

Analisis Polimorfisme *Alpha-Helix Coiled Coil Rod Homologue Gene Exon 2* pada Penderita Psoriasis Ras Melayu di Palembang

(Polymorphism Analysis of *Alpha-Helix Coiled Coil Rod Homologue Gene* exon 2 to Patients with Psoriasis in Palembang Malay Race)

Rusmawardiana*, Jusuf Barakbah **, Soetjipto**, Judajana FM**, Retno Handajani**

ABSTRACT

Psoriasis is a multifactorial disease that is caused by the interaction of genetic susceptibility to various environmental factors that until now the exact of genetic susceptibility still unclear. HCR gene is related as the genetic factors underlying individual or population susceptibility to psoriasis. This research was aimed to analyze relationships Polymorphism Exon 2 Gene Alpha-Helix Coiled Coil Rod Homologue as genetic susceptibility to Psoriasis. The results research PCR Amplicon formed 304 bp, using version 7.0.9 biowin to make multiple alignment of DNA sequences. HCR gene exon 2 obtained case about the number C251T and C269T nucleotide, that can change amino acid Arginine become Tryptophan this seen in two case (2/24/8.03%), and nucleotide number 421 not change the amino acids. Other results contained nucleotide G436C can change amino acid Arginine to Serine. The results obtained from five polymorphism in 249, 251, 269, 421, 436 nucleotide which is not significantly different in statistical, because there are polymorphisms in the healthy group than in psoriasis, which was not significantly different. Conclusion of this study is the polymorphism exon 2 Alpha-Helix Coiled Coil Rod Homologue gene are not susceptible gene for psoriasis Malay Race in Palembang, this is because of the different geographic areas will give a difference frequency of polymorphic sites.

Key words: Polymorphism, Exon 2 HCR gene, Psoriasis

PENDAHULUAN

Psoriasis adalah penyakit kulit kronik rekuren yang merupakan penyakit inflamatorik dengan gambaran klinis bervariasi merah menebal, mempunyai sisik berlapis keperakan dan mudah terkelupas. Psoriasis menjadi beban hidup bagi penderita, terutama psoriasis yang secara klinis menjadi berat. Beberapa peneliti melaporkan terdapat penurunan fungsi fisik dan mental sama dengan penderita kanker, hipertensi, penyakit jantung, diabetes dan depresi (Henseler and Christopher, 2003; Krueger, 2001).

Psoriasis terjadi universal diseluruh dunia dengan variasi prevalensi antara 1–3%. Di Amerika lebih kurang 2,1% populasi terkena psoriasis atau lebih dari 4.5 juta laki-laki, wanita dan anak menderita psoriasis, Frekuensi psoriasis bervariasi tergantung dari ras, geografi dan lingkungan (Gudjonson and Elder, 2008; O' Brien *et al.*, 2001). Data resmi prevalensi penyakit ini di Indonesia dari 10 rumah sakit pada tahun 1996, 1997 dan 1998 adalah 0,62%, 0,59% dan 0,92% (Cholis, 1999), sedangkan

prevalensi penderita psoriasis yang berkunjung ke Poliklinik Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP/FK UNSRI Palembang dari tahun 2008–2010 sebesar 2,03%.

Psoriasis adalah penyakit yang disebabkan oleh beberapa faktor. Manifestasi penyakit (patogenesis psoriasis) merupakan proses interaksi *genetic susceptibility* dengan berbagai faktor lingkungan. Secara genetika terbukti pada peningkatan insiden dari 8,1% bila salah satu orangtuanya menderita psoriasis dan menjadi 41% bila kedua orangtuanya menderita psoriasis. Pada kembar monozigot insidennya dapat mencapai 65–73% sedangkan pada kembar dizigot antara 20–30% (Nickoloff, 1999; Christopher and Mrowietz, 2003). Analisis yang dilakukan pada beberapa generasi dari keluarga penderita psoriasis menunjukkan pola pewarisan pada psoriasis belum jelas. Oleh karena itu para peneliti menyimpulkan bahwa psoriasis secara genetika sangat kompleks yaitu kemungkinan psoriasis didasari interaksi berbagai gen (Elder *et al.*, 2001; Oka *et al.*, 1999).

* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Dikemukakan bahwa kromosom 6p21.3 mempunyai hubungan dengan manifestasi psoriasis (**Suomela, 2004; Elder et al., 2001**) sehingga para peneliti melakukan pemetaan genetik dengan Genom-Wide Scan pada PSORS1 (Psoriasis susceptible locus 1) yang berperan 30–50% sebagai faktor genetik yang mendasari kerentanan individu terhadap psoriasis. Asosiasi ini sangat kuat hubungannya dengan psoriasis vulgaris (PV) dan psoriasis guttata (PG). (**Asumalahti et al., 2000**). Diantara delapan gen pada lokus PSORS1 diketahui bahwa gen Human Leucocyte Antigen-C (HLA-C), gen Corneodesmosin (CDSN) memiliki asosiasi bermakna terhadap psoriasis (**Elder et al., 2001**). Gen HLA-C ini terdapat pada populasi umum dan polimorfisme HLA-C tidak semua ada pada penderita psoriasis, begitu juga gen CDSN banyak didapati pada ras Kaukasia tetapi tidak pada ras Jepang. Hal ini menunjukkan adanya peran ras dan pengaruh linkage disequilibrium yang memerlukan penelitian pada gen berdekatan pada PSORS 1 yaitu gen HCR (**Elder et al., 2001; Gottlieb & Kruger, 1990**).

Studi oleh **Asumalahti et al., (2000)** dan **O'Brien et al., (2001)** berhasil mengidentifikasi bahwa gen HCR memiliki hubungan sebagai faktor genetik yang mendasari kerentanan seseorang atau populasi terhadap psoriasis. Polimorfisme gen HCR ini menyebabkan perubahan struktur sekunder protein HCR dan ekspresi protein HCR berbeda antara kulit psoriasis dan kulit normal. Gen HCR adalah gen yang baru diidentifikasi sehingga sampai sekarang fungsi protein HCR belum diketahui pasti. Pada kanker epitel dan kulit psoriasis ekspresi protein HCR ini tidak dijumpai pada area dimana antigen Ki-67 positif, seperti diketahui antigen Ki-67 ini adalah protein yang dikode oleh gen Mki-67 yang dibutuhkan untuk proliferasi sel. Pada satu penelitian dengan stimulasi interferon- γ terjadi downregulation ekspresi mRNA HCR, sehingga dengan data diatas diketahui bahwa protein HCR berfungsi sebagai anti proliferaatif pada kulit normal. Namun karena terjadi polimorfisme pada gen HCR maka protein HCR yang dihasilkan tidak berfungsi sebagaimana mestinya dan hal ini yang mempengaruhi patogenesis psoriasis.

Gen HCR merupakan gen fungsional dengan panjang mRNA 2271 bp dan produk polipeptida adalah 757 asam amino, terdiri dari 16 ekson dimana dengan pemeriksaan GENSCAN ekson 12 dan 13 bersatu (**Asumalahti et al., 2000**). Beberapa alel yang menyebabkan tidak berfungsinya protein HCR sebagai anti proliferaatif pada psoriasis terutama karena adanya mutasi titik atau single nucleotide polymorphism (SNPs) pada gen HCR. (**Asumalahti et al., 2000**).

O'Brein et al., (2001) dan **Asumalahti et al., (2000)** menyebutkan bahwa diantara SNPs gen HCR, ekson 2 mempunyai SNPs paling banyak dan SNPs ini menyebabkan perubahan asam amino pada urutan basa G249A (CGG→CAG) merubah Arginin/R menjadi Glutamin/Q, basa C251T dan basa C269T (CGG→TGG) merubah Arginin/R menjadi Triptopan /W, basa C421T (AAC→AAT) tetapi tidak merubah asam amino dan basa G436C (AGG→AGC) merubah Arginin/R menjadi Serin/S. Kelima perubahan ini memberi kemaknaan yang paling besar sebagai faktor genetik yang mendasari patogenesis psoriasis.

Dengan mempertimbangkan bahwa prevalensi psoriasis di Palembang cukup tinggi, sedangkan polimorfisme pada gen HCR ekson 2 sampai saat ini belum pernah diteliti pada penderita psoriasis ras Melayu di Palembang, maka tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan polimorfisme exon 2 gen di helix coiled coil rod homologue pada kepekaan terhadap penyakit psoriasis.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini adalah studi observasional analitik laboratorik dengan rancangan potong lintang bertujuan untuk mengetahui adanya polimorfisme ekson 2 gen HCR sebagai susceptible gene pada psoriasis.

Sampel penelitian adalah populasi dan kontrol sehat yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria Inklusi adalah penderita psoriasis yang didiagnosis dengan gambaran klinis dan histopatologis (bila secara klinis meragukan), umur 10–70 tahun, kontrol adalah sukarelawan sehat, umur 10–70 tahun. Kriteria Eksklusi: Kelompok psoriasis dan kontrol, usia < 10 tahun dan > 70 tahun. Besar sampel yang terealisasi 25 dengan kontrol 31. selanjutnya pada penderita psoriasis ditentukan awitan awal penyakit dan PASI SCORE.

Variabel yang diteliti adalah gen HCR ekson 2 Nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 pada psoriasis dan sehat.

Sampel penelitian adalah individu psoriasis yang secara antropologi diambil dari minimal 3 generasi, berasal dari ras Melayu di Palembang dan tidak terjadi perkawinan silang dengan ras lain.

Prosedur pengambilan darah vena sebanyak 3 cc dengan cara aseptik antiseptik menggunakan disposibel spuit steril, dimasukkan kedalam tabung berisi EDTA (anti koagulan) lalu dilakukan ekstraksi DNA dengan *phosphate-buffer saline* (PBS) pH 7,4 saponin 0,5% dan chelex resin-100.

Polymerase Chain Reaction (PCR) meliputi denaturasi awal 94° C selama 4 menit, diikuti 30 siklus denaturasi pada suhu 95° C selama 1 menit, annealing 58° C selama 1 menit dilanjutkan, extension 72° C selama 7 menit.

Purifikasi DNA hasil PCR pro sequencing dilakukan dengan proses presipitasi menggunakan ethanol dan sodium asetat, selanjutnya DNA kering disimpan sampai dilakukan proses sequencing pada mesin sequencer setelah dicampur dengan reagen pro sequencing.

Setelah DNA hasil PCR dipurifikasi kemudian dilakukan elektroforesis dengan menggunakan agarosa 2% dalam larutan dapar TBE 0,5 X yang mengandung ethidium bromide. DNA dari sampel dielektroforesis dan DNA hasil elektroforesis yang sudah disepariasi dapat dilihat dibawah sinar ultraviolet long wave.

Proses labelling DNA murni asli hasil PCR tersebut di atas dilakukan dengan ddNTPs dan Bigdye Termination Kit dengan teknik PCR pro sequencing menggunakan salah satu primer yang telah dipakai pada PCR pada tahap sebelumnya dalam penelitian ini.

Pada hasil PCR pro sequencing yang sudah dimurnikan, berisi fragmen-fragmen nukleotida yang telah diamplifikasi dengan primer berdasar pada **Asumalahti et al.**, (2000), dari daerah gen HCR ekson 2 selanjutnya dilakukan analisis sekuens nukleotida dengan metoda direct sequencing menggunakan mesin ABI Sequencer 310 A dari Applied Biosystems, Inc.

Analisis sekuense nukleotida gen HCR yang berasal dari darah sampel penderita psoriasis dilakukan dengan program alignment genetic win v.9 menggunakan perangkat komputer.

HASIL DAN DISKUSI

Karakteristik Umum Penelitian

Karakteristik yang terdiri dari usia dan jenis kelamin terlihat pada *tabel 1*. Kelompok usia terbanyak adalah 30–39 yaitu 6 pasien (25%). Berdasarkan tipe yaitu tipe 1/awitan awal (di bawah 40 tahun) diketahui berjumlah 13 psoriasis (54,1%) sedangkan tipe 2/awitan lanjut sebanyak 11 psoriasis (45,9%). Laki-laki 10 psoriasis (41,7%) sedangkan perempuan 14 pasien (58,3%). Secara statistik data terdistribusi normal.

Dilakukan anamnesis pedigree sampai urutan ketiga. Pada penelitian tidak terdapat perkawinan silang dengan ras selain ras Melayu. Penderita psoriasis berasal dari beberapa area geografi yaitu Jawa, propinsi Sumatera Selatan, Padang, Sumatera Utara, berarti bahwa area geografi asal penderita yang bervariasi dan tinggal di satu kota yaitu

Palembang memberi petunjuk adanya faktor lingkungan yang mempengaruhi (*tabel 2*).

Pada penelitian ini juga tidak terdapat psoriasis pada semua keluarga penderita yang dianamnesis sampai pada pedigree urutan tiga keatas, dikemukakan bahwa psoriasis masih mungkin timbul pada usia diatas empat puluh tahun karena beberapa peneliti menyebutkan pola pewarisan psoriasis belum jelas (**Elder et al.**, 2001).

Tabel 1. Frekuensi usia dan jenis kelamin kelompok psoriasis ras Melayu Indonesia di Palembang

Usia Pasien	Frekuensi		Total	%
	Laki-laki	Perempuan		
10–19	1	2	3	12,5
20–29	1	3	4	16,7
30–39	4	2	6	25
40–49	1	3	4	16,7
50–59	-	2	2	8,3
60–69	3	2	5	20,8
	10 (41,7%)	14 (58,3%)	24	100 (100%)

Tabel 2. Distribusi suku bangsa dan jenis psoriasis pada ras Melayu di Palembang

Distribusi suku bangsa	Psoriasis vulgaris	Psoriasis guttata	Total
Jawa	4	2	6
Sumatera Barat	2	-	2
Sumatera Utara	2	-	2
Sumatera Selatan	12	2	14
	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)

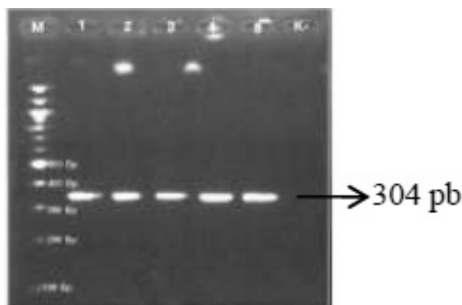
Pada penelitian ini didapatkan dua tipe psoriasis yaitu psoriasis guttata lebih sedikit dengan 4 penderita (16,7%) dan 20 penderita (83,3%) adalah tipe psoriasis vulgaris, tipe ini kadang merupakan lanjutan tipe yang lain.

Gen HCR ekson 2 pada penelitian pertama **Asumalahti et al.**, (2000) disebut sebagai ekson 4 pada penelitian kedua (*find and replace genome wide scans*, 2003) adanya penambahan 135 bp pada posisi 5' sehingga terdapat penambahan 26 asam amino, panjang gen HCR 2349 bp dan produk polipeptida adalah 783, tetapi penambahan ini tidak merubah *polymorphic site* pada penelitian kedua, hanya terdapat perubahan untuk nukleotida 249 = 305, 251 = 307, 269 = 325, 421 = 477 dan 436 = 492 (**Asumalahti et al.**, 2000) untuk selanjutnya tetap digunakan istilah gen HCR ekson 2 dengan penamaan nukleotida yang sesuai **Asumalahti et al.**, (2000).

Hasil dan analisis gen HCR ekson 2

Hasil Polymerase Chain Reaction

Dari darah pada sampel penelitian dilakukan pemeriksaan gen HCR ekson 2 dengan metode PCR hasilnya tampak pada gambar di bawah ini.

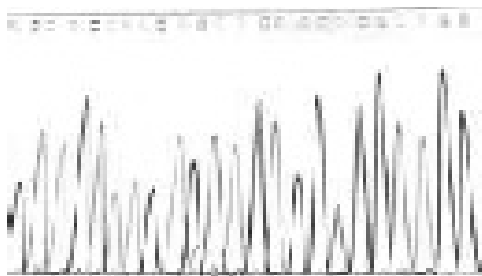


Gambar 1. Deteksi gen HCR ekson 2.

Hasil amplifikasi gen HCR ekson 2 penderita psoriasis menggunakan primer forward CAC CTG CAC TAA CCT GTC TTTG dan primer reverse TTT CTA CCC CTG CAT TCA CC Amplifikasi menghasilkan amplicon sepanjang 304 bp. Marker yang dipakai adalah λ Px (invitrogen USA).

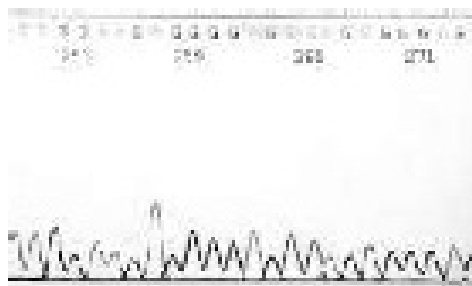
Hasil sequencing gen HCR ekson 2

Pada sampel produk PCR dilakukan sequencing, berikut salah satu contoh sampel psoriasis no. 1 yang tampak sebagai arah panah yaitu nukleotida C 251T (Coding sequence base number/TGG sedangkan yang tidak polimorfisme adalah CGG) pada kelompok psoriasis yang merubah asam amino Arginin menjadi Triptopan (*Gambar 2*).



Gambar 2 . Contoh Elektroforegram hasil sequencing ekson 2 gen HCR nukleotida 251.

Berikut ini ditampilkan hasil sekuensing gen HCR ekson 2 (tanda panah) nukleotida G436C (Coding sequence base number /AGG menjadi AGC) dari kelompok psoriasis sehingga terjadi perubahan asam amino Arginin (R) menjadi Serin (S). Pada kelompok kontrol juga didapatkan perubahan seperti *Gambar 3*.



Gambar 3. Contoh Elektroforegram nukleotida hasil sequencing ekson 2 gen HCR nukleotida 436 *Tabel 3* Hasil deteksi nukleotida 249, 251, 269, 421, 436 ekson 2 gen HCR kelompok psoriasis.

Analisis Polimorfisme

Tabel 3. Gambaran umum polimorfisme gen HCR ekson 2 nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 pada kelompok psoriasis dan kelompok sehat

No.	Polimorfisme Gen HCR ekson 2	Kelompok	
		Psoriasis N=24%	Sehat n=31(%)
1	Nukleotida G249A	0 (0%)	0 (0%)
2	Nukleotida C251T	2 (8,3%)	0 (0%)
3	Nukleotida C269T	2 (8,3%)	0 (0%)
4	Nukleotida C421T	1 (4,1%)	3 (9,6%)
5	Nukleotida G436C	9 (33,3%)	15 (48,3%)
Total		11 (54%)	18 (57,9%)

Dari tabel diatas tidak didapat secara bersama lima polimorfisme gen HCR ekson 2 pada nukleotida 249, 251, 269, 421, 436 pada psoriasis di Palembang, hal ini berbeda dengan penelitian **Asumalahti et al., (2000)**. Polimorfisme pada psoriasis di Palembang terdapat pada empat nukleotida yang tiga diantaranya merubah asam amino. Frekuensi polimorfisme gen HCR ekson 2 secara keseluruhan lebih banyak pada kelompok sehat dari pada kelompok psoriasis, namun secara statistik tidak berbeda bermakna, dengan nilai Fisher Exact Test = 0,527 ($p > 0,05$) antara kelompok psoriasis dan kelompok sehat.

Tabel 4. Hubungan polimorfisme gen HCR ekson 2 nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 kelompok psoriasis dengan PASI skor

No.	Polimorfisme Gen HCR ekson 2	Kelompok		
		Psoriasis Ringan (PASI < 10)	Psoriasis Sedang (PASI 10–20)	Psoriasis Sedang (PASI > 20)
1	Nukleotida G249A	0 (0%)	-	-
2	Nukleotida C251T	2 (8,3%)	-	-
3	Nukleotida C269T	2 (8,3%)	-	-
4	Nukleotida C421T	1 (4,1%)	-	-
5	Nukleotida G436C	7 (29,16%)	-	-
6	Total	12 (49,86%)	-	-

Tabel 5. Hubungan polimorfisme gen HCR ekson 2 nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 dengan tipe psoriasis

No.	Polimorfisme Gen HCR ekson 2	Kelompok	
		Psoriasis guttata	Psoriasis Vulgaris
1	Nukleotida G249A	0 (0%)	0 (0%)
2	Nukleotida C251T	2 (8,3%)	0 (0%)
3	Nukleotida C269T	2 (8,3%)	0 (0%)
4	Nukleotida C421T	0 (0%)	1 (4,1%)
5	Nukleotida G436C	2 (8,3%)	7 (29,16%)
Total		6 (24,9%)	8 (33,26%)

Dari penelitian ini didapatkan tiga polimorfisme gen HCR ekson 2 pada psoriasis guttata yaitu nukleotida C251T dan C269T (CGG menjadi TGG) merubah Arginin (R) menjadi triptopan (W) serta nukleotida G436C (AGG menjadi AGC) yang merubah Arginin (R) menjadi Serine (S), sedangkan pada psoriasis vulgaris hanya tampak polimorfisme gen HCR ekson 2 nukleotida C421T (AAC menjadi AAT) yang tidak merubah asam amino yang dikode dan nukleotida G436C (AGG menjadi AGC) yang merubah Arginin (R) menjadi Serine (S).

Semua psoriasis pada penelitian ini mempunyai PASI skor < 10 atau psoriasis ringan, tetapi ini masih perlu penelitian lebih lanjut karena sampel yang diambil adalah psoriasis yang sudah mendapat pengobatan dari satu sampai 20 tahun Polimorfisme gen HCR ekson 2 pada psoriasis ringan diatas terdapat pada empat nukleotida yaitu 251, 269, 421 dan 436, dari data penelitian diperoleh sebanyak 12 (49,86%).

Dari hasil polimorfisme nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 dalam penelitian ini yang didapat dari kelompok psoriasis dan kelompok sehat, secara keseluruhan polimorfisme, terdapat lebih banyak polimorfisme pada kelompok sehat dari pada kelompok psoriasis, namun secara statistik tidak berbeda bermakna. Polimorfisme hanya terdapat pada empat nukleotida yaitu C251T, C261T,

merubah asam amino Arginin menjadi Triptophan dan G436C merubah asam amino Arginin menjadi serin, C421T tidak merubah asam amino, tetapi tiga frekuensi polimorfisme pada psoriasis hanya pada dua kasus dari 24 sampel, yang secara statistik tidak berbeda bermakna.

Penemuan penelitian ini berbeda dengan penelitian **Asumalahti et al.**, 2000. yang terdapat lima polimorfisme dengan empat menyebabkan perubahan asam amino, sehingga dari penelitian ini disimpulkan gen HCR ekson 2 bukan merupakan gen suseptibel untuk psoriasis di Palembang. hal ini karena area geografi yang berbeda akan memberikan perbedaan frekuensi polymorphic site, ini sesuai dengan beberapa studi demografi yang menyebutkan ras dan geografi mempengaruhi frekuensi (**Gudjonson and Elder**, 2008; **O' Brien et al.**, 2001). Dari hasil penelitian ini didapatkan frekuensi 4 macam polimorfisme yaitu (nukleotida, 251, 269, 421 dan 436) terdapat pada psoriasis dengan Psoriasis Area and severity Index (PASI) skor di bawah (10) yang berarti terjadi pada psoriasis ringan, tetapi ini masih perlu penelitian lebih lanjut karena sampel yang diambil adalah psoriasis yang sudah mendapat pengobatan dari satu sampai 20 tahun, dengan rekurensi yang bervariasi, sehingga tampilan klinis PASI skor tidak sesuai dengan yang diinginkan, karena dari penelitian terdahulu mengemukakan angka keparahan (PASI skor) sangat tergantung pada awitan timbulnya penyakit, sedangkan pada psoriasis yang berat dengan skor PASI > 20 tidak didapati polimorfisme pada semua nukleotida yang diteliti. Dari penelitian terdahulu dikatakan bahwa psoriasis yang timbul pada usia dibawah 40 tahun/ tipe 1 akan menyebabkan psoriasis berat /PASI skor lebih dari 10 (**Chritopher and Mrowietz**, 2003) walaupun pada penelitian **Heydendael VMR**, 2004 mendapatkan quality of life tidak hanya ditentukan oleh tingkat keparahan psoriasis tetapi ditentukan oleh letak lesi yang terlihat dari bagian tubuh seperti lengan dan kepala serta adanya nyeri pada tubuh (psoriasis arthritis).

Pada penelitian ini sebanyak 13 (54,3%) adalah psoriasis tipe 1 dengan lesi timbul pada usia kurang dari 40 tahun (*tabel 1*) dengan usia rerata timbul pada usia 25 tahun. Dari kepustakaan psoriasis dengan awitan pada psoriasis awal usia < 40 tahun dikatakan prognosis penyakit cenderung menjadi berat (**Henseler and Christopher, 1985**). Empat belas (58,3%) dari psoriasis awitan awal ini adalah penderita perempuan, hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa gejala awal pada perempuan muncul lebih dahulu dari pada lakilaki. Pada satu studi imunogenetik pada hewan percobaan imunitas seluler ditemukan lebih banyak dan lebih aktif pada kelompok betina karena adanya peran estrogen, sedang pada penelitian manusia estradiol pada perempuan berhubungan dengan produksi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan (growth factor) yang berperan pada patogenesis psoriasis (**Krueger, 2002**).

Selain itu terbentuknya kemerahan dikulit pada proses patogenesis psoriasis disebabkan oleh hiperplasia pembuluh darah dermis. Perubahan vaskuler lebih cepat terjadi dibandingkan dengan perubahan efloresensi lainnya, yang secara khas pada psoriasis disebabkan peningkatan kadar VEGF (vascular endothelial growth factor). Pada berbagai penelitian terbukti bahwa hormon seks merupakan pemicu pengaturan VEGF pada jaringan peka hormon; di sini estradiol merupakan aktivator transkripsi langsung VEGF yang diperantarai oleh elemen tanggap (respons) estrogen (**Suomela, 2004**). Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terdapat hubungan frekuensi polimorfisme gen HCR dengan tipe psoriasis (**Suomela, 2004; Asuhmalati et al., 2000**). Dari penelitian ini didapatkan psoriasis vulgaris yaitu 84% dan psoriasis guttata 16%. Dari 4 psoriasis guttata ini 3 terjadi pada perempuan dengan onset awal ini menyokong penelitian sebelumnya.

Pada dua penderita dengan psoriasis guttata terjadi perubahan pada nukleotida C251T dan C269T yang merubah Arginin (R) menjadi triptopan (W), dan G436C yang merubah asam amino Arginin (R) menjadi Serine (S). Hal ini kemungkinan polimorfisme gen HCR ekson 2 untuk psoriasis guttata baik di Palembang atau ditempat lain sangat berhubungan dengan penderita onset awal (**Elder et al., 2001; O'Brien et al., 2001**).

SIMPULAN

Penelitian ini merupakan penelitian genetik pertama gen HCR pada psoriasis di Indonesia. Dalam penelitian ini, polimorfisme gen HCR ekson 2 nukleotida 249, 251, 269, 421 dan 436 mempunyai frekuensi yang sama antara kelompok psoriasis dengan kelompok kontrol sehingga disimpulkan bahwa gen HCR ekson 2 bukan merupakan gen suseptibel terjadinya penyakit psoriasis di Indonesia khususnya Palembang. Temuan lain adalah hanya pada psoriasis guttata dijumpai tiga polimorfisme pada psoriasis Palembang Indonesia, sehingga temuan ini dapat dikaji lebih lanjut untuk memastikan apakah hanya tipe psoriasis tertentu yang hanya berhubungan dengan polimorfisme gen HCR ekson 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Asumalahti K, Laitein T, Itkonen-Vatjus R, et al.,** 2000. Candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8) is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 9: 1533–1542.
- Cholis A,** 1999. Prevalensi psoriasis di sepuluh rumah sakit besar di Indonesia, KONAS Perdoski Surabaya. Pertemuan Kelompok studi Psoriasis Indonesia.
- Christopher E, Mrowietz U,** 2003. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York, McGraw-Hill: 407–27.
- Elder JT, Nasir RP, Henseler T, et al.,** 2001. The Genetics of Psoriasis. In *American Medical Association*. Nov (137): 1447–1554.
- Gottlieb AB, Kruger JG,** 1990. HLA region genes and immune activation in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol* 126: 1083–5.
- Gudjonsson JE, Elder JT,** 2008. Psoriasis. In *Fitzpatrick's T. B dalam Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw-Hill: 170–2.
- Henseler T, Christopher E,** 1985. Psoriasis of early and late onset. Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13: 450–56.
- Krueger G,** 2001. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch. Dermatol.* 137: 280–284.

- Krueger JG**, 2002. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agnts. J. Am. Acad. Dermatol. 46: 1–23.
- Nickoloff BJ**, 1999. The immunologic and genetic basis of psoriasis. Arch Dermatol 135: 1104–1110.
- O’Brien KP, Holm SJ, Nilsson S, Carlen L, Rosenmuller T, Enerback C, Inerot A, Stahle-Backdahl M**, 2001. The HCR gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. J. Invest. Dermatol 116: 750–754.
- Oka A, Tamiya G, Tamizawa M, et al.**, Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111 kb segment telomeric to the HLA-C gene., 1999. Hum Mol Genet 8: 2165–2170.
- Suomela S**, 2004. Studies on the molecular pathogenesis of psoriasis. Academic dissertation. Faculty of Medicine, University of Helsinki.