

DISERTASI

**HUBUNGAN DISREGULASI IMUNITAS (TH1, TH2, TREG, TH17)
DAN STATUS KESEHATAN KOMUNITAS
DENGAN KEJADIAN KUSTA PADA ANAK DAN IBU
DI DAERAH ENDEMIS KUSTA TUBAN**



FLORA RAMONA SIGIT PRAKOESWA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

HUBUNGAN DISREGULASI IMUNITAS (TH1, TH2, TREG, TH17) DAN STATUS KESEHATAN KOMUNITAS DENGAN KEJADIAN KUSTA PADA ANAK DAN IBU DI DAERAH ENDEMIS KUSTA TUBAN

FLORA RAMONA SIGIT PRAKOWESWA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**HUBUNGAN DISREGULASI IMUNITAS (TH1, TH2, TREG, TH17)
DAN STATUS KESEHATAN KOMUNITAS
DENGAN KEJADIAN KUSTA PADA ANAK DAN IBU
DI DAERAH ENDEMIS KUSTA TUBAN**

DISERTASI

**Untuk Memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia
Ujian Akhir Tahap I (Tertutup)**

Oleh:

**FLORA RAMONA SIGIT PRAKOESWA
011817017313**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**HUBUNGAN DISREGULASI IMUNITAS (TH1, TH2, TREG, TH17)
DAN STATUS KESEHATAN KOMUNITAS
DENGAN KEJADIAN KUSTA PADA ANAK DAN IBU
DI DAERAH ENDEMIS KUSTA TUBAN**

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 1 MARET 2021

Oleh:

Promotor



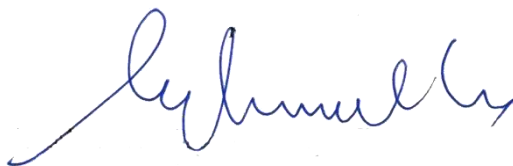
Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK (K)., FINDV, FAADV
NIP .19670804 199703 2 002

Kopromotor I



Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19630423 198901 1 003

Kopromotor II



Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK (K), FINDV, FAADV
NIP. 19610722 198703 1 006

Usulan Riset untuk Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan
dinilai oleh panitia penguji pada tanggal 26 Maret 2021

Panitia penguji :

Ketua : 1. Dr. Dominicus Husada, dr., DTM&H., MCTM (TP)., Sp.A (K)

Anggota : 2. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa. dr., Sp.KK (K), FINSADV, FAADV
3. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A (K)
4. Prof. Dr. Hardyanto Soebono, dr., Sp.KK(K), FINSADV, FAADV
5. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK (K), FINSADV, FAADV
6. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes
7. Dr. Santi Martini dr., M.Kes
8. Dr. Budi Prasetyo, dr., Sp.OG (K)

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillaahirrahmaanirrahiim...

Puji syukur kepada Allah SWT, penulis dapat menjalani proses pendidikan, penelitian, dan penyusunan disertasi yang berjudul Hubungan Disregulasi Imunitas (Th1, Th2, Treg, Th17) dan Status Kesehatan Komunitas dengan Kejadian Kusta pada Anak dan Ibu di Daerah Endemis Kusta Tuban. Terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Para ibu dan anak beserta keluarga yang telah terlibat dalam penelitian ini. Penelitian ini tidak akan bisa diselesaikan tanpa adanya kesediaan mereka untuk bekerjasama.
2. Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur dr. Herlin Ferliana M.Kes beserta para staf, khususnya Soemarsono, S.K.M., selaku petugas kusta, untuk sambutan baik dan keterbukaan dalam menerima usulan serta dukungan kegiatan.
3. Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Tuban dr. Bambang Priyo Utomo beserta para staf, khususnya Agus Waskitho, S.T., dan Achmad Syaifullah, S.Kep., Ns, yang telah banyak berkontribusi dalam penelitian ini.
4. Promotor penulis, Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK (K), FINSADV, FAADV yang terus-menerus membimbing dan menyemangati penulis untuk berjuang dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan S3.
5. Ko Promotor I penulis, Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A (K) yang tanpa henti memberikan arahan dan bimbingan yang bermanfaat bagi kemajuan cara berpikir ilmiah penulis.

6. Ko Promotor II penulis, Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK (K), FINS DV, FAADV yang telah memberikan bimbingan, saran, dan motivasi kepada penulis.
7. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak., beserta jajaran rektorat atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis.
8. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K), beserta jajaran dekanat, atas peluang dan sarana prasarana yang diberikan kepada penulis.
9. Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS (K), beserta jajaran direksi, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
10. Departemen Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, khususnya Prof. Dr. Jusak Nugraha dr., MS., Sp. PK(K) juga dr. Munawaroh Fitriah, Sp. PK, yang telah memberikan dukungan untuk penulis selama melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
11. Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp. OG (K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan S3.
12. Tim penguji, yaitu Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa. dr. Sp. KK (K), FINS DV, FAADV, Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp. A (K), Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp. KK (K), FINS DV, FAADV, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M. Kes, Dr. Dominicus Husada, dr., DTM&H., MCTM (TP)., Sp. A (K),

Dr. Santi Martini dr., M.Kes, Dr. Budi Prasetyo, dr., Sp.OG (K), dan Prof. Dr. Hardyanto Soebono, dr. Sp.KK (K), FINS DV, FAADV, atas kesediannya meluangkan waktu untuk membaca dan mengoreksi naskah disertasi, menguji, memberikan bimbingan, asupan, arahan guna menyempurnakan pendidikan dan penelitian ini, yang sampai kapanpun juga akan selalu menjadi guru serta panutan bagi penulis. Semoga ilmu yang diperoleh dari para guru ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu penulis di kemudian hari.

13. Rektor Universitas Muhammadiyah Surakarta Prof. Dr. Sofyan Anif, M.Si beserta jajaran rektorat, yang telah memberikan izin dan dukungan moril kepada penulis.
14. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta Prof. Dr. E. M. Sutrisna dr., M.Kes, Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dr. Ratih Pramuningtyas, Sp.KK, dan Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dr. Erika Diana Risanti, M.Sc, yang telah mendukung penulis.
15. Direktur RS PKU Muhammadiyah Surakarta dr. Mardiatmo, Sp.Rad dan Wakil Direktur Pelayanan Medis dan Penunjang Medis dr. Arief Budiman, M.Si.Med, Sp.B, yang telah mendukung penulis.
16. Semua staf pengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat.
17. Dr. Reni I'tishom, S.Pi., M.Si, Adhdriyani, SE, Fitriya Diah Isnaini, A.Md, Paramita Kurnia Sari, A.Md, dan Sobkhi Mafakhir, S.Kom, yang telah

memberikan *support* dan membantu kelancaran administrasi selama pendidikan.

18. Seluruh rekan Angkatan 2018 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, terutama dr. Romaniyanto, Sp.OT (K), dr. Radityastuti, Sp.KK, FINS DV, dr. Winawati Eka Putri, Sp.DV, dr. Sholahuddin Rhatomy, Sp.OT (K), dr. Tito Sumarwoto, M.Kes. Sp.OT(K), dan dr. R. Andhi Prijosedjati, Sp.OT (K), para sahabat seperjuangan yang saling memotivasi.
19. *My dearest soul sisters*, dr. Ratih Pramuningtyas Sp.KK, dr. Iin Novita Nurhidayati Mahmuda, Sp.PD, dan dr. Nanda Nurkusumasari, Sp.JP, FIHA yang senantiasa menyemangati penulis.
20. Ayahanda tercinta (Alm.) Ir. Bambang Sigit Pamekas Prakoeswa, ayah yang demokratis, *role model* terbaik bagi penulis, dan selalu menjadi sumber inspirasi serta motivasi penulis melalui nasihat-nasihat, optimisme, serta cinta kasihnya, yang mendidik penulis untuk jangan berhenti berharap selama masih bisa bernafas. *I am everything I am because you loved me.*
21. Ibunda tercinta, Prof. Dr. Ir. Sri Arijanti Marnomo Prakoeswa, MM, yang telah mengandung, melahirkan, mengasuh, mendidik, mengasihi, memberi nasihat, dan senantiasa mendoakan penulis hingga saat ini.
22. Saudara-saudari penulis yaitu Ir. Beta Roosyanto Sigit Prakoeswa, Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK (K), FINS DV, FAADV, dan Ir. Don Rozano Sigit Prakoeswa, MM atas doa, semangat, dan dukungannya kepada penulis selama ini. Terima kasih karena telah saling menemani, memotivasi, dan saling menyayangi dalam perjuangan mengarungi samudera kehidupan.

23. Suami penulis, dr. Romaniyanto, Sp.OT (K) yang telah men-*support* penulis untuk melanjutkan studi S3. Terima kasih banyak atas kesabarannya dan ketulusannya untuk mencintaiku tanpa tapi.
24. Kedua buah hati penulis, permata hatiku Daffa Adelino Nareswara dan mutiara hatiku Dimitria Nareswari, yang menjadi salah satu motivasi penulis untuk berusaha menyelesaikan pendidikan S3 dan sudah menemani penulis untuk “melukis senja” di penghujung 2020 sampai dengan awal tahun 2021.
25. Para anggota tim penelitian yang sudah bekerja sama dengan baik dengan penulis sejak awal penelitian hingga saat ini, mas Iswahyudi, Alfahd, dan Adit; serta mbak Endang, Eri, Aini, Dewi, Erlita, Mailina, Faradiba, Ghina, dan Astrid
26. Akhir kata, penulis mendoakan semoga Allah SWT melimpahkan keberkahan dan membalas kebaikan semua pihak yang terlibat dan turut berjasa dalam penyelesaian disertasi ini.

Penulis juga mohon maaf kepada semua pihak, apabila selama menempuh pendidikan dan penelitian S3 ini, sekiranya ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga penulis dapat memperbaiki diri untuk menjadi orang yang lebih baik di kemudian hari. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat, karena sebaik-baiknya manusia adalah manusia yang bermanfaat bagi orang lain. Aamiin yaa Rabbal ‘Aalamiin.

Surabaya, 26 Maret 2021

Penulis

RINGKASAN

Hubungan Disregulasi Imunitas (Th1, Th2, Treg, Th17) dan Status Kesehatan Komunitas dengan Kejadian Kusta pada Anak dan Ibu di Daerah Endemis Kusta Tuban

Kusta merupakan suatu infeksi granulomatosa kronis yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium leprae*. Berdasarkan *weekly epidemiological report* pada tanggal 4 September 2020, di seluruh dunia, terdapat 177.175 pasien kusta. Pada tahun 2000, Indonesia memasuki era eliminasi kusta, namun kasus baru masih terus ada dan relatif stabil. Adanya kasus baru yang relatif stabil di daerah endemis diduga disebabkan oleh kegagalan pemutusan rantai transmisi *M. leprae*. Ketidakjelasan faktor yang berpengaruh pada pemutusan rantai transmisi *M. leprae* berujung kesulitan dalam perancangan program penanggulangannya. Kejelasan bahwa status imunitas dipengaruhi oleh status kesehatan komunitas dan disregulasi imunitas berpengaruh pada kejadian transmisi *M. leprae* akan memberikan akibat positif pada penemuan baru dan bermanfaat dalam meningkatkan program kesehatan promotif serta preventif. Penelitian ini bertujuan untuk: 1) mengetahui hubungan antara disregulasi imunitas (Th1, Th2, Treg, Th17) dengan kusta pada anak, kusta pada ibu, dan nonkusta di daerah endemis kusta 2) mengetahui hubungan antara status kesehatan komunitas (faktor lingkungan, faktor sosioekonomi, faktor pelayanan kesehatan, dan faktor kesehatan individu) dengan endemisitas kusta, kusta pada ibu, kusta pada anak, non kusta, status imunitas ibu, dan status imunitas anak di daerah endemis kusta.

Penelitian dilaksanakan di Kabupaten Tuban yang masih merupakan salah satu daerah endemis kusta di Indonesia. Dalam lima tahun terakhir masih

ditemukan kasus kusta baru di Kabupaten Tuban. Pada tahun 2019, ditemukan kasus baru sebanyak 159 orang (Dinkes Provinsi Jawa Timur 2019).

Peneliti melakukan studi eksplorasi dengan menggunakan desain potong lintang. Penelitian ini memiliki kelebihan sebagai penelitian satu-satunya yang mengulas disregulasi imunitas dengan kejadian kusta pada ibu dan anak di sebuah populasi daerah endemis kusta yang berbasis penelitian. Penelitian ini berimplikasi pada rencana program eradikasi dan eliminasi kusta di area endemis kusta, terutama di Indonesia dan sebagai *pioneer* penelitian disregulasi imunitas dengan rasio imunitas di daerah endemis kusta yang berfokus pada kelompok ibu dan anak yang dapat dijadikan landasan untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuisioner dan pengukuran langsung. Pada penelitian ini diambil data subyek penelitian sebanyak 106 orang ibu dan anak yang kemudian dikelompokkan menjadi lima kelompok (kelompok A: anak kusta dan ibu sehat di daerah endemis kusta; kelompok B: anak sehat dan ibu kusta di daerah endemis kusta; kelompok C: anak kusta dan ibu kusta di daerah endemis kusta; kelompok D: anak sehat dan ibu sehat di daerah endemis kusta; serta kelompok E: anak sehat dan ibu sehat di daerah nonendemis kusta). Kelima kelompok tersebut dibandingkan di antara ibu dan anak untuk melihat hubungan di antara keduanya. Dari 106 ibu dan 106 anak, 41 ibu dan 41 anak di antaranya menjalani pengambilan darah untuk lebih lanjut dilakukan pemeriksaan profil darah, kimia darah, dan sitokin (Th1, Th2, Treg, Th17). Pada saat melakukan pengumpulan data subyek penelitian, didapatkan kesulitan untuk menemukan pasangan ibu kusta dan anak kusta, karena jumlahnya sedikit.

Distribusi rerata umur pada kelompok ibu bervariasi di setiap kelompoknya. Rerata umur dari keseluruhan 106 ibu adalah $41,3 \pm 7,94$ tahun. Distribusi rerata umur pada kelompok anak bervariasi di setiap kelompoknya. Rerata umur dari keseluruhan 106 anak adalah $13,2 \pm 4,64$. Umur yang lebih tua didapatkan pada anak kusta (kelompok A dan kelompok C) jika dibandingkan pada anak nonkusta (kelompok B, D, dan E). Distribusi jenis kelamin anak secara keseluruhan didominasi perempuan (51,89%) dibandingkan laki-laki (48,11%), namun pada pasien kusta didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (kelompok A dan kelompok C).

Analisis statistik menggunakan uji Anova, uji asosiasi Phi, uji asosiasi Cramer's V, uji asosiasi Eta, uji korelasi Spearman, dan uji korelasi Pearson. Hasil analisis dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa di daerah endemis kusta: kadar sitokin Treg ibu sehat lebih tinggi dibandingkan dengan kadar sitokin Treg ibu kusta, kadar sitokin Th17 anak sehat lebih tinggi dibandingkan dengan kadar sitokin Th17 anak kusta, terdapat korelasi terbalik antara kadar sitokin Th17 anak dan kadar sitokin Treg ibu, kadar sitokin Treg ibu sehat yang anaknya kusta berbanding terbalik dengan kadar sitokin Th17 anak sehat yang ibunya kusta, kadar sitokin Treg ibu kusta yang anaknya sehat berbanding terbalik dengan kadar sitokin Th17 anak kusta yang ibunya sehat, serta terdapat perbedaan rasio kadar sitokin Th1 / Th2 dan Th17 / Treg antara kelompok ibu kusta dan ibu sehat.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor lingkungan (sarana pembuangan sampah), faktor sosioekonomi (pendapatan keluarga dan pendidikan ayah), dan faktor kesehatan individu (status

gizi anak usia di atas 5 tahun, dan RBC anak usia di atas 13 tahun) dengan endemisitas kusta.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor lingkungan (sarana pembuangan sampah dan lantai rumah), faktor sosioekonomi (pendapatan keluarga, pendidikan ayah, dan pendidikan ibu), dan faktor kesehatan individu (HCT dan RBC) dengan kejadian kusta pada ibu.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor lingkungan (langit-langit rumah, kelembaban, dan lantai rumah), faktor sosioekonomi (pendapatan keluarga, pendidikan ayah, pendidikan ibu, dan pekerjaan ibu), dan faktor kesehatan individu (imunisasi BCG, status gizi anak usia di atas 5 tahun, dan Hb, PLT, Zn anak usia 8-12 tahun) dengan kejadian kusta pada anak.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor sosioekonomi (pendapatan keluarga) dengan ibu nonkusta.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor sosioekonomi (pendapatan keluarga) dengan anak non kusta.

Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor lingkungan (kelembaban), dengan status imunitas ibu di daerah endemis kusta. Didapatkan hubungan signifikan antara status kesehatan komunitas, dalam hal ini faktor lingkungan (sarana pembuangan air limbah / SPAL, sarana pembuangan sampah, dan intensitas pencahayaan obyektif), faktor sosioekonomi (pekerjaan ayah), dan faktor kesehatan individu (HCT dan albumin anak usia 8-12 tahun) dengan status imunitas anak di daerah endemis kusta.

Terdapat keterbatasan pada penelitian ini, yaitu belum menggunakan daerah kota atau kabupaten yang betul-betul nonendemis kusta, misalnya Surabaya. Subyek nonkusta yang termasuk dalam kelompok nonendemis kusta pada penelitian ini berasal dari desa-desa nonendemis kusta yang masih berada dalam wilayah kabupaten Tuban. Selain itu, untuk data ASI, perolehan data hanya bisa didapatkan pada kelompok subyek anak saja, sedangkan data kelompok subyek ibu tidak bisa didapatkan karena kesulitan mengumpulkan data di lapangan.

Saran-saran yang bisa dilakukan untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut: dapat dijadikan dasar untuk merancang program eliminasi kasus kusta di area endemis baik preventif, promotif, maupun kuratif berdasarkan data disregulasi imunitas yang terjadi pada penelitian ini, dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mencari batas usia rentan yang dikaitkan dengan perubahan kadar Treg dan Th17, melakukan penelitian longitudinal tentang Th1, Th2, Treg, Th17 pada ibu kusta dan anak kusta yang diikuti dalam kurun waktu tertentu, melakukan penelitian eksplorasi yang mengaitkan jenis kusta sub klinis, di mana tidak ditemukan kuman maupun gejala klinis dan tes PGL-1 positif, melakukan penelitian lanjutan yang dilengkapi dengan data aspek mikrobiologis (kuman), melanjutkan penelitian yang lebih fokus pada berbagai hal yang diduga dapat meningkatkan status imunitas, seperti pemberian edukasi pada keluarga tentang faktor-faktor yang dapat meningkatkan kadar mikrobiota, termasuk pola makan ibu dan anak untuk meningkatkan imunitas tubuh (dengan melakukan anamnesis makanan ibu-anak kusta dan ibu-anak sehat), serta intervensi berbagai variabel dalam faktor lingkungan yang terkait hal tersebut, merancang penelitian selanjutnya yang mengukur kadar mikrobiota ibu-anak kusta serta ibu-anak sehat, dan meneliti lebih

lanjut pengaruh imunisasi BCG pada angka kejadian anak kusta, untuk mengetahui efektivitas dari pemberian imunisasi BCG, dalam hal pada usia berapa anak-anak mendapatkan imunisasi BCG dan pada usia berapa terkena kusta.

SUMMARY

**Correlation of Immune Dysregulation (Th1, Th2, Treg, Th17) and
Community Health Status with Incidence of Leprosy in Children and Mother
in Leprosy Endemic Area Tuban**

Leprosy is a chronic granulomatous infection caused by *Mycobacterium leprae* infection. Based on the weekly epidemiological report on September 4, 2020, there are 177.175 leprosy patients across the world. In 2000, Indonesia entered the era of leprosy elimination, but new cases are still found and relatively stable. The relatively stable existence of new cases in endemic areas is thought to be caused by failure to break the transmission chain of *M. leprae*. The unclear factors that influence the elimination of the *M. leprae* transmission chain lead to difficulties in designing the prevention program. It is clear that immune dysregulation affects the incidence of *M. leprae* transmission and immunity status is influenced by community health status will have a positive effect on new findings and useful in improving promotive and preventive health programs. This study aims : 1) to know the relationship between immune dysregulation (Th1, Th2, Treg, Th17) with leprosy mothers, leprosy children, and healthy subjects in leprosy endemic areas 2) to know the relationship between community health status (environmental factors, socioeconomic factors, health service factors, and individual health factors) with endemicity of leprosy, leprosy mothers, leprosy children, healthy subjects, immunity status of mothers, and immunity status of children in endemic leprosy areas.

This research was conducted in Tuban Regency, one of the leprosy endemic areas in Indonesia. In the last five years, new cases of leprosy have been

found in Tuban Regency. New cases were found in 2019, as many as 159 people (East Java Provincial Health Office 2019).

This was an exploratory study with a cross-sectional design. This study plus point is being the first and only research that examines immunity dysregulation with the incidence of leprosy in mothers and children in a research-based population of leprosy endemic areas. This research has implications for the planned eradication and elimination program of leprosy in endemic areas, especially in Indonesia and as a pioneer of research on the dysregulation of immunity using the ratio of immunity in endemic areas that focuses on groups of mothers and children which can be used as a basis for further research. The research data were collected using questionnaires and direct measurements. In this study, data were taken from 106 mothers and children who were grouped into five groups (group A: leprosy children and healthy mothers in leprosy endemic areas; group B: healthy children and leprosy mothers in leprosy endemic areas; group C: leprosy children and leprosy mothers in leprosy endemic areas; group D: healthy children and healthy mothers in leprosy endemic areas; and group E: healthy children and healthy mothers in leprosy non-endemic areas). The five groups were compared between mother and child to see the relationship between the two. Forty-one mothers and 41 children of the 106 mothers and 106 children underwent blood draws for further analysis of blood profiles, blood chemistry, and cytokines (Th1, Th2, Treg, Th17). It was difficult to find pairs of leprosy mothers and leprosy children when collecting data on research subjects due to small numbers.

The distribution of the mean age in the mother group varied in each group. The mean age of all 106 mothers was 41.3 ± 7.94 years. The distribution of

the mean age in the group of children varied in each group. The mean age of the 106 children was 13.2 ± 4.64 . Older age was found in leprosy children (group A and group C) when compared to healthy children (groups B, D, and E). Overall sex distribution of children was dominated by women (51.89%) compared to men (48.11%), however, the gender of leprosy children in this study was mostly male.

Statistical analysis were conducted using ANOVA test, Cramer's V association test, Phi association test, Eta association test, Spearman correlation test, and Pearson correlation test. Results with a p value < 0.05 were considered significant.

In this study, It was found that in endemic areas of leprosy: healthy mothers had higher levels of Treg cytokines than leprosy mothers, healthy children had higher levels of Th17 cytokines than leprosy children, there was an inverse correlation between Th17 cytokines of children and Treg cytokines of mothers, the levels of Treg cytokines of healthy mothers whose children have leprosy were inversely related to the levels of Th17 cytokines in healthy children whose mothers have leprosy, the levels of Treg cytokines of leprosy mothers whose children are healthy were inversely related to the levels of Th17 cytokines in leprosy children whose mothers are healthy, and there were differences in the ratio of Th1 / Th2 and Th17 / Treg cytokines levels between groups of leprosy mothers and healthy mothers.

There was a significant relationship between community health status, in this case environmental factors (garbage disposal facilities), socioeconomic factors (family income and father's education), and individual health factors

(nutritional status of children over 5 years, and RBC for children over 13 years) with leprosy endemicity.

There was a significant relationship between community health status, in this case environmental factors (garbage disposal facilities and house floors), socioeconomic factors (family income, father's education, and mother's education), and individual health factors (HCT and RBC) with leprosy mothers.

There was a significant relationship between community health status, in this case environmental factors (ceiling, humidity, floor), socioeconomic factors (family income, education of fathers, education of mothers, occupation of mothers), and individual health factors (BCG immunization, nutritional status of children over 5 year olds, Hb, PLT, Zn for children aged 8-12 years) with leprosy children.

There was a significant relationship between community health status, in this case socioeconomic factors (family income) with healthy mothers.

There was a significant relationship between community health status, in this case socioeconomic factors (family income) and healthy children.

There was a significant relationship between community health status, in this case environmental factors (humidity), and immunity status of mothers in endemic area of leprosy. There was a significant relationship between community health status, in this case environmental factors (garbage disposal facilities, waste water disposal facilities, and objective lighting intensity), socioeconomic factors (occupation of fathers), and individual health factors (HCT and albumin of children aged 8-12 years) with immunity status of children in endemic area of leprosy.

There's a limitations in this study. This research has not included cities or regencies that are truly non-endemic areas of leprosy, for example Surabaya.

Healthy subjects who were included in the non-endemic group in this study came from non-endemic villages that were still in the Tuban district. In addition, for breastfeeding data, data collection can only be obtained from the child subject group, while data on the mother's subject group cannot be obtained due to difficulties in collecting data in the field.

This research can be used as a basis for designing leprosy elimination programs in endemic areas, both preventive, promotive, and curative based on the immune dysregulation data that occurs in this study. Further research can be carried out to find the age limit of susceptibility associated with changes in Treg and Th17 levels, continuing longitudinal research on Th1, Th2, Treg, Th17 on leprosy of mothers and leprosy children who are followed for a certain period of time, conducting exploratory studies linking types of leprosy subclinical, where there are no germs or clinical symptoms and the PGL-1 test is positive, performing further research that has microbiological (germ) aspect data, continuing research that is more focused on various things that are thought to improve immunity status, such as providing education to families about factors that can increase microbiota levels, including diet mothers and children to increase their immunity (by carrying out anamnesis of food for mothers-children with leprosy and healthy mothers-children), as well as intervening various variables in the environmental factors related to this, measuring microbiota levels of mothers-children with leprosy and healthy mothers-children, and researching the effect of BCG immunization on the incidence of childhood leprosy, to determine its effectiveness from BCG immunization, in terms of at what age children get BCG immunization and at what age are affected by leprosy.

ABSTRAK

Hubungan Disregulasi Imunitas (Th1, Th2, Treg, Th17) dan Status Kesehatan Komunitas dengan Kejadian Kusta pada Anak dan Ibu di Daerah Endemis Kusta Tuban

Latar belakang: Jumlah kasus baru yang relatif stabil di daerah endemis diduga disebabkan oleh kegagalan pemutusan rantai transmisi *M. leprae*. Status imunitas dipengaruhi oleh status kesehatan komunitas dan disregulasi imunitas berpengaruh pada kejadian transmisi *M. leprae*. Penelitian bertujuan mengetahui hubungan disregulasi imunitas dengan kusta pada ibu, kusta pada anak, nonkusta serta hubungan status kesehatan komunitas dengan endemisitas kusta, kusta pada ibu, kusta pada anak, nonkusta, status imunitas ibu dan anak di daerah endemis kusta.

Metode: Studi eksplorasi berdesain potong lintang, bersubjek penelitian 106 ibu-anak, dibagi 5 kelompok, dibandingkan, dianalisis hubungan ibu-anak. Dilakukan pemeriksaan darah&sitokin (41 ibu-anak). Analisis statistik menggunakan uji Anova, uji asosiasi Phi, uji asosiasi Cramer's V, uji asosiasi Eta, uji korelasi Spearman, uji korelasi Pearson. Hasil analisis $p < 0,05$ dianggap signifikan

Hasil: Ditemukan di daerah endemis kusta: Treg ibu sehat > ibu kusta, Th17 anak sehat > anak kusta, ada korelasi terbalik antara Th17 anak dan Treg ibu, Treg ibu sehat beranak kusta berbanding terbalik dengan Th17 anak sehat beribu kusta, Treg ibu kusta beranak sehat berbanding terbalik dengan Th17 anak kusta beribu sehat, ada perbedaan rasio Th1/Th2 dan Th17/Treg antar kelompok ibu kusta dan ibu sehat.

Didapatkan hubungan signifikan sarana pembuangan sampah, pendapatan keluarga, pendidikan ayah, status gizi anak > 5 tahun, RBC > 13 tahun dengan endemisitas; sarana pembuangan sampah, lantai rumah, pendapatan keluarga, pendidikan ayah, pendidikan ibu, HCT, RBC dengan ibu kusta; langit-langit rumah, kelembaban, lantai rumah, pendapatan keluarga, pendidikan ayah, pendidikan ibu, pekerjaan ibu, BCG, status gizi anak > 5 tahun, Hb, PLT, Zn (8-12 tahun) dengan anak kusta; pendapatan keluarga dengan ibu nonkusta; pendapatan keluarga dengan anak nonkusta; kelembaban dengan status imunitas ibu; sarana pembuangan sampah, SPAL, intensitas pencahayaan obyektif, pekerjaan ayah, HCT, albumin (8-12 tahun) dengan status imunitas anak.

Kesimpulan: Didapatkan hubungan antara disregulasi imunitas Treg-Th17 dengan kusta pada ibu-anak dan hubungan antara status kesehatan komunitas dengan endemisitas, kusta pada ibu, kusta pada anak, nonkusta, status imunitas ibu dan anak.

Kata kunci: Kusta, disregulasi imunitas, Th1-Th2-Treg-Th17

ABSTRACT

Immune Dysregulation (Th1, Th2, Treg, Th17) and Community Health Status with Incidence of Leprosy in Children and Mother in Leprosy Endemic Area Tuban

Background: The relatively stable number of new cases in endemic areas is thought to be caused by failure to break the transmission chain of *M. leprae*. Immunity status is influenced by community health status and immune dysregulation affects the incidence of *M. leprae* transmission. This study aims to know the relationship between immune dysregulation and leprosy mothers, leprosy children, healthy subjects and the relationship between community health status and endemicity of leprosy, leprosy mothers, leprosy children, healthy subjects, immunity status of mothers and children in endemic area of leprosy.

Methods: Cross-sectional exploratory study, with 106 mother-child subjects, divided into 5 groups, were compared, and analyzed the relationship between mother-child. Blood test & cytokine analysis were performed (41 mothers-children). The statistical analysis used the ANOVA test, Phi association test, Cramer's V association test, Eta association test, Spearman correlation test, Pearson correlation test. Result with $p < 0.05$ was considered significant.

Results: It was found that in endemic area of leprosy: Treg healthy mothers > leprosy mothers, Th17 healthy children > leprosy children, there was an inverse correlation between Th17 in children & Treg in mothers, Treg of healthy mothers whose children have leprosy were inversely related to Th17 of healthy children whose mothers have leprosy, Treg of leprosy mothers whose children are healthy were inversely related to Th17 in leprosy children whose mothers are healthy, there were differences in the ratio of Th1/Th2 & Th17/Treg between groups of leprosy mothers & healthy mothers.

There was a significant relationship between garbage disposal facilities, family income, father's education, nutritional status of >5 year olds, RBC of >13 year olds with endemicity; garbage disposal facilities, house floors, family income, father's education, mother's education, HCT, RBC with leprosy mothers; house ceiling, humidity, house floor, family income, father's education, mother's education, mother's occupation, BCG, nutritional status of >5 year olds, Hb, PLT, Zn of (8-12) year olds with leprosy children; family income with healthy mothers; family income with healthy children, humidity with mother's immunity status; garbage disposal facilities, waste water disposal facility, objective lighting intensity, father's job, HCT, albumin of (8-12) year olds with children's immunity status.

Conclusion: There was a relationship between Treg-Th17 immune dysregulation and mother-child leprosy and there was a relationship between community health status and endemicity of leprosy, leprosy children, leprosy mothers, healthy subjects, immunity status of mother and children.

Key words: Leprosy, immune dysregulation, Th1-Th2-Treg-Th17

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN SAMPUL LUAR.....	
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	i
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
HALAMAN UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
HALAMAN RINGKASAN.....	xi
HALAMAN <i>SUMMARY</i>	xvii
HALAMAN ABSTRAK.....	xxii
HALAMAN <i>ABSTRACT</i>	xxiii
HALAMAN DAFTAR ISI.....	xxiv
HALAMAN DAFTAR TABEL.....	xxxii
HALAMAN DAFTAR GAMBAR.....	xli
HALAMAN DAFTAR LAMPIRAN.....	xliii
HALAMAN DAFTAR SINGKATAN.....	xliv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian.....	13
1.3 Tujuan Penelitian.....	13
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian.....	13
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian.....	14

1.4	Manfaat Penelitian.....	15
1.4.1	Manfaat Teoritis.....	15
1.4.2	Manfaat Praktis.....	15

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1.	Status Kesehatan Komunitas.....	16
2.2.	Regulasi Sistem Imunitas.....	16
2.3.	Gangguan Sistem Imunitas dan Disregulasi Imunitas.....	18
2.4.	Penyakit Kusta.....	20
2.4.1	Epidemiologi Penyakit Kusta.....	21
2.4.1.1	Distribusi, Geografi, dan Prevalensi.....	21
2.4.1.2	Faktor Agen.....	24
2.4.1.3	Faktor Hospes dan Lingkungan.....	25
2.4.2	Klasifikasi Penyakit Kusta.....	26
2.4.3	Patofisiologi Penyakit Kusta.....	30
2.5.	Status Kesehatan Komunitas dan Endemisitas	32
2.6.	Status Kesehatan Komunitas dan Gangguan Sistem Imunitas.....	33
2.7.	Status Kesehatan Komunitas dan Kejadian Kusta.....	35
2.7.1	Faktor Lingkungan.....	35
2.7.2	Faktor Sosioekonomi.....	39
2.7.2.1	Pendapatan Keluarga.....	40
2.7.2.2	Pekerjaan.....	41
2.7.2.3	Pendidikan.....	42
2.7.3	Faktor Pelayanan Kesehatan.....	42
2.7.4	Faktor Kesehatan Individu.....	43

2.7.4.1 Status Imunisasi.....	46
2.7.4.2 Status gizi.....	48
2.7.4.3 Profil Darah.....	51
2.7.4.4 Kimia Darah.....	53
2.7.4.5 Riwayat <i>Antenatal Care</i>	55
2.7.4.6 Cara Persalinan Anak.....	58
2.7.4.7 Riwayat Pemberian ASI Anak.....	59
2.8. Disregulasi Imunitas dan Penyakit Nonkusta	60
2.9. Kusta dan Gangguan Regulasi Sistem Imunitas.....	61
2.10. Kerangka Teori.....	63
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Konseptual.....	64
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual.....	64
3.3. Hipotesis.....	66
 BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	68
4.2. Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	68
4.2.1 Populasi Penelitian.....	68
4.2.2 Sampel Penelitian.....	68
4.2.3 Kriteria Penerimaan Sampel Anak Kusta.....	69
4.2.4 Kriteria Penerimaan Sampel Ibu Kusta.....	69
4.2.5 Kriteria Penerimaan Sampel Nonkusta.....	70
4.2.6 Kriteria Penolakan Sampel Anak Kusta	71
4.2.7 Kriteria Penolakan Sampel Ibu Kusta.....	71

4.2.8 Kriteria Penolakan Sampel Nonkusta.....	71
4.2.9 Besar Sampel.....	71
4.2.10 Teknik Pengambilan Sampel.....	73
4.3. Variabel Penelitian.....	73
4.3.1 Klasifikasi Variabel.....	73
4.3.2 Definisi Operasional Variabel.....	75
4.4. Materi Penelitian.....	83
4.5. Instrumen Penelitian.....	83
4.6. Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	84
4.6.1 Data Primer.....	84
4.6.2 Data Sekunder.....	90
4.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	90
4.8. Uji Kelayakan Etik.....	90
4.9. Alur Penelitian.....	91

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1. Lokasi Penelitian dan Karakteristik Subyek Penelitian.....	92
5.1.1 Lokasi Penelitian.....	92
5.1.2 Karakteristik Subyek Penelitian	93
5.2. Disregulasi Imunitas dan Status Imunitas Kusta berdasarkan Rasio Imunitas.....	97
5.3. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Endemisitas, Kusta, dan Status Imunitas.....	100
5.3.1 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Endemisitas Kusta (Kelompok Ibu dan Anak).....	100

5.3.2 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta dan Kusta.....	102
5.3.2.1 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta (Sehat Endemis – Nonendemis).....	102
5.3.2.2 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta (Kusta Endemis – Sehat Nonendemis).....	106
5.3.2.3 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta (Kusta Endemis – Sehat Endemis).....	110
5.3.3 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas.....	114
5.3.3.1 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Ibu..	114
5.3.3.2 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Anak.....	115
5.4. Hubungan Faktor Pelayanan Kesehatan dengan Endemisitas, Kusta, dan Status Imunitas	116
5.5. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Endemisitas, Kusta, dan Status Imunitas	117
5.5.1 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Endemisitas Kusta.....	117
5.5.1.1 Kelompok Ibu dan Anak.....	117
5.5.2 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Nonkusta dan Kusta.....	118
5.5.2.1 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Nonkusta di Kelompok Sehat Endemis – Sehat Nonendemis.....	118
5.5.2.2 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta Endemis – Sehat Nonendemis.....	120
5.5.2.3 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta Endemis – Sehat Endemis.....	123

5.5.3 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas.....	126
5.5.3.1 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Ibu.	126
5.5.3.2 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Anak.....	127
5.6. Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Endemisitas, Kusta, dan Status Imunitas	128
5.6.1 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Endemisitas Kusta.....	128
5.6.1.1 Kelompok Ibu.....	128
5.6.1.2 Kelompok Anak.....	129
5.6.2 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Nonkusta dan Kusta.....	133
5.6.2.1 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Nonkusta di Kelompok Sehat Endemis - Nonendemis.....	133
5.6.2.2 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Kusta di Kelompok Kusta Endemis - Sehat Nonendemis.....	137
5.6.2.3 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Kusta Endemis - Sehat Endemis.....	143
5.6.3 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas.....	148
5.6.3.1 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Ibu.....	148
5.6.3.2 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Anak.....	149

5.7. Tabel Ringkasan Kontribusi Penelitian terhadap Kerangka Konsep	155
---	-----

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan Data Umum Penelitian.....	161
6.1.1 Karakteristik Kelompok Ibu.....	161
6.1.2 Karakteristik Kelompok Anak.....	162
6.2. Status Imunitas, Disregulasi Imunitas, dan Penyakit Kusta.....	163
6.3. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Endemisitas Kusta.....	170
6.4. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Endemisitas Kusta.....	170
6.5. Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Endemisitas Kusta.....	171
6.6. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kejadian Kusta pada Ibu.....	173
6.7. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kejadian Kusta pada Anak.....	175
6.8. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kejadian Kusta pada Ibu....	176
6.9. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kejadian Kusta pada Anak	178
6.10. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Ibu Nonkusta.....	180
6.11. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Anak Nonkusta.....	181
6.12. Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Kejadian Kusta pada Ibu.....	181
6.13. Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Kejadian Kusta pada Anak.....	184
6.14. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Ibu.....	191
6.15. Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Anak.....	192
6.16. Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Anak.....	195
6.17. Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Anak.	197
6.18. Temuan Baru Penelitian dan Implikasinya.....	198

6.19. Temuan Baru Penelitian dan Aplikasi Untuk Perbaikan Kesehatan Masyarakat.....	199
6.20. Keterbatasan Penelitian.....	200
BAB 7 PENUTUP	
7.1. Kesimpulan.....	202
7.2. Saran.....	204
DAFTAR PUSTAKA.....	206
LAMPIRAN.....	230

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1 Kriteria Kusta Tipe PB dan MB.....	26
Tabel 2.2 Aspek Klinis Klasifikasi Kusta Ridley-Jopling.....	28
Tabel 2.3. Hasil Tabulasi Silang Diagnosis Klinis dan Diagnosis Histopatologi ...	28
Tabel 2.4. Hubungan Antara Klinis dan Histopatologi.....	28
Tabel 2.5 Defisiensi Besi dan <i>Down</i> -Regulasi Sistem Imun	53
Tabel 4.1 Variabel, Definisi Operasional, Cara Pengukuran dan Kriteria, serta Skala Pengukuran.....	75
Tabel 5.1 Jumlah Subyek Penelitian dan Sub Sampel berdasarkan Pembagian Kelompok.....	95
Tabel 5.2 Jumlah Subyek Penelitian Ibu dan Anak.....	95
Tabel 5.3 Jumlah Sub Sampel Penelitian Ibu dan Anak.....	95
Tabel 5.4 Komparasi Kadar Sitokin Antara Kelompok Ibu Sehat Anak Kusta dengan Kelompok Ibu Anak Kusta Sehat di Daerah Endemis.....	99
Tabel 5.5 Korelasi antara Kadar Sitokin Anak dengan Kadar Sitokin Ibu (Endemis Kusta dan Nonendemis Kusta).....	99
Tabel 5.6 Nilai <i>Pre-Test</i> Rasio Imunitas IFN- γ / IL-4 dan IL-17 / FOXP3+.....	100
Tabel 5.7 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Endemisitas Kusta (Kelompok Ibu dan Anak) ^a	100
Tabel 5.8 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Endemisitas Kusta (Kelompok Ibu dan Anak) ^b	102

Tabel 5.9 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta (Sehat Endemis Nonendemis) ^a	102
Tabel 5.10 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta (Sehat Endemis – Nonendemis) ^b	104
Tabel 5.11 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta (Sehat Endemis - Nonendemis) ^a	104
Tabel 5.12 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Nonkusta (Sehat Endemis - Nonendemis) ^b	105
Tabel 5.13 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta ^(a)	106
Tabel 5.14 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta ^(b)	107
Tabel 5.15 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta ^(a)	108
Tabel 5.16 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta ^(b)	109
Tabel 5.17 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(a)	110
Tabel 5.18 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(b)	111
Tabel 5.19 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta ^(a)	112
Tabel 5.20 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta ^(b)	113

Tabel 5.21 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(a)	114
Tabel 5.22 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(b)	114
Tabel 5.23 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta ^(a)	115
Tabel 5.24 Hubungan Faktor Lingkungan dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta ^(b)	116
Tabel 5.25 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Endemisitas Kusta ^(a)	117
Tabel 5.26 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Endemisitas Kusta ^(b)	118
Tabel 5.27 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Ibu Nonkusta ^(a)	118
Tabel 5.28 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Ibu Nonkusta ^(b)	119
Tabel 5.29 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Anak Nonkusta ^(a)	119
Tabel 5.30 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Anak Nonkusta ^(b)	120
Tabel 5.31 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta ^(a)	120
Tabel 5.32 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta ^(b)	121
Tabel 5.33 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta ^(a)	122
Tabel 5.34 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta ^(b)	122
Tabel 5.35 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(a)	123

Tabel 5.36 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(b)	124
Tabel 5.37 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta ^(a)	124
Tabel 5.38 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta ^(b)	125
Tabel 5.39 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(a)	126
Tabel 5.40 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(b)	126
Tabel 5.41 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta ^(a)	127
Tabel 5.42 Hubungan Faktor Sosioekonomi dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta ^(b)	128
Tabel 5.43 Hubungan Status Imunisasi BCG dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Ibu.....	128
Tabel 5.44 Hubungan Status gizi dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Ibu.....	129
Tabel 5.45 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Ibu.....	129
Tabel 5.46 Hubungan Status gizi dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak.....	129
Tabel 5.47 Hubungan Status Imunisasi dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak.....	130

Tabel 5.48 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia 4 - 7 tahun.....	131
Tabel 5.49 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia 8 - 12 Tahun.....	131
Tabel 5.50 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia > 13 Tahun	132
Tabel 5.51 Hubungan Riwayat ANC, Riwayat Pemberian ASI, dan Riwayat Persalinan Anak dengan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak.....	132
Tabel 5.52 Hubungan Status Imunisasi BCG dengan Ibu Nonkusta.....	133
Tabel 5.53 Hubungan Status gizi dengan Ibu Nonkusta.....	133
Tabel 5.54 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Ibu Nonkusta.....	134
Tabel 5.55 Hubungan Status Imunisasi pada Anak dengan Anak Nonkusta.....	134
Tabel 5.56 Hubungan Status gizi dengan Anak Nonkusta	135
Tabel 5.57 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Nonkusta pada Kelompok Anak Usia 4 - 7 Tahun	135
Tabel 5.58 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Nonkusta pada Kelompok Anak Usia 8 - 12 Tahun.....	136
Tabel 5.59 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Nonkusta pada Kelompok Anak Usia > 13 tahun.....	136
Tabel 5.60 Hubungan Riwayat ANC, Riwayat Pemberian ASI, dan Riwayat Persalinan Anak dengan Anak Nonkusta.....	137
Tabel 5.61 Hubungan Status Imunisasi BCG dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta.....	137

Tabel 5.62 Hubungan Status gizi Ibu dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta.....	138
Tabel 5.63 Hubungan Profil Darah Lengkap dan Kimia Darah dengan Kusta pada Ibu berdasarkan Endemisitas Kusta.....	138
Tabel 5.64 Hubungan Status Imunisasi dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta.....	139
Tabel 5.65 Hubungan Status gizi Anak dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta.....	140
Tabel 5.66 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia 4 - 7 Tahun.....	140
Tabel 5.67 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia 8 - 12 Tahun.....	141
Tabel 5.68 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta pada Kelompok Anak Usia > 13 Tahun.....	142
Tabel 5.69 Hubungan Riwayat ANC, Riwayat pemberian ASI, dan Riwayat Persalinan Anak dengan Kusta pada Anak berdasarkan Endemisitas Kusta.....	142
Tabel 5.70 Hubungan Status Imunisasi BCG dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta.....	143
Tabel 5.71 Hubungan Status gizi dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta.....	143

Tabel 5.72 Hubungan Pemeriksaan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Ibu di Daerah Endemis Kusta.....	144
Tabel 5.73 Hubungan Status Imunisasi Anak dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta.....	144
Tabel 5.74 Hubungan Status gizi Anak dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta.....	145
Tabel 5.75 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta pada Kelompok Anak Usia 4 - 7 Tahun.....	146
Tabel 5.76 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta pada Kelompok Anak Usia 8 - 12 Tahun.....	146
Tabel 5.77 Hubungan Profil Darah dan Kimia Darah dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta pada Kelompok Anak Usia > 13 Tahun.....	147
Tabel 5.78 Hubungan Riwayat ANC, Riwayat Pemberian ASI, dan Riwayat Persalinan Anak dengan Kusta pada Anak di Daerah Endemis Kusta...	147
Tabel 5.79 Hubungan Status Imunisasi BCG dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta.....	148
Tabel 5.80 Hubungan Status Gizi dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta.....	148
Tabel 5.81 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(a)	149
Tabel 5.82 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Ibu di Daerah Endemis Kusta ^(b)	149
Tabel 5.83 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta.....	149

Tabel 5.84 Korelasi Status gizi dengan Status Imunitas Anak di Daerah Endemis Kusta.....	151
Tabel 5.85 Korelasi Pemeriksaan Darah dengan Status Imunitas pada Kelompok Anak Usia 4-7 tahun di Daerah Endemis Kusta.....	151
Tabel 5.86 Korelasi Pemeriksaan Darah dengan Status Imunitas pada Kelompok Anak Usia 8-12 tahun di Daerah Endemis Kusta ^(a)	153
Tabel 5.87 Korelasi Pemeriksaan Darah dengan Status Imunitas pada Kelompok Anak Usia 8-12 tahun di Daerah Endemis Kusta ^(b)	153
Tabel 5.88 Korelasi Pemeriksaan Darah dengan Status Imunitas pada Kelompok Anak Usia > 13 tahun di Daerah Endemis Kusta ^(a)	154
Tabel 5.89 Korelasi Pemeriksaan Darah dengan Status Imunitas pada Kelompok Anak Usia > 13 tahun di Daerah Endemis Kusta ^(b)	154
Tabel 5.90 Perbedaan Kadar Sitokin Th1, Th2, Treg, dan Th17 antar Kelompok Endemis, Nonendemis, Ibu, Anak, Sakit Kusta, dan Nonkusta.....	155
Tabel 5.91 Korelasi Kadar Sitokin Th1, Th2, Treg, dan Th17 antar Kelompok Endemis, Nonendemis, Ibu, dan Anak.....	156
Tabel 5.92 Perbedaan Kadar Sitokin Th1, Th2, Treg, dan Th17 antar Kelompok Endemis, Nonendemis, Ibu, Anak, Sakit Kusta, dan Tidak Kusta.....	157
Tabel 5.93 Perbedaan Rasio Kadar Sitokin Th1 / Th2 dan T17 / Treg antar Kelompok Endemis, Nonendemis, Ibu, Anak, Sakit Kusta, dan Tidak Sakit Kusta.....	158
Tabel 5.94 Hubungan Faktor Lingkungan dan Sosioekonomi dengan Kadar Sitokin Th1/Th2 dan Th17/Treg, <i>Outcome</i> pada Ibu dan Anak, Serta Status Endemis dan Nonendemis.....	159

Tabel 5.95 Hubungan Faktor Kesehatan Individu dan Pelayanan Kesehatan dengan Kadar Sitokin Th1/Th2 dan Th17/Treg, <i>Outcome</i> pada Ibu dan Anak, serta Status Endemis dan Nonendemis.....	160
--	-----

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1 Pengaruh Disregulasi Imunitas terhadap Kerentanan Hospes, Infeksi, Alergi, Autoimun, dan Penyakit Inflamasi yang Lain....	19
Gambar 2.2 <i>Lepromatous Leprosy</i> (LL) dengan Infiltrasi Cuping Telinga dan Alis.....	29
Gambar 2.3 <i>Tuberculoid Leprosy</i> (TT) dengan Infiltrasi Cuping Telinga dan Alis dengan plak eritema soliter di pipi kanan	29
Gambar 2.4. Kerangka Teori Penelitian	63
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	64
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	91
Gambar 5.1 Pemetaan Lokasi Penelitian Daerah Endemis di Kabupaten Tuban...	93
Gambar 5.2 Data Jumlah Penduduk, Kepala Keluarga, Pasien Kusta, dan Subyek Penelitian.....	94
Gambar 5.3 Distribusi Usia pada Kelompok Subyek Penelitian.....	96
Gambar 5.4 Distribusi Jenis Kelamin pada Kelompok Anak	96
Gambar 5.5 Profil Imunitas Ibu-Anak di Daerah Endemis.....	97
Gambar 5.6 Profil Imunitas Ibu-Anak di Daerah Nonendemis.....	98
Gambar 5.7 Distribusi Kadar Sitokin Anak Kusta, Ibu Kusta, dan Nonkusta.....	98
Gambar 6.1 Kombinasi Keluarga dengan Komposisi Ibu Sehat (Treg Abadi) dan Anak Kusta (Th17 Rendah) Mendorong Terjadinya Kusta yang Abadi di Populasi (Endemisitas).....	198

Gambar 6.2 Kombinasi Keluarga dengan Komposisi Ibu Kusta (Treg Rendah) dan Anak Sehat (Th17 Tinggi) Mendorong Terjadinya Kusta yang Abadi di Populasi (Endemisitas).....	198
Gambar 6.3 Temuan Baru Pada Penelitian dan Teori Immunologi Ibu - Anak yang <i>Established</i>	199
Gambar 6.4 Perbaikan Disregulasi Th17 pada Keluarga dengan Komposisi Awal Ibu Sehat (Treg Tinggi) dan Anak Kusta (Th17 Rendah) Mendorong Terjadinya Populasi Bebas Kusta di Masa Depan	199
Gambar 6.5 Perbaikan Disregulasi Treg pada Keluarga dengan Komposisi Awal Ibu Kusta (Treg Rendah) dan Anak Sehat (Th17 Tinggi) Mendorong Terjadinya Populasi Bebas Kusta di Masa Depan	200
Gambar 6.6 <i>Resume</i> Disregulasi Imunitas Kusta.....	200

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Keterangan Laik Etik.....	230
Lampiran 2 Penjelasan Untuk Mendapatkan Persetujuan.....	231
Lampiran 3 Surat Pernyataan Persetujuan.....	237
Lampiran 4 <i>Informed Assent</i>	239
Lampiran 5 Prosedur Pengambilan Darah dan Pengiriman ke Lab PK RSDS dan BBLK Surabaya.....	240
Lampiran 6 <i>Journal</i>	241

DAFTAR SINGKATAN

ANC	:	<i>Antenatal Care</i>
APC	:	<i>Antigen Presenting Cells</i>
aRR	:	<i>Adjusted rate ratio</i>
ASI	:	Air Susu Ibu
BB	:	Berat Badan
BCG	:	<i>Bacille Calmette Guerin</i>
BCR	:	<i>Benefit Cost Ratio</i>
BL	:	<i>Borderline Lepromatous Leprosy</i>
BB <i>Leprosy</i>	:	<i>Mid-borderline Leprosy</i>
BMI	:	<i>Body Mass Index</i>
BT <i>Leprosy</i>	:	<i>Borderline Tuberculoid Leprosy</i>
BTA	:	Bakteri Tahan Asam
C	:	<i>Celcius</i>
CCR	:	<i>Chemotactic Cytokine Receptor</i>
CD	:	<i>Cluster of Differentitation</i>
CDC	:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	:	<i>Confidence interval</i>
CIN	:	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i>
CRP	:	<i>C-Reactive Protein</i>
CTLA-4	:	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
CXCR	:	<i>CXC Chemokine Receptors</i>
DDE	:	Dikloro Difenil Etilen

DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPT	:	Difteri, Pertusis, dan Tetanus
EDTA	:	<i>Ethylenediamenetetraacetic acid</i>
ELISA	:	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
F	:	Fahrenheit
FOXP3+	:	<i>Forkhead Box P3+</i>
G/dL	:	<i>Gram/desiliter</i>
GBD	:	<i>Global Burden of Disease</i>
GM-CSF	:	<i>Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
Hb	:	<i>Hemoglobin</i>
HCT	:	Hematokrit
HDI	:	<i>Human Development Index</i>
HHCs	:	<i>Households Contact</i>
HIB	:	<i>HaemoPhilus Influenzae type B</i>
HIV	:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA-B27	:	<i>Human Leukocyte Antigen B27</i>
HPA	:	<i>Hypothalamic Pituitary Adrenal axis</i>
HPV	:	<i>Human Papiloma Virus</i>
HRP	:	<i>Horseradish peroxidase</i>
HRV	:	<i>Human Rhinovirus</i>
IFN	:	<i>Interferon</i>
IgA	:	Immunoglobulin A
IgG	:	Immunoglobulin G
IgM	:	Immunoglobulin M

IL	:	Interleukin
IMT	:	Indeks Masa Tubuh
iNOS	:	<i>induced Nitric Oxide Synthase</i>
JE	:	<i>Japanese encephalitis</i>
KIA	:	Kartu Ibu dan Anak
LL	:	<i>Lepromatous Leprosy</i>
LRTI	:	<i>Low Respiratory Tract Infection</i>
<i>M. leprae</i>	:	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. phlei</i>	:	<i>Mycobacterium phlei</i>
MB	:	<i>Multibacillary</i>
MCH	:	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCV	:	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
MDT	:	<i>Multi Drug Therapy</i>
MHC	:	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MiRNA	:	<i>microRNA-145</i>
MMR	:	<i>Measles Mumps Rubella</i>
NF-K β	:	<i>Nuclear Factor- Kappa B</i>
NK	:	<i>Natural Killer</i>
NO	:	<i>Nitric Oxide</i>
NOD2	:	<i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein-2.</i>
OD	:	<i>Optical Density</i>
PB	:	Panjang Badan
PB	:	<i>Paucibacillary</i>

PBS	:	<i>Phosphat Buffer Saline</i>
PCB	:	<i>Polychlorinated biphenyls</i>
PCV	:	<i>Pneumococcal Conjugate Vaccine</i>
PLT	:	Platelet
PMN	:	Polimorfonuklear
PRISMA	:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRR	:	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
PSP	:	Penjelasan Sebelum Persetujuan
PUSTU	:	Puskesmas Pembantu
RBC	:	<i>Red Blood Cell</i>
ROFA	:	<i>Residual Oil Fly Ash</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SDR	:	<i>Single Dose Rifampicin</i>
SPAL	:	Sarana Pembuangan Air Limbah
SST	:	<i>Serum Separator Tube</i>
TB	:	Tinggi Badan
TBC	:	<i>Tuberculosis</i>
Tc	:	<i>T cytotoxic</i>
TCR	:	<i>T-cell receptor</i>
TGF	:	<i>Transforming Growth Factor</i>
Th	:	<i>T helper</i>
TIBC	:	<i>Total Iron Binding Capacity</i>
TLR	:	<i>Toll Like Reseptor</i>

TMD	:	<i>Tetramethylbenzidine</i>
TNF	:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
Treg	:	<i>T regulator</i>
TT	:	<i>Tuberculoid type</i>
U	:	Usia
URTI	:	<i>Upper Respiratory Tract Infection</i>
UV	:	Ultraviolet
VP	:	<i>Partial Viral Protein</i>
WBC	:	<i>White Blood Cell</i>
WHO	:	World Health Organization
Zn	:	<i>Zinc</i>