

KARYA AKHIR

**KADAR GEN PARKINSON-2 (PARK-2) PADA SERUM PENDERITA KUSTA TIPE
MULTIBASILER (MB), ENL,
DAN ORANG NORMAL**

**LEVELS OF GEN PARKINSON-2 (PARK-2) IN SERUM OF
PATIENTS WITH MULTIBACILLARY LEPROSY (MB), ENL,
AND NORMAL PEOPLE**

AKBAR PRATAMA

C115201001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

**KADAR GEN PARKINSON-2 (PARK-2) PADA SERUM PENDERITA KUSTA
TIPE MULTIBASILER (MB), ENL,
DAN ORANG NORMAL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

AKBAR PRATAMA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**KADAR GEN PARKINSON-2 (PARK-2) PADA SERUM PENDERITA KUSTA TIPE
MULTIBASILER (MB), ENL, DAN ORANG NORMAL**

Disusun dan diajukan oleh:

AKBAR PRATAMA

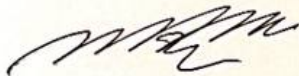
Nomor Pokok: C115201001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 12 Januari 2023 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Pembimbing Utama



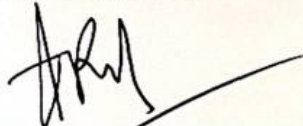
dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 19591109 19861011003

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Khairuddin Diawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 1996031001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Khairuddin Diawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 1996031001



Prof. Dr. dr. Haejani Rasyid, Sp.PD, KGH, Sp-GK, FINASIM, M.Kes
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Akbar Pratama

No. Stambuk : C115201001

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2023

Yang menyatakan



Akbar Pratama

KATA PENGANTAR

Segala hormat, puji, dan syukur ke hadirat Allah SWT atas seluruh berkah dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada yang saya hormati dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama pada penelitian saya, saya ucapkan terima kasih banyak atas semua arahan, bantuan, dukungan, bimbingan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan, yang sama saya hormati Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV sebagai pembimbing anggota, saya ucapkan banyak terima kasih atas semua didikan, arahan, bimbingan, dukungan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. DR. dr. Burhanuddin Bahar, M.Si selaku pembimbing statistik/ metode penelitian, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada yang terhormat pengujitesis saya, Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan Prof.dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK atas segala masukan, bimbingan, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan dengan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa, bimbingan dan

kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan demi tahapan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadibekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesama.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada istri saya dr. Soraya Juventia Primadanti atas pengorbanan, kesabaran, pengertian, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Saya ucapkan juga terima kasih yang teramat dalam untuk kedua orangtua saya, Ir. H. Mohammad Noer Mallo, Msi dan Dr. Hj. Andi Murniati Saloko, SH, MH terimakasih atas cinta dan kasih sayangnnya dalam membesarkan, mendidik dan memberikan pengorbanan yang luar biasa untuk saya, segala doa, kesabaran serta dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan tahapan pendidikan ini dengan baik. Kepada adik laki-laki saya dr. Iqbal Pratama dan sepupu saya dr. Akhmad Uwais terima kasih untuk segala bentuk dukungan dan doa sehingga saya dapat sampai pada tahap ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya.

Teruntuk teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat "Hep7agon" dr. Tania Azhari, dr. Natalia Widjaja, dr. Ayuda Febriliani Mardhana, dr. Ketut Alit Pinidha Savitri, dr. Ritami Masita, dan dr. Clinton kasih banyak atas semua semangat, bantuan, kerjasama dan kekompakannya selama ini.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan, pengertian dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi saya.

Makassar, 21 Oktober 2023

Akbar Pratama

ABSTRAK

AKBAR PRATAMA. *Kadar Gen Parkinson-2 (Park-2) pada Serum Penderita Kusta Tipe Multibasiler (Mb), ENL, dan Orang Normal* (dibimbing oleh Safruddin Amin dan Khairuddin Djawad).

Erythema nodosum leprosum (ENL) adalah komplikasi kusta berupa reaksi kekebalan tubuh yang berlebihan terhadap *Mycobacterium leprae* (*Mleprae*) yang disertai peradangan akut. ENL dapat menyebabkan kecacatan dan disabilitas sehingga menurunkan kualitas hidup penderita. Penanganan yang baik pada ENL akan menurunkan angka kecacatan, Patogenesis molekuler dari ENL sangat kompleks dan peran mekanisme kerentanan inang (*host susceptibility*) seperti Gen Parkinson-2 (Park-2) masih belum jelas. Diperlukan cara yang efektif dan efisien untuk mempelajari kejadian ENL dan bagaimana cara memprediksi timbulnya ENL. ENL didiagnosis berdasarkan anamnesis, gejala klinis, dan pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam (BTA). Penelitian ini bertujuan menilai profil kadar gen Park-2 dalam serum penderita FNL dan dibandingkan dengan penderita kusta tipe *multibasiler* (MB) dan orang normal. Dua belas sampel penderita ENL dan 12 sampel penderita kusta tipe MB dikumpulkan dari beberapa puskesmas dan rumah sakit di daerah endemis, Indonesia. Diagnosis ENL dan kusta MB berdasarkan gejala klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan basil tahan asam (BTA) dari lesi pada kulit dan cuping telinga. Sebagai pembandingan diperiksa serum orang sehat sebanyak 12 orang yang diambil dari Dinas Transfusi Darah (UTD Makassar). Semua serum sampel berasal dari bank sampel pada Laboratorium Molekular Biologi dan Imunologi FK Unhas yang dikumpulkan dari tahun 2004-2014 dan disimpan dalam *deep freezer* pada suhu -80°C . Kadar gen Park-2 ditentukan dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar gen Park-2 pada kelompok ENL ialah 4,16 pg/ml, sedangkan rerata kadar gen Park-2 pada kelompok kusta MB dan orang sehat masing-masing 7,88 pg/ml dan 12,94 pg/ml. Rerata BI dan MI pada kelompok penderita ENL ialah 3,33 dan 59,62%. Sementara rerata BI dan MI pada kelompok kusta MB ialah 2,67 dan 81,90%. Disimpulkan bahwa rerata kadar gen Park-2 pada kelompok ENL lebih rendah secara bermakna dibandingkan rerata kadar gen Park-2 kelompok kusta MB dan orang sehat. Demikian pula rerata kadar gen Park-2 pada kelompok kusta MB lebih rendah secara bermakna dibandingkan rerata kadar gen Park-2 kelompok orang sehat. Rerata BI pada kelompok ENL lebih rendah secara bermakna dibandingkan rerata BI pada kelompok kusta MB. Sebaliknya rerata MI pada kelompok ENL lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kusta MB.

Kata kunci: *erythema nodosum leprosum*, gen Park-2, ELISA



ABSTRACT

AKBAR PRATAMA. *Parkinson-2 (Park-2) Gene Level in Multibacillary (MB) Leprosy Serum Type, ENL and Normal People* (supervised by, Safruddin Amin and Khairuddin Djawad)

The Erythema Nodosum Leprosum (ENL) is a Leprosy complication in the form of an excessive immune reaction on a *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*) accompanied by an acute inflammation. The ENL can cause disablement and disability, thereby it reduces the sufferers' life quality. A good handling of ENL will reduce the number of disabilities. The molecular pathogenesis of ENL is complex and the role of the host susceptibility mechanisms such as the Parkinson's Gene-2 (PARK-2) remains unclear. An effective and efficient way is needed to study the ENL occurrence and how to predict the ENL occurrence. The Erythema Nodosum Leprosum (ENL) is diagnosed based on the history, clinical symptom and microscopic examination of Acid Fast Bacilli (AFB). The research aims at assessing the profile of PARK-2 gene level in the serum of ENL sufferers and compared them with multibacillary (MB) type leprosy sufferers and normal people. Twelve samples of ENL sufferers and 12 samples of MB type leprosy sufferers were collected from several Community Health Centres and Hospitals in the endemic areas, Indonesia. The ENL diagnosis and MB leprosy were based on the clinical symptom and confirmed by the examination of the acid-fast bacilli (AFB) from lesions on the skin and earlobe. As the comparison, the serum of 12 healthy people was examined, taken from the Blood Transfusion Service (UTD Makassar). All serum samples came from the sample bank in the Molecular Biology and Immunology Laboratory of Faculty of Medicine, UNHAS, which were collected from 2004 to 2014 and stored in the deep freezer at -80°C . PARK-2 gene level was determined using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The research result indicates that the average PARK-2 gene level in the ENL group is 4.16 pg/mL while the means of PARK-2 gene levels in the MB leprosy group and healthy people are 7.88 pg/mL and 12.94 pg/mL, respectively. The means of BI and MI in the group of ENL sufferers are 3.33 and 59.62%. Meanwhile, the means of BI and MI in the MB leprosy group are 2.67 and 81.90%. It can be concluded that the means of PARK-2 gene levels in the ENL group are significantly lower than the means of PARK-2 gene levels in the MB leprosy group and healthy people. Likewise, the mean of PARK-2 gene level in the MB leprosy group is significantly lower than the mean of PARK-2 gene level in the healthy group. The mean of BI in the ENL group is significantly lower than the mean of BI in the MB leprosy group. On the other hand, the mean of MI in the ENL group is significantly higher than in MB leprosy.

Key words: ELISA, Erythema Nodosum Leprosum, PARK-2 gene



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	2
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Tinjauan Umum Penyakit Kusta	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Epidemiologi	7
2.1.3. Etiologi dan penularan	8
2.1.4. Patofisiologi	10
2.1.5. Faktor risiko	10
2.1.6. Klasifikasi	12
2.1.7. Diagnosis	13
2.1.8. Gambaran klinis	14
2.1.9. Reaksi pada lupus	14
2.1.10. Pengobatan	16
2.2 Erythema Nodosum Leprosum	16
2.2.1 Pengertian erythema nodosum leprosum	16
2.2.2 Epidemiologi	17
2.2.3 Patofisiologi	18
2.2.4 Faktor risiko	19
2.2.5 Gambaran klinis	19
2.2.6 Tatalaksana	20
2.3 Gen yang berhubungan dengan kusta	21
2.3.1 Gen yang berhubungan dengan reaksi kusta	21
2.3.2 Ekspresi gen manusia dalam kusta	22
2.4 Gen Parkinson-2 (PARK-2)	23
2.4.1 Pengertian PARK-2	23
2.4.2 Hubungan Gen Parkinson-2 dengan berbagai penyakit	25
2.4.3 Peran Gen Parkinson-2 pada kusta	25
2.5 Kerangka Teori	29
2.6 Kerangka Konsep	30
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	31
3.1. Rancangan Penelitian	31

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3. Populasi Penelitian	31
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	32
3.5. Perkiraan Besar Sampel	32
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.6.1. Kriteria Inklusi Subjek Penelitian.....	33
3.6.2. Kriteria Eksklusi Subjek Penelitian	34
3.7. Identifikasi Variabel Penelitian Error! Bookmark not defined.	
3.8. Definisi Operasional..... Error! Bookmark not defined.	
3.9. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>) Error! Bookmark not defined.	
3.10. Cara Penelitian..... Error! Bookmark not defined.	
3.10.1. Pencatatan Data Subyek Penelitian..... Error! Bookmark not defined.	
3.10.2. Pengambilan spesimen..... Error! Bookmark not defined.	
3.11. Pengolahan dan Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
3.12. Skema Alur Penelitian	39
BAB IV HASIL	319
BAB V PEMBAHASAN.....	46
BAB VI PENUTUP	53
6.1. Kesimpulan	53
6.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kekebalan pada ENL	18
Gambar 2. Patogenesis kusta dengan gen yang dipilih berdampak pada fenotipnya	28
Gambar 3. Kerangka teori	29
Gambar 4. Kerangka konsep.....	30
Gambar 5. Alur penelitian	40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Gambaran klinis ENL	20
Tabel 1.4 Karakteristik Responden Berdasarkan Diagnosa ENL dan MB	209
Tabel 2.4 Nilai Rata-Rata Karakteristik dan BI dan MI Responden Berdasarkan Diagnosa ENL dan MB.....	20
Tabel 3.4 Perbandingan kadar PARK2 Dengan Kelompok ENL, MB dan Orang Sehat Secara Simultan	41
Tabel 4.4 Perbandingan kadar Gen PARK-2 Terhadap Masing-Masing Kelompok ENL, MB dan Orang Sehat.....	42
Tabel 5.4 Perbandingan kadar gen PARK-2 menurut jenis kelamin pada pasien ENL dan MB.....	43
Tabel 6.4 P Perbandingan BI dan MI antara pasien ENL dan MB	43
Tabel 7.4 Perbandingan kadar protein BI menurut jenis kelamin pada pasien ENL dan MB.....	44
Tabel 8.4 Perbandingan kadar protein MI menurut jenis kelamin pada pasien ENL dan MB.....	45

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kusta adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang tergolong dalam basil tahan asam (Polycarpou *et al.*, 2017). Kusta merupakan penyakit yang dapat menyebabkan munculnya cacat fisik (lesi dermatoneurologis) yang mengakibatkan stigmatisasi (Serra *et al.*, 2019). Penyakit ini banyak terjadi di kulit dan saraf perifer (Polycarpou *et al.*, 2017).

Pada tahun 2015, 210.758 kasus baru kusta didiagnosis di 136 negara dan wilayah di seluruh dunia, di mana 8,9% di antaranya terjadi pada anak-anak (Nobre *et al.*, 2017). Di Indonesia, prevalensi kusta pada tahun 2017 sebesar 0,70 kasus/10.000 penduduk dengan 6,08 kasus baru per 100.000 penduduk. Sebanyak 11 provinsi di Indonesia masih berada dalam status beban kusta tinggi, dengan penemuan kasus baru kusta lebih dari 10 kasus per 100.000 penduduk. Salah satu provinsi tersebut terjadi di Sulawesi Selatan dimana terjadi sebesar 12,55 kasus baru kusta per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2018). Kondisi ini menjadi permasalahan kesehatan yang penting untuk diperhatikan dan ditangani di Indonesia terutama di Sulawesi Selatan.

Patologi dan fenotipe klinis kusta ditentukan oleh respon imun host terhadap *M. leprae*. Kusta mempunyai 2 spektrum klinis berdasarkan jumlah bakteri yaitu lepromatosa dan tuberkuloid melalui bentuk

borderline. Pasien dengan kusta tuberkuloid memiliki respon imun yang dimediasi sel yang kuat terhadap *M. Leprae*. Kusta lepromatosa tidak memiliki imunitas seluler dan titer antibodi yang tinggi terhadap *M. leprae*, yang tidak efektif dalam mengendalikan basil (Polycarpou *et al.*, 2017).

Deteksi kasus kusta untuk tujuan pengobatan disederhanakan berdasarkan jumlah lesi kulit meliputi kusta paucibacillary memiliki satu hingga lima lesi kulit, dan kusta multibasiler (MB) yang memiliki enam atau lebih lesi kulit (Nobre *et al.*, 2017; Serra *et al.*, 2019). Kusta multibasiler terjadi pada orang dengan respon imun yang dimediasi sel lemah terhadap *M. leprae*, yang mengembangkan jumlah basil tinggi dan menjadi sumber utama infeksi. Sehingga strategi untuk menghentikan penularan berkaitan dengan cara mendiagnosis dan mengobati kasus multibasiler (Nobre *et al.*, 2017).

Multi drug Therapy (MDT) sangat efektif untuk mengobati infeksi pada kusta, namun sebanyak 30-40% pasien dengan kusta menjalani episode inflamasi yang dimediasi kekebalan tubuh seperti reaksi Tipe 1 (T1R) dan eritema nodosum leprosum (ENL atau reaksi Tipe 2) (Polycarpou *et al.*, 2017). ENL merupakan komplikasi inflamasi yang dimediasi kekebalan dari penyakit yang dapat terjadi sebelum, selama atau setelah berhasil menyelesaikan MDT (Negera *et al.*, 2017).

ENL adalah komplikasi inflamasi yang menyakitkan yang terjadi pada 50% kusta lepromatosa dan 5-10% lepromatosa borderline (Walker *et al.*, 2015). Penelitian di Brasil melaporkan bahwa kejadian ENL berada

pada rata-rata 1,2% di antara semua pasien kusta, dan pada 4,5% di antara pasien kusta tipe multibasiler. Pada penelitian di rumah sakit, rata-rata kejadian ENL sebesar 13,7% kasus pada kusta tipe multibasiler (Bhat dan Vaidya, 2020).

Pasien dengan ENL mempunyai nodul kulit yang menyakitkan dan erythematous dengan gejala sistemik demam dan malaise serta menimbulkan gangguan multisistem dan keterlibatan organ lainnya seperti iritis, arthritis, limfadenitis, orchitis, dan neuritis (Walker *et al.*, 2015). ENL menjadi penyebab utama morbiditas yang secara signifikan mempengaruhi pasien kusta (Negera *et al.*, 2017). Oleh karena itu, perlu adanya biomarker dari host yang berkorelasi dengan reaksi kusta yang mungkin menunjukkan suatu tes baru untuk memprediksi peningkatan resiko terjadinya suatu episode reaksi. Hanya ada beberapa penelitian transkriptomik yang mencari gen yang terkait dengan perkembangan reaksi kusta. Rêgo *et al.* (2018)

Genetika berperan penting dalam mengendalikan kerentanan terhadap penyakit menular dengan memodulasi interaksi antara manusia dan patogen. Masalah utama studi tentang ekspresi gen manusia dalam kusta bahwa gen terkait genetik diamati naik atau turun dalam segala bentuk kusta dibandingkan dengan kontrol. Mengingat kompleksitas yang tinggi dalam jenis sel lesi kusta, masalah ini mungkin disebabkan oleh gen itu sendiri yang diekspresikan secara heterogeny dalam berbagai jenis sel (Mi *et al.*, 2020)

PARK-2 awalnya digambarkan sebagai gen penyakit Parkinson, merupakan aktor penting yang mengatur respons kekebalan bawaan dan adaptif (Cambri dan Mira, 2018). Gen PARK-2 berfungsi mengaktifkan makrofag dalam mengeliminasi mikroorganisme dan mempunyai hubungan erat dengan kejadian kusta (Lastória dan de Abreu, 2014).

Regulasi gen PARK-2 mengurangi ekspresi protein parkin, dimana protein parkin berperan mengatur degradasi protein yang terlibat dalam respon imun terhadap *M. leprae* sehingga PARK-2 berhubungan erat dengan kejadian kusta multibasiler (Chopra *et al.*, 2013). Rêgo *et al.* (2018) melakukan penelitian dengan hasil bahwa PARK-2 satu-satunya marker gene yang lebih diekspresikan secara berbeda dalam kelompok ENL dibanding Reaksi tipe 1. Namun penelitian hubungan gen PARK-2 dengan reaksi tipe-2 (T2R) atau ENL dan kusta tipe MB belum pernah dilakukan sebelumnya.

Berdasarkan penjelasan diatas maka akan dilakukan penelitian mengenai kadar gen PARK-2 pada penderita kusta tipe MB, ENL dan orang normal sebagai pembanding (kontrol negatif).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan kadar Gen PARK-2 antara penderita ENL dengan penderita kusta tipe MB.
2. Apakah terdapat perbedaan kadar Gen PARK-2 antara penderita ENL dengan orang normal.

3. Apakah terdapat perbedaan kadar Gen PARK-2 antara penderita kusta tipe MB dengan orang normal.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menentukan kadar Gen PARK-2 pada penderita ENL dan kusta tipe MB.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar Gen PARK-2 pada penderita ENL dibandingkan dengan penderita kusta tipe MB.
2. Mengetahui kadar Gen PARK-2 pada penderita ENL dibandingkan dengan orang normal.
3. Mengetahui kadar Gen PARK-2 pada penderita kusta tipe MB dibandingkan dengan orang normal.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar gen PARK-2 pada penderita ENL lebih rendah dibandingkan dengan penderita kusta tipe MB.
2. Kadar gen PARK-2 pada penderita ENL lebih rendah dibandingkan dengan orang normal.
3. Kadar gen PARK-2 pada penderita kusta tipe MB lebih rendah dibandingkan orang normal.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Bagi kalangan akademisi, kadar PARK-2 dapat dijadikan sebagai biomarker untuk memprediksi terjadinya ENL pada penderita kusta tipe MB dan dapat menjadi referensi bagi penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan gen host susceptibility pada penderita kusta (vitamin D receptor (VDR), Nucleotide Oligomerase Domain-2 (NOD-2))
2. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat memberikan penjelasan mengenai penyakit kusta dan kaitannya dengan cara memprediksi terjadinya ENL pada penderita kusta tipe MB dibandingkan dengan kontrol sehat.
3. Bagi pemerintah dan praktisi kesehatan, penelitian ini dapat menjadi masukan untuk pembuatan kebijakan dan penyusunan materi promosi kesehatan mengenai penyakit kusta secara khusus terkait kadar PARK-2 untuk skrining ENL pada penderita kusta tipe MB.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Umum Penyakit Kusta

2.1.1. Definisi

Kusta, juga dikenal sebagai penyakit Hansen, adalah penyakit menular yang dapat disembuhkan yang tetap endemik di 140 negara di seluruh dunia (Maymone *et al.*, 2020). Kusta merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* (Lastória dan de Abreu, 2014). Pada tahun 2008 mycobacteria baru, *M. lepromatosis* diakui sebagai agen kusta Lucio. Orang yang memiliki kekebalan yang masih tinggi akan mengembangkan kusta tuberkulosis, dengan lesi kulit tunggal dan tidak ada basil yang terdeteksi; orang yang tidak memiliki *cell-mediated immunity* akan mengembangkan kusta lepromatosa, dengan area kulit yang disusupi oleh histiosit berbusa yang diisi dengan basil kusta. Di antaranya adalah pasien borderline, borderline tuberculoid (BT), mid-borderline (BB), dan borderline lepromatous (BL), dengan penurunan kadar *cell-mediated immunity* dan peningkatan beban basilar. Kusta merupakan penyakit yang dapat dengan mudah didiagnosis, dan dengan terapi dini yang tepat dapat disembuhkan tanpa gejala (Legua, 2018).

2.1.2. Epidemiologi

Pada tahun 2017, total 210.671 kasus baru kusta dilaporkan dari 150 negara. Migrasi yang meluas dapat membawa kusta ke daerah-

daerah nonendemik, seperti Amerika Utara. Di Amerika Serikat, ada 185 kasus baru kusta yang didiagnosis pada tahun 2018, dan seperti pada tahun 2015, dari kasus-kasus baru ini, sebagian besar terjadi di 6 negara bagian: Arkansas, California, Florida, Hawaii, Louisiana, dan New York. Di antara sekitar 6500 pasien dengan kusta di Amerika Serikat, sekitar setengahnya saat ini memerlukan manajemen medis aktif (Maymone *et al.*, 2020).

Prevalensi kusta pada tahun 2011 mencapai 1,54 kasus per 10.000 penduduk di Brasil (Lastória dan de Abreu, 2014). Angka prevalensi di Indonesia sebesar 0,70 kasus per 10.000 penduduk dengan kasus baru sebesar 6,08 kasus per 100.000 penduduk yaitu sebanyak 15.920 kasus pada tahun 2017. Pada anak terjadi sebesar 11,05% pada tahun 2017 (Kemenkes RI, 2018).

2.1.3. Etiologi dan penularan

Kusta disebabkan oleh *acid-fast bacillus* (AFB) dari kompleks *Mycobacterium leprae*. Agen etiologi adalah organisme *acid-fast*, lambat tumbuh yang menunjukkan kecenderungan untuk bereplikasi dalam makrofag, sel endotel, dan sel Schwann. Basil 1 hingga 8 dapat mengelompok bersama dalam jaringan infeksi untuk membentuk gumpalan yang mengandung ratusan basil (Eichelmann dan González, 2013).

Mekanisme penularan kusta diyakini melalui kontak dekat dan berkepanjangan antara individu yang rentan dan pasien yang terinfeksi

bacillus melalui inhalasi basil yang terkandung dalam sekresi hidung atau tetesan Flügge (Lastória dan de Abreu, 2014). Penularan kusta tidak sepenuhnya dipahami, tetapi diyakini menyebar melalui sarana pernapasan. Individu yang tidak diobati dengan infeksi lepromatosa biasanya mengandung banyak basil. Mode penyebaran umum, sekali di dalam tubuh, dimulai pada saluran pernapasan bagian atas. Laporan menunjukkan bahwa infeksi inang berpotensi terjadi melalui kulit yang rusak juga (Bhandari *et al.*, 2021). Rute transmisi lainnya, seperti darah, transmisi vertikal, ASI, dan gigitan serangga (Lastória dan de Abreu, 2014).

Individu yang terinfeksi, bahkan individu yang tidak mengembangkan penyakit, memiliki periode transisi pelepasan basil hidung. Adanya urutan DNA spesifik *M. leprae* dalam biopsi hidung dan seropositivity untuk antigen bacillus spesifik pada individu sehat yang tinggal di daerah endemik menjadi pembawa yang berperan dalam transmisi kusta (Lastória dan de Abreu, 2014).

Meskipun gen yang tepat yang terlibat dalam kusta tidak diketahui, telah diterima bahwa set gen yang berbeda dari sistem antigen leukosit manusia (HLA) dan non-HLA berdampak pada kerentanan terhadap kusta. Pemindaian genomik mengidentifikasi puncak pengikatan untuk kusta di daerah kromosom 6p21, 17q22, 20p13, dan 10p13. Penanda gen MRC1 yang terletak di wilayah 10p13 berkaitan dengan kusta.⁵³ Analisis polimorfisme exon 7 dari gen MRC1, yang mengkodekan reseptor yang

diekspresikan dalam makrofag dan sel dendritik dan terlibat dalam respons kekebalan bawaan, menunjukkan bahwa haplotype G396-A399-F407 berkaitan dengan kusta dan kusta tipe multibasiler. Variasi dalam gen PARK2 dan PARCRG juga berhubungan dengan kontrol kerentanan terhadap kusta karena gen tersebut mengubah respons makrofag menjadi *M. leprae*. Polimorfisme dalam promotor gen untuk faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) dan interleukin-10 (IL-10) berhubungan dengan perkembangan kusta, terutama tipe multibasiler (Lastória dan de Abreu, 2014).

2.1.4. Patofisiologi

Afinitas *M. leprae* untuk sel-sel saraf perifer menyerang sel Schwann, menyebabkan demielinasi saraf dan hilangnya konduktansi aksonal sehingga menimbulkan gejala klinis sebagai mati rasa. Pertumbuhan dan perkembangan penyakit tergantung pada banyak faktor, termasuk fungsi kekebalan tubuh dan kecenderungan genetik. Respon imun Th1 kuat berkaitan dengan jumlah bakteri yang lebih rendah, sedangkan respon Th2 lemah dan menghasilkan jumlah bakteri yang lebih tinggi dan penyakit yang lebih parah (Bhandari *et al.*, 2021).

2.1.5. Faktor risiko

Kerentanan seseorang terhadap penularan kusta sangat bervariasi dan multifaktorial seperti kontak dekat dengan pasien yang baru didiagnosis, terutama pasien dengan kusta lepromatosa polar (LL)/kusta multibasiler (MB), paparan armadilo, usia antara 5 hingga 15 tahun dan 30

tahun pada saat paparan, immunosupresi, kecenderungan genetik LL, dan adanya reaksi imunologi kusta (Maymone *et al.*, 2020). Pada kasus kusta tipe multibasiler banyak terjadi pada laki-laki, berusia ≥ 60 tahun, dengan < 10 tahun pendidikan, tidak bekerja, dan pensiunan (Serra dan Chetty, 2018). Penjelasan masing-masing faktor risiko dijelaskan sebagai berikut (Bhandari *et al.*, 2021):

1. Kontak dekat: Kontak langsung dengan pasien dengan kusta secara signifikan meningkatkan kemungkinan penularan penyakit.
2. Paparan armadillo: Di AS selatan, strain *M. leprae* ditularkan dari armadillo ke manusia.
3. Usia: Individu yang lebih tua lebih rentan terhadap risiko dalam perolehan kusta. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan bimodal dengan usia. Peningkatan risiko terjadi pada usia antara 5 hingga 15 tahun dan risiko lanjutan setelah 30 tahun.
4. Pengaruh Genetik: genetika berperan dalam respons imunologis. Kekebalan bawaan berkaitan dengan faktor genetik, khususnya melalui gen *PARK2/PACRG*. Penelitian yang melibatkan lebih dari 1000 pasien dengan diagnosis kusta dikombinasikan dengan 21.000 kontak menunjukkan bahwa genetika sebagai faktor risiko yang berhubungan, terlepas dari jarak kontak.
5. Immunosupresi: Setelah penekanan sistem kekebalan tubuh, ada peningkatan kemungkinan tertular infeksi penyakit ini. Perkembangan

kusta biasanya terjadi setelah transplantasi organ padat, kemoterapi, infeksi HIV, atau setelah pemberian agen untuk gejala rematik.

2.1.6. Klasifikasi

Manifestasi histopatologis kusta beragam dan tergantung pada respon imun seluler terhadap kompleks *M. leprae* yang dijelaskan sebagai berikut (Bhandari *et al.*, 2021):

1. Kusta tuberkulosis (TT) dan tuberkulus borderline (BT): ditandai dengan infiltrasi dermis dan lemak subkutan dengan granuloma epithelioid non-caseating yang terdefinisi dengan baik dan sedikit atau tidak ada AFB.
2. Kusta lepromatosa (LL) dan kusta borderline (BL): Terdiri dari makrofag dengan sitoplasma vacuolar, sel plasma, limfosit, dan banyak AFB.

Klasifikasi tersebut merupakan sistem klasifikasi Ridley-Jopling mencakup seluruh kedalaman fitur klinis. Secara keseluruhan, klasifikasi ini diterapkan menggunakan hasil kulit, biopsi, dan neurologis dari tubuh. Klasifikasi WHO didasarkan pada jumlah lesi yang ada. Dalam situasi di mana lima atau lebih sedikit lesi kulit hadir tanpa basil jelas pada smear kulit, itu akan dianggap sebagai paucibacillary (PB) kusta. Di mana jika hanya lesi tunggal yang terlihat, itu diberi label sebagai PB lesi tunggal. Enam atau lebih lesi dengan tes smear kulit positif dianggap sebagai kusta multibasiler (MB) (Bhandari *et al.*, 2021).

2.1.7. Diagnosis

Diagnosis kusta terutama didasarkan pada temuan klinis, dengan atau tanpa pemeriksaan smear kulit untuk indeks bakteriologis. Pemeriksaan histopatologis adalah alat diagnostik dan manajemen yang berharga dan dilakukan ketika fasilitas kesehatan tersedia atau untuk tujuan penelitian. Salah satu tantangan terbesar untuk mendiagnosis kusta adalah dengan hanya memasukkan penyakit ini dalam diagnosis diferensial, terutama di negara-negara maju di mana kusta sebagian besar telah sangat jarang. Mengambil riwayat menyeluruh, termasuk perjalanan ke atau tinggal di negara di mana kusta endemik, sangat penting ketika mempertimbangkan diagnosis kusta. Manifestasi klinis kusta meliputi (Maymone *et al.*, 2020):

1. Hilangnya sensasi definitif dalam patch kulit pucat (hipo-pigmented) atau kemerahan;
2. Saraf perifer yang menebal atau membesar, dengan hilangnya sensasi dan / atau kelemahan otot; dan
3. Adanya AFB dalam pemeriksaan SS.

Hilangnya sensasi definitif pada lesi kulit dapat dideteksi dengan menyentuh kulit ringan menggunakan kapas atau monofilamen bergradasi. Pasien diminta untuk menentukan setiap tempat yang disentuh. Ketika seorang pasien merasakan titik kontak di kulit normal, tetapi tidak di patch anestesi, diagnosis kusta sangat dicurigai. Pemeriksaan saraf adalah komponen pemeriksaan penting pada

seseorang yang terkena kusta, membutuhkan keahlian dan staf terlatih (Maymone *et al.*, 2020).

2.1.8. Gambaran klinis

Temuan klinis yang paling umum termasuk patch hypopigmented atau erythematous dengan kerusakan saraf sensasi terjadi lebih awal (Maymone *et al.*, 2020). Gambaran fisik kusta termasuk gejala seperti (Bhandari *et al.*, 2021):

1. Bercak kulit kemerahan dengan kehilangan sensorik
2. Parestesia dengan mati rasa terkait pada ekstremitas
3. Luka bakar tanpa rasa sakit di ekstremitas
4. Benjolan atau pembengkakan pada daun telinga
5. Saraf perifer peka yang membesar.

Pada kusta yang parah timbul gejala seperti kelemahan jari, kelumpuhan wajah, kurangnya alis dan bulu mata, atau septum hidung berlubang. Manifestasi tingkat keparahan tergantung pada tingkat jenis klasifikasi, dan respons kekebalan aktif (Bhandari *et al.*, 2021). Dari 72,5% kasus kusta tipe multibasiler, 51,8% tidak memiliki saraf tingkat perifer, dan 38,9% tidak memiliki cacat (Serra *et al.*, 2019).

2.1.9. Reaksi pada kusta

Reaksi panas akibat perubahan keseimbangan kekebalan antara inang dan *M. leprae*. Reaksi semacam itu adalah episode akut yang terutama mempengaruhi kulit dan saraf, menjadi penyebab utama morbiditas dan kecacatan neurologis. Reaksi tersebut dapat terjadi selama

perjalanan alami penyakit, selama pengobatan atau setelah itu. Reaksi tersebut diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu reaksi tipe 1 dan reaksi tipe 2 (Lastória dan de Abreu, 2014).

Reaksi tipe 1 (T1R) adalah hasil dari hipersensitivitas tertunda dan terjadi pada pasien borderline. Reaksi ini berkaitan dengan respon imun seluler terhadap antigen mikobakteri dan dapat menyebabkan perbaikan (reaksi pembalikan, reaksi pseudo-eksaserbasi, atau reaksi naik) atau memburuk (reaksi degradasi atau reaksi turun) dari penyakit. Karena pengurangan beban bakteri, pasien borderline yang sedang dirawat bermigrasi ke spektrum TT. Pasien yang tidak diobati menunjukkan peningkatan beban bakteri dan presentasi klinis menjadi mirip dengan spektrum LL karena memburuknya kekebalan seluler. Individu-individu ini diklasifikasikan sebagai lepromatosa subpolar. Dalam kedua kasus, lesi ditandai dengan hiperestesia, eritema, dan edema (Lastória dan de Abreu, 2014).

Reaksi tipe 2 (T2R) atau ENL terkait dengan kekebalan humoral dan tidak meningkatkan imunologis. Hal ini diyakini mewakili reaksi tubuh terhadap zat yang dilepaskan oleh basil, dengan deposisi kompleks kekebalan dalam jaringan. Hal ini terutama terjadi selama pengobatan pada individu LL dan lebih jarang terjadi pada pasien BL. Gejala umum ENL, seperti demam, malaise, mialgia, edema, arthralgia, dan limfadenomegali (Lastória dan de Abreu, 2014).

2.1.10. Pengobatan

Tiga obat utama dalam rejimen pengobatan multiobat (MDT) untuk kusta yaitu dapson, rifampisin, dan clofazimine dipilih oleh komite ahli WHO pada tahun 1981. Rejimen MDT telah bekerja dengan cukup baik, tetapi revisi berulang untuk meninjau optimalisasi pengobatan. Beberapa penelitian mencoba untuk mengevaluasi rejimen alternatif menggunakan kombinasi obat yang berbeda seperti rifampisin, ofloxacin, dan minocycline (Scollard, 2020).

Terapi multiobat berdasarkan WHO, pasien PB dirawat dengan enam bulan dapson ditambah rifampisin; Pasien MB diobati dengan 12 bulan dapson ditambah rifampisin ditambah clofazimine. Dua jenis reaksi hipersensitivitas dapat terjadi, tipe 1 dan tipe 2. Reaksi tipe 1 dianggap karena perubahan *cell-mediated immunity* dan hanya terjadi pada pasien borderline (BT, BB, BL). Ini menghasilkan peradangan pada lesi kulit dan/atau saraf; obat pilihan untuk itu adalah prednison. Reaksi tipe 2 dianggap karena deposisi antigen-antibodi dalam jaringan, dan hanya terjadi pada pasien BL dan LL (Legua, 2018).

2.2 Erythema Nodosum Leprosum

2.2.1 Pengertian erythema nodosum leprosum

Reaksi tipe 2 atau eritema nodosum leprosum (ENL) adalah salah satu komplikasi morbus hansen yang serius yang terjadi pada penderita dengan imunitas seluler yang buruk terhadap *Mycobacterium leprae*

(Thungady *et al.*, 2020). ENL merupakan komplikasi inflamasi kusta yang menyakitkan yang terjadi pada 50% pasien kusta kusta dan 5-10% pasien lepromatosa borderline. ENL menjadi penyebab secara signifikan morbiditas dan mortalitas pada pasien kusta (Polycarpou *et al.*, 2017). ENL memiliki sifat kronis dan berulang yang dapat mengurangi kualitas hidup. ENL dapat terjadi sebelum, selama, atau setelah perawatan multiobat (Fransisca *et al.*, 2021).

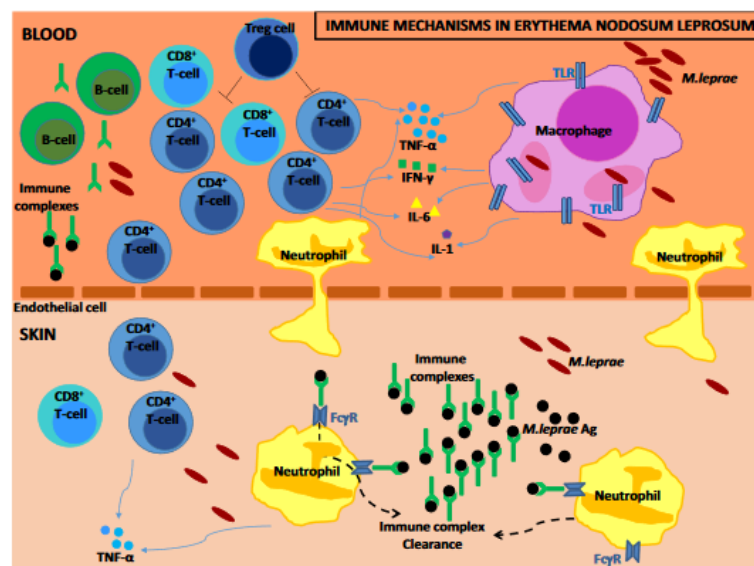
2.2.2 Epidemiologi

ENL terjadi pada pasien dengan kusta lepromatosa dan borderline lepromatous. Angka kejadian bervariasi dari 5% sampai 40%. Angka kejadian juga bervariasi antar negara yaitu 5% di Ethiopia; 19%-26% di India, Nepal dan Thailand; dan 37% di Brasil (World Health Organization, 2019). Prevalensi ENL di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya terus meningkat hampir setiap tahun terutama pada tahun 2017 (32% pada tahun 2015; 32% pada tahun 2016; dan 36% pada tahun 2017). ENL paling sering terjadi selama tahun pertama pemberian MDT diikuti oleh setelah pelepasan dari pengobatan (RFT) dengan onset terbaru terjadi 4 tahun setelah RFT. Mayoritas pasien mengalami reaksi kronis dan berulang dengan reaksi terpanjang yang berlangsung hingga 4,5 tahun (55 bulan) (Fransisca *et al.*, 2021). Pasien kusta yang telah didiagnosis ENL di RSUP Rivai Abdullah pada tahun 2019 sebanyak 39 pasien dengan usia lebih dari 15 tahun dan sebagian besar terjadi pada laki-laki (71,8%), pekerja keras (64,1%), pendidikan Sekolah Dasar (51,3%). Sebagian

besar menderita kusta lebih dari 1 tahun (59,0%) dan memiliki riwayat pengobatan kusta adekuat (89,7%) (Hastuti *et al.*, 2022).

2.2.3 Patofisiologi

Faktor-faktor yang memulai dan/atau mempertahankannya dapat membantu mengidentifikasi strategi untuk mencegah atau mengendalikan peradangan terkait. Ada beberapa bukti untuk mendukung peran neutrofil dan kompleks kekebalan (IC)/komplemen dalam peradangan yang terkait dengan ENL; namun, peran neutrofil dalam inisiasi ENL masih belum jelas. Peningkatan TNF- α dan sitokin pro-inflamasi lainnya selama ENL telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian, sementara penekanan TNF- α mengarah pada peningkatan klinis. Pada sel T, peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺ pada pasien ENL dibandingkan dengan kontrol BL/LL (Polycarpou *et al.*, 2017).



Gambar 1. Mekanisme kekebalan pada ENL
Sumber: Polycarpou *et al.* (2017)

Diagram ini menggambarkan mekanisme kekebalan yang berbeda.

Volume kompleks kekebalan tubuh (IC) yang tinggi diformulasikan karena peningkatan pembentukan antibodi oleh sel B dan peningkatan antigen mikobakteri oleh fragmentasi basil *M. leprae*. IC disimpan di kulit. Neutrofil tertarik ke kulit di mana membantu dalam *clearance* IC menggunakan reseptor Fc γ permukaan. Peningkatan rasio subset sel CD4⁺/CD8⁺ T di darah perifer dan kulit menggambarkan gangguan tersebut. Makrofag membentuk lubang intraseluler *M. leprae* dan bersama dengan neutrofil dan sel-T tingkat tinggi TNF- α dan sitokin pro-inflamatori lainnya untuk lebih mempersulit fenotipe ENL (Polycarpou *et al.*, 2017).

2.2.4 Faktor risiko

Terdapat beberapa faktor yang dianggap dapat mencetuskan ENL antara lain kusta lepromatosa, pasien yang telah mendapatkan pengobatan antikusta, indeks bakteri lebih dari +4, infeksi lain seperti Streptokokus. Faktor risiko lain meliputi usia kurang dari 40 tahun, kehamilan, trauma atau pembedahan, stres fisik dan mental (Thungady *et al.*, 2020).

2.2.5 Gambaran klinis

Pasien yang berisiko ENL biasanya memiliki indeks basiler <4. Gambaran klinis ENL disajikan pada Tabel 1 (World Health Organization, 2019).

Tabel 1. Gambaran klinis ENL

Sistem penyebab	Gambaran klinis
Kulit	Merah, lembut/menyakitkan pada bagian tubuh mana pun.
Gejala umum	Demam, malaise, nyeri
Organ lain	Sendi/tulang, mata, testis, ginjal
Saraf	Saraf perifer ddpengaruhi tapi jarang

Sumber: World Health Organization (2019)

ENL didiagnosis secara klinis ketika pasien memiliki beberapa fitur di atas. Skala keparahan ENLIST direkomendasikan untuk menilai tingkat keparahan ENL. Skor <8 terjadi pada ENL ringan sementara skor >8 terjadi pada ENL parah. Pemeriksaan laboratorium ENL tidak diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis tetapi diperlukan untuk memantau komplikasi yang mungkin terjadi sebagai akibat dari obat immunosupresan yang diberikan (gula darah, jumlah darah lengkap). Pemeriksaan tinja untuk parasit, tes HIV, skrining TB (skrining gejala dan kultur dahak) ketika diindikasikan. Pada tingkat rujukan tingkat endapan eritrosit, fungsi ginjal, fungsi hati, pemeriksaan mata dan pemantauan kepadatan tulang harus dilakukan (World Health Organization, 2019).

2.2.6 Tatalaksana

Tujuan pengobatan adalah untuk mengendalikan peradangan, menghilangkan rasa sakit, dan mencegah episode lebih lanjut (Bhat dan Vaidya, 2020). Pengobatan tergantung pada tingkat keparahan episode dan perlu mengendalikan peradangan dan rasa sakit. ENL ringan diobati dengan analgesik (aspirin, indomethacin, ibuprofen, diklofenak, acetaminophen, tramadol). Jika memburuk dan peningkatan skor menjadi

> 8, ENL harus direklasifikasi sebagai parah dan dikelola sesuai dengan tingkat keparahannya. Pemantauan harus dilakukan setiap dua minggu (World Health Organization, 2019).

ENL moderat dilakukan pengobatan dengan steroid, dimulai dengan dosis moderat 30-40 mg prednisolon per hari. ENL berulang membutuhkan dosis steroid yang meningkat atau berkepanjangan untuk mengendalikan peradangan dan gejala (World Health Organization, 2019). ENL juga dapat diobati dengan thalidomide jika tersedia dan terjangkau. Dosis tinggi clofazimine juga umum digunakan. Pengobatan sering berlangsung selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Beberapa pasien mengalami satu episode ENL akut dengan mayoritas mengalami penyakit berulang atau kronis. Penggunaan kortikosteroid oral yang berkepanjangan berkaitan dengan beberapa efek samping (Polycarpou *et al.*, 2017). Semua pilihan pengobatan yang tersedia mempunyai keterbatasan dan kekurangannya dan harus dipilih dengan cermat agar sesuai dengan setiap kasus individu (Bhat dan Vaidya, 2020).

2.3 Gen yang berhubungan dengan kusta

2.3.1 Gen yang berhubungan dengan reaksi kusta

Meskipun studi imunologi telah membuat kemajuan yang signifikan dalam pathogenesis reaksi kusta, mekanisme intrinsik yang terlibat dalam timbulnya reaksi kusta sebagian besar masih belum diketahui dan faktor genetik host juga telah disarankan untuk berkontribusi

pada berkembangnya terjadi reaksi kusta. Sebuah tinjauan komprehensif tentang genetika reaksi kusta telah merangkum dengan baik hubungan antara reaksi kusta dan gen TLR1, TLR2, NOD2, IL6, C4B, VDR dan SLC11A1. (mi et all)

Studi genetik juga telah menemukan gen terkait kusta lainnya, seperti gen yang terkait dengan metabolisme lipid, kerusakan saraf, stres oksidatif, dan proteolisis yang dimediasi ubiquitin. Akumulasi lipid dalam makrofag dianggap bermanfaat untuk kelangsungan hidup mycobacterium, dan varian dari dua metabolisme lipid terkait gen, ALDH2 dan APOE, terbukti memberikan risiko kusta. Meskipun kerusakan saraf sering diamati pada pasien kusta, hubungan antara kusta dan gen yang berhubungan dengan saraf jarang dilaporkan. Kombinasi penemuan ekspresi genetik PARK2 dan PACRG ditemukan dalam makrofag dan Schwann sel menunjukkan bahwa proteolysis yang dimediasi berfungsi dalam pathogenesis kusta, tetapi hubungan tersebut belum pernah diamati (Mi *et al.*, 2020).

2.3.2 Ekspresi gen manusia dalam kusta

Banyak literatur telah melaporkan hubungan genetik antara gen manusia dan kusta pada tingkat DNA menggunakan varian genotip, sementara hanya beberapa penelitian yang berfokus pada hubungan antara ekspresi gen manusia dan kusta. Studi tentang ekspresi gen manusia dalam kusta telah dilakukan dengan menggunakan berbagai jenis spesimen dari berbagai bentuk klinis pasien kusta. Analisis genom

yang komprehensif tentang ekspresi mRNA manusia pada lesi kulit dari semua bentuk kusta (TT, BT, BB, BL, LL, T1R, dan T2R) dilakukan dengan menggunakan microarrays, RT-PCR, dan immunohistochemistry, dan berbagai bentuk kusta menunjukkan beberapa gen yang diekspresikan secara diferensial yang unik, seperti GPNMB, IL1B, MICAL2, dan FOXQ1 di T1R dan AKR1B10, FAM180B, FOXQ1, NNMT, NR1D1, PTX3, dan TNFRSF25 di T2R. Meskipun temuan tersebut mengungkapkan kompleksitas penyakit ini dari sudut pandang molekuler dengan bukti kuat, beberapa gen yang ditemukan dapat digunakan untuk menjelaskan patogenesis spesifik karena gen-gen ini hampir tidak dapat berhubungan dengan jenis sel lesi kusta tertentu. Masalah utama studi tentang ekspresi gen manusia dalam kusta adalah bahwa dalam kasus yang jarang terjadi, gen terkait genetik diamati naik atau turun dalam segala bentuk kusta dibandingkan dengan kontrol yang sesuai. Mengingat kompleksitas yang tinggi dalam jenis sel lesi kusta, masalah ini dapat disebabkan oleh gen yang heterogen dinyatakan dalam berbagai jenis sel (Mi *et al.*, 2020).

2.4 Gen Parkinson-2 (PARK-2)

2.4.1 Pengertian PARK-2

Gen PARK-2 (PRKN) terletak di lengan panjang kromosom 6 (6q25.2-q27) dan lebih dari 1,38 Mb. Dari kloning cDNA manusia pertama, genom PARK-2 diperkirakan hanya terdiri dari 12 ekson yang mengkodekan satu transkrip yang diterjemahkan menjadi protein 465

asam amino (Scuderi *et al.*, 2014; Sawangareetrakul *et al.*, 2021). Sampai saat ini, puluhan transkrip PARK-2 telah dijelaskan dan telah terbukti diekspresikan secara berbeda dalam jaringan dan sel. Beberapa varian PARK-2 berpotensi mengkodekan berbagai isoform protein yang berbeda dengan struktur dan arsitektur molekuler yang berbeda (Scuderi *et al.*, 2014).

PARK-2 merupakan gen kunci yang terlibat dalam penyakit Parkinson dan sporadis yang mengkodekan parkin (PK). Sejak penemuannya pada akhir 90-an, baik fungsional maupun baru-baru ini, studi struktural mengarah pada pandangan konsensual PK sebagai ligase E3 saja. Secara umum dianggap bahwa fungsi tersebut mengkondisikan beban seluler dari subset protein sitosol yang rentan terhadap degradasi proteasomal dan bahwa hilangnya fungsi ligase E3 memicu akumulasi substrat yang berpotensi beracun dan, akibatnya, kehilangan neuronal (Da Costa *et al.*, 2019).

Interaksi molekuler PK dengan PTEN-induced kinase 1 (PINK1), serin threonine kinase juga terlibat dalam kasus resesif penyakit Parkinson, dianggap mendasari proses mitofagi. Jadi, karena homeostasis mitokondria secara signifikan mengatur kesehatan sel, ada minat besar komunitas ilmiah yang berpusat pada fungsi PK. Pada tahun 2009, PK juga dapat bertindak sebagai faktor transkripsi (TF) dan menginduksi neuroproteksi *melalui* downregulasi faktor penekan pro-apoptosis dan tumor, p53. Sifat pengikatan DNA PK dan lokalisasi nuklirnya

menunjukkan peran penting dalam pengendalian beberapa gen. PK dapat berperilaku sebagai modulator molekuler kunci dari berbagai jalur pensinyalan seluler fisiologis yang dapat terganggu dalam konteks patologis (Da Costa *et al.*, 2019).

2.4.2 Hubungan Gen Parkinson-2 dengan berbagai penyakit

Protein Parkinson 2, E3 ubiquitin protein ligase (PARK-2) mutasi gen adalah penyebab paling sering dari autosomal resesif awal penyakit Parkinson. Kekurangan Parkin juga berhubungan dengan patologi manusia lainnya, misalnya, penyakit Parkinson sporadis, penyakit Alzheimer, autisme, dan kanker. Transkrip utama PARK-2 mengalami penyambungan alternatif yang luas, yang meningkatkan diversifikasi transcriptomic (Scuderi *et al.*, 2014).

Mutasi PARK-2 menjelaskan sekitar 15% dari kasus sporadis dengan onset sebelum usia 45 tahun dan bertindak sebagai alel kerentanan untuk bentuk onset akhir penyakit Parkinson (2% kasus). Seiring dengan bentuk Parkinsonisme, gen PARK-2 berhubungan dengan patologi manusia lainnya, seperti penyakit Alzheimer, autisme, multiple sclerosis, kanker, kusta, diabetes mellitus tipe 2, dan myositis (Scuderi *et al.*, 2014).

2.4.3 Peran Gen Parkinson-2 pada kusta

Gen PARK 2 diekspresikan dalam berbagai derajat di jaringan yang

berbeda, termasuk sel Schwann dan makrofag turunan monosit. Karena makrofag kulit dan sel Schwann adalah sel inang utama untuk *M. leprae*, hasil ini menunjukkan bahwa proteolisis yang dimediasi ubiquitin, jalur biokimia yang sejauh ini kurang mendapat perhatian dalam studi patogenesis kusta, memainkan fungsi penting dalam pengendalian Infeksi *M.leprae*. Ubiquitinasi adalah proses regulasi yang sangat umum untuk protein, termasuk yang terlibat dalam sistem kekebalan [39]. Beberapa ligase ubiquitin E3 baru-baru ini terbukti berinteraksi dengan protein dari respon imun, termasuk yang terlibat dalam jalur pensinyalan TLR [40,41] dan dalam induksi energi sel-T [42]. Studi fungsional diperlukan untuk menguji apakah beberapa langkah pemrosesan protein dipengaruhi oleh varian genetik di PARK2/PACRG. Data terbaru telah menunjukkan bahwa fungsi parkin dimediasi oleh S-nitrosilasi [43], menunjukkan kemungkinan hubungan antara efektor penting dari imunitas bawaan (produksi oksida nitrat) dan aktivitas parkin yang perlu diselidiki lebih lanjut. (Scuderi *et al.*, 2014).

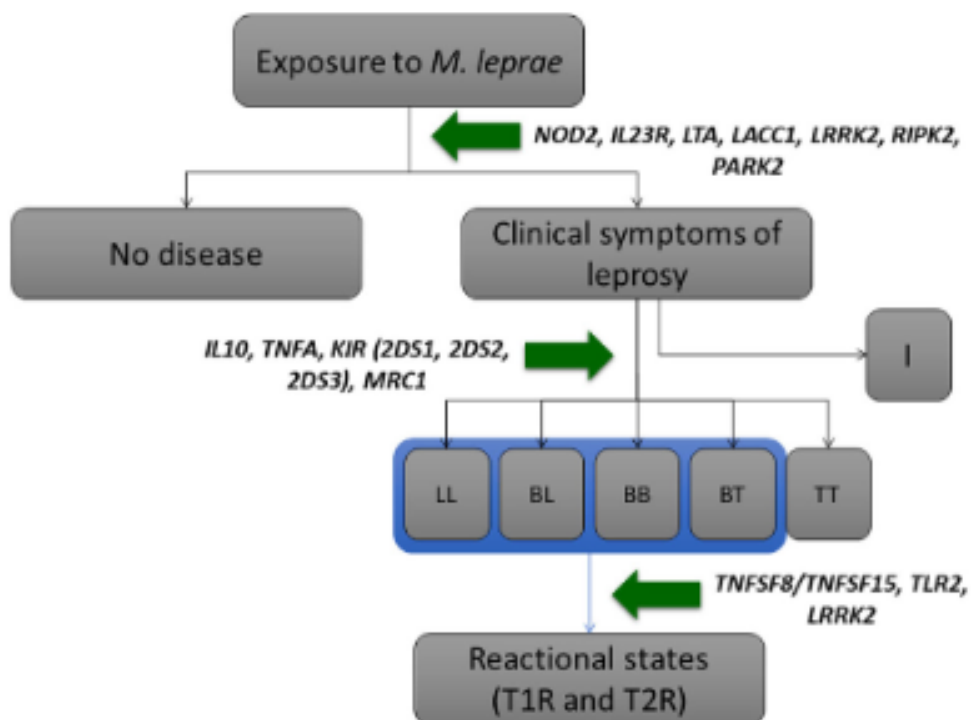
Gen PARK2 mengkodekan Parkin, sebuah ligase ubiquitin E3 yang terlibat dengan kompleks ubiquitin-proteasome yang memediasi penargetan substrat protein untuk degradasi proteasomal.¹³ Hubungan yang direplikasi antara kusta dan varian PARK2/PACRG mengungkapkan jalur kekebalan baru yang bergantung pada ubiquitin terhadap infeksi *M leprae*, sebuah gagasan yang didukung oleh studi fungsional yang menunjukkan bahwa fungsi proteasome penting untuk apoptosis yang

diinduksi *M leprae*.⁵⁷(Da Costa *et al.*, 2019).

Para peneliti telah menunjukkan protein parkin sebagai protein multifungsi dengan kemungkinan peran dalam proteolisis protein yang rusak. Fungsi lainnya termasuk perannya dalam pergantian protein umum dan beberapa fungsi seluler yang berbeda, seperti kontrol siklus sel, apoptosis dan pemeliharaan fungsi mitokondria [34,35]. Ekspresi microarray model *Drosophila* parkin k/o [36] telah menunjukkan peningkatan ekspresi gen respon imun bawaan. Ini menunjukkan bahwa parkin juga memainkan peran penting sebagai molekul pengatur kekebalan yang berkontribusi pada penurunan regulasi respons imun. Dalam penelitian kami, varian alel di wilayah regulasi gen PARK2 diharapkan mengurangi ekspresi protein parkin, yang pada gilirannya dapat berkontribusi pada ekspresi molekul regulasi imun yang lebih tinggi [36]. Peran protein parkin dalam mengatur degradasi protein yang terlibat dalam respon imun terhadap *M. leprae* [37-39], mendukung keterlibatan preferensial dalam kerentanan terhadap bentuk multi-basiler kusta. Berbagai protein ligase ubiquitin E3 juga bertindak sebagai molekul supresor yang membatasi produksi dan proliferasi IL-2 dalam sel T anergik [40]. Kesimpulan ini lebih lanjut didukung oleh fakta bahwa protein ubiquitin yang terlibat dalam proses ubiquitinasi diketahui menghambat produksi sitokin pro-inflamasi TNF- α dan meningkatkan produksi IL-4, IL-10, dan IL-13 [41 –46] menyebabkan penurunan respon CMI terhadap agen infeksi. Namun, mekanisme yang mendasari efek ini membutuhkan pekerjaan lebih

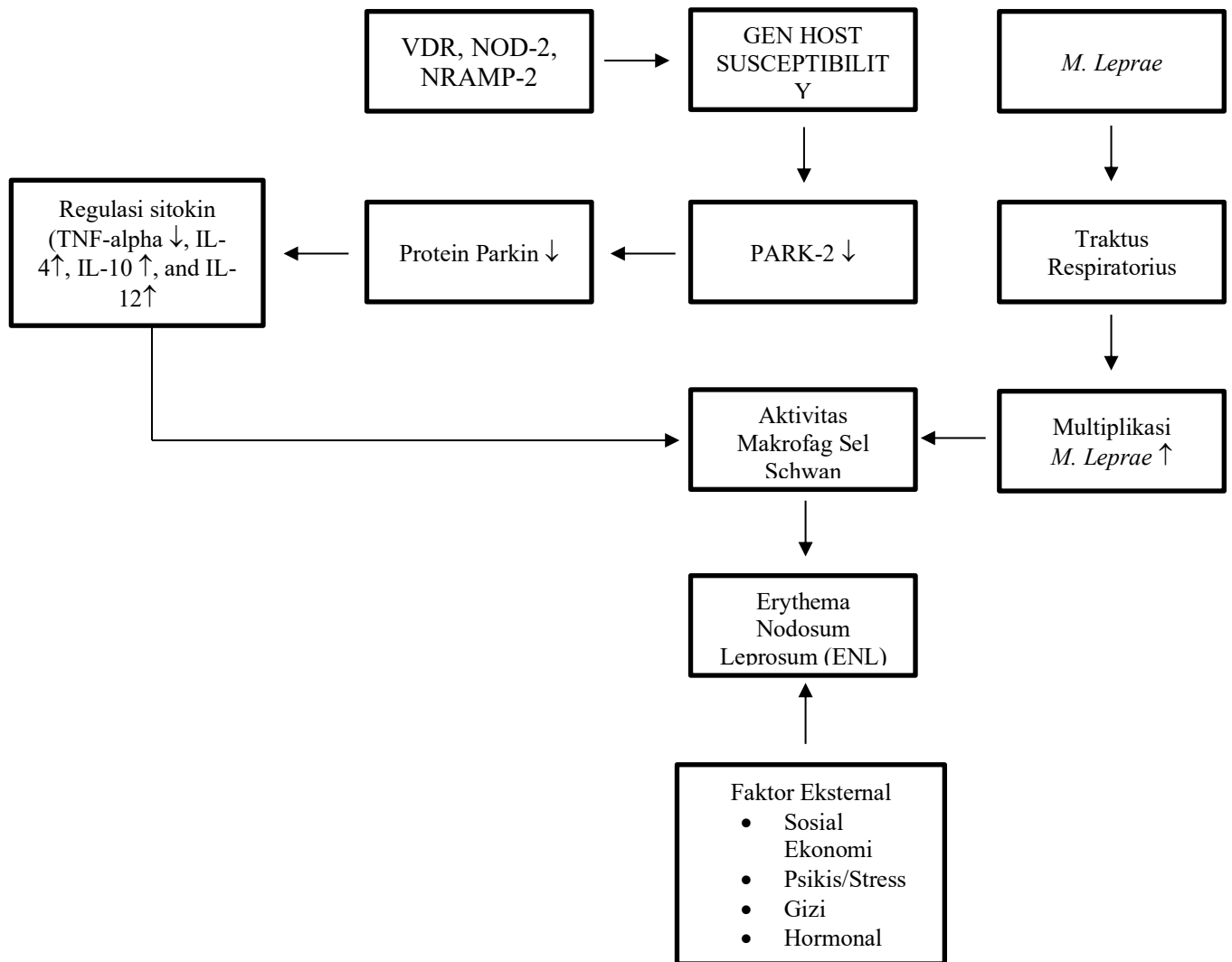
lanjut.(Li *et al.*, 2012).

Percobaan *in vitro* untuk menentukan fungsi gen kerentanan kusta. PARK2 dan *PACRG* diekspresikan oleh sel Schwann dan makrofag yang diturunkan monosit. Namun demikian, pengujian alel risiko pada pasien harus menunggu tes fungsional yang dapat diandalkan untuk aktivitas biologis *M. Leprae* (Buschman dan Skamene, 2004).



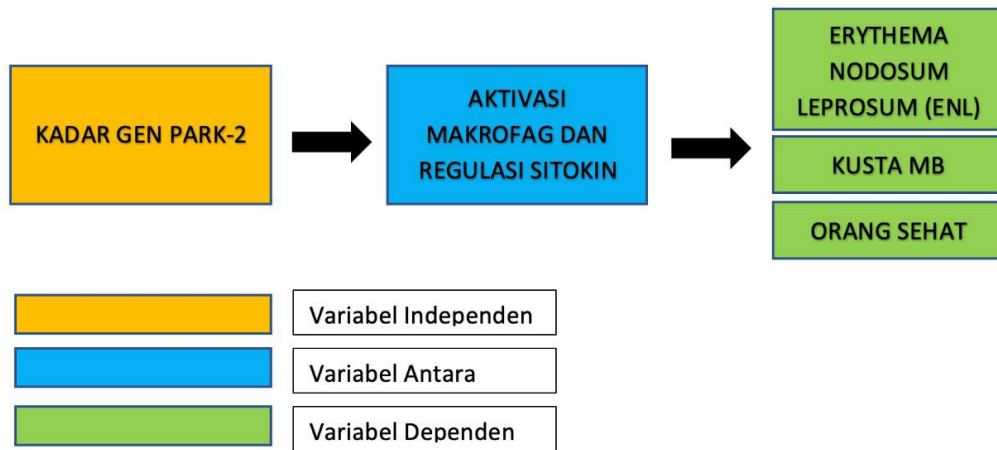
Gambar 2. Patogenesis kusta dengan gen yang dipilih berdampak pada fenotipnya
Sumber: Cambri dan Mira (2018)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep