

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -2763 C/A
PROMOTER GEN IL-10 PADA PENDERITA KUSTA
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**



OLEH

Illyas Sobri

NIM. 04011281722101

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

SKRIPSI

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -2763 C/A
PROMOTER GEN IL-10 PADA PENDERITA KUSTA
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran pada Universitas Sriwijaya**



OLEH

Illyas Sobri

NIM. 04011281722101

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

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -2763 C/A PROMOTER GEN IL-10
PADA PENDERITA KUSTA DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
Illyas Sobri
04011281722101

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, Februari 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


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


.....

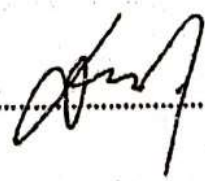
Pembimbing II
dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd
NIP. 198802192010122001


.....

Penguji I
dr. Phey Liana, Sp.P.K.
NIP. 198108032006042001


.....

Penguji II
dr. Dwi Handayani, M.Kes
NIP. 198110042009122001


.....

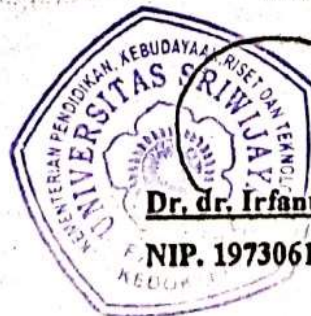
Mengetahui,


**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I




Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked
NIP. 197306131999031001

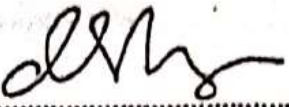

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul "Identifikasi Polimorfisme -2763 C/A Promoter Gen IL-10 Pada Penderita Kusta Di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Februari 2022.

Palembang, Februari 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi


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


.....


Pembimbing II
dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd
NIP. 198802192010122001

.....

Penguji I
dr. Phey Liana, Sp.P.K.
NIP. 198108032006042001

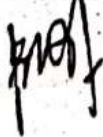

.....

Penguji II
dr. Dwi Handayani, M.Kes
NIP. 198110042009122001


.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

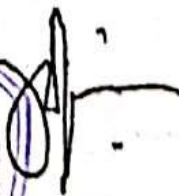


dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked
NIP. 197306131999031001



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, Februari 2022
Yang membuat pernyataan



(Ihyas Sobri)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004

Pembimbing II



dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd
NIP. 198802192010122001

HALAMAN PERNYATAAN INGERITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Illyas Sobri

NIM : 04011281722101

Judul : Identifikasi Polimorfisme -2763 C/A Promoter Gen II-10 pada Penderita Kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi 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, Februari 2022

Illyas Sobri

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF POLYMORPHISM -2763 C/A IL-10 GENE PROMOTER IN LEPROSY PATIENTS IN HOSPITAL DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Illyas Sobri, February 8th, 2022)

Sriwijaya University School of Medicine

Background: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Transmission of leprosy occurs through direct contact with sufferers. Leprosy is an immunologic disease, where the pathogenesis of the disease is determined by the condition of the body's immune system. IL-10 has a pathological impact on leprosy. Polymorphisms in the IL-10 gene promoter affect the amount of IL-10 secretion in the body. The amount of IL-10 secretion will affect the susceptibility and severity of leprosy in an individual. The purpose of this study was to identify the -2763 point polymorphism of the IL-10 gene promoter in leprosy patients at dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This research is a descriptive observational study with a cross-sectional design. Identification of polymorphisms was carried out on DNA extracts of leprosy patients using the PCR-RFLP method. This study only observed and presented the results of the observation of the -2763 point polymorphism of the IL-10 gene promoter.

Results: Of the 48 samples of leprosy patients identified, the majority were aged <50 years (72.91%), male (66.7%), with multibacillary leprosy (91.7%), and the majority belonged to the ethnic group. Malay-South Sumatra (52.2%). From 48 samples of leprosy patients, the frequency of the genotype CC was 60.4%, AC was 39.6%, and there was no genotype AA. The frequency of the C allele was found as much as 80.2% and the A allele as much as 19.8%.

Conclusion: The majority of leprosy patients at dr. Mohammad Hoesin Hospital for the period January–February 2019 had wild-type (CC) genotypes.

Keywords: Leprosy, polymorphism, IL-10, point -2763

RINGKASAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME -2763 C/A PROMOTER GEN IL-10 PADA PENDERITA KUSTA DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 8 Februari 2022

Ilyas Sobri; Dibimbing oleh dr. Desi Oktariana, M. Biomed dan dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Xix + 62 halaman, 16 tabel, 18 gambar, 8 lampiran

RINGKASAN

Kusta merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Transmisi kusta terjadi melalui kontak langsung dengan penderita. Penyakit kusta termasuk kedalam jenis penyakit imunologik, dimana patogenesis penyakit ditentukan oleh kondisi sistem imun tubuh. IL-10 memiliki dampak secara patogenesis pada penyakit kusta. Polimorfisme pada promotor gen IL-10 memengaruhi jumlah sekresi IL-10 dalam tubuh. Jumlah sekresi IL-10 akan memengaruhi kerentanan dan tingkat keparahan penyakit kusta pada seorang individu. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi polimorfisme titik -2763 promotor gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain potong lintang. Identifikasi polimorfisme dilakukan pada ekstrak DNA pasien penderita kusta dengan metode PCR-RFLP. Penelitian ini hanya mengamati dan memaparkan hasil dari pengamatan terhadap polimorfisme titik -2763 promotor gen IL-10.

Penelitian ini mendapat hasil dari 48 sampel pasien kusta yang diidentifikasi mayoritas berusia < 50 tahun (72,91%), berjenis kelamin laki-laki (66,7%), dengan jenis kusta multibasiler (91,7%), dan mayoritas termasuk kedalam kelompok etnik Melayu-Sumsel (52,2%). Dari 48 sampel pasien kusta yang diidentifikasi frekuensi genotipe CC sebanyak 60,4%, AC sebanyak 39,6%, dan

tidak ditemukan genotipe AA. Frekuensi alel C ditemukan sebanyak 80,2% dan alel A sebanyak 19,8%.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan mayoritas pasien penderita kusta di RS dr Mohammad Hoesin periode Januari–Februari 2019 memiliki genotipe *wild-type* (CC).

Kata Kunci: Kusta, polimorfisme, IL-10, titik -2763

SUMMARY

IDENTIFICATION OF POLYMORPHISM -2763 C/A IL-10 GENE PROMOTER IN LEPROSY PATIENTS IN HOSPITAL DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Writing in the form of Thesis, February 8th, 2022

Ilyas Sobri; Supervised by dr. Desi Oktariana, M. Biomed and dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

Xix + 62 pages, 16 tables, 18 pictures, 8 attachments

SUMMARY

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Transmission of leprosy occurs through direct contact with sufferers. Leprosy is an immunologic disease, where the pathogenesis of the disease is determined by the condition of the body's immune system. IL-10 has a pathological impact on leprosy. Polymorphisms in the IL-10 gene promoter affect the amount of IL-10 secretion in the body. The amount of IL-10 secretion will affect the susceptibility and severity of leprosy in an individual. The purpose of this study was to identify the -2763 point polymorphism of the IL-10 gene promoter in leprosy patients at dr. Mohammad Hoesin Palembang.

This study is a descriptive observational study with a cross-sectional design. Identification of polymorphisms was carried out on DNA extracts of leprosy patients using the PCR-RFLP method. This study only observed and presented the results of the observation of the -2763 point polymorphism of the IL-10 gene promoter.

This study obtained results from 48 samples of leprosy patients identified the majority aged <50 years (72.91%), male (66.7%), with multibacillary leprosy (91.7%), and the majority belonging to the the Malay-South Sumatran ethnic group (52.2%). From 48 samples of leprosy patients, the frequency of the genotype CC was 60.4%, AC was 39.6%, and there was no genotype AA. The frequency of the C allele was found as much as 80.2% and the A allele as much as 19.8%.

Based on the results of the study, it can be concluded that the majority of leprosy patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital for the period January–February 2019 had a wild-type (CC) genotype.

Keywords: Leprosy, polymorphism, IL-10, point -2763

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT. atas rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme -2763 C/A Promoter Gen IL-10 pada Penderita Kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang” yang merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Universitas Sriwijaya.

Ucapan terima kasih setulus-tulusnya kepada dr. Desi Oktariana, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan dr. Eka Febri Zullisettiana, M.Bmd selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, masukan dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini. Kepada dr. Phey Liana, Sp.P.K. selaku penguji I dan dr. Dwi Handayani, M.Kes selaku penguji II yang telah memberikan saran dan masukan terhadap skripsi ini saya ucapkan terima kasih. Terima kasih kepada orang tua dan saudara saya yang telah memberikan dukungan penuh serta semangat dalam menyelesaikan skripsi ini. Kepada seluruh staf pengajar Fakultas Universitas Sriwijaya yang telah mendidik serta memberikan ilmu pengetahuan dan keterampilan selama saya mengikuti pendidikan Sarjana Kedokteran, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang dan dapat memberikan manfaat bagi pembaca sekalian.

Palembang, Februari 2022



Illyas Sobri

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ilyas Sobri
NIM : 04011281722101
Judul : Identifikasi Polimorfisme -2763 C/A Promoter Gen Il-10 pada
Penderita Kusta di Rumah Sakit 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, Februari 2022



Ilyas Sobri

NIM. 04011281722101

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	x
KATA PENGANTAR	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kusta.....	6
2.1.1.1 Definisi	6

2.1.1.2 Epidemiologi	6
2.1.1.3 Etiologi	7
2.1.1.4 Faktor Risiko dan Transmisi	8
2.1.1.5 Klasifikasi.....	9
2.1.1.6 Manifestasi Kinis.....	11
2.1.1.7 Imunopatogenesis.....	14
2.1.2 Ekspresi Gen.....	15
2.1.3 Mutasi dan Polimorfisme	18
2.1.3.1 Mutasi	18
2.1.3.2 Polimorfisme	21
2.1.3.3 Peran Ras dan Etnik terhadap Genetik	21
2.1.4 Interleukin-10	22
2.1.5 Peran Polimorfisme terhadap Kusta	23
2.2 Kerangka Teori.....	26
2.3 Kerangka Konsep	27

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian	28
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	28
3.3 Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1 Populasi	28
3.3.2 Sampel	28
3.3.2.1 Besar Sampel.....	29
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel	29
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
3.3.3.1 Kriteria Inklusi	29
3.3.3.2 Kriteria Eksklusi	29
3.4 Variabel Penelitian	29
3.5 Definisi Operasional.....	30
3.6 Cara Kerja/Pengumpulan Data	32
3.6.1 Alat dan Bahan	32

3.6.2	Prosedur Kerja	32
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	35
3.8	Kerangka Operasional	36
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1	Hasil Penelitian.....	37
4.1.1	Karakteristik Dasar.....	38
4.1.2	Hasil <i>Nested</i> PCR dan RFLP	39
4.1.2.1	<i>Nested</i> PCR	39
4.1.2.2	RFLP	44
4.1.3	Distribusi Genotipe.....	47
4.1.4	Distribusi Alel	48
4.1.5	Distribusi Karakteristik Dasar berdasarkan Genotipe	48
4.1.6	Distribusi Karakteristik Dasar berdasarkan Alel.....	49
4.2	Pembahasan	51
4.2.1	Karakteristik dasar.....	51
4.2.1.1	Usia pada Penyakit Kusta	51
4.2.1.2	Jenis Kelamin pada Penyakit Kusta.....	51
4.2.1.3	Klasifikasi Penyakit Kusta	52
4.2.1.4	Kelompok Etnik pada Penyakit Kusta	52
4.2.2	Distribusi Genotipe.....	53
4.2.3	Distribusi Alel	54
4.3	Keterbatasan Penelitian	55
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1	Kesimpulan.....	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		L-1

DAFTAR TABEL

No	Tabel	Halaman
2.1.	Jumlah laporan kasus baru kusta di seluruh dunia tahun 2013-2017	6
2.2.	Klasifikasi Ridley & Jopling	10
2.3.	Kriteria Klinis Subdivisi Kusta <i>Borderline</i>	11
2.4.	Penyebab mutasi titik.....	19
2.5.	Mutasi pada kromosom.....	20
2.6.	Efek mutasi pada protein	20
3.1.	Definisi operasional	30
3.2.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10 titik -2849	34
4.1.	Karakteristik Dasar Sampel Pasien Kusta RSMH periode Januari–Februari 2019	38
4.2.	Protokol PCR Menggunakan Metode Nested	40
4.3.	Campuran PCR Metode Nested.....	40
4.4.	Komposisi Campuran RFLP Metode Nested	44
4.5.	Distribusi genotipe pada titik -2763 promoter gen IL-10.....	47
4.6.	Distribusi alel pada titik -2763 promoter gen IL-10.....	48
4.7.	Distribusi Pasien Kusta berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Klasifikasi, dan Kelompok Etnik berdasarkan Genotipe	49
4.8.	Distribusi Pasien Kusta berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Klasifikasi, dan Kelompok Etnik berdasarkan Alel.....	50

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	9
3.	Lesi kulit pada kusta kutub tuberculoid atau PB	12
4.	Lesi kulit kering dan lesi <i>ichthyosiform</i> pada pasien kusta kutub lepromatosa atau MB	13
5.	Lesi kulit pada kusta <i>intermediate group</i>	14
6.	Spektrum kusta dan sitokin yang bekerja	15
7.	<i>Central dogma</i> sel eukariot.....	16
8.	Proses Transkripsi dan Translasi	18
9.	Peranan gen pada penyakit kusta.....	24
10.	Kondisi PCR untuk amplifikasi gen IL-10	34
11.	Hasil visualisasi optimasi PCR reaksi primer.....	41
12.	Hasil visualisasi optimasi PCR reaksi sekunde	42
13.	Hasil Nested Sampel S1-S29.....	43
14.	Hasil Nested sampel S30-S50.....	43
15.	Hasil optimasi RFLP metode Nested.....	45
16.	Hasil RFLP metode Nested S1-S28.....	46
17.	Hasil RFLP metode Nested S29-S47.....	46
18.	Hasil RFLP metode Nested S48-S50.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

No	Lampiran	Halaman
1.	Data penelitian.....	L-1
2.	Hasil Pengolahan Data SPSS.....	L-3
3.	Sertifikat Etik.....	L-6
4.	Surat Izin Penelitian.....	L-7
5.	Surat Selesai Penelitian.....	L-8
6.	Surat Persetujuan Revisi Skripsi.....	L-9
7.	Surat Persetujuan Skripsi.....	L-10
8.	Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah.....	L-11

DAFTAR SINGKATAN

BB	: <i>Borderline Borderline</i>
BL	: <i>Borderline Lepromatose</i>
BT	: <i>Borderline Tuberculoid</i>
F	: <i>forward</i>
R	: <i>reverse</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>
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>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
LPS	: <i>lipopolisakarida</i>
TLR-1	: <i>Toll Like Receptor 1</i>
MBL2	: <i>Mannose Binding Lectin 2</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kusta merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Transmisi kusta terjadi melalui kontak langsung dengan penderita, utamanya melalui inhalasi droplet sekret nasal dan dapat juga melalui erosi kulit namun tidak sering terjadi. Penyakit ini utamanya menyerang saraf perifer, kulit, hingga organ-organ tubuh lainnya.^{11,20} Gambaran klinis dari penyakit kusta ditandai dengan adanya lesi yang mati rasa, kerusakan saraf tepi, dan adanya bakteri basil tahan asam.³¹ Penyakit kusta dapat menyebabkan disabilitas yang dapat mengganggu kegiatan sehari-hari pada penderitanya. Sebagian besar masyarakat mengetahui kusta sebagai penyakit menular sehingga menimbulkan stigma yang menyebabkan diskriminasi dan penolakan terhadap penderita penyakit kusta.^{11,16}

Sejak diperkenalkannya *multidrug therapy* (MDT) pada awal tahun 1980 oleh WHO, prevalensi penyakit kusta menurun secara signifikan. Pada tahun 2011 ditemukan 219.075 kasus baru yang seluruh dunia dan 181.941 kasus baru pada tahun 2012 dengan angka kejadian kasus kusta 0,34 per 10.000 individu secara global.²⁰ Data epidemiologi WHO pada tahun 2018 menunjukkan bahwa Indonesia adalah negara ketiga dengan temuan kasus kusta baru paling banyak di dunia setelah India dan Brazil. Pada tahun 2018 terjadi peningkatan penemuan kasus baru sebanyak 17.017 di Indonesia dari tahun 2017 yang tercatat ditemukan 15.910 kasus baru.⁴⁵ Angka kejadian kasus kusta di Indonesia pada tahun 2017 tercatat 0,70 per 10.000 penduduk.¹⁹

Penyakit kusta dipengaruhi beberapa faktor penyebab seperti patogenesis bakteri, cara penularan, keadaan sosial ekonomi dan lingkungan, varian genetik yang berhubungan dengan kerentanan dan imunitas individu. Imunitas individu memiliki pengaruh besar terhadap perkembangan penyakit kusta sehingga penyakit ini termasuk ke dalam kategori penyakit imunologik.⁴⁴ Pada tahun 1982,

WHO mengklasifikasikan kusta menjadi *multibacilar* (MB) dan *paucibacilar* (PB) berdasarkan indeks bakteri pemeriksaan hapusan kulit.⁴³

Jenis manifestasi klinis kusta sangat bergantung pada respon imun tubuh. Kusta PB terjadi ketika respon imun tubuh yang dipanggil adalah Th1. Th1 akan mengaktivasi respon imun seluler melalui sitokin IFN- γ dan IL-2 berupa makrofag. Respon imun seluler kemudian akan membentuk granuloma yang membatasi penyebaran *M. leprae* secara efektif. Kusta MB terjadi ketika respon imun yang dipanggil merupakan Th2 yang akan mengaktivasi respon imun humoral melalui IL-4 dan IL-10. Kemudian respon imun humoral akan menstimulasi pembentukan antibodi.^{20,24}

Polimorfisme adalah variasi sekuens DNA antar individu, grup, atau populasi.¹⁴ *Single nucleotide polymorphism* (SNP) merupakan polimorfisme pada satu titik genom.²⁸ Perubahan satu titik ini dapat menjadi faktor predisposisi kerentanan terhadap suatu penyakit. Polimorfisme yang terjadi pada promotor biasanya terjadi pada tahap transkripsi sehingga memengaruhi jumlah gen yang diekspresi.¹³

IL-10 dikode oleh kromosom 1 lokus 1q32.²⁴ IL-10 adalah sitokin yang dihasilkan akibat aktivasi respon imun. IL-10 dihasilkan utamanya oleh monosit, makrofag, dan sel T. IL-10 berperan utamanya sebagai sitokin antiinflamasi yang akan menghambat mediator pro-inflamasi sehingga menurunkan kerja respon imun. Sebagai sitokin antiinflamasi IL-10 berperan menekan seluruh tugas monosit dan makrofag sebagai respon imun seluler, namun meningkatkan inhibisi dan fungsi fagosit.³⁶

Promoter IL-10 terletak dibanyak titik pada lokus 1q32. Tiap titiknya mensintesis jumlah IL-10 yang berbeda-beda. Promoter-IL10 mengatur jumlah sekresi IL-10 yang dihasilkan.²⁷ Penelitian tentang promotor IL-10 diperluas untuk mengetahui kaitan antara faktor genetik dengan kerentanan individu terhadap penyakit kusta.³⁰ Beberapa titik diduga memiliki pengaruh terhadap sekresi IL-10 seperti, titik -3575 T>A, -2849 G>A, -2763, C>A, -1082 G>A and -592 C>A.¹

Penelitian di Brazil menunjukkan bahwa polimorfisme promoter gen IL-10 dengan *haplotype* pada titik -2763C/-2849G/-3575A/ meningkatkan resistensi terhadap kusta, sedangkan *halotype* -2763C/-2849A/-3575T menunjukkan kerentanan terhadap kusta.²⁵ Penelitian di India menunjukan *haplotype* IL-10 -592C /-819C/-1082A/-2763C/-2849G/-3575T meningkatkan kerentanan dan keparahan penyakit kusta.²¹ Genotipe titik -2763 terdiri dari alel A dan C. Genotipe CC merupakan wild-type.^{25,30} Tiap alel pada titik -2763 memiliki susunan *bands* masing-masing. Untuk alel A tersusun oleh bands 193 bp dan 8 bp, sedangkan alel C tersusun oleh bands 114 bp, 71 bp, dan 8 bp. Susunan bands ini digunakan untuk mengidentifikasi jenis alel dan genotipe pada titik -2763.²⁶

Penelitian epidemiologi dibutuhkan untuk menjawab rangkaian *haplotype* yang memengaruhi kerentanan dan tingkat keparahan penyakit kusta. Alasan penelitian ini dilakukan karena data distribusi alel dan genotipe titik -2763 promoter gen IL-10 belum ada di Indonesia. Sedangkan, penelitian pada titik lain seperti titik -819 dan -1082 sudah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan melengkapi data distribusi alel dan genotipe titik 2763 promoter gen IL-10 dengan harapan data yang didapatkan bisa membantu penelitian yang berkaitan dengan rangkaian *haplotype* yang memengaruhi kerentanan dan tingkat keparahan penyakit kusta di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

Bagaimana pola distribusi polimorfisme -2763 C/A promoter gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengidentifikasi polimorfisme -2763 C/A promoter gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, klasifikasi kusta, dan etnik) penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi genotipe -2763 C/A promoter gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi distribusi alel -2763 C/A promoter gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya .
2. Memberikan informasi teoritis mengenai distribusi genotipe dan alel gen IL-10 pada penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi data pola distribusi polimorfisme pada promoter gen IL-10 yang telah ada.
2. Memberikan informasi bagi klinisi mengenai polimorfisme -2763 promoter gen IL-10 sebagai faktor predisposisi genetik pada penderita kusta.

3. Memberikan informasi mengenai karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, etnik) penderita kusta di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Dapat menjadi salah satu opsi skrining untuk mengetahui kerentanan pasien ataupun narakontak terhadap penyakit kusta jika penelitian terbukti.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2020 Jun 30];10(9):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26340474/>
2. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Mosseveld P, Faber WR, Klatser PR, et al. Risk factors for developing leprosy - A population-based cohort study in Indonesia. *Leprosy Review* [Internet]. 2006;77(1):48–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16715690/>
3. Batai K, Kittles RA. Race, Genetic Ancestry, and Health. *Race and Social Problems* [Internet]. 2013 Jun 18;5(2):81–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12552-013-9094-x>
4. Blok DJ, De Vlas SJ, Richardus JH. Global elimination of leprosy by 2020: are we on track? *Parasites and Vectors* [Internet]. 2015;8(548):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-1143-4>
5. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, et al. The Importance of Race and Ethnic Background in Biomedical Research and Clinical Practice. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Mar 20;348(12):1170–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMs025007>
6. 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. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016;91(1):28–33.
7. 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. *Genetics and Molecular Research* [Internet]. 2013;12(3):2876–85. Available from: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2013/vol12->

3/pdf/gmr2360.pdf

8. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2008 May 1;180(9):5771–7. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.180.9.5771>
9. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* [Internet]. 2013 Sep;104(7):554–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578219013001431>
10. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009 Jul 1;13(4):493–8.
11. Gelber RH. Leprosy. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2012. p. 1359–66.
12. Gruenheid S, Gros P. Genetic susceptibility to intracellular infections: Nrampl, macrophage function and divalent cations transport. *Current Opinion in Microbiology* [Internet]. 2000 Feb 1;3(1):43–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527499000491>
13. Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith K, Bowen T, Buckland PR, et al. Functional analysis of human promoter polymorphisms. *Human Molecular Genetics*. 2003;12(18):2249–54.
14. Ismail S, Essawi M. Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*. 2012;1(2):57–63.
15. De Jong BA, Westendorp RGJ, Eskdale J, Uitdehaag BMJ, Huizinga TWJ. Frequency of functional interleukin-10 promoter polymorphism is different between relapse-onset and primary progressive multiple sclerosis. *Human Immunology*. 2002;63(4):281–5.
16. Kamal M, Martini S. Kurangnya konseling dan penemuan kasus secara

- pasif mempengaruhi kejadian kecacatan kusta tingkat II di Kabupaten Sampang. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2015;3(3):290–303.
17. Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Online. Ras [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://kbbi.web.id/ras-2>
 18. Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Online. Etnik [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://kbbi.web.id/etnik>
 19. Kemenkes RI. Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. *InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. 2018;1–11.
 20. Lastória JC, de Abreu MAMM. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2014 Apr;89(2):205–18. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000200205&lng=en&tlng=en
 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. *Human Genetics* [Internet]. 2005 Nov 15;118(2):295–300. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00439-005-0042-8>
 22. Martelli CMT, Maroja M de F, Pardillo F, Stefani MMA, Villahermosa L, Scollard DM, et al. Risk Factors for Leprosy Reactions in Three Endemic Countries. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2015 Jan 7;92(1):108–14. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.13-0221>
 23. Mazini PS, Alves HV, Reis PG, Lopes AP, Sell AM, Santos-Rosa M, et al. Gene association with leprosy: A review of published data. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2016 Jan 12;6(JAN):1–17. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00658/abstract>
 24. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Hawn TR. Leprosy and the Human Genome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2010 Dec;74(4):589–620. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.00025-10>

25. 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 and Immunity* [Internet]. 2004 Nov;5(7):592–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306847/>
26. 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* [Internet]. 2003 Mar 5;54(12):896–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00251-003-0543-3>
27. 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 and Immunity* [Internet]. 2004 Jun 29;5(4):246–55. Available from: <http://www.nature.com/articles/6364073>
28. Nachman MW. Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans. *Trends in Genetics* [Internet]. 2001 Sep;17(9):481–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016895250102409X>
29. Pardillo FEF, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Apr 15;44(8):1096–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/512809>
30. 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 and Immunity* [Internet]. 2009 Mar 25;10(2):174–80. Available from: <http://www.nature.com/articles/gene200897>
31. Qoyyum Nabila A, Adila Nurainiwati S, Handaja D. Profil Penderita Penyakit Kusta Di Rumah Sakit Kusta Kediri Periode Januari 2010 Sampai Desember 2010. *Saintika Medika* [Internet]. 2017 Mar 20;8(2):70–7.

- Available from:
<http://ejournal.umm.ac.id/index.php/sainmed/article/view/4106>
32. Ramos JM, Martínez-Martín M, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gutiérrez F. 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*. 2012;11(1):1–7.
 33. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age Is an Important Risk Factor for Onset and Sequelae of Reversal Reactions in Vietnamese Patients with Leprosy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Jan;44(1):33–40. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/509923>
 34. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Medecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. 2015 Sep;45(9):383–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X1500181X>
 35. Ridley DS, Jopling WH. A Classification of Leprosy for Research Purposes. *Leprosy review* [Internet]. 1962;33(2):119–28. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0305-7518.19620014>
 36. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine and Growth Factor Reviews* [Internet]. 2010 Oct;21(5):331–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610110000651>
 37. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month* [Internet]. 2020;66(7):1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011502919301403>
 38. Serra MAADO, Santos C da S, Lima Neto PM, Oliveira KGZ, Oliveira FJF De, Gordon ASDA, et al. Factors Associated with Multibacillary Leprosy in a Priority Region for Disease Control in Northeastern Brazil: A Retrospective Observational Study. *Journal of Tropical Medicine* [Internet]. 2019 Feb 18;2019(article ID 5738924):1–7. Available from:

- <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2019/5738924/>
39. 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 Neglected Tropical Diseases*. 2019;13(9):1–12.
 40. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky P V, Reece JB. *Campbell Biology*. 11th ed. New York: Pearson; 2017. 335–360 p.
 41. Vieira MCA, Nery JS, Paixão ES, Freitas de Andrade KV, Oliveira Penna G, Teixeira MG. Leprosy in children under 15 years of age in Brazil: A systematic review of the literature. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(10):1–13.
 42. WHO. Global leprosy update 2013, *Weekly epidemiological record*. *Weekly epidemiological record*. 2014;89(36):389–400.
 43. WHO. *Who Expert Committee on Leprosy*. Vol. 768, World Health Organization - Technical Report Series. 2012.
 44. Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES, Menaldi SL. Kusta. In: Menaldi S., editor. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2019. p. 87–102.
 45. World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy [Internet]. Vol. 94, *Weekly Epidemiological Record*. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf>
 46. Yang HC, Lin CH, Hung SI, Fann CSJ. A comparison of individual genotyping and pooled DNA analysis for polymorphism validation prior to large-scale genetic studies. *Annals of Human Genetics* [Internet]. 2006 Jun 28;70(3):350–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8817.2005.00232.x>