KARYA AKHIR

KADAR IMUNOGLOBULIN G DAN IMUNOGLOBULIN M PADA PENDERITA KUSTA DENGAN KONTAK SERUMAH

LEVEL OF IMUNOGLOBULIN G AND IMUNOGLOBULIN M IN LEPROSY PATIENTS, HOUSEHOLD CONTACTS

ANITA INDAH SARI

C115191009

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

KADAR IMUNOGLOBULIN G DAN IMUNOGLOBULIN M PADA PENDERITA KUSTA DENGAN KONTAK SERUMAH

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

ANITA INDAH SARI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KADAR IMUNOGLOBULIN G DAN IMUNOGLOBULIN M PADA PENDERITA KUSTA DENGAN KONTAK SERUMAH

Disusun dan diajukan oleh:
ANITA INDAH SARI
Nomor Pokok: C115191009

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

Menyetujui

Pembimbing Utama

dr. Safruddin Amin Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 195911091986101103

Pembimbing Anggota

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. DR.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: ANITA INDAH SARI
No. Stambuk	: C115191009
Program Studi	: Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila 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, Januari 2023

Yang menyatakan

ANITA INDAH SARI

CS Scanned with CamScanner

PRAKATA

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan selama saya menjalani program Pendidikan Dokter Spesialis I dan tesis ini.

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

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr.dr.Siswanto Wahab,Sp.KK(K),FINSDV,FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV, kepada dr.Safruddin Amin,Sp.KK(K),MARS, FINSDV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya, dan kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV selaku pembimbing 2 tesis saya atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga hendak mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dr.dr.Burhanuddin bahar,MS selaku pembimbing statistik/metode penelitian

saya serta kepada penguji I dan penguji 2,penguji 3 tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV dan Prof.dr. Muh Nasrum massi PhD, Sp.MK, dr. Siti Nur Rahmah Sp.KK. atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkahyang berlimpahan dari ALLAH SWT.

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

Terima kasih yang dalam kepada kedua orang tua saya, kepada ayah saya Drs.H Syaukani Dahari dan ibu saya Hj. Lely Sulastri SKM. Alm H.Hudjaeli Kantamursinta dan Alm.Hj.Evi Sopiah SSTI atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat dari saya lahir hingga sekarang. Kupanjatkan doa kepada ALLAH SWT agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada suami tercinta yang selalu mensupport saya dr.Rizal Wirya Kusuma, anak saya Rasya Wirya Syahputra dan Raissa Medina Putri, kakak saya dr.Atika Puspa Dewi Sp.Rad, Livianti sarana Dewi S.Kep,adek saya Terry Olivianti S.Ip, dr.Novian Adi Saputra, Rima Kusuma Dewi SH. serta seluruh keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan

dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya berikan kepada yang tersayang atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, bantuan, dukungan, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Semoga ALLAH SWT senantiasa melindungi kita.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat kesayangan saya di dr. Anita Berliana, dr. Novita, dr. Nahda teman seperjuangan penelitian, Teman Angkatan "PHOENIX", Teman "HIGH VOLTAGE" dr. Thomas, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis 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 kiranya ALLAH SWT memberi balasan untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini.

Makassar, Januari 2023

ANITA INDAH SARI

ABSTRAK

ANITA INDAH SARI. *Kadar Imunoglobulin G dan Imunoglobulin M pada Penderita Kusta dengan Kontak Serumah* (dibimbing oleh Safruddin Amin' dan Khairuddin Djawad).

Kusta adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *mycobacterium leprae* yang masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Temuan klinis kusta dipengaruhi oleh respon imun seluler pasien, termasuk immunoglobulin (Ig) G dan imunoglobulin (Ig) M dan lamanya penyakit. Selain itu, respon imun seluler memainkan peran utama dalam patogenesis pada penyakit kronis seperti kusta. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar Ig G dan Ig M pada penderita kusta dengan kontak serumah. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan metode potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan beberapa rumah sakit jejaring sebagai tempat pengambilan sampel serta Laboratorium Biologi molekuler dan Imunologi FK Unhas sebagai tempat pemeriksaan kadar Ig G dan Ig M dengan metode ELISA. Jumlah sampel 35 orang, yaitu 27 pasien kusta dan 8 kontak serumah. Kadar Ig M bervariasi antara 0,11--0.49 dengan rerata 0,25+0,1542. Sebaran data Ig M dan untuk kadar Ig G bervariasi antara 0--0,35 dengan rerata 0,1389±0,13859. Kadar Ig M bervariasi antara 0,2--0,5 dengan rerata 0,2183±0,17453. Sebaran data Ig M berdistribusi normal dan untuk kadar Ig G bervariasi antara 0,02--0,37 dengan rerata 0,1514±0,12362. Kadar Ig G signifikan paling rendah ditemukan pada kontak serumah dan paling tinggi pada tipe MB, sedangkan untuk Ig M paling tinggi ditemukan pada tipe MB dan paling rendah kontak serumah.

Kata kunci: kusta, imunoglobulin G dan imunoglobulin M,kontak serumah

ABSTRACT

ANITA INDAH SARI. *Immunoglobulin G and Immunoglobulin M Contents in Lepers with Household Contact* (supervised by Safrudin Amin and Khairuddin Djawad).

The leprosy is an infectious disease caused by Mycobacterium leprae which is still a public health problem in Indonesia. The clinical findings of leprosy are influenced by a patient's cellular immune response including the immunoglobulin G and immunoglobulin M and the disease duration. Moreover, it plays a major role in the pathogenesis of the chronic disease such as the leprosy. The research aims at investigating the differences between immunoglobulin G and immunoglobulin M contents in the leprosy patients with the household contacts. This was the analytic observational research with the cross sectional method. The research was conducted the Central General Hospital, Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar and several network hospitals as the sampling sites, and the Laboratory of Molecular Biology and Immunology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University as a place for examining the immunoglobulin G and immunoglobulin M contents using the ELISA method. The number of samples was 35 people, namely 27 leprosy patients, 8 contacts in the same household. The Ig M contents vary between 0.11 - 0.49 and an average of 0.25 ± 0.1542. the data distribution of Ig M and Ig G contents vary between 0-0.35 and an average of 0.1389 ± 0.13859. The Ig M contents vary between 0.2-0.5 and an average of 0.2183 ± 0.17453. The data of Ig M are normally distributed and Ig G contents vary between 0.02-0.37 and an average of 0.1514 ± 0.12362. The lowest significant immunoglobulin G content is found in the household contacts and the highest in MB type, while the highest immunoglobulin M is found in MB type and the lowest is found in the household contacts.

Key words: leprosy, immunoglobulin G and immunoglobulin M, household contact

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
UPT LAYANAN BAHASA

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....i
DAFTAR GAMBAR.....iv
DAFTAR TABEL.....iv
DAFTAR LAMPIRAN.....v
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....vi
BAB 1.....1
PENDAHULUAN.....1
1.1 Latar Belakang Masalah.....1
1.2. Rumusan Masalah.....7
1.3 Tujuan Penelitian.....8
1.3.1 Tujuan Umum**.....8**
1.3.2 Tujuan khusus**.....8**
1.4. Hipotesis Penelitian.....8
1.5. Manfaat Penelitian.....8
BAB II.....10
TINJAUAN PUSTAKA.....10
2.1. Tinjauan Umum Penyakit Kusta.....10
2.1.1. Definisi**.....10**
2.1.2. Epidemiologi**.....10**
2.1.3. Etiologi**.....11**
2.1.4. Penularan**.....12**
2.1.5. Keluhan dan Tanda Klinis**.....13**
2.1.6. Pemeriksaan Bakteriologik**.....16**
2.1.7. Pemeriksaan Histopatologi**.....17**
2.1.8. Imunoglobulin**.....18**
2.1.8 Pengobatan**.....23**
2.2 Obat-Obatan Kusta.....23
2.3. Narakontak.....26
2.4. Imunologi Kusta.....27
2.4.1. Imunitas Innate**.....29**

2.4.2. Imunitas Adaptif ***31***
2.5. Kerangka Teori 33
2.6. Kerangka Konsep 34
BAB III 35
METODE PENELITIAN 35
1.1. Rancangan Penelitian 35
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian 35
3.3 Populasi Penelitian 35
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel 35
3.5. Bahan dan Alat Penelitian 36
3.5.1. Bahan ***36***
3.5.2. Alat Penelitian ***36***
3.6 Perkiraan Besar Sampel 36
3.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 38
3.7.1 Kriteria Inklusi Subjek Penelitian ***38***
3.7.2 Kriteria Eksklusi Subjek Penelitian ***39***
3.8 Identifikasi Variabel Penelitian 39
3.9 Definisi Operasional 39
3.10 Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Clearance) 40
3.11 Cara Penelitian 41
3.11.1 Pencatatan Data Subyek Penelitian ***41***
3.11.2 Pengambilan spesimen ***41***
3.12 Analisis Penelitian 42
3.13 Skema Alur Penelitian 43
BAB IV 44
HASIL PENELITIAN 44
4.1. Karakteristik Sampel 44
4.2. Analisis Kadar Ig M dan Ig G 45
4.3. Perbandingan Ig M dan Ig G Pada Kontak Serumah 45
4.4. Perbandingan Hasil Ig M dan Ig G pada kelompok PB, MB dan Kontak 46
4.5. Perbandingan Hasil Ig M dan Ig G berdasarkan Pemeriksaan BTA 48

BAB V 51
DISKUSI 51
5.1 Karakteristik Subyek 51
5.2 Analisis korelasi Ig M dan Ig G berdasarkan kelompok 52
BAB VI 58
PENUTUP 58
6.1. Kesimpulan 58
6.2. Saran 58
DAFTAR PUSTAKA 59
LAMPIRAN 65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori……33
Gambar 2. Kerangka Konsep ……34
Gambar 3. Alur Penelitian ……43
Gambar 4. Hasil Kadar Ig G dan Ig M Pada Penderita MH dan Kontak..48
Gambar 5. Hasil Kadar Ig G dan Ig M Pemeriksaan BTA……..50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian 44
Tabel 2. Kadar Ig G dan Ig M Pada Penderita Kusta 45
Tabel 3. kadar Ig G dan Ig M Pada Penderita Kusta 45
Tabel 4. Perbandingan Hasil Ig M dan Ig G Pada PB,MB dan Kontak..47
Tabel 5. Perbandingan Hasil Ig M dan Ig G Berdasarkan Pemeriksaan BTA 49

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Persetujuan Etik 65

LAMPIRAN 2. Alat dan Bahan..... 66

LAMPIRAN 3. Informed Consent..... 69

LAMPIRAN 4. Data Sampel 71

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	: *Antigen Presenting Cell*
BL	: Borderline Lepromatosa
BTA	: Basil Tahan Asam
DNA	: *Deoxyribonucleic Acid*
HLA	: *Human Leukocyte Antigen*
Ig G	: Imunoglobulin G
Ig M	: Imunoglobulin M
Ig A	: Imunoglobulin A
Ig E	: Imunoglobulin E
Ig D	: Imunoglobulin D
IL	: Interleukin
IB	: Indeks Bakteriologi
IM	: Indeks Morfologi
IFNγ	: Interferon Gamma
LL	: Lepromatous Lepromatous
LP	: Lapangan Penglihatan
MDT	: *Multi Drug Therapy*
MB	: Multi Basiler
MHC	: *Major Histocompatibility Complex*
NRAMP	: Natural Resistence associated Macrophage Protein

NK	: Natural Killer
PB	: Pausi Basiler
PGL-1	: *Phenolic Glicolipid*-1
RNA	: *Ribonucleic Acid*
SIS	: Sistem Imun Seluler
Th	: T Helper
TCR	: *T-Cell Reseptor*
TNF	: *Tumor Necroting Factor*
TT	: Tuberculoid Tuberculoid
TLR	: *Toll Like Receptor*
WHO	: *World Health Organization*

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Morbus Hansen merupakan penyakit infeksi yang kronik dan penyebabnya ialah Mycobacterium leprae yang bersifat intraseluler obligat. Penyakit ini terutama menyerang kulit, saraf tepi, mukosa saluran pernapasan atas, dan mata, kelenjar getah bening, testis, dan persendian. Kusta masih menjadi perhatian negara dan dunia. Meskipun telah ada panduan yang jelas untuk pendekatan klinis, pemeriksaan penunjang, dan terapi MDT, masih didapati kasus baru (Deviana, 2019).

Morbus Hansen (kusta) merupakan penyakit infeksi kulit yang sudah lama dikenal dan sampai saat ini masih menjadi burden disease. Morbus Hansen sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dan perhatian di seluruh dunia. Berdasarkan laporan dari 145 negara, pada tahun 2016 telah dilaporkan 200.000 kasus baru. Sedangkan dari data 138 negara pada akhir tahun 2015, prevalensi kasus kusta adalah sebanyak 176.176 kasus (0,2 kasus per 10.000 penduduk). Jumlah kasus baru di seluruh dunia pada tahun 2015 adalah 211.973 kasus (2,9 kasus baru per 100.000 penduduk). Pada tahun 2014, terdapat 213.899 kasus baru dan pada tahun 2013, terdapat 215.656 kasus baru. Jumlah kasus baru mengindikasikan bahwa transimisi penyakit kusta masih berlanjut. Sebanyak 94% kasus baru ditemukan di 14 negara, sedangkan 6% sisanya tersebar di seluruh dunia (Deviana, 2019).

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 sebasea. 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, 2019).

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, 2019).

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 (Amiruddin, 2019).

M. leprae mempunyai patogenisitas dan daya invasi yang rendah. Bakteri ini masuk ke dalam tubuh biasanya melalui sistem pernafasan. Patogenisitas yang rendah menyebabkan hanya sebagian kecil orang yang

terinfeksi yang menimbulkan tanda - tanda penyakit. Setelah memasuki tubuh, bakteri bermigrasi ke jaringan saraf dan masuk ke dalam sel Schwann. Bakteri juga dapat ditemukan dalam makrofag, sel-sel otot, dan sel-sel endotel pembuluh darah. Setelah memasuki sel Schwann atau makrofag, keadaan bakteri tergantung pada perlawanan dari individu yang terinfeksi. Peningkatan jumlah bakteri dalam tubuh dan infeksi akan memicu sistem imun berupa limfosit dan histiosit (makrofag) untuk menyerang jaringan yang terinfeksi. Pada tahap ini, manifestasi klinis mungkin muncul sebagai keterlibatan saraf disertai dengan penurunan sensasi. Apabila tidak didiagnosis dan diobati pada tahap awal, keadaan lebih lanjut akan ditentukan oleh kekuatan respon imun pasien. Sistem imun seluler (SIS) memberikan perlindungan terhadap penderita kusta. Ketika SIS spesifik efektif dalam mengontrol infeksi dalam tubuh, lesi akan menghilang secara spontan atau menimbulkan kusta dengan tipe pausibasiler (PB). Apabila SIS rendah, infeksi menyebar tidak terkendali dan menimbulkan kusta dengan tipe multibasiler (MB). Dalam perjalanan kronis penyakit dapat timbul peningkatan respon imun secara tiba-tiba karena efek pengobatan atau perubahan status imunitas sehingga menghasilkan peradangan kulit dan atau saraf serta jaringan lainnya. Hal ini disebut sebagai reaksi kusta (tipe 1 dan 2)(Darmaputra and Ganeswari, 2018)

Respon imunologi terhadap M. leprae tidak hanya menentukan perjalanan penyakit, tetapi juga menentukan tipe kusta yang akan bermanifestasi. Pasien-pasien kusta tuberkuloid mampu membatasi

pertumbuhan patogen dan memiliki respon sel T yang kuat terhadap M. leprae. Hal ini ditandai dengan produksi sitokin-sitokin sel Th 1 yang membentuk granuloma tuberkuloid terkait dengan imunitas protektif dan destruktif M. leprae. Sebaliknya, pasien-pasien kusta lepromatosa menunjukkan respons sel T yang lemah terhadap M. leprae. Lesi-lesi pada kusta lepromatosa mengekspresikan sitokin-sitokin sel Th 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10), yang berperan untuk produksi antibodi, inhibisi fungsi makrofag (terbentuk granuloma makrofag), dan supresi SIS, sehingga memungkinkan bakteri intraseluler bermultiplikasi (Darmaputra and Ganeswari, 2018)

Kerusakan Saraf pada Kusta Tipe Pausibasiler Masuknya M. leprae ke dalam tubuh akan ditangkap oleh APC dan melalui dua sinyal yaitu sinyal pertama dan sinyal kedua. Sinyal pertama bergantung pada TCR (*T-cell receptor*) terkait antigen yang dipresentasikan oleh molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) pada permukaan APC. Sedangkan sinyal kedua adalah produksi sitokin dan ekspresinya pada permukaan dari molekul kostimulator APC yang berinteraksi dengan ligan sel T melalui CD28. Adanya kedua sinyal ini akan mengaktivasi T0 sehingga T0 akan berdiferensiasi menjadi Th 1 dan Th 2. Adanya TNF-α dan IL-12 akan membantu differensiasi T0 menjadi Th 1. Th 1 akan menghasilkan IL-2 dan IFN-γ yang akan meningkatkan fagositosis makrofag (fenolat glikolipid I yang merupakan lemak dari M. leprae akan berikatan dengan C3 melalui reseptor CR1, CR3, CR4 pada permukaannya lalu akan difagositosis dan proliferasi sel B. Selain itu, IL-2 juga akan mengaktifkan CTL lalu CD8+. Di

dalam fagosit, fenolat glikolipid I akan melindungi bakteri dari penghancuran oksidatif oleh anion superoksida dan radikal hidroksil yang dapat menghancurkan bakteri secara kimiawi. Karena gagal membunuh antigen maka sitokin dan *growth factors* akan terus dihasilkan dan akan merusak jaringan. Akibatnya makrofag akan terus diaktifkan dan lama kelamaan sitoplasma dan organela dari makrofag akan membesar. Pada kondisi ini makrofag sudah disebut dengan sel epiteloid dan penyatuan sel epitelioid ini akan membentuk suatu granuloma. Makrofag-makrofag fagositik pada kusta tipe TT (Mitsuda-positif) dapat menghancurkan semua basil, sehingga memberikan informasi antigen yang diekspresikan pada permukaan MHC kelas II, yang dipresentasikan oleh APC, dan menginduksi imunitas selular (melibatkan sel Th 1 yang mensekresi IL-2 dan IFN-Y). Makrofag yang mengandung basil M. leprae akan menginduksi perkembangan sel-sel epiteloid. Namun, saat MHC kelas I terlibat, sel-sel limfosit T-sitotoksik (CD8+) dapat beraksi pada makrofag-makrofag lain untuk mengeliminasi organisme dengan cara apoptosis (Amiruddin, 2019).

Kerusakan saraf pada Kusta Tipe multibasiler Th 2 menghasilkan sitokin IL-4, IL-10, IL-5, dan IL-13. IL-5 mengaktivasi eosinofil, IL-4 dan IL-10 mengaktivasi makrofag, IL-4 mengaktivasi sel B untuk menghasilkan IgG dan IgE, sementara IL-4, IL-10, dan IL-13 mengaktivasi sel mast.15 Sinyal pertama tanpa adanya sinyal kedua akan menginduksi adanya sel T anergi. Tidak teraktivasinya APC secara lengkap akan menyebabkan respon ke arah Th 2. Pada kusta tipe tuberkuloid, dapat dilihat bahwa Th 1 akan lebih tinggi dibandingkan dengan Th 2, sedangkan pada kusta lepromatosa, Th

2 akan lebih tinggi dibandingkan dengan Th 1 Pada pasien kusta LL (Mitsuda-negatif), makrofag fagositik menghasilkan lisis bakteri parsial. Fosfolipid bakteri ditelan masuk dalam vakuola sitoplasmik, menghasilkan sel-sel lepra (sel *Virchow*). Selama fase awal, tidak ada stimulasi imun yang berperan. Diduga bahwa disfungsi mitokondria dari makrofag “Mitsuda negatif ” menyebabkan produksi radikal bebas berlebihan dan depresi fosfolipase lisosomal. Pada fase lanjut kusta lepromatosa, makrofag-makrofag lain dapat memfagosit sel *Virchow*, sehingga memberikan informasi neoantigenik yang terekspresikan pada MHC kelas II, merangsang APC baru, mensekresi IL-4, dan menstimulasi imunitas humoral (Amiruddin, 2019).

Imunoglobulin disebut juga dengan antibodi. Bila antibodi di ekspresikan pada permukaan membrane sel B di sebut sebagai *suface antibody* atau antibodi permukaan. Fungsi dari *suface antibody* adalah untuk mengenal antigen. Antibodi atau imunoglobulin merupakan protein yang berperan penting dalam respon imunitas adaptif. Peranannya terutama mengenali antigen dan kemudian menjembatani proses pengenalan dengan netralisasi atau pembersihan antigen tersebut dari tubuh. Bila antigen berikatan dengan *suface antibody* maka akan terjadi serangkaian kaskade signal yang mengaktifkan sel B menjadi sel plasma. Sedangkan antibodi yang di ekspresikan oleh sel plasma ke dalam sirkulasi berfungsi sebagai sel effector dari respon imun humoral yang bertugas mencari, menetralisir atau mengeliminasi antigen(Touw et al., 1982)

Imunoglobulin ini terdapat pada permukaan banyak limfosit, terutama pada bayi yang baru lahir (Antari, 2017). Terdapat beberapa jenis antibodi dan masing-masing memiliki fungsi tersendiri. Antibodi dikenal juga dengan immunoglobulin.

Salah satu jenis antibodi yang akan di teliti yaitu:

1. immunoglobulin G (IgG) – monomer dengan rantai berat γ (gamma)
2. immunoglobulin M (IgM) – pentamer dengan rantai berat μ (mu)

Imunoglobulin dan antibodi adalah dua istilah yang digunakan secara bergantian. Imunoglobulin mendapatkan namanya, dari kekebalan, yang dikaitkan dengan sistem kekebalan tubuh, dan globulin, yang mengacu pada salah satu dari kelompok protein sederhana yang tidak larut dalam air murni tetapi larut dalam larutan garam encer. Ada empat kelas globulin (mis. Alpha 1, alpha 2, beta, dan gamma) (Melsom et al., 1982). Imunoglobulin (meskipun tidak semua) termasuk dalam gamma globulin. Imunoglobulin membentuk sebagian besar fraksi gamma globulin dari protein darah (Abbas et al., 2016, Kumar et al., 2014)

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah terdapat korelasi kadar IgG pada pasien kusta dan kontak serumah

2. Apakah terdapat perbedaan kadar IgM pada pasien kusta dan kontak serumah

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan serologis (kadar Ig G dan Ig M) pada penderita kusta dan kontak serumah.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perbandingan kadar Ig G pada pasien kusta dan kontak serumah
2. Mengetahui perbandingan kadar Ig M pada pasien kusta dan kontak serumah

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan kadar Ig G pada pasien kusta dan kontak serumah
2. Terdapat perbedaan kadar Ig M pada pasien kusta dan kontak serumah

1.5. Manfaat Penelitian

Secara umum penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai membandingkan serologis (kadar Ig G dan Ig M) pada penderita kusta dan narakontak serumah.

Manfaat penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Manfaat teoritik, penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi bagi pembaca tentang kadar Ig G dan Ig M pada penderita kusta dengan kontak serumah

2. Manfaat praktis, penelitian ini dapat memberikan penjelasan mengenai penyakit kusta dan kaitannya dengan kondisi yang mungkin timbul pada

kontak serumah serta kebijakan yang dapat di lakukan pada populasi yang serupa dengan populasi penelitian.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Umum Penyakit Kusta

2.1.1. Definisi

Penyakit kusta sering disebut juga Morbus Hansen, berdasarkan nama dr. Gerhard Armauwer Hansen yang menemukan Mycobacterium leprae sebagai penyebabnya pada tahun 1873 di Norwegia (Lastória and Abreu, 2014). Kusta merupakan penyakit infeksi bakteri granulomatous kronik yang berkembang lambat dan disebabkan oleh patogen intraseluler obligat Mycobacterium leprae, yang membutuhkan suhu tubuh yang lebih rendah untuk bertahan hidup dan replikasi, terutama menyerang saraf perifer dan selanjutnya dapat menyerang kulit, mukosa mulut, saluran napas bagian atas, mata, dan testis (Jerajani, 2010, Bommanavar et al., 2018)

2.1.2. Epidemiologi

Berdasarkan data World Health Organization jumlah kasus baru kusta di dunia tahun 2015 mencapai 210.758 kasus. Asia Tenggara mempunyai insidensi lepra tertinggi dengan jumlah 156.118 kasus. Indonesia merupakan negara Asia Tenggara yang memiliki insidensi kusta tinggi dengan penderita berjenis kelamin laki-laki sebesar 9.872 dan perempuan 6.048 kasus di Tahun 2017. Insidensi kusta di Jawa Timur periode 2015- 2017 mengalami sedikit penurunan, yaitu dari 11,22 % tahun 2015 menjadi 11,05 % ditahun 2017. Namun demikian, prevalensi lepra di Jawa Timur lebih tinggi dibanding nasional (0,95 dibanding 0,7 per 10.000

penduduk), meskipun data tentang mortalitas lepra di Indonesia tidak ada. (Agustin et al., 2020)

Kusta merupakan penyakit endemis di beberapa negara di kawasan Asia Tenggara, Amerika Selatan, dan Afrika. India, Brasil, dan Indonesia memiliki jumlah kasus terbanyak yang dilaporkan setiap tahun, mencapai sekitar setengah dari jumlah yang dilaporkan dari seluruh dunia pada tahun 2016. Jumlah kasus yang dilaporkan dari negara-negara berpenghasilan tinggi cenderung jauh lebih kecil, seperti hanya 5 kasus dari Belanda dan hanya 168 kasus dari Amerika Serikat pada tahun 2016 (Nurhusaini, 2018, McCormick et al., 2019)

Indonesia merupakan negara dengan penyumbang insiden kusta ke-3 tertinggi di dunia, yakni sebanyak 16.286 kasus, setelah Brazil (25.218 kasus) & India (145.485 kasus). Jawa Timur menjadi provinsi dengan insiden kusta tertinggi di pulau jawa yakni sebanyak 3.373 kasus dan kasus cacat kusta tingkat 2 nya nomor 2 tertinggi, sebanyak 293 kasus pada tahun lalu 2017 (Duarte-Cunha et al., 2015, Ditjen and RI, 2006) (Kemenkes RI, 2018). Jawa Timur pernah menjadi provinsi di bagian barat Indonesia dengan kategori high burden yakni NCDR >10/100.000 penduduk dan atau insiden >1000 kasus tahun 2016 (Basithoh and Dimawan, 2021, Ditjen and RI, 2006)

2.1.3. Etiologi

Mycobacterium leprae sebagai penyebab kusta merupakan basil tahan asam (BTA), gram positif,dan intraselular obligat dengan tropisme pada makrofag dan sel Schwann. Basil ini menyukai lokasi

tubuh yang relatif dingin dengan suhu optimal pertumbuhan 30^{o}C. Bakteri ini tidak dapat dibiak pada media buatan,tetapi dapat dibiakkan pada telapak kaki tikus dan binatang armadilo. Genom M. leprae berukuran 3.3 mega base pair (bp), terdiri atas 1.605 gen yang mengkode protein. Hanya setengah dari genom M. leprae ini yang merupakan *coding sequence*. Lebih dari setengah genom sisanya merupakan gen yang tidak fungsional dan digantikan oleh gen yang tidak aktif atau pseudogenes. Delesi dan rusaknya gen ini menjadikan M. leprae hanya memiliki beberapa enzim pernapasan. Hal inilah yang menjelaskan mengapa M. leprae tidak bisa dibiak pada media buatan dan bersifat obligat intraselular. Hilangnya gen termasuk gen yang berperan pada metabolisme energi menyebabkan bakteri ini bergantung pada kondisi intraselular untuk mendapatkan nutrisi yang esensial. Hal inilah yang menjelaskan masa belah diri M. leprae yang sangat lama dibandingkan dengan bakteri lain, yaitu 12-14 hari. Karena itu masa tunas dari M. leprae lama dengan rerata 3-10 tahun (Devita, 2018).

2.1.4. Penularan

Mekanisme penularan M. leprae belum diketahui dengan jelas, meskipun masuknya M. leprae melalui saluran nafas adalah mekanisme potensial yang diterima secara umum (Cendaki, 2018). Lingkungan yang meliputi air, tanah, dan udara merupakan habitat alamiah penyebab penyakit kusta. Penularan M. leprae dapat melalui udara (*airbone disease*), air (*waterborne disease*), dan tanah. Penularan melalui udara (*airbone*

disease) terutama akan menyerang mukosa hidung yang merupakan tempat terjadinya infeksi primer. Kontak dengan penderita kusta terutama tipe MB dapat menjadi mekanisme penularan penyakit kusta terutama pada mereka yang tinggal serumah dengan penderita kusta (Melsom et al., 1982). Penyebaran dan penularan penyakit kusta melalui kontak fisik dipengaruhi oleh intensitas kontak dengan penyakit kusta dan lama kontak dengan penderita kusta (Yuniarasari, 2014, Duarte-Cunha et al., 2015).

2.1.5. Keluhan dan Tanda Klinis

Penyakit kusta memiliki gambaran lesi kulit bervariasi yang kadang-kadang tampak seperti lesi kulit akibat penyakit lain. Diagnosis penyakit kusta ditegakkan berdasarkan adanya salah satu atau lebih tiga tanda-tanda kardinal, yaitu lesi kulit hipopigmentasi atau eritema yang anestesi, penebalan saraf perifer, dan ditemukannya basil tahan asam (BTA) pada kerokan kulit. Untuk menentukan tindakan pengobatan, secara klinik penyakit kusta dikelompokkan menurut beberapa cara. Menurut Ridley-Jopling, penyakit kusta dapat dikelompokkan berdasarkan status imunologik penderita terhadap M. leprae yaitu tipe tuberculoid tuberculoid (TT), tipe borderline tuberculoid (BT), tipe borderline-borderline (BB), tipe borderline lepromatous dan tipe lepromatous-lepromatous (LL). Berdasarkan jumlah lesi kulit, lesi kulit kurang dari lima diklasifikasikan sebagai kusta pausibasiler (PB) dan lesi kulit lebih dari lima sebagai kusta multi-basiler (MB). Berdasarkan pemeriksaan kerokan kulit penderita diklasifikasikan sebagai kusta PB bila tidak ditemukan adanya kuman BTA, dan kusta MB bila kuman BTA ditemukan (Yuniarasari, 2014)

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 besa	Bervariasi, beberapa besar	Bervariasi	Kecil, beberapa dapat ditemukan besar	Kecil
Permukaan	Sangat kering, bersisik	Kering, bersisik, lesi	Rata, sedikit halus	Halus	Halus

		terlihat terang dan infiltrasi			
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. Krakteristik 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

2.1.6. 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.

2.1.7. Pemeriksaan Histopatologi

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

1.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 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*.(Goldsmith et al., 2012, Shahiduzzaman et al., 2011, Bryceson and Pfaltzgraff, 1990)

2. 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 (Goldsmith et al., 2012, Shetty et al., 2013, Palit et al., 2020)

3. 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 (Goldsmith et al., 2012, Palit et al., 2020)

4. Borderline lepromatosa (BL) Limfosit lebih banyak daripada LL, dan terdapat diferensiasi makrofag ke arah sel epitelioid, tetapi perubahan busa (*foamy change*) umum didapatkan (Goldsmith et al., 2012, Palit et al., 2020)

5. 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.(Goldsmith et al., 2012, Palit et al., 2020)

2.1.8. Imunoglobulin

Imunoglobulin atau antibodi adalah satu garis pertahanan terhadap invasi organisme asing di dalam tubuh. Imunoglobulin berfungsi untuk mengikat antigen pada organisme penginvasi dan mencetuskan proses di mana organisme tersebut kemudian dibuat menjadi tidak aktif atau dihancurkan. Antigen adalah molekul yang mencetuskan pembentukan antibodi yang mampu berikatan dengan antigen spesifik tersebut. Antibodi memberi tanda pada benda atau organisme asing sehingga dapat dihancurkan oleh sel fagositik. Terdapat lima kelas imunoglobulin dalam tubuh. Protein ini memiliki struktur serupa dan terdiri dari banyak ranah.

Masing-masing molekul antibodi mengandung empat rantai polipeptida, dua rantai kecil identik yang dikenal sebagai rantai ringan (L) dan dua rantai besar identik yang dikenal sebagai rantai berat (H). Ikatan disulfida menyatukan sebuah rantai L ke sebuah rantai H dan dua rantai H (masing-masing terikat ke rantai L) disatukan oleh ikatan disulfida (Huldani, 2020). Imunoglobulin yang paling banyak di temukan dalam darah manusia adalah kelas Ig G. Protein ini yang juga dikenal sebagai globulin-ɣ, memiliki sekitar 220 asam amino pada rantai ringan dan 440 asam amino pada rantai berat. Karbohidrat melekat ke rantai berat. Baik rantai ringan maupun rantai berat terdiri dari regio variabel (V) dan regio konstan (C). Regio variabel rantai L dan H berinteraksi, menghasilkan dua regio di ujung molekul di mana masing-masing dapat berikatan dengan satu molekul antigen. Dengan demikian, setiap molekul imunoglobulin dapat mengikat dua molekul antigen (Huldani, 2020)

Macam-macam imunoglobulin ada 5 yaitu Imunoglobulin G (IgG), Imunoglobulin M (IgM), Imunoglobulin A (IgA), Imunoglobulin D (IgD), Imunoglobulin E (IgE). Pada penelitian ini di bahas tentang pemeriksaan Imunoglobulin G (IgG), Imunoglobulin M (IgM.)

1. Imunoglobulin G (IgG) merupakan imunoglobulin yang pertama dalam serum manusia, dengan jumlah sekitar 80-85% dari seluruh imunoglobulin yang ada dalam darah. Dalam tanggapan kekebalan primer hanya diproduksi sedikit, tetapi pada reaksi sekunder ada rangsangan ulang antigen pembuat kebal. Imunoglobulin G merupakan pertahanan utama untuk infeksi bakteri dan merupakan

imunoglobulin sangat penting bagi bayi manusia, karena merupakan satu-satunya imunoglobulin yang dapat melewati. Dengan demikian, imunoglobulin ini mampu memberi pertahanan selama bulan-bulan pertama sesudah kelahiran. Imunoglobulin ini selain di jumpai dalam serum juga di jumpai dalam kolostrum bersama Imunoglobulin A sehingga berguna sebagai pelindung alami bagi bayi yang sedang menyusui.

2. Imunoglobulin M (IgM) Imunoglobulin ini dikenal juga sebagai makrogobulin gamma atau globulin gamma 19S. Imunoglobulin M terbatas dijumpai dalam darah dalam bentuk pentamer BM 950.000-1.000.000. Pentamer imunoglobulin M terbentuk karena adanya ikatan disulfida antar monomernya. Dalam tiap pantemer terdapat rantai J dengan BM 15.000 yang fungsinya belum diketahui secara pasti (Abbas et al., 2016, Huldani, 2020)

Struktur imunoglobulin

Molekul antibodi (atau imunoglobulin) adalah glikoprotein yang terdiri dari satu unit atau lebih, masing-masing mengandung empat rantai polipeptida: dua rantai berat identik dan dua rantai ringan identik (L). Ujung terminal amino dari rantai polipeptida menunjukkan variasi yang cukup besar dalam komposisi asam amino dan disebut sebagai daerah variabel (V) untuk membedakannya dari daerah yang relatif konstan (C). Setiap rantai L terdiri dari satu domain variabel, VL, dan satu domain konstan, CL. Rantai H terdiri dari domain variabel, VH, dan tiga domain konstan CH1, CH2 dan CH3. Setiap rantai berat memiliki sekitar dua kali jumlah asam

amino dan berat molekul (~ 50.000) karena setiap rantai ringan (~ 25.000), menghasilkan berat molekul monomer imunoglobulin total sekitar 150.000.(Abbas et al., 2016)

Fungsi Imunoglobulin

1. Pengikat Antigen

Imunoglobulin berikatan secara khusus dengan satu atau beberapa antigen yang berkaitan erat. Setiap imunoglobulin sebenarnya berikatan dengan penentu antigenik spesifik. Ikatan antigen oleh antibodi adalah fungsi utama dari antibodi dan dapat menghasilkan perlindungan terhadap inang. Valensi antibodi mengacu pada jumlah penentu antigenik yang dapat diikat oleh molekul antibodi individu. Valensi semua antibodi setidaknya dua dan dalam beberapa kasus lebih.(Abbas et al., 2016)

2. Fungsi Efektor

Seringkali pengikatan antibodi dengan antigen tidak memiliki efek biologis langsung. Sebaliknya, efek biologis yang signifikan adalah konsekuensi dari “fungsi efektor” sekunder dari antibodi. Imunoglobulin memediasi berbagai fungsi efektor ini. Biasanya kemampuan untuk menjalankan fungsi efektor tertentu mensyaratkan bahwa antibodi mengikat antigennya. Tidak setiap imunoglobulin akan memediasi semua fungsi efektor. Fungsi efektor tersebut meliputi:

1. Fiksasi komplemen Ini menghasilkan lisis sel dan melepaskan molekul aktif secara biologis.

2. Mengikat berbagai jenis sel – sel fagosit, limfosit, trombosit, sel mast, dan basofil memiliki reseptor yang mengikat imunoglobulin. Ikatan ini dapat

mengaktifkan sel untuk melakukan beberapa fungsi. Beberapa imunoglobulin juga berikatan dengan reseptor pada trofoblas plasenta, yang menghasilkan transfer imunoglobulin melintasi plasenta. Akibatnya, antibodi ibu yang ditransfer memberikan kekebalan pada janin dan bayi baru lahir (Abbas et al., 2011, Bazan-Furini et al., 2011, Hannan).

Pada keadaan tanda klinik dan bakteriologik tidak jelas, pemeriksaan serologik dapat membantu, karena tingginya titer antibodi berkaitan dengan banyaknya kuman (antigen load). Pada keadaan tidak jelas adanya gejala klinik, titer antibodi spesifik yang tinggi menandakan telah banyak kuman di dalam tubuh individu tersebut, sehingga keadaan ini menunjang penegakan diagnosis kusta. Pemeriksaan serologik tersebut berdasarkan atas terbentuknya antibodi pada tubuh pejamu yang terinfeksi oleh M. leprae. Antibodi yang spesifik terhadap M. leprae salah satunya adalah antibodi anti phenolic glycolipid-1 (PGL-1). Antibodi IgM anti PGL-1 bersirkulasi dalam darah dan membentuk kompleks dengan antigen M. leprae untuk fagositosis. Antibodi IgG anti PGL-1 mampu masuk ke dalam jaringan yang mengalami inflamasi dengan baik dan melakukan opsonisasi terhadap M. leprae. Salah satu cara pemeriksaan serologik tersebut adalah dengan menggunakan uji Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA). Selain untuk diagnosis dan menentukan tipe penyakit kusta, deteksi antibodi terhadap PGL-1 juga bermanfaat untuk monitor pengobatan.(Srihartati et al., 2010)

2.1.8 Pengobatan

MDT yang terdiri dari dapson, rifampisin, dan clofazimine, direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 1981 untuk menghindari resistensi obat dan diketahui memiliki tingkat kesembuhan 98% (Chaptini dan Marshman, 2015). Saat ini WHO telah merekomendasikan 3 rejimen pengobatan kusta yaitu: MDT PB untuk kusta tipe PB, MDT MB untuk kusta tipe MB, dan ROM dosis tunggal untuk PB lesi tunggal. Kepatuhan dengan rejimen pengobatan ini menjadi masalah utama karena tingkat ketidakpatuhan yang dipublikasikan berkisar antara 13-68%. Tingkat kepatuhan yang buruk telah dikaitkan dengan kegagalan pengobatan dan sumber infeksi yang persisten(Edmond, 2006, Gonçalves et al., 2012)

2.2 Obat-Obatan Kusta

1. Rifampisin

Rifampisin awalnya disintesis di Italia dari bakteri tanah gram positif (Amycolatopsis rifamycinica) dari ordo Actinomycetales dan telah diproduksi secara industri sejak 1965. Dengan menghambat bakteri RNA polimerase, ia memiliki efek bakterisidal pada mikobakteri. Hanya dalam beberapa hari perawatan, hampir tidak ada bakteri yang terdeteksi di lesi kulit dan mukosa. Tingkat resistensi saat ini 5%, sehingga dilarang pemakaiannya sebagai monoterapi. Efek samping yang parah, terutama dalam kasus penyalahgunaan alkohol, mencakup hepatotoksisitas dengan peningkatan tes fungsi hati dan kolestasis intrahepatik. Efek samping

lainnya berhubungan dengan saluran pencernaan (mual, muntah, diare). Manifestasi kulit dalam bentuk makula eritematosa pada wajah dan kulit kepala dapat terjadi 2-3 jam setelah mengkonsumsi obat ini. Rifampicin menyebabkan perubahan warna dari cairan tubuh seperti air liur, urin, dan air mata menjadi merah-oranye. Rifampisin bersifat teratogenik dan juga mengurangi efektivitas kontrasepsi oral karena induksi enzim. Dalam pengobatan kusta, dosis untuk orang dewasa adalah 600 mg sebulan sekali (Nunzi and Massone, 2012, Rahmawati et al., 2014, Fischer, 2017).

2.Dapson

Dapson disintesis di Jerman pada tahun 1908, awalnya digunakan sebagai monoterapi dalam pengobatan kusta pada tahun 1941. Dapson memiliki efek bakteriostatik pada M. leprae dengan menghambat sintesis asam folat bakteri. Efek samping antara lain hemolisis dan pembentukan methemoglobin yang tergantung dosis obat, dengan keparahan yang lebih tinggi dalam kasus defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase. Efek samping lainnya adalah gejala gastrointestinal, sakit kepala, dan kelelahan. Efek samping yang jarang termasuk reaksi fototoksik, urtikaria, erupsi obat menetap, eritema multiforme, sindrom DRESS, agranulositosis, dan hepatitis. Tidak ada teratogenisitas yang diketahui dan kehamilan bukan merupakan kontraindikasi. Dosis harian dapson adalah 100 mg untuk segala bentuk kusta (Kumar et al., 2009, Fischer, 2017)

3.Klofazimin

Klofazimin adalah pewarna merah yang disintesis di Dublin pada tahun 1954, pertama kali digunakan dalam pengobatan kusta di Nigeria pada

tahun 1959. Klofazimin terutama bersifat antiinflamasi dan memiliki efek bakterisida minor. Lebih dari 75% pasien yang diobati dengan klofazimin mengalami hiperpigmentasi coklat-merah yang kentara pada lesi kusta setelah hanya beberapa minggu, yang sangat kentara pada ras Kaukasia. Perubahan warna kulit ini sembuh dengan sangat lambat selama berbulan-bulan dan bertahun-tahun setelah perawatan dihentikan. Kondisi ini sering menjadi penyebab penghentian pengobatan dini pada wanita muda, yang mengakibatkan kekambuhan dan terjadinya reaksi kusta. Konjungtiva dan cairan tubuh juga dapat mengalami perubahan warna. Efek samping lain termasuk xerosis dan gejala gastrointestinal yang terkait dengan akumulasi kristal klofazimine di mukosa usus(Kumar et al., 2009, Fischer, 2017)

4.Minosiklin

Minosiklin adalah satu-satunya tetrasiklin yang bersifat bakterisidal terhadap M. leprae, meskipun potensi bakterisidalnya kurang dari rifampisin. Efek bakterisidal dari minosiklin akan meningkat jika dikombinasikan dengan obat antikusta lain. Minosiklin bekerja menghambat sintesis protein dengan cara berikatan dengan subunit ribosom 30s, memblokade ikatan RNA transfer aminoasil ke kompleks ribosom RNA messenger. Efek samping yang paling umum pada penggunaan jangka panjang adalah pewarnaan pada gigi bayi dan anak berusia hingga 8 tahun. Efek tersebut timbul jika minosiklin diberikan jangka panjang pada wanita hamil dan anak-anak dalam fase perkembangan gigi. Dosis harian minosiklin adalah 100 mg (Moschella, 2004, Fischer, 2017)

5.Ofloksasin

Ofloksasin (4-floroquinolone) merupakan antibiotik yang memiliki efek bakterisidal moderat untuk M.leprae. Ofloksasin berikatan dengan subunit A pada DNA gyrase (gyrA) dan menghambat replikasi DNA bakteri. Setelah empat minggu pengobatan ofloksasin dengan dosis harian 400 mg, lebih dari 99% M. leprae dapat ditemukan mati dari hasil pemeriksaan mikroskopis. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran cerna dan saraf pusat, namun jarang terjadi dan biasanya tidak membutuhkan penghentian obat (Moschella, 2004, Malathi and Thappa, 2013, Fischer, 2017)

2.3. 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.(Darmawan and Rusmawardiana, Hannan, Bazan-Furini et al., 2011) Narakontak serumah memiliki resiko paling besar untuk terjadinya kusta subklinis (KSS). Penelitian prospektif menunjukkan bahwa status seropositif pada narakontak serumah dengan kasus indeks MB yang sudah diterapi, masih merupakan faktor risiko untuk menderita kusta (Douglas et al., 2004). Penelitian ini juga menunjukkan adanya kemungkinan transmisi kepada narakontak serumah pada saat kasus indeks belum terdiagnosis karena belum menampakkan gejala 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 (Sujagat et al., 2015).

2.4. Imunologi Kusta

Limfosit diketahui terbagi atas dua tipe besar berdasarkan penanda permukaan sel dan fungsinya. Sel B limfosit memiliki penanda sel Imunoglobulin (Ig), menghasilkan antibodi dan berujung 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 *Human 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. Jumlah sel T menurun di LL dan gagal merespon terhadap antigen M. lepra. Berbeda denga n 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 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 (Weiss et al., 2016)

2.4.1. Imunitas Innate

Imunitas Innate 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. 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 kejadial awal penyakit Parkinson, PARK2/PACRG berperan dalam sintesis ligase di jalur proteosom baru-baru ini diidentifikasi sebagai gen kerentanan leprosy pada populasi brazil dan vietnam, yang menandakan perannya dalam defek imunitas innate.(Saini et al., 2017, Hajar, 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 pelekatannya. Ujung sitoplasma TLR terhubung dengan faktor transkripsi seperti NFkB, yang menstimulasi banyak sitokin. TLR2 DAN TLR4 mengenali mycobacteria

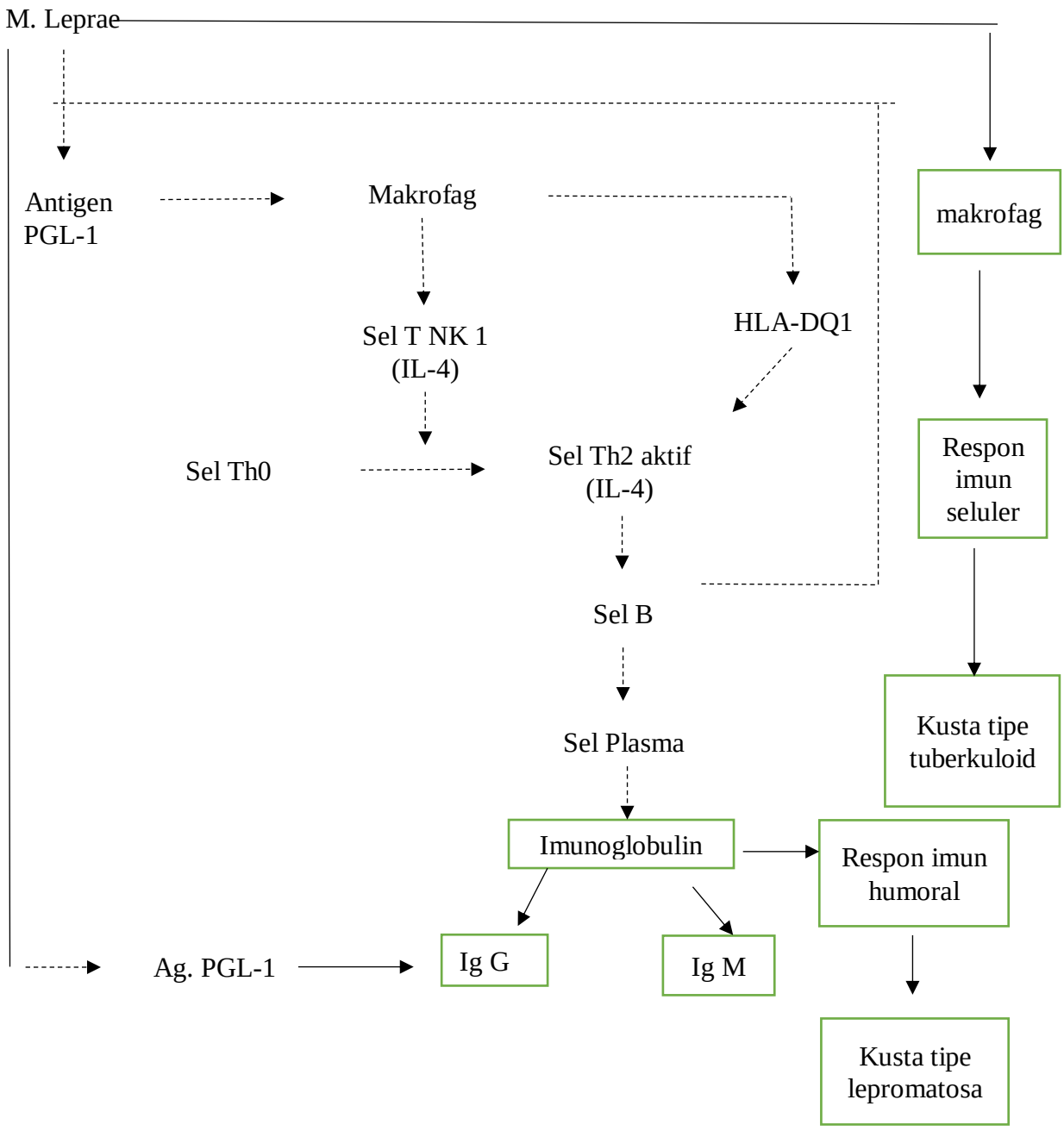
dan melepaskan IL-12, sitokin yang merangsang sitokin proinflamatori seperti IFNγ. Bersama dengan GM- 40 CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), IL-12 akan meningkatkan ekspresi TLR-1 yang akan menyebabkan respon inflamasi melalui produksi TNFα. Sitokin Th2 terlihat menghambat aktivasi dari TLR. Aktivasi monosit dan sel dendritik TLR2 telah diamati dengan lipopeptida 19 kDa dan 33 kDa M. leprae. PGL-1, glikolipid spesifik basilus leprosy menurunkan pelepasan TNFα, IL-1β, dan IL-10 dan meningkatkan molekul regulatorik negatif seperti MCP-1 dan ILIRa. 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. 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 TNFα. 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 IL10 merangsang fagositosis sedangkan IL-15 menurunkan fagositosis tetapi meningkatkan jalur anti-mikroba Vit. D. 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 interiorisarsi.(Saini et al., 2017, Reibel et al., 2015)

2.4.2. 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 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 dalan 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 (Mi et al., 2020). Molekul permukaan sel CD3 membedakan semua sel T. Adanya CD4 dan CD8 berturut-turut mengindikasikan sel T helper dan sel T sitotoksis/supressor. 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 konjungsi dengan MHC kelas II, sedangkan

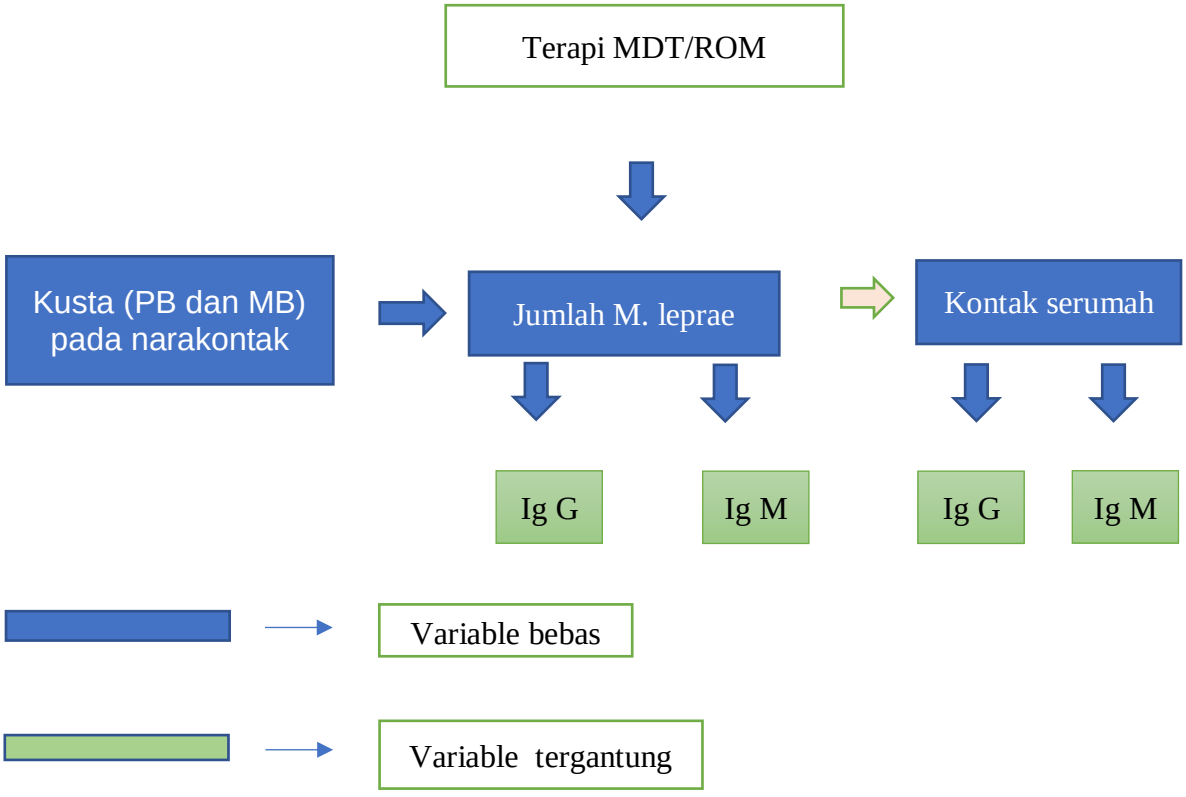
CD8 menggunakan MHC kelas I. Semua sel berinti (memiliki nukleus) memiliki MHC kelas I dam MHC kelas II terbatas pada sel-sel yang mempresentasikan antigen seperti makrofag, sel dendritik, dan sel langerhans pada kulit. Subpopulasi fungsional juga ada berdasarkan tipe sitokin yang diproduksi oleh sel 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, Interferon gamma. IL-2 dan IFNγ 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 IFNγ dan IL-2 intradermal dan subkutan pada lesi pasien lepromatous juga dengan cara membuat reaksi tipe lambat dengan injeksi PPD pada penelitian Alexandre dkk, menemukan bahwa serum anti-PGL 1 IgM lebih tinggi dibandingkan dengan IgG dan IgA pada pasien MB (Reibel et al., 2015, de Macedo et al., 2020, Hannan, Bazan-Furini et al., 2011)

2.5. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori.

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep