

**ANALISIS RESPON IMUNOGLOBULIN G TERHADAP
PROTEIN MCE1A PADA PENDERITA KUSTA DAN
NARAKONTAK SERUMAH DI MAKASSAR**

ANALYSIS RESPONSE OF IMMUNOGLOBULIN G AGAINST
PROTEIN MCE1A IN LEPROSY AND HOUSEHOLC
CONTACT IN MAKASSAR

ANDI NURHAERANI ZAINUDDIN

C115171003



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**ANALISIS RESPON IMUNOGLOBULIN G TERHADAP
PROTEIN MCE1A PADA PENDERITA KUSTA DAN
NARAKONTAK SERUMAH DI MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

ANDI NURHAERANI ZAINUDDIN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

ANALISIS RESPON IMUNOGLOBULIN G TERHADAP PROTEIN MCE1A PADA PENDERITA KUSTA DAN NARAKONTAK SERUMAH DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI NURHAERANI ZAINUDDIN

NIM C115171003

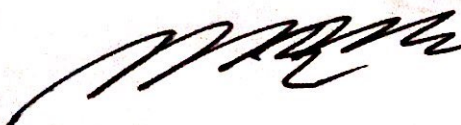
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 5 Februari 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat



dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS
Pembimbing Utama



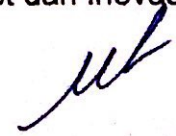
Dr. dr. Sri Vitayani, Sp.KK(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran UNHAS

Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP: 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP: 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andi Nurhaerani Zainuddin

No. Stambuk : C115171003

Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

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

Makassar, 5 Februari 2020

Yang menyatakan



Andi Nurhaerani Zainuddin

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillah Robbil'alamin, Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat 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 Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan.

Kepada yang terhormat dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, kepada Dr. dr. Sri Vitayani, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing II tesis, kepada Dr.dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik/metode penelitian, kepada yang terhormat para penguji tesis saya Dr.dr.Irfan Idris, M.Kes, dan Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV saya ucapkan terima kasih atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasihat serta masukan sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Kepada

Sensei Takao Fujimura, dr. Andini febrianty, dan Vienza beby atas bantuannya selama penelitian di Universitas Kitasato, Jepang.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Penghargaan dan rasa terima kasih yang besar kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Prof. Dr. Zainuddin Maskur, Sp.KK (almarhum) dan Ibunda Hj. Nurbaya atas segala perhatian, cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Saya panjatkan doa kepada Allah SWT agar senantiasa melimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada saudara saya tercinta tercinta, Ir. A. Mariani Zainuddin dan suami Dr. Rahmat Landahur, Ir. A. Masniawati Zainuddin dan suami Prof. Yusran Yusuf, SH terima kasih telah mendampingi saya, memberikan semangat, dukungan, doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT menghimpun segala kebaikan dan mewujudkannya di tengah keluarga yang sakinah mawaddah warrahmah.

Kepada sahabat-sahabat saya Furious 8 dr. Welly Wijayanti, dr. Kirana Prasanti Mokoagow, dr. Erlan Dimas Anggraini, dr. Irene Djuardi, dr. Dewi Nurkomalasari dan dr. Yulia Asmarani, dan kepada Dr. St Nurul Wahyuni teman penelitian saya, terima kasih atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini. Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala

bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama menjalani pendidikan ini

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Februari 2020

Andi Nurhaerani Zainuddin

ABSTRAK

ANDI NURHAERANI ZAINUDDIN, Analisis Respon Imunoglobulin G Terhadap Protein Mce1a Pada Penderita Kusta Dan Narakontak Serumah Di Makassar (Dibimbing Oleh Safruddin Amin, Sri Vitayani, Khairuddin Djawad, Arifin Sewwng, Irfan Idris)

Pendahuluan: Penyakit kusta merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh basil intraseluler obligat *Mycobacterium leprae*. Karena diagnosis kusta itu rumit dan membutuhkan keahlian profesional, alat dan metodologi baru diperlukan untuk mendeteksi kasus pada tahap awal dan mencegah penularan. Genom *M. leprae* mengandung *mce1A*, yang mengkode protein entri sel mamalia (Mce1A). Kami berhipotesis bahwa kehadiran Mce1A pada permukaan sel dapat dideteksi oleh sistem kekebalan tubuh inang.

Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi respon antibodi terhadap protein Mce1A pada penderita kusta dan kontak serumah dengan penderita kusta

Metode: Sebuah studi cross-sectional yang melibatkan 73 sampel (45 kasus kusta, 28 kontak serumah) di Rumah Sakit Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia.

Hasil: Terdapat respon imunoglobulin G terhadap protein Mce1A pada pasien kusta. Tingkat median MB lebih tinggi dibandingkan PB. Tingkat median MB dan PB secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kedua kontrol HHC (MB atau PB vs HHC). Median IgG tertinggi ditemukan pada tipe BL.

Kesimpulan: Respon IgG Mce1A terhadap protein Mce1A pada penderita kusta di Makassar, dengan nilai yang lebih tinggi ditemukan pada kelompok MB dibandingkan dengan kelompok PB, sehingga dapat memberikan gambaran apakah respon ini dapat digunakan untuk pengembangan pendekatan diagnostik baru.

Kata kunci: kusta, antibodi, protein Mce1A, diagnosis, imunoglobulin G

ABSTRACT

BACKGROUND Leprosy is a chronic infectious disease caused by the obligate intracellular bacillus *Mycobacterium leprae*. Because leprosy diagnosis is complex and requires professional expertise, new tools and methodologies are needed to detect cases in early stages and prevent transmission. The *M. leprae* genome contains *mce1A*, which encodes a putative mammalian cell entry protein (Mce1A). We hypothesized that the presence of Mce1A on the cell surface could be detected by the host's immune system.

OBJECTIVE The aim of this study was to evaluate antibody responses against the Mce1A protein in leprosy patients and household contacts of patients to present an additional tool for leprosy diagnosis.

METHODS A cross-sectional study involving 73 volunteers [45 leprosy cases, 28 household contacts (HHC)], was conducted at Hospital in Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

RESULTS Immunoglobulin G response to the Mce1A protein in leprosy patients. The median level of MB was higher than that of PB. Median MB and PB levels were significantly higher compared to the two HHC controls (MB or PB vs HHC). The highest median IgG was found in the BL type.

CONCLUSION IgG Mce1A responses against Mce1A protein in Leprosy patients in Makassar, with the higher values were found in MB than PB group, so that it can provide an overview of whether this response can be used for the development of a new diagnostic approach.

Keyword: leprosy ,antibodies, Mce1A protein, diagnosis ,immunoglobulin G

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	5
ABSTRAK.....	8
BAB I	10
1.1. Latar Belakang Masalah	12
1.2. Rumusan Masalah	15
1.3. Tujuan Penelitian.....	15
1.3.1. Tujuan Umum	15
1.3.2. Tujuan Khusus.....	15
1.4. Manfaat Penelitian	16
1.5. Hipotesis Penelitian	17
BAB II	17
2.1. Penyakit Kusta Secara Umum	17
2.1.1. Keluhan dan Tanda Klinis	20
2.1.2. Klasifikasi.....	21
2.1.3. Pemeriksaan Bakteriologik	24
2.1.4. Pemeriksaan Histopatologi	25
2.2. Transmisi Kusta.....	27
2.2.1. <i>Recervoir of Infection</i>	27
2.2.2. <i>Portal of Exit M. Lepra</i>	28
2.2.3. <i>Portal of Entry M. Lepra</i>	28
2.3. Microbiologi <i>M. Lepra</i>	29
2.4. Immunogenetik <i>M. Lepra</i>	34
2.5. Respon Imun pada Kusta	36
2.5.1. Respon Imun Secara Umum	36
2.5.2. Imunitas Innate	39
2.5.3. Imunitas Adaptif.....	41
2.6. Narakontak	43
2.7. The Mammalian Cell Entry (Mce1A) <i>M. Lepra</i>	44

2.8. Pengukuran Immunoglobulin anti-Mce1A menggunakan Enzyme-linked immunosorbent assay	44
2.9. Kerangka Teori	46
2.10. Kerangka Konsep.....	47
BAB III	48
3.1. Desain Penelitian	48
3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	48
3.3. Populasi Penelitian.....	48
3.4. Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel.....	49
3.5. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	49
3.6. Variabel dan Definisi Operasional	51
3.6.1. Variabel Penelitian	51
3.6.2. Definisi Operasional.....	51
3.6.3. Kriteria Objektif	52
3.7. Cara Kerja	53
3.8. Analisa Data.....	54
3.9. Skema Alur Penelitian	54
3.10. Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	55
BAB IV.....	56
4.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	57
4.2. Kadar Immunoglobulin G terhadap protein MCE1A pada pasien kusta 59	
4.3. Kadar Immunoglobulin G G terhadap protein Mce1A pada Narakontak Penderita Kusta	64
4.4. Membandingkan kadar IgG anti Mce1A antara pendertia kusta dan narakontak.....	66
BAB V.....	70
BAB VI.....	75
KESIMPULAN DAN SARAN	75
KESIMPULAN.....	75
SARAN.....	75

BAB I

Pendahuluan

1.1. Latar Belakang Masalah

Kusta adalah penyakit infeksi kronik pada manusia yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990). *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*), ditemukan oleh seorang ilmuwan Norwegia bernama Gerhard Henrik Armauer Hansen pada 28 Februari 1873, sebagai bakteri patogenik pertama yang diidentifikasi sebagai penyebab penyakit pada manusia (Amiruddin, 2012). Kusta adalah penyakit utama pada nervus perifer namun juga berpengaruh pada kulit dan kadang jaringan lainnya, khususnya mata, mukosa pada saluran nafas bagian atas, otot, tulang, dan testis (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990).

Selama periode 2008 – 2013, angka penemuan kasus baru kusta pada tahun 2013 merupakan yang terendah yaitu sebesar 6,79 per 100.000 penduduk. Sedangkan angka prevalensi kusta berkisar antara 0.79 hingga 0.96 per 10.000 penduduk dan telah mencapai target < 1 per 10.000 penduduk. Sebanyak 14 provinsi di Indonesia (42.4%) termasuk dalam beban kusta tinggi, sedangkan 19 provinsi lainnya termasuk dalam beban kusta rendah (Pusdatin, 2015). Hampir seluruh provinsi di bagian timur Indonesia merupakan daerah dengan beban kusta tinggi. Di Sulawesi Selatan khususnya, jumlah kasus baru yang ditemukan sebesar 870 kasus dengan angka prevalensi per 10.000 penduduk (Kemenkes, 2017).

Port of exit M.leprae keluar dari tubuh manusia yaitu kulit dan mukosa hidung. Masih diperdebatkan apakah *M.leprae* terdapat pada deskuamasi sel epitel kulit yang intak, namun yang jelas bahwa *M.leprae* dikeluarkan dari kulit yang terluka, cairan/*discharge* yang keluar dari ulkus penderita dan melalui kelenjar keringat dan kelenjar sebacea. Mukosa nasal melepaskan paling banyak *M.leprae* di mana mampu melepaskan 10 miliar organisme hidup per hari dan mampu hidup lama di luar tubuh manusia sekitar 7-9 hari di daerah tropis (Amiruddin, 2012).

Pada saat berbicara, batuk dan bersin, *M.leprae* juga dikeluarkan dari penderita di mana sekali bersin mampu melepaskan 110.000 basil. Penularan melalui *droplet* infeksi memegang peranan yang cukup besar, di samping penularan melalui kontak erat dari kulit ke kulit. Darah penderita kusta juga mengandung banyak *M.leprae*. Pada penderita kusta tipe lepromatosa mengandung lebih dari 105 bakteri per mililiter darah. Feses penderita kusta juga dikatakan mengandung *M.leprae* yang hidup dan dianggap mungkin bisa menular (Amiruddin, 2012).

Pasien multibasiler yang tidak diobati merupakan sumber terpenting penularan *M. leprae*. Diperkirakan bahwa kontak serumah dengan pasien MB memiliki risiko relatif terkena kusta 5-10 kali lipat lebih besar dibandingkan populasi umum, dan 2-4 kali kontak serumah dengan pasien PB (Goulart et al., 2008, Deps et al., 2006).

Dalam mekanismenya, untuk menginfeksi sel Schwan, *M. leprae* harus menginvasi sel epidermis. Mekanisme awal menginfeksi sel tersebut

belum sepenuhnya dipahami. Fujimura et al melaporkan bahwa terdapat protein Mce1A (mammalian cell entry) pada *M. leprae* yang diduga berperan dalam proses invasi tersebut, yang telah terbukti dalam percobaan dengan menggunakan bakteri *Eschericia coli*. Ditemukan bahwa dalam rekombinan *Eschericia coli* tersebut, InvX domain dari Mce1A yang muncul dipermukaan E.coli dapat ditekan oleh antibodi, sehingga disimpulkan memiliki peran penting dalam menginvasi sel epitel nasal (Fujimura et al., 2018)

Mce1A pada pasien kusta telah terbukti dengan ditemukannya protein tersebut di permukaan sel epitel mukosa hidung. Protein Mce1A menjadi salah satu protein yang penting dan terlibat dalam invasi *M. Lepra* (Fujimura et al., 2018). Peran yang berpotensi dari protein ini adalah dapat berinteraksi dengan sistem pertahanan tubuh, termasuk antibodi terhadap protein Mce1A pada pasien, bahkan ditemukan pula narakontak. (Lima et al., 2017)

Ada beberapa metode untuk mendeteksi paparan *M. Lepra*, seperti pemeriksaan serologis dan molekular. Pemeriksaan serologis dapat juga membuktikan adanya infeksi subklinis yang dianggap sebagai fase awal atau fase peralihan dari sehat ke sakit dimana suatu individu yang tampak sehat pada pemeriksaan luar atau klinis, namun hasil pemeriksaan serologis didapatkan antibodi spesifik *M. Lepra* dalam titer yang cukup tinggi, dan menunjukkan adanya infeksi kuman tersebut. Salah satu uji serologi kusta adalah ELISA, sebagai uji antigen-antibodi spesifik (Palit et

al., 2017). Peran potensial protein Mce1A dalam invasi sel inang menunjukkan bahwa protein ini, yang dapat berinteraksi dengan sel pertahanan kekebalan, mewakili target untuk pengembangan pendekatan diagnostik baru (Lima et al., 2017).

Oleh karena itu, dalam penelitian ini peneliti bermaksud untuk mengevaluasi respon antibodi IgG terhadap protein Mce1A pada penderita kusta dan narakontak sehingga dapat dipertimbangkan untuk dijadikan biomarker pemeriksaan tambahan dalam mendiagnosis awal kusta.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana respon yang terbentuk dari imunoglobulin G G terhadap protein Mce1A pada penderita kusta dan narakontak?
- b. Bagaimana menganalisis hal tersebut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Adapun tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui respon imunoglobulin G G terhadap protein Mce1A pada penderita kusta dan narakontak

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini sebagai berikut:

- a. Mengetahui respon imunoglobulin G terhadap protein Mce1A dengan menghitung kadar imunoglobulin G yang terbentuk pada pasien kusta
- b. Mengetahui respon imunoglobulin G terhadap protein Mce1A dengan menghitung kadar imunoglobulin G yang terbentuk pada narakontak
- c. Membandingkan antara kadar imunoglobulin G terhadap protein Mce1A pada penderita kusta dan narakontak
- d. Mengetahui respon yang terbentuk dari kadar imunoglobulin G terhadap protein Mce1A berdasarkan BTA dan tipe kusta

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dalam penelitian ini sebagai berikut:

- a. Hasil yang diperoleh dapat dijadikan panduan untuk mengetahui peranan Mce1A dalam penyakit kusta
- b. Merupakan referensi bagi penulis lainnya dalam membahas peranan imunoglobulin G khusus Mce1A pada penderita kusta
- c. Dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam penegakan diagnosis kusta
- d. Sebagai bahan perbandingan penelitian sebelumnya maupun penelitian di masa yang akan datang

1.5. Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis penelitian dalam penelitian ini adalah:

- a. Kadar imunoglobulin G lebih tinggi pada penderita kusta dibandingkan pada narakontak
- b. Kadar Mce1A lebih tinggi pada penderita kusta dibandingkan pada narakontak
- c. Terdapat korelasi antara kadar Mce1A dengan kadar imunoglobulin G pada penderita kusta dan narakontak

BAB II

Tinjauan Pustaka

2.1. Penyakit Kusta Secara Umum

Kusta adalah penyakit radang kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, terutama menyerang saraf perifer dan kulit. Presentasi klinis kusta terutama tergantung pada kemampuan inang untuk menginduksi imunitas yang diperantarai sel (CMI) terhadap *Mycobacterium*

leprae. Jenis respon imun, yang bervariasi dari orang ke orang, menentukan manifestasi penyakit dalam berbagai pola klinikopatologis. Dalam spektrum kusta, pasien datang dengan kombinasi berbagai jenis lesi kulit dan gangguan fungsi saraf, mensimulasikan berbagai penyakit kulit dan neurologis. Diagnosis kusta yang dini dan akurat sangat penting karena pengenalan yang terlambat dapat menimbulkan kelainan bentuk permanen akibat penyakit ini (Palit et al., 2017)

Ada banyak spekulasi tentang sejarah awal kusta. Catatan paling awal dengan memberikan gambaran yang akurat bahwa penyakit ini berasal dari India, dan telah ditulis sekitar 600 tahun SM. Bukti mutlak kusta paling awal terlihat dalam kerangka Mesir dari abad ke 2 SM dan dalam dua mumi Koptik pada abad ke 5. Ini tampaknya kemungkinan besar bahwa kusta mencapai negara – negara Mediterania ketika tentara *Alexander the Great* kembali dari India pada tahun 327 – 326 SM. Kemudian menyebar perlahan sampai Yunani dan emprium Romawi. Rumah sakit kusta pertama yang diketahui didirikan oleh orang Kristen di Roma dan Caesarea pada abad ke 4. Penyakit ini menyebar ke Eropa Barat, mencapai proporsi epidemik pada abad ke 12- 13, dan kemudian secara perlahan menurun. Kusta berkembang lambat adalah pola epidemiologinya, yang meluas selama berabad-abad, jauh lebih buruk pencatatannya dari pada penyakit akut seperti wabah atau tipus. Di Norwegia, penyakit ini mencapai puncak pada abad ke 19, dimana Danielssen dan Boeck menulis penjelasan modern pertama penyakit ini dan Armauer Hansen melaksanakan

penelitian bakteri dan epidemiologi yang pertama (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990)

Di seluruh dunia, dua hingga tiga juta orang diperkirakan menderita kusta. India adalah negara dengan jumlah penderita terbesar, diikuti oleh Brasil dan Myanmar. Penyakit kusta tersebar di seluruh dunia dengan endemisitas yang berbeda-beda. Di antara 122 negara yang endemis pada tahun 1985, 98 negara telah mencapai eliminasi kusta yaitu dengan prevalensi $< 1/10.000$ penduduk. Pada tahun 1991, *World Health Assembly* telah mengeluarkan suatu resolusi yaitu eliminasi kusta tahun 2000. Pada tahun 1999, insiden penyakit kusta di dunia diperkirakan 640.000 kasus dan 108 kasus terjadi di Amerika Serikat. Pada tahun 2000, WHO membuat daftar 91 negara yang endemik kusta. Tujuh puluh persen kasus dunia terdapat di India, Myanmar, dan Nepal. Pada tahun 2002, ditemukan 763.917 kasus di seluruh dunia, dan menurut WHO pada tahun yang sama, ditemukan 90% kasus kusta dunia terdapat di Brasil, Madagaskar, Mozambik, Tanzania, dan Nepal (Amiruddin, 2012).

Selain faktor host dan agen, faktor geografis, sosiokultural dan ekonomi juga berperan dalam penyakit dan komplikasinya. Oleh karena itu, anamnesis dan pemeriksaan klinis dalam kusta harus membahas semua aspek ini, yang pada akhirnya membantu dalam pengambilan keputusan mengenai terapi, pencegahan kecacatan, perencanaan kesehatan dan rehabilitasi berbasis masyarakat (CBR) (Palit et al., 2017)

Tujuan utama dari anamnesis adalah untuk menegakkan diagnosis

dengan mengecualikan kondisi lain yang menstimulasikan kusta, yaitu meliputi:

- Identifikasi pribadi dan data demografis
- Keluhan yang diderita
- Riwayat penyakit saat ini
- Riwayat penyakit dahulu
- Riwayat penyakit dalam keluarga

Dalam mendiagnosis kusta merupakan suatu yang tidak mudah, dibutuhkan keahlian profesional untuk membedakannya dengan penyakit lain seperti vitiligo, tinea corporis, pityriasis versicolor (Yang et al., 2013) Diagnosis kusta didasarkan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan BTA dan histopatologi (Palit et al., 2017) Walaupun BTA dan histopatologi sangat spesifik, teknik ini menunjukkan sensitifitas yang rendah. (Amorim et al., 2016) Bahkan hasil negatif tidak mengecualikan diagnosis kusta. Sebagai tambahan, pemeriksaan histopatologi lebih invasif dalam pengerjaannya (Palit et al., 2017)

2.1.1. Keluhan dan Tanda Klinis

Gambaran klinis lepra mencerminkan patologi, yang bergantung pada keseimbangan antara multiplikasi basil dan respon imunitas selular *host*. Onset yang lambat, tanda klinis awal yang tidak jelas, dan kesukaran dalam eksperimen transmisi penyakit pada manusia, membuat penilaian untuk menentukan masa inkubasi yang tepat pada individu ataupun

populasi menjadi tidak memungkinkan. Masa inkubasi biasanya berkisar antara 2-4 tahun, walaupun pernah dilaporkan masa inkubasi 3 bulan hingga 40 tahun (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990).

Ada 3 tanda *kardinal* yang kalau salah satunya ada sudah cukup untuk menetapkan diagnosis dari penyakit kusta yakni: (Amiruddin, 2012)

- lesi kulit yang anestesi;

Makula atau *plakat* atau lebih jarang pada *papul* atau *nodul* dengan hilangnya rasa raba, rasa sakit dan suhu yang jelas. Kelainan lain pada kulit yang spesifik berupa perubahan warna berupa lesi hipopigmentasi atau eritem dan tekstur kulit serta kelainan pertumbuhan rambut.

- penebalan saraf *perifer*;

Penebalan saraf *perifer* sangat jarang ditemukan kecuali pada penyakit kusta. Pada daerah endemik kusta temuan adanya penebalan saraf perifer dapat dipakai untuk menegaskan diagnosis. Untuk mengevaluasi ini diperlukan latihan yang terus-menerus cara meraba saraf dan pada saat pemeriksaan perlu dibandingkan dengan saraf. Penebalan saraf ini dapat atau tidak disertai adanya rasa nyeri dan menyebabkan gangguan sensoris dan motoris pada saraf yang terkena

- ditemukannya *M.leprae*.

2.1.2. Klasifikasi

Ridley dan Jopling (1966) mengklasifikasikan lima kelompok

berdasarkan gambaran klinis, bakteriologis, histologis dan imunologis yaitu : (1) *tuberkuloid* (TT), (2) *borderline tuberculoid* (BT), (3) *borderline borderline* (BB), (4) *borderline lepromatous* (BL), dan (5) *lepromatous leprosy* (LL) (Palit et al., 2017).

Dalam pemakaian obat kombinasi (MDT) untuk pemberantasan penyakit kusta, maka WHO mengelompokkan penyakit kusta atas dua kelompok berdasarkan jumlah *lesi* kulit dan pemeriksaan apusan *lesi* kulit, yaitu: (Amiruddin, 2012)

- Tipe *Pausibasiler* (PB) terdiri atas tipe *Indeterminate* (I) *Tuberkuloid* (TT), *Borderline Tuberkuloid* (BT). Jumlah *lesi* sebanyak 1 hingga 5 *lesi* kulit. Hasil pemeriksaan basil tahan asam (BTA) negatif.
- Tipe *Multibasiler* (MB) terdiri atas tipe *Borderline* (BB), *Borderline Lepromatous* (BL), *Lepromatous* (LL). Jumlah *lesi* lebih atau sama dengan 6 *lesi* kulit. Hasil pemeriksaan BTA positif.

Observasi	TT	BT	BB	BL	LL
Jumlah lesi	Biasanya 1 (sampai 3)	Sedikit (sampai 10)	Beberapa (10 – 30)	Banyak, asimetris (> 30)	Tidak terhitung, simetris
Ukuran lesi	Bervariasi, biasanya besar	Bervariasi, beberapa besar	Bervariasi	Kecil, beberapa dapat ditemukan besar	Kecil

Permukaan	Sangat kering, bersisik,	Kering, bersisik, lesi terlihat terang dan infiltrasi	Rata, sedikit halus	Halus	Halus
Sensasi pada lesi	Tidak ada	Sangat kurang	Kurang (sedang)	Sedikit berkurang	Sangat sedikit berkurang
Pertumbuhan rambut pada lesi	Tidak ada	Sangat kurang	Kurang (sedang)	Sedikit berkurang	Tidak berpengaruh pada awalnya
BTA	Tidak ada	Tidak ada / sedikit	Sedang	Banyak	Banyak, termasuk bentuk globi
Lepromin	Sangat positif	Kurang positif	Negatif/ Positif lemah	Negatif	Negatif

Tabel 1. Karakteristik berdasarkan Ridley dan Jopling

	Kriteria
PB	≤ 5 lesi kulit, dan negative Bakterial Indeks
MB	≥ 6 lesi kulit, atau positif Bakterial Indeks

Tabel 2. Klasifikasi WHO

2.1.3. Pemeriksaan Bakteriologik

Tujuan pemeriksaan *bakteriologik* adalah untuk membantu menentukan diagnosis, membantu menentukan klasifikasi, menilai hasil pengobatan, serta mencurigai resistensi terhadap obat. Pada pemeriksaan *bakteriologik*, yang penting adalah perhitungan Indeks Bakteriologi (IB) dan Indeks Morfologi (IM). IB, yaitu angka yang menunjukkan banyaknya kuman *M.leprae* pada tiap satuan lapangan tertentu, baik kuman yang mati maupun kuman yang hidup. IB seseorang adalah IB rata-rata semua *lesi* yang dibuat sediaan (Amiruddin, 2012)

Pengertian IB menurut Logaritma Ridley:

Negatif (-) = Tidak ditemukan BTA pada 100 lapangan penglihatan (LP)

1 (+) = 1 - 10 basil / 100 LP

2 (+) = 1 - 10 basil / 10 LP

3 (+) = 1 - 10 basil / 1 LP

4 (+) = 10 - 100 basil / 1 LP

5 (+) = 100 - 1000 basil / 1 LP

6 (+) = > 1000 basil / 1 LP

Perlu dicatat bahwa pada kusta tipe TT, apusan kulit menunjukkan hasil negatif. Apusan kulit hanya akan menunjukkan hasil positif apabila pada setiap gram kulit terdapat minimal 10.000 *basil*. Oleh karena itu, hasil yang negatif belum tentu menunjukkan penderita sudah sembuh. Juga pemeriksaan tersebut ditentukan: IM, yaitu angka yang menunjukkan persentase *basil* kusta utuh (*solid*) dalam semua basil yang dihitung.

2.1.4. Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologik dapat membantu menegaskan diagnosis suatu penyakit kusta apabila manifestasi klinik dan bakteriologik tidak jelas (Amiruddin, 2012)

- *Tuberkuloid* (TT)

Seluruh dermis diinfiltrasi oleh granuloma. Tidak terdapat *clear subepidermal zone*. Granuloma terdiri dari sarang-sarang sel epitelioid dan limfosit. Banyak sel-sel epitelioid yang bergabung membentuk sel raksasa Langhans'. Mereka mempunyai sitoplasma besar yang pucat dan nukleus yang aneh dengan tersusun setengah lingkaran di tepi dari sel. Limfosit berkelompok di sekitar sarang-sarang sel epitelioid. Mereka kecil dengan sitoplasma padat dan rapat dengan nukleus gelap pada pewarnaan. Cabang-cabang saraf dirusak. Kelenjar keringat yang diinfiltrasi limfosit tampak pada bawah kiri. BTA tidak dapat terdeteksi pada metode Ziehl-Neelsen. (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990)

- *Borderline Tuberkuloid* (BT)

Granuloma seperti halnya pada TT, tetapi terdapat *clear narrow subepidermal zone*. BT berbeda dari BB yaitu sel-sel epitelioid difokalisasi oleh limfosit menjadi suatu tuberkel, dan sel raksasa Langhans mungkin ditemukan. Infiltrasi saraf dalam derajat sedang hingga berat (Palit et al., 2017)

- *Borderline* (BB)

Makrofag berdiferensiasi menjadi sel epitelioid, tetapi BTA tampak di dalamnya. Sel-sel raksasa jarang didapatkan. Limfosit biasanya didapatkan dan tersebar secara renggang di antara granuloma sel-sel epitelioid, tetapi tidak ada fokalisasi menjadi tuberkel. Saraf diinfiltrasi oleh sel mononuklear tetapi masih dapat dikenali. Didapatkan *clear subepidermal zone* seperti halnya pasien lepra lepromatosa (Palit et al., 2017)

- *Borderline lepromatosa* (BL)

Limfosit lebih banyak daripada LL, dan terdapat diferensiasi makrofag ke arah sel epitelioid, tetapi perubahan busa (*foamy change*) umum didapatkan (Palit et al., 2017)

- *Lepra Lepromatosa* (LL)

Epidermis kehilangan *rete ridges* dan dipisahkan dari granuloma melalui *clear subepidermal zone*, yang menjadi ciri lepromatosa dan *borderline*. Terdapat infiltrat masif dari dermis yang terdiri dari *undifferentiated spindle-shaped macrophages*, beberapa di

antaranya menunjukkan degenerasi *foamy* di dalam sitoplasmanya. Melalui pewarnaan Ziehl-Neelsen's didapatkan banyak BTA (IB 5+) tetapi hanya beberapa globi kecil. (Bryceson and Pfaltzgraff, 1990)

2.2. Transmisi Kusta

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kusta ditularkan dari orang ke orang melalui kontak dekat antara pasien yang terinfeksi dan orang sehat yang rentan. Bahkan saat ini, penularan kusta tidak dipahami dengan jelas. Namun, teori tentang kemungkinan mode penularan, termasuk kontak orang ke orang atau kontak dengan sekresi pernapasan dari orang yang terinfeksi, adalah yang paling memungkinkan. Berbagai portal masuk telah dihipotesiskan untuk *M. leprae*, yaitu, rute dermal, nasal, gastrointestinal dan transplasenta. Rute nasal dan dermal, adalah yang paling penting (Palit et al., 2017).

2.2.1. *Recervoir of Infection*

Manusia adalah satu-satunya yang telah diketahui sebagai sumber infeksi kusta, meski organisme penyebab kusta ini juga telah dideteksi di berbagai spesies hewan, yaitu amoba, serangga, ikan, primate, dan armadillo. Teori lain, sumber infeksi di luar manusia, juga ditemukan *M. Lepra* di tanah, air dan tanaman. Penderita lepromatosa dapat membawa mikroorganisme ini dalam jumlah paling besar, dimana kadar maksimum dapat mencapai lebih 7 juta organisme per gram jaringan. Penderita non-

lepromatosa membawa paling sedikit basil, tidak melebihi 1 juta organisme. (Palit et al., 2017, WHO, 2017)

2.2.2. *Portal of Exit M. Lepra*

Portal of exit M. Lepra yang paling sering dibahas adalah kulit dan mukosa nasal. Namun hubungan pasti keduanya masih belum jelas. Telah diketahui bahwa lepromatosa menunjukkan sejumlah besar organisme di temukan di dalam dermis. Sedangkan jumlah basil dari lesi mukosa hidung pada kusta lepromatosa juga telah dibuktikan oleh Shepard (1960) dengan jumlah mulai dari 10.000 hingga 10.000 000. Pedley (1973) telah melaporkan bahwa mayoritas pasien lepromatosa menunjukkan basil kusta di sekresi hidung yang dikumpulkan melalui *slit smear skin* di hidung. Davey & Rees (1974) telah melaporkan bahwa sekresi hidung dari pasien lepromatosa dapat menghasilkan sebanyak 1 juta organisme hidup per hari (WHO, 2017)

2.2.3. *Portal of Entry M. Lepra*

Portal entry M. Lepra ke dalam tubuh masih belum jelas, namun diduga kuat melalui kulit dan saluran pernapasan atas. Rees & McDougall (1977) telah berhasil dalam transmisi eksperimental kusta melalui aerosol yang mengandung *M. leprae* pada tikus yang ditekan kekebalannya, menunjukkan kemungkinan yang sama pada manusia. Hasil yang sukses juga telah dilaporkan pada percobaan dengan tikus ketika *M. leprae*

dimasukkan ke dalam rongga hidung melalui aplikasi topikal (Chehl et al, 1985). Singkatnya, meskipun tidak ada kesimpulan yang dapat dicapai sehubungan dengan portal masuk, masuk melalui rute pernapasan tampaknya paling mungkin, meskipun rute lain, terutama kulit yang rusak, tidak dapat dikesampingkan (WHO, 2017)

2.3. Microbiologi *M. Lepra*

Bakteri ini berbentuk batang dan berukuran 1-8 mikron (panjang) dan 0.3 mikron (diameter) dengan sisi paralel dan ujung membulat. Bakteri ini tahan asam ketika diwarnai dengan metode Ziehl-Nielsen. *M.leprae* adalah bakteri non-motil, non spora, mikroaerofilik, dan tahan asam yang biasanya berbentuk sedikit melengkung atau berbentuk batang lurus. Mikroskop elektron (ME) memberikan detail ultrastruktur *M.leprae*, yang ditemukan memiliki struktur sebagai berikut: (Sekar, 2017)

- *Dinding sel*

Mantel luar ini melindungi bakteri dari lingkungan dan memberikan bentuk pasti dinding bakteri. Struktur ini memiliki bagian dalam yang kaya elektron dan bagian luar yang merupakan lapisan transparan. Dinding sel secara kovalen menghubungkan kompleks peptidoglikan-arabinogalakton-asam mikolat; serupa dengan komposisi dari semua dinding sel mikobakteri lain. Dinding sel dalam inti mengandung peptidoglikan, terdiri dari rantai alternatif N-asetilglukosamin dan N-

glikolimuramat yang dihubungkan oleh jembatan silang peptida yang berkaitan dengan lapisan galaktan oleh arabinogalaktan. Tiga cabang rantai arabinan berhubungan dengan galaktan, membentuk lapisan peptidoglikan, dan zona kaya elektron di sekitar *M.leprae*. Asam mikolat berkaitan dengan ujung rantai arabinan untuk membentuk lapisan dalam dari dua lapisan pseudolipid. Lembaran luar terdiri dari asam mikolat dari trehalosa monomikolat (TMM) dan asam mikoserosat dari phtioserol dimikoserosat (PDIM) serta fenolat glikolipid (PGL), membentuk zona elektron transparan. Fosfatidilinsitol manosida dan fosfolipid dilepaskan dari dinding sel setelah sintesis, membentuk daerah seperti kapsul. Lipid yang dominan dalam dinding sel, yang memberikan spesifisitas imunologis *M.leprae*, adalah PGL-1 (Sekar, 2017)

Baru-baru ini ditemukan gen yang berperan dalam infeksi seluler. Gen Mce1A menghasilkan protein yang menyebabkan penyerapan ke dalam sel epitel mamalia. Penemuan baru-baru ini menyinari jalur infeksi misterius. Protein Mce1A ini terdapat di dinding sel *M.Leptra*. (Sato et al., 2007). Protein masuk sel 1A (Mce1A) (ML2589; mce1A) protein pada permukaan *M.Leptrae* pertama kali diidentifikasi dalam *Mycobacterium tuberculosis* oleh Arruda et al (1993). Protein Mce1A (442 aa) dikodekan oleh Mce1A (1326 bp) dari *M.leprae*. Homolog Mce1A dalam *Mycobacterium tuberculosis* diketahui terkait dengan entri sel epitel *M.tuberculosis*, dan kelangsungan hidup dan multiplikasi dalam makrofag. Studi menggunakan protein rekombinan telah menunjukkan

bahwa Mce1A dari *M.leprae* juga terkait dengan entri sel epitel. Dalam mekanismenya, untuk menginfeksi sel Schwan, *M.Leprae* harus menginvasi sel epidermis. Mekanisme awal menginfeksi sel tersebut belum sepenuhnya dipahami. Fujimura et al melaporkan bahwa terdapat protein Mce1A (mammalian cell entry) pada *M.Leprae* yang diduga berperan dalam proses invasi tersebut, yang telah terbukti dalam percobaan dengan menggunakan bakteri *Eschericia coli*. Ditemukan bahwa dalam rekombinan *Eschericia coli* tersebut, InvX domain dari Mce1A yang muncul dipermukaan E.coli dapat ditekan oleh antibody, sehingga disimpulkan memiliki peran penting dalam menginvasi sel epitel nasal (Fujimura et al., 2018)

- Membran sel

Struktur ini tampaknya mengandung protein yang mengontrol transpor aktif dan pasif dari zat melintasi, antara di dalam dan di luar sel. Enzim mensintesis dinding sel dan lipid kapsuler juga ada. Ada bukti untuk keberadaan fosfolipid, karakteristik membran mikobakteri yang dapat dibudidayakan, termasuk anggota phosphatidylinositol mannosides (PIM). Studi fraksinasi biokimiawi mengidentifikasi dua polipeptida utama — protein membran utama-I (MMP-I) dan protein membran utama. -II (MMP-II) - terkait dengan membran sel *M. leprae*. MMP-I adalah protein 35 kDa yang diidentifikasi secara independen sebagai komponen aktif serologis yang dikenali oleh antibodi monoklonal murine khusus untuk *M. leprae*. Sebuah studi oleh Triccas

dkk. dengan antigen r35 kDa menunjukkan respons proliferaatif terutama dari pasien lepra paucibacillary (PB) dan kontak sehat lepra. Pengkodean gen untuk *M. leprae* 35 kDa telah diidentifikasi, diisolasi dan dikarakterisasi. Lebih lanjut diperlihatkan bahwa protein 35 kDa tidak memiliki homolog dalam kompleks *M. tuberculosis*, tetapi memiliki homolog dalam *M. avium*. MMP-II pada awalnya diidentifikasi dari *M. leprae* sebagai protein asli utama dan diakui identik dengan bakteriobritin mikobakteri. Protein MMP-II memiliki massa molekul besar 380 kDa, yang memiliki residu pusat feroxidase dan disimpan di antara *M. leprae*, *M. tuberculosis* dan *M. avium*. Homologi pada tingkat asam amino adalah sekitar 86% di antara mereka (Sekar, 2017)

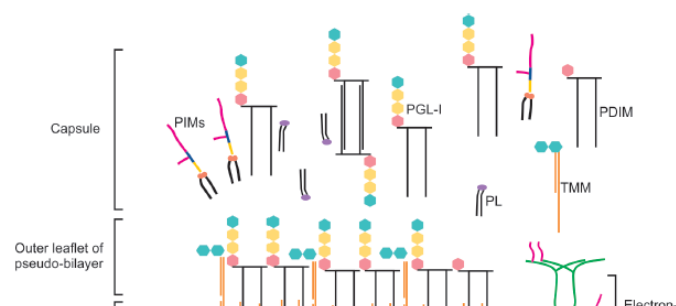
- Sitoplasma

Penelitian sebelumnya tentang fraksinasi oleh *sodium dodecyl sulphate (SDS)-polyacrylamide gel electrophoresis* mengungkapkan adanya tiga protein utama dalam ekstrak sitoplasma *M. leprae*. berat se17 kDa dan yang ketiga berhubungan dengan protein heat shock GroES yang juga ditemukan di fraksi dinding sel. Studi tentang komposisi protein *M. leprae* berdasarkan teknik serologis menghasilkan identifikasi komponen lain; dengan antigen 65 kDa yang tampak sangat menonjol. Protein 65 kDa (diidentifikasi sebagai homolog *M. leprae* dari protein heat shock GroEL) umumnya ditemukan dalam bentuk terdegradasi secara luas dalam preparasi *M. leprae*. Protein dengan

massa molekul 10-12 kDa dari *M. leprae* dan *M. tuberculosis* awalnya ditemukan membawa epitop spesifik spesies yang terpisah yang diidentifikasi dengan antibodi monoklonal. Analisis urutan mereka menunjukkan 90% identitas antara *M. leprae* dan *M. tuberculosis* dan 44% homologi dengan protein peredam panas GroES dari *Escherichia coli*. (Th1). (Sekar, 2017)

- Kapsul

Mikroskop elektron mengkonfirmasi pengamatan kapsul di sekitar *M. leprae* dalam jaringan dengan mikroskop cahaya. Ini mengandung lipid bakteri yang ditemukan dalam jumlah besar di jaringan yang terinfeksi. Dua lipid bakteri utama yang ada adalah (1) *Phthiocerol dimycocerosate*, zat yang sangat apolar, yang tampaknya memiliki fungsi perlindungan yang murni pasif, (2) Glikolipid fenolik 1, glikolipid spesifik untuk *M. leprae* yang ditemukan aktif secara serologis. PGL-1 ditemukan berlimpah di jaringan yang terinfeksi (hati armadillo dan kulit pasien LL). *M. leprae* mengeluarkan glikolipid ini secara lokal dan dapat membentuk penampilan berbusa khas yang terlihat dalam makrofag pasien LL. PGL-1 sangat imunogenik, menghasilkan Ig kelas imunoglobulin M (IgM), terbukti pada 60% pasien tuberkuloid (TT) dan 90% pasien LL. Tes *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) untuk mendeteksi antibodi spesifik (anti-PGL) telah digunakan sebagai tes serologis untuk lepra (Sekar, 2017)



Gambar 1. Model skematik pembungkus M. Lepra (Sekar, 2017)

2.4. Imunogenetik M. Lepra

Pemahaman bahwa genetik merupakan faktor predisposisi penyakit lepra dibandingkan dengan faktor lingkungan telah dipertimbangkan selama beberapa dekade, tetapi konsensus untuk tipe kerentanan genetik tidak tersedia. Sudah diketahui bahwa kontak rumah tangga berisiko lebih tinggi untuk terkena lepra. Selain itu, hanya 0,1-1% dari populasi yang terpapar yang terkena penyakit; pasien dengan tipe lepra tertentu jarang berubah ke yang lain yang menunjukkan bahwa respons imun terhadap penyakit ini ditetapkan lebih awal pada inang. (Nath and Chaduvula, 2017)

Faktor-faktor penjamu yang terlibat dalam respons imun yang berbeda terhadap agen infeksi, menyebabkan manifestasi yang berbeda terhadap lepra. Beberapa tinjauan terbaru mendiskusikan faktor genetik host pada lepra dan reaksi lepra. Ada beberapa protein/molekul yang

terlibat dalam respons imun, protein ini mengode gen yang berbeda yang bersifat polimorfik.(Rani, 2017)

Metode genetik modern telah memungkinkan studi genom manusia untuk mengidentifikasi daerah kerentanan. Banyak penanda, beberapa relevan dengan respon imun dan lainnya yang tidak terkait menjadi tersedia. Kelemahan mereka terletak pada fakta bahwa tidak ada faktor genetik tunggal yang terbukti umum dan universal untuk semua kelompok etnis. Namun demikian, mereka menunjuk ke arah kontrol genetik multifaktorial yang dapat mempengaruhi beberapa jalur mekanisme pertahanan melawan infeksi. Jelas bahwa polimorfisme pada gen yang mempengaruhi imunitas bawaan dan didapat dapat diidentifikasi dalam berbagai populasi yang menunjukkan bahwa lepra mungkin merupakan penyakit poligenik. Tetapi konsensus masih kurang pada rincian tentang bagaimana sistem kekebalan memulai, mempertahankan dan mengatur spesifisitas antigen yang unik untuk lepra dan spektrum lepra.(Nath and Chaduvula, 2017).

Gen paling umum yang terlibat dalam respons imun yang terbukti polimorfik adalah gen kompleks histokompatibilitas mayor (MHC), gen A terkait rantai MHC kelas I (MCIA), transporter yang berkaitan dengan *loading* peptida 1 dan 2 (TAP1 dan TAP2), protease 2 dan 7 dengan berat molekul rendah (LMP2 dan LMP7), gen sitokin, protein tirosin fosfatase non reseptor tipe 22 (PTPN22) dan reseptor *Toll like* (TLR) (Rani, 2017)

Ketika infeksi terjadi, agen infeksi diendositososis oleh makrofag/sel

dendritik atau sel presentasi antigen (APC) dan proteinnya diproses dan dipresentasikan di permukaan APC dalam konteks molekul MHC. Peptida antigen (yang telah diproses setelah endositosis dipresentasikan oleh molekul MHC dalam alur pengikat peptidanya ke reseptor sel T pada sel T penolong (Th) yang kemudian mengeluarkan sitokin dan mengaktifkan limfosit B untuk menjadi sel plasma atau prekursor sel T sitotoksik, untuk menjadi sel T sitotoksik efektor, dan respons imun pun terjadi, yang dapat berbeda-beda tergantung beberapa gen yang terlibat dalam menyebabkan terjadinya respons imun (Rani, 2017)

2.5. Respon Imun pada Kusta

2.5.1. Respon Imun Secara Umum

Pertahanan terhadap patogen atau agen eksternal pertama kali diinisiasi oleh respon imun bawaan (*innate*) dan beberapa waktu kemudian oleh respon imun didapatkan (*acquired*). Kedua respon imun berfungsi melalui sel-sel imun juga faktor terlarut yang biasanya berupa glikoprotein. Respon imun bawaan membutuhkan makrofag dan keturunannya serta sel NK. Walaupun sel-sel tersebut mengenali banyak patogen dengan pengenalan pola molekul umum, reseptor komplemen dan reseptor toll-like (TLR) lebih relevan pada penyakit kusta. Sistem bawaan juga termasuk komplemen dan beberapa sitokin sebagai faktor terlarut. Respon imun *acquired* sebaliknya melibatkan interaksi spesifik melalui interaksi ligand-reseptor. Sel-sel utamanya ialah limfosit, sel dendritik, makrofag dan keturunannya (Nath and Chaduvula, 2017)

Limfosit diketahui terbagi atas dua tipe besar berdasarkan penanda permukaan sel dan fungsinya. Sel B limfosit memiliki penanda sel Immunoglobulin (Ig), menghasilkan antibodi dan berjuang pada sistem imun humoral yang dapat menangkan mikroba bebas di sirkulasi. Antibodi tidak dapat menembus membran sel hidup sehingga tidak mampu menyerang mikroba yang hidup dalam sel (patogen intrasel). Sel T di permukaannya memiliki penanda CD3 dan berperan dalam imunitas seluler (CMI) yang diperlukan untuk membatasi dan membunuh patogen intraseluler seperti penyebab kusta , tuberkulosis, tifus, dan leishmaniasis. Subset dari sel T dapat mencapai hal ini utamanya karena proses diferensiasi menjadi sel efektor yang berfungsi langsung dalam membunuh (CD8, sel T sitotoksik) baik melalui granul yang terdapat dalamnya atau melalui produksi sitokin atau modulator biologis yang bervariasi dan multifungsi. CD4, sel T helper membantu sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap protein antigen dan memiliki fungsi imunoregulatorik. Makrofag, sel yang membawa patogen didalamnya, dibutuhkan untuk mempresentasikan antigen kepada sel T, yang tidak akan mampu mengenali antigen kecuali ada Makrofag yang mempresentasikannya ditambah dengan self-antigen seperti *histocompatibility antigens* [Humal Leukocyte Antigen (HLA)]. Sehingga, terbukti bahwa lesi pada leprosy tuberkuloid memiliki lebih banyak limfosit dan makrofag yang telah berubah menjadi sel-sel epiteloid, memanifestasikan imunitas seluler dan menjelaskan tidak nampaknya basil-basil leprosy pada lesi tsb. Lesi limfopenik LL sebaliknya menunjukkan

makrofag berisi basil-basil yang tidak memiliki kemampuan untuk membunuh basil tersebut secara efisien (Nath and Chaduvula, 2017)

Jumlah sel T menurun di LL dan gagal merespon terhadap antigen *M. lepra*. Berbeda dengan fungsi sel T, respon antibodi secara umum maupun spesifik terhadap antigen meningkat pada lepromatous leprosy menurun pada pasien leprosy tuberkuloid. Pada pasien LL, terdapat respon sel B poliklonal dikarenakan adanya autoantibodi terdeteksi dalam sirkulasi. Namun, perlu dilihat bahwa leprosy tuberkuloid tidak berhubungan dengan manifestasi penyakit autoimun di leprosy. Sehingga, dapat dibuktikan bahwa leprosy memiliki hubungan terbalik dengan imunitas humoral dan imunitas sel T. Terlebih lagi, adanya antibodi dihubungkan dengan adanya bacilis di LL mengindikasikan bahwa proteksi terhadap penyakit ini bukan oleh antibodi. Hal ini sesuai dengan penemuan tentang antibodi tidak dapat menembus membran sel hidup sehingga tidak memiliki efek pada patogen intraseluler seperti *M. leprae*. Namun, antibodi dapat berperan dalam menangkap *bacili* atau hasil produksinya ketika ia dilepaskan ke jaringan atau sirkulasi. Antibodi juga dapat menyebabkan pembentukan kompleks imun seperti yang dilihat pada pasien LL ketika banyaknya antigen basilaris berhubungan dengan antibodi yang bersirkulasi dibawah kondisi sesuai. Antibodi sebagai penanda biologis untuk infeksi dapat dieksploitasi untuk diagnosis penyakit atau komplikasi (Nath and Chaduvula, 2017)

2.5.2. Imunitas Innate

Proses masuk ialah tahap pertama untuk patogen intraseluler seperti *M. leprae*. Pada kusta, reseptor untuk fragmen komplemen CR1, CR3, dan CR4 membantu dalam fagositosis. PGL-1, lipid spesifik dinding sel *M. leprae* dikenali oleh komplemen 3. Tampak bahwa kerentanan terhadap kusta bisa saja berkaitan dengan gen yang terlibat dalam fungsi makrofag pada tikus, seperti transporter besi NRAMP 1 (natural resistance-associated macrophage protein 1), yang membantu multiplikasi patogen dalam makrofag dan transport besi kedalam fagosome. Homolog gen tersebut dalam manusia telah teridentifikasi pada kromosom 2q35. Gen yang berhubungan dengan kejadian awal penyakit Parkinson, PARK2/PACRG berperan dalam sintesis ligase di jalur proteosom baru-baru ini diidentifikasi sebagai gen kerentanan thp leprosy pada populasi brazil dan vietnam, yang menandakan perannya dalam defek imunitas innate.(Nath and Chaduvula, 2017)

Reseptor toll-like (TLR) merupakan kelompok protein pada makrofag dan sel dendrit yang memiliki peran baik dalam respon imunitas innate maupun acquired. Mereka penting dalam pengenalan patogen mikroba. Karena merupakan molekul transmembran, TLR juga berperan dalam memberi sinyal setelah pelekatnya. Ujung sitoplasma TLR terhubung dengan faktor transkripsi seperti NFkB, yang menstimulasi banyak sitokin. *TLR2* DAN *TLR4* mengenali mycobacteria dan melepaskan IL-12, sitokin yang merangsang sitokin proinflamatori seperti IFN γ . Bersama dengan GM-

CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IL-12 akan meningkatkan ekspresi TLR-1 yang akan menyebabkan respon inflamasi melalui produksi TNF α . Sitokin Th2 terlihat menghambat aktivasi dari TLR. Aktivasi monosit dan sel dendritik TLR2 telah diamati dengan lipopeptida 19 kDa dan 33kDa *M. leprae*. PGL-1, glikolipid spesifik basilus leprosy menurunkan pelepasan TNF α , IL-1 β , dan IL-10 dan meningkatkan molekul regulatorik negatif seperti MCP-1 dan IL1Ra. Respon imun innate dan acquired yang tumpang tindih terjadi apabila IL-4 dan IL-10 menurunkan ekspresi TLR2. Diperkirakan bahwa ekspresi TLR1 dan TLR2 meningkat pada lesi kulit leprosy tuberkuloid.(Nath and Chaduvula, 2017)

Reseptor C-type lectin tampak pada makrofag dewasa (sama dengan reseptor mannose) mengikat bagian karbohidrat, mannose-capped lipoarabinomannan di *Mycobacterium tuberculosis* dan *M. leprae* dan memengaruhi fungsi makrofag seperti fagositosis, produksi prostaglandin E2, NO, dan TNF α . DC-SIGN, granul langerin pada sel Langerhans juga berperan dalam pengambilan antigen mycobacterium non peptida. Vit. D memiliki sifat antimikroba dan berperan dalam imunitas innate. Sitokin IL-10 merangsang fagositosis sedangkan IL-15 menurunkan fagositosis tetapi meningkatkan jalur anti-mikroba Vit. D.(Nath and Chaduvula, 2017)

Sel schwann merupakan grup sel lain dari keturunan makrofag yang terdapat pada sistem saraf perifer. *M. leprae* merupakan satu-satunya bakteri yang dapat menginfeksi sel schwann. Dystroglycan dari sel schwann

berinteraksi dengan PGL-1 basilus untuk interiorisasi. (Nath and Chaduvula, 2017)

2.5.3. Imunitas Adaptif

Respon antibodi secara umum maupun spesifik terhadap antigen meningkat pada lepromatous leprosy menurun pada pasien leprosy tuberkuloid. Pada pasien LL, terdapat respon sel B poliklonal dikarenakan adanya autoantibodi terdeteksi dalam sirkulasi. Namun, perlu dilihat bahwa leprosy tuberkuloid tidak berhubungan dengan manifestasi penyakit autoimun di leprosy. Sehingga, dapat dibuktikan bahwa leprosy memiliki hubungan terbalik dengan imunitas humoral dan imunitas sel T. Terlebih lagi, adanya antibodi dihubungkan dengan adanya basilus di LL mengindikasikan bahwa proteksi terhadap penyakit ini bukan oleh antibodi. Hal ini sesuai dengan penemuan tentang antibodi tidak dapat menembus membran sel hidup sehingga tidak memiliki efek pada patogen intraseluler seperti *M. leprae*. Namun, antibodi dapat berperan dalam menangkap basilus atau hasil produksinya ketika ia dilepaskan ke jaringan atau sirkulasi. Antibodi juga dapat menyebabkan pembentukan kompleks imun seperti yang dilihat pada pasien LL ketika banyaknya antigen basilaris berhubungan dengan antibodi yang bersirkulasi dibawah kondisi sesuai. Antibodi sebagai penanda biologis untuk infeksi dapat dieksploitasi untuk diagnosis penyakit atau komplikasi (Nath and Chaduvula, 2017)

Molekul permukaan sel CD3 membedakan semua sel T. Adanya

CD4 dan CD8 berturut-turut mengindikasikan sel T helper dan sel T sitotoksik/supresor. Sel-sel tsb ditemukan dalam jumlah yang normal pada leprosy tuberkuloid. Baik TCR konvensional maupun nonkonvensional dapat ditemukan dalam sel-sel ini. CD4 mengenali antigen dalam konjugasi dengan MHC kelas II, sedangkan CD8 menggunakan MHC kelas I. Semua sel berinti (memiliki nukleus) memiliki MHC kelas I dan MHC kelas II terbatas pada sel-sel yang mempresentasikan antigen seperti makrofag, sel dendritik, dan sel langerhans pada kulit. Subpopulasi fungsional juga ada berdasarkan tipe sitokin yang diproduksi oleh sel T. Sitokin merupakan glikoprotein yang juga diberi nama interleukin (IL) diikuti oleh angka seperti IL-1, IL-2, dsb. Beberapa mungkin memiliki nama berdasarkan fungsi utamanya, e.g Interferon. IL-2 dan IFN γ diproduksi oleh PBMC (peripheral blood mononuclear cell) sebagai hasil stimulasi dari antigen spesifik *M. leprae* pada tuberkuloid tapi tidak pada pasien LL. Sebaliknya, LL menunjukkan pelepasan IL-10 oleh sel T CD8 dan Makrofag. Pelepasan sitokin dipengaruhi oleh sel dendritik dibandingkan dengan monosit dari pasien yang sama. Juga ditemukan bahwa pengeluaran IL-2 dihambat oleh faktor soluble yang dilepaskan oleh populasi monosit atau makrofag. Peran penting sitokin tsb dalam proteksi terhadap leprosy dibuktikan oleh berkurangnya basil-basil bakteri secara cepat setelah injeksi IFN γ dan IL-2 intradermal dan subkutan pada lesi pasien lepromatous juga dengan cara membuat reaksi tipe lambat dengan injeksi PPD (Nath and Chaduvula, 2017)

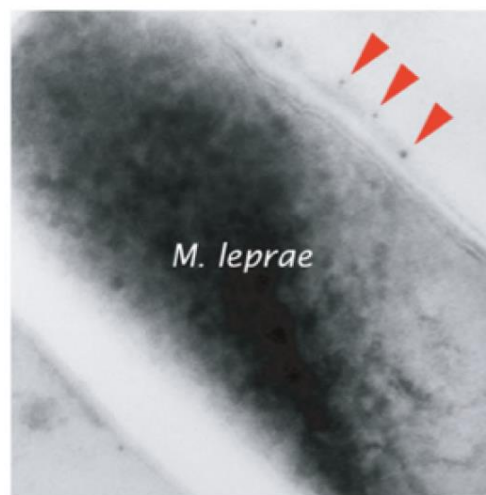
Pada penelitian Alexandre dkk, menemukan bahwa serum anti-PGL 1 IgM lebih tinggi dibandingkan dengan IgG dan IgA pada pasien MB. (Macedo et al., 2017).

2.6. Narakontak

Narakontak serumah kusta didefinisikan sebagai seseorang yang hidup atau tinggal bersama dengan pasien kusta minimal 6 bulan. *M. Lepra* dapat dideteksi di lingkungan seperti tanah, air, dan barang yang terkontaminasi serta orang serumah pada area yang endemik. (Araujo et al., 2016) Narakontak serumah memiliki resiko paling besar untuk terjadinya kusta subklinis (KSS). Penelitian prospektif oleh Douglas, et al (2004) menunjukkan bahwa status seropositif pada narakontak serumah dengan kasus indeks MB yang sudah diterapi, masih merupakan faktor risiko untuk menderita kusta. Penelitian ini juga menunjukkan adanya kemungkinan transmisi kepada narakontak serumah pada saat kasus indeks belum terdiagnosis karena belum menampilkan gejala, (Douglas et al., 2004) selain itu juga terdapat faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan penularan penyakit kusta. Faktor kontak antar kulit, kontak intim, kontak berulang juga merupakan risiko untuk terjadinya penyakit kusta ini. Penularan dapat terjadi melalui kontak langsung maupun kontak tidak langsung, dapat juga melalui saluran pernafasan (udara)

2.7. The Mammalian Cell Entry (Mce1A) M. Lepra

Mycobacterium tuberculosis dan *M.leprae* adalah mikroorganisme yang erat hubungannya yang mengandung sejumlah gen-gen homolog. Selain gen homolog, analisa gen menunjukkan akumulasi sejumlah mutasi dalam jumlah besar dari gen-gen M. leprae dibanding M.tuberculosis. Untuk protein Mce1 M.tuberculosis dan M.leprae, memiliki homologi bervariasi dari 66-88,2 % yang menunjukkan bahwa operon Mce1 keselarasan yang tinggi pada *M.leprae* (Haile et al., 2001)



Gambar 2. Protein Mce1A pada dinding M. lepra(Fujimura et al., 2018)

2.8. Pengukuran Imunoglobulin anti-Mce1A menggunakan Enzyme-linked immunosorbent assay

Tes serologi merupakan tes diagnostik penunjang yang paling banyak dilakukan saat ini. Selain untuk penunjang diagnostik klinis penyakit

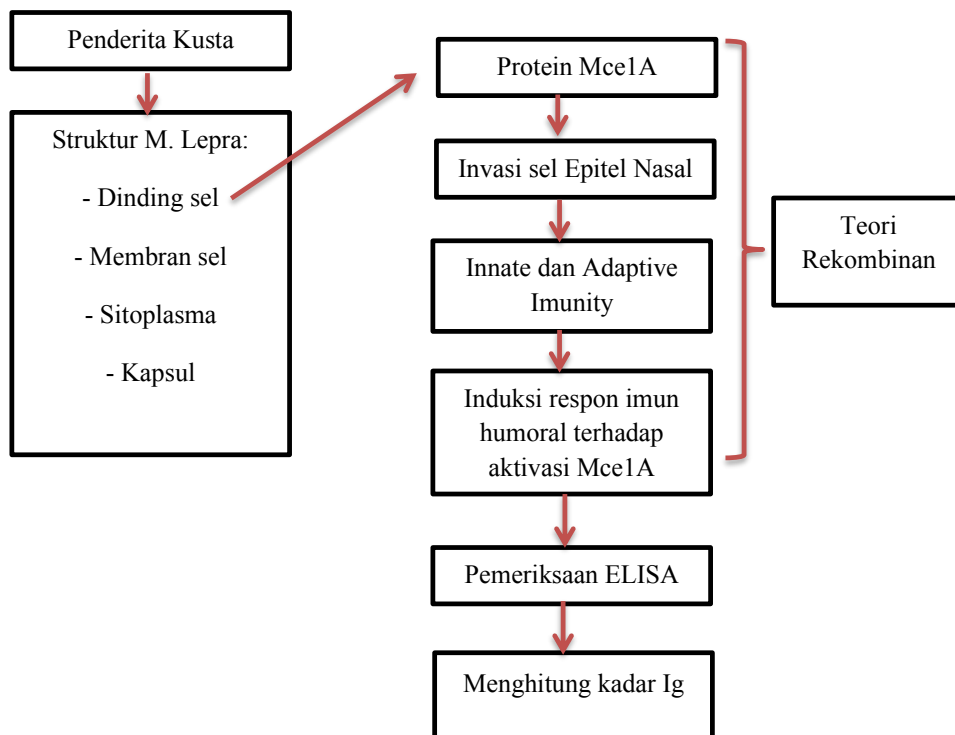
kusta, tes serologi juga dipergunakan untuk diagnosis infeksi *M. leprae* sebelum timbul manifestasi klinis. Uji laboratorium ini diperlukan untuk menentukan adanya antibodi spesifik terhadap *M. leprae* di dalam darah. Dengan diagnosis yang tepat, apalagi jika dilakukan sebelum timbul manifestasi klinis lepra diharapkan dapat mencegah penularan penyakit sedini mungkin. Pemeriksaan serologis kusta yang kini banyak dilakukan cukup banyak manfaatnya, khususnya dalam segi seroepidemiologi kusta di daerah endemik. Selain itu pemeriksaan ini dapat membantu diagnosis kusta pada keadaan yang meragukan karena tanda-tanda klinis dan bakteriologis tidak jelas. Karena yang diperiksa adalah antibodi spesifik terhadap basil kusta maka bila ditemukan antibodi dalam titer yang cukup tinggi pada seseorang maka patutlah dicurigai orang tersebut telah terinfeksi oleh *M.leprae*. Pada kusta subklinis seseorang tampak sehat tanpa adanya penyakit kusta namun di dalam darahnya ditemukan antibodi spesifik terhadap basil kusta dalam kadar yang cukup tinggi.

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) atau nama lainnya enzyme immunoassay (EIA) merupakan teknik biokimia yang banyak digunakan di bidang imunologi untuk mendeteksi adanya antibody atau antigen pada suatu sampel. ELISA diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall untuk menganalisis adanya interaksi antigen dengan antibody di dalam suatu sampel dengan menggunakan enzim sebagai reporter label. *Enzim immunoassay* membuat enzim terikat pada satu reaktan dalam suatu immunoassay yang memudahkan warna

setelah penambahan substrat yang sesuai.

Fungsi dari test ELISA yaitu bukan hanya untuk mengetahui keberadaan suatu antigen dengan antibodi tetapi juga untuk mengukur kadar antigen atau antibodi tersebut dengan menggunakan alat spektrofotometer. Spektrofotometer adalah sebuah alat yang dapat mengukur jumlah dari cahaya yang menembus sumuran dari microplate. Kompleks antigen-antibodi yang terjadi pada well microplate dan setelah pemberian substrat, enzim yang terikat pada antibody ke dua pada kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan memberikan perubahan warna pada cairan tersebut, sehingga akan memberikan optical density yang berbeda. (Espinosa et al., 2018).

2.9. Kerangka Teori



2.10. Kerangka Konsep

