

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kusta merupakan salah satu dari delapan penyakit terabaikan (*neglected tropical diseases*) yang masih ada di Indonesia, sehingga penyakit ini tetap berlanjut dan menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Penyakit kusta juga masih menjadi masalah di beberapa negara di dunia seperti Brasil, India, Madagaskar, Mozambik, Nepal dan Tanzania (Bhat, 2012). Walaupun sudah lebih 20 tahun sejak dimulainya pengobatan kusta dengan *multidrug treatment* (MDT) oleh *World Health Organization* (WHO) untuk mengurangi prevalensi kusta pada 90% di negara endemik menjadi prevalensi kasus kurang dari 1 banding 10.000 populasi. Data WHO tahun 2014 menyatakan Asia Tenggara merupakan daerah prevalensi kusta tertinggi di dunia, yaitu sebesar 0,68 per 10.000 penduduk. Oleh karena itu usaha untuk menggugah kesadaran masyarakat dan menghilangkan stigma bagi penderita kusta, maka setiap hari minggu pada pekan terakhir di bulan Januari diperingati sebagai hari kusta sedunia (*World Leprosy Day*).

*Mycobacterium leprae* merupakan satu dari sembilan *Mycobacterium* patogen yang ditemukan di negara tropis-subtropis termasuk Indonesia. Apakah ini merupakan salah satu penyebab penyakit kusta di Indonesia terus berkembang, masih belum diketahui. Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2015 mencatat prevalensi penyakit kusta di Indonesia sebesar 0,78 per 10.000. Pada tahun 2015 tercatat 17.202 kasus kusta baru per 100.000 penduduk dengan angka kecacatan 6,82 per 1.000.000 penduduk. Angka ini menempatkan Indonesia di peringkat ketiga dunia dengan kasus baru terbanyak setelah India (134.752 kasus) dan Brasil (33.307 kasus). Di Indonesia kasus kusta baru terbanyak (*high endemic*) di daerah Indonesia timur (Papua, Maluku, Sulawesi). Sumatera Barat termasuk

*low endemic* kusta, walaupun demikian kasus baru kusta terus ada setiap tahunnya. Data pasien kusta di Provinsi Sumatera Barat tahun 2015 mencatat adanya 54 kasus baru kusta. *Case detection rate* kusta meningkat dari 0,24 menjadi 1,04 dari tahun 2010 ke 2015. Oleh karena itu adanya kasus baru kusta setiap tahunnya, maka pemerintah mencanangkan eliminasi kusta Indonesia di tahun 2019. Penurunan angka kecacatan tingkat II kasus baru kurang 1 : 1.000.000 penduduk tahun 2020.

Cara penularan penyakit kusta belum diketahui dengan pasti. Beberapa penelitian telah membuktikan, bahwa cara tersering melalui kontak kulit langsung dari pasien kusta multibasiler (MB) ke orang lain pada kulit yang tidak utuh atau lecet di bagian tubuh yang relatif bersuhu rendah dan melalui mukosa nasal (Park, 2000). Hal ini juga didukung penelitian Doull *et al.*, bahwa narakontak serumah dengan pasien kusta MB yang belum mendapatkan pengobatan memiliki risiko 8 kali lipat, sedangkan narakontak pasien kusta pausibasiler (PB) berisiko 2 kali lipat tertular penyakit kusta (Fine,1997). Semakin banyak kuman terdapat pada tubuh penderita kusta, maka akan semakin besar seseorang narakontak terinfeksi penyakit kusta (Noorden,1994).

Apabila kuman *M. leprae* masuk dalam tubuh, maka tubuh akan bereaksi mengeluarkan makrofag untuk menfagositnya. Sel makrofag sebagai sel target *M. leprae* berada disekitar pembuluh darah superfisialis pada dermis dan *Schwann cel* (SC) di saraf perifer. Bakteri bertahan hidup dan bereplikasi dalam SC, selanjutnya masuk ke dalam sel saraf perifer. Pada awal penyakit, lesi hanya mengenai saraf, namun selanjutnya menyebar ke kulit (Venkatesan, 2010).

Pada tahun 1998, WHO memberi panduan untuk menegakan diagnosis kusta berdasarkan penemuan paling sedikit satu tanda Kardinal yaitu bercak hipopigmentasi atau eritematosa yang mati rasa, penebalan saraf tepi disertai gangguan sensibilitas area yang dipersarafinya atau ditemukan kuman tahan asam pada *slit skin smear*.

Faktor risiko terjadinya penyakit kusta antara lain jenis kelamin, usia, jumlah bakteri pada pemeriksaan *slit skin smear*, genetik dan kontak dengan penderita kusta (Moet, 2004). Paparan infeksi *M. leprae* merupakan bagian penting untuk timbulnya penyakit kusta. Penularan penyakit kusta ke orang disekitar atau narakontak sudah banyak diteliti. Namun untuk terjadinya infeksi pada narakontak bergantung antara lain jarak narakontak dengan pasien, usia saat kontak, klasifikasi penyakit kusta, keadaan fisik pasien dan kerentanan genetik (Moet, 2006). Menurut Goulart (2008), kontak serumah dengan pasien kusta merupakan kelompok dengan risiko tertinggi tertular penyakit. Siskawati (2010) melaporkan timbulnya penyakit kusta pada 3 bersaudara yang tinggal serumah, diduga penularan dari saudaranya yang menderita penyakit kusta tipe MB.

Faktor genetik sama pentingnya dalam menentukan seseorang untuk tertularnya penyakit kusta. Adanya faktor genetik pada pejamu meningkatkan risiko untuk terjadinya penyakit setelah paparan infeksi (Schurr, 2006 ; Fitness, 2002). Untuk itu perlunya mengidentifikasi faktor genetik pejamu lebih awal terhadap kerentanan menderita penyakit kusta.

Peranan berbagai macam faktor genetik pejamu terhadap respons infeksi *M. leprae* telah dibuktikan pada sebagian besar penelitian. Penelitian molekuler mengenai komponen genetik telah diteliti berupa penelitian gen seperti HLA sebagai faktor kerentanan (Scurr, 2006). Penelitian ini juga didukung oleh Scollard tahun 2006 dengan melakukan penelitian *family clustering* untuk mengetahui mengapa penyakit kusta terjadi secara terus menerus. Namun, gen yang telah diteliti tersebut hanya sedikit terlibat dalam interaksi kompleks regulasi gen pejamu dengan terjadinya penyakit kusta (Graca, 2014).

Penelitian untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik kusta telah banyak dilakukan di berbagai daerah endemis. Penelitian *Genome wide association study* oleh Zhang (2009) di Cina pada suku Han mendapatkan gen yang berkaitan dengan risiko terjadinya penyakit

kusta adalah HLADR-DQ, RIPK2, TNFSFI5, LCDC122/LACCI, NOD2, LRRK2 dan C13of3. Sejumlah gen lain juga telah diidentifikasi antara lain VDR, HLADR2, TAP1 dan TAP2, CTLA4, COL 3A, SLC ILA1 (NRAMP1), IL-10, dan TNF- $\alpha$  (Bakijo, 2011). Penelitian juga dilakukan dengan metode *Genome wide association study* dan menemukan beberapa gen tambahan yang berhubungan dengan kerentanan menderita penyakit kusta antara lain gen PARK2. Umumnya gen yang ditemukan dihubungkan dengan peranan imunitas alami dan pengenalan bakteri pada saat awal infeksi. Sedangkan gen yang dikaitkan dengan imunitas didapat adalah gen PARK2 (Orlova, 2011).

Gen PARK2 merupakan gen yang pertama kali diidentifikasi untuk menemukan lokus dalam gen pada penyakit *Parkinson*. Gen PARK2 melalui *E3-ubiquitin ligase* terlibat dalam *ubiquitin dependen protein degradation* yang berperan penting dalam berbagai respons imun. Gangguan fungsi protein ini dapat menyebabkan kematian sel atau apoptosis (Graca, 2014). Gen PARK2 diekspresikan pada SC dan *monocyte-derived macrofag*, yang menyokong *ubiquitin mediated proteolysis* melalui jalur biokimia, berperan penting dalam mengontrol infeksi *M. leprae*. Penelitian Watt (2004) dan Muller (2004) juga memperlihatkan mekanisme melalui *ubiquitin - proteosom pathway* pada degradasi protein intraseluler di dalam makrofag. Selanjutnya kondisi tersebut memengaruhi presentasi antigen terhadap limfosit dan menghasilkan respons imun. Walaupun mekanisme pasti gen PARK2 ini dalam memengaruhi kerentanan kusta masih belum bisa dipastikan, namun data di atas mendukung peranan penting gen PARK2 pada penyakit neurologik dan infeksi.

Penelitian yang dilakukan oleh Van de Vosse tahun 2004 mendapatkan, bahwa salah satu gen yang memengaruhi resistensi alami terhadap *M. leprae* adalah gen PARK2. Salah satu penemuan terbaik dalam pemahaman penyakit kusta telah diteliti oleh Mira tahun 2004. Pada penelitian tersebut ditemukan satu lokus dalam gen PARK2 yang dihubungkan dengan kerentanan populasi manusia terhadap *M. leprae*. Hasil yang sama juga didapatkan Bakijo

(2011), bahwa *halotipe* tersusun atas SNP (PARK-01, posisi-697; PARK-e01, posisi-2599, rs1333955 dan rs1040079), yang merupakan faktor risiko utama kerentanan terhadap penyakit kusta pada 2 etnis berbeda di Vietnam dan Brazil. Penelitian di India tahun 2006 dan di Cina tahun 2011 menunjukkan tidak adanya hubungan gen PARK2 dengan faktor risiko kerentanan terhadap penyakit kusta. Namun, penelitian Mira *et al.*, mendukung peranan SNP (-2599 T alel pada region PARK2 dan C alel pada SNP rs1040079) sebagai faktor risiko yang umum untuk timbulnya penyakit kusta, dan alel T pada polimorfisme ini merupakan tampilan yang dominan. Pada populasi di Indonesia, alel T mempunyai frekuensi yang tinggi yaitu sekitar 75%, dibandingkan penelitian sebelumnya di Vietnam dan Brazil hanya 65% (Mira, 2004).

Penelitian Scollard (2006) pada populasi pasien kusta di Brazil, mendapatkan lokus spesifik pada promoter gen PARK2 berlokasi di kromosom 6q25-q27. Selanjutnya penelitian oleh Bakijo-Konsuo *et al.*, di Croatia tahun 2011, diperoleh peningkatan secara signifikan frekuensi rs9356058 alel C, rs1040079 alel A dan rs9356058-rs1040079CA pada populasi Mljed yang mempunyai riwayat kusta. Graca tahun 2014 menyatakan region gen yang berhubungan dengan kerentanan kusta terdapat pada 6q25.

Bhat (2012) menyatakan SC merupakan target utama infeksi *M. leprae* yang menimbulkan kerusakan saraf, menyebabkan demielinasi dan selanjutnya terjadi kecacatan. Ikatan antara *M. leprae* dengan SC akan menginduksi demielinasi dan kehilangan konduksi aksonal. Hal ini menunjukkan bahwa *M. leprae* dapat menginvasi SC melalui protein 21 kDa yang berikatan dengan laminin 2 yang disertai ikatan dengan PGL-1. Selain itu *M. leprae* juga berikatan dengan P0 (25 kDa glikoprotein) yang terdapat pada mielin saraf perifer. Ikatan ini akan mengakibatkan manifestasi patologik seperti demielinasi dan degenerasi akson (Suneetha, 2001). Distroglukan (DG) merupakan reseptor di SC yang menjadi target *M. leprae*. Pada stadium awal degenerasi saraf, DG ini sangat berperan. (Bhat, 2012).

Inflamasi dan degenerasi akson pada penyakit kusta dapat dilihat dengan pemeriksaan histopatologis pada biopsi saraf. Oleh karena keterbatasan melakukan biopsi saraf maka dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan yang tidak invasif misalnya pemeriksaan serologis dari sediaan darah perifer.

Pada penyakit kusta, terjadi adhesi *M. leprae* dengan laminin pada SC. Laminin merupakan matriks ekstraselular yang terdapat pada lamina basal yang akan mengalami peningkatan regulasi dan deposit setelah trauma saraf (Fernandes,1993 ; Spearing, 2000). Shimoji *et al.*, (1999) menemukan laminin-2 merupakan mediator spesifik *M. leprae* yang berikatan dengan permukaan SC saraf perifer. Ikatan ini dapat dihambat, sehingga dapat mencegah infeksi pada saraf serta mencegah neuropati perifer. Penelitian Tas (2016) dengan tehnik ELISA didapatkan kadar laminin serum kontrol orang sehat adalah 0,78 ng/ml.

Penelitian Neurath tahun 1998 menemukan, bahwa NF- $\kappa$ B merupakan komponen penting pada respons imun alami terhadap beberapa patogen termasuk *mycobacterium*. Selain itu, terdapat dua protein lain yang dikenal sebagai NF- $\kappa$ B inhibitor protein A dan B dapat mengontrol fungsi immunomodulator NF- $\kappa$ B. Sebaliknya protein ini akan diregulasi oleh I $\kappa$ B kinase 1, dan yang dikenal sebagai NEMO. Gen yang menanda NEMO, akan diaktivasi oleh TNF- $\alpha$  untuk menghancurkan bakteri intraseluler melalui jalur NF- $\kappa$ B (Brave, 2015). Nuclear factor kappa beta (NF- $\kappa$ B) ditemukan di plasma pada sebagian besar sel sebagai kompleks inaktif. Aktivasi sel makrofag oleh berbagai rangsangan akan mengawali suatu *signal cascade* yang akhirnya mengarah terhadap pajanan pada kompleks yang inaktif tersebut dan melepaskan NF- $\kappa$ B. Setelah teraktivasi NF- $\kappa$ B akan mengalami translokasi kedalam nukleus dan berikatan dengan DNA. Menurut Tron (2011), NF- $\kappa$ B mempunyai peranan penting dalam respons imun dan dapat menekan transkripsi PARK2 sehingga sitokin inflamasi juga dapat ditekan melalui *Parkin's down-regulation*. Namun, belum diketahui mekanisme yang pasti. Penelitian Wihastuti *et al.*,(2014) di Malang

mendapatkan kadar NF- pada kontrol orang sehat yaitu 0,16 ng/ml. Pada penelitian Pereira *et al.*, (2005), disimpulkan bahwa *M. leprae* dapat memodulasi respons imun pejamu melalui jalur NF- . Jalur NF- ini juga menjadi sasaran penting untuk memengaruhi inhibitor TNF- .

Berdasarkan uraian di atas penelitian ini dianggap perlu dilakukan, karena sampai saat ini belum ada penelitian di daerah *low endemic* kusta mengenai gen PARK2 SNP PARK2-e01(-2599) dan SNP rs1040079 sebagai faktor risiko penyakit kusta dan hubungan dengan mediator inflamasi NF- dan laminin- 2. Di samping itu penyakit kusta di Indonesia masih menduduki urutan ke 3 didunia, dan masih adanya daerah *high endemic* kusta terutama wilayah Indonesia bagian timur, sedangkan Sumatera Barat merupakan daerah *low endemic*. Walaupun demikian, penyakit kusta di Sumatera Barat terus menerus ada, meskipun pemerintah sudah memprogramkan MDT. Kemungkinan apakah ada polimorfisme gen PARK2 sebagai faktor risiko terjadinya penyakit kusta. Berdasarkan latar belakang seperti di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya peranan polimorfisme gen PARK2 sebagai faktor risiko terjadinya penyakit kusta pada daerah dengan endemisitas rendah.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada polimorfisme gen PARK2 SNP PARK2.e01(-2599) dan SNP rs1040079 pada pasien kusta dan narakontak ?
2. Apakah ada perbedaan kadar NF-k antara pasien kusta dengan narakontak ?
3. Apakah ada perbedaan kadar laminin- 2 antara kusta dengan narakontak ?

4. Apakah ada hubungan polimorfisme gen PARK2 SNP PARK2.e01 (-2599) dan SNP rs1040079 dengan pasien kusta dan narakontak berdasarkan kadar NF-k dan laminin- 2 ?

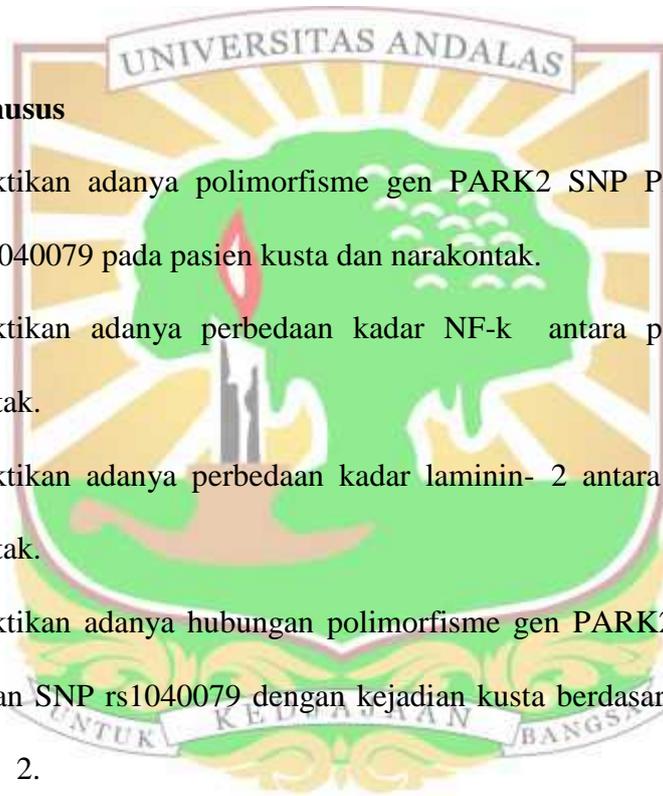
### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengkaji hubungan polimorfisme gen PARK2 SNP PARK2.e01(-2599) dan SNP rs1040079 dengan kejadian penyakit kusta berdasarkan kadar NF-k dan laminin- 2.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membuktikan adanya polimorfisme gen PARK2 SNP PARK2.e01(2599) dan SNP rs1040079 pada pasien kusta dan narakontak.
2. Membuktikan adanya perbedaan kadar NF-k antara pasien kusta dengan narakontak.
3. Membuktikan adanya perbedaan kadar laminin- 2 antara pasien kusta dengan narakontak.
4. Membuktikan adanya hubungan polimorfisme gen PARK2 SNP PARK2.e01(-2599) dan SNP rs1040079 dengan kejadian kusta berdasarkan kadar NF-k dan laminin- 2.



### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Untuk pengembangan ilmu pengetahuan**

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini bermanfaat sebagai landasan teoritis mengenai faktor risiko polimorfisme gen PARK2 dengan kejadian penyakit kusta, kadar NF-k dan laminin- 2 dalam patogenesis terjadinya penyakit kusta. Hasil

penelitian ini dapat digunakan sebagai data faktor risiko genetik dalam populasi untuk terjadinya penyakit kusta dan juga data epidemiologi kusta di Indonesia.

#### **1.4.2 Untuk Terapan**

Sebagai pedoman bagi klinisi dengan diketahuinya gen PARK2 sebagai faktor risiko terjadinya kusta. Dengan demikian intervensi pengobatan dapat diberikan, dan angka kecacatan dapat ditekan. Dan dalam bidang pengobatan penyakit kusta yang sampai saat ini masih menggunakan MDT. Hasil penelitian ini diharapkan dapat ditemukan alternatif pengobatan lain misalnya intervensi biomolekuler pada terapi penyakit kusta. Hasil penelitian ini juga diharapkan mendukung program pemberian kemoprofilaksis pada populasi narakontak kusta.

#### **1.4.3 Untuk kepentingan masyarakat**

Hasil penelitian ini akan memberikan pemahaman atau informasi yang benar pada masyarakat mengenai kusta, serta dapat dijadikan pemeriksaan awal sehingga dapat memprediksi terjadinya penyakit kusta dengan mengetahui faktor risiko gen PARK2 sehingga dapat diobati dan kecacatan kusta dapat dicegah. Hal ini akan mengurangi beban penderita baik terhadap biaya dan lamanya perawatan serta stres akibat kecacatan.

