

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kusta juga dikenal sebagai penyakit Hansen adalah penyakit infeksi kronis yang progresif dan perlahan yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae* yang bersifat intraseluler obligat. Penyakit ini mempunyai afinitas utama menginfeksi sel Schwann pada saraf tepi/perifer, kulit, dan juga dapat mengenai organ tubuh lain seperti mata, mukosa saluran napas atas, otot, tulang dan testis. (Kemenkes 2017, Mistry.S.2021) *Mycobacterium leprae* ditemukan pertama kali tahun 1872 oleh Gerhard A. Hansen. (Darmawan H.2020)

Indonesia berada di peringkat ketiga di dunia setelah India dan Brazil. (WHO.2023) Target Eliminasi Lepra untuk tingkat provinsi yaitu pada tahun 2019, dan untuk kabupaten/ kota pada tahun 2024. Indikator pencapaian target Eliminasi Lepra berupa angka prevalensi <1/10.000 penduduk. Untuk mewujudkan target Eliminasi Lepra dilakukan penetapan dan pelaksanaan strategi Eliminasi Lepra, dan intensifikasi kegiatan Penanggulangan Lepra. (WHO.2023, Kemenkes.2019)

Mekanisme transmisi *M.leprae* belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa kontak erat dalam jangka waktu yang lama dan terus menerus dan kepadatan penduduk menjadi faktor risiko dari penularan bakteri ini. Saluran respirasi diduga kuat memegang peranan penting dalam transmisi *M.leprae* karena studi menunjukkan adanya bakteri dalam jumlah yang besar (100 juta sel/hari) teridentifikasi pada nasal anterior (RM Bhat and C Prakash.2012, Wirayasa A.2022).

Dalam penegakan diagnosis penyakit lepra, selain dilihat dari gejala klinis yang muncul, dibutuhkan juga beberapa penunjang diagnosis, diantaranya ada pemeriksaan bakteriologis secara mikroskopik dan histopatologi, pemeriksaan serologi dan pemeriksaan molekuler seperti PCR. (WA. Guidelines for the Diagnosis, Management and Prevention of Leprosy. 2023)

Kurangnya penelitian mengenai *Mycobacterium leprae* yang diidentifikasi secara molekuler pada penderita kusta khususnya di Kabupaten Bulukumba menjadi perhatian peneliti untuk mengetahui lebih lanjut mengenai *Mycobacterium leprae*, karakteristik demografis dan klinis, keberhasilan pemberian MDT pada penderita kusta. Dari data Dinas Kesehatan provinsi, kabupaten Bulukumba merupakan salah satu kabupaten di Sulawesi Selatan dengan penderita kusta yang tinggi. Oleh karena itu penelitian ini bisa menjadi data awal tentang *Mycobacterium leprae* pada penderita kusta di Kabupaten Bulukumba.

1.2. Rumusan Masalah

Penyakit lepra adalah penyakit infeksi kronis yang bisa menyebabkan kecacatan permanen. Karena tidak terdapat metode diagnosis dengan cara kultur, dibutuhkan pemeriksaan yang lebih cepat dan tepat seperti metode molekuler PCR sehingga diagnosis penderita kusta lebih cepat dan menurunkan angka kecacatan.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka masalah penelitian ini adalah: "Apakah bisa ditemukan *Mycobacterium leprae* pada penderita kusta baru, penderita kusta yang sementara pengobatan dan penderita kusta yang selesai pengobatan MDT di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba dengan menggunakan metode molekuler PCR?"

1.3. Pertanyaan Penelitian

1. Berapakah Proporsi Penderita Kusta di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba Berdasarkan Gambaran Demografi?
2. Berapakah Proporsi Penderita Kusta Baru di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* pada swab nasal dengan Metode PCR
3. Berapakah Proporsi Penderita Kusta yang Sementara Pengobatan di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba, yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* dengan Metode PCR
4. Berapakah Proporsi Penderita Kusta yang Selesai Pengobatan di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* dengan Metode PCR

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengidentifikasi *Mycobacterium leprae* pada penderita kusta baru, sementara pengobatan dan yang selesai pengobatan dengan metode molekuler di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui proporsi Penderita Kusta di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba Berdasarkan Gambaran Demografi
2. Untuk mengetahui proporsi Penderita Kusta Baru di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* pada swab nasal dengan Metode PCR
3. Untuk mengetahui proporsi Penderita Kusta yang Sementara Pengobatan di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* dengan Metode PCR
4. Untuk mengetahui proporsi Penderita Kusta yang Selesai Pengobatan di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba yang Terdeteksi Gen *Mycobacterium leprae* dengan Metode PCR

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat untuk Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya tentang *Mycobacterium leprae*.

1.5.2. Manfaat untuk Petugas Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi petugas kesehatan tentang deteksi *Mycobacterium leprae* dengan tehnik molekuler PCR selain dengan cara diagnosis konvensional pada penderita kusta.

1.5.3. Manfaat untuk Peneliti

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman meneliti dan menulis bagi peneliti.
2. Untuk peneliti lain diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi rujukan untuk penelitian selanjutnya.

1.6. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah melihat kejadian lepra yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dengan menggunakan metode PCR dari swab nasal anterior.

1.7. Kebaruan Penelitian

Penelitian molekuler tentang *Mycobacterium leprae* pada penderita kusta baru, sementara pengobatan maupun yang selesai pengobatan di 20 Puskesmas di Kabupaten Bulukumba belum pernah dilakukan. Penelitian ini bisa menjadi acuan untuk penelitian berikutnya, khususnya di kotamadya dan kabupaten di Sulawesi selatan

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lepra

2.1.1 Definisi Lepra

Lepra juga dikenal sebagai penyakit Hansen adalah penyakit infeksi kronis yang progresif dan perlahan yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae* yang bersifat intraseluler obligat. Penyakit ini mempunyai afinitas utama menginfeksi sel Schwann pada saraf tepi/perifer, kemudian kulit, dan dapat mengenai organ tubuh lain seperti mata, mukosa saluran napas atas, otot, tulang dan testis (Jopling W.H.2011). *Mycobacterium leprae* ditemukan pertama kali tahun 1872 oleh Gerhard A. Hansen (Darmawan H.2020).

2.1.2 Epidemiologi Lepra

WHO melaporkan data yang terkumpul dari 143 negara pada tahun 2016 yaitu kasus baru yang terdeteksi sebanyak 214.783 dan yang terdaftar sebanyak 171.948 (angka prevalensi 0,23 per 10.000 penduduk). Dari jumlah kasus baru yang ditemukan paling banyak terdapat di wilayah Asia Tenggara (115.180) diikuti wilayah Amerika (26.365), Afrika (21.465), dan sisanya berada di wilayah lain di dunia. Jika dilihat tahun 2021, sudah mengalami penurunan, yang mana WHO melaporkan dari 135 Negara, terhitung prevalensi terdaftar 133.781 kasus dan 140.546 kasus baru, di mana 55.346 (39%) di antaranya adalah di antara perempuan. Secara global, 8.490 kasus baru dengan G2D terdeteksi dan 368 (4%) di antaranya adalah di antara anak-anak. Sebagian besar negara dengan tingkat deteksi kasus baru yang tinggi berada di WHO Wilayah Afrika dan Asia Tenggara. Brasil, India, dan Indonesia terus melaporkan sebagian besar kasus lepra baru global (74%) pada tahun 2021 (WHO 2023).

Indonesia berada di peringkat ketiga di dunia setelah India dan Brazil. (WHO.2023) Target Eliminasi Lepra untuk tingkat provinsi yaitu pada tahun 2019, dan untuk kabupaten/ kota pada tahun 2024. Indikator pencapaian target Eliminasi Lepra berupa angka prevalensi <1/10.000 (kurang dari satu per sepuluh ribu) penduduk. Untuk mewujudkan target Eliminasi Lepra dilakukan penetapan dan pelaksanaan strategi Eliminasi Lepra, dan intensifikasi kegiatan Penanggulangan Lepra (WHO.2023, Kemenkes.2019).

2.1.3 Klasifikasi Lepra

Berbagai klasifikasi penyakit lepra dibuat dengan tujuan tertentu, namun yang banyak digunakan adalah klasifikasi menurut WHO dan klasifikasi Ridley-Jopling (Kemenkes.2019, Kou-Huang Chen.2022).

1. Klasifikasi WHO

Untuk kepentingan pengobatan, WHO pada tahun 1987 membuat klasifikasi lepra menjadi 2 tipe, yaitu tipe Pausibasiler (PB) dengan sedikit atau tidak ditemukan bakteri dan tipe Multibasiler (MB) dengan jumlah bakteri yang banyak. Tipe PB menurut WHO adalah tipe TT dan BT menurut Ridley dan Jopling, sedangkan tipe MB adalah tipe BB, BL dan LL, atau tipe apapun dengan BTA positif (Kemenkes.2019, Kou-Huang Chen.2022).

Pada umumnya pemeriksaan kerokan jaringan kulit untuk pemeriksaan BTA tidak tersedia di lapangan, maka pada tahun 1995 WHO mengubah klasifikasi menjadi lebih sederhana berdasarkan hitung lesi kulit dan jumlah saraf perifer yang terkena, seperti yang terlihat pada tabel 2.1(Kemenkes.2019, Kou-Huang Chen.2022).

Tabel 2.1 Klasifikasi Klinis Lepra Menurut WHO (WHO.1995)

SIFAT	PB	MB
Lesi kulit (makula, plak, papul, nodus)	1-5 lesi hipopigmentasi/eritema, proporsi tidak simetris, hilangnya sensasi jelas	>5 lesi hipopigmentasi/eritema, proporsi lebih simetris, hilangnya sensasi kurang jelas
Kerusakan saraf (sensasi hilang/ kelemahan otot yang dipersarafi oleh saraf yang terkena)	hanya satu cabang saraf	banyak cabang saraf

2. Klasifikasi Ridley-Jopling

Klasifikasi lepra menurut Ridley dan Jopling dibuat berdasarkan gambaran klinis, bakteriologis, histopatologis dan imunologis menjadi 5 tipe. Klasifikasi menurut Ridley-Jopling ini lebih ditujukan pada penelitian ketimbang pelayanan, yang lebih sesuai dengan klasifikasi WHO. Pembagian 5 tipe tersebut sebagai berikut:

a. TT: Tuberkuloid polar, bentuk yang stabil

b. BT: *Borderline tuberculoid*

c. BB: *Mid borderline*

d. BL: *Borderline lepromatous*

e. LL: Lepromatosa polar, bentuk yang stabil

Untuk memudahkan menentukan tipe lepra, berikut ditampilkan tabel perbedaan gambaran klinis, bakteriologi dan imunologi berbagai tipe lepra (Tabel 2.2 dan 2.3) (Kemenkes.2019, Kou-Huang Chen.2022).

Tabel 2.2 Gambaran klinis, bakteriologi, dan imunologi lepra pausibasilar (PB)

Sifat	Tuberkuloid (TT)	Borderline Tuberculoid (BT)
Bentuk Lesi	Makula saja, macula dibatasi infiltrate	Makula dibatasi infiltrate, infiltrate saja
Jumlah	Satu, dapat beberapa	Beberapa atau satu dengan satelit
Proporsi	Asimetris	Masih simetris
Permukaan	Kering bersisik	Kering bersisik
Anastesia	Jelas	Jelas
BTA	Hampir selalu negative	Negatif atau hanya 1+
Tes Lepromin	Positif kuat (+)	Positif lemah (+)

Tabel 2.3 Gambaran klinis, bakteriologi, dan imunologi lepra multibasilar (MB)

Sifat	Lepramatosa (LL)	Borderline Lepramatosa (BL)	MID Borderline (BB)
Bentuk Lesi	Makula; infiltrat/ plak difus; papul; nodus	Makula; plak; papul	Plak; <i>dome-shaped</i> (kubah); <i>punched-out</i>
Jumlah	Tidak terhitung, tidak ada kulit sehat	Sukar dihitung, masih ada kulit sehat	Dapat dihitung, kulit sehat jelas ada
Proporsi	Simetris	Hampir simetris	Asimetris
Permukaan	Halus berkilat	Halus berkilat	Agak kasar, agak berkilat
Batas	Tidak jelas	Agak jelas	Agak jelas
Anastesia	Tidak ada sampai tidak jelas	Tidak jelas	Lebih jelas

BTA			
Lesi kulit	Banyak (ada globus)	Banyak	Agak banyak
Sekret Hidung	Banyak (ada globus)	Biasanya negatif	Negatif
Tes Lepromin	Negatif	Negatif	Biasanya negatif

2.1.4 Faktor Risiko Lepra

Mereka yang tinggal di daerah endemik dengan kondisi buruk seperti tempat tidur yang tidak memadai, air yang terkontaminasi, dan diet yang tidak mencukupi, atau penyakit lain yang membahayakan fungsi kekebalan tubuh berada pada risiko tertinggi untuk mendapatkan infeksi *M. leprae*. Ada kekhawatiran bahwa koinfeksi dengan HIV dapat memperburuk patogenesis lesi lepra dan / atau menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap lepra seperti yang terlihat dengan tuberkulosis. Namun, infeksi HIV belum dilaporkan meningkatkan kerentanan terhadap lepra, berdampak pada respon imun terhadap *M. leprae*, atau memiliki efek signifikan pada patogenesis lesi saraf atau kulit sampai saat ini. Sebaliknya, inisiasi pengobatan antiretroviral telah dilaporkan terkait dengan aktivasi infeksi *M. leprae* subklinis dan eksaserbasi lesi lepra yang ada (reaksi tipe I) kemungkinan sebagai bagian dari pemulihan kekebalan sindrom inflamasi (RM Bhat and C Prakash.2012, Saonere JA.2011).

Bandhari J dan kawan-kawan melaporkan ada beberapa faktor risiko terjadinya lepra:

1. Kontak erat: Kontak langsung dengan pasien lepra sangat meningkatkan kemungkinan terkena penyakit dibandingkan dengan populasi lainnya (Bandhari.J, et al.2022).
2. Paparan Armadillo: Di AS selatan, strain *M. leprae* ditemukan pada Armadillo. Meskipun tidak sepenuhnya memahami bagaimana bakteri ditularkan dari armadillo ke manusia, prosedur pemeriksaan molekuler telah membuktikan adanya transmisi lepra dari hewan ke manusia (Bandhari.J, et al.2022).
3. Usia: Anggota masyarakat yang lebih tua lebih rentan terhadap resiko terkena lepra. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan lepra dengan usia. Peningkatan resiko kasus lepra pada usia 5 hingga 15 tahun dan pada usia lanjut yang beresiko yaitu di atas 30 tahun (Bandhari.J, et al.2022).
4. Pengaruh Genetik: Genetik berperan dalam respons imunologi. Imunitas bawaan dikaitkan dengan faktor genetik, khususnya melalui gen PARK2/ PACRG. Sebuah penelitian yang melibatkan lebih dari 1000 pasien dengan diagnosis lepra baru-baru ini dihubungkan dengan 21.000 kontak menunjukkan bahwa hubungan genetik itu penting. Hubungan ini menegaskan genetika sebagai faktor risiko yang relevan, terlepas dari kontak erat dengan penderita kusta (Bandhari.J, et al.2022).
5. Imunosupresi: Masyarakat dengan imunitas tubuh yang rendah, ada kemungkinan peningkatan tertular infeksi ini. Peningkatan kasus lepra biasanya terjadi pada penderita dengan transplantasi organ, kemoterapi, infeksi HIV, atau setelah pengobatan steroid jangka waktu lama pada kasus reumatologi (Bandhari.J, et al.2022).

2.1.5 Penyebab Lepra

Lepra disebabkan oleh organisme *Mycobacterium leprae* yang sulit ditularkan dan memiliki masa inkubasi yang panjang (waktu sebelum gejala muncul), yang membuatnya sulit untuk menentukan di mana atau kapan penyakit itu tertular. *M.leprae* merupakan bakteri tahan asam, tampak merah pada pewarnaan Ziehl-Neelsen. *M.lepromatosis* adalah mycobacterium yang relatif baru diidentifikasi dan diisolasi dari kasus tipe lepra lepromatosa difus pada tahun 2008 (Saonere JA.2011).

2.1.6 Transmisi Lepra

Mekanisme transmisi *M.leprae* belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa kontak erat dalam jangka waktu yang lama, terus menerus dan kepadatan penduduk menjadi faktor risiko dari penularan bakteri ini. Saluran respirasi diduga kuat memegang peranan penting dalam transmisi *M.leprae* karena studi menunjukkan adanya bakteri dalam jumlah yang besar (100 juta sel/hari) teridentifikasi pada nasal anterior. Selain transmisi melalui aerosol, transmisi *intrauterin*, penggunaan tatto, hewan dan kontak kulit juga dilaporkan pada beberapa studi (RM Bhat and C Prakash.2012, Wirayasa A.2022). Pada kasus lepromatosa, sebagian besar mikroorganisme ini berada pada bagian dermis dari kulit dan kadang-kadang ditemukan pada stratum korneum kulit. Pada lapisan kulit yang mengandung keratin *Mycobacterium leprae* bisa keluar jika terjadi pengelupasan kulit (RM Bhat and C Prakash.2012).

1. SUMBER PENULARAN

a. Manusia

Sumber penularan penyakit lepra diperkirakan berasal dari penderita kusta tipe lepromatosa ke orang lain. Hal tersebut didukung beberapa penelitian yang memperkirakan kontak serumah dengan penderita kusta tipe lepromatosa belum mendapatkan pengobatan, memiliki risiko 5-10 kali lebih besar tertular lepra dibanding populasi umum (Martinez TS.2011, Naves M.2004). Namun penularan dapat juga dari penderita kusta tipe tuberkuloid, dengan perbandingan kasus kontak terhadap penderita kusta tipe lepromatosa : tuberkuloid : non kontak = 8:2:1 (Silva CA.2013). Pasien terpapar *M. leprae* dapat mengalami infeksi subklinis kemudian sembuh atau menjadi sakit dengan spektrum klinis bervariasi, tergantung respon imun seseorang (Naves M.2004, Masaki T.2014).

Setelah infeksi awal, respon imun adaptif pada tempat infeksi akan menentukan apakah induksi lokal baik respon sitokin inflamasi *T-helper 1* dan *T-helper 2* memungkinkan pertumbuhan dan penyebaran kuman basil lebih lanjut sehingga hal ini mengakibatkan perkembangan penyakit dalam spektrum klinis yang luas. Dengan cara yang sama, setelah invasi di mukosa *M. leprae* masuk dalam kapiler getah bening yang berasal dari konka nasal. Drainase ke kelenjar getah bening dapat menginduksi produksi antibodi terhadap *M. leprae*. Karena itu produksi anti PGL-1 terjadi selama tahap awal interaksi pejamu *M. leprae*. (Masaki T.2014, Araujo S.2016, Araujo S.2012). Hasil penelitian Araujo tahun 2012 menguatkan temuan sebelumnya menunjukkan serologi anti PGL-1 dapat membantu menentukan individu dengan infeksi subklinis dan mereka yang berisiko lebih besar terkena lepra (Araujo S.2012).

b. Hewan

Lepra saat ini tidak lagi dianggap sebagai penyakit terbatas pada manusia. Didapatkan infeksi *M. leprae* pada armadillo, mencit, dan kerbau sehingga lepra disebut sebagai *zoonosis* (Bratschi MW.2015). Anggapan hanya manusia yang rentan terhadap infeksi *M. leprae* mulai dipertanyakan karena ada hewan sebagai pejamu juga reservoir mengakibatkan sulit mengontrol eliminasi dan eradikasi penyakit lepra (Bratschi.2015, sharma.2015).

Armadillo termasuk mamalia primitif dalam taksonomi, terdiri dari 20 spesies karakteristik dibedakan dari jumlah *band*. Armadillo *nine banded* (*Dasypus novemcinctus*) biasa digunakan dalam penelitian lepra. Berat armadillo dewasa 3-5 kg, panjang 40 cm, mempunyai kaki pendek dan kuat untuk menggali tanah. Bentuk armadillo khas pada bagian dorsal tertutup kulit keras dan bagian tengah terdapat *band* dapat bergerak saling menghubungkan lipatan kulit. Armadillo merupakan omnivora dengan makanan utama serangga, amfibi, burung, dan bermacam tumbuhan hidup (Cardona.2009, Clark BM.2008).

Armadillo merupakan model hewan yang sangat cocok untuk penelitian lepra karena memiliki suhu tubuh 30-35°C dan masa hidup 12-15 tahun sehingga dapat dievaluasi untuk periode jangka panjang (Deps PD.2008, Deps PD.2003). Penelitian menggunakan armadillo *nine banded* pertama kali diperkenalkan Storrs, et al dan dilaporkan ada 5 kasus lepra di Texas akibat memegang armadillo liar dan semua tidak

ada riwayat kontak dengan penderita kusta. Storrs menyebutkan ada lesi lepra berkembang dari tusukan duri armadillo liar terinfeksi *M. leprae*.²⁸ Duri pada hidung, telinga, dan telapak kaki armadillo liar mengandung sejumlah besar kuman *M. leprae*. Hal tersebut dibuktikan dengan percobaan mencit yang terinfeksi lepra setelah ditusuk duri armadillo liar. Hal ini juga menunjukkan bahwa inokulasi pada kulit penting dalam cara penularan penyakit lepra (Cardona CN.2009, Deps PD. 2003).

Clark dkk., tahun 2008 menemukan lepra pada armadillo liar membuktikan binatang tertular infeksi dari alam. Ditemukan *M. leprae* sebagai kuman penyebab pada 7 armadillo liar disebut sebagai *leprosy like disease* atau sekarang dikenal *naturally acquired leprosy* (Clark BM.2008). Tahun 1985 terdapat laporan 1 diantara 8 armadillo liar menderita *leprosy like disease* dan ditemukan kuman *M. leprae* dalam sel kupfer hepar. Penularan *M. leprae* pada armadillo liar terjadi secara horizontal melalui kontak dari hewan ke hewan, kontak dengan lingkungan dan secara vertikal dari ibu ke anak (melalui air susu dan transplasenta) (Deps PD.2008). Sejumlah besar kuman hidup diekskresi melalui feses armadillo. Dari data tersebut disimpulkan armadillo merupakan binatang bersifat rentan terhadap infeksi *M. leprae* (Cardona CN.2009, Deps PD.2003).

c. Lingkungan

Sumber lepra selain manusia dan hewan diduga juga melalui lingkungan. Hal ini diperkuat dengan kenyataan bahwa terdapat penurunan prevalens lepra namun tidak diikuti penurunan insidens. Di samping itu diperkuat dengan banyak kasus baru ditemukan tanpa riwayat kontak dengan penderita kusta. *M. leprae* mampu hidup di luar tubuh manusia terutama dari sekret nasal melalui batuk atau bersin (Araujo S.2016, Araujo S.2012).

Paparan terhadap *M. leprae* terutama di lingkungan rumah penderita kusta sedangkan tempat lain seperti rumah makan, pabrik, dan rumah sakit kurang penting (Turankar RP.2012, Truman R.2010, Goulart IM.2008). *M. leprae* dapat hidup pada lingkungan panas maupun lembab selama lebih dari 46 hari tergantung kondisi lingkungan seperti sinar matahari, suhu (20,6 °C-35,7 °C), dan kelembapan (43,7%-77,6%) (Desikan KV.1995, Rees RJ.2014). Sudah banyak penelitian tentang keberadaan *M. leprae* di tanah, air, debu, dan tanaman air seperti ganggang serta enceng gondok (Valois EM.2015, Lavania M.2008).

Report of the International Leprosy Association Technical Forum di Paris 22-28 Februari 2002 melaporkan sebuah penelitian *M. leprae* ditemukan pada debu dan air untuk mandi cuci di rumah penderita kusta (Report of the International Leprosy Association Technical Forum.2002). Agusni dkk., tahun 2010 menemukan ada DNA sesuai *M. leprae* pada sampel air (71,4%) dan akar tanaman air (83,3%) menggunakan teknik reaksi rantai polimerase (RRP)/ *polymerase chain reaction* pada telaga sumber air masyarakat di daerah Pantai Utara Jawa Timur (agusni I.2010). Lavania, et al mengemukakan bahwa ada korelasi antara penyebaran lepra dan proporsi geografis dari tanah mengandung fosil minyak (*fossil-fuel soils*) baik di Amerika maupun India (Lavania et al.2008). Kapoor dkk., melaporkan *M. leprae* ditemukan menggunakan pemeriksaan PCR dari tanah daerah endemis lepra di Bombay India (Kapoor S, et al.2006). Namun untuk menganggap lingkungan sebagai sumber penularan lepra masih dipertanyakan karena jumlah kuman basil dari penderita akan terus berkurang di lingkungan luar (Lavania M.2008, Kapoor S.2006). Di samping itu *M. leprae* merupakan kuman obligat intraseluler yang berarti hanya dapat hidup di dalam sel (Adi S.2000).

2. Cara Penularan

a. Inhalasi

Mycobacterium leprae dikeluarkan dari penderita saat bicara, batuk atau bersin. Penelitian menunjukkan sekali bersin penderita mampu melepaskan sebanyak 110.000 kuman *M. leprae*. Bakteri dapat memasuki tubuh manusia melalui saluran pernapasan lewat percikan ludah (*droplet infection*) seperti transmisi yang terjadi pada penyakit tuberculosis (Araujo S.2016). Namun, karena suhu paru-paru tinggi *M. leprae* tidak mengakibatkan lesi pada paru-paru tetapi langsung masuk ke aliran darah/hematogen (Silva CA.2013). Sisi anterior konka inferior hidung merupakan tempat ideal untuk pertumbuhan bakteri *M. leprae* karena keadaannya lembab dan basah. Beberapa penelitian menyatakan DNA *M. leprae* ditemukan pada swab nasal anterior penderita kusta tipe lepromatosa (Silva CA.2013, Araujo S.2016, Araujo S.2012).

Pada tahun 2016 dugaan dibuktikan Araujo dkk., yang berhasil meneliti rute utama infeksi dan penularan *M. leprae* melalui jalur respirasi. Araujo dkk., juga membuktikan bahwa kontak serumah lebih beresiko tinggi tertular dibandingkan dengan orang lain (Araujo S.2016, Araujo S.2012).

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa dengan pemeriksaan molekular mendukung teori bahwa saluran napas atas, terutama nasal merupakan jalur utama *M. leprae* untuk masuk dan keluar. Paparan dengan *M. leprae* menyebabkan infeksi pada mukosa nasal dan menimbulkan respon imun (seluler dan humoral), selanjutnya *M. leprae* dibawa dalam aliran darah dan diproporsi ke sel Schwann yang memproduksi mielin (Reis EM.2014). Mekanisme transmisi *M. leprae* melalui udara sehingga droplet mengandung *M. leprae* yang dihembuskan dan dihirup dari individu satu ke individu yang lain (Silva CA, Araujo S.2016, Araujo S.2012).

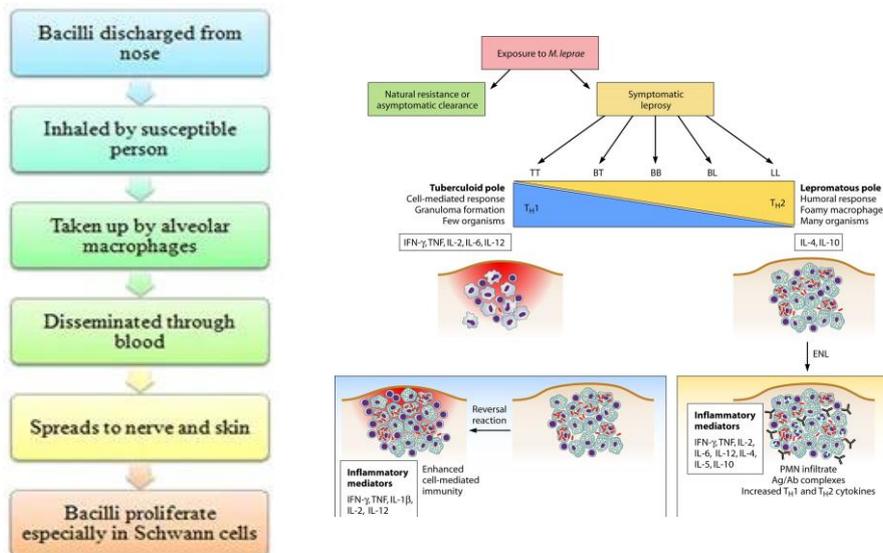
Infeksi *Mycobacterium leprae* ditandai juga dengan prevalensi *M. leprae* yang tinggi pada sampel biopsi nasal dari individu asimtomatik, dengan tingkat positif lebih tinggi dibandingkan dengan sampel swab nasal anterior (Goulart IM.2008, Naves MM.2013). Setelah menginfeksi makrofag pada rongga nasal, bakteri ini dapat bermigrasi ke tempat lain melalui sistem sirkulasi atau limfatik, dan mengaktifkan imunitas alami dan mengakibatkan neuropatogenesis (Reis EM.2014, Naves MM.2013).

b. Kontak kulit

Mycobacterium leprae terutama masuk tubuh manusia melalui lesi kulit atau setelah trauma, walaupun dikatakan penularan melalui kulit intak mungkin tetapi lebih sulit. Berbagai trauma pada kulit dapat menjadi sumber transmisi seperti pemakaian jarum suntik, peralatan tattoo terkontaminasi *M. leprae* serta tertusuk duri armadillo liar yang menderita lepra (Girdhar BK.2005). Beberapa pengamatan dilakukan di Afrika pada bayi penderita kusta yang memiliki lesi pertama timbul berupa bercak di dahi atau pipi ternyata tertular dari ibu penderita kusta lepromatosa (Khana N.2016). Penderita kusta dengan makula tunggal memperkuat dugaan bahwa terjadi infeksi kemungkinan melalui jalur kontak kulit lewat luka/trauma (Girdhar BK.2005).

Mycobacterium leprae dari lapisan dermis dapat bergerak ke permukaan sel epidermis dan terbawa ke lingkungan bersama keratin dan keringat (Girdhar BK.2005). Pada Biopsi menunjukkan *M.leprae* sering ditemukan di lapisan keratin epidermis, folikel rambut, dan batang rambut. Mikroskop elektron menemukan *M. leprae* terdapat di epidermis baik di dalam dan di luar keratin. Sejak *M. leprae* ditemukan di sel dendritik, sebagian dikenal sebagai fagosit, diketahui sel tersebut migrasi dari dermis ke epidermis dan mungkin dibawa ke keratinosit (Girdhar BK.2005, Satapathy J.2005). Dalam proses keratinisasi, *M. leprae* menuju ke stratum korneum dan terlepas dari keratin. *M. leprae* juga ditemukan pada kelenjar minyak dan keringat, tetapi tidak dijelaskan apakah basil lepra tersebut masih dalam keadaan hidup saat sampai ke permukaan kulit (Gulart IM. 2007). Kepustakaan menyebutkan penggunaan pakaian pelindung dan alas kaki dapat membantu mengurangi kemungkinan penularan lepra melalui kontak kulit (Girdhar BK.2005, Gulart IM. 2007).

2.1.6 Patomekanisme Lepra



Gambar 2.1 Patogenesis Lepra

Sumber: Aryal S.2022.

Mycobacterium leprae merupakan basil intraseluler obligat yang tahan asam, masuk ke dalam tubuh melalui sistem pernapasan atas (hidung) atau melalui kontak kulit ke kulit (antara eksudat lesi kulit pasien lepra dan kulit orang lain yang mengalami luka). Masa inkubasi lepra berdasarkan beberapa penelitian bervariasi dari 6 bulan sampai 40 tahun atau lebih. Setelah memasuki tubuh, basil bermigrasi menuju jaringan saraf dan memasuki sel schwann. Pada permukaan sel schwann terdapat reseptor yaitu TLR-1 dan TLR-2. *M.leprae* mengaktifkan reseptor ini untuk mengaktifasi gen apoptosis dan meningkatkan timbulnya kerusakan saraf pada lepra. Bakteri juga dapat ditemukan pada makrofag, sel otot dan sel endotel pembuluh darah. Setelah bakteri memasuki sel schwann/makrofag, bakteri bertahan hidup tergantung dari individu yang terinfeksi terhadap mikroorganisme yang menginfeksi. Basil mulai berkembang biak, tetapi lambat (sekitar 12-14 hari untuk satu bakteri membelah menjadi dua) di dalam sel, tubuh bisa secara natural melawan bakteri ini sehingga tidak timbul gejala. Bakteri memasuki sel lain yang tidak terinfeksi, saat basil berkembang biak dan bakteri semakin banyak dalam tubuh, kemudian system imun dari individu yang terinfeksi mengenali bakteri tersebut. Limfosit dan makrofag menyerang jaringan yang terinfeksi, pada tahap ini muncul gejala saraf dengan gangguan sensasi dan atau bercak kulit. Jika tidak didiagnosis dan diobati pada tahap awal, perkembangan penyakit lebih lanjut ditentukan dari imunitas tubuh individu yang terinfeksi. Jika Imunitas seluler individu baik, infeksi dapat dihilangkan atau dikontrol dalam tubuh, lesi sembuh sendiri secara spontan atau terjadi lepra tipe pausibasiler (PB), tetapi jika imunitas seluler individu menurun penyakit ini tidak bisa dikendalikan dan terjadi lepra tipe multibasiler (MB). *Mycobacterium leprae* invasi masuk ke aliran darah sehingga menimbulkan gangguan pada berbagai organ tubuh seperti hati, limpa, adrenal, testis dan sumsum tulang. Lepra multibasiler lebih menular dibandingkan tipe lepra lainnya dan memiliki prognosis yang buruk. Pada semua bentuk lepra, *Mycobacterium leprae* dapat menyerang saraf sensorik dan motorik serta menghancurkan serabut saraf (Aryal S.2022).

Kadang-kadang respon imun tiba-tiba berubah, baik setelah pengobatan atau pada saat sementara pengobatan, terjadi peradangan pada kulit dan atau saraf dan bahkan pada jaringan lain, yang disebut sebagai reaksi lepra yang terdiri dari dua jenis, yaitu: (Aryal S.2022)

Reaksi lepra tipe 1

Reaksi lepra tipe 1 disebut juga reaksi reversal dan terjadi pada kasus borderline (BT, BB, BL) yang mengaktifkan respon imun seluler dan menyebabkan spektrum tuberculoid. Secara klinis terdapat eritema dan pembengkakan pada lesi kulit yang dapat mengalami ulserasi. Terdapat respon TH 1 yang dominan dengan peningkatan kadar IFN- γ dan IL-2 (Aryal S.2022).

Reaksi lepra tipe 2

Reaksi ini berkembang terutama pada tipe lepra lepromatous (LL atau BL), yang menjalani pengobatan. Gambaran paling umum adalah kumpulan papul eritematosa, yang menjadi nodular yang disebut sebagai Erythema Nodosum Leprosum (ENL). Kekambuhan sering terjadi dan lebih parah. Respon TH 2 yang dominan dengan peningkatan kadar IL-6 dan IL-8. TNF- α (Tumor necrosis factor- α) lebih berperan dalam reaksi ENL (Aryal S.2022).

2.1.7 Manifestasi Klinis Lepra

Berdasarkan WHO, dikatakan lepra jika didapatkan setidaknya satu dari tiga *Cardinal sign* dari lepra: (Final WA Leprosy Guideline.2023)

1. Lesi kulit: Lesi kulit hipopigmentasi,eritematosa, dan mati rasa.
2. Penebalan saraf: Penebalan saraf perifer di lokasi predileksi, dengan atau tanpa kehilangan sensasi dan terjadi kelemahan otot pada daerah yang dipersarafi saraf tersebut.
3. Pemeriksaan Diagnostik *M. leprae*: Didapatkan hasil positif baik dengan *Slit Skin Smear* (SSS), Histopatology atau pemeriksaan *Polymerase Chain reaction* (PCR).

Manifestasi Klinis

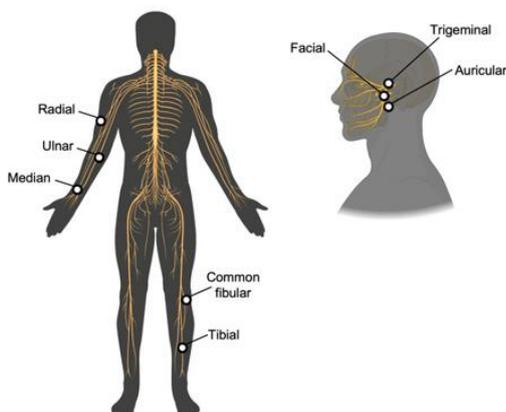
Gejala utamanya menyerang kulit, saraf dan membrane mukosa (Mistri.s.2021)

1. Kulit,
 - a. Bercak kulit yang berubah warna, biasanya rata, mati rasa, hipopigmentasi
 - b. Nodul pada kulit
 - c. Kulit tebal, kaku atau kering
 - d. Bisul yang tidak menimbulkan rasa sakit di telapak kaki
 - e. Pembengkakan atau benjolan yang tidak menimbulkan rasa sakit di wajah atau daun telinga

f. Hilangnya alis atau bulu mata

2. Saraf Perifer

Pada perkembangan awal penyakit kusta, kelainan saraf sangat jelas terlihat, terjadi penurunan sensasi rasa pada lesi (Bandhari J). Neuropati kusta terutama melibatkan saraf perifer wajah (trigeminal dan facial), lengan (saraf radius, ulnaris dan median) dan kaki (fibular dan tibialis) (Bandhari J, Kemenkes.2019).



Gambar 2.2 Saraf Perifer yang Banyak Terlibat dan Mengalami Pembesaran Pada Lepra Sumber: Rocha DC.2023

- Di wajah, lesi cabang zygomatik menyebabkan kelumpuhan *M. orbicularis*, sehingga mata tidak bisa menutup (*lagophthalmos*) (Rocha DC.2023).
- Pada ekstremitas atas, cedera *N. radialis* menyebabkan hilangnya ekstensi jari dan pergelangan tangan atau *dropped hand*. Cedera pada *N. ulnaris* menyebabkan kelumpuhan otot interoseus dan lumbrikal pada jari keempat dan kelima yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam fleksi dan ekstensi jari, dengan demikian *phalanx* proksimal mengalami hiperekstensi, dan fleksor dalam melenturkan falang distal secara berlebihan, sehingga menyebabkan *claw hand*. Kerusakan *N. medialis* dapat menyebabkan kelumpuhan otot-otot tenar, menyebabkan ibu jari tidak mampu aduksi (Rocha DC.2023, Kemenkes.2019).
- Pada Ekstremitas bawah, kerusakan pada *N. tibialis* menyebabkan *claw toes* dan hilangnya sensitivitas di daerah plantar kaki, yang mengakibatkan ulkus plantar. Di *N. fibula* menyebabkan terjadi kelumpuhan otot dorsiflexor dan evertor kaki sehingga kaki tidak dapat diangkat, "*foot drop*", yang mengakibatkan ketidakseimbangan saat berjalan (Rocha DC.2023, Kemenkes.2019).

3. Mata

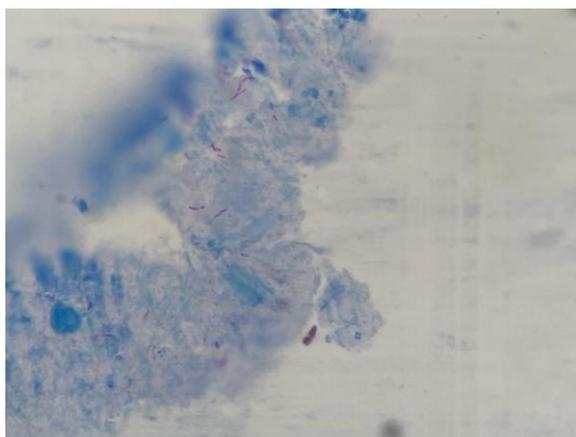
Berkurangnya fungsi saraf yang berhubungan otot-otot di kelopak mata dan kornea berpotensi menyebabkan *lagophthalmos*, abrasi dan ulserasi kornea. (Bandhari J.2022)

2.1.8 Diagnosis Lepra

Dalam penegakan diagnosis penyakit lepra, selain dilihat dari gejala klinis yang muncul, dibutuhkan juga beberapa penunjang diagnosis, diantaranya ada pemeriksaan bakteriologis secara mikroskopik dan histopatologi, pemeriksaan serologi dan pemeriksaan molekuler seperti PCR (WA. Guidelines for the Diagnosis, Management and Prevention of Leprosy. 2023).

1. Pemeriksaan Bakteriologi

Slit Skin smear atau kerokan kulit adalah pemeriksaan sediaan yang diperoleh melalui irisan dan kerokan kecil pada kulit yang kemudian dilakukan pewarnaan tahan asam untuk melihat *M. leprae*. Pemeriksaan ini digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis dan pemantauan pengobatan. Sediaan dibuat dari kerokan kulit atau swab nasal anterior yang diwarnai dengan pewarnaan basil tahan asam (BTA) yaitu dengan menggunakan pewarnaan *Ziehl-Neelsen*. Pemeriksaan bakteriologi negatif pada seorang penderita bukan berarti orang tersebut tidak terdapat kuman *M. leprae* dalam tubuhnya (Kemenkes.2019, Darmawan H. 2020).



Gambar 2.3 *Mycobacterium leprae* pada pewarnaan ZN (Ziehl- Neelsen)
(Foto diambil dari foto Pasien RS.Unhas)

Pertama harus ditentukan lesi kulit yang akan dilakukan pemeriksaan, dan menentukan jumlah tempat yang akan diambil. Untuk riset dapat diperiksa 10 tempat dan untuk pemeriksaan rutin sebaiknya minimal 4-6 tempat, yaitu kedua cuping telinga bagian bawah dan 2-4 lesi lain yang paling aktif yaitu yang paling eritematosa dan paling infiltratif. Pemilihan kedua cuping telinga tersebut tanpa melihat ada tidaknya lesi di tempat tersebut, karena pada tempat tersebut mengandung kuman paling banyak (Kemenkes.2019, Darmawan H. 2020).

Ke dua *Mycobacterium leprae* dilakukan pemeriksaan pewarnaan basil tahan asam, dan tampak merah pada sediaan. Dibedakan atas batang utuh (solid), batang terputus (fragmented) dan butiran (granular). Bentuk solid adalah kuman hidup, sedangkan pada bentuk fragmented dan granular adalah kuman mati. Kuman dalam bentuk hidup lebih berbahaya karena dapat berkembang biak dan dapat menularkan ke orang lain (Kemenkes.2019, Darmawan H. 2020).

Kepadatan BTA tanpa membedakan solid dan non-solid pada sebuah sediaan dinyatakan dengan Indeks Bakteri (IB) dengan rentang nilai dari 0 sampai 6+ menurut Ridley. Interpretasi hasil adalah sebagai berikut:

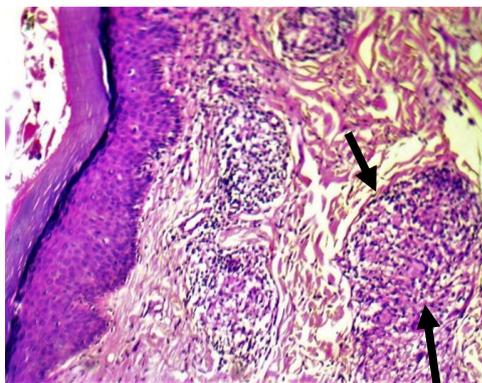
- a) 0 apabila tidak ada BTA dalam 100 lapang pandang (LP).
- b) 1+ apabila 1-10 BTA dalam 100 LP
- c) 2+ apabila 1-10 BTA dalam 10 LP
- d) 3+ apabila 1-10 BTA rata-rata dalam 1 LP
- e) 4+ apabila 11-100 BTA rata-rata dalam 1 LP
- f) 5+ apabila 101-1000 BTA rata-rata dalam 1 LP
- g) 6+ apabila >1000 BTA rata-rata dalam 1 LP

Indeks bakteri seseorang adalah IB rata-rata semua lesi yang dibuat sediaan. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan minyak emersi pada pembesaran lensa objektif 100 kali.

Indeks morfologi (IM) adalah persentase bentuk solid dibandingkan dengan jumlah solid dan non-solid yang berguna untuk mengetahui daya penularan kuman dan untuk menilai hasil pengobatan dan membantu menentukan resistensi terhadap obat. (Kemenkes.2019)

2. Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi pada penyakit lepra dilakukan untuk memastikan gambaran klinik, misalnya lepra Indeterminate atau penentuan klasifikasi lepra. Granuloma adalah akumulasi makrofag dan atau derivat-derivatnya (gambar 2.4). Gambaran histopatologi tipe tuberculoid adalah tuberkel dengan kerusakan saraf lebih nyata, tidak terdapat kuman atau hanya sedikit dan non-solid. Pada tipe lepromatosa terdapat subepidermal clear zone yaitu suatu daerah langsung dibawah epidermis yang jaringannya tidak patologik. Didapati sel Virchow dengan banyak kuman. Terdapat campuran unsur-unsur tersebut pada tipe Borderline (Roy.P et al.2019).



Gambar 2.4 Lepra BT: Terlihat pada Panah Hitam Epitel granuloma dengan giant cell Langhans
Sumber: Roy.P et al. 2019.

3. Pemeriksaan serologi

Pada pemeriksaan serologis lepra didasarkan atas terbentuknya antibodi tubuh seseorang yang terinfeksi oleh *M. leprae*. Antibodi yang terbentuk dapat bersifat spesifik dan tidak spesifik. Antibodi yang spesifik terhadap *M. leprae* yaitu antibodi anti phenolic glycolipid-1 (PGL-1) dan antibodi antiprotein 16kD serta 35kD. Sedangkan antibodi yang tidak spesifik antara lain antibodi anti-lipoarabinomanan (LAM), yang juga dihasilkan oleh kuman *M.tuberculosis*. Pemeriksaan serologis ini dapat membantu diagnosis lepra yang meragukan karena tanda klinis dan bakteriologi tidak jelas. Selain itu dapat juga membantu menentukan lepra subklinis, karena tidak terdapat lesi kulit, misalnya pada kontak serumah. Macam-macam pemeriksaan serologik lepra adalah uji MLPA (*Mycobacterium Leprae* Particle Agglutination), uji ELISA (Enzym Linked Immuno-sorbent Assay), ML dipstick test (*Mycobacterium leprae* dipstick), dan *ML flow test* (*Mycobacterium leprae* flow test) (Kemenkes 2019, Hatta M.1997).

4. Pemeriksaan Molekular

PCR sangat membantu dalam mendeteksi mikroorganisme yang tumbuh lambat atau tidak dapat dikultur, dan berdasarkan data genetik yang tersedia, telah digunakan untuk mendeteksi *M. leprae*, sejak tahun 1989. PCR memungkinkan untuk mendeteksi, mengukur, dan menentukan viabilitas *M. leprae*, menunjukkan hasil yang jauh lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopis. PCR memungkinkan konfirmasi kasus baru, PB, dan kasus lepra menyerang syaraf, memeriksa kontak, memantau pengobatan, menentukan penyembuhan pasien atau resistensi terhadap obat MDT, dan membantu memahami mekanisme transmisi *M.leprae* (Sunit K.2017).

Mycobacterium lepra belum bisa dikultur, sehingga pemeriksaan PCR bisa menjadi salah satu alat diagnostik laboratorium untuk menegakkan diagnosis lepra (Kou-Huang Chen.2022, Hatta.M.1997). Polymerase chain reaction (PCR) adalah teknik molekuler yang digunakan untuk mendeteksi asam deoksiribonukleat (DNA) pada *M.leprae* dan *M. lepromatosis* dengan menggunakan beberapa sampel pemeriksaan biopsi kulit, swab oral atau nasal, cairan slit skin smear (SSS), dan whole blood (Final WA Leprosy Guideline.2023). Sebagian besar kasus lepra awal pada anak-anak tetap BTA-negatif pada apusan kulit. Kasus seperti itu memerlukan teknik tambahan untuk memastikan diagnosis. PCR pemeriksaan slit skin smear pada kulit merupakan tindakan minimal invasif dan lebih praktis daripada biopsy kulit untuk pemeriksaan histopatologi. PCR dilaporkan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (87-100%) pada pasien dengan tipe BI atau LL positif; namun, sensitivitas PCR bisa lebih rendah (30-83%) pada pasien dengan tipe BI atau TT negatif (Kou-Huang Chen.2022).

Selama 30 tahun terakhir, metode PCR telah dikembangkan untuk mengamplifikasi berbagai target gen pada *M.leprae*. Beberapa target gen yang menjadi gold standar pemeriksaan adalah *repetitive element RLEP* dan *proline rich antigen (pra)*. RLEP adalah *Repetitive sequence* genom yang sensitive dan spesifik untuk mendeteksi *M.leprae*, sedangkan *pra* gen mendeteksi gen pada *Mycobacterium leprae* yang mengkode protein proline. Dari beberapa penelitian gen ini digunakan untuk identifikasi *M.leprae* dari sampel urine dan swab nasal anterior penderita kusta. Beberapa penulis menyatakan bahwa *pra* gen merupakan target yang paling baik untuk diagnosis *M.leprae* pada sampel dengan jumlah bakteri yang kurang (Roger DB, et al. 2020).

2.1.9 Pengobatan Lepra

Multi Drug Therapy (MDT) diperkenalkan oleh WHO sejak tahun 1982, yang digunakan untuk mengeliminasi lepra yang merupakan masalah Kesehatan (Mirjam IB, et al.2005). Obat MDT tersedia dalam bentuk blister untuk pasien dewasa dan anak berusia 10-14 tahun (Kemenkes. 2019). Kusta pausibasiler diobati dengan dua antibiotik, dapson, dan rifampisin, sedangkan kusta multibasiler diobati dengan obat yang sama dan ditambahkan antibiotik lain, clofazimine. Biasanya antibiotik diberikan setidaknya enam sampai 12 bulan atau lebih untuk menyembuhkan penyakit (Mistry.2021. Kemenkes.2019).

Kusta multibasiler dapat dicegah agar tidak berkembang dan tetap hidup. *M. leprae* pada dasarnya dapat dihilangkan dari tubuh penderita melalui antibiotik, namun kerusakan yang terjadi sebelum pemberian antibiotik biasanya tidak dapat diperbaiki. Baru-baru ini, WHO menyarankan bahwa pengobatan dosis tunggal pada pasien dengan hanya satu lesi kulit dengan rifampisin, minocycline (Minocin), ofloxacin (Floxin). (Mistry.2021. WHO.2023)

Obat steroid telah digunakan untuk meminimalkan rasa sakit dan peradangan akut pada kusta (Mistry.2021. Kemenkes.2019).

2.1.10 Komplikasi Lepra

Pada penderita lepra, dapat menimbulkan komplikasi abses pada saraf. Sebagian besar terlihat pada saraf ulnaris, jenis komplikasi ini memerlukan intervensi bedah segera untuk mencegah gejala sisa yang tidak dapat diubah. Komplikasi terkait saraf juga melibatkan mata yang menyebabkan kelumpuhan saraf kranial ditambah dengan ulkus kornea dan lagophthalmos. Kebutaan di negara-negara dunia berkorelasi dengan jumlah kasus lepra positif. Neuropati pada ekstremitas juga merupakan komplikasi yang terkait dengan lepra, menyebabkan ketidakpekaan atau mati rasa terhadap sentuhan halus, nyeri, dan reseptor panas dan akibatnya menyebabkan hilangnya atau amputasi pada jari bagian distal. Terjadinya reaksi lepra, menyebabkan morbiditas tinggi. Eritema nodosum leprosum (ENL) biasanya ditandai dengan gejala papula eritematosa menyakitkan yang sembuh dalam waktu seminggu. Jenis papula ini terjadi pada hampir 50% individu yang lebih dekat dengan jenis lepra LL. Terlepas dari kerusakan yang disebabkan pada kulit dan saraf perifer penyakit lepra juga secara umum mengakibatkan komplikasi pada sistem retikuloendotelial, endokrin, otot, tulang, dan mata (Bhandari J. 2022).

2.1.11 Prognosis Lepra

Prognosis lepra tergantung pada beberapa faktor, yang meliputi: stadium penyakit saat diagnosis, inisiasi awal pengobatan, akses pasien terhadap pengobatan, dan kepatuhan terhadap terapi. Dengan dimulainya Multi Drug therapy (MDT) pada waktu yang tepat setelah onset awal, lepra umumnya dipandang sebagai penyakit yang dapat disembuhkan. Perawatan dengan MDT dapat mencegah deformitas luas dan cacat neurologis. Dengan mengikuti terapi yang ditentukan dengan benar, tingkat gangguan neurologis dapat diatasi. Tetapi pada kasus yang tidak diberikan MDT menunjukkan ada sebagian atau tidak ada pemulihan dari kelemahan otot atau kehilangan sensasi yang berkelanjutan. Kekambuhan (kemunculan kembali penyakit setelah selesai pengobatan) sangat jarang terjadi setelah MDT diberikan, dan jarang juga terjadi kematian (Bhandari J. 2022).

2.1.12 Pencegahan Lepra

Pencegahan lepra pada akhirnya terletak pada diagnosis dini dan pengobatan orang-orang yang dicurigai atau didiagnosis menderita lepra, sehingga mencegah penularan penyakit lebih lanjut kepada orang lain (Mistry S.2021).

1. Pendidikan publik dan kesadaran masyarakat sangat penting untuk mendorong individu dengan lepra dan keluarga mereka untuk menjalani evaluasi dan pengobatan dengan MDT (WHO.2023).
2. Kontak serumah pasien lepra harus dipantau secara ketat untuk perkembangan tanda-tanda dan gejala lepra (WHO.2023).
3. Sebuah studi menunjukkan bahwa profilaksis dengan dosis tunggal rifampisin adalah 57% efektif dalam mencegah lepra selama dua tahun pertama pada individu yang memiliki kontak dekat dengan pasien lepra yang baru didiagnosis (WHO.2023).
4. Saat ini, tidak ada vaksin komersial tunggal yang memberikan kekebalan lengkap terhadap lepra pada semua individu (WHO.2023).

5. Beberapa vaksin, termasuk vaksin BCG, memberikan tingkat perlindungan yang bervariasi terhadap lepra pada populasi tertentu (WHO.2023).

2.2 *Mycobacterium leprae*

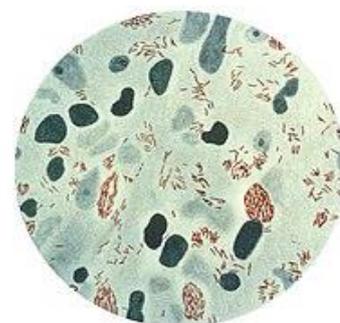
2.2.1 Definisi *Mycobacterium leprae*

Mycobacterium leprae ditemukan pertama kali tahun 1872 oleh Gerhard A. Hansen (Darmawan H.2020). *Mycobacterium leprae* adalah spesies mikobakterium yang belum tumbuh dalam kultur (J.Ryan.K, et al.2018). *M. leprae* adalah bakteri non-motil, tidak membentuk spora, bakteri tahan asam, gram positif, basil intraseluler obligat mikroaerofilik yang ditemukan pada sel-sel sistem retikuloendotel dan sistem saraf perifer (terutama sel Schwann). Bakteri ini adalah basil yang tumbuh lambat dan membutuhkan waktu 12-14 hari untuk membelah diri. Bakteri ini dapat menyebabkan penyakit lepra. Di bawah mikroskop elektron, basil berbentuk polimorf dengan bentuk paling umum adalah filamen yang sedikit melengkung, Lebar 0,3–1 µm dan panjang 1–8 µm (J.Ryan.K, et al.2018).

2.2.2 Klasifikasi Filogenik *Mycobacterium leprae*

Mycobacterium leprae Scientific classification

Domain:	Bacteria
Phylum:	Actinobacteria
Class:	Actinobacteria
Order:	Actinomycetales
Suborder:	Corynebacterineae
Family:	Mycobacteriaceae
Genus:	<i>Mycobacterium</i>
Species:	<i>M. leprae</i>



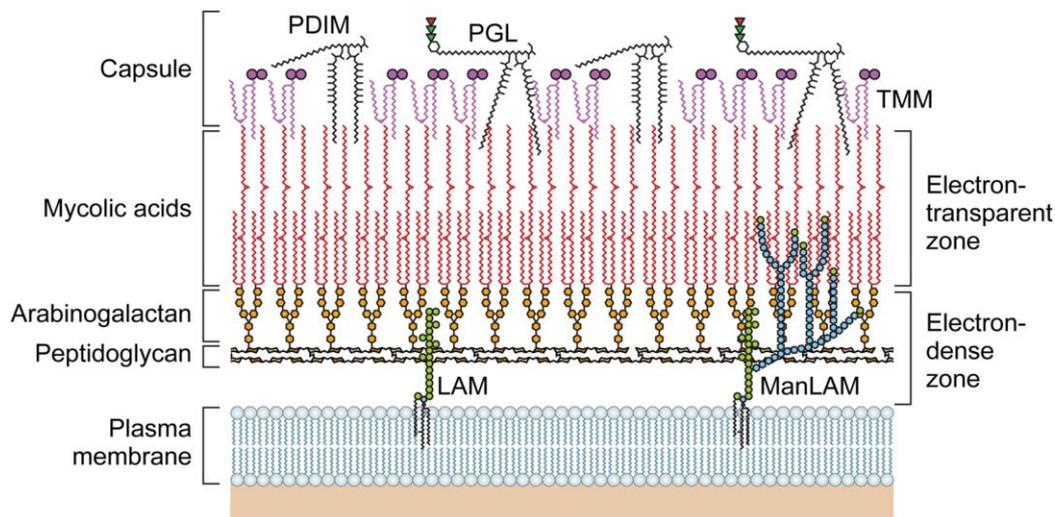
Binomial name
Mycobacterium leprae
Hansen, 1874
Mycobacterium leprae

Microphotograph of *Mycobacterium leprae*, the small brick-red rods in clusters, taken from a skin lesion. Source: CDC

Klasifikasi Taksonomi *Mycobacterium leprae* (Mariko SM, et al.2022)

2.2.3 Struktur dan sifat-sifat *Mycobacterium leprae*

Mycobacterium leprae merupakan bakteri yang bersifat obligat intra-seluler (hanya bisa hidup dalam sel) dan dapat bertahan terhadap aksi fagositosis karena mempunyai dinding sel yang sangat kuat dan resisten terhadap aksi lisozim. Mikroskop elektron menunjukkan ultrastruktur yang umum untuk semua mikobakteria. *M. leprae* berupa bakteri basil yang lurus dengan Panjang sekitar 1 sampai 8 µm dan diameter 0,3 µm. Pada jaringan yang terinfeksi *Mycobacterium leprae* sering tersusun bersama-sama membentuk globi (Hajar S.2017).



Gambar 2.5 Struktur *Mycobacterium leprae*
Sumber: Mariko, et al. 2022.

1. Kapsul

Sekeliling organisme merupakan zona electron transparan seperti busa atau material vesikular, merupakan struktur yang unik dari *M.leprae*. Komposisinya terdiri dari dua lipid, *phthioceroldimycoserolate* yang dianggap berperan pada perlindungan pasif, *phenolic glycolipid*, yang terdiri dari tiga molekul gula yang mengalami metilasi terpaat pada molekul fenol dari lemak (*phthiocerol*). Trisaccharida ini membuat *M.leprae* unik secara kimia dan menjadi antigen yang spesifik (Hajar S. 2017, Mariko, et al.2022).

2. Dinding Sel

Terdiri dari dua lapisan:

- *Lapisan luar* berupa elektron transparan dan mengandung lipopolisakarida yang terdiri dari rantai cabang arabinogalaktan yang mengalami esterifikasi dengan *mycolic acid* rantai panjang, mirip dengan mikobakteria lain.
- *Dinding dalam* yang terdiri dari peptidoglikan: karbohidrat terpaat dengan peptidanya dimana urutan asam aminonya spesifik untuk *M.leprae* meskipun peptida tersebut sangat kecil untuk dijadikan sebagai antigen (Hajar S. 2017, Mariko, et al.2022).

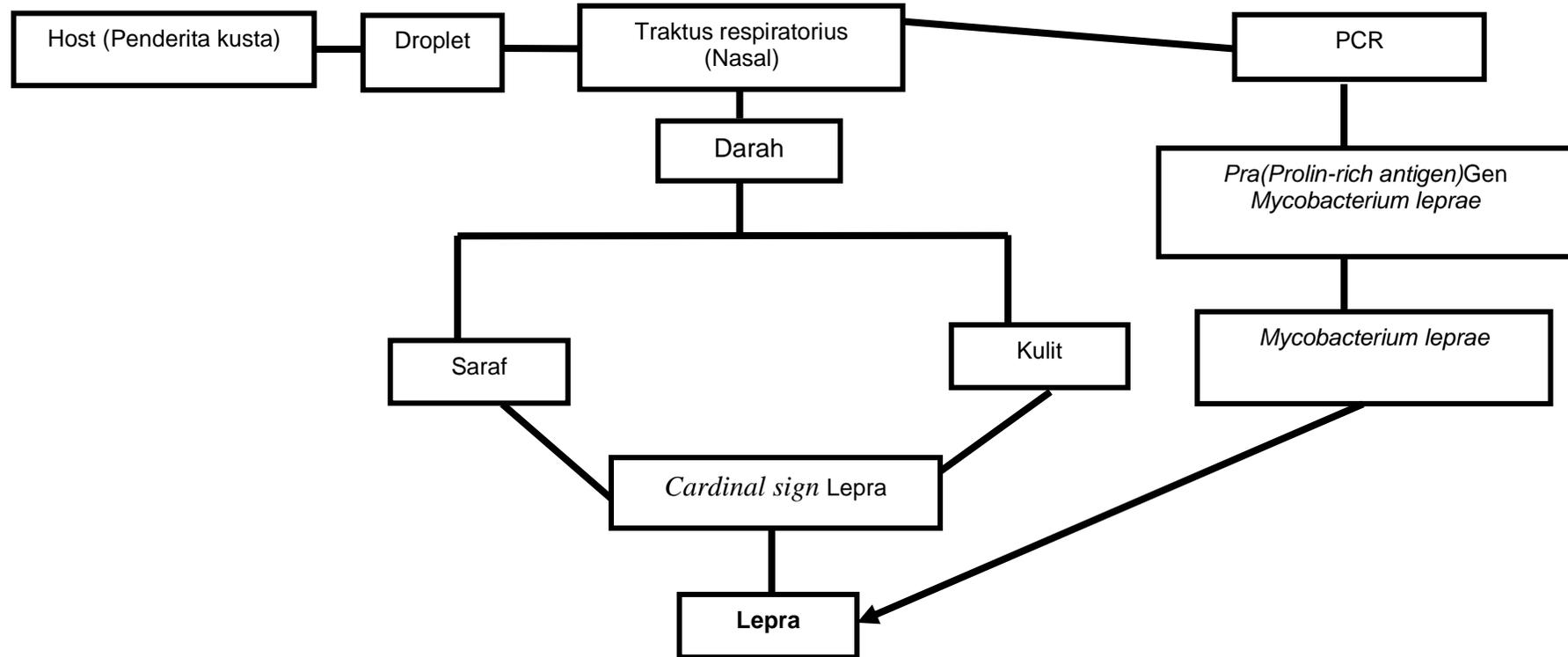
3. Membran

Hanya melekat dibawah dinding sel, merupakan membran untuk transpor molekul ke dalam dan keluar dari mikroorganisme. Membran terdiri dari lipid dan protein. Protein kebanyakan berupa enzim dan menurut teori merupakan target utama dari kemoterapi. Mereka juga merupakan 'protein permukaan antigen' yang diekstraksi dari dinding sel *M.leprae* yang telah dirusak kemudian dianalisa secara luas (Hajar S. 2017, Mariko, et al.2022).

4. Sitoplasma

Kandungan bagian dalam dari sel terdiri dari timbunan granul, materi genetik asam deoksiribonukleat (DNA), dan ribosom yang merupakan protein yang mengalami translasi dan multiplikasi. Analisa DNA berguna dalam konfirmasi identitas mikrobakteria yang diisolasi dari armadilo liar, dan menunjukkan suatu *M.leprae*, melalui perbedaan secara genetik dan berhubungan erat dengan *M.tuberculosis* dan *M. scrofulaceum* (Hajar S. 2017, Mariko, et al.2022).

2.3 Kerangka Pikir



Gambar 2.6 Kerangka Pikir