

KARYA AKHIR

**KADAR ZAT BESI DAN INTERFERON GAMMA PADA PENDERITA
KUSTA, KONTAK SERUMAH DAN ORANG SEHAT**

***THE LEVEL OF IRON AND INTERFERRON GAMMA IN LEPROSY
PATIENTS, HOUSEHOLD CONTACTS AND HEALTHY CONTROLS***

DINA PEBRIANY

C115172004



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM PASKA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KADAR ZAT BESI DAN INTERFERON GAMMA PADA PENDERITA
KUSTA, KONTAK SERUMAH DAN ORANG SEHAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

DINA PEBRIANY

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN THESIS

**KADAR ZAT BESI DAN INTERFERON GAMMA PADA PENDERITA KUSTA,
KONTAK SERUMAH DAN ORANG SEHAT**

Disusun dan diajukan oleh:

DINA PEBRIANY

Nomor Pokok: C115172004

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 6 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr.dr. Sri Vitayani M, Sp.KK(K), FINS DV,
FAADV
NIP: -

Pembimbing Anggota

Dr.dr.Nurelly N. Waspodo, Sp.KK,FINS DV,
FAADV
NIP: -

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K), PhD
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dina Pebriany
No. Stambuk : C115172004
Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

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

Makassar, 9 Juli 2021

Yang menyatakan



Dina Pebriany

PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Allah SWT atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis. 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 Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, kepada Dr. dr. Sri Vitayani M, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya, dan kepada Dr. dr. Nurelly N Waspodo, Sp.KK, FINS DV, 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. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji 1 dan penguji 2 tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan Prof.Dr. Muh Nasrum massi PhD, Sp.MK atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

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

Terima kasih yang dalam kepada kedua orang tua saya; kepada ayah saya

H.Markasan (alm) dan ibu saya Hj.Djunaidah atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat dari saya lahir hingga sekarang. Kuponatkan doa kepada ALLAH SWT agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada kedua kakak saya, aa anah dan aa dani, kepada anak saya tersayang atharafa aqlan adrianata, papah 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. Kepada saudara saya, Letkol CKM dr.Ketut Mahendera Barata, Sp.An dan dr.M.Arief Budi Wahyudi, Sp.KK,M.Kes saya ucapkan banyak terima kasih atas support dan semangatnya hingga saya sampai pada titik ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya berikan kepada yang tersayang “kakak” 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 Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di “Avenger5”, dr. Amelia Setyawati, Sp.DV, dr. Gede Putra Kartika Wijaya, dr. Ivan Kurniadi, dr. Rina Munirah Bulqini terima kasih selalu membantu bahkan disaat terburuk saya, anggota “6Champs” dr. Ayu Wulansari Bambang dan dr. Rosani Sri Camelia, 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 peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini.

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

Makassar, 9 Juli 2021

Dina Pebriany

KADAR ZAT BESI DAN INTERFERON GAMMA PADA PENDERITA KUSTA, KONTAK SERUMAH DAN ORANG SEHAT

Dina Pebriany, Sri Vitayani, Nurelly N Waspodo, Arifin Seweng, Khairuddin Djawad, Muh Nasrum

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 interferon gamma dan lamanya penyakit. Selain itu metabolisme besi memainkan peran utama dalam patogenesis anemia pada penyakit kronis seperti kusta. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar zat besi dan interferon gamma pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan metode cross sectional. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan beberapa rumah sakit jejaring sebagai tempat pengambilan sampel, serta laboratorium RSWS dan NECHRI RSUH sebagai tempat pemeriksaan kadar zat besi dan interferon gamma dengan metode ELISA. Jumlah sampel 86 orang, yaitu 36 pasien kusta, 26 kontak serumah, dan 24 kontrol sehat. Kadar zat besi bervariasi antara 25,4 – 135,6 dengan rerata $72,6 \pm 23,7$, sedangkan kadar interferon gamma bervariasi antara 102,9 – 341,4 dengan rerata $147,8 \pm 40,0$. Kadar zat besi signifikan paling rendah ditemukan pada tipe RK dan paling tinggi pada tipe PB, sedangkan untuk interferon gamma paling tinggi ditemukan pada tipe RK dan paling rendah pada tipe MB. Kadar zat besi penderita kusta lebih rendah dibandingkan dengan kontak serumah dan kontrol sehat. Kadar interferon gamma penderita kusta lebih tinggi dibandingkan dengan kontak serumah dan kontrol sehat.

Kata kunci: kusta, interferon-gamma, zat besi

THE LEVEL OF IRON AND INTERFERON GAMMA IN LEPROSY PATIENTS, HOUSEHOLD CONTACTS AND HEALTHY CONTROLS

Dina Pebriany, Sri Vitayani, Nurelly N Waspodo, Arifin Seweng, Khairuddin Djawad, Muh Nasrum

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 the patient's cellular immune response including interferon gamma and the duration of the disease. In addition, iron metabolism plays a major role in the pathogenesis of anemia in chronic diseases such as leprosy. This study aims to determine differences in levels of iron and interferon gamma in leprosy patients with household contacts and healthy controls. This research is analytic observational with cross sectional method. The research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and several network hospitals as sampling sites, as well as the RSWS and NECHRI laboratories for assessing iron and interferon gamma levels using the ELISA method. The number of samples was 86 people, namely 36 leprosy patients, 26 household contacts, and 24 healthy controls. Iron levels varied between 25.4 – 135.6 with a mean of 72.6 ± 23.7 , while levels of interferon gamma varied between 102.9 – 341.4 with a mean of 147.8 ± 40.0 . The lowest iron levels were found in the RK type and the highest in the PB type, while the highest interferon gamma was found in the RK type and the lowest in the MB type. The iron levels of leprosy patients were lower than those of household contacts and healthy controls. Interferon gamma levels in leprosy patients were higher than household contacts and healthy controls.

Keywords: leprosy, interferon-gamma, iron

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	4
1.3. TUJUAN PENELITIAN	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. HIPOTESIS PENELITIAN	5
1.5. MANFAAT PENELITIAN	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Tinjauan Umum Penyakit Kusta	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Epidemiologi	7
2.1.3. Etiologi	8
2.1.4. Peran Fe pada M. leprae	9
2.1.5. Penularan	11
2.1.6. Diagnosis	11
2.1.7. Klasifikasi	13
2.1.8. Pengobatan	14
2.2. Obat-Obatan Kusta	15
2.3. Anemia Pada Penyakit Kusta	18
2.4. Immunologi Kusta	21
2.5. Immunologi Anemia pada Penderita Kusta	23
2.6. Interferon gamma pada Infeksi M. leprae	25
2.7. Kerangka Teori	26
2.8. Kerangka Konsep	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	28
3.1. Rancangan Penelitian	28
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	28
3.3. Populasi Penelitian	28
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	29
3.5. Perkiraan Besar Sampel	29
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30

3.6.1. Kriteria Inklusi Subjek Penelitian	30
3.6.2. Kriteria Eksklusi Subjek Penelitian	30
3.7. Identifikasi Variabel Penelitian	31
3.8. Definisi Operasional	31
3.9. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	32
3.10. Cara Penelitian	33
3.10.1. Pencatatan Data Subyek Penelitian.....	33
3.10.2. Pengambilan spesimen	34
3.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	35
3.12. Skema Alur Penelitian.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN	36
BAB V DISKUSI	42
Karakteristik Subyek	42
Analisis korelasi Fe berdasarkan kelompok.....	43
Analisis korelasi IFN- γ berdasarkan kelompok.....	47
DAFTAR PUSTAKA	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	27
Gambar 2. Kerangka Konsep	28
Gambar 3. Alur Penelitian.....	36
Gambar 4. Perbandingan Kadar Fe Menurut Kelompok	40
Gambar 5. Perbandingan Kadar IFN-γ Menurut Kelompok	40
Gambar 6. Perbandingan Kadar Fe Menurut Tipe MH.....	41
Gambar 7. Perbandingan Kadar IFN-γ Menurut Tipe MH.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian	37
Tabel 2. Statistik Deskriptif Fe dan IFN- γ	38
Tabel 3. Perbandingan Fe dan IFN- γ Berdasarkan Kelompok	38
Tabel 4. Perbandingan lanjut Fe dan IFN- γ Menurut Kelompok	39
Tabel 5. Perbandingan Fe dan IFN- γ Menurut Tipe MH	41
Tabel 6. Perbandingan lanjut Fe dan IFN- γ Menurut Tipe MH	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kusta adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang tergolong dalam basil tahan asam. Penyakit ini terutama menyerang kulit, saraf tepi, mukosa saluran pernapasan atas, dan mata (Pinheiro *et al.*, 2018). Jumlah kasus baru kusta yang terdeteksi di Indonesia belum mengalami penurunan yang signifikan sehingga masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia (Delfina *et al.*, 2017).

Temuan klinis kusta dipengaruhi oleh respon imun seluler pasien dan lamanya penyakit (Fonseca *et al.*, 2017). Diagnosis dibuat dengan pemeriksaan klinis yang didukung dengan hasil pemeriksaan laboratorium untuk menentukan klasifikasi dan perawatan penyakit (Lastória dan de Abreu, 2014a). Secara umum kusta tipe MB lebih sering ditemui di daerah endemis dibandingkan tipe PB karena mudahnya penularan melalui kontak fisik (Worobec, 2012).

Kusta dapat disembuhkan dan pengobatan pada tahap awal dapat mencegah kecacatan (Narang dan Kumar, 2019). Multi Drug Therapy (MDT) yang merupakan kombinasi dari dua atau lebih obat anti-kusta telah direkomendasikan sejak 1981 sebagai pengobatan standar (Muhaira *et al.*, 2018). Dengan MDT, jumlah relaps/kambuh dan kasus kusta baru berkurang (Malathi dan Thappa, 2013).

Kusta adalah penyakit kronis yang menampilkan spektrum imunologis mulai dari kusta tuberkuloid (TT), dengan imunitas yang diperantarai sel (CMI)

yang kuat terhadap *Mycobacterium leprae*, hingga kusta lepromatosa (LL), menunjukkan tidak adanya CMI spesifik untuk *M. leprae*. Patologi kedua tipe kusta ini dikaitkan dengan aktivasi diferensial sel-sel imun secara paralel dengan produksi sitokin. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sel T tidak responsif terhadap *M. leprae* pada LL disebabkan oleh aktivitas interferon (IFN)-gamma yang rusak pada pasien ini. Selain itu, peningkatan ekspresi mRNA untuk T helper 2 (Th2) sitokin interleukin (IL) -4, IL-5 dan IL-10 telah ditunjukkan pada lesi kulit dari pasien LL. Sebaliknya, sitokin Th1 IL-2, IFN- gamma dan tumor necrosis factor (TNF) ditemukan berhubungan dengan kusta TT, menunjukkan bahwa perbedaan profil sitokin dikaitkan dengan spektrum kusta (Jin *et al.*, 2018).

Imunitas yang dimediasi sel (cell mediated immunity, CMI) bertanggung jawab atas resistensi terhadap infeksi *M. leprae*. Hanya sedikit orang (sekitar 1%) yang terinfeksi *M. leprae* akan berkembang menjadi penyakit kusta. Defisiensi imun spesifik berupa lemahnya CMI dapat bertahan bahkan setelah terapi jangka panjang dan oleh karena itu, dianggap bertanggung jawab atas peningkatan risiko kekambuhan atau infeksi ulang pada pasien kusta tipe LL (Kumar dan Kar, 2017).

M. leprae menggunakan zat besi seperti yang ditunjukkan oleh adanya gen untuk sitokrom c (*ccsAB*), ferredoxin (*fdxCD*), biosintesis kelompok heme (gen *hem*), pembawa oksigen seperti hemoglobin (*glbO*), penyimpan zat besi bakterioferrin (*bfrA*), dan (protein regulasi zat besi bergantung pada besi intraseluler) *ideR* (Kumar dan Kar, 2017). Kondisi anemia pada penderita kusta dapat dipicu oleh adanya *M. leprae* yang masih aktif memetabolisme besi,

sehingga pengobatan kusta diharapkan dapat menaikkan kadar besi karena menurunkan jumlah *M. leprae*.

Besi adalah elemen penting dalam homeostasis yang berfungsi untuk mengantarkan oksigen, sintesis DNA, dan metabolisme energi. Gangguan dalam metabolisme besi memainkan peran utama dalam patogenesis anemia pada penyakit kronis seperti kusta sebagai akibat dari efek sitokin proinflamasi. TNF- α , IL-1, dan IL-6 diketahui menyebabkan rendahnya kadar besi karena peningkatan penyimpanan zat besi dalam sintesis makrofag dan feritin. IL-10 meregulasi ekspresi reseptor transferin, menghasilkan peningkatan transferin oleh monosit. Juga, sitokin proinflamasi lainnya seperti IFN- γ merangsang pembentukan oksida nitrat yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas protein pengatur zat besi (IRP)-1, suatu senyawa yang mengontrol pembentukan feritin dalam sintesis makrofag dan sintesis reseptor transferin .

Kadar besi serum dan kapasitas pengikatan besi total yang sangat rendah telah dilaporkan pada pasien kusta tipe LL (Kumar dan Kar, 2017). Penelitian mengenai respon IFN pada pasien kusta mengungkapkan korelasi terbalik antara program ekspresi gen IFN- β dan IFN- γ . IFN- γ dan gen antimikroba turunannya yang bergantung pada vitamin D lebih sering dijumpai pada lesi tuberkuloid yang sembuh sendiri dan dimediasi aktivitas antimikroba melawan patogen *Mycobacterium leprae* in vitro. Sebaliknya, IFN- β dan gen turunannya, termasuk interleukin-10 (IL-10), diinduksi dalam monosit oleh *M. leprae* in vitro dan sering ditemukan pada kusta tipe LL. Respons peptida antimikroba makrofag yang diinduksi IFN- γ yang diinduksi vitamin D dihambat

oleh IFN- β dan oleh IL-10, sehingga pada kusta tipe LL akan ditemukan penurunan kadar IFN- γ . Hal ini menunjukkan bahwa produksi interferon yang berbeda berkontribusi pada perlindungan ataupun patogenesis pada infeksi kusta (Teles *et al.*, 2013).

Rerata IFN- γ pada kelompok kontak serumah jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok tanpa riwayat kontak. Hal tersebut menjadi perhatian karena seharusnya paparan jangka panjang secara terus menerus dengan penderita kusta yang merupakan penyakit infeksi kronis akan mengakibatkan respons imun yang matur sehingga menyebabkan penurunan produksi IFN- γ . Hal ini menjadi dasar pemikiran alternatif yaitu paparan dengan kusta justru menyebabkan suatu kondisi yang menstimulasi populasi dari sel T untuk memproduksi IFN- γ (Mayangsari *et al.*, 2016). Perlu diingat pula bahwa mereka yang memiliki riwayat kontak dengan penderita kusta berisiko jauh lebih tinggi terkena kusta dibandingkan mereka yang tidak memiliki riwayat kontak (Gustam *et al.*, 2017), sehingga kadar IFN- γ mungkin dapat dipakai sebagai salah satu pemeriksaan prediktif untuk kejadian kusta di masa mendatang. Sejauh pengetahuan penulis belum ada penelitian yang membandingkan kadar zat besi dan IFN- γ pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat.

1.2. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah terdapat perbedaan kadar zat besi pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat?

2. Apakah terdapat perbedaan kadar IFN- γ pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar zat besi dan IFN- γ pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Membandingkan kadar zat besi penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat
- b. Membandingkan kadar IFN- γ penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat.

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat perbedaan kadar zat besi penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat, yaitu kadar zat besi penderita kusta lebih rendah.
2. Terdapat perbedaan kadar IFN- γ penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat, yaitu kadar IFN- γ penderita kusta lebih tinggi.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

Secara umum penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai kadar zat besi dan IFN- γ pada penderita kusta

dibandingkan dengan kontak serumah dan kontrol sehat. Manfaat penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Bagi kalangan akademisi, penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi bagi pembaca tentang kadar zat besi dengan IFN- γ pada penderita kusta dengan kontak serumah dan kontrol sehat.
2. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat memberikan penjelasan mengenai penyakit kusta dan kaitannya dengan kondisi yang mungkin timbul pada kontak serumah dibandingkan dengan kontrol sehat.
3. Bagi pemerintah dan praktisi kesehatan, penelitian ini dapat menjadi masukan untuk pembuatan kebijakan dan penyusunan materi promosi kesehatan mengenai penyakit kusta secara khusus terkait kadar zat besi dengan IFN- γ .

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 Armauer Hansen yang menemukan *Mycobacterium leprae* sebagai penyebabnya pada tahun 1873 di Norwegia (Lastória dan de Abreu, 2014b). 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 (Bommanavar *et al.*, 2018; Hess dan Rambukkana, 2019).

2.1.2. Epidemiologi

Kusta tersebar luas di seluruh dunia, dengan sebagian besar kasus terdapat di negara miskin dan berkembang di daerah tropis, tetapi dengan makin tingginya perpindahan penduduk maka penyakit ini bisa ditemukan di mana saja (Lastória dan de Abreu, 2014b). Setelah diterapkannya MDT pada 1981, tingkat deteksi global untuk kasus baru kusta menurun, tetapi kemudian stabil, dengan sekitar 200.000 kasus baru dilaporkan setiap tahun sejak 2005 (Nery *et al.*, 2019). Pada tahun 2014, WHO melaporkan 213.899 kasus kusta baru di 121 negara. Kusta ditemukan dengan insidensi yang lebih tinggi pada

populasi dengan tingkat pendidikan yang rendah, layanan kesehatan dan infrastruktur pemukiman yang tidak memadai, dan kurangnya pembiayaan dalam pencegahan dan pengendalian penyakit ini (Santos *et al.*, 2019).

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 (McCormick *et al.*, 2019).

Indonesia mencapai tahap eliminasi kusta sejak tahun 2000, tapi sampai tahun 2007 kasusnya masih belum menurun lagi, dan masih dijumpai kasus pada anak (11,3%), angka kecacatan sebesar 10,8 %, serta 81% kasus tergolong tipe MB. Di tahun 2012 dilaporkan ada 18.994 kasus kusta baru di Indonesia dan 2.131 penderita (11,2 %) diantaranya ditemukan pada cacat tingkat 2, yaitu cacat yang kelihatan, serta 2.191 penderita (11,5 %) adalah anak-anak (Bujawati *et al.*, 2016).

2.1.3. Etiologi

Mycobacterium leprae (*M. leprae*) adalah patogen penyebab kusta manusia dan terutama menginfeksi makrofag dan sel Schwann (Ma *et al.*, 2018). Patogen ini belum pernah tumbuh di media buatan. Reproduksi terjadi melalui pembelahan biner dan tumbuh dengan tempo lambat, dilaporkan sekitar 12-14 hari di telapak kaki tikus. Suhu yang dibutuhkan untuk bertahan hidup

dan berkembang biak adalah antara 27°C hingga 30°C. *M. leprae* dapat bertahan hidup selama 9 hari di lingkungan (Lastória dan de Abreu, 2014b).

Klasifikasi ilmiah *M. leprae* adalah sebagai berikut: kelas Schizomycetes, ordo Actinomycetales, famili Mycobacteriaceae, dan genus Mycobacterium. *M. leprae* adalah batang lurus atau sedikit melengkung, dengan ujung membulat, berukuran panjang 1,5-8 mikron dengan diameter 0,2-0,5 mikron. Pada apusan, diwarnai merah dengan fuchsin menggunakan pewarna Ziehl-Neelsen (ZN), dan karena kandungan lipidnya yang tinggi, ia tidak berubah warna ketika dicuci dengan alkohol dan asam, sehingga menunjukkan karakteristik basil tahan asam-alkohol. *M. leprae* berbeda dari mikobakteri lain dalam hal susunan, karena tersusun dalam rantai paralel atau membentuk globi. Ketika metode pewarnaan Gram digunakan, *M. leprae* pada umumnya tidak terlihat atau kadang nampak sebagai basil gram positif (Lastória dan de Abreu, 2014b).

2.1.4. Peran Fe pada *M. leprae*

Logam seperti besi, magnesium, kobalt, tembaga, mangan dan seng sangat penting untuk kelangsungan hidup prokariota dan eukariota baik di lingkungan atau di dalam sel. Logam adalah bagian dari kelompok prostetik atau merupakan kofaktor dari banyak enzim. Mikroorganisme membutuhkan sejumlah kecil zat gizi mikro ini dan kelebihan logam ini bisa menjadi racun. Akibatnya, mikroorganisme telah mengembangkan banyak cara untuk memasukkan logam ke sitoplasma mereka atau memompanya keluar ke media ekstraseluler (Forrellad *et al.*, 2013).

Besi adalah kofaktor penting, yang dibutuhkan dalam heme sitokrom dan hemeprotein. Zat besi juga merupakan kofaktor protein yang terlibat dalam biogenesis asam amino dan pirimidin, enzim yang terlibat dalam siklus asam trikarboksilat dan dalam sintesis DNA. Pada makrofag mamalia, zat besi 1.000 kali lebih sedikit terkonsentrasi daripada yang dibutuhkan oleh bakteri dan juga dalam keadaan tidak larut. Situasi ini telah memicu mikobakteri untuk mengembangkan sistem akuisisi besi yang efisien. Siderofor adalah senyawa pengkelat besi yang paling penting yang disintesis oleh mikroorganisme, yaitu mikobaktin dan karboksimikobaktin yang terutama disintesis oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan *M. leprae* (Forrellad *et al.*, 2013). Perbedaan dua jenis mikobaktin ini ialah mikobaktin lipofilik tetap terkait sel, sedangkan karboksimikobaktin yang disekresikan memiliki struktur inti yang sama dengan mikobaktin tetapi memiliki rantai samping karboksi pendek (asil) sebagai pengganti rantai panjang alkil atau alkenil. Hal ini memungkinkan karboksimikobaktin untuk mengurangi karakter lipoidnya dan dengan demikian memungkinkan untuk disekresikan ke dalam medium ekstraseluler (Mukhopadhyay *et al.*, 2012).

Untuk mencegah toksisitas yang dimediasi zat besi, bakteri aerob secara ketat mengontrol kadar zat besi intraseluler dengan mengatur transkripsi gen yang terlibat dalam perolehan, pengangkutan, dan penyimpanan zat besi. Gen terpenting adalah IdeR, regulator transkripsi penting yang mengikat besi dan menekan gen yang terlibat dalam sintesis siderofor (*mbt*) dan transportasi (*irtAB*), serta mengatur gen penyimpanan besi (*bfrA* dan *bfrB*) dalam kondisi kecukupan zat besi (Pandey dan Rodriguez, 2012).

2.1.5. Penularan

Mekanisme penularan *M. leprae* belum diketahui dengan jelas, meskipun masuknya *M. leprae* melalui saluran nafas adalah mekanisme potensial yang diterima secara umum (Romero-Montoya *et al.*, 2017). 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 (Cunha *et al.*, 2015).

Kontak dengan penderita kusta terutama tipe MB dapat menjadi mekanisme penularan penyakit kusta terutama pada mereka yang tinggal serumah dengan penderita kusta. Penyebaran dan penularan penyakit kusta melalui kontak fisik dipengaruhi oleh intensitas kontak dengan penyakit kusta dan lama kontak dengan penderita kusta (Cunha *et al.*, 2015).

2.1.6. Diagnosis

Diagnosis dini dan penanganan segera semua kasus baru kusta menggunakan multidrug therapy (MDT) yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO) tetap menjadi strategi utama untuk pengendalian kusta karena dapat mencegah kerusakan saraf dan kecacatan. Diagnosis dini juga memberikan peluang untuk mengurangi atau menghentikan penularan lebih lanjut, namun laporan dari seluruh dunia menunjukkan bahwa masih banyak yang terlambat didiagnosis kusta (Srinivas *et al.*, 2019).

Diagnosis penyakit kusta didasarkan atas gambaran klinis, bakteriologis, dan histopatologis. Diantara ketiganya, diagnosis secara klinislah yang terpenting dan yang paling sederhana. Untuk mendiagnosis penyakit kusta pada seseorang dapat mengacu pada cardinal sign yaitu sekumpulan tanda- tanda utama untuk menegakkan diagnosis kusta: (1) Lesi (kelainan) kulit yang mati rasa berupa hipopigmentasi atau eritematous, mati rasa bisa total atau sebagian saja terhadap rasa raba, rasa suhu (panas/dingin), dan rasa sakit/nyeri; (2) Penebalan saraf tepi disertai gangguan fungsi saraf, berupa: sensoris (anestesi), motoris (parese/paralisis), otonom (kulit kering). (3) Didapatkan Bakteri Tahan Asam (BTA) pada apusan jaringan kulit antara lain dari kerokan kulit pada cuping telinga atau biopsi kulit dengan pewarnaan ZN (Kumar dan Kar, 2017).

Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan baku emas untuk diagnosis kusta. Beberapa keuntungan pemeriksaan histopatologi yaitu dapat mengkonfirmasi diagnosis, mengklasifikasi spektrum kusta secara akurat, menilai aktivitas penyakit dan respon pengobatan, serta mendiagnosis reaksi kusta. Namun pemeriksaan histopatologi merupakan alat diagnostik bersifat invasif, memerlukan waktu 1-2 pekan, biaya relatif mahal dan harus dinilai oleh ahli patologi berpengalaman. Leprosy rapid test (LRT) adalah uji untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen spesifik *M. leprae* didasarkan pada konsep lateral flow immunoassay. Keuntungan LRT yaitu pemeriksaan praktis dapat dilakukan oleh pelayan kesehatan atau pasien sendiri, tidak memerlukan alat canggih, mudah digunakan dan diinterpretasikan dalam waktu relative singkat (10-20 menit). Kesesuaian dengan uji ELISA dan spesifisitas LRT yaitu sebesar 91% dan 90,2% (Sengupta, 2019).

2.1.7. Klasifikasi

Kusta dapat memiliki manifestasi klinis yang beragam, yang mencerminkan interaksi *Mycobacterium leprae* dan respon imun pasien. Pada tahun 1966, Ridley dan Jopling mengusulkan sistem klasifikasi penyakit berdasarkan data klinis, histologis, dan bakteriologis. Klasifikasi ini mencakup dua kutub utama, tuberculoid (TT) dan lepromatous (LL). Pasien TT memiliki jumlah bakteri yang rendah dan respon imunitas seluler yang kuat sementara pasien LL memiliki jumlah bakteri yang tinggi dan imunitas seluler yang lemah. Selain itu, terdapat tiga bentuk gradasional terletak di antara kedua kutub: borderline-tuberculoid (BT), borderline (BB), dan borderline-lepromatous (BL). Kemudian, bentuk kusta dini yang masih sulit dikenali/indeterminate (I) dimasukkan dalam sistem klasifikasi ini (Penna *et al.*, 2017).

Pada tahun 1982, WHO merekomendasikan dua rejimen MDT standar untuk kusta, satu untuk kasus kusta I, TT dan BT dan yang lainnya untuk kasus BB, BL dan LL. Namun karena klasifikasi ini memerlukan data klinis, histologis dan bakteriologis, sangat sulit bagi petugas lapangan pengontrol kusta untuk menerapkannya. Oleh karena itu, sistem klasifikasi untuk tujuan pengobatan kemudian disederhanakan menjadi dua jenis kusta: paucibacillary leprosy (PB) merujuk pada pasien dengan jumlah bakteri yang rendah dan multibacillary leprosy (MB) dengan jumlah bakteri yang tinggi, berdasarkan hasil dari pemeriksaan Ziehl-Neelsen. Klasifikasi WHO menjadi pasien MB atau PB untuk

tujuan pengobatan yang diusulkan pada tahun 1997 didasarkan pada jumlah lesi kulit sebagai proksi untuk data bakteriologis dan mendefinisikan dua rejimen pengobatan yang berbeda: pasien MB (lebih dari 5 lesi kulit) menerima dua belas bulan dapson ditambah clofazimine harian dan dosis rifampisin bulanan sedangkan untuk pasien PB (1 hingga 5 lesi kulit), pengobatan terdiri dari dapson harian enam bulan ditambah dosis rifampisin bulanan. Alasan untuk kedua rejimen ini adalah bahwa probabilitas kehadiran bakteri yang resisten secara alami, di antara mereka yang menginfeksi pasien, sebanding dengan jumlah bakteri. Juga, untuk menghindari resistensi obat, pasien dengan jumlah bakteri tinggi perlu dirawat lebih lama dan dengan satu obat tambahan. Di sisi lain, untuk menghindari efek samping, pasien dengan jumlah bakteri yang rendah tidak perlu diobati secara berlebihan (Penna *et al.*, 2017).

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 (Worobec, 2012).

2.2. Obat-Obatan Kusta

1. Rifampisin

Rifampicin 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 hepatotoksitas 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 (Fischer, 2017).

2. Dapson

Dapson disintesis di Jerman pada tahun 1908, awalnya digunakan sebagai monoterapi dalam pengobatan kusta pada tahun 1941. Dapson memiliki efek bakteristatik 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 (Fischer, 2017).

3.Klofazimin

Klofazimine adalah pewarna merah yang disintesis di Dublin pada tahun 1954, pertama kali digunakan dalam pengobatan kusta di Nigeria pada tahun 1959. Klofazimine terutama bersifat antiinflamasi dan memiliki efek bakterisida minor. Lebih dari 75% pasien yang diobati dengan klofazimine 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 (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, memblokir 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 (Malathi dan Thappa, 2013; 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 (Malathi dan Thappa, 2013; Fischer, 2017).

2.3. Anemia Pada Penyakit Kusta

Anemia pada penyakit kusta biasanya merupakan anemia defisiensi besi

karena terjadi penghancuran zat besi dan iron binding protein oleh makrofag, gangguan metabolisme zat besi, serta pelepasan sitokin yang menekan produksi eritroprotein. Selain itu, kadar serum besi yang rendah dan konsentrasi serum feritin yang sedikit tinggi dapat ditemukan, akibat dari transportasi besi yang terganggu yang biasanya ditemukan dalam kasus anemia pada pasien dengan penyakit kronis (Lastória dan de Abreu, 2014a). Kusta sebagai penyakit infeksi yang bersifat kronis dalam perkembangan penyakitnya dapat menimbulkan anemia yang disebut anemia penyakit kronis. Kekurangan zat besi dapat menghambat proliferasi mikobakteri tetapi merugikan bagi inang. Kekurangan zat besi dari asupan adalah faktor risiko utama yang menyebabkan kekurangan zat besi, dengan atau tanpa anemia dan sangat lazim di sebagian besar negara berkembang tetapi sering dikaburkan oleh infeksi dan peradangan yang umum dijumpai pada populasi pasien. Anemia penyakit kronis juga seringkali asimtomatis dan tertutupi oleh gejala klinis penyakit dasarnya sehingga memerlukan evaluasi lebih lanjut untuk memastikan jenis anemia pada pasien kusta (Delfina *et al.*, 2017; Agoro dan Mura, 2019).

Anemia diketahui lebih sering terjadi pada pasien tipe LL (85,7%). Tipe LL menunjukkan gangguan transpor besi, seperti halnya pada anemia penyakit kronis, dan mereka memiliki kadar besi serum yang lebih rendah dan peningkatan ringan kadar feritin dalam serum. Tipe kusta ini juga menunjukkan adanya gangguan terhadap respon eritropoietin dibandingkan anemia pada kontrol tanpa inflamasi. Gangguan terhadap respon eritropoietin ditemukan menjadi faktor dominan dalam patogenesis anemia pada kelompok ini (Delfina *et al.*, 2017).

Lesi lepra diketahui mengekspresikan ferritin dan laktoferin, tetapi sedikit atau tidak ada transferrin, menunjukkan bahwa granuloma adalah lingkungan yang cocok untuk asupan zat besi oleh *M. leprae*. Dengan demikian, kelebihan zat besi dapat dikaitkan dengan prognosis buruk pada kusta, seperti yang diamati pada pasien tuberkulosis. Karena itu, suplementasi zat besi harus diberikan dengan hati-hati (de Souza *et al.*, 2012).

Salah satu jalur metabolisme dapson adalah hidroksilasi-N. Hidroksilasi-N menghasilkan hidroksilamin, yang merupakan metabolit toksik yang dihasilkan oleh enzim sitokrom P-450. Jalur utama hidroksilasi ini bertanggung jawab atas terjadinya gangguan hematologis seperti hemolisis, methemoglobinemia, dan pembentukan Heinz-tubuh. Namun, mekanisme pasti bagaimana hidroksilamin dapat menyebabkan efek samping ini tidak sepenuhnya dipahami. Hal ini dapat memicu anemia hemolitik pada pengguna dapson. Anemia hemolitik adalah kerusakan sel darah merah yang abnormal. Kelainan ini terjadi ketika ada peningkatan kerusakan eritrosit dan insufisiensi sumsum tulang untuk mengimbangi ini. Akibatnya, ada pengurangan umur eritrosit, yang normalnya 120 hari (Muhaira *et al.*, 2018).

Untuk mendeteksi anemia hemolitik akibat penggunaan dapson yang berkepanjangan, pemeriksaan darah lengkap diperlukan setiap 3-4 bulan. Pemeriksaan laboratorium darah yang perlu dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap dan jumlah retikulosit. Penatalaksanaan dalam kasus efek samping MDT, salah satunya anemia hemolitik, adalah menghentikan obat sementara dan mengamati pasien selama periode tersebut. Jika efek samping tidak dapat diatasi, pemberian obat harus dihentikan (Muhaira *et al.*, 2018).

2.4. Imunologi Kusta

Pada fase awal penyakit kusta dapat terjadi perubahan imunologis sebelum muncul gejala klinis, yang sering disebut kusta subklinis. Kusta subklinis adalah keadaan ketika *M. leprae* telah masuk ke dalam tubuh namun individu tersebut tidak menunjukkan gejala klinis penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologis hasilnya sudah positif. Pemeriksaan serologis yang spesifik untuk kusta menunjukkan bahwa jumlah antibodi terhadap *Mycobacterium leprae* pada individu tersebut sudah cukup tinggi, yang berarti bahwa telah ada antigen spesifik *Mycobacterium leprae* yang merangsang timbulnya antibodi tersebut (Van Hooij *et al.*, 2017).

Sistem kekebalan tubuh lapis pertama bekerja secara non spesifik lewat pertahanan secara mekanis, fisiologis, atau kimiawi serta lewat beberapa jenis sel yang bisa langsung membunuh kuman. Sel-sel pada sistem innate immunity bekerja secara fagositosis yang dilakukan oleh monosit dan eliminasi ekstra seluler (extra-cellular killing) yang dilakukan oleh Natural Killer cell. Sebagian *M. leprae* yang masuk ke dalam tubuh manusia mungkin akan lolos dari seragan sistem kekebalan alamiah tersebut, terbawa masuk lebih dalam untuk mencari sel sasaran baru dan berkembang biak. Salah satu jenis sel fagosit yang menjadi sasaran adalah sel Schwann yang terletak di sebelah saraf tepi. Sel ini digolongkan dalam "non professional phagocyte", karena tidak bisa mengekspresikan MHC class II di permukaan selnya, kecuali bila diaktifkan oleh IFN- γ (IFN γ). Keadaan ini menyebabkan terganggunya proses penyajian antigen kepada limfosit T, sehingga setelah menangkap *M. leprae* sel itu tidak bisa mengaktifkan limfosit dan sebaliknya limfosit tidak bisa mengirim

sinyal IFN- γ (IFN γ) yang dibutuhkan untuk sistem penghancuran kuman di dalam sel (Pinheiro *et al.*, 2018).

Untuk penghancuran kuman yang hidupnya di dalam sel seperti *M. leprae*, maka diperlukan kerjasama antara makrofag dan limfosit T. Makrofag harus memberi sinyal lewat penyajian antigen, sedangkan limfosit harus memberi sinyal dengan mengeluarkan interleukin yang akan mengaktifkan makrofag tersebut agar menghancurkan kuman lewat mekanisme kompleks fagosom-lisosom. Antigen yang berasal dari proses pencernaan di dalam fagosom akan disajikan oleh MHC kelas II kepada limfosit T CD4+, umumnya T helper (Th). Sedangkan antigen dari kuman yang berada di dalam sitoplasma akan disajikan oleh molekul MHC kelas I kepada limfosit T CD8+, umumnya T supresor. Limfosit Th-1 terbentuk apabila dalam proses stimulasi antigen terdapat IL-12, IFN- γ dan IL-18, yang berasal dari sel NK dan makrofag. Selanjutnya Th-1 akan mengaktifkan sistim imun seluler yang diatur lewat pengaruh sitokin IL-2, IFN- γ , dan TNF- α , sedangkan Th-2 akan mengaktifkan sistim imun humoral lewat mediator IL-4, IL-6, dan IL-10. Aktivasi Th1 akan menghasilkan IFN- γ dan tumor necrosis factor (TNF)- α yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh *M. Leprae* (Vazquez *et al.*, 2014).

Defisiensi vitamin A menunjukkan penurunan produksi IFN- γ yang mewakili respons Th1 dan defisiensi pada Th2 atau respons humoral. Di sisi lain, penambahan asam retinoat *in vitro* menginduksi produksi IL-10 dan respon anti-inflamasi melalui penghambatan produksi IL-12 dan TNF- α . Karena IL-12 penting untuk induksi diferensiasi Th1, pemberian vitamin ini

menghambat respon Th1, menggambarkan bahwa kekurangan vitamin A juga mengganggu respon Th2 dan menurunkan produksi antibodi IgG dan IgE (Vazquez *et al.*, 2014).

Defisiensi zinc memicu turunnya respon Th1. Produksi sitokin inflamasi, seperti IFN- γ , IL-2, dan TNF- α yang penting untuk kontrol patogen intraseluler, seperti *M. leprae* akan berkurang, sedangkan produksi IL-4, IL-6 dan IL-10 tidak terpengaruh. Sebaliknya, suplementasi seng yang berkepanjangan meningkatkan produksi IL-2. IL-2 adalah sitokin yang menginduksi proliferasi sel Th1 (Vazquez *et al.*, 2014).

2.5. Imunologi Anemia pada Penderita Kusta

Pada penderita kusta terdapat gangguan dalam metabolisme besi, pola eritropoiesis, dan perubahan sitomorfologikal di sumsum tulang. Derajat anemia pada pasien kusta PB adalah ringan hingga sedang, sedangkan pada pasien MB anemia berat. Defisiensi besi hanya terjadi pada sedikit pasien, gangguan penggunaan besi seperti yang terjadi pada anemia penyakit kronis lainnya merupakan temuan tersering pada pasien MB (41,7%) (Delfina *et al.*, 2017). Besi berguna dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel, termasuk sel-sel imun. Anemia defisiensi besi maupun gangguan penggunaan besi dapat menimbulkan dampak sistemik tidak hanya pada sistem hematologi, tetapi juga sistem lain termasuk sistem imun. Pengaruhnya mencakup gangguan imunitas yang diperantarai sel, fungsi fagosit, komplemen, imunoglobulin, dan sitokin (Sembiring *et al.*, 2018).

Besi berperan dalam pembentukan enzim peroksida dan nitrooksida yang penting dalam fungsi sel imun. Besi juga berperan sebagai perantara dalam sinyalisasi pembentukan sitokin. Besi juga diperlukan sebagai kofaktor enzim ribonukleotida reduktase yang berfungsi dalam menginisiasi replikasi DNA. Enzim ribonukleotida reduktase berfungsi mengkatalisis perubahan ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida dan memungkinkan terjadinya sintesis DNA. Kurangnya aktivitas enzim ribonukleotida reduktase menyebabkan stagnasi mitosis sel pada fase sintesis, sehingga proses mitosis selanjutnya tidak dapat terjadi (Sembiring *et al.*, 2018).

Anemia defisiensi besi terbukti menyebabkan penurunan jumlah limfosit T. Produksi sitokin seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , dan IFN- γ juga mengalami penurunan akibat kurangnya kadar besi di dalam tubuh. Sitokin-sitokin tersebut dihasilkan oleh limfosit T yang teraktivasi. Akibat penurunan jumlah sitokin, maka komunikasi dalam sistem imun tubuh akan terganggu. Sitokin yang berperan sebagai pengantar pesan baik secara autokrin maupun parakrin tidak dapat mengaktifkan sel limfosit T lebih lanjut, tidak dapat menghasilkan sel plasma dan sel memori dari sel limfosit B, dan tidak dapat memfasilitasi sistem komplemen untuk mematikan patogen. Kurangnya sitokin juga membuat sistem imun non-spesifik, misalnya makrofag, sel natural killer, dan sel fagosit lain, menjadi kurang agresif (Sembiring *et al.*, 2018). Perbedaan signifikan jumlah IFN- γ dan TNF- α serta penurunan bermakna jumlah limfosit T ditemukan pada penderita anemia defisiensi besi. Pemberian preparat besi diketahui dapat menormalkan jumlah

limfosit T dan sitokin proinflamatori, terutama IFN- γ dan IL-2 (Contreras *et al.*, 2016).

2.6. Interferon gamma pada Infeksi *M. leprae*

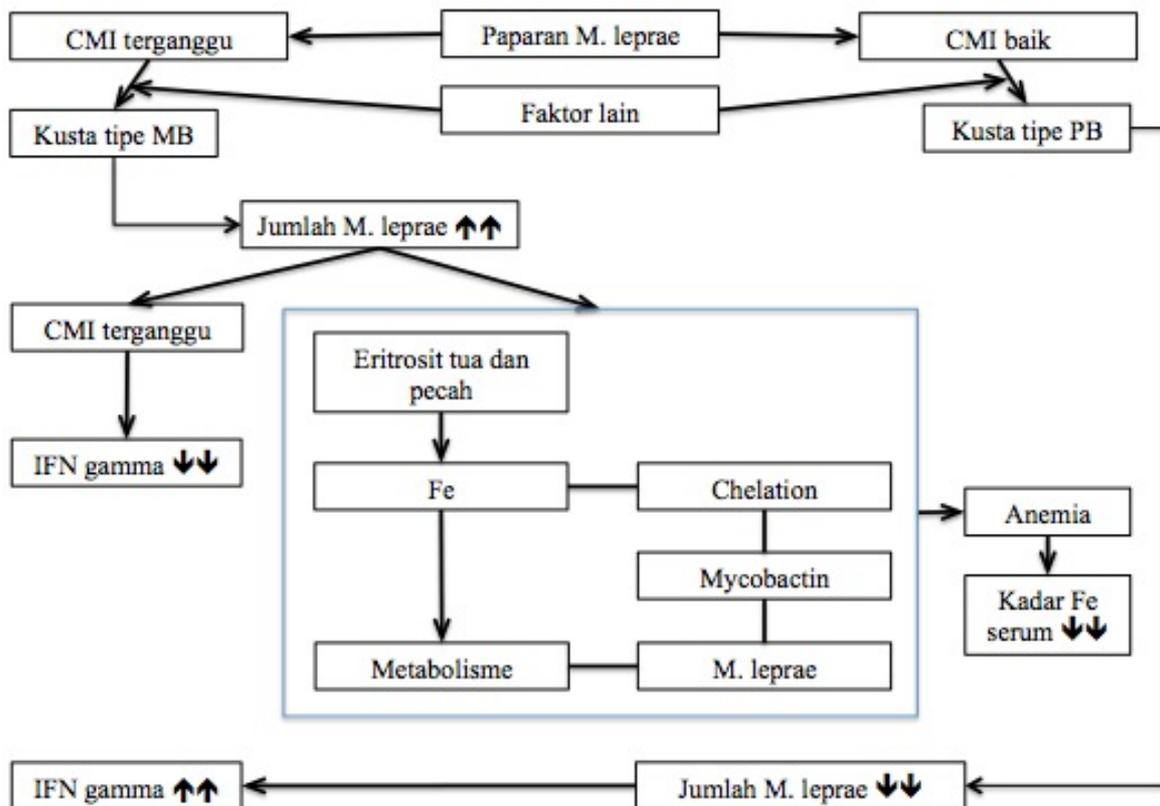
Interferon gamma sebagai efektor sentral imunitas yang dimediasi sel dapat mengkoordinasikan sejumlah besar fungsi antimikroba. Sitokin ini dapat berfungsi untuk memperkuat presentasi antigen melalui antigen presenting cells (APC) dengan meningkatkan pengenalan antigen melalui interaksi sel T yang serumpun, meningkatkan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) dan Reactive Nitrogen Intermediates (RNIs). Kekebalan terhadap beberapa patogen terutama diatur oleh aktivitas IFN- γ . Kehadiran IFN- γ sangat penting dalam memerangi infeksi mikobakteri melalui kemampuannya untuk mengatur berbagai fungsi protektif dan mempertahankan aktivitas sel CD4+ dan CD8+ (Kak *et al.*, 2018).

Interferon gamma yang disekresikan oleh sel-sel Th1, yang memiliki peran protektif terhadap agen-agen intraseluler, mempotensiasi efek dari enzim 1 α -hidroksilase. Enzim ini mengubah vitamin D dari bentuk tidak aktif menjadi aktif. Selain itu, IFN- γ juga menghambat induksi enzim yang berpartisipasi dalam inaktivasi vitamin D. Di sisi lain, vitamin D dapat berkontribusi untuk penyebaran *M. leprae* dengan mempengaruhi sel dendritik dan sel T-regulator (Vazquez *et al.*, 2014).

Aktivitas berlebihan IFN- γ telah dilaporkan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan, nekrosis, dan peradangan serta dapat berkontribusi pada patologi penyakit. Oleh karena itu, aktivitas

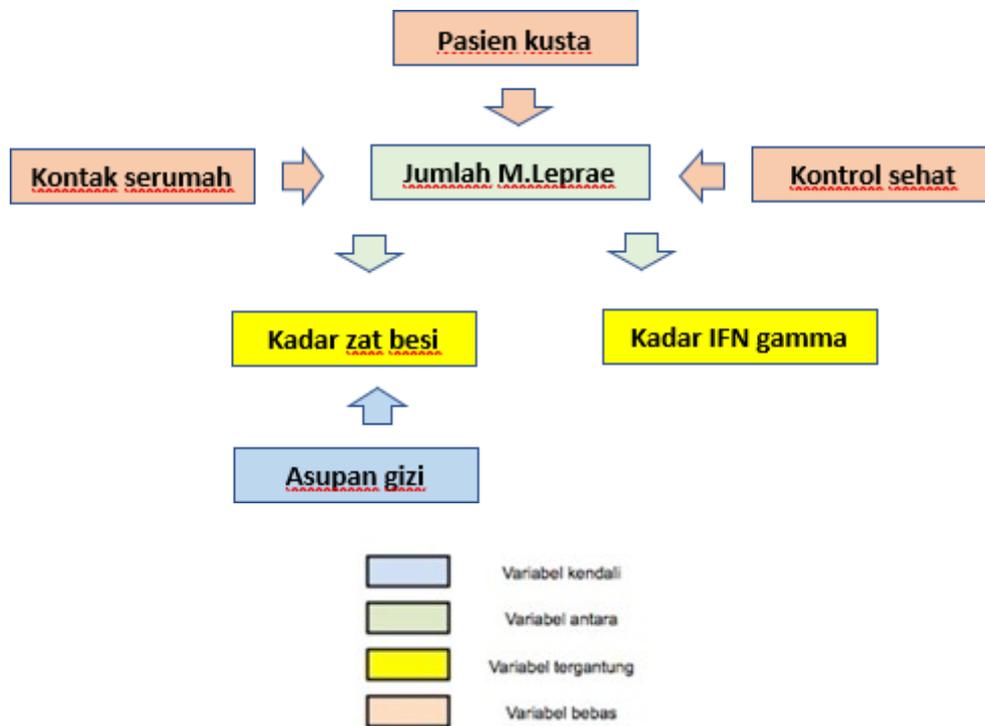
IFN- γ bagaikan pedang bermata dua dan mekanisme pengaturan sistem kekebalan berusaha untuk mencapai keseimbangan antara kontrol infeksi dan perkembangan patologi penyakit ketika melibatkan IFN- γ . Sel T regulator (Treg) yang mengekspresikan Foxp3+ (Forkhead box P3) dan penekan protein pensinyalan sitokin-1 (SOCS-1) adalah pengendali penting aktivitas IFN- γ untuk mencapai keseimbangan tersebut (Kak *et al.*, 2018).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep