

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

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

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

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

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

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

Abstrak

Pendahuluan: Kusta masih merupakan masalah penting di Indonesia karena jumlah kasus yang terus bertambah dan belum tereliminasi hingga saat ini. Salah satu sitokin yang berperan dalam kusta adalah interleukin-10 (IL-10), yang memiliki efek dominan anti-inflamasi dan mempengaruhi imunopatogenesis kusta. Faktor genetik, termasuk polimorfisme promotor gen IL-10, mempengaruhi jumlah IL-10 yang dihasilkan dan juga berkontribusi pada risiko terjadinya kusta. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memperoleh informasi tentang peran polimorfisme promotor gen IL-10 dalam kusta.

Metode: Dalam penulisan ini, digunakan metode tinjauan sistematis yang bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan membahas secara mendalam karya-karya yang telah dipublikasikan melalui jurnal nasional dan internasional seperti Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, dan Wiley. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan pencarian terhadap database tersebut menggunakan kata kunci yang relevan dengan topik penelitian. Setelah itu, dilakukan seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Artikel yang memenuhi kriteria tersebut kemudian dievaluasi secara kualitas untuk memastikan keakuratan dan keandalan informasi yang disajikan. Akhirnya, hasil tinjauan sistematis ini digunakan untuk memperoleh informasi yang akurat dan terkini tentang peran polimorfisme promotor gen IL-10 dalam kusta.

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

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

Kata kunci: Interleukin-10, Kusta, Polimorfisme

Korespondensi: Irsan Saleh

E-mail: dr.irsansaleh@fk.unsri.ac.id

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

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

*Biomedical Science Department, Clinical Pathology Department, Medical Faculty, Universitas Sriwijaya
**Biomedical Science Department, Pharmacology Department, Medical Faculty, Universitas Sriwijaya
***Biomedical Science Department, Histology Department, Medical Faculty, Universitas Sriwijaya
****Biomedical Science Department, Public Health and Community Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Sriwijaya

Abstract

Introduction: Leprosy remains a significant problem in Indonesia as the number of cases has not been eliminated until now. One of the cytokines that plays a role in the disease is interleukin-10 (IL-10), which has a dominant anti-inflammatory effect and influences the immunopathogenesis of leprosy. Genetic factors, including the IL-10 gene promoter polymorphism, affect the amount of IL-10 produced, thereby increasing the risk of leprosy. Therefore, the objective of this study is to gather information on the role of IL-10 gene promoter polymorphism in the development of leprosy.

Method: A systematic review method was used to identify, evaluate, and extensively discuss published works through national and international journals such as Google Scholar, Science Direct, Elsevier, EBSCO, Medline, PubMed, Proquest, and Wiley. The study was conducted by searching relevant keywords related to the research topic in these databases. Subsequently, article selection was performed based on predetermined inclusion and exclusion criteria. The selected articles were then evaluated for quality to ensure accuracy and reliability of the presented information. Finally, the results of this systematic review were used to obtain accurate and up-to-date information regarding the role of IL-10 gene promoter polymorphism in leprosy.

Results: This systematic review analyzed a total of 14 articles and revealed that results varied among study populations. However, there is consistent evidence to suggest that the IL-10 gene promoter polymorphism is associated with leprosy, which was found in the majority of the study populations.

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

Keywords: Interleukin-10, Leprosy, Polymorphism

Pendahuluan

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

Jumlah penderita kusta tergolong masih banyak di seluruh dunia. Pada tahun 2020, terdapat jumlah kasus baru sebanyak 127.558 di seluruh dunia.² Insiden tertinggi terdapat pada negara India, Brazil, dan Indonesia.³

Penyakit kusta tersebar di seluruh dunia terutama di daerah tropis dan subtropis, lebih sering mengenai laki-laki daripada perempuan, serta dapat menyerang semua usia, dengan frekuensi tertinggi terdapat pada kelompok usia antara 30-50 tahun.⁴

Dahulu, satu-satunya faktor yang dianggap menyebabkan timbulnya penyakit kusta adalah sumber penularan. Pendapat ini tidak sepenuhnya benar karena pada beberapa individu, paparan *M. leprae* tidak menyebabkan terjadinya kusta. Hal ini kemudian menyebabkan beberapa peneliti tertarik untuk mengkaji peranan respon imun dalam penyakit. Respon imun yang unik pada masing-masing individu merupakan hasil interaksi dari berbagai protein sitokin dalam tubuh. IL-10 dipercayai memainkan peran penting dalam

patogenesis penyakit kusta berdasarkan hasil penelitian beberapa peneliti.^{5,6}

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

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada satu titik spesifik situs nukleotida tertentu sehingga menyebabkan perbedaan urutan DNA yang terjadi pada $\geq 1\%$ populasi. Polimorfisme yang terjadi pada satu titik tidak serta-merta menyebabkan penyakit, namun dapat menjadi faktor risiko terjadinya suatu penyakit.⁸ Produksi interleukin-10 diatur oleh gen yang mengkode sitokin tersebut. Polimorfisme pada promotor gen interleukin-10 telah dikaitkan dengan ketahanan, respon imun, dan manifestasi klinis kusta.⁹ Mutasi pada gen yang terkait dengan interleukin-10 dapat mempengaruhi atau bahkan menyebabkan perubahan pada ekspresi interleukin-10 yang dihasilkan.¹⁰ Polimorfisme pada promotor gen ini diduga dapat menyebabkan perubahan pada jumlah interleukin-10 yang diproduksi, yang kemudian mempengaruhi proses eliminasi bakteri dalam perkembangan penyakit kusta pada individu.¹¹

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

Dengan berbagai macam bukti tersebut, perlu dibuat suatu kesimpulan dan pembahasan yang sistematis. Sehingga, didapatkan suatu tinjauan yang mendalam mengenai hubungan faktor risiko genetik, dalam hal ini hubungan antara polimorfisme gen interleukin-10 terhadap penyakit kusta pada berbagai macam populasi.

Metode

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

Penulis menggunakan beberapa kriteria untuk mempermudah proses seleksi rujukan yang relevan dalam tinjauan sistematik ini. Kriteria tersebut terdiri dari: (1) Artikel jurnal yang memiliki kata kunci dan topik yang sesuai dengan tema dan judul tinjauan sistematik akan dipertimbangkan sebagai rujukan; (2) Rujukan yang dapat diakses secara *fulltext* dalam format pdf dan merupakan hasil publikasi dalam buku dan artikel jurnal terbitan tahun 2002-2022 yang tergolong *scholarly* atau *peer-reviewed journals*. Meskipun begitu, beberapa artikel di bawah tahun 2002 tetap dipertimbangkan apabila dianggap penting dan tidak ada artikel lain yang membahas topik tersebut pada periode yang ditetapkan; (3) Buku dan artikel jurnal yang dipilih harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris; (4) Jenis rujukan artikel yang akan dipilih harus berupa artikel asli (*original article*) dengan kata kunci dan topik yang sesuai dengan tema dan judul tinjauan sistematik; (5) Rujukan artikel yang dipilih harus merupakan hasil penelitian dengan desain *case-control* yang terbatas pada subjek manusia, dengan subjek kasus merupakan penderita kusta dan subjek kontrol merupakan individu yang sehat; (6) Sebagai kriteria eksklusi, jenis rujukan artikel berupa laporan kasus (*case report*) tidak akan dimasukkan dalam tinjauan sistematik ini.

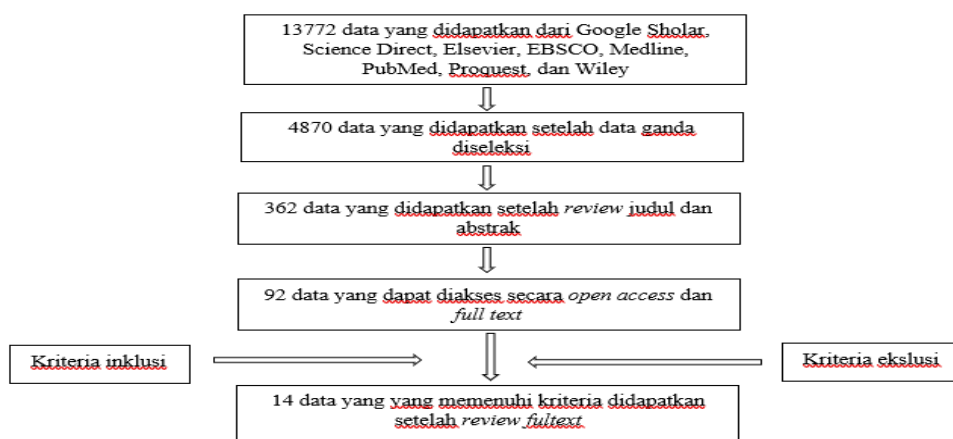
Hasil

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

Pereira, dkk. (2009), dan Alvarado-Arnez, dkk. (2015) pada populasi Brazil; serta oleh Cardona-Castro, dkk. (2012) pada populasi Kolombia. Beberapa studi tersebut menyatakan bahwa polimorfisme promotor gen interleukin-10 dapat meningkatkan risiko kusta (Santos, dkk., 2002; Moraes, dkk., 2004; Pereira, dkk., 2009; Alvarado-Arnez, dkk., 2015; Cardona-Castro, dkk., 2012). Namun, penelitian oleh Malhotra, dkk. (2005) pada populasi India menyatakan bahwa polimorfisme promotor gen interleukin-10 yang membentuk pola haplotipe tertentu bersama dengan polimorfisme di titik lainnya, berhubungan dengan penurunan risiko kejadian penyakit kusta. Di sisi lain, Franceschi, dkk. (2009) dan

Tabel 1. Hasil Pencarian Berdasarkan Kata Kunci

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



Gambar 1. Diagram Alur untuk Seleksi Data

jauan sistematis ini.

Berbagai penelitian telah dilakukan terkait hubungan promotor gen interleukin-10 pada penderita kusta di berbagai populasi oleh Santos, dkk. (2002), Moraes, dkk. (2004),

Garcia, dkk. (2013) pada populasi Brazil, Fitness, dkk. (2004) pada populasi Malawi, Felix, dkk. (2011) pada populasi Meksiko, dan Chen, dkk. (2013) pada populasi Cina melaporkan bahwa haplotipe 3575A/2849G/276

Tabel 2. Data Hasil Penelitian

Author (tahun)	Populasi	Desain penelitian	Jumlah sampel	Titik polimorfisme	P value
Cardona-Castro <i>et al.</i> (2012) ⁹	Columbia	Case control	100 kasus	-1082	0.39
			100 kontrol	-819	0.0005
				-592	0.0005
Chen <i>et al.</i> (2013) ¹⁶	China	Case control	193 kasus	-1082	0.042
			189 kontrol	-819	0.5476
				-592	0.5476
Fitness <i>et al.</i> (2004) ²¹	Malawi	Case control	191 kasus	-1082	0.96
			349 kontrol	-819	0.23
				-592	0.13
Malhotra <i>et al.</i> (2005) ¹⁷	India	Case control	282 kasus	-1082	0.26
			266 kontrol	-819	0.0002
				-592	0.0004
Tarique <i>et al.</i> (2015) ²²	India	Case control	102 kasus	-1082	0.0001
			120 kontrol	-819	0.0002
Tarique <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	India	Case control	132 kasus	-1082	0.0006
			120 kontrol	-819	<0.0001
Pereira <i>et al.</i> (2009) ¹⁹	Brazil	Case control	321 kasus	-1082	
			372 kontrol	-819	0.05
Félix <i>et al.</i> (2012) ¹³	Meksiko	Case control	68 kasus	-819	0.52
			144 kontrol		
Santos <i>et al.</i> (2002) ¹²	Brazil	Case control	300 kasus	-819	0.04
			92 kontrol	-592	>0.05
Alvarado-Arnez <i>et al.</i> (2015) ¹⁰	Brazil	Case control	198 kasus	-819	0.97
			245 kontrol		
Oktariana <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	Indonesia	Case control	50 kasus	-819	0.230
			50 kontrol		
Moraes <i>et al.</i> (2004) ²⁰	Brazil	Case control	297 kasus		Studi haplotipe
			283 kontrol		
Franceschi <i>et al.</i> (2009) ¹⁸	Brazil	Case control	167 kasus		Studi haplotipe
			240 kontrol		
Garcia <i>et al.</i> (2013) ²³	Brazil	Case control	138 kasus		Studi haplotipe
			162 kontrol		

3A/1082G/819C/592C secara signifikan lebih tinggi pada penderita kusta, terutama tipe kusta pausibasiler (PB) (Franceschi, dkk., 2009; Garcia, dkk., 2013; Fitness, dkk., 2004; Felix, dkk., 2011; Chen, dkk., 2013), dibandingkan dengan kontrol.

Polimorfisme pada promotor gen IL-10 sering diamati terjadi pada 6 titik, yaitu titik -592, -819, -1082, -2763, -2849, dan -3575. Gabungan polimorfisme 6 titik tersebut dapat membentuk suatu pola, yang dinamakan dengan haplotipe. Haplotipe polimorfisme promotor gen IL-10 mempengaruhi *protein binding site* yang banyak terdapat di regio promotor sehingga dapat mengubah *binding affinity* dari *nuclear transcription factor*. Perubahan afinitas Sp dan STAT3 pada *transcription site* IL-10 memicu perubahan pada regulasi transkripsi sehingga mempengaruhi protein IL-10 yang diproduksi. Data mengenai penelitian

terkait polimorfisme promotor gen interleukin-10 dapat dilihat pada Tabel 2.

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

Tabel 3. Kesimpulan Hasil Penelitian Berbagai Populasi

Peneliti	Lokasi	Kesimpulan
Santos <i>et al.</i> (2002) ¹²	Rio de Janeiro, Brazil	Frekuensi genotipe 819TT lebih tinggi secara signifikan pada pasien kusta dibanding kontrol. Pada kelompok kasus, analisis distribusi frekuensi alel promotor gen interleukin-10 menunjukkan bahwa alel -819T secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien kusta jenis PB, yang mana terdapat respon imun-dimediasi sel yang kuat.
Moraes <i>et al.</i> (2004) ²⁰	Rio de Janeiro, Brazil	Haplotipe yang rentan adalah -3575T/-2849A/-2763C/-1082G/-819T, sementara haplotipe yang protektif adalah -3575A/-2849G/-2763C/-1082G/-819C. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menyimpulkan bahwa regio promotor interleukin-10 memiliki peran dalam mengendalikan kerentanan dan keparahan kusta dan hasilnya menunjukkan bahwa haplotipe -3575T/-2849A/-2763C/-1082G/-819T berhubungan dengan kejadian penyakit kusta.
Franceschi <i>et al.</i> (2009) ¹⁸	Parana, Brazil	Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kasus dan kontrol pada analisis genotipe polimorfisme promotor gen interleukin-10. Distribusi frekuensi yang lebih rendah dari haplotipe -1082G/-819C/-592C ditemukan pada pasien LL dibandingkan kontrol, namun hasil tersebut tidak signifikan setelah statistik diolah lebih lanjut.
Pereira <i>et al.</i> (2009) ¹⁹	Sao Paulo, Brazil	Alel -819T berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Haplotipe SNP promotor yang membawa alel -819T juga menunjukkan kerentanan terhadap kusta. Pembawa alel -819T menunjukkan produksi interleukin-10 <i>in vitro</i> yang lebih rendah dibandingkan dengan yang bukan pembawa. Penelitian ini menunjukkan bahwa produksi interleukin-10 yang rendah dapat menyebabkan respon kronik yang berhubungan dengan penyakit kusta.
Garcia <i>et al.</i> (2013) ²³	Para, Brazil	Dalam penelitian ini, haplotipe ACC/GCC dan ACC/ACC (A1082G, C819T, C592A) menunjukkan hasil protektif terhadap perkembangan penyakit kusta secara signifikan, dalam profil produksi interleukin-10 yang rendah dan sedang. Oleh karena itu, genotipe A1082G, C819T, C592A yang dibentuk oleh polimorfisme interleukin-10 sangat terkait dengan proteksi terhadap perkembangan penyakit kusta pada populasi Brazil Utara, khususnya genotipe ACC/GCC dan ACC/ACC.
Alvarado-Arnez <i>et al.</i> (2015) ¹⁰	Rio de Janeiro, Brazil	Pada populasi Brazil, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme titik -819 promotor gen interleukin-10 dengan kejadian penyakit kusta. Namun, setelah pengolahan data dilanjutkan pada tahap meta-analisis, didapatkan bahwa polimorfisme titik -819 dan -592 promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Alel -819T dan -592A berpengaruh secara signifikan terhadap kerentanan kusta dan dapat menjadi marker untuk kerentanan kusta.
Fitness <i>et al.</i> (2004) ²¹	Malawi	Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme titik -1082, -819, dan -592 dengan kejadian penyakit kusta.
Malhotra <i>et al.</i> (2005) ¹⁷	India	Haplotipe promotor gen interleukin-10 yang berhubungan dengan resistensi terhadap penyakit kusta adalah -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C. Disisi lain, haplotipe promotor gen interleukin-10 yang terkait dengan risiko berkembangnya penyakit kusta adalah -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819T/-592A. Hal ini berbanding terbalik pada populasi Brazil yang menyatakan bahwa haplotipe risiko rendah adalah -3575T/-2849A/-2763C.
Felix <i>et al.</i> (2011) ¹³	Meksiko	Tidak terdapat asosiasi polimorfisme C819T dengan kusta jenis lepromatosa pada populasi Meksiko.
Cardona-Castro <i>et al.</i> (2012) ⁹	Kolombia	Genotipe CC dan CT pada polimorfisme titik -819 memiliki asosiasi terhadap kejadian penyakit kusta. Haplotipe yang terkait dengan kusta, yaitu -1082A-819C-592C/-1082A-819C-592C, dilaporkan sebagai penghasil interleukin-10 yang rendah. Secara fungsional, produksi interleukin-10 yang rendah mungkin berdampak pada respon imun dan implikasi klinis. Haplotipe promotor gen interleukin-10 tambahan telah dilaporkan sebagai marker untuk kerentanan atau resistensi terhadap kusta dalam berbagai populasi. Hal ini menunjukkan keragaman perbedaan distribusi polimorfisme promotor gen interleukin-10 diantara banyak grup etnis, yang mengindikasikan pentingnya asosiasi penyakit dan gen.
Chen <i>et al.</i> (2013) ¹⁶	China	Polimorfisme titik -2763 dan -1082 promotor gen interleukin-10 berhubungan dengan kejadian penyakit kusta. Haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C berhubungan dengan kejadian kusta dan sub tipe PB di Barat Daya Cina.
Oktariana <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵	Sumatera Selatan, Indonesia	Polimorfisme titik -819 promotor gen interleukin-10 tidak berhubungan dengan kejadian penyakit kusta.
Tarique <i>et al.</i> , 2015 ²²	India	Terdapat hubungan yang kuat antara genotipe 819TT dan -1082GG dengan kejadian penyakit kusta. Polimorfisme ini tidak hanya menjadi faktor risiko berkembangnya kusta pada individu, tetapi juga menjadi faktor risiko berkembangnya tipe kusta menjadi bentuk lepromatus. Individu dengan genotipe -819 CC dan varian -819 C ditemukan lebih resisten terhadap kusta.
Tarique <i>et al.</i> , 2020 ¹⁴	India	Pasien dengan genotipe 819TT dan 1082 GG memiliki risiko pertumbuhan <i>M. leprae</i> yang lebih tinggi. Jumlah interleukin-10 yang tinggi di lingkungan mikro menekan sistem kekebalan inang, yang pada akhirnya dapat membantu dalam ekspansi <i>M. leprae</i> terus menerus pada pasien kusta, karena indeks bakteriologis yang tinggi berkorelasi dengan tingkat interleukin-10 yang tinggi pada genotipe 819TT dan 1082 GG.

Diskusi

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin regulasi yang utamanya diproduksi oleh makrofag, monosit, T-sel, sel-B, dan eosinofil.²⁴ Sitokin ini bertindak dalam hubungan yang rumit dan terkoordinasi, serta peran utamanya di dalam tubuh adalah membatasi respons inflamasi. Sekitar 50% hingga 75% dari variasi dalam produksi IL-10 dapat dijelaskan oleh faktor genetik. Selain infeksi itu sendiri, faktor-faktor lain yang mempengaruhi produksi IL-10 adalah merokok, indeks massa tubuh, dan jenis kelamin. Peran pleiotropik IL-10 dalam regulasi sistem kekebalan tubuh diperkuat oleh regulasi polimorfik ekspresinya, yang menyajikan tantangan tambahan dalam interpretasi, terutama dalam konteks patofisiologi penyakit.²⁵

Gen interleukin-10 memiliki panjang sekitar 4,7 kb dan terletak pada kromosom 1 pada 1q31-32. Gen ini memiliki empat intron dan lima ekson. Regio promotor terdapat pada regio 5' flanking, yaitu regio DNA dengan ujung 5' tempat gen terletak yang mengandung *enhancer* atau situs perikatan protein lainnya.²⁶ Fungsi utama regio ini adalah mengatur transkripsi gen. Perubahan dalam regio ini, seperti polimorfisme, dapat mempengaruhi regulasi transkripsi. Regio lainnya adalah regio 3' flanking, yaitu regio DNA di mana ujung 3' dari gen terletak, yang tidak diubah menjadi mRNA matang. Regio ini mengandung sekuens yang mempengaruhi formasi ujung 3' dari DNA. Sama seperti regio 5', regio ini juga dapat mengandung *enhancer* atau situs perikatan protein lainnya.²⁷

Terdapat banyak variasi genetik pada gen interleukin-10, namun yang paling sering dipelajari adalah tiga polimorfisme satu nukleotida (SNP) pada regio promotor proksimal gen interleukin-10 pada posisi -1082 (G/A), -819 (C/T), dan -592 (C/A), yang membentuk tiga haplotipe dominan (GCC, ACC, ATA). Polimorfisme -819 berada dalam disequilibrium *linkage* dengan polimorfisme -592, sedangkan -819C dan -592C diwariskan bersamaan, begitu pula untuk -819T dan -592A. Selain SNP, promotor juga mengandung dua ulangan dinukleotida (mikrosatelit), yaitu IL-10R dan IL-10G, yang terletak 1,2 kb dan 4 kb upstream dari situs transkripsi awal. Lima alel IL-10R dengan ulangan 12 hingga 16 CA dan 13 alel IL-10G dengan ulangan 16 hingga 28 CA telah diidentifikasi. Alel IL-10R dan IL-10G tidak terdistribusi secara acak di antara SNP, tetapi membentuk keluarga haplo-

tipe. Meskipun faktor endogen dan eksogen merangsang sel untuk menghasilkan IL-10, sekresinya juga tergantung pada IL-10R, IL-10G, dan polimorfisme SNP di wilayah promotor.²⁸

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada satu titik spesifik situs nukleotida tertentu sehingga menyebabkan perbedaan urutan DNA yang terjadi pada lebih dari 1% populasi. Polimorfisme tidak menunjukkan manifestasi klinis, tetapi dapat mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit.²⁹ Polimorfisme pada gen interleukin-10 tidak mengakibatkan perubahan struktural, tetapi dapat mempengaruhi produksi interleukin-10. Perubahan dalam jumlah interleukin-10 yang diproduksi, terutama peningkatan interleukin-10, dapat mempengaruhi respon imun dalam perkembangan penyakit kusta.³⁰

Peningkatan kadar interleukin-10 berinteraksi dengan interleukin-10R (*interleukin-10 receptor*), yang terdiri dari interleukin-10R1 (subunit pengikatan ligan) dan interleukin-10R2 (subunit aksesori untuk pensinyalan). Interaksi interleukin-10 dengan reseptornya melibatkan enzim Janus kinase 1 (Jak1) dan tyrosine kinase 2 (Tyk2), yang mengaktifkan signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), faktor transkripsi yang memediasi sebagian besar efek penghambatan interleukin-10 pada respon imun bawaan dan adaptif. Aktivasi STAT3 dapat menghambat produksi sitokin dan kemokin inflamasi, metabolit asam arakidonat, radikal nitrat, radikal oksigen, interleukin-12/interleukin-18, *matrix metalloproteinase* (MMP), molekul kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC-II), molekul co-stimulasi, diferensiasi sel dendritik, faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin-5 (IL-5), interleukin-2 (IL-2), dan reseptor kemokin CXCR4. Selain itu, peningkatan interleukin-10 juga dapat merangsang produksi interleukin-1 receptor antagonist (IL1ra), reseptor pemutus sinyal faktor nekrosis tumor yang larut dalam serum (sTNF-R), apoptosis plasmasetoid sel dendritik, ekspresi reseptor kemokin CCR5, reseptor Fc gamma R1 dan Fc gamma R3, anergi sel T, dan induksi sel regulator T (Tregs). Mekanisme ini dapat menghambat respon inflamasi dan respon imun seluler terhadap *M. leprae*, sehingga menyebabkan kegagalan eliminasi *M. leprae* dan membuat individu lebih rentan terkena penyakit kusta.⁷

Polimorfisme promotor gen interleukin-10 yang paling sering diamati terjadi pada posisi -592, -819, -1082, -2763, -2849, dan -3575. Polimorfisme dianggap positif jika

urutan asam amino pada gen tersebut berubah, yang dapat dilihat pada elektroforegram. Polimorfisme panjang fragmen pembatasan (*Restriction Fragment Length Polymorphism/RFLP*) digunakan untuk mengamati polimorfisme pada suatu gen. Polimorfisme titik nukleotida juga dapat diketahui melalui sekuensing DNA dan kemudian dibandingkan dengan database gen interleukin-10 pada manusia. Genotype disebut homozigot tipe liar (*wild type*) jika tidak terdapat polimorfisme, heterozigot jika salah satu alel mengalami perubahan, dan homozigot mutan jika kedua alel mengalami perubahan yang terlihat pada visualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet.³¹

Terdapat perbedaan distribusi polimorfisme promotor gen interleukin-10 yang beragam di antara etnis. Populasi Eropa dan Asia memiliki perbedaan yang signifikan. Sebagian besar penelitian yang menginvestigasi populasi Eropa menemukan frekuensi haplotipe GCC sekitar 50%, sementara di populasi Asia, frekuensi GCC berada di bawah 5%. Asal etnis merupakan komponen penting dalam beberapa penyakit menular, dan studi asosiasi antara gen dan penyakit dapat menjadi rumit jika kasus dan kontrol diambil dari populasi dengan latar belakang etnis yang berbeda.^{32,33}

Frekuensi genotype -819TT pada gen interleukin-10 lebih tinggi pada penderita kusta dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹² Menurut penelitian yang dilakukan di wilayah Malawi, polimorfisme titik -592 C/A, -819 C/T, -1082 A/G pada promotor gen interleukin-10 tidak memiliki hubungan dengan kusta.²¹ Di wilayah Meksiko, polimorfisme titik -819 C/T pada promotor gen interleukin-10 juga tidak terkait dengan kusta.¹³ Namun, di wilayah India, genotype -819 TT dan -1082 GG pada promotor gen interleukin-10 terkait dengan kusta serta meningkatkan produksi IL-10.¹⁴ Penelitian di wilayah Indonesia menunjukkan bahwa polimorfisme titik -819 C/T pada promotor gen interleukin-10 tidak terkait dengan kusta.¹⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen et al pada populasi Cina, ditemukan bahwa haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C secara signifikan lebih tinggi pada penderita kusta dan PB (Penyakit Kusta Berulang), dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, promotor IL-10 dengan polimorfisme -2763C/CC dan -1082A/AA, serta haplotipe 3575A/2849G/2763A/1082G/819C/592C juga berhubungan dengan kejadian penyakit kusta dan subtype PB.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh

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

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

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

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

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

Kesimpulan

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

populasi perlu dilakukan karena menunjukkan hasil yang berbeda dan spesifik pada setiap ras dalam populasi.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan sistematik ini.

Daftar Pustaka

1. Barbeito-Castiñeiras G, Mejuto B, Nieto AC, Santalla MJD, Guirao AA, del Molino MLP. Leprosy in the twenty-first century: a microbiological, clinical, and epidemiological study in northwestern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(10):1831–5.
2. WHO. Leprosy [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
3. Fischer M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2017;15(8):801–27.
4. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*. 2020;66(7).
5. Li YY, Shakya S, Long H, Shen LF, Kuang YQ. Factors Influencing Leprosy Incidence: A Comprehensive Analysis of Observations in Wenshan of China, Nepal, and Other Global Epidemic Areas. *Front Public Heal*. 2021;9(May):1–11.
6. Oktariana D, Saleh I, Hafy Z, Liberty IA, Salim EM, Legiran L. The Role of Interleukin-10 in Leprosy : A Review. *Indian J Lepr*. 2022;321–34.
7. Mege JL, Meghari S, Honstetter A, Capo C, Raoult D. The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(9):557–69.
8. Trent RJ. DNA Genetic Testing. *Molecular Medicine*. Elsevier Inc.; 2012.
9. Cardona-Castro N, Sánchez-Jiménez M, Rojas W, Bedoya-Berrío G. IL-10 gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomedica*. 2012;32(1):71–6.
10. Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Sales-Marques C, Durães SMB, Cardoso CC, Sarno EN, et al. Association of IL10 polymorphisms and leprosy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1–13.
11. Cardoso CC, Pereira AC, Marques C de S, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Futur Microbiol*. 2011;6(5):533–49.
12. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LMM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002;186(11):1687–91.
13. Félix JSV, Cázarez-Salazar S, Ríos-Tostado JJ, Flores-García A, Rangel-Villalobos H, Murillo-Llanes J. Lack of effects of the TNF- α and IL-10 gene polymorphisms in Mexican patients with lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 2012;83(1):34–9.
14. Tarique M, Naz H, Saini C, Suhail M, Shankar H, Khanna N, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Front Immunol*. 2020;11(August):1–8.
15. Oktariana D, Argentina F, Hafy Z, Salim EM, Kurniati N, Rahadiyanto KY, et al. Association of -819 t/c il-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to leprosy in south sumatera indonesia. *Lepr Rev*. 2021;92(2):162–9.
16. Chen XH, Xiong JH, Ning Y, Wen Y, Liu J, Mao C, et al. IL-10 promoter SNPs and susceptibility to leprosy in ethnic groups from southwest China. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2876–85.
17. Malhotra D, Darvishi K, Sood S, Sharma S, Grover C, Relhan V, et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Hum Genet*. 2005;118(2):295–300.
18. Franceschi DSA, Mazini PS, Rudnick CCC, Sell AM, Tsuneto LT, Ribas ML, et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):493–8.
19. Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Cardoso CC, Dias-Baptista IMF, Parelli FPC, Venturini J, et al. Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility. *Genes Immun*. 2009;10(2):174–80.
20. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJM, Vanderborght PR, Nery JAC, Santos AR, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun*. 2004;5(7):592–5.
21. Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(3):330–40.
22. Tarique M, Naqvi RA, Santosh K V., Kamal VK, Khanna N, Rao DN. Association of TNF- α -308(GG), IL-10-819(TT), IL-10-1082(GG)

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