

**DISERTASI**

**PERBANDINGAN EKSPRESI**

**TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/50, NF- $\kappa$ B p65 DAN**

**TNF- $\alpha$  PADA MAKROFAG PENDERITA ERITEMA**

**NODUSUM LEPROSUM DENGAN KUSTA**

**MULTIBASILER SEBAGAI TANDA AKTIVITAS**

**KEKEBALAN ALAMIAH**



**M. Yulianto Listiawan**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**2011**



**PERBANDINGAN EKSPRESI  
TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/50, NF- $\kappa$ B p65 dan  
TNF- $\alpha$  PADA MAKROFAG PENDERITA ERITEMA  
NODUSUM LEPROSUM DENGAN KUSTA  
MULTIBASILER SEBAGAI TANDA AKTIVITAS  
KEKEBALAN ALAMIAH**



**M. Yulianto Listiawan**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2011**

**PERBANDINGAN EKSPRESI  
TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/50, NF- $\kappa$ B p65 dan  
TNF- $\alpha$  PADA MAKROFAG PENDERITA ERITEMA  
NODUSUM LEPROSUM DENGAN KUSTA  
MULTIBASILER SEBAGAI TANDA AKTIVITAS  
KEKEBALAN ALAMIAH**

**DISERTASI**

**Untuk Memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Kedokteran  
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
Telah Dipertahankan Di Hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada Hari : Selasa  
Tanggal : 29 September 2011  
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB**

**Oleh :**

**M Yulianto Listiawan**


**090710142D**

**Program Studi S3 Ilmu Kedokteran  
Program Pascasarjana  
Universitas Airlangga  
SURABAYA  
2011**


**LEMBAR PENGESAHAN**  
**DESERTASI INI TELAH DIUJI DALAM UJIAN**  
**TERBUKA**  
**TANGGAL 30 OKTOBER 2011**

Oleh :

**PROMOTOR**

  
**Prof. Dr. Indropo Agusni, dr. Sp.KK(K)**  
**NIP .19490406 197703 1 005**

**CO PROMOTOR I**

  
**Dr. F.M. Judayana, dr. SpPK(K)**  
**NIP . 19490305 197802 1 001**

**CO PROMOTOR II**

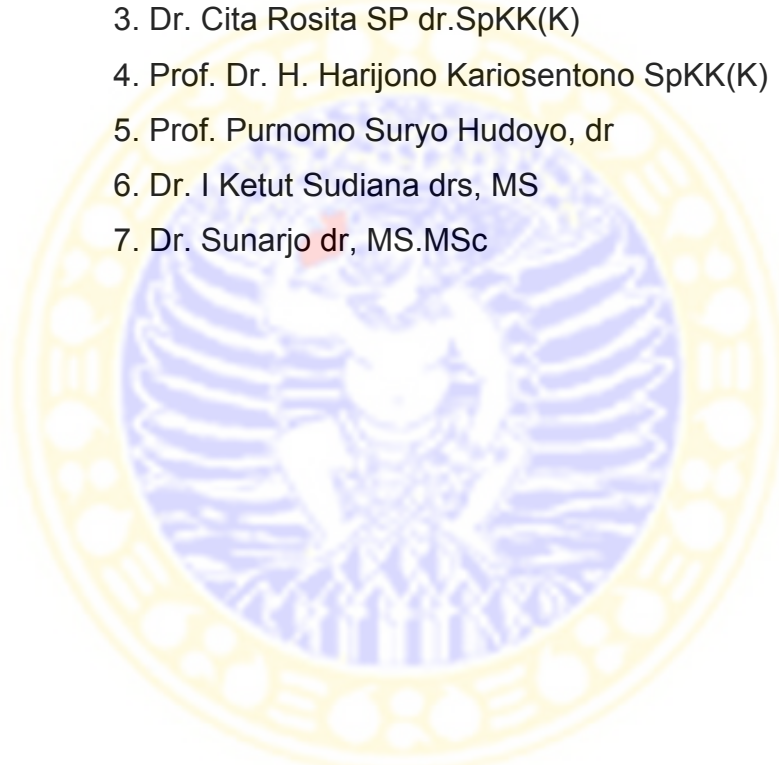
  
**Dr. Cita Rosita SP., dr. Sp.KK(K)**  
**NIP. 19670804 199703 2 002**

## PANITIA PENGUJI DISERTASI

Telah Diuji Pada Ujian Tertutup  
Tanggal, 24 Agustus 2011

---

- Ketua : Prof. Dr. Endang Joewarini dr, SpPA(K)  
Anggota : 1. Prof. Dr. Indropo Agusni dr, SpKK(K)  
2. Dr. FM. Judayana dr. SpPK(K)  
3. Dr. Cita Rosita SP dr.SpKK(K)  
4. Prof. Dr. H. Harijono Kariosentono SpKK(K)  
5. Prof. Purnomo Suryo Hudoyo, dr  
6. Dr. I Ketut Suidiana drs, MS  
7. Dr. Sunarjo dr, MS.MSc



Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor : 1993/H3/KR/2011

Tanggal : 7 Sept 2011

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Pertama-tama saya mengucapkan syukur Alhamdulillah rabbil 'alamin kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunianya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan , bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari tim promotor, pembimbing serta para konsultan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankanlah saya menghaturkan ribuan terimakasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi – tingginya kepada :

Prof. Dr . Indropo Agusni ,dr SpKK(K), atas kesediaan beliau menjadi Promotor yang dengan penuh kesabaran dan kepercayaan , ditengah kesibukan beliau telah berkenan memberi wawasan , bimbingan dan semangat selama saya menjalani pendidikan program doktor sampai dapat terselesaikannya penulisan disertasi ini. Bahkan beliau lah yang memberikan dana pertama kali untuk mendorong saya melanjutkan pendidikan doktoral ini.

Dr.F M Judayana dr SpPK(K), sebagai ko-promotor pertama, yang dengan penuh perhatian , kesabaran , memberikan dorongan semangat, bimbingan dan meluangkan waktu untuk konsultasi disela-sela kesibukan beliau yang sangat padat.

Dr. Cita Rosita SP dr. SpKK(K) sebagai ko-promotor kedua yang secara tulus telah memberikan bimbingan dengan penuh arif dan penuh kesabaran .Selain membimbing , beliau juga sering memberikan pertanyaan yang membuat saya berpikir untuk melihat perpektif yang berbeda untuk penelitian ini, sehingga memacu saya untuk terus belajar.

Prof. Dr. Fasich ,Apt , selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Prof. Dr.Hj Sri Hajati ,SH,MS , Prof Dr Suhariningsih. Ir., selaku Wakil Direktur Bidang Akademik, dan Prof. Dr.

H.R Eddy Rahardjo, dr , SpAn.KIC, selaku mantan Asisten Direktur Bidang Akademik, beserta seluruh pimpinan dan staf Sekretariat Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas kesempatan ,bantuan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk menjadi mahasiswa Program Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Prof. Dr. H Teddy Ontoseno, dr. SpA(K) ,SpJP FIHA, selaku Ketua Prgram Studi Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasajana Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Harjanto JM. dr.,AIFM, selaku mantan Ketua Program Studi Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas semangat yang terus menerus diberikan untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Agung Pranoto. dr,. MKes., SpPD. K-EMD.FINASIM dan Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., SpP(K), selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur RSUD Dr. Soetomo, Dodo Anondo, dr. MPH, dan Dr. Slamet Riyadi Yuwono. dr., DTMH, MARS., selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo yang telah memberi kesempatan dan ijin kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo , Iskandar Zulkarnain, dr., SpKK (K), Prof Hari Sukanto , dr SpKK (K) dan Prof Jusuf Barakbah, dr., SpKK (K) , selaku mantan-mantan Ketua Departemen /SMF Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr.Soetomo yang telah memberi semangat dan dukungan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Para staf Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin Fakultas Kedokteran Unair/ RSUD Dr Soetomo, Prof. Dr. Saut Sahat Pohan, dr.,SpKK (K), Prof. Sunarko Martodihardjo, dr.SpKK (K), Dr. Hans



Lumintang , dr. Sp KK (K), Sunarso Suyoso, dr. SpKK (K), Marsudi Hutomo, dr. SpKK(K), Dwi Murtiastutik, dr. Sp KK(K), Evy Ervianti, dr. Sp KK (K), Sawitri, dr. SpKK(K), Diah Mira Indramaya, dr. SpKK, Rahmadewi, dr. SpKK , Trisniartami Setyaningrum , dr SpKK, Aif Nurul H, dr. SpKK , Linda Astari , dr. SpKK, Damayanti, dr. SpKK, serta seluruh PPDS yang telah mendukung dan membantu saya untuk mengikuti pendidikan Doktor pada program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dr. Sunarjo, dr, MS., Msc, dan Dr Natalina Ir MS , yang telah memberl bimbingan yang sangat berharga dalam menentukan metode penelitian dan analisis data hingga penyelesaian penulisan desertasi ini.

Semua anggota tim penguji ujian kualifikasi, ujian proposal kelayakan dan ujian tertutup, Prof. Dr. Indropo Agusni, dr. SpKK (K), Dr. FM, Judayana, dr. SpPK (K), Dr Cita Rosita SP, dr. SpKK(K), Prof. Dr . Saut Sahat Pohan, dr. SpKK (K), Prof, Hari Sukanto , dr. SpKK (K), Prof. Dr. Harjono KS, dr. SpKK (K), Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh, Dr I Ketut Suidiana drs MS, Dr. Sunarjo, dr, MS., MSc, Prof. Dr. Endang Joewarini, dr. SpPA (K), Prof. Purnomo Suryo Hudoyo dr, Siti Pariani, dr., MS. M.Sc. PhD yang telah memberi wawasan dan pengetahuannya yang saya rasakan sangat bermanfaat dalam penyusunan naskah desertasi ini.

Para dosen yang saya hormati dan muliakan, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr. MS, Prof Dr. Zainudin, Apt, Prof. Dr. Juliati Hood Assegaf, dr. SpPA (K) FIAC, Prof. Dr Lasiyo, MA, MM, Prof. Dr. Laurentius Dyson P, Drs. MA, Dr Widodo JP, dr. MPH. DipH, Dr. Florentina Sustini, dr. MS, Prof. Soetjipto dr. MS, Phd, Prof. Dr. Sc Med Hartmut Kuehn dan semua staf pengajar pada program Doktor Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat dalam penyusunan naskah desertasi dan pengembangan ilmu saya di kemudian hari.

Kepada teknisi laboratorium Instalasi Rawat Jalan I Kesehatan Kulit dan Kelamin, Prijono dan Ririn. Juga bapak Eko yang membantu pemrosesan jaringan pada Lab/SMF Patologi Anatomi FK Unair/ RSUD Dr

Soetomo , dan ibu Leni yang membantu percepatan imunohistokimia dari Lab Gramik FK Unair.

Jajaran direksi dan staf *Surabaya Skin Centre* yang telah banyak membantu selama penyusunan dan penulisan disertasi, juga kepada saudara Syafiudin yang banyak membantu dalam proses penyuntingan naskah disertasi.

Seluruh guru dan dosen saya, sejak Taman Kanak Kanak sampai pendidikan spesialis Kulit & Kelamin , yang tidak bisa. saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bekal ilmu dan wawasan pengetahuan secara ikhlas.

Seluruh rekan mahasiswa dan mahasiswi Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga, angkatan 2007, yang telah sama sama berjuang, bahu membahu, dan selalu membantu dengan senang hati untuk selesainya pendidikan ini.

Ucapan rasa terimakasih yang penuh rasa haru dan tulus juga kami ucapkan kepada semua responden penelitian saya atas kerelaan dan kesediannya untuk berpartisipasi sebagai sampel penelitian ini.

Akhirnya pada kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang serta terimakasih saya yang tak mungkin terbalaskan, dari lubuk hati yang paling dalam kepada :

Ayahanda saya tercinta Kolonel Laut (Purn) H M Syarief dr. (Alm), dan ibunda Hj Sujasmi atas segala bimbingan dan kasih sayang yang diberikan kepada saya. Rasa hormat juga saya sampaikan kepada kedua mertua saya H Abdurrachman (Alm) dan Hj Sudarmi yang selalu mendoakan saya untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada istri saya tercinta Ummaida Bsc, yang selalu memberi semangat dan anak anak saya Ardhiyah Iswanda Putri S Ked dan Arisyah Agita S Ked atas pengertiannya, dukungan dan pengorbanan selama saya menjalani pendidikan ini sampai selesai.

Juga kepada kedua adik saya Ir Riva Aprilia Listiana dan M Yanizar Listiabudi (Alm), yang selalu memberikan inspirasi kepada saya.

Rasa terimakasih saya juga ditujukan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu , yang telah memberikan bantuan dan motivasi hingga disertasi ini dapat diselesaikan. Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya, dan terhadap pengembangan ilmu pengetahuan pada khususnya ilmu kedokteran. Semoga Allah SWT melimpahkan taufik an hidayahnya kepada semua pihak yang telah membantu perjalanan panjang yang melelahkan sampai selesainya penulisan disertasi ini Aamiin Ya Rabbil Alamin.



## RINGKASAN

### **PERBANDINGAN EKSPRESI TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/50, NF- $\kappa$ B p65 dan TNF- $\alpha$ PADA MAKROFAG PENDERITA ERITEMA NODUSUM LEPROSUM DENGAN KUSTA MULTIBASILER SEBAGAI TANDA AKTIVITAS KEKEBALAN ALAMIAH**

Penyakit kusta adalah penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh bakteri yang tumbuh lambat yakni *Mycobacterium leprae* (*M leprae*). Gejala klinisnya sangat bervariasi, dan Badan Kesehatan Dunia (WHO) secara klinis membagi kusta menjadi dua kelompok : Pausi Basiler (PB) yaitu kusta dengan bakteri yang sedikit dan Multi Basiler (MB) yaitu kusta dengan jumlah bakteri yang banyak. Komplikasi pada penyakit kusta yang terjadi disebut sebagai reaksi, yang dibagi menjadi reaksi tipe 1 dan reaksi tipe 2 yang lazim disebut sebagai Eritema Nodusum Leprosum (ENL). ENL yang merupakan jenis reaksi tipe 2 ini khusus terjadi pada penderita kusta tipe MB yang banyak dijumpai di Indonesia.

Eritema Nodusum Leprosum disebut oleh WHO sebagai keadaan medis yang rumit dan memerlukan seorang klinisi yang berpengalaman untuk mengatasinya, hal ini disebabkan oleh penyebab ENL yang masih belum diketahui dengan pasti sampai saat ini. Wemambu pada tahun 1969, memperkenalkan teori bahwa ENL adalah suatu penyakit yang disebabkan suatu hipersensitifitas tipe 3 (*Arthus –like phenomena*) , berdasar gejala histopatologis adanya sel radang neutrophil yang banyak,tetapi teori ini sulit untuk dibuktikan. Hasil penelitian yang lain menyebutkan bahwa pada ENL terjadi peningkatan sitokin TNF- $\alpha$  pada sirkulasi darah, dan pada kulit, dimana terjadinya peningkatan sitokin ini tidak dapat dijelaskan dengan teori kompleks imun. Peningkatan TNF- $\alpha$  pada penelitian ini dideduksikan berasal dari aktivasi kekebalan alamiah yang terjadi dalam episode akut ENL.

Pada penelitian ini aktivasi kekebalan alamiah dilihat dari ekspresi TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/p50, NF- $\kappa$ B p 65 dan TNF- $\alpha$  pada sel makrofag dermis dengan pemeriksaan imunohistokimia. TLR2/1 merupakan reseptor trans membrane tipe 1 yang merupakan bagian dari sistem TLR (*Toll-like Receptor*) yang merupakan reseptor untuk kekebalan alamiah. Bertindak sebagai ligan adalah bagian dari membran bagian dalam kuman *M leprae*, yang disebut sebagai *triacylated lipoprotein (TLP)* yang susunan asam aminonya 47 % homolog dengan *Mycobacterium tuberculosis*. NF- $\kappa$ B (*Nuclear factor-kappa B*) adalah faktor transkripsi yang akan aktif karena berbagai macam rangsangan, salah satunya adalah rangsangan TLR untuk menghasilkan berbagai macam sitokin, antara lain TNF- $\alpha$ . Dari lima jenis NF- $\kappa$ B maka p105/p50 dan p65 merupakan jenis yang paling sering ditemui pada sel makrofag.

Pada penelitian ini digunakan metode potong lintang (*cross sectional*) yang digunakan membandingkan ekspresi TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65 dan TNF- $\alpha$  pada sel makrofag dermis penderita kusta tipe MB yang menderita ENL. Sebagai kelompok pembanding adalah penderita kusta tipe MB yang tidak menderita ENL. Pada masing masing kelompok didapatkan, berdasar rumus besar sampel sejumlah 21 penderita kusta yang sesuai dengan kriteria inklusi.

Pada hasil penelitian, dengan menggunakan analisa statistik *Mann-Whitne U*, ternyata didapatkan perbedaan yang sangat signifikan dari ekspresi TLR2/1 ( $p = 0,00$ ), NF- $\kappa$ B p 105/p50 ( $p = 0,00$ ), NF- $\kappa$ B p65 ( $p = 0,00$ ) dan TNF- $\alpha$  ( $p = 0,00$ ) pada makrofag kelompok ENL dibandingkan dengan kelompok pembanding yang berasal dari penderita kusta MB yang tidak menderita ENL, dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.

Sebagai kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan peran besar dari kekebalan alamiah sebagai faktor yang penting dalam terjadinya peradangan akut dalam ENL. Sebagai saran dalam penelitian ini adalah untuk melakukan penelitian yang bersifat prospektif, dengan mengikuti penderita kusta MB yang belum mengalami reaksi, diperiksa ke empat

variabel diatas , juga diperiksa pada saat terjadi reaksi ENL dan setelah reaksi ENL, yang tentunya akan memerlukan waktu yang panjang.



## SUMMARY

### **COMPARISON EXPRESSION OF TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/p50, NF- $\kappa$ B p65 AND TNF- $\alpha$ IN MACROPHAGES ERITHEMA NODUSUM LEPROSUM AND MULTIBACILLARY LEPROSY PATIENT AS A MARKERS OF INNATE IMMUNITY ACTIVITY**

Leprosy is infectious disease caused by a very slow growing organism, *Mycobacterium leprae* (*M leprae*), which by itself is virtually non-toxic. It is a spectral disease, in which the clinical manifestation are heterogenous, but World Health Organization (WHO) classify leprosy in two pole, the Pausy-Bacillary (PB) and Multi-Bacillary (MB) leprosy . The complication of leprosy included type 1 reaction and tipe 2 reaction, as known as Erythema nodosum leprosum (ENL). Reaction are acute inflammatory often presenting as medical emergency during the course of treated and untreated leprosy disease.

Erythema nodusum leprosum (ENL) is one of the complication in Multibacillary (MB) leprosy. The cause , mechanism, and treatment of ENL remain highly problematic . Based primarily on histological evidence, Wemambu and colleagues proposed that ENL represent an Arthus-like phenomenon mediated by immune complexes, the problem is demonstration of immune complexes within clinical lesion has been difficult and problematic, however, the immune complex theory of ENL is thus neither proved nor disproved. Increases level for this cytokines also been observed in biopsies of skin lesion, indicating suspect of natural immune activation is occurring locally. Detailed mechanism of TNF- $\alpha$  increased during ENL is still unclear and no studies have shown to obtain the expression of TNF- $\alpha$ , especially in macrophages, the primary host cell for *M leprae* in dermis layer.

The objective of this study is to compare the expression of TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65, TNF- $\alpha$  are significant different in ENL patient than in MB patient without ENL. due to activated of natural immunity .

TLR2/1 is type 1 trans membrane protein, member of TLR (Tool-like receptor). The ligand of TLR2/1 as heterodimer receptor in innate immunity is triacylated lipoprotein (TLP) which shares 47% amino acid sequence identity with lipoprotein of *Mycobacterium tuberculosis*.

NF- $\kappa$ B is a family of dimeric transcription factors that can be activated by a number of stimuli (including TLRs) to produced various of cytokine, including TNF- $\alpha$ . It was first describes as a B cell nuclear factor that bound a site in the immunoglobulin  $\kappa$  enhancer in DNA. From five member of NF- $\kappa$ B family, NF- $\kappa$ B p105/p50 and NF- $\kappa$ B p65 are ubiquitously expressed, and the p50/p65 heterodimer constitute the most common inducible NF- $\kappa$ B binding activity.

The design is a cross sectional study has been performed using 21 ENL patient and 21 patient MB leprosy patient without ENL in Out Patient Clinic Dr Soetomo Hospital, on February 2010 until December 2010. For all group were imunohistochemical staining method to determine the expression in dermis macrophages cell using specific monoclonal antibody for TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65 and TNF- $\alpha$ . Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test.

The result showed very significant different expression of TLR2/1 ( $p = 0,00$ ) , NF- $\kappa$ Bp105/p50 ( $p = 0.00$ ) , NF- $\kappa$ Bp65 ( $p = 0,00$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p = 0,00$ ) in dermis macrophages between ENL group and MB leprosy without ENL group.

The conclusion of this study is the innate immunity were activated during ENL reaction, as shown by strong higher expression in TLR 2/1, NF- $\kappa$ B p105/p50, NF- $\kappa$ B p65 and this is caused of the increased of TNF- $\alpha$  expression.



## ABSTRACT

### COMPARISON EXPRESSION OF TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/p50, NF- $\kappa$ B p65 AND TNF- $\alpha$ IN MACROPHAGES ERITHEMA NODOSUM LEPROSUM WITH MULTIBACILLARY LEPROSY PATIENT AS A MARKERS OF INNATE IMMUNITY ACTIVITY

**Background :** Erythema nodosum leprosum (ENL) is one of the complication in Multibacillary ( MB) leprosy. The cause , mechanism, and treatment of ENL remain highly problematic. The studies have identified possible evidence involvement of innate immune system.

**Objective :** To compare the expression of TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65, TNF- $\alpha$  are significant different in ENL patient than in MB patient without ENL as marker of involvement of innate immune system.

**Material & Method :** A cross sectional study design has been performed using 21 ENL and 21 MB leprosy patient without ENL in Out Patient Clinic Dr Soetomo Hospital, on February 2010 until December 2010. For all group were immunohistochemical staining method to determine the expression in dermis macrophages cell using specific monoclonal antibody for TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65 and TNF- $\alpha$ . Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test.

**Result :** The finding confirmed a very significant different expression of TLR2/1, NF- $\kappa$ Bp105/p50, NF- $\kappa$ Bp65 and TNF- $\alpha$  in dermis macrophages between ENL group and MB leprosy without ENL group.

**Conclusion :** The innate immunity were activated during ENL reaction, as shown by strong higher expression in TLR 2/1, NF- $\kappa$ B p105/p50, NF- $\kappa$ B p65 .

**Key word :** ENL, MB Leprosy, innate immunity

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Dalam .....	i
Prasyarat Gelar .....	ii
Lembar persetujuan .....	iii
Ucapan Terimakasih .....	v
Ringkasan .....	x
<i>Summary</i> .....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xv
DAFTAR ISI .....	xvi
DAFTAR TABEL .....	xx
DAFTAR GAMBAR .....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xxii
DAFTAR SINGKATAN .....	xxiii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian dan Manfaat Penelitian .....	9
1.3.1 Tujuan Umum .....	9
1.3.2 Tujuan Khusus.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	10
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	10
1.4.2 Manfaat Praktis.....	10
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	11
2.2 Epidemiologi.....	13
2.3 Etiologi.....	15
2.4 Pengaruh Genetik Penyakit Kusta.....	17
2.5 Reaksi Kusta .....	19
2.6 Imunologi Kusta.....	22

2.6.1	Imunologi ENL .....	24
2.6.2	Gambaran Klinis ENL .....	27
2.6.3	Histopatologis kusta dan ENL.....	29
2.6.4	Struktur dinding sel kuman <i>M leprae</i> .....	31
2.6.5	<i>Toll-Like Receptor</i> .....	33
2.6.6	Makrofag.....	36
2.6.7	<i>Nuclear Factor –Kapha Beta (NF-κB)</i> .....	38
2.6.8	<i>Tumor Necrosis Factor (TNF) –α</i> .....	42
BAB 3.	KERANGKA KONSEPTUAL & HIPOTESIS .....	45
3.1	Kerangka Konseptual .....	45
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual.....	46
3.3.	Hipotesis Penelitian .....	48
BAB 4.	MATERI & METODE PENELITIAN .....	49
4.1	Rancangan Penelitian .....	49
4.2	Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	50
4.2.1.	Populasi Penelitian .....	50
4.2.2	Sampel Penelitian.....	50
4.2.3	Kriteria Penerimaan Sampel.....	51
4.2.4	Kriteria Penolakan Sampel .....	51
4.2.5	Besar Sampel .....	51
4.2.6	Cara Pengambilan Sampel.....	52
4.3	Variabel Penelitian.....	52
4.4.	Difinisi Operasional Variabel.....	53
4.4.1	Diagnosis Kusta.....	53
4.4.2	Diagnosis ENL .....	53
4.4.3	<i>Toll-Like Receptor 2/1 (TLR 2/1)</i> .....	54
4.4.4	NF- κB p65 dan p105/p50.....	54
4.4.5	<i>Tumor Necrosis Factor – α</i> .....	54
4.5.	Instrumen Penelitian.....	54

4.6.	Bahan Penelitian dan Cara Pengumpulan Data .....	55
4.6.1	Monoklonal Antibodi terhadap TLR2/1 .....	55
4.6.2	Monoklonal Antibodi terhadap TNF- $\alpha$ .....	55
4.6.3	Monoklonal Antibodi terhadap NF- $\kappa$ B p65 .....	55
4.6.4	Monoklonal Antibodi terhadap NF- $\kappa$ B p105/p50 .....	56
4.7.	Lokasi Penelitian .....	56
4.8.	Jadwal Kegiatan .....	57
4.9.	Prosedur Penelitian , Pengambilan dan Pengumpulan Data .....	57
4.9.1.	Prosedur Penelitian .....	57
4.9.2	Pengambilan dan Pengumpulan Data .....	60
4.9.3	Pengolahan dan Analisa Data .....	61
4.10	Alur Penelitian .....	62
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>63</b>
5.1	Karakteristik Umum Sampel Penelitian.....	63
5.1.1	Umur dan Jenis Kelamin.....	63
5.1.2	Timbulnya ENL dengan Pengobatan MDT .....	64
5.1.3	Pemeriksaan Indek Bakteriologi .....	65
5.1.4	Derajat Keparahan ENL.....	66
5.2	Ekspresi Monoklonal .....	67
5.2.1	Ekspresi TLR2/1 .....	67
5.2.2	Ekspresi NF- $\kappa$ B p105/p50 .....	70
5.2.3	Ekspresi NF- $\kappa$ B p 65 .....	71
5.2.4	Ekspresi TNF- $\alpha$ .....	73
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>76</b>
6.1	Pembahasan Data Umum Penelitian.....	76
6.1.1	Umur dan Jenis Kelamin.....	76
6.1.2	Lama Pengobatan dengan MDT.....	77
6.1.3	Indek Bakteri.....	79
6.1.4	Derajat Keparahan ENL.....	80

6.2	Pembahasan Ekspresi Monoklonal .....	81
6.2.1	Ekspresi terhadap TLR 2/1 .....	81
6.2.2.	Ekspresi terhadap NF- $\kappa$ B p 105/p50 .....	86
6.2.3	Ekspresi terhadap NF- $\kappa$ B p 65 .....	90
6.2.4	Ekspresi terhadap TNF- $\alpha$ .....	92
6.3	Kontribusi Penelitian .....	98
6.3.1	Kontribusi Teoritis .....	98
6.3.2	Kontribusi Praktis .....	101
6.4	Keterbatasan Penelitian .....	102
<b>BAB 7</b>	<b>PENUTUP</b> .....	<b>104</b>
7.1	Simpulan .....	104
7.2	Saran .....	105
Daftar Pustaka	.....	107

## DAFTAR TABEL

Tabel	5.1	Distribusi umur dan jenis kelamin .....	64
Tabel	5.2	Ekspresi terhadap TLR 2/1 .....	69
Tabel	5.3	Ekspresi terhadap NF- $\kappa$ B p 105/p50 .....	71
Tabel	5.4	Ekspresi terhadapNF- $\kappa$ B p 65 .....	73
Tabel	5.5	Ekspresi terhadap TNF- $\alpha$ .....	75



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Dua model pengaruh genetika pada <i>M leprae</i> .....	19
Gambar 2.2	Histo PA lesi kulit ENL pewarnaan HE .....	30
Gambar 2.3	Model skematik dinding sel <i>M leprae</i> .....	33
Gambar 5.1	Serangan ENL menurut lamanya MDT.....	65
Gambar 5.2	Sebaran penderita ENL menurut Indek Bakteri .....	65
Gambar 5.3	Penderita MB non ENL dengan Indek Bakteri .....	66
Gambar 5.4	Derajat keparahan ENL .....	67
Gambar 5.5	Gambaran imunohistokimia terhadap TLR2/1 dengan pembesaran 400 x.....	68
Gambar 5.6	Pembesaran 400 x kelompok MB non ENL yang tidak mengekspresikan TLR2/1 pada permukaannya .....	68
Gambar 5.7	Pembesaran 400 x, ekspresi monoklonal antibodi terhadap NF- $\kappa$ B p105/p50.....	70
Gambar 5.8	Pembesaran 400 x gambaran makrofag mengekspresikan NF- $\kappa$ B p 65 .....	72
Gambar 5.9	Penderita yang sama ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- $\alpha$ , pembesaran 400 x.....	74
Gambar 5.10	Ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF pada kelompok MB yang tidak mengalami ENL , pembesaran 400 x .....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Pemilihan Penderita .....	117
Lampiran 2	Informasi Subyek Penelitian dan Formulir Pernyataan Persetujuan ( <i>Informed Consent</i> ) .....	118
Lampiran 3	Data Operasional dan Rincian Diagnosa .....	121
Lampiran 4	Formulir Riwayat ENL .....	122
Lampiran 5	Tingkat Keparahan ( <i>Grading ENL</i> ) .....	123
Lampiran 6	Hasil Pemeriksaan Laboratorium .....	124
Lampiran 7	Rincian Hasil Ekspresi .....	125
Lampiran 8	Prosedur Pemrosesan Jaringan .....	126
Lampiran 9	Prosedur Imunohistokimia (Metode Indirek) .....	128
Lampiran 10	Pengambilan Sediaan <i>Skin Smear</i> .....	129
Lampiran 11	Metode Pewarnaan <i>Ziehl Nielsen</i> .....	131
Lampiran 12	Hasil pemeriksaan .....	132
Lampiran 13	Hasil Uji Statistik (SPSS) .....	142
Lampiran 14	<i>Data Sheet</i> antibody monoklonal .....	143



## DAFTAR SINGKATAN

BB	: Kusta tipe Mid Borderline (klasifikasi Ridley- Jopling)
BT	: Kusta tipe Borderline Tuberculoid (klasifikasi Ridley-Jopling)
BTA	: Bakteri Tahan Asam
BL	: Kusta tipe Borderline Lepromatous
CD 4	: <i>Cluster Differentiation 4 T Lymphocyte</i>
CD 8	: <i>Cluster Differentiation 8 T Lymphocyte</i>
ENL	: Eritema Nodusum Leprosum
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN $\gamma$	: <i>Interferon - <math>\gamma</math></i>
IL	: Interleukin
IKB	: <i>Inhibitor Kappa B</i>
IkkB	: <i>Inhibitor NF-<math>\kappa</math>B Kinase B</i>
LAM	: <i>Lipo Arabino Manan</i>
LM	: <i>Lipo Manan</i>
LL	: Kusta tipe Lepromatous (klasifikasi Ridley-Jopling)
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MB	: Multi Basiler.
MDT	: <i>Multi Drug Treatment</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
m-RNA	: <i>messenger Ribo Nucleic Acid</i>
NAPC	: <i>New Antigen Presenting Cells</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NLS	: <i>Nuclear Localization Sequence</i>
NRAMP	: <i>Natural Resistance Associated Macrophage Protein</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PIM	: <i>Phosphatidyl-myo-Inositol Mannoside</i>
PMN	: <i>Polymorpho Nuclear</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
PB	: Pausi Basiler
PDIM	: <i>Phthiocerol Di Mycocerosate</i>

PGL-1	: <i>Phenolic Glicolipid-1</i>
RFT	: <i>Release From Treatment</i>
TAP	: <i>Transporter Associated with Antigen Processing</i>
TCR	: <i>T Cell Receptor</i>
Th1	: <i>T helper 1 Lymphocytes</i>
Th2	: <i>T helper 2 Lymphocytes</i>
TLP	: <i>Triacylated Lipoprotein</i>
TLR2/1	: <i>Toll-like Receptor 2/1</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor – <math>\alpha</math></i>
TT	: <i>Kusta tipe T (klasifikasi Rydley-Jopling)</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

