titik -1082 dan -819.<sup>23-25</sup> Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui hubungan polimorfisme titik -3575 promotor distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan polimorfisme titik -3575 promotor distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan polimorfisme titik -3575 promotor distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.



### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi genotipe AA, TA, dan TT pada titik -3575 promoter distal gen IL-10 pada pasien kusta dan kontrol di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi alel A dan T pada titik -3575 promoter distal gen IL-10 pada pasien kusta dan kontrol 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.
7. Menganalisis hubungan polimorfisme titik -3575 promoter distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta dan kontrol di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme titik -3575 promoter distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan dasar teoritis mengenai frekuensi alel dan genotipe serta hubungan polimorfisme titik -3575 promoter distal gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang untuk penelitian selanjutnya terakait genetik dan imunopatologi.

### **1.5.2 Manfaat Kebijakan/ Tatalaksana**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mempermudah kalangan profesional kesehatan untuk melakukan skrining faktor risiko dan risiko morbiditas penyakit kusta.

### **1.5.3 Manfaat Subjek/ Masyarakat**

Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat sehingga masyarakat dapat memodifikasi faktor lingkungan yang bisa menyebabkan kusta bagi yang terbukti rentan secara genetik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. 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.
3. Menaldi, Sri; Bramono, Kusmarinah; Indriatmi W. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi 7. Menaldi, Sri; Bramono, Kusmarinah; Indriatmi W, editor. Vol. 7, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. 87–102 p.
4. WHO. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2020;95(36):417–40. Available from: <http://www.who.int/wer>.
5. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. Vol. 11, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2011. 464–70 p.
6. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month* [Internet]. 2019;66(7):100899. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.100899>.
7. Halidi R, Efendi DA. Kemenkes: Target Eliminasi Kusta 2024 Terhalang Pandemi COVID-19. *Suara.com* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.suara.com/health/2021/01/29/171300/kemenkes-target-eliminasi-kusta-2024-terhalang-pandemi-covid-19>.
8. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Hawn TR. Leprosy and the Human Genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(4):589–620.
9. 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.
10. 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.

11. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(5):331–44.
12. Redgrove KA, McLaughlin EA. The role of the immune response in chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: A double-edged sword. *Front Immunol.* 2014;5(OCT):1–23.
13. Shachar I, Karin N. The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications. *J Leukoc Biol.* 2013;93(1):51–61.
14. Kodrati A, Salim EM, Hafy Z. Comparison of Serum Interleukin 10 Levels between Leprosy and Non-Leprosy Population. *Mutiara Med J Kedokt dan Kesehat.* 2021;21(1):39–44.
15. Konjević GM, Vuletić AM, Mirjačić Martinović KM, Larsen AK, Jurišić VB. The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment. *Cytokine.* 2019;117(February):30–40.
16. Mörmann M, Rieth H, Hua TD, Assouhou C, Roupelieva M, Hu SL, et al. Mosaics of gene variations in the interleukin-10 gene promoter affect interleukin-10 production depending on the stimulation used. *Genes Immun.* 2004;5(4):246–55.
17. 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.
18. Trent RJ. DNA Genetic Testing. In: *Molecular Medicine.* 2012. p. 81–115.
19. Takashiba S, Naruishi K. Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):94–106.
20. 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.
21. 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.
22. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJM, Vanderborcht 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.
23. 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.

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. 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.
26. Manson P. *Manson ' s Tropical Diseases.* 23th editi. Jeremy, Farrar; Hotez, Peter J.; Junghanss, Thomas; Kang, Gagandeep; Laloo, David; White NJ, editor. China: Elsevier; 2014. 506–5018 p.
27. Ryan, Kenneth J.; Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 4th editio. Ryan, Kenneth J.; Ray CG, editor. McGraw-Hill. United States of America: McGraw-Hill; 2004. 451–453 p.
28. Riedel S, Hobden JA, Miller S. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology: 28th Edition.* 28th editi. Riedel, Stefan; Hobden, Jeffery A.; Steve, Miller; Morse, Stephen A.; Mietzner, Timothy A.; Detrick, Barbara; Mitchell, Thomas G.; Sakanari, Judy A.; Hotez, Peter; Mejia R, editor. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology.* New york: McGraw-Hill Education; 2019. 334–335 p.
29. Kesehatan D. *Profil Kesehatan Tahun 2017.* Palembang DKK, editor. Palembang; 2017.
30. Murray, Patrick R.; Rosenthal, Ken S.; Pfaller MA. *Medical Microbiology.* 8th editio. Murray, Patrick R.; Rosenthal, Ken S.; Pfaller MA, editor. Vol. 8, *Journal of Basic Microbiology.* Philadelphia: Elsevier; 2016. 225–228 p.
31. Leboffe, Michael J.; Pierce BE. *A Photographic Atlas for the Microbiology Laboratory.* 4th editio. Leboffe, Michael J.; Pierce BE, editor. Vol. 8, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* United States of America: Morton Publishing Company; 2011. 150 p.
32. Lastória JC, de Abreu MAMM. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):205–18.
33. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34(3):255–73.
34. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet.* 2004;363(9416):1209–19.
35. Rodrigues Júnior IA, Gresta LT, Noviello M de LM, Cartelle CT, Lyon S,

- Arantes RME. Leprosy classification methods: A comparative study in a referral center in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2016;45:118–22.
36. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Reece JB, Campbell NA. *Campbell Biology*. 11th editi. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. New York: Pearson; 2016. 335–362 p.
  37. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 2015;150–2.
  38. Fine MJ, Ibrahim SA, Thomas SB. The role of race and ethnicity in views toward and participation in genetic studies and precision medicine research in the United States: A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Mol Genet Genomic Med*. 2005;95(12):2125–8.
  39. Pearce N, Foliaki S, Sporle A, Cunningham C. Genetics, race, ethnicity, and health. *Bmj*. 2004;328(7362):1070–2.
  40. Collins FS. What we do and don't know about "race", "ethnicity", genetics and health at the dawn of the genome era. *Nat Genet*. 2004;36(11 SUPPL. 1):13–5.
  41. Ding YZ, Fu S, ZAMARIN D, BROMBERG, JONATHAN. *Interleukin-10*. New York: *Encyclopedia of Hormones*; 2003. 453–462 p.
  42. Standiford TJ, Deng JC. Interleukins/ IL-10. In: *The Miracle Myth*. New York: *Encyclopedia of Respiratory Medicine*; 2006. 373–7 p.
  43. Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Westendorp RGJ, Huizinga TWJ, Kimberly RP. Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the Distal IL-10 Promoter Affect IL-10 Production and Enhance the Risk of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*. 2001;166(6):3915–22.
  44. Hernandez-Garcia CM, Finer JJ. Identification and validation of promoters and cis-acting regulatory elements. *Plant Sci [Internet]*. 2014;217–218:109–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2013.12.007>.
  45. Sauer MED, Salomão H, Ramos GB, D'Espindula HRS, Rodrigues RSA, Macedo WC, et al. Genetics of leprosy: Expected and unexpected developments and perspectives. *Clin Dermatol [Internet]*. 2015;33(1):99–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.001>.
  46. Nolte FS, Hirschhorn JW, Hill CE. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. In: Pincus RAMMR, editor. Elsevier. 23th Ed. New York: Elsevier; 2017. 392 p.
  47. Garibyan L, Avashia N. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *Eurosurveillance*. 2013;133(3):1–8.

48. Terri Sundquist, Joseph Bessetti. Identifying and Preventing DNA Contamination in a DNA Typing-Laboratory. Promega Corp. 2005;11–3.
49. Domingues W, Kanunfre KA, Rodrigues JC, Teixeira LE, Yamamoto L, Okay TS. Preliminary report on the putative association of IL10 -3575 T/A genetic polymorphism with malaria symptoms. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58(1):1–10.
50. Jatmiko AP, Oktariana D, Azhar MB. Distribusi Polimorfisme Titik -2849 Promoter Gen IL-10 Pada Pasien Kusta di RSUP Dr . Mohammad. Universitas Sriwijaya; 2021.
51. Whaley AL. Ethnicity/race, ethics, and epidemiology. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(8):736–42.
52. Martoreli Júnior JF, Ramos ACV, Alves JD, Crispim J de A, Alves LS, Berra TZ, et al. Inequality of gender, age and disabilities due to leprosy and trends in a hyperendemic metropolis: Evidence from an eleven-year time series study in Central-West Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(11):e0009941.
53. da Silva PHL, de Castro KKG, Mendes MA, Calvo TL, Leal JMP, Hacker M de AVB, et al. Increased oxidative stress in elderly leprosy patients is related to age but not to bacillary load. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):1–19.
54. De Sousa Oliveira JS, Dos Reis ALM, Margalho LP, Lopes GL, Da Silva AR, De Moraes NS, et al. Leprosy in elderly people and the profile of a retrospective cohort in an endemic region of the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(9):1–12.
55. de Oliveira MBB, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: Literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):196–203.
56. Blok DJ, De Vlas SJ, Richardus JH. Global elimination of leprosy by 2020: are we. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2015;8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-1143-4>.
57. Mowla MR, Ara S, Tripura S. Leprosy profiles in post-elimination stage: A tertiary care hospital experience. *Int J Dermatol*. 2015;54(12):1407–13.
58. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(9):e1226–36.
59. de Castro SS, Abreu GB, Fernandes LFRM, Santos JPP, Oliveira VR. Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010. *An Bras Dermatol*.

2016;91(1):28–33.

60. McCormick CD, Lea J, Stryjewska BM, Thompson A, Fairley JK. Trends of leprosy and multibacillary infection in the state of Georgia since the early 1900s. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):1–10.
61. Moraes MO, Santos AR, Schonkeren JJM, Vanderborght PR, Ottenhoff THM, Moraes ME, et al. Interleukin-10 promoter haplotypes are differently distributed in the Brazilian versus the Dutch population. *Immunogenetics*. 2003;54(12):896–9.
62. Primasanti F, Suryaatmadja L, Djoko RS. Effect of *Nigella Sativa* on IL-10 in MB Leprosy that Received MDT-WHO Therapy. *J Biomed Transl Res*. 2016;2(1):5.
63. Settin A, Nassar S, Abdel-Latif A, Elbaz R, El-Mongy S, Hassan A, et al. Association of cytokine gene polymorphism with susceptibility and clinical types of leprosy. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(1):25–33.