

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -592 PROMOTER  
GEN IL-10 DENGAN KERENTANAN INDIVIDU  
TERHADAP PENYAKIT KUSTA DI RSUP DR.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**ELENI ELIZABETH  
04011381823244**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -592 PROMOTER  
GEN IL-10 DENGAN KERENTANAN INDIVIDU  
TERHADAP PENYAKIT KUSTA DI RSUP DR.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

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



**OLEH**

**ELENI ELIZABETH  
04011381823244**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -592 PROMOTER  
GEN IL-10 DENGAN KERENTANAN INDIVIDU  
TERHADAP PENYAKIT KUSTA DI RSUP DR.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

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



**ELENI ELIZABETH  
04011381823244**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

### HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -592 PROMOTER GEN IL-10 DENGAN KERENTANAN INDIVIDU TERHADAP PENYAKIT KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

#### LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran

Oleh:

**ELENI ELIZABETH**

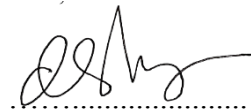
**04011381823244**

Palembang, 17 Januari 2022

Pembimbing I

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

NIP. 199010132015042004



Pembimbing II

**dr. Kemas Yakub R., Sp. PK, M.Kes**

NIP. 197210121999031005



Penguji I

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

NIP. 196609291996011001



Penguji II

**dr. Phey Liana, Sp. PK**

NIP. 198108032006042001



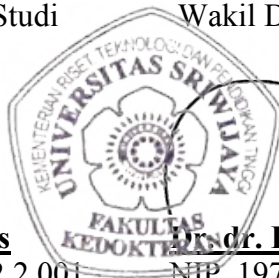
Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



**dr. Susilawati, M. Kes**

NIP. 19780227 201012 2 001



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

NIP. 19730613 199903 1 001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan Polimorfisme Titik -592 Promoter Gen IL-10 dengan Kerentanan Individu terhadap Penyakit 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 13 Januari 2022.

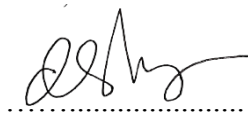
Palembang, 17 Januari 2022.

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

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

NIP. 199010132015042004



Pembimbing II

**dr. Kemas Yakub R., Sp. PK, M.Kes**

NIP. 197210121999031005



Penguji I

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

NIP. 196609291996011001



Penguji II

**dr. Phey Liana, Sp. PK**

NIP. 198108032006042001



Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



**dr. Susilawati, M. Kes**

NIP. 19780227 201012 2 001



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

NIP. 19730613 199903 1 001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Eleni Elizabeth

NIM : 04011381823244

Judul : Hubungan Polimorfisme Titik -592 Promoter Gen IL-10 dengan Kerentanan Individu terhadap Penyakit Kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini. 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 Januari 2022



Eleni Elizabeth

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah membimbing dan menguatkan saya. Hanya karena berkat rahmat dan kasih-Nya, penyusunan laporan akhir skripsi dengan judul “Hubungan Polimorfisme Titik -592 Promoter Gen IL-10 dengan Kerentanan Individu terhadap Penyakit Kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang” ini dapat saya selesaikan 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 ini, saya mengalami berbagai kendala yang tidak dapat saya selesaikan apabila tidak terdapat dukungan, bimbingan, dan penghiburan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, dengan seluruh rasa hormat dan kerendahan hati saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **dr. Desi Oktariana, M. Biomed** dan **dr. Kemas Yakub Rahadiyanto, Sp. PK, M.Kes** selaku dosen pembimbing saya yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan sabar.
2. **Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed** dan **dr. Phey Liana, Sp. PK** selaku dosen penguji saya yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaganya untuk menguji, membimbing, dan memberikan masukan pada penulisan skripsi saya.
3. Keluarga terkasih, yang selalu mengasihi, mengayomi, dan menghibur saya diwaktu saya merasa terpuruk. Saya selalu bersyukur atas kehadiran dan seluruh doa yang kalian panjatkan untuk saya.
4. Teman-teman yang menjadi tempat saya berkeluh kesah, bercerita, dan yang selalu membantu dan mendukung saya dalam menyelesaikan laporan akhir skripsi ini.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN SAMPUL LUAR</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN SAMPUL DALAM</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN JUDUL SKRIPSI</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>x</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xix</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xx</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
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 Manfaat Penulisan.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4



1.4.2	Manfaat Terapan.....	4
1.5	Hipotesis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>		<b>6</b>
2.1	Kusta .....	6
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.....	9
2.1.6	Manifestasi Klinis.....	10
2.1.7	Imunopatogenesis .....	19
2.2	Mutasi dan Polimorfisme .....	21
2.2.1	Mutasi .....	21
2.2.2	Polimorfisme .....	24
2.2.3	Peran Ras dan Etnik terhadap Genetik .....	25
2.3	<i>Interleukin-10</i> .....	25
2.4	Peran Polimorfisme Titik -592 Promoter Gen <i>Interleukin-10</i> terhadap Kusta .....	28
2.5	<i>Polymerase Chain Reaction</i> .....	29
2.6	Identifikasi dan Prevensi Kontaminasi pada <i>Deoxyribonucleic Acid</i> .....	31
2.7	Kerangka Teori .....	32
2.8	Kerangka Konsep.....	33
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>34</b>
3.1	Jenis Penelitian.....	34
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.3	Populasi dan Sampel .....	34
3.3.1	Populasi .....	34
3.3.2	Sampel .....	34
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	35
3.4	Variabel Penelitian.....	35
3.4.1	Variabel Terikat.....	35

3.4.2	Variabel Bebas.....	35
3.5	Definisi Operasional .....	36
3.6	Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data.....	38
3.6.1	Alat dan Bahan <i>Polymerase Chain Reaction</i> dan Elektroforesis .	38
3.6.2	Prosedur Kerja.....	38
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	41
3.7.1	Rencana Pengolahan Data .....	41
3.7.2	Analisis Data .....	41
3.8	Kerangka Operasional.....	43
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL.....</b>	<b>44</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	44
4.1.1	Karakteristik Dasar.....	44
4.1.2	Hasil <i>Polymerase Chain Reaction</i> dan <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> .....	45
4.1.3	Distribusi Genotipe.....	52
4.1.4	Distribusi Alel .....	52
4.1.5	Distribusi Genotipe berdasarkan Karakteristik Umum .....	53
4.1.6	Hasil Uji Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta .....	54
4.1.7	Hasil Uji Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta.....	54
4.1.8	Hasil Uji Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe PB .	55
4.1.9	Hasil Uji Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe PB.....	55
4.1.10	Hasil Uji Hubungan Genotipe terhadap Penyakit Kusta Tipe MB .....	56
4.1.11	Hasil Uji Hubungan Alel terhadap Penyakit Kusta Tipe MB .....	56
4.2	Pembahasan.....	57
4.2.1	Pembahasan Karakteristik Umum .....	57
4.2.2	Pembahasan Genotipe dan Alel serta Hubungannya terhadap Kejadian Kusta.....	62
4.2.3	Pembahasan Genotipe dan Alel serta Hubungannya terhadap Klasifikasi Tipe Kusta.....	63

4.2.4 Keterbatasan Penelitian .....	65
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>
5.1 Kesimpulan .....	66
5.2 Saran .....	66
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>67</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>74</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>91</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1. Karakteristik tipe kusta berdasarkan klasifikasi Ridley Jopling. <sup>29</sup> .....	15
Tabel 2.2. Penyebab mutasi kromosomal. <sup>32</sup> .....	23
Tabel 3. 1 Definisi Operasional .....	36
Tabel 3. 2. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10 titik-592.....	40
Tabel 4. 1 Karakteristik Umum Sampel Kasus dan Kontrol.....	45
Tabel 4. 2 Komposisi PCR.....	46
Tabel 4. 3 Kondisi PCR .....	47
Tabel 4. 4 Komposisi Campuran RFLP .....	50
Tabel 4. 5 Distribusi Genotipe Titik -592 Promoter Gen IL-10 .....	52
Tabel 4. 6 Distribusi Alel pada Titik -592 Promoter Gen IL-10.....	52
Tabel 4. 7 Distribusi Genotipe Sampel Berdasarkan Karakteristik Umum .....	53
Tabel 4. 8 Hubungan Genotipe dengan Kejadian Kusta .....	54
Tabel 4. 9 Hubungan Alel dengan Kejadian Kusta.....	54
Tabel 4. 10 Hubungan Genotipe dengan Kejadian Kusta tipe PB .....	55
Tabel 4. 11 Hubungan Alel dengan Kejadian Kusta tipe PB.....	56
Tabel 4. 12 Hubungan Genotipe dengan Kejadian Kusta tipe MB.....	56
Tabel 4. 13 Hubungan Alel dengan Kejadian Kusta tipe MB.....	57

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2. 1 Basil tahan asam <i>M. leprae</i> terpisah maupun membentuk globi (Fite-Faraco, 400x) <sup>18</sup> .....	7
Gambar 2. 2 Model skematik dari sel <i>M. leprae</i> <sup>23</sup> .....	8
Gambar 2. 3 Klasifikasi penyakit kusta berdasarkan menurut Ridley & Jopling, WHO, manifestasi klinik, dan analisis mikroskopik. <sup>5</sup> .....	9
Gambar 2. 4 Kusta indeterminate: lesi hipopigmentasi dengan batas tidak tegas. <sup>28</sup> .....	10
Gambar 2. 5 Kusta tipe TT: lesi plak eritem dengan batas tegas. <sup>29</sup> .....	11
Gambar 2. 6 Kusta tipe BT. <sup>29</sup> .....	12
Gambar 2. 7 Kusta tipe dimorfus: plak annular eritem. <sup>29</sup> .....	13
Gambar 2. 8 Kusta tipe BT dengan reaksi tipe 1. <sup>29</sup> .....	13
Gambar 2. 9 Kusta tipe LL: infiltrasi yang terdifusi dan tampak leonine facies. <sup>29</sup>	14
Gambar 2. 10 Respon imun berdasarkan tipe kusta. <sup>30</sup> .....	19
Gambar 2. 11 Reaksi imunologi pada kusta. <sup>30</sup> .....	21
Gambar 2. 12 Mutasi titik. <sup>34</sup> .....	22
Gambar 2. 13. Mutasi kromosomal. <sup>34</sup> .....	24
Gambar 2. 14 Perubahan nukleotida pada SNP. <sup>31</sup> .....	25
Gambar 2. 15 Struktur IL-10. <sup>8</sup> .....	26
Gambar 2. 16. Inisiasi respon anti-inflamasi IL-10R. <sup>40</sup> .....	27
Gambar 2. 17. Representasi skematik SNP pada gen IL-10. <sup>44</sup> .....	28
Gambar 2. 18. Proses PCR. <sup>32</sup> .....	31
Gambar 2. 19. Kerangka Teori.....	32
Gambar 2. 20. Kerangka Konsep .....	33
Gambar 3. 1. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10.....	40
Gambar 3. 2. Kerangka Operasional .....	43
Gambar 4. 1 Hasil Elektroforesis Optimasi PCR.....	47

Gambar 4. 2 Hasil Amplifikasi PCR Sampel Kontrol .....	48
Gambar 4. 3 Hasil Amplifikasi PCR Sampel Kasus .....	49
Gambar 4. 4 Hasil Amplifikasi Ulang Sampel Kasus dan Kontrol.....	49
Gambar 4. 5 Hasil Optimasi RFLP .....	50
Gambar 4. 6 Hasil RFLP Sampel Kasus 1 - 46.....	51
Gambar 4. 7 Hasil RFLP Sampel Kontrol K1-50 dan Sampel Kasus S47-50 .....	51

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Hasil Output SPSS.....	74
Lampiran 2. Sertifikat Etik.....	87
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	88
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Melakukan Penelitian.....	89
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme dengan Turnitin.....	90

## ABSTRAK

### HUBUNGAN POLIMORFISME TITIK -592 PROMOTER GEN IL-10 DENGAN KERENTANAN INDIVIDU TERHADAP PENYAKIT KUSTA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Eleni Elizabeth, 3 Januari 2022, 64 halaman)

**Latar Belakang :** Penyakit kusta adalah penyakit granulomatosa kronik akibat bakteri *M. leprae* yang secara dominan menyerang kulit dan saraf tepi serta masih menjadi beban kesehatan dan ekonomi yang signifikan pada negara-negara berkembang. Indonesia berada di urutan ke-3 sebagai negara dengan penderita kusta terbanyak di dunia pada tahun 2019. Hal ini menunjukkan tingginya penularan di masyarakat Indonesia. Namun, tidak semua orang yang terpapar *M. leprae* akan menderita kusta. Hal penting yang menjadi faktor risiko kejadian kusta pada seseorang adalah jumlah IL-10 karena salah satu peran sitokin ini adalah sebagai sitokin anti-inflamasi. Jumlah sekresi IL-10 dapat dipengaruhi oleh polimorfisme pada promoter gen IL-10, karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan polimorfisme titik -592 promoter gen IL-10 dengan kerentanan individu terhadap penyakit kusta.

**Metode :** Dilakukan penelitian analitik observasional dengan rancangan studi *case control*. Identifikasi polimorfisme pada sampel dilakukan dengan metode PCR- RFLP.

**Hasil :** Sebanyak 50 sampel kasus (pasien kusta) di RSUP dr. Mohammad Hoesin dan 50 sampel kontrol (orang sehat yang tidak terinfeksi kusta) pada periode Januari– Februari 2019 berhasil diidentifikasi dan menunjukkan bahwa mayoritas sampel kasus memiliki usia <50 tahun (74%), berjenis kelamin laki-laki (66%), merupakan etnik Melayu (98%), dan terinfeksi kusta tipe MB (92%). Sedangkan mayoritas sampel kontrol memiliki usia <50 tahun (86%), berjenis kelamin perempuan (62%), dan merupakan etnik Melayu (96%). Sampel kasus (46%) dan kontrol (56%) didominasi oleh homozigot AA, tetapi genotipe AA lebih banyak ditemukan pada sampel kontrol dan genotipe CC lebih banyak ditemukan pada sampel kasus (12%). Namun, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara genotipe ( $p=0,317$ ), alel ( $p=0,278$ ), dan kerentanan seseorang terhadap kusta.

**Kesimpulan :** Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara polimorfisme titik -592 promoter gen IL-10 dan kerentanan individu terhadap penyakit kusta, kejadian kusta tipe PB, maupun tipe MB di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode Januari– Februari 2019.

**Kata Kunci :** IL-10, titik -592, rs1800872, Polimorfisme, Kusta, Palembang

Pembimbing I



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

Pembimbing II



**dr. Kemas Yakub R., Sp. PK, M.Kes**  
NIP. 197210121999031005



## ABSTRACT

### ASSOCIATION OF -592 INTERLEUKIN-10 PROMOTER GENE POLYMORPHISM WITH SUSCEPTIBILITY TO LEPROSY AT CENTRAL GENERAL HOSPITAL DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Eleni Elizabeth, 3 January 2022, 64 halaman)

**Introduction :** Leprosy is a chronic granulomatous disease caused by *M.leprae* which predominantly affects the skin and peripheral nerves and is still a significant health and economic burden in developing countries. Indonesia is known as the third country with the most leprosy cases in the world in 2019. This shows a high transmission rate within the society. It is known that not everyone who is exposed to *M.leprae* will develop leprosy. One of the most important risk factor for the occurrence of leprosy in a person is the amount of IL-10 because one of the roles of this cytokine is as an anti-inflammatory. The amount of IL-10 can be influenced by polymorphisms in the IL-10 gene promoter, therefore this study was conducted to determine the relationship between the -592 point polymorphism of the IL-10 gene promoter and susceptibility to leprosy.

**Method :** Analytical observational study with case-control design is used in this research, and polymorphism are identified within the samples by PCR-RFLP method.

**Result :** It is shown that out of 50 cases (patients diagnosed with leprosy) and 50 controls (healthy person and not infected with leprosy) in Central General Hospital dr. Mohammad Hoesin Palembang during the period of January– February 2019, the majority of cases are men (66%), under 50 years old (74%), 98% are malays, and 92% of the cases are classified as MB. As for the majority of controls are women (62%), under 50 years old (86%), and 96% of them are malays. Both cases and controls are dominated by homozygous AA, with higher frequency of AA genotype is found in controls (56%) and genotype CC is found higher in cases (12%). However, genotypes and alleles are not significantly associated with the risk of susceptibility to leprosy ( $p=0,317$ ;  $p=0,278$ ; respectively).

**Conclusion :** Polymorphism of interleukin-10 promoter at position -592 (rs1800872) in samples collected within Central General Hospital dr. Mohammad Hoesin Palembang during the period of January– February 2019 is not significantly associated with the risk of susceptibility to leprosy and severity of leprosy (MB and PB)

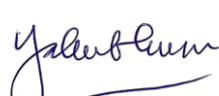
**Keyword :** Interleukin-10, -592, rs1800872, Polymorphism, Leprosy, Palembang

Pembimbing I



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

Pembimbing II



**dr. Kemas Yakub R., Sp. PK, M.Kes**  
NIP. 197210121999031005

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit Morbus Hansen atau lebih dikenal sebagai penyakit kusta adalah penyakit tertua yang pernah tercatat dan masih menjadi beban kesehatan dan ekonomi yang signifikan bagi negara-negara berkembang. Belum diketahui pasti asal dari penyakit ini, tetapi penyebarannya di Indonesia diperkirakan diperantarai oleh pedagang Cina yang datang ke Indonesia pada tahun 1657.<sup>1</sup> Penyakit kusta disebut juga sebagai penyakit granulomatososa kronik atau menahun yang secara dominan menyerang kulit dan saraf tepi. Kusta disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, suatu bakteri yang bersifat intraselular obligat. Berdasarkan jumlah lesinya, WHO mengklasifikasi kusta kedalam 2 golongan yakni *paucibacillary* (PB) dan *multibacillary* (MB).<sup>2,3</sup>

Pada tahun 2019, WHO melaporkan bahwa Indonesia berada di urutan ke-3 sebagai negara dengan penderita kusta terbanyak di dunia. Hal ini menunjukkan pentingnya penelitian epidemiologi di Indonesia karena studi epidemiologi dari penyakit kusta telah menyimpulkan salah satu faktor risiko yang paling dominan adalah faktor genetik.<sup>2,4</sup> Variasi dalam urutan DNA yang terjadi pada suatu populasi dengan frekuensi 1% atau lebih disebut juga sebagai polimorfisme.<sup>5</sup> Polimorfisme dapat menyebabkan perubahan fungsi pada area yang terdapat perubahan tersebut.

Promoter gen merupakan tempat awal mula transkripsi terjadi di DNA. Komponen ini penting karena mengontrol pengikatan RNA polimerase ke DNA untuk mentranskripsi DNA menjadi mRNA yang pada akhirnya akan diterjemakan menjadi protein fungsional. Sehingga bila terjadi polimorfisme pada promoter gen IL-10, diduga akan berpengaruh terhadap jumlah IL-10 yang terbentuk.

Sekitar 95% individu yang terpapar oleh *M. Leprae* tidak menderita kusta. Hal ini menunjukkan pentingnya imunitas masing-masing individu untuk

mengontrol dan mencegah progresi dari penyakit ini.<sup>6</sup> Sistem imun non-spesifik (*innate*) merupakan respon pertama tubuh terhadap *M. Leprae*, yakni dengan fagositosis bakteri oleh makrofag. Sel makrofag ini akan mengaktifkan sistem imun spesifik (*adaptive*). Pada kusta PB, respon sel T terhadap antigen *M. Leprae* kuat, sehingga akan terbentuk granuloma untuk mempertahankan penyebaran infeksi. Respon imun ini adalah tipe Th1 dan profil sitokin menunjukkan kadar IL-2, IFN-makr. Bila imunitas seluler menurun dan tubuh gagal menahan pertumbuhan *M. Leprae*, granuloma tidak akan terbentuk karena terjadi respon Th2 atas pengaruh sitokin IL-4, IL-5, dan IL-10. Respon imun Th2 ini dapat ditemukan pada kusta MB.<sup>7</sup>

*Interleukin-10* (IL-10) adalah salah satu sitokin yang berperan dalam meregulasi respon imun. Sitokin ini utamanya diproduksi oleh makrofag dan dapat menjadi sitokin pro-inflamasi maupun anti-inflamasi. Namun secara dominan, IL-10 berperan penting dalam menekan respon imun manusia terhadap patogen, agar mencegah kerusakan lebih lanjut pada jaringan tubuh. Pada saat patogen masuk ke dalam tubuh dan menimbulkan respon inflamasi, peningkatan produksi IL-10 akan melemahkan respon imun dengan menghambat ekspresi kostimulator molekul MHC-II (*major histocompatibility complex-II*) pada makrofag dan sel dendritik sehingga produksi sitokin lain menurun. Karena fungsinya sebagai immunosupresor ini, defisiensi IL-10 telah dikaitkan dengan peningkatan imunologi tubuh yang bermanfaat dalam mengeluarkan patogen dalam tubuh.<sup>7,8,9</sup>

Polimorfisme pada promotor IL-10 telah terbukti menjadi faktor kerentanan pada penyakit kusta yang terjadi di Brazil, Malawi, India, dan Cina. Pada bagian proksimal, polimorfisme pada IL-10 paling umum terjadi pada titik -1082 G>A, -819 C>T, dan -592 C>A.<sup>10,11</sup> Penelitian mengenai distribusi polimorfisme pada titik -1082 dan -819 pada penderita penyakit kusta telah dilakukan di Indonesia sebelumnya, lebih tepatnya di Palembang.<sup>12,13</sup>

Genotipe titik -592 terdiri dari alel C dan A. Polimorfisme titik -592 sehingga memiliki alel A diduga menyebabkan peningkatan sekresi dari IL-10. Penelitian pada populasi di India menunjukkan bahwa individu dengan genotipe

-592CC terlindungi dari kusta MB secara signifikan. Pada populasi di Malawi, tidak ditemukan hubungan yang berarti antara polimorfisme promotor IL-10 dan kejadian kusta.<sup>14,15,16</sup>

Berdasarkan data distribusi kusta di Malaysia, kejadian kusta lepromatosa lebih banyak terjadi pada etnik Cina dibandingkan etnik Melayu atau India. Namun data menurut etnik di Indonesia belum tersedia karena keterbatasan dalam studi terkait hal ini.<sup>17</sup>

Karena terdapat perbedaan hasil penelitian pada beberapa daerah, dan hingga saat ini belum terdapat data distribusi alel dan genotipe titik -592 promotor gen IL-10 dan hubungannya dengan penyakit kusta di Indonesia, penelitian mengenai hubungan polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 pada penyakit kusta penting dilakukan untuk mengetahui apakah polimorfisme pada titik-592 promotor gen IL-10 memengaruhi kerentanan seseorang terhadap penyakit kusta, serta haplotipe apa yang berpengaruh terhadap kusta pada populasi di Palembang, terkhusus pada pasien di RSUP dr. Mohammad Hoesin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan kejadian polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 dengan kerentanan individu terhadap penyakit kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 dengan kerentanan individu terhadap penyakit kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan karakteristik usia pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mendeskripsikan karakteristik jenis kelamin pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

3. Mendeskripsikan karakteristik klasifikasi pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mendeskripsikan karakteristik etnik pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mengidentifikasi distribusi alel (A dan C) serta genotipe (CC, AC, dan AA) pada titik -592 promotor gen IL-10 pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
6. Mengidentifikasi distribusi alel (A dan C) serta genotipe (CC, AC, dan AA) pada titik -592 promotor gen IL-10 pada kelompok kontrol di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
7. Menganalisis hubungan polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 terhadap kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta dan sampel kontrol di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.4 Manfaat Penulisan**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan landasan teori mengenai hubungan polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 dengan kerentanan individu terhadap penyakit kusta serta distribusi alel dan genotipe pada titik -592 promotor gen IL-10 yang berpengaruh pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

##### **1.4.2 Manfaat Terapan**

1. Hasil penelitian dapat dijadikan landasan untuk skrining faktor risiko dan risiko morbiditas penyakit kusta.
2. Hasil penelitian dapat menjadi bahan edukasi lebih lanjut untuk masyarakat sehingga dapat memodifikasi faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap kusta bagi orang yang terbukti rentan secara genetik.
3. Hasil penelitian dapat dijadikan referensi untuk penelitian lain yang memiliki perhatian yang serupa.

## **1.5 Hipotesis**

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapatnya hubungan antara polimorfisme titik -592 promotor gen IL-10 dan kerentanan penyakit kusta pada pasien kusta di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Harahap M. Penyakit Kusta. In: Ilmu Penyakit Kulit. Jakarta: Hipokrates; 2000. p. 260–71.
2. World Health Organization. Towards zero leprosy Towards zero leprosy - Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021–2030. 2021;1–30. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228509>
3. Menaldi S, Bramono K. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. In: 7th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. p. 87–102.
4. Kementerian Kesehatan RI. Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018. p. 1–11.
5. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect* [Internet]. 2015;45(9):383–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.09.002>
6. Trent RJ. DNA Genetic Testing. In: *Molecular Medicine*. Elsevier Inc.; 2012. p. 81–115.
7. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. In: 12th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018. p. 246–9.
8. Mishra A, Nizamuddin S, Arekatla G, Prakash S, Dewangan H, Dominic A, et al. IL10 variant g.5311A is associated with visceral leishmaniasis in Indian population. *PLoS One*. 2015;10(5):1–16.
9. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: From receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:191–212.
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. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Hawn TR. Leprosy and the Human Genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(4):589–620.
12. 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 1. *Maj Kedokt Sriwij.* 2021;53(1):18–23.
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 11 Tahun 2019 tentang Penanggulangan Kusta. p. 21.
  18. Chiaratti FC, Daxbacher ELR, Neumann ABF, Jeunon T. Type 2 leprosy reaction with Sweet's syndrome-like presentation. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):345–9.
  19. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2020 [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. 163-166 p. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf>
  20. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed [Internet].* 2013;104(7):554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.03.028>
  21. Gillis TP. *Mycobacterium leprae*. In: *Molecular Medical Microbiology: Second Edition [Internet].* Elsevier Ltd; 2014. p. 1655–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00093-7>



22. Brazin SA. Leprosy (Hansen's disease). In: *Otolaryngologic Clinics of North America* [Internet]. Fifth Edit. Elsevier Inc.; 1982. p. 597–611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-37506-1.00040-4>
23. Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: A minimal mycobacterial gene set. *Genome Biol.* 2001;2(8):1–8.
24. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: An overview of pathophysiology. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012.
25. Zuhdan E, Kabulrachman K, Hadisaputro S. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Kusta Pasca Kemoprofilaksis (Studi pada Kontak Penderita Kusta di Kabupaten Sampang). *J Epidemiol Kesehat Komunitas.* 2017;2(2):89–98.
26. Britton WJ. Leprosy. In: *Infectious Diseases.* 2017. p. 954–61.
27. 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.
28. Lastória JC, de Abreu MAMM. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):205–18.
29. Ranganadha Rao P V. Clinical diagnosis of leprosy cases. *J Indian Med Assoc.* 2006;104(12):676–9.
30. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2017;6(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0229-3>
31. Somberg JC. Genetic polymorphisms. *Am J Ther.* 2002;9(4):271.
32. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA. *Campbell Biology.* In: 11th ed. Ney York: Pearson; 2016. p. 335–62.
33. Clancy S. Genetic Mutation. *Nat Educ.* 2008;1(1):187.
34. Lodish H, Berk A, Zipursky SL. *Molecular Cell Biology.* 4th ed. New York:

- Freeman; 2000.
35. Olson S, Berg K, Bonham V, Boyer J, Brody L, Brooks L, et al. The use of racial, ethnic, and ancestral categories in human genetics research. *Am J Hum Genet.* 2005;77(4):519–32.
  36. Irvine B, Green DG, Mckee M, Dixon A, Mossialos E. Education and debate: Genetics, race, ethnicity, and health. *Br Med Journey.* 2002;325(7362):488.
  37. 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;36:13–5.
  38. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two Types of Mouse T Helper Cell. *J Exp Med* [Internet]. 1990;170(6):2081–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2189521&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  39. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23–63.
  40. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020;217(1):1–19.
  41. Elston RC, Satagopan JM, Sun S. *Statistical Human Genetics.* 2012;850:411–21. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-1-61779-555-8>
  42. Gallegos-Arreola MP, Zúñiga-González GM, Figuera LE, Puebla-Pérez AM, Delgado-Saucedo JI. Association of the IL-10 gene rs1800872 (-592 C>A) polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *J BUON.* 2019;24(6):2369–76.
  43. Ding Q, Shi Y, Fan B, Fan Z, Ding L, Li F. The Interleukin-10 Promoter Polymorphism rs1800872 (-592C>A), Contributes to Cancer Susceptibility: Meta-Analysis of 16.785 Cases and 19.713 Controls. *PLoS One.* 2013;8(2):453–62.
  44. Mijac D, Petrovic IV, Djuranovic S, Perovic V, Bojic D, Culafic D, et al. The polymorphism rs3024505 (C/T) downstream of the IL10 gene is associated with crohn's disease in serbian patients with inflammatory bowel

- disease. *Tohoku J Exp Med.* 2016;240(1):15–24.
45. Wang Z, Li Y, Zhou Y, Qiao Y. Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Med (United States).* 2019;98(40).
  46. Caetano-Anollés D. Polymerase Chain Reaction. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition [Internet].* Elsevier Inc.; 2013. p. 392–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01186-4>
  47. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LMM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1687–91.
  48. Walsh PS, Fildes NJ, Reynolds R. Sequence analysis and characterization of stutter products at the tetranucleotide repeat locus vWA. *Nucleic Acids Res.* 1996;24(14):2807–12.
  49. Hauge XY, Litt M. A study of the origin of “shadow bands” seen when typing dinucleotide repeat polymorphisms by the PCR. *Hum Mol Genet.* 1993;2(4):411–5.
  50. Hosseinzadeh-Colagar A, Haghghatnia MJ, Amiri Z, Mohadjerani M, Tafrihi M. Microsatellite (SSR) amplification by PCR usually led to polymorphic bands: Evidence which shows replication slippage occurs in extend or nascent DNA strands. *Mol Biol Res Commun [Internet].* 2016;5(3):167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097170><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5219911>
  51. Mittal B, Chaturvedi P, Tulsyan S. Restriction Fragment Length Polymorphism. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition [Internet].* Elsevier Inc.; 2013. p. 190–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01314-0>
  52. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Kusta.
  53. Sari LPVC, Darmada IGK. Prevalensi dan Karakteristik Penderita Reaksi

- Kusta Tipe 1 di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Periode Januari - Desember 2014. *E-Jurnal Med [Internet]*. 2018;7(11):1–5. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/44088>
54. Noratikasari PD, Ariyanto Y, Ririanty M. Peran Kelompok Perawatan Diri (KPD) dalam Upaya Mencegah Peningkatan Kecacatan pada Penderita Kusta. *J Promosi Kesehat Indones*. 2020;15(1):22.
  55. McElhaney JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol*. 2009;21(4):418–24.
  56. Oliveira JS de S, Reis ALM dos, Margalho LP, Lopes GL, Silva AR da, Moraes NS de, 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.
  57. Narang T, Kumar B. Leprosy in children. *Indian J Pediatr Dermatology*. 2019;20(1):12–24.
  58. Mistry N, Kuruwa S, Pandya S, Minda R, Shetty V. Review Article: Review Article. *Pediatr Oncall J*. 2016;13(4):83–92.
  59. Mateos MAM. Are Children Miniature Adults? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999;27(2):37–9.
  60. Liu YY, Yu MW, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1492–9.
  61. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Sex hormones and gender differences in immune responses-full issue. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. 2019.
  62. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–38.
  63. Jirra C. the Prevalence of Leprosy Among Different Ethnic. 1991;5(2):5–7.
  64. 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.
  65. Boggild AK, Correia JD, Keystone JS, Kain KC. Leprosy in Toronto: An analysis of 184 imported cases. *Cmaj*. 2004;170(1):55–9.

66. Setyawati D, Yuliarni. Pelapisan Sosial Masyarakat Melayu-Jawa Pada Masa Kesultanan Palembang Abad 19. *Heuristik J Pendidik Sej.* 2021;1(2):107–18.
67. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2018;1:106.
68. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. 2020. 160-167 p.
69. Gonçalves FG, Belone ADF, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–10.
70. Vázquez-Villamar M, Palafox-Sánchez CA, Hernández-Bello J, Muñoz-Valle JF, Valle Y, Cruz A, et al. Frequency distribution of interleukin-10 haplotypes (-1082 A>G, -819 C>T, and -592 C>A) in a Mexican population. *Genet Mol Res.* 2016;15(4).
71. Eskdale J, Keijsers V, Huizinga T, Gallagher G. Microsatellite alleles and single nucleotide polymorphisms (SNP) combine to form four major haplotype families at the human interleukin-10 (IL-10) locus. *Genes Immun.* 1999;1(2):151–5.
72. Bongiorno S, Tilesi F, Bicorgna S, Iacoponi F, Willems D, Gargani M, et al. Promoter polymorphisms in genes involved in porcine myogenesis influence their transcriptional activity. *BMC Genet.* 2014;15(1):1–8.
73. National Institutes of Health. Understanding Human Genetic Variation [Internet]. NIH Curriculum Supplement Series; 2007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20363/>