

- LEPROSY

TESIS

PROFIL IMUNOGLOBULIN ANTI PGL-1 PENDERITA KUSTA TIPE MULTIBASILER YANG MENGALAMI REAKSI ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM



ARIFA MUSTIKA
NIM 090114274 M

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004

**PROFIL IMUNOGLOBULIN ANTI PGL-1
PENDERITA KUSTA TIPE MULTIBASILER
YANG MENGALAMI REAKSI
ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Immunologi
Pada program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh

**ARIFA MUSTIKA
NIM 090114274 M**

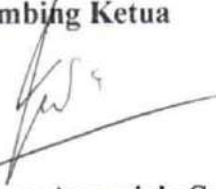
**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA**
Tanggal 19 Pebruari 2004

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 19 FEBRUARI 2004

Oleh

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Indropo Agusni, dr, SpKK
NIP. 130 610 751



Pembimbing



Dr. Fedik Abdul Rantam, drh
NIP. 131 653 434

Mengetahui

Ketua Program Studi Immunologi
Program Pasca Sarjana
Universitas Airlangga



Dr. Fedik Abdul Rantam, drh
NIP. 131 653 434

Penetapan Panitia Penguji Tesis

Telah diuji pada
Tanggal 19 Pebruari 2004
PANITIA PENGUJI TESIS

- Ketua : Dr. Achmad Basori,Drs,Apt,MS
- Anggota : 1. Prof. Dr. Indropo Agusni,dr,SpKK
2. Dr. Fedik Abdul Rantam,drh.
3. Dr. Ni Made Mertaniasih,dr,MS,SpMK
4. Prof. Dr. Sarmanu,drh,MS

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur yang tak terhingga saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini dengan sebaik-baiknya. Tesis ini merupakan bagian akhir dari seluruh kegiatan pendidikan Magister Program Studi Imunologi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan hati yang paling dalam saya menyampaikan ucapan terima kasih dan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. DR. Indropo Agusni, dr, SpKK(K), sebagai pembimbing ketua dan Ketua Kelompok Leprosy Study Group – TDC UNAIR yang selalu memberikan masukan, bimbingan, semangat serta dorongan sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan sebaik-baiknya serta memberikan kesempatan seluas-luasnya kepada saya untuk dapat melakukan penelitian di laboratorium kusta TDC UNAIR.

DR. Fedik Abdul Rantam, drh, sebagai pembimbing dan Ketua Program Studi Imunologi yang telah penuh perhatian mendorong, mengarahkan, memberikan masukan dan bimbingan sejak penulisan proposal hingga akhir penulisan tesis ini.

Pemerintah Republik Indonesia c.q Menteri Pendidikan nasional yang telah memberikan bantuan finansial dalam bentuk beasiswa BPPS sehingga meringankan beban saya dalam menyelesaikan pendidikan Program Magister ini.

Prof. H DR.med. Puruhito,dr, Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. H Muhammad Amin,dr, Direktur Program Pasca Sarjana dan Prof. DR. Wiyadi,dr,SpTHT, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Magister ini.

Dra. Nuraini Farida, Apt, MS, Kepala bagian Farmasi Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan semangat dan dorongan untuk menyelesaikan perkuliahan ini.

Seluruh staf pengajar program Pascasarjana UNAIR yang telah membimbing dan memberikan bekal ilmu kepada saya, semoga amalnya diterima oleh Allah SWT.

Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Kepala Lab/SMF Ilmu penyakit Kulit dan Kelamin yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian dan pengambilan sampel di Divisi Morbus Hansen Unit Rawat Jalan Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya..

Seluruh Dokter dan paramedis yang bertugas di di Divisi Morbus Hansen Unit Rawat Jalan Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kerjasamanya yang baik pada saat saya melakukan penelitian dan pengambilan sampel.

Dr. Shinzo Izumi, PhD, sebagai guru dan pembimbing di Laboratorium Kusta TDC Unair yang telah dengan baik dan sabar membimbing, membantu saya dalam melakukan penelitian serta mengajarkan untuk tidak cepat berputus asa dalam menghadapi kesulitan pada saat melakukan penelitian.

Bapak Suprianto, Ibu Hariyati dan Bapak Sony di Divisi Morbus Hansen RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dinar dan Yudi di laboratorium kusta TDC UNAIR yang sangat membantu dan meringankan penelitian ini.

Semua teman-teman seangkatan khususnya pada Program Studi Imunologi yang telah saling membantu dan memberikan motivasi dalam mengarungi suka dan duka dalam proses perkuliahan sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.

Suami saya tercinta, Ir. Arefudin Achmad yang telah memberikan izin pada saya untuk menempuh pendidikan di Program Pascasarjana adan atas dukungannya didalam menyelesaikan perkuliahan ini, juga ketiga anak saya Hasby Fahrudin, Zumara M Azzahra dan Aqila Rashida yang merupakan cahaya didalam hidup saya.

Pada kesempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa hormat dan bangga serta terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta Bapak Drs.H.Achsan Karim dan Ibu Hj.Rubi'ah yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh cinta kasih serta mendoakan saya dengan tiada hentinya agar selalu berhasil dalam meraih cita-cita saya dan juga kepada mertua saya bapak Sodikun dan ibu Sunarsih yang telah memberi dukungan moral.

Akhirnya saya mohon maaf atas segala sesuatu yang kurang berkenan selama ini. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya bagi kita semua. Amin.

Surabaya; Pebruari 2004

Penulis

RINGKASAN

Profil Immunoglobulin Anti PGL-1 Penderita Kusta Multibasiler yang mengalami reaksi Erythema Nodusum Leprosum

Arifa Mustika

Erythema Nodosum Leprosum adalah suatu reaksi inflamasi akut yang hanya terjadi pada penderita kusta tipe multibasiler. Sejak ditemukan endapan kompleks imun yang mengandung fragmen mikobakteri, immunoglobulin dan komplemen pada lesi penderita ENL maka penyakit tersebut digolongkan ke dalam penyakit kompleks imun. ENL merupakan permasalahan yang cukup serius, bukan hanya karena tingginya angka kejadian penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi tersebut, tetapi juga karena kerusakan permanen/ kecacatan yang ditimbulkannya dan konsekuensinya merupakan beban bagi pelayanan kesehatan masyarakat. Tetapi karena etiologi maupun patogenesisnya belum sepenuhnya diketahui sehingga sulit untuk dilakukan tindakan pencegahan. Sampai saat ini belum ada indikator yang pasti untuk mengetahui apakah seorang penderita kusta multibasiler akan mengalami reaksi atau tidak.

Diduga titer immunoglobulin yang tinggi di dalam serum penderita merupakan penyebab terbentuknya kompleks imun dalam jumlah yang berlebihan sehingga kompleks tersebut cenderung untuk mengendap di dalam dinding pembuluh darah atau pada jaringan tertentu sehingga menginduksi reaksi inflamasi yang disebut dengan ENL. Titer immunoglobulin sudah banyak digunakan untuk mengetahui kemajuan terapi MDT tetapi masih sedikit informasi tentang kegunaan titer immunoglobulin untuk monitoring maupun evaluasi pada penderita reaksi ENL.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara titer immunoglobulin anti PGL-1 pada penderita kusta tipe MB yang mengalami reaksi ENL dengan yang tidak mengalami reaksi ENL. Kemudian ditetapkan suatu *cut off* yang bisa digunakan sebagai indikator bahwa seorang penderita kusta multibasiler mengalami reaksi ENL.

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional. Sampel penelitian adalah penderita kusta multibasiler yang datang ke divisi Morbus Hansen Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria penerimaan sampel yang diambil secara total sampling. Penelitian dilakukan selama 6 bulan sampel yang didapat sebanyak 16 orang penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dan sebagai kontrol adalah penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi ENL. Kriteria diagnosa reaksi ENL berdasarkan gejala klinis. Masing-masing penderita dilakukan pemeriksaan indeks bakteri dan diambil darah untuk diperiksa titer immunoglobulin anti

PGL-1. Pemeriksaan titer imunoglobulin melalui metode *indirect ELISA quantitative*, yang diukur adalah titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1.

Analisa hasil perbedaan antara titer imunoglobulin penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan yang tidak mengalami reaksi ENL menggunakan uji statistik *independent t-test*. Data hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk titer Ig M anti PGL-1, rata-rata titer Ig M anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $4083,88 \pm 1615,21$ sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami reaksi sebesar $432,11 \pm 206,56$, rata-rata titer Ig G anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $2772,66 \pm 2046,1$ sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami reaksi rata-rata titer Ig G anti PGL-1 adalah $677,1 \pm 935,93$, rata-rata titer Ig A anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $1966,98 \pm 1468,57$, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami reaksi adalah $110,85 \pm 108,17$. Setelah dilakukan uji statistik diketahui bahwa titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1 berbeda sangat nyata antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan penderita yang tidak mengalami reaksi ENL. Pada penelitian ini ditetapkan *cut off* untuk masing-masing imunoglobulin. Tujuan dari *cut off* tersebut adalah untuk digunakan sebagai indikator bagi penderita kusta multibasiler yang akan mengalami reaksi ENL. Apabila seorang penderita memiliki titer imunoglobulin diatas harga *cut off* maka perlu diwaspadai bahwa penderita tersebut akan mengalami reaksi ENL. Harga *cut off* untuk Ig M adalah 816,74, untuk Ig G sebesar 554,53 dan untuk Ig A sebesar 376,31.

Dari uraian di atas dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1 antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan yang tidak mengalami reaksi ENL. Harga *cut off* dapat digunakan sebagai predictor terjadinya reaksi pada penderita kusta multibasiler.

SUMMARY

Immunoglobulins Anti PGL-1 Multibacillary Leprosy Patients with Erythema Nodum Leprosum Reaction

Arifa Mustika

Erythema Nodum Leprosum (ENL) is an acute inflammatory conditions affecting multibacillary leprosy patient. ENL is an immune complex disease since immune complexes contain fragmen mycobacteria, immunoglobulins and complement found in the ENL lesion. This condition is a serious complication of multibacillary leprosy patients because the prevalence of the disease is high and a major cause of disability in Leprosy and consequently a burden for public health services. Because the pathogenesis of ENL is still unclear, it is difficult to prevent the disease. Therefore a predictor of ENL is necessary.

Abundant circulating immunoglobulins in the serum patients suggest an immune complex formation. The disposition immune complex formation in vascular wall and the tissue induce inflammatory response. How ever little information is available on the response of serum immunoglobulins anti PGL-1 during ENL reaction ang its use as a predict marker of reaction is still matter of controversy.

Objective of this study is to investigate the titer of anti PGL-1 antibodies in order to obtain a cut off value of Ig M, Ig G and Ig A anti PGL-1 from multibacillary leprosy patient with ENL reaction.

This is an observational study. The samples include multibacillary leprosy patient who visiting to the division of out-patient Morbus Hansen unit of RSUD Dr. Soetomo Surabaya who are eligible for inclusion criteria as defined before. Samples were taken by total sampling take place for six month in the course of the research. It covers 16 patients multibacillary leprosy patients who developed ENL reaction and 16 multibacillary leprosy patients without ENL reaction as a control. Further more specimens are taken through skin tissue section and collected sera patients from the vena cubiti. Detected for the presence of *M. leprae* by examining Acid Fast Bacilli (AFB) and titer Ig M, Ig G and Ig A anti PGL-1 measured by Indirect ELISA Quantitative method.

The differences titer Ig M, Ig G and Ig A anti PGL-1 between multibacillary leprosy patient who developed ENL reaction and multibacillary leprosy patients without ENL reaction an analyzed using independent t-test. The result showed average titer Ig M

anti PGL-1 for multibacillary patients who developed ENL is $4083,88 \pm 1615,21$ and average Ig M anti PGL-1 multibacillary leprosy patients without ENL is $432,11 \pm 206,56$. The average titer Ig G anti PGL-1 for multibacillary patients who developed ENL is $2772,66 \pm 2046,1$ and average Ig G anti PGL-1 multibacillary leprosy patients without ENL is $677,1 \pm 935,93$. The average titer Ig A anti PGL-1 for multibacillary patients who developed ENL is $1966,98 \pm 1468,57$ and average Ig A anti PGL-1 multibacillary leprosy patient without ENL is $110,85 \pm 108,17$. The result suggested that titer Ig M, Ig G, Ig A anti PGL-1 were significant differences between multibacillary leprosy patients who developed ENL reaction and multibacillary patients without reaction.

It can be concluded that significant differences in titer Ig M, Ig G and Ig A anti PGL-1 between multibacillary leprosy patients who developed ENL reaction and multibacillary leprosy patient without reaction. A cut off value is determined. The value of Ig M anti PGL-1 is 814,74, Ig G anti PGL-1 is 554,53 and Ig A anti PGL-1 is 376,31 can be used as a predictor ENL reaction for multibacillary leprosy patients.

ABSTRACT

Immunoglobulins Anti PGL-1 Multibacillary Leprosy Patients with Erythema Nodusum Leprosum Reaction

Arifa Mustika

Erythema nodosum leprosum is a serious complication of multibacillary leprosy patients. The prevalence of the disease is high and often causes disability in leprosy. Therefore a predictor of ENL is necessary.

The objective of this study , to investigate the titer of anti PGL-1 antibody in order to obtain a cut off value of Ig M, Ig G and Ig A from multibacillary leprosy patients with ENL reaction.

Sixteen MB leprosy patients with ENL from Dr. Soetomo Hospital were included in this study, together with 16 MB leprosy patients without ENL reaction as a control sample. Sera of these patients were measured for the level of anti PGL-1 Ig M, Ig G and Ig A using an indirect ELISA quantitative method.

The average of Ig M anti PGL-1 in MB leprosy patients with ENL was $4083 \pm 1615,21$ higher if compared to $432,11 \pm 206,56$ in non ENL MB leprosy patients. The same phenomena was observed in the average of Ig G anti PGL-1 titer ($2772,66 \pm 2046,1$) compared to ($677,1 \pm 935,93$) non ENL cases. Higher serum of Ig A was also found in ENL patient compared to non ENL patient ($1966,98 \pm 1468,57 : 110,85 \pm 108,17$), significant difference ($p = 0.000$) .

It was concluded that significant difference were found in the average titer of Ig M, Ig G and Ig A anti PGL-1 between ENL and non ENL patient. A cut off value of 814,74 in Ig M, 554,53 in Ig G, 376,31 in Ig A can be used as a predictor ENL reaction for leprosy patients.

Keywords : reaction, immunoglobulins, ELISA, cut off.

DAFTAR ISI

Sampul depan.....	i
Sampul dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Lembar Pengesahan.....	iv
Penetapan panitia penguji.....	v
Ucapan terima kasih.....	vi
Ringkasan.....	viii
Summary.....	x
Abstract.....	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang masalah	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Penyakit kusta	6
2.1.1.Definisi	6
2.1.2.Epidemiologi	6
2.1.3.Etiologi	7
2.1.4.Patogenesis	8
2.1.5.Gambaran klinis	9
2.1.6. Diagnosis	13
2.1.7.Penatalaksanaan	14
2.2. Erythema nodosum leprosum	15
2.2.1. Definisi	15
2.2.2. Etiologi dan patogenesis	15
2.2.3. Gambaran klinis	17
2.2.4. Terapi	17
2.3. Respon imun	18
2.3.1. Respon imun secara umum	18
2.3.2. Respon imun terhadap <i>M.Leprae</i>	22
2.3.2.1. Respon imun seluler.....	22
2.3.2.2. Respon imun humoral	26
2.3.3. Respon imun pada penderita ENL	29
2.4. Immunoglobulin	30
2.4.1. Struktur dan klas immunoglobulin.....	31
2.4.2. Fungsi immunoglobulin.....	34

2.4.2.1. Fungsi secara umum.....	34
2.4.2.2. Fungsi masing-masing klas	35
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka konseptual	38
3.1.1. Landasan teori.....	38
3.1.2. Kerangka konseptual.....	39
3.2. Hipotesis	40
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	41
4.2. Sampel.....	41
4.2.1. Sampel dan besar sampel.....	41
4.2.2. Kontrol.....	41
4.2.3. Kriteria penerimaan sampel.....	41
4.2.4. Kriteria penolakan sampel.....	42
4.2.5. Peosedur pengambilan sampel.....	42
4.3. Variabel Penelitian dan definisi operasional	42
4.4. Bahan dan alat penelitian	43
4.4.1. Bahan	43
4.4.2. Alat.....	43
4.5. Waktu dan tempat penelitian	44
4.6. Prosedur Penelitian	44

4.7. Pemeriksaan.....	45
4.8. Analisis data	47
BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN	
5.1. Data penelitian.....	48
5.2. Analisis hasil penelitian.....	57
BAB 6 PEMBAHASAN.....	62
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	
7.1. Kesimpulan.....	73
7.2. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	79

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 . Klasifikasi penderita kusta menurut WHO.....	12
Tabel 2.2 . Perbedaan respon imun antara kusta tipe tuberkuloid dan lepromatosa.....	25
Tabel 2.3 . Perbedaan antara respon imun primer dan respon imun sekunder.....	26
Tabel 2.4 . Sitokin pada penderita reaksi ENL.....	30
Tabel 2.5 . Fungsi antibodi masing-masing klas.....	37
Tabel 4.1 . Skema pembagian sampel pada ELISA.....	46
Tabel 5.1 . Distribusi penderita kusta MB terhadap indeks bakteri.....	49
Tabel 5.2 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL.....	50
Tabel 5.3 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL.....	51
Tabel 5.4 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL berdasarkan indeks bakteri.....	54
Tabel 5.5 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL berdasarkan indeks bakteri.....	55
Tabel 5.6 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL berdasarkan lama terapi.....	56
Tabel 5.7 . Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL berdasarkan lama terapi.....	57
Tabel 5.8 . Rata-rata, simpangan baku dan p titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.....	57
Tabel 5.9 . Rata-rata, simpangan baku dan p titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.....	58
Tabel 5.10 . Rata-rata, simpangan baku dan p titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 . Masuknya kuman <i>M. leprae</i> ke dalam tubuh.....	9
Gambar 2.2 . Perbedaan gambaran klinis kedua kutub infeksi <i>M.leprae</i>	13
Gambar 2.3 . Skema terjadinya reaksi inflamasi ENL.....	16
Gambar 2.4 . Respon imun tubuh terhadap antigen.....	21
Gambar 2.5 . Interaksi antara <i>M.leprae</i> ,makrofag dan sel T.....	23
Gambar 2.6 . Respon imunologis penderita kusta.....	28
Gambar 2.7 . Struktur imunoglobulin secara umum.....	34
Gambar 5.1 . Grafik distribusi jenis kelamin penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang tidak mengalami reaksi ENL	48
Gambar 5.2 . Grafik titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL berdasarkan lama terapi.....	49
Gambar 5.3 . Grafik titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL.....	50
Gambar 5.4 . Grafik titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL.....	51
Gambar 5.5 . Grafik titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL.....	51
Gambar 5.6 . Grafik titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL.....	52
Gambar 5.7 . Grafik titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL.....	52
Gambar 5.8 . Grafik titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB yang tidak mengalami reaksi ENL.....	53
Gambar 5.9 . Grafik perbedaan rata-rata titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami reaksi ENL dan yang tidak.....	57

Gambar 5.10 . Grafik perbedaan rata-rata titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB
antara yang mengalami reaksi ENL dan yang tidak.....58

Gambar 5.11 . Grafik perbedaan rata-rata titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB
antara yang mengalami reaksi ENL dan yang tidak.....58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	76
Lampiran 2. Lembar pengumpul data.....	77
Lampiran 3. Penjelasan dan informasi penelitian	79
Lampiran 4. <i>Inform Consent</i>	80
Lampiran 5. Data hasil penelitian.....	81
Lampiran 6. Hasil uji statistik.....	83

DAFTAR SINGKATAN

- PDIM : Ptoserol Dimikoserotate
PGL-1 : Phenolic Glycolipid-1
PB : Pausibasiler
MB : Multibasiler
BTA : Basil Tahan Asam
IB : Indeks Bakteri
MDT : Multi Drug Therapy
ENL : Erythema Nodosum Leprosum
APC : Antigen Presentating Cell
MHC : Major Histicompatibility Complex
TCR : T Cell Receptor
CD : Cluster of Deferentiation
CR : Complement Receptor
NK : Natural Killer
IFN : Interferon
IL : Interleukin
TGF : Transforming Growth Factor
SAA : Serum Amyloid A
CRP : C-Reactive Protein
TNF : Tumor Necrosis Factor

BAB 1

PENDAHULUAN

BAB I
PENDAHULUAN



I.1. Latar belakang permasalahan

Erythema nodosum Leprosum (ENL) adalah suatu reaksi inflamasi akut yang hanya terjadi pada penderita kusta tipe multibasiler . Penderita tipe multibasiler yang mengalami reaksi ENL selama proses terapi dengan menggunakan obat-obatan anti lepra mencapai 40 – 50% (Moreira, 1998). ENL juga dapat terjadi pada penderita yang belum mendapat terapi. Hal ini menunjukkan bahwa ENL bukan hanya komplikasi dari terapi, tetapi merupakan konsekuensi dari penyakit kusta tipe multibasiler (Hussain, 1995). Faktor penyebab maupun patogenesanya masih belum jelas. Diduga sindroma ENL terjadi karena reaksi kompleks imun . Teori ini dikemukakan setelah Wemambu *et al.*, 1969, menemukan adanya endapan kompleks imun yang mengandung antigen mikobakteri, imunoglobulin dan komplemen pada lesi ENL (Hastings, 1994). Beberapa penelitian lain juga menunjang teori tersebut bahwa pada penderita kusta tipe multibasiler ditemukan antibodi terhadap *Mycobacterium leprae* dalam kadar yang berlebihan dibandingkan dengan penderita tipe pausibasiler maupun kontrol sehat. Demikian juga pada penderita ENL, kadar antibodi lebih tinggi dibandingkan dengan penderita multibasiler yang belum mengalami reaksi (Saha *et al.*, 1995: Hussain *et al.*, 1995 : Partida *et al.*, 1998 : Stefani *et al.*, 1998). Penderita ENL harus segera mendapat terapi yang cepat dan efektif, karena ENL merupakan penyebab utama terjadinya kecacatan pada penderita kusta (Stefani *et al.*, 1998). Terapi ENL pada saat ini hanya berdasarkan gejala yang timbul, bila ringan cukup diberi anti nyeri seperti Aspirin dan pada kasus sedang

sampai berat menggunakan anti inflamasi berupa obat golongan kortikosteroid yaitu: Prednison dan bila perlu penderita harus menjalani rawat inap (ILEP, 1996). Selama reaksi obat-obat anti lepra seperti Lamprene, Rifampisin, DDS atau Clofazimin tetap diberikan dengan berbagai macam variasi dosis maupun jenisnya. Evaluasi dan monitoring terapi ENL berdasarkan gejala klinis. Sedangkan respon serologis penderita belum digunakan sebagai indikator untuk mengetahui respon penderita menurut perjalanan penyakit dan terapi yang diberikan. Titer antibodi yang menggambarkan respon serologis tersebut mempunyai korelasi positif (yang kuat) dengan jumlah bakteri (Agis *et al.*, 1988; Stefani *et al.*, 1998) dan merupakan alat yang cukup adekuat untuk monitoring dan evaluasi *multi drug terapi (MDT)* pada penderita kusta (Stefani *et al.*, 1998; Buchanan, 1995). Tetapi pada penderita ENL masih sangat sedikit pengetahuan tentang fungsi antibodi sebagai indikator untuk mengetahui kapan seorang penderita kusta tipe multibasiler (MB) akan mengalami serangan reaksi ENL dan antibodi dari klas manakah yang berperan pada patogenesis reaksi ENL (Stefani *et al.*, 1998 ; Saha, 1995).

ENL merupakan permasalahan yang cukup serius, bukan hanya karena tingginya angka kejadian penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi tersebut, tetapi juga karena kerusakan permanen atau kecacatan yang ditimbulkannya (Manandhar *et al.*, 2002) dan konsekuensinya merupakan beban bagi pelayanan kesehatan masyarakat (Stefani *et al.*, 1998). Di RSUD. Dr Soetomo ditemukan bahwa 14,3% dari seluruh penderita kusta mengalami reaksi dan dari penderita yang mengalami reaksi tersebut 83,2 % berasal dari penderita tipe multibasiler, 54,6 %-nya mengalami reaksi ENL (Arna *et al.*, 1990). Manandhar *et al.*, 1999 menunjukkan bahwa seseorang penderita kusta dapat mengalami reaksi ENL rata-rata 2 kali (25%) bahkan lebih

besar dari 5 kali (5%) selama pengobatan dengan *multi drug therapy*. Perawatan dengan menggunakan obat yang telah dilakukan saat ini bukan merupakan jaminan bahwa reaksi ENL akan segera teratasi, seringkali begitu dosis pengobatan diturunkan gejala akan bertambah parah atau ketika suatu standar terapi selesai dilaksanakan beberapa saat kemudian terulang kembali episode ENL (Manandhar *et al.*, 1999). Mengingat begitu banyaknya permasalahan yang dialami penderita ENL maka perlu dilakukan upaya pencegahan agar tidak terjadi reaksi atau mengurangi gejala reaksi yang timbul. Belum ada standar atau pedoman untuk menentukan kapan seorang penderita kusta tipe MB dikatakan terancam mendapat reaksi ENL sehingga perlu segera diambil tindakan yang rasional untuk mencegahnya.

Akhir-akhir ini deteksi terhadap antibodi yang spesifik terhadap *M leprae* telah digunakan secara luas baik untuk studi epidemiologi, diagnosa dini, monitoring kemajuan terapi dan respon individu terhadap terapi yang diberikan (Stefani *et al.*, 1998 ; Buchanan, 1994). Antigen yang sering digunakan untuk deteksi dan monitoring adalah antigen *Phenolic Glicolipid-1 (PGL-1)* karena antigen tersebut unik dan hanya ditemukan pada *M. leprae* dan respon imun host bagus terhadap antigen tersebut (Buchanan, 1994). Informasi maupun beberapa penelitian peranan antibodi sebagai indikator untuk evaluasi pada penderita kusta yang mengalami reaksi ENL masih sedikit, sehingga penggunaannya sebagai petanda dan prognosis reaksi ENL masih menjadi kontroversi (Saha, 1995 ; Stefani *et al.*, 1998).

Untuk mengetahui secara lebih jelas, bagaimana respon imun humoral penderita kusta tipe MB yang mengalami reaksi ENL maka perlu dilakukan sebuah penelitian terhadap penderita ENL. Rencana penelitian dilakukan dengan mengukur titer Ig G, Ig M dan Ig A anti PGL-1 pada penderita ENL saat terjadinya reaksi, dibandingkan

dengan titer Ig G, Ig M dan Ig A anti PGL-1 penderita kusta tipe MB yang belum pernah mendapat reaksi.

I.2. Rumusan permasalahan

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan titer imunoglobulin anti PGL-1 antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara titer imunoglobulin anti PGL-1 pada penderita kusta tipe MB yang mengalami reaksi ENL dengan yang belum mengalami reaksi ENL.

I.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khususnya adalah :

1. Mengetahui titer imunoglobulin (Ig M, Ig G, Ig A) anti PGL-1 pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL.
2. Mengetahui titer imunoglobulin (Ig M, Ig G, Ig A) anti PGL-1 pada penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL.

3. Mengetahui perbedaan titer imunoglobulin (Ig M, Ig G, Ig A) anti PGL-1 antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan yang belum mengalami reaksi ENL.
4. Menentukan harga cutt off untuk titer imunoglobulin (Ig M, Ig G, Ig A) anti PGL-1.

I.4. Manfaat Penelitian

Dari sudut ilmu pengetahuan, penelitian ini akan bermanfaat dalam mengungkapkan peranan imunoglobulin dalam reaksi ENL dan sebagai model untuk penatalaksanaan ENL.

Manfaat dari sudut terapannya diharapkan dengan menggunakan *cut off* yang diperoleh dari penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu indikator untuk mencegah terjadinya reaksi ENL pada penderita kusta tipe MB. Mengurangi gejala yang timbul sehingga dapat mencegah timbulnya kecacatan permanen dan relaps pada penderita ENL. Membantu penatalaksanaan secara keseluruhan untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kusta

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Kusta

2.1.1. Definisi

Penyakit kusta disebut juga dengan Morbus Hansen, adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*. Secara primer bakteri tersebut menyerang saraf tepi dan secara sekunder menyerang kulit dan organ tubuh lainnya. (Sengupta, 2000). Penyakit ini dapat menyebabkan kebutaan, deformitas pada hidung, tangan dan kaki dengan ulkus neurotrofik (Honey, 2000) dan kehilangan sensorik karena kerusakan serabut saraf (Baron, 1996).

2.1.2. Epidemiologi

Lebih dari 10 juta kasus kusta diperkirakan pernah terjadi di dunia dan sekarang sudah mengalami penurunan. Dua pertiganya di Asia dan sepertiganya di Afrika (Baron, 1996). Pada saat ini jumlah penderita kusta baru di dunia tercatat 841.772 penderita dan Indonesia menempati urutan keempat dunia setelah India, Brazil dan Nepal (Rees and Young, 1994; Estrada, 2002). Kusta tersebar tidak merata di Indonesia, dari laporan hasil pelaksanaan program kusta di Indonesia tahun 1998/1999 didapatkan penderita terbanyak terdapat di Propinsi Jawa Timur. Penyakit kusta menyerang semua golongan umur, tapi sangat jarang pada bayi. Golongan usia yang paling banyak dijumpai antara 20 – 39 th.

2.1.3. Etiologi

Penyakit kusta disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* yang ditemukan oleh Hansen pada tahun 1873. Bakteri ini berukuran panjang 5-8 μ dan lebar 2 μ , bersifat tahan asam dan secara morfologi tidak dapat dibedakan dengan mikobakteri yang lain seperti *M.tuberculosis* (Leiker, 1996).

M.leprae mempunyai kapsul yang disusun oleh bahan lemak yang terdiri dari *ptioserol dimikoserolate* (PDIM) yang berperan utama dalam protektif pasif dan fenolik glikolipid (PGL-1) yang disusun oleh tiga molekul sugar (trisakarida) yang berkaitan dengan 1 molekul fenol dari lemak (ptioserol). Fenolik glikolipid (PGL) ada tiga, dimana PGL-II berbeda dari PGL-1 dalam hal ketiadaan gugus O-CH₃ pada C2 rhamnose. PGL-III berbeda dalam hal ketiadaan gugus O-CH₃ dari C3. PGL-1 merupakan produk utama yang disekresi oleh *M.leprae* dan merupakan lapisan permukaan yang menonjol yang spesifik dari *M.leprae*, faktor virulensi yang paling baik dan karakteristik. PGL-1 mengikat komponen C3. didalam sel PGL-1 melindungi bakteri dari oksidatif killing oleh hidroksil radikal dan anion superoksid (Sridharan et al., 2001). Komponen lemak ini mungkin menetap dalam waktu yang lama setelah bakteri yang utuh menjadi hancur dan dieliminasi. Kapsul dapat melindungi bakteri dari efek toksik enzim lisosom dan metabolit reaktif yang dihasilkan makrofag inang selama infeksi (Rees and Young, 1994).

M.leprae merupakan bakteri yang hidupnya obligat intra seluler dan hingga saat ini merupakan salah satu jenis bakteri yang belum berhasil dikembang biakan pada media buatan. Habitat *M.leprae* dalam saraf adalah pada sel *Schwann* dan kadang akson yang "ensheats". Selain sel *Schwann* dari saraf tepi, tempat multiplikasi kuman juga pada otot polos dan otot organis. Kuman juga dapat

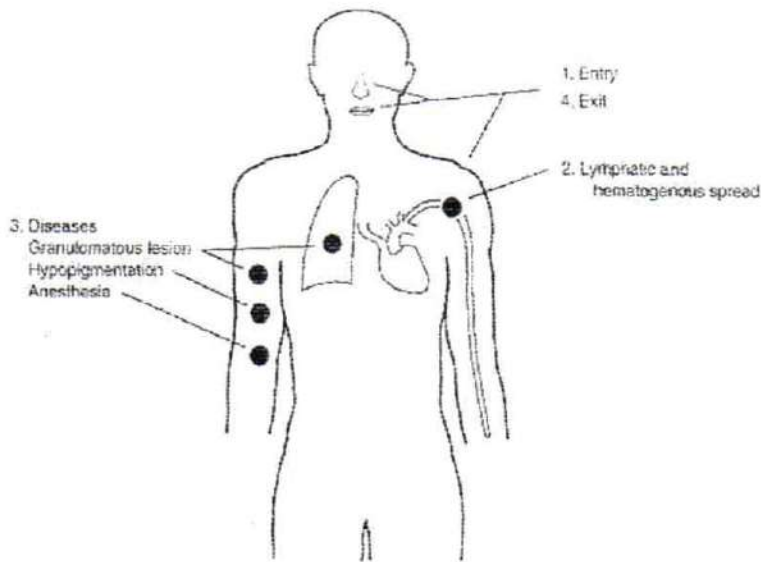
ditemukan pada musculus *arrector pili*, folikel rambut, kelenjar keringat, bagian otot anterior dari palpebra, juga dalam endotel pembuluh darah kecil, musculus dartus dari scrotum dan dalam otot polos iris. Kuman tersebut juga ditemukan dalam sputum, semen, keringat, sebum, air mata dan air susu ibu pada penderita kusta lepromatosa (Yawarkell, 1992).

2.1.4. Patogenesis

Cara masuk *M.leprae* ke dalam tubuh manusia secara pasti belum diketahui, tetapi saat diperkirakan sebagian besar kuman tersebut masuk melalui saluran respirasi dan mukosa hidung. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa *M.leprae* dapat masuk melalui kulit yang lecet (Sengupta, 2000).

M.leprae adalah kuman obligat intraseluler yang membutuhkan makrofag sebagai inang untuk mempertahankan kehidupan dan berkembang biak. Kecepatan replikasi didalam makrofag kurang lebih 10 -12 hari. Bakteri tersebut dapat bertahan dan terhindar dari mekanisme degradasi intraseluler makrofag karena dapat melepaskan diri dari fagosom ke dalam sitoplasma dan berakumulasi disana dengan konsentrasi yang tinggi, yaitu sebesar 10^{10} basil/g jaringan. Kerusakan saraf perifer nampaknya disebabkan karena respon imun tubuh terhadap antigen bakteri (Baron, 1996).

Pada fase awalnya penyebaran bakteri melalui jaringan pembuluh darah dan pembuluh limfe, kemudian infeksi menyebar sepanjang saraf sensoris, serabut-serabut motorik di dalam trunkus saraf. Bakteri *M.leprae* tidak dapat secara langsung penetrasi ke dalam system saraf proksimal ke ganglion dorsalis, sehingga infeksi ke dalam system saraf sentral tidak terjadi .



Gambar 2.1. Masuknya kuman *M.leprae* ke dalam tubuh (Baron, 1996)

Pada penyakit kusta tipe multibasiler, proliferasi bakteri sangat tinggi sehingga terjadi bakteriemia. Bakteri dengan mudah menyerang organ-organ lain. Organ yang terserang pada umumnya tertentu pada lokasi yang superfisial dan dingin seperti : kulit saraf perifer, membrana mukosa, oral dan nasofaringial (kecuali usus dan vagina), testis (kecuali ovarium) dan dinding anterior dari mata .

2.1.5. Gambaran Klinis

Gambaran klinis penyakit kusta tergantung dari berbagai macam variasi yaitu, proliferasi dan akumulasi bakteri, respon imunologis terhadap bakteri, hasil dari peradangan saraf perifer (Baron, 1996) .

Klasifikasi kusta ada berbagai macam :

1. Klasifikasi Madrid (1953).

- *Indeterminate* (I).
- *Tuberculoid* (T).
- *Boderline* (B).
- *Lepromatosa* (L).

2. Klasifikasi Ridley-Jopling (1962)

□ Tipe *tuberculoid* (TT)

Pada tipe ini respon imunitas seluler terhadap *M.leprae* baik, sehingga umumnya hanya dijumpai satu atau dua lesi kulit berupa makula hipopigmentasi dengan batas yang tegas, bisa eritema dengan anastesi yang jelas. Dapat disertai pembesaran perifer (Jopling, 1995: Honey, 2000)

□ Tipe *boderline tuberculoid*

Respon imunitas seluler pada tipe ini masih baik, tetapi kurang dibanding TT. Jumlah lesi lebih dari satu umumnya 2-5 lesi dengan distribusi asimetris. Besar lesi bervariasi, batas lesi kurang jelas, lesi dapat meninggi atau mungkin mempunyai *central healing*. Permukaan halus tetapi biasanya kasar atau berskuama. Gangguan anastesi sedikit, penebalan saraf jelas. Hapusan bakteriologis biasanya negatif atau positif ringan (1+) reaksi lepromin positif lemah (1+) atau kuat (2+) (Guinto,2000).

□ Tipe Mid boderline (BB)

Respon imunitas sudah jauh lebih rendah dari pada tipe TT. Jumlah lesi kulit lebih banyak dari tipe BP dan cenderung simetris. Besar lesi bervariasi, lesi dapat meninggi (infiltratif) seluruhnya atau dengan *central clear* atau adanya

bentukan *punch-out* yaitu hipopigmentasi yang oval pada bagian tengah dengan batas yang jelas yang merupakan ciri khas tipe ini. Anestesi tidak jelas. Hapusan bakteriologi biasanya positif +3-+4. Reaksi Mitsuda biasanya negatif, tetapi dapat positif lemah (Guinto,2000).

□ Tipe *boderline lepromatous* (BL).

Bentuk lesi kulit bermacam-macam dan ukuranya bervariasi. Dapat menebal atau infiltrat berwarna kemerahan atau kecoklatan. Seringkali berjumlah banyak dan tersebar. Distribusi bilateral tetapi tidak simetris . Permukaan lesi biasanya halus, mengkilat dengan batas tidak jelas. Gangguan sensoris bervariasi dari minimal sampai anestesi lokal, terutama pada bagian tengah dari area imun. Atau anestesi melibatkan tangan dan kaki, biasanya asimetris. Bakteriologis positif, reaksi Mitsuda negatif (Guinto,2000).

□ Tipe *Lepromatosa* (LL)

Respon imunitas seluler pada penderita ini sama sekali tidak ada. Jumlah lesi sangat banyak, simetris, permukaan halus, lebih eritematosa, berkilat, berbatas tidak jelas dan tidak ditemukan anestesi dan anhidrosis pada stadium dini. Distribusi lesi khas yaitu pada wajah terdapat pada dahi, pelipis dagu, cuping telinga, sedangkan ditubuh mengenai anggota badan yang bersuhu rendah : lengan, punggung tangan , permukaan ekstensor tungkai bawah. Pada stadium lanjut tampak penebalan kulit yang progresif, cuping telinga menebal, garis muka menjadi kasar dan cekung membentuk *facies leonina* yang dapat disertai madarosis, iritis, dan keratitis. Lebih lanjut lagi dapat terjadi pada hidung. Dapat dijumpai pembesaran kelenjar limfe, orkitis yang selanjutnya dapat terjadi atrofi testis. Kerusakan saraf yang luas menyebabkan *gloves and stocking anaesthesia*.

Bila penyakit ini progresif, muncul macula dan nodula baru sedangkan lesi yang lama menjadi plak atau nodus. Pada stadium yang lanjut serabut-serabut perifer mengalami degenerasi hialin atau fibrosis yang menyebabkan anestesi dan pengecilan otot tangan dan kaki (Guinto,2000).

3. Klasifikasi WHO (1981) dan modifikasi WHO (1988)

- Pausibasilar (PB)

Termasuk kusta tipe TT dan BT menurut kriteria Ridley dan Jopling atau tipe I dan T menurut klasifikasi Madrid dengan BTA negatif

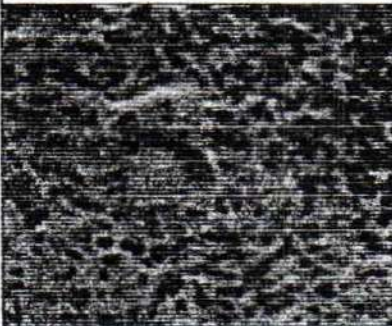
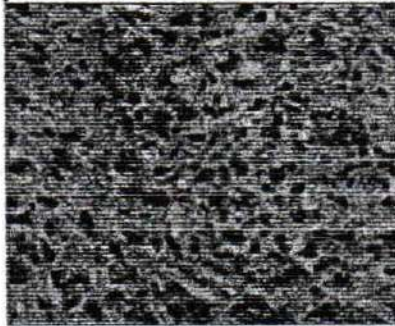
- Multibasilar (MB)

Termasuk kusta tipe BB, BL dan LL menurut kriteria Ridley dan Jopling atau B dan L menurut klasifikasi Madrid dan semua tipe kusta dengan BTA positif.

Tabel 2.1. Klasifikasi penderita kusta menurut WHO (Guinto,2000)

	PB	MB
Jumlah bercak/tanda	1-5	>5
Kerusakan syaraf tepi	Hanya 1 syaraf	Banyak syaraf
Kuman kusta	negatif	Positif



Infection with <i>Mycobacterium leprae</i> can result in different clinical forms of leprosy	
There are two polar forms, tuberculoid and lepromatous leprosy, but several intermediate forms also exist	
Tuberculoid leprosy	Lepromatous leprosy
	
Organisms present at low to undetectable levels	Organisms show prolific growth in macrophages
Low infectivity	High infectivity
Granulomas and local inflammation Peroneal nerve damage	Disseminated infection, bone, cartilage, and diffuse nerve damage
Normal serum immunoglobulin levels	Hyperimmunoglobulinemia
Normal T-cell responsiveness, Specific response to <i>M. leprae</i> antigens	Low or absent T-cell responsiveness, No response to <i>M. leprae</i> antigens

Gambar 2.2. Perbedaan gambaran klinis kedua kutub infeksi *M. leprae* (Baron, 1996)

2.1.6. Diagnosis

Diagnosis penyakit kusta biasanya ditegakkan dengan ditemukannya gejala klinik yang khas serta ditemukannya basil tahan asam (BTA) dari sediaan hapusan sayatan kulit.

Dalam program pemberantasan kusta, WHO menganjurkan penggunaan empat kriteria untuk diagnosis kusta sebagai berikut:

1. Ditemukannya lesi kulit yang khas
2. Gangguan sensasi kulit
3. Penebalan saraf tepi predileksi
4. Basil tahan Asam (BTA) positif dari sediaan kulit

Diagnosis kusta dapat ditegakkan jika ditemukan sedikitnya dua dari ke tiga kriteria diatas atau cukup dengan kriteria ke empat saja .

Indeks Bakteri (IB).

Skala logaritma dari Ridley sudah dipergunakan secara luas untuk mengukur densitas bakteri atau indeks bakteri (IB). IB merupakan ukuran semi kuantitatif kepadatan BTA dalam sediaan hapus. IB berguna untuk membantu menentukan tipe kusta dan menilai hasil pengobatan. Penilaian menurut skala logaritma Ridley adalah sebagai berikut :

- (0) : tidak ditemukan BTA dalam 100 lapangan pandang
- (1+) : 1 – 10 BTA ditemukan dalam 100 lapangan pandang
- (2+) : 1 – 10 BTA ditemukan dalam 10 lapangan pandang
- (3+) : 1- 10 BTA ditemukan dalam rata-rata 1 lapangan pandang
- (4+) : 10 – 100 BTA ditemukan dalam rata-rata 1 lapangan pandang
- (5+) : 100-1000 BTA ditemukan dalam rata-rata 1 lapangan pandang
- (6+) : lebih dari 1000 BTA atau 5 *clumps* dalam rata-rata 1 lapangan pandang

2.1.7. Penatalaksanaan

1. Pengobatan kausal dengan metode pengobatan MDT WHO yaitu sebagai berikut: kusta PB dengan Rimfapisin 600 mg/ 1 kali sebulan dan DDS 100 mg / hari, pengobatan diberikan dalam waktu 6 bulan dan harus selesai dalam waktu 9 bulan. Kusta MB dengan Rimfampisin 600 mg/1 kali sebulan, Clofazimin 300 mg/ bulan, Clofazimin 50 mg/ hari dan DDS 100 mg/hari selama 12 bulan. Dan harus selesai dalam jangka waktu 18 bulan.

2. Pengobatan untuk penyulit yang timbul seperti reaksi kusta, neuritis, tukak kaki.
3. Pengobatan suportif.
4. Rehabilitasi medik.
5. Rehabilitasi sosial.

3.1. *Erythema Nodusum Leprosum* (ENL)

3.1.1. Definisi

ENL adalah reaksi inflamasi akut yang terjadi pada penderita kusta tipe lepromatosa (Manandhar, 1999). Reaksi pada pasien kusta merupakan komplikasi yang serius, membutuhkan diagnosa dini dan penanganan yang efektif sehingga gangguan (kecacatan) permanen dapat dihindari (Hussain, 1995).

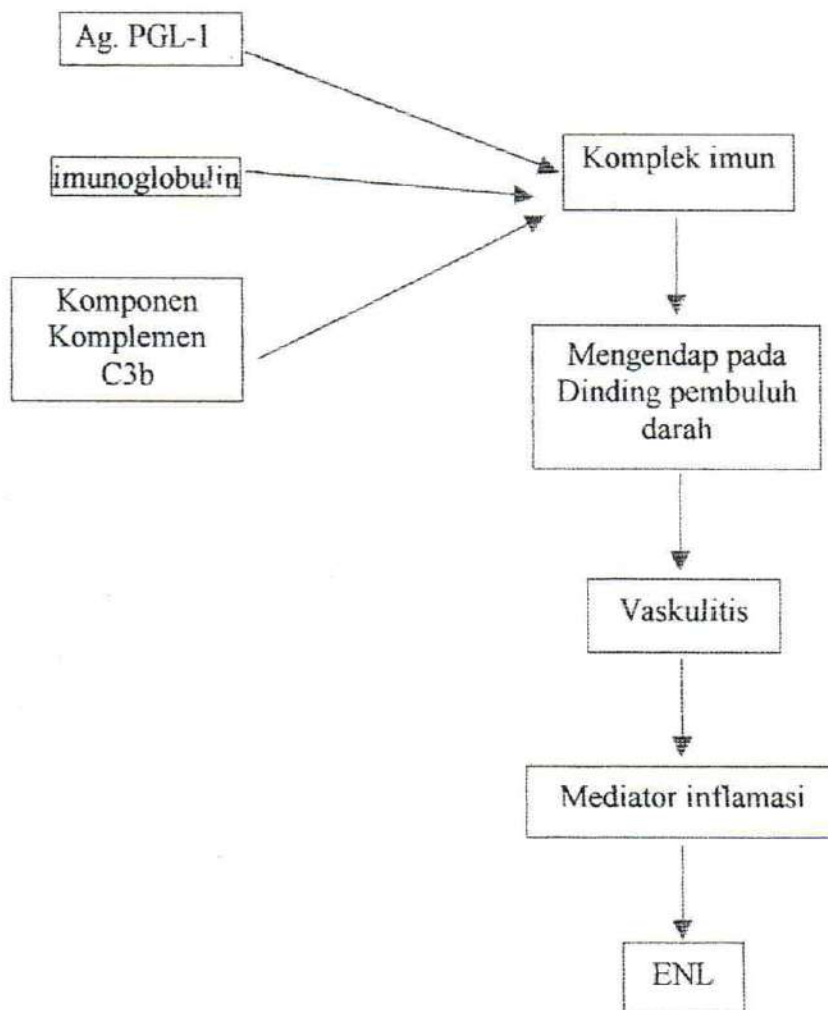
2.2.2 Etiologi dan Patogenesis

Penyebab dan patogenesis terjadinya *erythema nodosum* belum diketahui dengan pasti. Sejak ditemukan adanya kompleks imun yang terdiri dari imunoglobulin, antigen mikobakteria dan komplemen pada lesi ENL, maka ENL digolongkan ke dalam penyakit kompleks imun . Pada penderita ENL bisa ditemukan kompleks imun baik pada darah, cairan interstitial, intraseluler. Ada juga teori lain yang menyebutkan bahwa terjadinya ENL disebabkan karena ketidak seimbangan mekanisme pengaturan sistem imun (Hasting, 1994).

Walaupun penyebab pasti belum diketahui, beberapa peneliti mulai memperkirakan faktor resiko yang menyebabkan seseorang penderita kusta tipe lepromatosa mengalami reaksi ENL (Manandhar, 1999), yaitu :

- Penderita dengan tipe LL lebih banyak menderita ENL daripada pasien tipe BL

- Pasien dengan indeks bakteri $> 4 +$ juga mempunyai prevalensi ENL lebih tinggi.
- Pasien dengan pembesaran saraf perifer > 5 mempunyai prevalensi ENL lebih tinggi.
- Pasien dengan nodule kulit mempunyai prevalensi ENL lebih besar.
- Pasien dengan infiltrat kulit yang diffus mempunyai prevalensi ENL lebih besar.
- Pasien dengan antibodi anti PGL-1 positif mempunyai prevalensi lebih tinggi dari pada pasien dengan antibodi anti PGL-1 negatif.



Gambar 2.3. Skema terjadinya reaksi inflamasi ENL.

2.2.3. Gambaran Klinis

Gambaran klinis ENL sangat bervariasi tergantung kegawatan, lama penyakit dan organ yang terlibat (ILEP, 1996). Pada umumnya gambaran klinis berupa nodul pada kulit yang banyak, lunak dan eritema (Manandhar, 1999). Pada keadaan yang lebih parah, bisa meliputi salah satu atau semua gejala berikut (ILEP, 1996).

- Neuritis, nyeri pada saraf dengan atau tanpa kehilangan fungsi sensoris.
- Demam moderat sampai tinggi diikuti dengan malaise
- Lesi kulit dan mungkin bisa menjadi ulkus
- Limfonoduli yang membesar dan lunak
- Iridosiklitis, orkitis, periostitis atau edema sendi
- Albuminuria dan hematuria

Bilamana kondisi memungkinkan penderita ENL berat seharusnya dirawat inap.

2.2.4. Terapi

Terapi penderita ENL :

1. Prednison

Dosis yang digunakan, dimulai dari 30 – 60 mg/ hari selama 24 – 72 jam. Dosis diturunkan setiap minggu sebesar 10 mg sampai dengan dosis 20 mg per hari dan akhirnya sampai 5 mg sebelum berhenti sama sekali. Untuk penderita ENL re-kurent diberi dosis pemeliharaan 5 – 10 mg sampai beberapa minggu. Perlu diperhatikan tidak ada jadwal pasti dari terapi semuanya juga tergantung situasi penderita. Pada beberapa penderita dengan potensial terjadi re-kurent

sering Prednison dilanjutkan secara kontinyu sehingga menjadi tergantung steroid. Efek lain yang perlu diperhatikan pada penggunaan Prednison jangka panjang adalah ulkus peptikum, diabetes, reaktivasi tuberkulosis, gangguan menstruasi, depresi (ILEP, 1996).

2. Clofazimin

Dibandingkan dengan Prednison kurang poten dan untuk efek maksimal diperlukan waktu yang cukup lama 4 – 6 minggu. Obat ini digunakan terutama untuk mengurangi gejala *withdrawl* karena ketergantungan steroid (ILEP, 1996).

3. Thalidomid

Cukup efektif untuk mengontrol ENL. Dosis dimulai dari 200 mg 2 kali sehari atau 4 kali 100 mg/hari. ENL pada umumnya dapat dikontrol dalam 72 jam, kemudian dosis dapat di *tapering off* sampai 50 – 100 mg/hari untuk beberapa lama.

4. Pentoksifilin.

Merupakan obat baru yang digunakan untuk mengontrol ENL (Moreira, 1998).

2.3. Respon Imun

2.3.1. Respon Imun secara umum

Sistem imun adalah sistem pertahanan yang melindungi tubuh dari invasi patogen, mikroorganisme dan kanker. Respon imun adalah aktifitas sistem imun untuk mengenali dan merespon. Sistem imun dapat mengenali dan membedakan bermacam-macam patogen (benda asing) dari sel atau protein host.

Imunitas adalah keadaan proteksi dari penyakit infeksi (Goldsby, 2000).

Komponen imunitas terdiri dari 2 macam yaitu (Goldsby, 2000 : Janeway, 2001).

1. Imunitas alami, bersifat tak spesifik merupakan pertahanan awal bila ada patogen. Imunitas alami terdiri dari :

Pertahanan Anatomi

Kulit

- Pertahanan mekanik mencegah masuknya mikroba
- Lingkungan asam pH 3-5 menghambat pertumbuhan mikroba

Membran Mukosa

- Flora normal bersaing dengan mikroba
- Mukus menjebak mikro organisme asing
- Silia menggerakkan mikro organisme keluar dari tubuh

Pertahanan fisiologis

Suhu

- Suhu tubuh normal menghambat pertumbuhan beberapa patogen
- Demam menghambat pertumbuhan beberapa patogen

PH rendah

- Asam lambung membunuh sebagian besar mikroorganisme yang tertelan

Mediator kimia

- Lisosim memecah dinding sel bakteri
- Interferon menginduksi keadaan anti viral pada sel yang tak terinfeksi

- Komplemen melisis mikro organisme atau memfasilitasi fagositosis

Pertahanan Fagositik/endositik

- Beberapa sel mengendositosis dan memecah makro molekul asing
- Sel-sel khusus (monosit, neutrofil, makrofag) memfagositosis dan mencerna mikro organisme

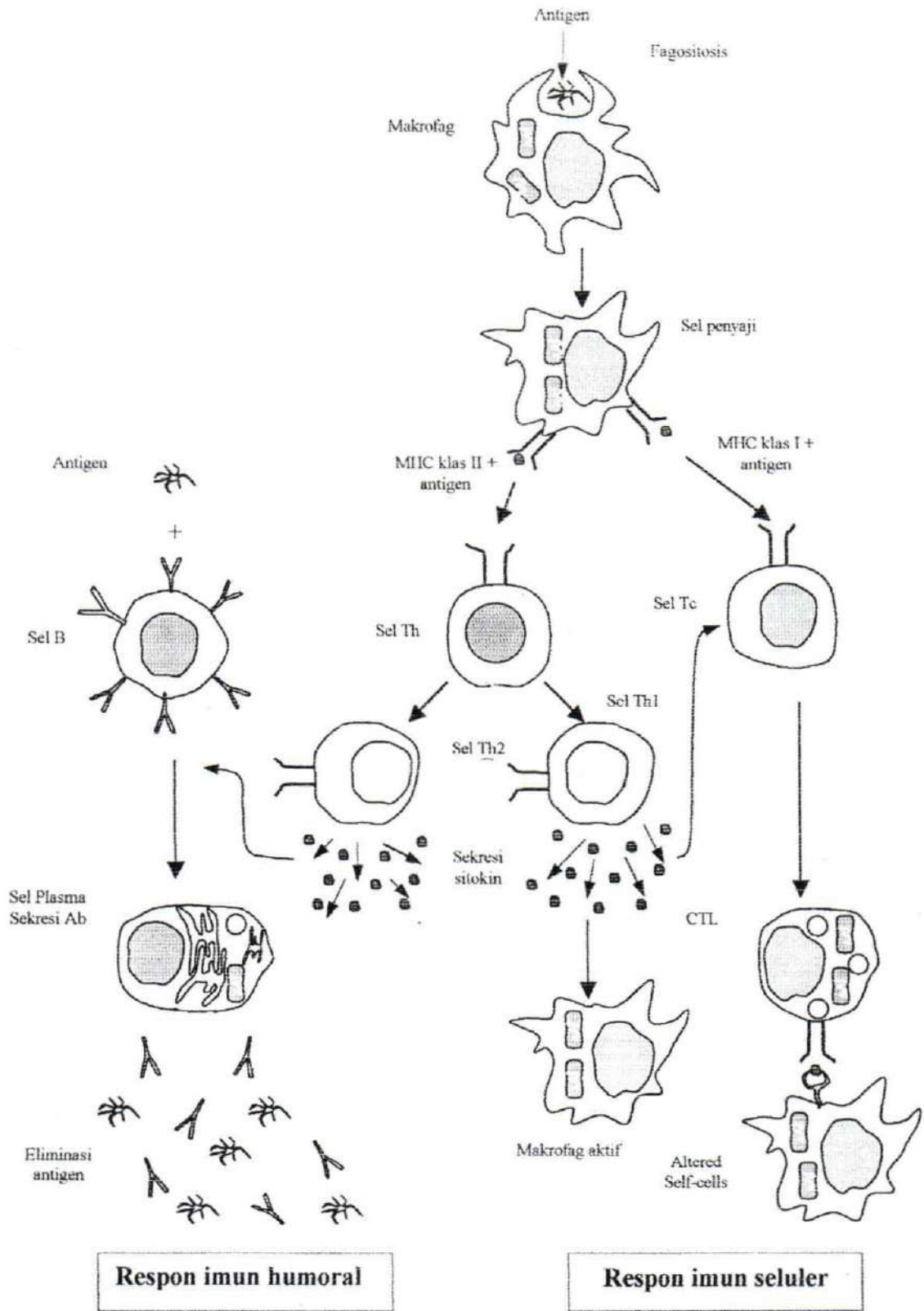
Pertahanan inflamasi

2. Imunitas dapatan, bersifat spesifik, mempunyai memori dan membutuhkan waktu 5-7 hari untuk bekerja optimal.

Imunitas dapatan terdiri dari :

- Respon imun humoral
- Respon imun seluler

Pada infeksi oleh *M.leprae*, imunitas alami tidak dapat mengeliminasi bakteri sehingga bakteri merangsang respon imun dapatan.



Gambar 2.4. Respon imun tubuh terhadap antigen (Goldsby,2000)

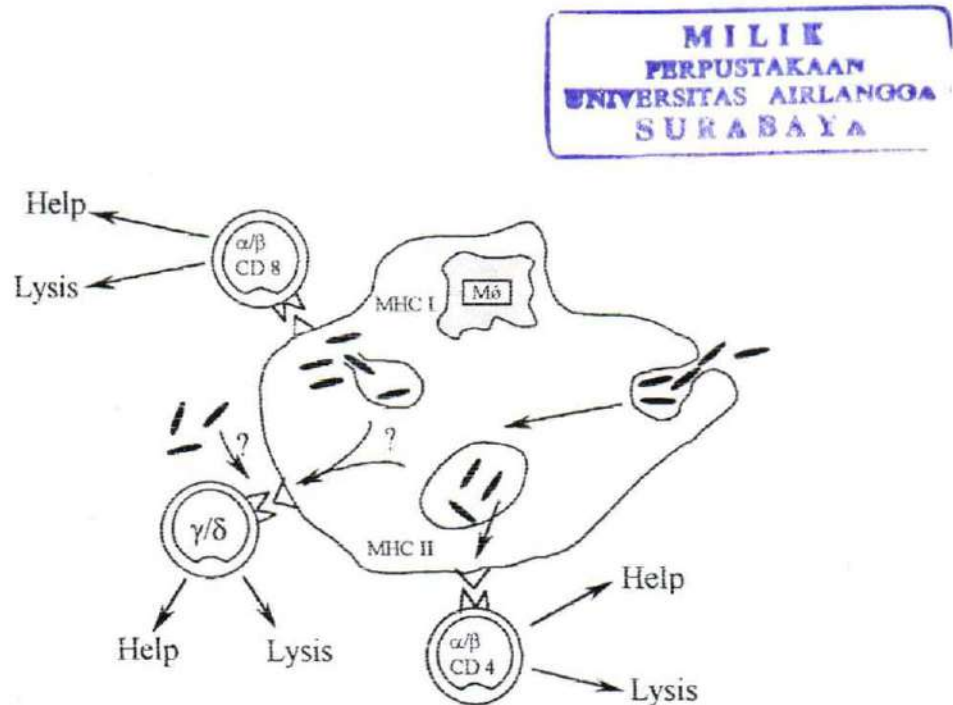
2.3.2. Respon imun terhadap *M. leprae*

2.3.2.1. Respon imun seluler

Limfosit T memegang peranan sentral dalam respon imun dapatan terhadap *M. leprae*. Limfosit T tidak mampu secara langsung mengenali *Naïve antigen*, sel T hanya mampu mengenali polipeptida spesifik yang dikenalkan oleh *Antigen Presentating Cell* (APC) melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Sel T mengenali antigen yang dipresentasikan molekul MHC melalui kompleks *T Cell Receptor* (TCR) dan *Cluster of Deferentiation 3* (CD3) yang terdapat pada permukaan sel T. Ada dua jenis molekul TCR yaitu TCR $\alpha\beta$ (+/- 90 %) dan TCR $\gamma\delta$ (+/- 10 %). Molekul MHC terdiri dari 2 kelompok besar yaitu MHC klas 1 dan klas 2 (Goldsby, 2000 : Kaufman, 1994).

Pada infeksi oleh *M. leprae* bakteri difagositosis oleh makrofag, monosit dan beberapa sel lain seperti sel *Schwan*. Pada penderita kusta multibasiler, masuknya bakteri ke dalam makrofag dibantu oleh reseptor-reseptor. Pada monosit terdapat *Complement receptor 1* (CR1) dan *Complement receptor 3* (CR3) sedangkan pada makrofag terdapat CR1, CR3 dan *Complement receptor 4* (CR4). Beberapa reseptor tersebut berikatan dengan salah satu komponen komplemen C3 yang terikat pada antigen *Phenolic Glicolipid-1* (PGL1). *M. leprae* dapat terhindar dari fagolisosom dan bersembunyi didalam sitoplasma. Glikolipid yang terdapat pada kapsul *M. leprae* melindungi bakteri dari degradasi intraseluler makrofag dengan jalan membentuk *Undigestible Hydroscopik Interface* diantara bakteri dan sel inang. Sehingga, *M. leprae* mampu multiplikasi didalam makrofag (Krahenbuhl, 1994). Walaupun bakteri tersebut tidak dapat didegradasi tetapi protein yang disekresikan mengalami degradasi. Peptida yang dihasilkan dipresentasikan melalui molekul

MHC klas 2 kepada sel T CD4 (sel T helper), sedangkan protein yang disekresikan didalam sitoplasma juga didegradasi dan dipresentasikan oleh MHC klas I kepada sel CD8 (sel T sitotoksik). Jadi *M.leprae* mampu menginduksi baik sel Th maupun sel Tc.



Gambar 2.5. Interaksi antara *M.leprae*, makrofag dan sel T (Kaufmann, 1994)

Presentasi antigen oleh molekul MHC merupakan faktor esensial untuk memulai aktivasi sel T, tetapi masih membutuhkan signal/kostimulator yang lain misalnya : sitokin (Kaufman, 1994). Sitokin yang diproduksi pada awal infeksi mempengaruhi diferensiasi sel T CD4 menjadi sel Th1 atau sel Th2. Perkembangan sel ini sangat menentukan respon imun dapatkan apa yang akan mendominasi, yaitu : aktivasi makrofag (respon imun seluler) atau produksi antibodi (respon imun humoral). Penelitian menunjukkan bahwa *naïve* sel T

CD4 yang distimulasi dengan interleukin-12 (IL-12) dan interferon γ (IFN γ) berkembang menjadi sel Th1. IFN γ sendiri menghambat proliferasi sel Th2. IL-12 diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik, sedangkan IFN γ diproduksi oleh sel *natural killer* (NK) dan sel T CD8 (Ottenhoff,1994).

Respon ini biasanya timbul bila terjadi infeksi virus atau bakteri intra seluler. Sel T CD4 berdeferensiasi menjadi sel Th2 jika distimulasi oleh interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-6 (IL-6). Kedua sitokin tersebut juga menghambat perkembangan sel Th1. IL-4 diproduksi oleh salah satu subset sel T CD4 yaitu sel T NK1.1 + . Aktifasi sel tersebut melalui sebuah molekul MHC kelas IB yaitu CD1. Aktifasi sel T NK1.1+ tergantung pada ekspresi molekul CD1 yang diinduksi sebagai respon terhadap infeksi. Sel T NK1.1+ dapat mengenali antigen glikolipid yang dipresentasikan oleh molekul CD1d. Setelah aktivasi sel tersebut akan mensekresi IL-4 dalam jumlah banyak sehingga merangsang sel T CD4 untuk berdeferensiasi menjadi sel Th2 dan respon imun humoral yang mendominasi dengan memproduksi imunoglobulin. Ketidakseimbangan produksi sitokin ini nampaknya yang menyebabkan gejala klinis penyakit kusta menjadi dua kutub yang berbeda. Pada tipe lepromatosa, sel Th2 yang berkembang sehingga respon imun humoral yang mendominasi sedangkan pada tipe tuberkuloid, sel Th1 yang berkembang sehingga respon imun seluler yang mendominasi (Janeway, 2001).

Sel T CD8 mengatur respon imun juga melalui produksi sitokin. Sel ini terbagi ke dalam dua subset yaitu : sel Tc1 dan sel Tc2. Pada penderita kusta tipe tuberkuloid sel yang berperan adalah sel Tc1 yang memproduksi sitokin yang

merangsang sel Th1. Pada penderita tipe lepromatosa sel Tc2 memproduksi sitokin IL-10 dan TGF β yang mensupresi respon sel Th1 (Janeway, 2001).

Sel Th1 memproduksi sitokin IL-2 dan Interferon γ dan sel Th-2 memproduksi IL-4, IL-5 dan IL-10 (Stites, 2001).

Status sel T $\gamma\delta$

Berdasarkan percobaan pada tikus, ditemukan bahwa respon imun awal untuk beberapa patogen seperti pada lepra, leishmaniasis dan tuberkulosis diawali oleh sel T $\gamma\delta$ yang akhirnya akan menginduksi sel-sel yang lain (Ottenhoff, 1994).

Modlin, dkk menemukan 25% - 35% sel T $\gamma\delta$ pada lesi penderita kusta, baik pada reaksi kulit lepromin maupun pada reversal reaksi menunjukkan bahwa sel T $\gamma\delta$ memegang peranan penting pada reaksi *delayed type of hipersensitivitas* (Sengupta, 2000).

Tabel 2.2. Perbedaan respon imun antara kusta tipe tuberkuloid dan lepromatosa (Sridharan, 2001)

Gambaran rerpon imun	Tuberculoid	Lepromatosa
Respon imun	Baik	Jelek
Tipe HLA	DR2, esp DRB1 1501&1502	DQ1, MT1
T-cell subtype	Sel Th1	Sel Th2
Respons thd antigen <i>M. leprae</i>	Kuat	Lemah
Cytokines	Interferon gamma, IL-2,	IL-4, IL-10
Antibodi thd antigen <i>M leprae</i>	Tidak menonjol	Berlimpah

2.3.2.2. Respon Imun humoral .

Pada respon imun humoral sel B dapat berinteraksi secara langsung dengan *naïve* antigen kemudian berdeferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Antibodi berfungsi sebagai efektor dari respon imun humoral dengan mengikat antigen, menetralkannya atau memfasilitasi untuk difagositosis (Goldsby,2000). Produksi antibodi yang spesifik sebagai respon terhadap antigen tergantung dari kemampuan sistem imun untuk mengaktifkan sel B sehingga mampu memproduksi antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen. Sel-sel tersebut berdeferensiasi menjadi sel plasma sebagai produsen antibodi dan menjadi sel memori, yang mempunyai usia lebih panjang dan mampu memproduksi antibodi lebih cepat pada paparan antigen berikutnya. Respon imun humoral yang terjadi ketika antigen baru pertama kali terpapar ke dalam tubuh disebut respon imun humoral primer. Sedangkan respon imun humoral yang terjadi untuk paparan antigen berikutnya dan melibatkan sel memori disebut respon imun humoral sekunder (Stites,2001).

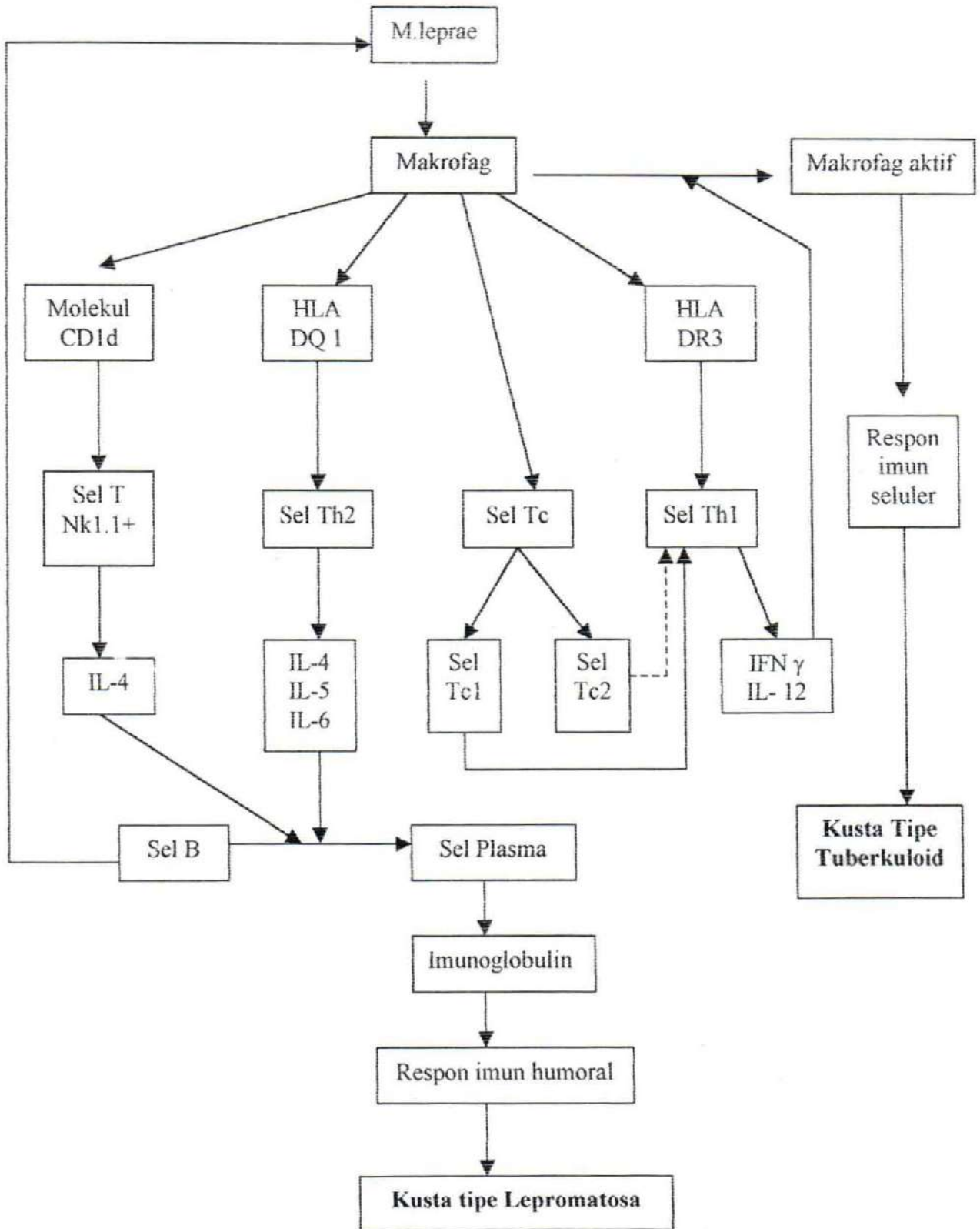
Tabel 2.3. Perbedaan antara respon imun primer dan sekunder (Goldsby,2000)

	Respon primer	Respon sekunder
Sel B	Naïve sel B	Sel B memori
Periode "lag" setelah pemberian antigen	4-7 hari	1-3 hari
Respon puncak	7-10 hari	3-5 hari
Besarnya produksi antibody	Bervariasi tergantung antigen	Umumnya 100-1000 kali lebih tinggi dari respon primer
Produksi isotipe	Dominan Ig M	Dominan Ig G
Antigen	Thymus <i>dependent</i> dan thymus <i>independent</i>	Thymus <i>dependent</i>
Affinitas antibody	Rendah	Tinggi

Pada infeksi oleh *M.leprae* antibodi kurang berfungsi untuk mengeliminasi kuman karena kuman dapat bersembunyi didalam makrofag.

Fungsi antibodi pada penyakit ini pada umumnya :

1. Pada patogenesis, sebagai fasilitator(opsonisasi) masuknya kuman *M. leprae* ke dalam makrofag.
2. Membentuk kompleks imun bersama dengan komplemen dan antigen pada reaksi ENL.
3. Digunakan sebagai marker studi epidemiologi.
4. Digunakan untuk deteksi dini penyakit kusta .
5. Monitoring kemajuan terapi dan respon individu terhadap terapi yang digunakan.



Gambar 2.6. Respon imunologi penderita kusta

2.3.3. Respon Imun pada penderita ENL

Belum diketahui dengan pasti bagaimana respon dan status imunologis penderita ENL. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara derajat inflamasi dan kegawatan penyakit dengan kadar *Serum amyloid A (SAA)* dan *C-reactive Protein (CRP)*. Pada penderita ENL kadar CRP dan SAA tinggi (Foss,1993 : Hussain,1995). Kadar TNF α meningkat tinggi pada penderita ENL. TNF α dianggap sebagai faktor utama terjadinya gejala klinis ENL (Moreira,1998;Hery *et al.*,2000;Foss *et al.*,1993;Battacharya *et al.*,1993;Vieira *et al.*,1999).

Pada penderita kusta tipe multibasiler terjadi peningkatan kadar Ig G dan Ig M. Dengan aktivitas komplemen, komplemen akan mengikat antibodi dan antigen sehingga terjadi kompleks imun . Kompleks imun yang terbentuk menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang diduga sebagai penyebab sindroma reaksi ENL (Hussain *et al.*,1995). Penelitian lain menunjukkan bahwa pada awal terjadinya reaksi ENL terjadi peningkatan kadar Ig G 1 dan Ig G2 dibandingkan dengan penderita tipe lepromatosa yang tidak terkena reaksi (Partida *et al.*,1998). Pemeriksaan langsung pada daerah lesi ENL ditemukan kompleks imun dalam jumlah yang banyak, walaupun total kadar Ig M, Ig G dan Ig A pada lesi tersebut tidak setinggi yang diharapkan (Scollard *et al.*,1992). Selama terjadi reaksi ENL kadar Ig M lebih rendah bila dibandingkan dengan penderita kusta tipe lepromatosa yang tidak mendapat reaksi dan pada saat remisi kadarnya juga hampir tidak berubah. Berbeda dengan kadar Ig G baik selama maupun setelah remisi kadar Ig G lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta tipe lepromatosa bahkan kadar Ig G akan meningkat setelah

remisi. Fenomena diduga karena sel T yang spesifik terhadap *M.leprae* menjadi lebih aktif selama reaksi dan menolong sel B untuk meningkatkan sintesa Ig G dengan jalan terjadi *switching* dari sintesa Ig M menjadi sintesa Ig G (Saha,1995).

Pada pemeriksaan imunopatologi pada jaringan yang terkena reaksi terdapat gambaran sebagai berikut (Modlin,1994) :

Tabel 2.4. Sitokin pada penderita reaksi ENL (Modlin,1994).

Parameter	Reaksi ENL
Fenotip sel T	
CD4+	31%
CD8+	19%
T memori	22%
T naive	4%
Tc	4%
Ts	9%
mRNA+sel	
IFN γ	0,1%
Serine esterase	5%
mRNA dg PCR	
IL-2	0
IFN γ	+
IL-4	++
IL-5	+
IL-10	++

2.4. Imunoglobulin

Imunoglobulin disebut juga dengan antibodi. Bila antibodi diekspresikan pada permukaan membran sel B disebut sebagai *surface antibody* atau antibodi permukaan. Fungsi dari *surface antibody* adalah untuk mengenal antigen. Bila

antigen berikatan dengan *surface antibody* maka akan terjadi serangkaian kaskade signal yang mengaktifkan sel B menjadi sel plasma, sedangkan antibodi yang disekresikan oleh sel plasma ke dalam sirkulasi berfungsi sebagai sel effektor dari respon imun humoral yang bertugas mencari, menetralsai atau mengeliminasi antigen (Goldsby, 2000; Stites, 2001).

2.4.1. Struktur dan klas imunoglobulin.

Setiap molekul imunoglobulin dibangun oleh 4 rantai polipeptida, yaitu :

- Dua rantai ringan yang identik (*light chain*), yaitu suatu polipeptida dengan berat molekul 25.000.
- Dua rantai berat (*heavy chain*), yaitu suatu polipeptida dengan berat molekul >50.000.

Rantai-rantai tersebut akan saling berikatan satu sama lainnya dengan ikatan-ikatan sebagai berikut :

- Ikatan kovalen, yaitu ikatan yang sangat kuat dari disulfida.
- Ikatan non kovalen, yang terdiri dari ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan sambungan garam

Jumlah dan posisi dari ikatan disulfida yang berbeda menentukan klas dan subklas dari imunoglobulin (Stites, 2001).

Rantai ringan dan rantai berat imunoglobulin berdasarkan variasinya masing-masing dapat dibagi menjadi:

- Bagian variabel, yaitu bagian dari imunoglobulin yang sangat heterogen/variabel terutama pada bagian ujungnya yang disebut dengan N-Terminal. Bagian ini dikenal dengan V region . Bagian V terdiri dari:

- V_L , yaitu bagian variabel pada rantai ringan.
- V_H , yaitu bagian variabel pada rantai berat.

Spesifitas imunoglobulin terhadap antigen ditentukan oleh susunan asam amino yang membentuk bagian variabel tersebut. Bagian variabel inilah yang akan berinteraksi dengan antigen.

- Bagian *constan*, adalah bagian dari molekul imunoglobulin yang susunan asam aminonya relatif homogen, dikenal dengan C region. Bagian ini merupakan glikoprotein, terdiri dari :
 - C_H , yaitu bagian constan dari rantai berat
 - C_L , yaitu bagian constan dari rantai ringan

Bila dipisahkan dengan enzim papain, molekul imunoglobulin dapat dibedakan menjadi 2 fragmen, yaitu:

- Fragmen “ Fab ”

Yaitu fragmen *antigen binding*, merupakan bagian dari molekul imunoglobulin yang bereaksi dengan antigen.

- Fragmen “ Fc “

Yaitu fragmen *crystalizable*, merupakan bagian dari molekul imunoglobulin yang ditemukan dalam bentuk kristal bila sediaan didinginkan.

Rantai ringan

Rantai ringan ini pada umumnya mempunyai 100 – 110 asam amino, terdiri dari dua bagian :

- Bagian *variable* (V_L)
- Bagian *Constan* (C_L)

Rantai ringan memiliki 2 tipe rantai, yaitu:

- Rantai kappa (κ), sesuai dengan nama penemunya Korngold.
- Rantai lamda (λ), sesuai dengan nama penemunya Lippari.

Rantai lamda masih terbagi lagi menjadi $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$.

Pada manusia 60% rantai ringan adalah tipe kappa dan 40% adalah tipe lamda. Pada tikus 95% rantai ringan adalah tipe kappa dan 5 %nya adalah tipe lamda. Setiap molekul imunoglobulin hanya memiliki satu tipe rantai ringan, kappa atau lamda tidak pernah kedua-duanya.

Rantai berat

Rantai berat terdiri dari :

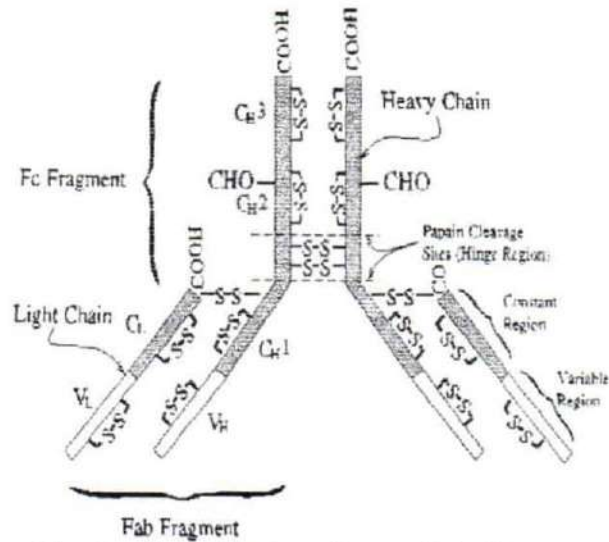
- Bagian *variable* (V_L)
- Bagian *Constan* (C_L)

Bagian inilah yang menentukan kelas dari masing-masing imunoglobulin, tergantung dari jumlah dan posisi dari ikatan disulfida. Terdapat 5 macam kelas imunoglobulin yaitu:

- Rantai μ , yang menyusun imunoglobulin M
- Rantai γ , yang menyusun imunoglobulin G
- Rantai δ , yang menyusun imunoglobulin D
- Rantai α , yang menyusun imunoglobulin A
- Rantai ϵ , yang menyusun imunoglobulin E

Panjang dari asam amino untuk rantai terdiri γ, δ, α dari 330 asam amino dan untuk terdiri μ, ϵ dari 440 asam amino (Stites,2001).

Skema molekul imunoglobulin.



Gambar 2. 7. Struktur Imunoglobulin secara umum (Landry,2000).

2.4.2. Fungsi imunoglobulin.

2.4.2.1. Fungsi secara umum (Goldsby,2000):

1. Mengikat antigen

Imunoglobulin akan mengenali antigen & akan membangkitkan fungsi sel-sel efektor lainnya, yang akhirnya akan megeliminasi antigen tersebut. Bagian variabel dari molekul antibodi tersebut akan berikatan dengan antigen dan bagian constanya (C_{H1}) akan berkolaborasi dengan protein, sel atau jaringan yang akhirnya akan membangkitkan sistem imun humoral.

2. Oponisasi

Oponisasi adalah suatu proses yang akan mempermudah sel fagosit seperti makrofag atau neutrofil untuk memfagosit antigen. Sel fagosit tersebut memiliki reseptor Fc pada permukaan membran selnya, yang akan berinteraksi dengan bagian Fc pada molekul antibodi. Interaksi keduanya akan memberikan signal sehingga sel fagosit akan lebih aktif.

3. Aktivasi komplemen

Ig M dan sebagian besar subkelas Ig G dapat mengaktifkan sekelompok serum glikoprotein yang disebut dengan komplemen. Kolaborasi diantara kedua sistem tersebut merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang sangat penting untuk mengeliminasi patogen.

4. *Antibody Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC)*

Ikatan antara antibodi yang terikat sel target (sel hospes yg terinfeksi dengan virus) dengan Fc reseptor pada sel NK dan membunuh sel tersebut. Proses ini dikenal dengan ADCC

2.4.2.2. Fungsi masing-masing klas.

Fungsi masing-masing klas Ig adalah sebagai berikut (Goldsby,2000) :

Imunoglobulin A

Ig G adalah imunoglobulin yang paling banyak terdapat di dalam serum yaitu 80% dari seluruh jumlah imunoglobulin di dalam serum. Imunoglobulin dapat melalui plasenta dan memegang peranan pada perlindungan terhadap fetus. Ig G3

sangat efektif untuk mengaktifkan komplemen sedangkan Ig G1 dan Ig G3 mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptor Fc pada permukaan sel fagosit. Berfungsi untuk opsonisasi sehingga memudahkan patogen untuk difagosit.

Imunoglobulin M.

Jumlah Ig M di dalam serum sebesar 5%- 10 % dari total imunoglobulin di dalam serum. Ig M adalah Ig yang pertama kali diproduksi terhadap infeksi primer terhadap antigen. Jumlah Ig M didalam jaringan interseluler rendah karena berat molekul yang tinggi sehingga sulit untuk berdifusi. Ig M lebih efektif dibandingkan dengan Ig G untuk mengaktifkan komplemen. Ig m dapat berikatan pada reseptor sel sekretori dan ditransport ke permukaan mukosa.

Imunoglobulin A.

Ig A memegang peranan penting pada sekresi eksterna seperti pada air susu ibu, saliva, air mata, mukus pada bronkus, saluran genitourinaria, saluran pencernaan. Jumlahnya 10%- 15 % dari total imunoglobulin di dalam serum. Ig a memegang peranan penting untuk mencegah masuknya patogen melalui permukaan mukosa.

Imunoglobulin E.

Ig E mempunyai kadar yang rendah di dalam serum. Memegang peranan penting pada reaksi hipersensitifitas tipe I. Ig E dapat berikatan dengan reseptor Fc pada permukaan sel basofil dan sel mast sehingga menginduksi degranulasi sel tersebut.

Imunoglobulin D

Ig D pada umumnya ditemukan bersama-sama dengan Ig M pada permukaan membran sel B yang matur. Fungsi yang jelas masing-masing belum banyak diketahui.

Tabel 2.5. Fungsi antibodi masing-masing kelas (Goldsby, 2000).

Property/activity	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM+	IgE	IgD
Molecular weight	150.000	150.000	150.000	150.000	150.000 600.000	150.000 600.000	900.000	190.000	150.000
Heavy-chain component	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	μ	ϵ	δ
Normal serum level (mg/ml)	9	3	1	0,5	3,0	0,5	1,5	0,0003	0,03
In vivo serum half life (days)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Activities classical complement pathway	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Crosses placenta	+	+/-	+	+				-	-
Present on membrane of mature B cells	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Binds to Fc receptors of phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Mucosal transport	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induces mast-cell degranulation	-	-	-	-	-	-	-	+	-

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

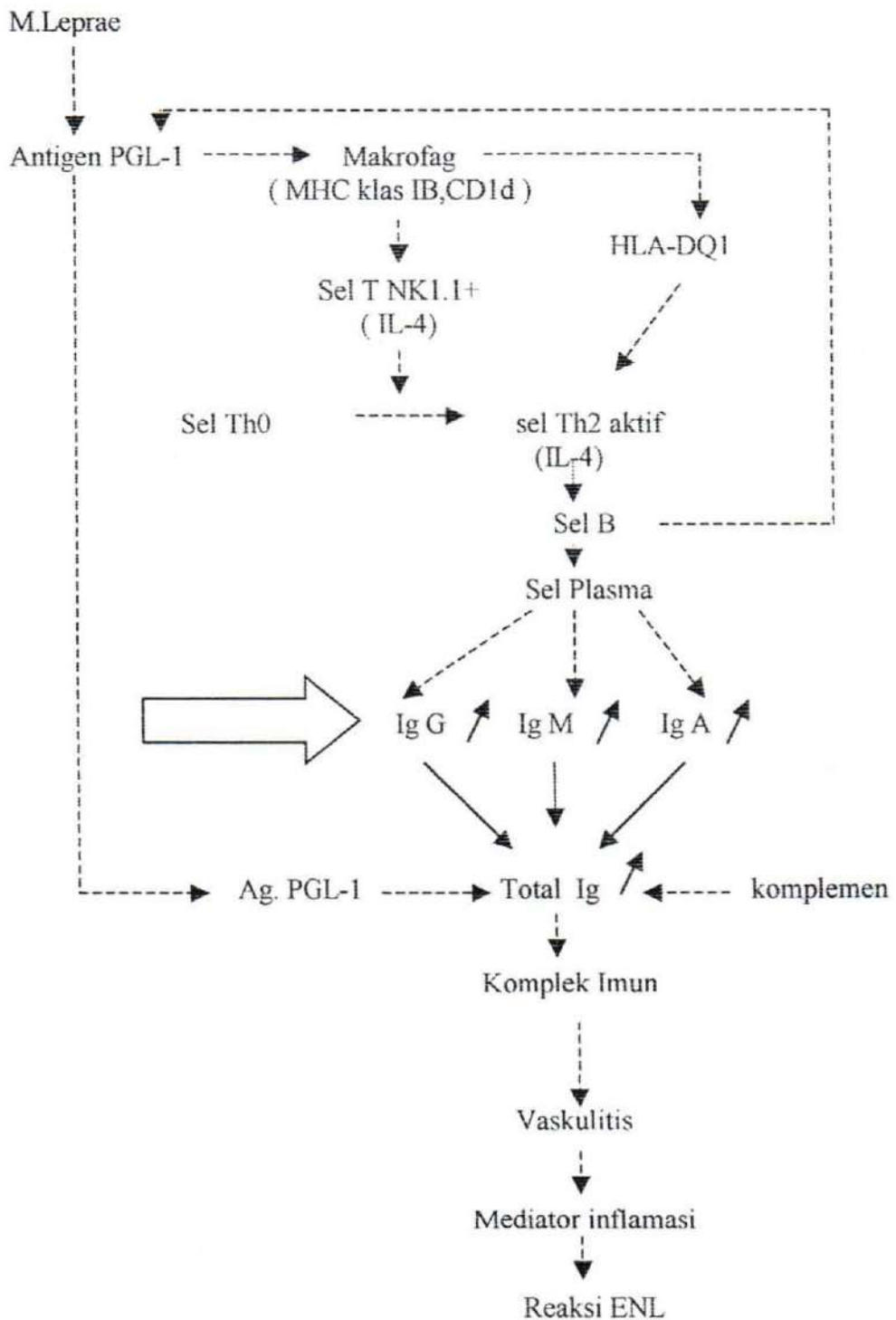
3.1. Kerangka Konseptual

3.1.1. Landasan teori

Bakteri *M.leprae* yang masuk kedalam tubuh akan difagositosis oleh makrofag. Di dalam makrofag salah satu komponen dari bakteri tersebut yang bersifat antigenik , yaitu PGL-1 dipresentasikan terhadap salah satu subset dari sel T. Sel tersebut adalah sel T NK1.1+ melalui molekul MHC kelas IB,CD1d. Komunikasi sel tersebut menginduksi sel T NK 1.1+ untuk mensekresi sitokin IL - 4 dalam jumlah besar. IL -4 menyebabkan aktivasi, proliferasi dan diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th2 yang aktif. Antigen PGL-1 juga dipresentasikan oleh makrofag melalui molekul HLA DQ1 kepada sel Th2. Sel Th2 yang aktif mensekresi berbagai macam sitokin antara lain IL-4, IL-5, IL-6. Sitokin-sitokin tersebut menyebabkan aktivasi, proliferasi dan diferensiasi sel B berkembang menjadi sel plasma untuk memproduksi Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1. Selain itu antigen PGL-1 juga dapat dikenali secara langsung oleh sel B dan merangsang sel B untuk memproduksi imunoglobulin. Rangsangan untuk membentuk Ig M, Ig G, Ig A anti PGL-1 sangat kuat sehingga titer ketiga antibodi tersebut sangat tinggi. Antibodi bersama-sama dengan antigen PGL-1 dan komplemen akan membentuk kompleks imun. Titer imunoglobulin yang tinggi menyebabkan kompleks imun yang terbentuk banyak melebihi kemampuan tubuh untuk mengeliminasinya. Komplek imun tersebut akan cenderung untuk mengendap pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan vaskulitis. Komplek imun tersebut merangsang keluarnya mediator-

mediator inflamasi yang menyebabkan reaksi inflamasi yang khas pada penderita kusta multibasiler yaitu ENL.

3.1.2.



3.2. Hipotesis

Berdasarkan kerangka konseptual maka disusunlah hipotesis sebagai berikut: Terdapat perbedaan titer imunoglobulin anti PGL-1 antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL.

BAB 4

METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *observasional cross sectional*

4.2. Sampel

4.2.1. Sampel dan besar sampel

Populasi penelitian adalah semua penderita reaksi ENL yang berobat pada unit rawat jalan divisi MH poli penyakit kulit dan kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memenuhi kriteria inklusi. Sampel dikumpulkan mulai bulan Juni sampai dengan bulan Desember 2003 dan diperoleh sampel sebanyak 16 orang.

4.2.2. Kontrol

Kontrol diambil dari penderita kusta tipe multibasiler yang belum pernah mengalami reaksi ENL, yang berobat pada unit rawat jalan divisi MH poli penyakit kulit dan kelamin di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jumlah penderita kontrol sebanyak 16 orang.

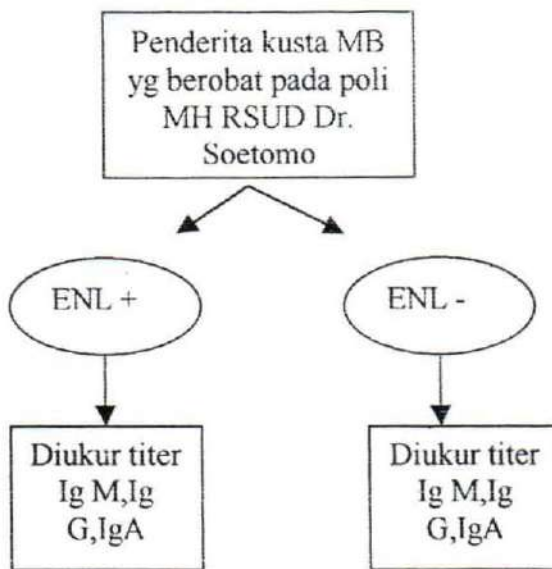
4.2.3. Kriteria penerimaan sampel:

1. Penderita ENL fase akut, diagnosa ditegakkan secara klinis.
2. Penderita tidak sedang dalam pengobatan kortikosteroid minimal 1 minggu.
3. Penderita dewasa, usia > 21 tahun
4. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

4.2.4. Kriteria Penolakan sampel :

1. Wanita hamil
2. Usia < 21 tahun
3. Penderita tidak sadar (gawat darurat)
4. Penderita dengan gangguan mental

4.2.5. Prosedur pengambilan sampel.



4.3. Variabel penelitian dan definisi operasional.

◆ Titer Ig M anti PGL-1

Adalah titer Ig M anti PGL-1 dari serum penderita yang diukur dengan metode ELISA dengan *optical density* (OD) 492 nm.

◆ Titer Ig G anti PGL-1

Adalah titer Ig G anti PGL-1 dari serum penderita yang diukur dengan metode ELISA dengan *optical density* (OD) 492 nm.

◆ Titer Ig A anti PGL-1

Adalah titer Ig A anti PGL-1 dari serum penderita yang diukur dengan metode ELISA dengan *optical density* (OD) 492 nm.

◆ Penderita ENL

Adalah penderita kusta tipe multibasiler yang mendapat reaksi inflamasi akut yang disebut dengan ENL. Diagnosa ENL ditegakkan secara klinis.

4.4. Bahan dan Alat Penelitian

4.4.1. Bahan

1. Serum

Serum yang digunakan adalah serum dari darah penderita kusta multibasiler baik yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.

2. Bahan kimia

Bahan kimia yang digunakan adalah : bahan kimia yang digunakan adalah antigen *NTP-BSA*, *washing buffer*, *blocking buffer*, *conjugate*, *substrat solution*, *stopping reaction solution*.

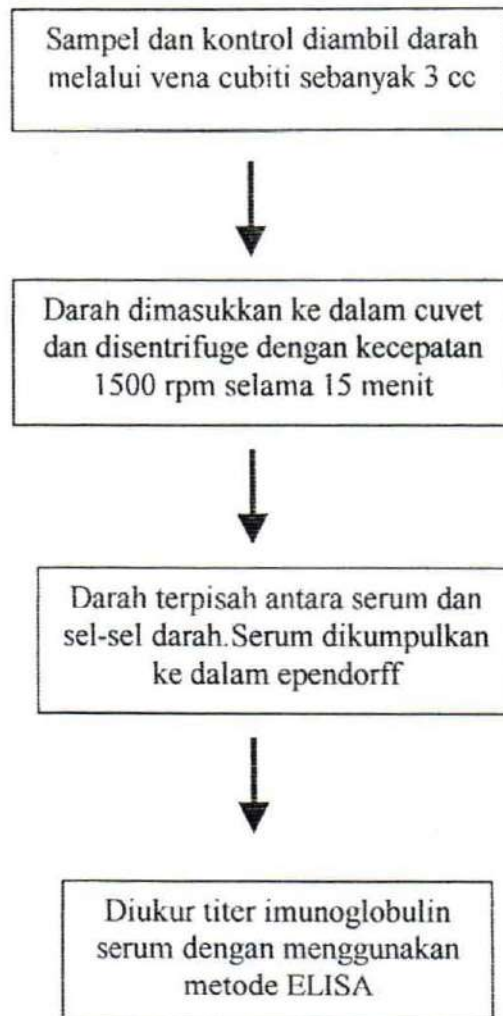
4.4.2. Alat penelitian

Alat yang digunakan adalah : *disposable syringe*, sentrifus, tabung sentrifus, mikro plate, mikro pipet, inkubator , *washing machine*, *Elisa reader*.

4.5. Waktu dan Tempat penelitian

Penelitian dilakukan selama enam bulan dimulai dari bulan Juli sampai Desember 2003. Pengambilan sampel dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengukuran kadar Ig M, Ig G, Ig A anti PGL-1 dilakukan di Tropical Disease Centre (TDC) UNAIR Surabaya.

4.6. Prosedur Penelitian



4.8. Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar Ig M, Ig G, Ig A anti PGL-1 dengan metode ELISA. Prinsip dasar pengukuran imunoglobulin dengan metoda ELISA adalah sebagai berikut (Crowther,2001):

1. Antigen secara pasif diadsorbsi oleh fase padat selama masa inkubasi.
2. Antibodi (dalam serum sampel) ditambahkan pada fase padat yang sudah dilekati oleh antigen. Antibodi yang spesifik terhadap antigen tersebut akan berikatan sedangkan antibodi yang berlebihan atau yang tidak spesifik terhadap antigen akan dicuci.
3. Setelah masa inkubasi akan terjadi ikatan yang spesifik antara antigen dan antibodi dari serum sampel. Untuk mengenali ikatan tersebut ditambahkan antibodi yang spesifik terhadap antibodi tersebut dan sudah dilabel dengan enzim. Antibodi tersebut disebut dengan konjugat. Konjugat yang berlebihan akan dicuci kembali.
4. Ditambahkan substrat untuk bereaksi dengan konjugat sehingga terbentuk warna. Jika warna yang terbentuk sudah optimal ditambahkan larutan penghenti reaksi.
5. Hasil dibaca melalui spektrofotometer.

Prosedur *indirect ELISA quantitative* adalah sebagai berikut:

1. Dimasukkan 50 μ l *coating buffer* dan antigen *NTP-BSA working solution* kedalam mikrolat yang telah dibagi sesuai skema dan diinkubasi selama 1 jam 37 °C.

Tabel 4.1. Skema pembagian sampel pada ELISA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Std 0	Std 0	Std 0	Spl 1	Spl 2	Spl 3	Spl 4	Spl 5	Spl 6	Spl 7	Spl 8	Spl 9
B	Std 1	Std 1	Std 1	Spl 1	Spl 2	Spl 3	Spl 4	Spl 5	Spl 6	Spl 7	Spl 8	Spl 9
C	Std 2	Std 2	Std 2	Spl 1	Spl 2	Spl 3	Spl 4	Spl 5	Spl 6	Spl 7	Spl 8	Spl 9
D	Std 3	Std 3	Std 3	Spl 1	Spl 2	Spl 3	Spl 4	Spl 5	Spl 6	Spl 7	Spl 8	Spl 9
E	Std 4	Std 4	Std 4	Spl 10	Spl 11	Spl 12	Spl13	Spl14	Spl15	Spl16	Spl17	Spl18
F	Blk 1	Blk 2	Blk 3	Spl 10	Spl 11	Spl 12	Spl13	Spl14	Spl15	Spl16	Spl17	Spl18
G	Blk 1	Blk 2	Blk 3	Spl 10	Spl 11	Spl 12	Spl13	Spl14	Spl15	Spl16	Spl17	Spl18
H	Blk 0	Blk 4	Blk 4	Spl 10	Spl 11	Spl 12	Spl13	Spl14	Spl15	Spl16	Spl17	Spl18

2. Mikroplat dicuci 3x dengan *washing buffer* (larutan PBST).
3. Dimasukkan *blocking buffer* 200 μ l ke dalam mikroplat, diinkubasi selama 1 jam 37°C.
4. *Blocking buffer* dibuang.
5. Dimasukkan 50 μ l serum yang telah diencerkan dengan *dilution buffer* (1:300) kedalam mikroplat, dan diinkubasi kembali selama 1 jam 37°C
6. Cuci mikroplat dengan *washing buffer* sebanyak 3x
7. Dimasukkan 50 μ l 2nd Antibodi (IgG / IgM / IgA letak sesuai skema) ke dalam mikroplat, diinkubasi selama 1 jam 37°C (IgG / IgM / IgA diencerkan dengan *dilution buffer* sebanyak 1:2000).
8. Mikroplat dicuci kembali dengan *washing buffer* sebanyak 3x.

9. *Substrat solution* diberikan sebanyak 100 μ l ke dalam mikroplat hingga warna kuning/jingga (dihitung waktunya).
10. Reaksi pewarnaan dihentikan setelah \pm 10-30 menit (dihitung waktu optimasi pewarna paling baik) dengan menambah 100 μ l *stopping solution*.
11. Dihitung harga serapan (OD) dengan *Elisa Reader*, disimpan dan diolah dalam suatu program tertentu seperti *Biolise/X-read*.

4.9. Analisis data

Data yang terkumpul adalah titer imunoglobulin (Ig M, Ig G dan Ig A) anti PGL-1 dari penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dan yang belum mengalami reaksi ENL. Untuk membandingkan apakah titer imunoglobulin dari kedua kelompok tersebut berbeda atau sama secara signifikan, maka dilakukan uji beda dua rata-rata dengan *independent t-test* dengan $\alpha = 0,05$.

BAB 5

ANALISIS HASIL PENELITIAN

BAB 5

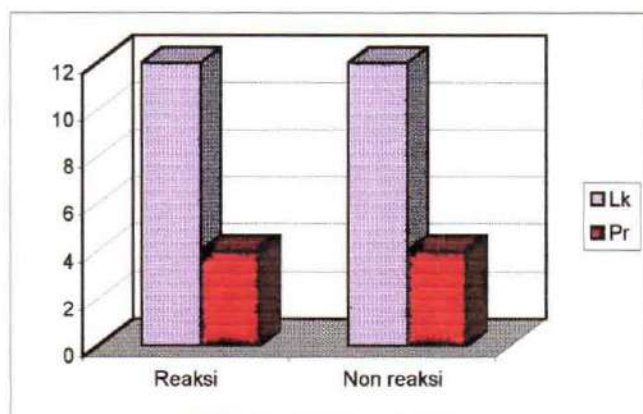
ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1. Data Penelitian

Gambaran umum adalah sebagai berikut : selama bulan Juni sampai dengan bulan Desember 2003 telah dilakukan penelitian terhadap 32 penderita kusta tipe multibasiler di seksi MH unit rawat jalan penyakit kulit dan kelamin RSU. Dr. Soetomo Surabaya dengan bentang usia antara 21 – 60 tahun.

Penelitian tersebut meliputi distribusi jenis kelamin, indeks bakteri, titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1. Hasil dari penelitian tersebut adalah sebagai berikut :

Dari 32 sampel, 16 orang adalah penderita kusta tipe multibasiler dengan reaksi ENL sebagai kelompok sampel yang diteliti, sedangkan 16 orang lainnya adalah penderita kusta tipe multibasiler yang belum pernah mendapat reaksi ENL sebagai kelompok kontrol. Distribusi penderita kusta multibasiler berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5.1. Grafik distribusi jenis kelamin penderita kusta multibasiler antara yang mengalami reaksi ENL dan yang belum mengalami reaksi.

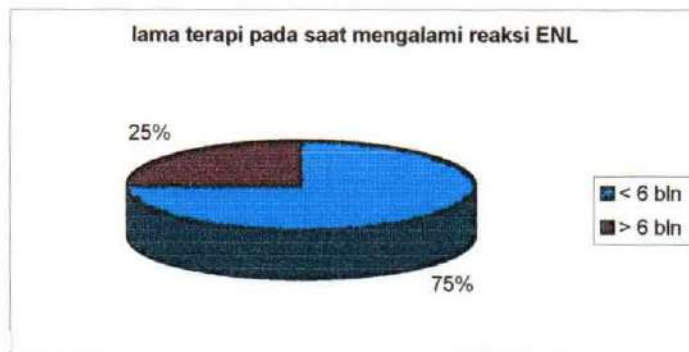
Seluruh peserta penelitian juga diperiksa indeks bakteri dengan hasil sebagai berikut :

Tabel 5.1. Distribusi penderita kusta multibasiler terhadap indeks bakteri.

Indeks bakteri	Reaksi	Non reaksi	Total
0	3	14	17
1 – 3	13	2	15
>3	0	0	0
Total	16	16	32

Pada kelompok reaksi ENL penderita terbanyak mempunyai indeks bakteri 1 – 3 dan pada kelompok kontrol peserta terbanyak mempunyai indeks bakteri 0.

Penderita kusta multibasiler sebanyak 12 orang (75%) mengalami reaksi ENL kurang dari 6 bulan setelah mulai terapi MDT dan sebanyak 4 orang (25%) mengalami reaksi ENL lebih dari 6 bulan setelah terapi MDT dimulai.

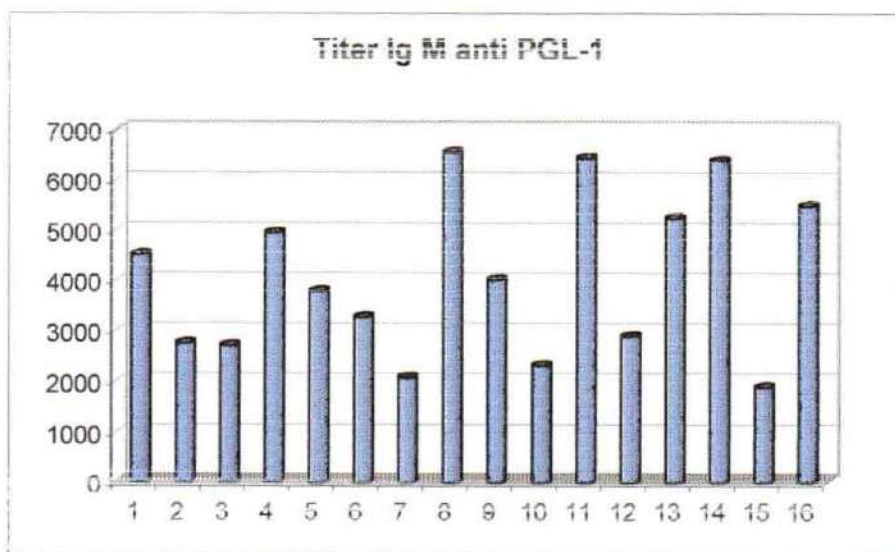


Gambar 5.2. Distribusi penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL berdasarkan lama terapi.

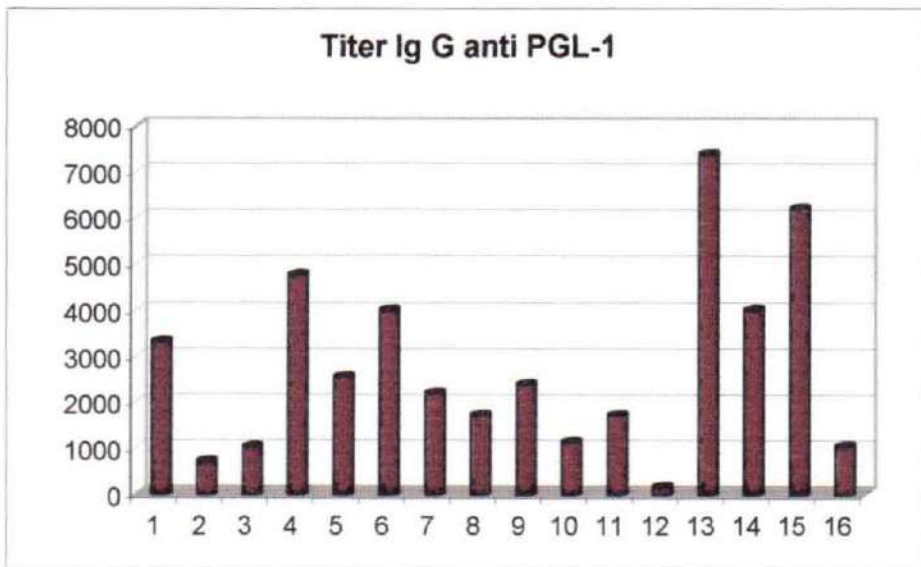
Titer imunoglobulin anti PGL-1 dari penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL adalah sebagai berikut :

Tabel 5.2. Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL.

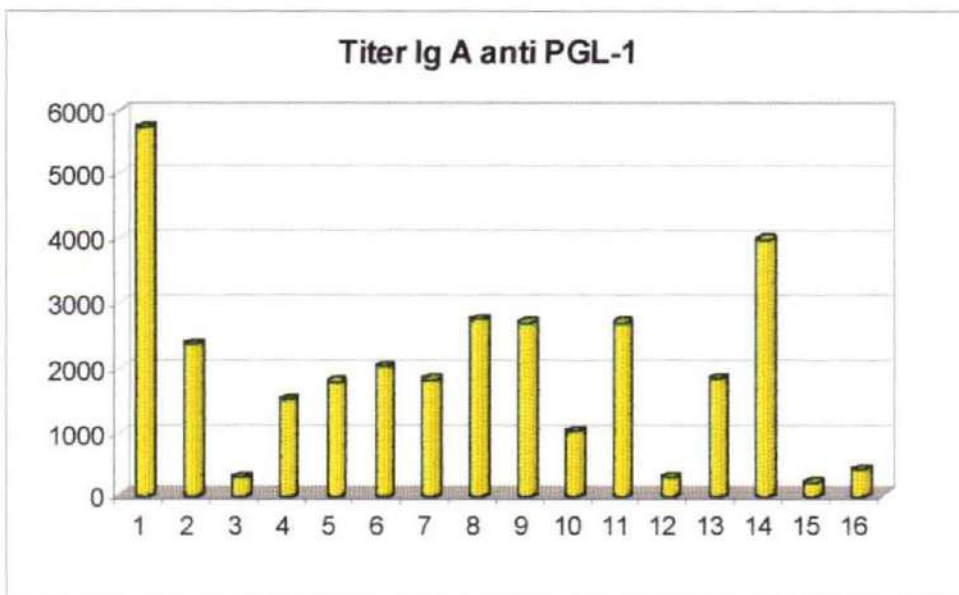
Sampel no	Titer Ig M	Titer Ig G	Titer Ig A
1	4520.6	3327	5732.12
2	2756.4	709.37	2378.4
3	2706.3	1034.4	292.58
4	4955.3	4765.34	1515.9
5	3793.2	2558	1782.3
6	3280.1	4007.4	2023.3
7	2079	2198.45	1826.8
8	6559.6	1719.7	2751.8
9	4019.6	2396.2	2700.3
10	2314	1128.9	1016.9
11	6446.6	1719.7	2701.08
12	2888.9	162.53	303.3
13	5249.8	7380.7	1829.8
14	6389	4015.9	3989.35
15	1886.7	6193.6	215.86
16	5497	1045.3	415.89
Rata2	4083.881	2772.656	1967.23



Gambar 5.3. Grafik titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MR yang mengalami reaksi ENL.



Gambar 5.4. Grafik titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL.

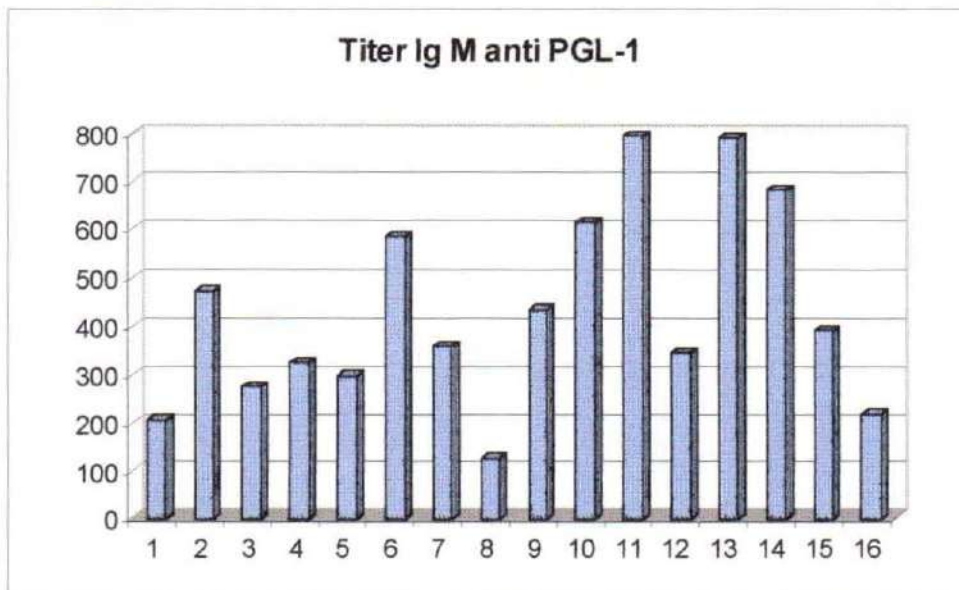


Gambar 5.5. Grafik titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB yang mengalami reaksi ENL

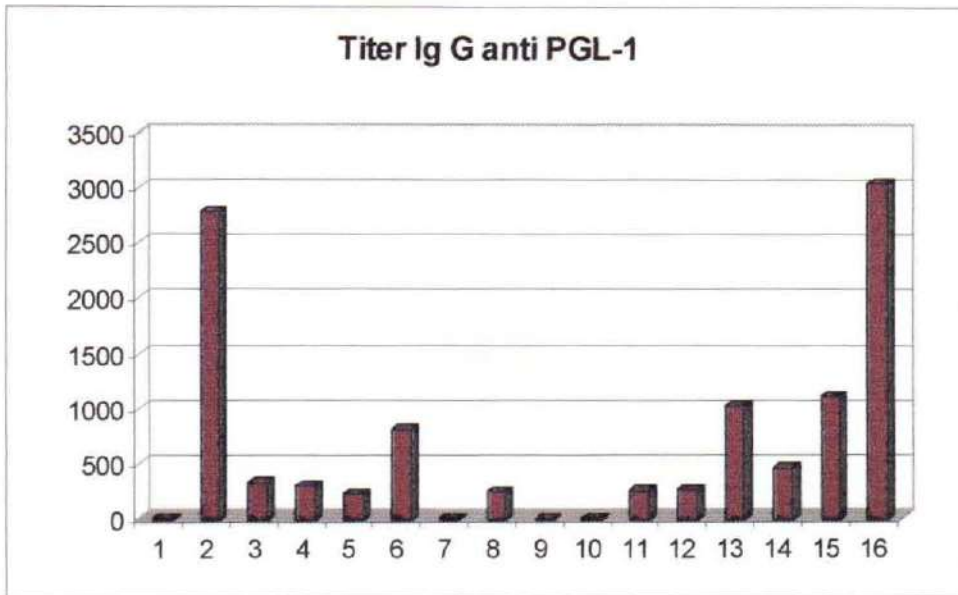
Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL adalah sebagai berikut :

Tabel 5.3. Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL.

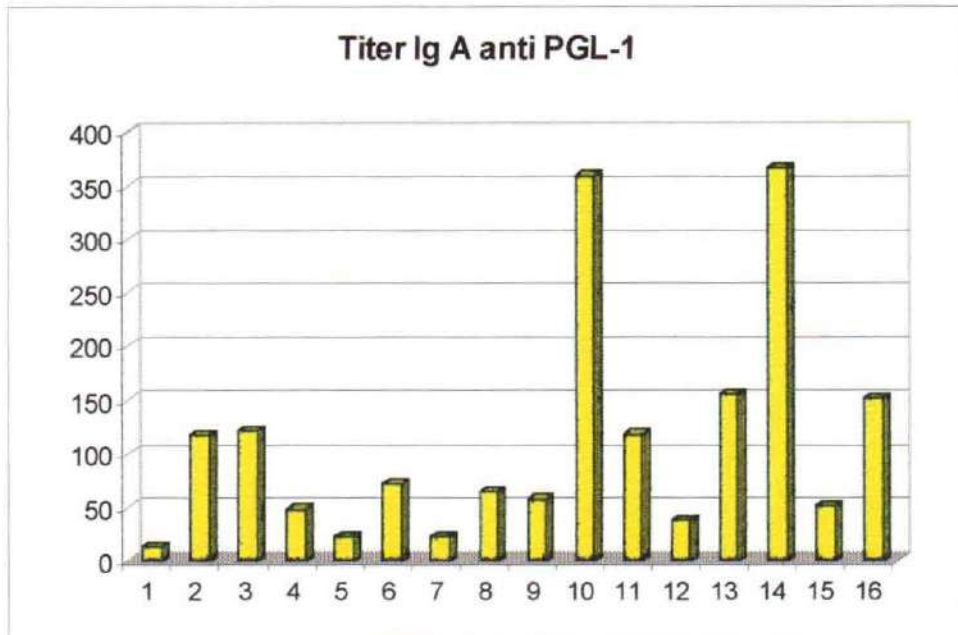
Sampel no	Titer Ig M	Titer Ig G	Titer Ig A
1	205.15	7.49	13.11
2	473.25	2777.6	116.6
3	274.26	327.63	120.6
4	325.17	299.64	47.72
5	297.6	231.79	22.538
6	584.86	804.3	71.64
7	358.46	9.45	22.753
8	125.23	250.1	63.84
9	435.5	1.7	57.2
10	614.37	2.86	359.37
11	794.37	251.94	118.06
12	346	260.63	38
13	789.63	1016	154.65
14	681	453.75	366.3
15	391.43	1103.4	50.37
16	217.42	3035.2	150.83
Rata2	432.11	677.09	110.85



Gambar 5.6. Grafik titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL



Gambar 5.7. Grafik titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB yang belum mengalami reaksi ENL.



Gambar 5.8. grafik titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB yang belum mengalami reaksi ENL.

Titer imunoglobulin anti PGL-1 berdasarkan indeks bakteri penderita kusta multibasiler yang menderita reaksi ENL dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 5.4. Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL berdasarkan indeks bakteri

INDEKS BAKTERI PENDERITA KUSTA DG ENL				
Indek bakteri	No sampel	Titer Ig M	titer Ig G	titer Ig A
0	4	4955.3	4765.3	1515.9
	6	3280.1	2558.0	1782.3
	9	4019.6	4007.4	2023.3
	RATA2	4085.0	3776.9	1773.8
2+	2	2756.4	709.4	237.4
	10	2314.0	1128.9	1016.9
	11	6446.6	1719.7	2701.1
	12	2888.9	162.5	303.3
	RATA2	3601.5	930.1	1064.7
	13	5249.8	7380.7	1829.8
3+	1	4520.6	3327.0	5732.1
	3	2706.3	1034.4	292.6
	5	3793.2	2558.0	1782.3
	7	2079.0	2198.5	1826.8
	8	6559.6	1719.7	2751.8
	14	6389.0	4015.9	3989.4
	16	5497.0	1045.3	415.9
	15	1886.7	6193.6	215.9
RATA2	4178.9	2761.5	2125.8	

Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL berdasarkan indeks bakteri dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 5.5. Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi ENL berdasarkan indeks bakteri.

Indek bakteri	No sampel	Titer Ig M	Titer Ig G	Titer Ig A
0	2	473.3	2777.6	116.6
	3	274.3	327.6	120.6
	4	325.2	299.6	47.7
	5	297.6	231.8	22.5
	6	584.9	804.3	71.6
	7	358.5	9.5	22.8
	8	125.2	250.1	63.8
	12	346.6	260.6	38.0
	13	789.6	1016.0	154.7
	14	681.0	453.8	366.3
	15	391.4	3035.2	150.8
		Rata2	422.4	860.6
1	1	205.2	7.5	13.1
	9	435.5	1.7	57.2
	10	614.4	2.9	359.4
	11	794.4	251.9	118.1
	16	217.4	3035.0	150.8
		Rata2	453.4	659.8

Berdasarkan lama terapi sebelum penderita kusta multibasiler mengalami reaksi ENL titer Imunoglobulin anti PGL-1 dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 5.6. Titer Imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL berdasarkan lama terapi.

lama terapi	Titer Ig M	Titer Ig G	Titer Ig A
< 6 bln	4520.6	3327.0	5732.1
	2756.4	709.4	2378.4
	4955.3	4765.3	292.6
	3280.1	4007.4	2023.3
	6559.6	1719.7	2751.8
	4019.6	2396.2	2700.3
	2314.0	1128.9	1016.9
	6446.6	1719.7	2701.1
	2888.9	162.5	303.3
	5249.8	7380.7	1829.8
	6389.0	4015.9	3989.4
	5497.0	1045.3	415.9
	rata2	4573.1	2698.2
> 6 bln	2706.3	1034.4	292.6
	3793.2	2558.0	1782.3
	2079.0	2198.5	1826.8
	1886.7	6193.6	215.9
	rata2	2616.3	2996.1

Tabel 5.7. Titer imunoglobulin anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi berdasarkan lama terapi.

Lm terapi	No	Titer Ig M	Titer Ig G	Titer Ig A
<6 bln	3	274.3	327.6	120.6
	8	125.2	250.1	63.8
	9	435.5	1.7	57.2
	11	794.4	251.9	118.1
	14	681.0	453.8	366.3
	15	391.4	3035.2	150.3
	16	217.4	3035.0	150.8
	rata-rata		417.0	1050.8
>6 bln	1	205.2	7.5	13.1
	2	473.3	2777.6	116.6
	4	325.2	299.6	47.7
	5	297.6	231.8	22.5
	6	584.9	804.3	71.6
	7	358.5	9.5	22.8
	10	614.4	2.9	359.4
	12	346.0	260.6	38.0
	13	789.6	1016.0	154.7
rata-rata		443.8	601.1	94.0

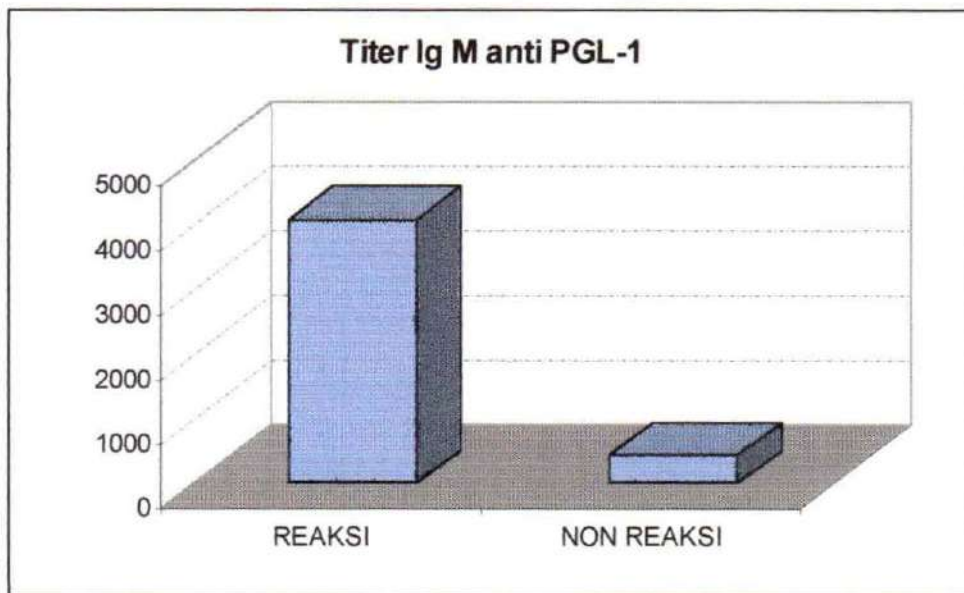
5.2. Analisis dan Hasil Penelitian.

Perbandingan rata-rata titer imunoglobulin anti PGL-1 antara penderita kusta multi basiler yang menderita reaksi ENL dan yang tidak dapat dilihat pada grafik dibawah ini.

Perbedaan rata- rata titer Ig M anti PGL-1 :

Tabel 5.8. Rata- rata , simpangan baku dan probabilitas titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.

	Reaksi	Non reaksi
\bar{X}	4083,88	432,11
SD	1615,21	206,55
P	0.000	0.000

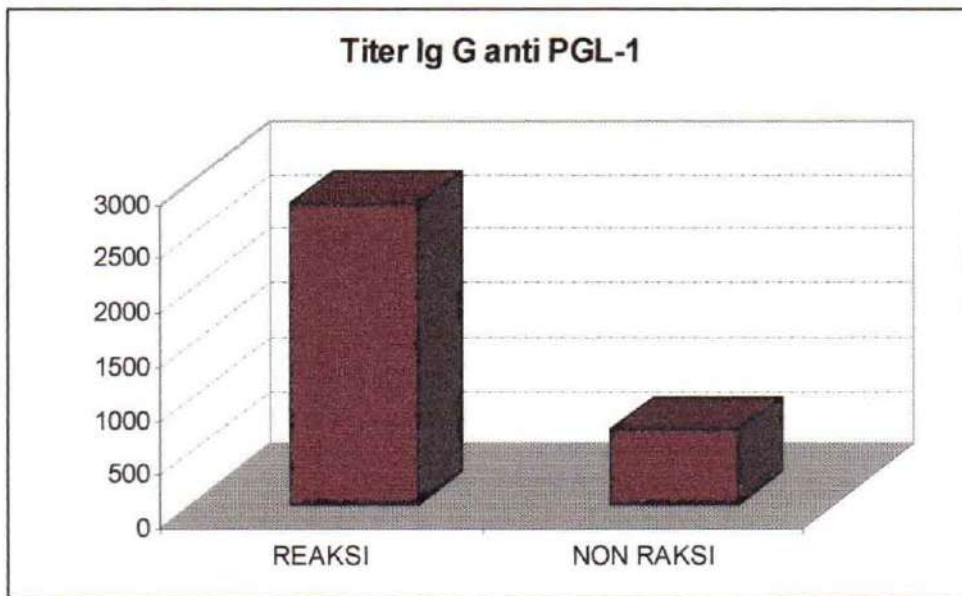


Gambar 5.9. Perbedaan rata- rata titer Ig M anti PGL-1 antara penderita kusta MB yang mengalami dengan yang belum mengalami reaksi ENL.

Perbedaan rata- rata titer Ig G anti PGL-1 :

Tabel 5.9. Rata- rata , simpangan baku dan probabilitas titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.

	Reaksi	Non reaksi
\bar{X}	2772.66	677.09
SD	2046.09	935.94
P	0.000	0.000

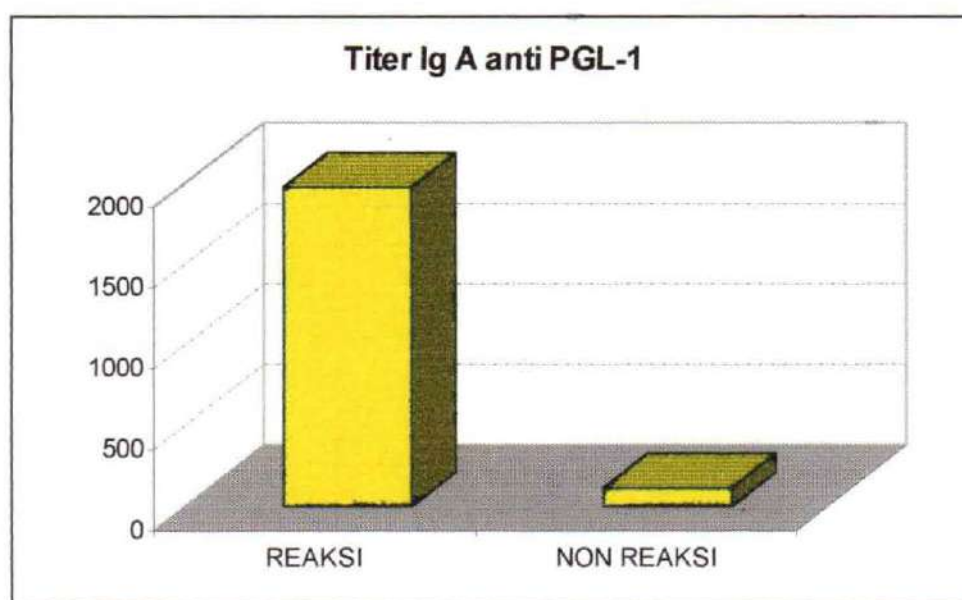


Gambar 5.10. Perbedaan rata- rata titer Ig G anti PGL-1 antara penderita kusta MB yang mengalami dengan yang belum mengalami reaksi ENL.

Perbedaan rata- rata titer Ig A anti PGL-1 :

Tabel 5.10. Rata- rata , simpangan baku dan probabilitas titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta MB antara yang mengalami dan yang belum mengalami reaksi ENL.

	Reaksi	Non reaksi
\bar{X}	1966.98	110.85
SD	1468.57	108.14
P	0.000	0.000



Gambar 5.11. Perbedaan rata- rata titer Ig A anti PGL-1 antara penderita kusta MB yang mengalami dengan yang belum mengalami reaksi ENL.

Dari data diatas nampak terdapat perbedaan titer masing-masing imunoglobulin antara penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan yang belum mengalami reaksi ENL. Untuk mengetahui apakah perbedaan tersebut bermakna secara statistik maka dilakukan uji *Independent t-test* terhadap titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1.

Hasil dari uji statistik diketahui bahwa untuk titer Ig M anti PGL-1, rata-rata titer Ig M anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $4083,88 \pm 1615,21$ sedangkan pada kelompok yang belum mengalami reaksi sebesar $432,11 \pm 206,56$. Setelah dilakukan uji *Independent t-test* dengan $\alpha = 0.01$ diketahui t hitung sebesar 8,97 dan t tabel $\pm 2,75$ karena t hitung diluar daerah t tabel maka H_0 ditolak dan menerima H_1 . Kesimpulannya adalah bahwa perbedaan rata-rata titer Ig M anti PGL-1 antara penderita yang reaksi dengan yang belum mengalami reaksi berbeda sangat nyata.

Pada uji titer Ig G anti PGL-1, diketahui rata-rata titer Ig G anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $2772,66 \pm 2046,1$ sedangkan pada kelompok yang belum mengalami reaksi rata-rata titer Ig G anti PGL-1 adalah $677,1 \pm 935,93$. Setelah dilakukan uji *independent t-test* dengan $\alpha = 0,01$ diketahui t hitung sebesar 3,725 dan t tabel $\pm 2,75$, karena t hitung diluar daerah t tabel maka H_0 ditolak dan menerima H_1 . Kesimpulannya adalah perbedaan rata-rata titer Ig G anti PGL-1 antara penderita yang reaksi dengan yang belum mengalami reaksi berbeda sangat nyata.

Pada uji titer Ig A anti PGL-1, diketahui rata-rata titer Ig A anti PGL-1 kelompok reaksi adalah $1966,98 \pm 1468,57$, sedangkan pada kelompok yang belum mengalami reaksi adalah $110,85 \pm 108,17$. Setelah dilakukan uji *independent t-test* dengan $\alpha = 0,01$ diketahui t hitung sebesar 5,042 dan t tabel $\pm 2,75$ karena t hitung diluar daerah t tabel maka H_0 ditolak dan menerima H_1 . Kesimpulannya adalah

perbedaan rata-rata titer Ig A anti PGL-1 antara penderita yang reaksi dengan yang belum mengalami reaksi berbeda sangat nyata.

Pada penelitian ini ditetapkan *cut off* untuk masing-masing imunoglobulin. Tujuan dari *cut off* tersebut adalah untuk digunakan sebagai indikator bagi penderita kusta multibasiler yang akan mengalami reaksi ENL. Apabila seorang penderita memiliki titer imunoglobulin diatas harga *cut off* maka perlu diwaspadai bahwa penderita tersebut akan mengalami reaksi ENL. Harga *cut off* untuk Ig M adalah 816,74, untuk Ig G sebesar 554,53 dan untuk Ig A sebesar 376,31.

BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

Erythema nodosum leprosum (ENL) adalah suatu penyakit yang hanya timbul pada penderita kusta multibasiler baik yang sudah mendapat terapi maupun yang belum memperoleh terapi anti kusta. Berulangnya gejala klinis yang timbul selama masa terapi dan kecacatan yang ditimbulkannya menjadikan ENL sebagai masalah kesehatan yang serius.

Sejak ditemukannya endapan imunoglobulin, komplemen dan antigen yang larut pada lesi ENL, sampai saat ini ENL digolongkan ke dalam penyakit kompleks imun (Wemambu *et al.*, 1969). Oleh karena itu ENL bukan saja disebabkan karena bakteri *M. leprae* tetapi juga karena respon imun yang berlebihan dari individu tersebut, khususnya respon imun humoral. Tingginya titer imunoglobulin di dalam darah penderita kusta multibasiler diduga sebagai faktor utama terbentuknya kompleks imun .

Pada penelitian ini titer Ig M anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL mempunyai rata-rata 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi. Titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL mempunyai rata-rata 4 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi. Titer Ig A anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL mempunyai rata-rata 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi. Setelah dilakukan uji statistik dengan *independent t-test* perbedaan yang sangat bermakna (Ig M, $p=0,000$; Ig G, $p =$

0,001: Ig A, $p = 0,000$) . Kesimpulannya bahwa terdapat perbedaan antara titer imunoglobulin di dalam serum penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dengan yang tidak mengalami reaksi. Hasil yang hampir sama juga didapatkan pada penelitian oleh Kifayet ,1996 yang menunjukkan peningkatan titer Ig G1 pada saat reaksi ENL bila dibandingkan dengan penderita kusta mulibasiler yang tidak mengalami reaksi (Kifayet *et al.*,1996). Peningkatan titer Ig M anti PGL-1 juga ditemukan pada penderita reaksi ENL oleh Stefani .,1998, walaupun perbedaan titer Ig M anti PGL-1 antara penderita reaksi ENL dengan penderita yang tidak mengalami reaksi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (Stefani *et al.*,1998). Pemeriksaan lesi kulit pada penderita ENL ditemukan kompleks imun dalam jumlah yang besar bila dibandingkan dengan penderita yang tidak mengalami reaksi. Tetapi titer Ig M, Ig G dan Ig A pada lesi kulit tersebut tidak setinggi yang di dalam sirkulasi darah perifer (Scollard *et al.*,1992). Perbedaan titer imunoglobulin ini dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Scollard disebabkan karena pada penelitian yang terdahulu mengukur titer imunoglobulin dari lesi kulit sedangkan pada penelitian ini mengukur titer imunoglobulin di dalam darah.

Pembentukan kompleks imun terjadi bila sejumlah besar antigen masuk ke dalam aliran darah dan berikatan dengan antibodi yang spesifik terhadap antigen tersebut. Pada umumnya sebagian besar respon imun humoral terhadap antigen asing akan menghasilkan ikatan antigen dan antibodi yang disebut dengan kompleks imun. Tetapi tidak semua kompleks imun tersebut bersifat patogenik , sifat potential patogenik ditentukan oleh berbagai macam hal antara lain : tempat, ukuran dan jumlah, afinitas dan isotipe dari antibodi. Sebagian dari kompleks imun akan dieliminasi dari sirkulasi pembuluh darah

melaui aktivitas komplemen. Komplek imun akan berikatan dengan komponen komplemen yaitu : C1q, C4b dan C3. Ikatan tersebut melalui C4b dan C3 akan dikenali oleh reseptor CR1 pada permukaan eritrosit. Oleh eritrosit kompleks tersebut dibawa ke hepar dan limpa. Di dalam organ tersebut makrofag yang memiliki reseptor CR1 dan FcR memindahkan kompleks dari permukaan eritrosit tanpa merusak eritrosit dan kemudian melakukan degradasi. Jadi selain tergantung dari potensi patogenik kompleks imun itu sendiri maka pada individu dengan kekurangan atau kelainan pada salah satu komponen dari sistem komplemen juga akan menderita penyakit kompleks imun (Janeway *et al.*,2001).

Pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi kusta ditemukan bahwa titer Ig M , Ig G dan Ig A anti PGL-1 sangat tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi ENL. Tingginya kadar imunoglobulin tersebut memungkinkan untuk membentuk kompleks imun dalam jumlah yang sangat besar. Kadar kompleks imun yang sangat tinggi, tidak dapat segera dihilangkan dari sirkulasi pembuluh darah sehingga kompleks imun tersebut akan dibawa ke seluruh tubuh mengikuti peredaran pembuluh darah dan akhirnya cenderung untuk mengendap pada tempat predisposisi. Endapan tersebut akan menginduksi proses inflamasi lebih lanjut. Pada penderita kusta multibasiler, kompleks imun tersebut cenderung untuk mengendap di kulit sehingga menimbulkan reaksi ENL (Scollard *et al.*,1992). Selain itu penderita reaksi ENL juga mengalami gejala-gejala lain seperti edema sendi, iridosiklitis, orkitis yang merupakan reaksi inflamasi pada organ tubuh yang lain. Kemungkinan pada tempat-tempat tersebut dapat ditemukan juga kompleks imun. Hanya saja sampai saat ini belum dibuktikan kebenarannya..

Sebagian dari penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL mempunyai titer imunoglobulin yang lebih rendah bila dibandingkan dengan sesama penderita ENL. Hal ini mungkin disebabkan pada saat diambil darahnya, titer imunoglobulin di dalam sirkulasi darah tepi memang rendah karena imunoglobulin sudah dipakai untuk berikatan dengan antigen PGL-1 membentuk kompleks imun.

Pada penderita kusta multibasiler yang belum mengalami reaksi, titer Ig G anti PGL-1 pada sampel no 2 dan 16 diatas harga cut off yang ditetapkan pada penelitian ini tetapi tidak mengalami reaksi ENL. Penjelasan nya adalah pada imunoglobulin klas G, terdapat empat subklas yaitu Ig G1, Ig G2, Ig G3 dan Ig G4. Dari keempat subklas tersebut yang mempunyai potensi besar untuk membentuk kompleks imun dari subklas Ig G1 dan Ig G3. Pada penelitian ini tidak dapat dibedakan Ig G dari subklas mana yang terdeteksi, sehingga kemungkinan titer Ig G yang tinggi pada penderita tersebut adalah Ig G dari subklas yang kurang berpotensi untuk membentuk kompleks imun.

Penelitian ini hanya mengukur titer imunoglobulin yang spesifik terhadap antigen PGL-1, yaitu antigen yang dianggap paling spesifik terhadap *M.leprae*. Bakteri *M.leprae* mempunyai berbagai macam antigen selain antigen tersebut. Sehingga perlu juga dilakukan penelitian tentang keterlibatan imunoglobulin terhadap antigen *M.leprae* yang lain pada pembentukan kompleks imun.

Indeks bakteri merupakan ukuran semi kuantitatif kepadatan bakteri dalam sediaan hapus. Pada penderita dengan reaksi ENL rata-rata titer Ig M anti PGL-1 dengan IB = 0 adalah 4085, IB = 2+ adalah 3601,5 dan IB = 3+ adalah 4178,9. Penderita dengan IB 3+ memiliki rata-rata titer Ig M anti PGL-1 yang tertinggi tetapi hal ini kurang mendukung bahwa semakin tinggi IB berarti semakin tinggi titer Ig M anti PGL-1, karena penderita

dengan IB = 0 juga memiliki titer Ig M anti PGL-1 yang lebih tinggi daripada penderita dengan IB = 2+. Keadaan justru terbalik pada titer rata-rata Ig G anti PGL-1, penderita reaksi ENL dengan IB = 0 memiliki titer Ig G anti PGL-1 tertinggi. Sedangkan untuk titer Ig A anti PGL-1, penderita reaksi ENL dengan IB = 3+ memiliki titer tertinggi. Bukti diatas menunjukkan hubungan bahwa tidak terdapat hubungan antara IB dengan titer imunoglobulin . Pada penelitian 56,2% penderita yang mengalami reaksi ENL memiliki IB = 3+. Pada penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi tidak ada yang memiliki IB >1+. Bila dibandingkan rata-rata titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1 antara penderita kusta yang mengalami reaksi dan yang tidak mengalami reaksi pada IB = 0. Penderita yang mengalami reaksi mempunyai titer Ig 10 kali lebih tinggi. Jadi walaupun pada IB = 0, penderita yang mengalami reaksi tetap memiliki titer Ig yang tinggi. Hal senada juga didapatkan pada penelitian oleh Nerry *et al.*,1998 bahwa tidak ada hubungan antara IB dengan terjadinya reaksi ENL.Seperti halnya pada penelitian ini, penelitian tersebut hanya menyebutkan bahwa sebagian besar penderita reaksi ENL mempunyai IB 3+ keatas . (Nerry *et al.*,1998).

Terapi pada penderita kusta multibasiler menggunakan kombinasi obat-obatan anti kusta yaitu: Rifampisin, Lampren, dan DDS bertujuan untuk membunuh bakteri sekaligus untuk mencegah resistensi. Bakteri yang sudah mati akan terpecah menjadi fragmen-fragmen yang tidak solid lagi. Fragmen tersebut bersifat antigenik terhadap respon imun tubuh karena merupakan protein asing. Salah satu protein dari *M.leprae* yang sangat spesik dan potensial merangsang respon imun tubuh adalah antigen fenolik glikolipid (PGL-1) yang berasal dari dinding sel bakteri. Pada penelitian yang terdahulu juga dikemukakan bahwa adanya bakteri yang mati meningkatkan material

antigenik di dalam sirkulasi darah yang dapat merangsang timbulnya imunoglobulin dan melatar belakangi timbulnya reaksi ENL (Listiawan,dkk,1999). Pada penelitian ini, penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL kurang dari 6 bulan setelah terapi memiliki rata-rata titer Ig M anti PGL-1, sebesar 4573,1 dan titer Ig A anti PGL-1, sebesar 2177,9 lebih tinggi bila dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi lebih dari 6 bulan setelah terapi. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa tidak terdapat hubungan antara tingginya titer imunoglobulin dengan lama terapi MDT. Sedangkan pada rata-rata titer Ig G anti PGL-1 penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL kurang dari 6 bulan setelah terapi sebesar 2698,2. Titer ini lebih rendah bila dibandingkan dengan rata-rata titer Ig G anti PGL-1 (2996,1) penderita kusta multi basiler yang mengalami reaksi lebih dari 6 bulan setelah terapi. Hal ini mungkin disebabkan karena pada infeksi kronis sintesa imunoglobulin akan mengalami perubahan dari Ig M menjadi Ig G, sehingga pada penelitian ini ditemukan bahwa pada penderita lebih dari 6 bulan menjalani terapi rata- rata titer Ig G lebih tinggi.

Melihat bahwa tidak semua penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dalam penelitian ini memiliki jumlah bakteri yang banyak dan kadar imunoglobulin yang tinggi, tampaknya masih ada faktor lain yang menjadi pencetus reaksi ENL. Faktor ini kemungkinan ditentukan oleh respon imunologis pada masing-masing individu, yang berbeda dan menentukan apakah seseorang penderita kusta multibasiler akan mengalami reaksi ENL atau tidak. Sejak awal infeksi oleh bakteri *M. leprae*, respon imunologis sangat menentukan perkembangan penyakit. Bila respon imun seluler yang dominan maka infeksi berkembang ke arah tipe tuberkuloid

(pausibasiler) dan bila respon imun humoral yang dominan maka infeksi berkembang ke arah tipe lepromatosa (multibasiler).

Pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL, titer imunoglobulin di dalam sirkulasi sangat tinggi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena induksi atau rangsangan yang diterima oleh sel B juga kuat. Antigen PGL-1 termasuk antigen yang larut dan dapat dikenali secara langsung oleh sel B dan menginduksi sel B menjadi sel plasma dan memproduksi imunoglobulin. Agar kerja sel B lebih optimal maka sel B perlu bantuan dari sel efektor yang lain dalam hal ini adalah sel T. Di dalam sistem imun antigen PGL-1 akan dipresentasikan oleh makrofag melalui molekul MHC kelas IB CD1d kepada salah satu subset sel T yaitu sel T NK1.1+. Komunikasi sel tersebut menyebabkan sel T NK 1.1+ mensekresi sitokin IL-4. Fungsi IL-4 adalah untuk menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang akhirnya memproduksi imunoglobulin. Selain itu IL-4 juga menginduksi sel Th0 menjadi sel Th2. Sel Th2 mensekresi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-13 yang berfungsi untuk mengatur regulasi produksi imunoglobulin oleh sel plasma (Austyn,1993;Goldsby,2000). Semakin tinggi jumlah antigen berakibat semakin tinggi pula titer imunoglobulin di dalam serum. Dalam penelitian ini penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL tidak menunjukkan hubungan antara indeks bakteri (yang merupakan ukuran semi kuantitatif kepadatan bakteri di dalam sediaan hapus) dengan titer imunoglobulin. Pada penelitian ini penderita dengan IB = 0, sebagian memiliki titer imunoglobulin yang tinggi dan mengalami reaksi ENL. Hal ini mungkin disebabkan karena pada individu tersebut memiliki kepekaan yang cukup tinggi terhadap antigen PGL-1, sehingga bila dipicu dengan rangsangan yang kecil menghasilkan respon imun terutama respon imun

humoral yang berlebihan . Respon imunologis yang berlebihan terhadap suatu antigen tertentu disebut sebagai reaksi hipersensitivitas. Saat ini berbagai macam penyakit yang disebabkan karena adanya endapan kompleks imun dimasukkan ke dalam reaksi hipersensitivitas tipe III (Goldsby,2000;Janeway,2001). Jadi kemungkinan salah satu penyebab seseorang mengalami reaksi ENL adalah karena respon imun yang berlebihan dari individu tersebut.

Seperti telah disebutkan diatas bahwa aktivasi sel B tidak hanya diinduksi oleh pengenalan terhadap antigen tetapi juga membutuhkan bantuan dari sel T melalui sitokin-sitokin yang disekresikannya. Pada pemeriksaan imunohistopatologi oleh Modlin,1994 ditemukan bahwa pada lesi penderita ENL terjadi peningkatan ekspresi IL-4, IL-5 dan IL-10 bila dibandingkan dengan penderita reaksi tipe I. Tetapi hanya sedikit mengekspresikan IL-12 dan IFN γ bila dibandingkan dengan penderita yang mengalami reaksi tipe I (Modlin *et al.*,1994; Choudhuri,1995). Penelitian lain juga menemukan adanya peningkatan ekspresi dari IL-6, IL-8, IL-10 dan ekspresi yang terus menerus dari IL-4 dan IL-5 pada lesi penderita ENL yang dideteksi dengan menggunakan PCR (Choudhuri,1995). Pola ekspresi gene sitokin IL-6, IL-10 juga dapat dideteksi pada kulit sebagian besar penderita ENL (Moraes *et al.*,1999).

Melihat pola sitokin yang dapat dideteksi pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL, nampak terjadi peningkatan aktivitas respon imun humoral. Kemungkinan peningkatan aktivitas respon imun tersebut melalui interaksi berbagai macam sitokin yang disekresikan oleh berbagai macam sel efektor seperti sel Th1, sel Th2, sel B dan makrofag. Sitokin yang memegang peranan utama dalam meningkatkan respon imun humoral adalah IL-4. IL-4 adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul

15-20 kDa yang berfungsi untuk meningkatkan proliferasi, diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan menginduksi sel plasma untuk memproduksi Ig G1 dan Ig E. IL-4 juga memegang peranan utama pada perkembangan sel Th2 dengan cara menurunkan regulasi sub unit β dari reseptor IL-12 pada sel Th0 sehingga sel Th0 tidak responsif terhadap IL-12 yang merupakan sitokin utama untuk menginduksi sel Th0 menjadi sel Th1 (Goldsby,2000;Stites,2001). Jadi IL-4 mempunyai peranan ganda di salah satu pihak meningkatkan respon imun humoral melalui rangsangan terhadap sel B dan sel Th1 di lain pihak menghambat perkembangan respon imun seluler melalui hambatan terhadap perkembangan sel Th1. Peningkatan respon imun humoral pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL juga diperkuat oleh kerja sitokin IL-5 dan IL-6 yang berfungsi untuk meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan menginduksi sel plasma untuk mensekresi imunoglobulin. Hambatan terhadap sel Th1 pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL juga dilakukan oleh IL-10. IL-10 adalah protein dengan berat molekul 18 kDa yang disebut sebagai faktor penghambat sintesa sitokin karena kemampuannya menghambat sekresi sitokin sel Th1 yang sudah diaktifkan (Stites,,2000). IL-10 tidak menghambat langsung sel Th1 tetapi menghambat sintesa sitokin makrofag sehingga mengganggu kemampuan mereka untuk mengaktifkan sel Th1 (Goldsby,2000).

Rendahnya ekspresi sitokin IFN γ pada penderita kusta yang mengalami reaksi ENL mungkin disebabkan karena tingginya kadar IL-4 dan IL-10 di dalam sirkulasi, karena kedua sitokin tersebut merupakan inhibitor terhadap sel Th1 untuk mensekresi IFN γ . IFN γ adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 20 – 25 kDa (Austyn,1993). Fungsi IFN γ adalah untuk meningkatkan aktivitas makrofag untuk

mensekresi sitokin IL-12 yang merupakan sitokin utama untuk perkembangan sel Th1, selain itu IFN γ bersifat autokrin yaitu untuk menginduksi sel Th1 yang mensekresi sitokin tersebut. IFN γ juga menghambat proliferasi dari sel Th2. (Goldsby,2000). Jadi pada penderita reaksi ENL rendahnya kadar IFN γ di dalam sirkulasi akan semakin melumpuhkan keseimbangan kerja antara sel Th1 dan sel Th2. Di mana sel Th2 akan semakin berkembang dan di lain pihak aktivitas sel Th1 akan tertekan.. Walaupun sudah banyak dibuktikan keterlibatan sitokin pada terjadinya reaksi ENL, tetapi masih banyak hal yang perlu dipelajari dan diteliti lebih lanjut mengapa tidak semua penderita kusta multibasiler mengalami reaksi ENL. Dan bagaimana keterlibatan sitokin tersebut dalam pembentukan kompleks imun yang bersifat patologis sehingga menimbulkan reaksi inflamasi yang khas yaitu ENL masih perlu diteliti lebih lanjut.

Dengan menggunakan harga *cut off* seperti diatas, pada penelitian ini 100% penderita kusta yang mengalami reaksi ENL memiliki titer Ig M diatas harga *cut off* . sedangkan untuk titer Ig G 93,75% dari seluruh penderita yang mengalami reaksi ENL memiliki titer Ig G diatas harga *cut off*. Sedangkan untuk titer Ig A sebesar 88,26 % dari seluruh penderita yang mengalami reaksi ENL memiliki titer diatas harga *cut off*.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan.

Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Titer imunoglobulin anti PGL-1 pada penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL adalah sebagai berikut : rata- rata titer Ig M sebesar $4083,88 \pm 1615,21$, Ig G sebesar $2772,66 \pm 2046,1$, Ig A sebesar $1966,98 \pm 1468,57$.
2. Titer imunoglobulin anti PGL-1 pada penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi ENL adalah sebagai berikut : rata- rata titer Ig M sebesar $432,11 \pm 206,56$, Ig G sebesar $677,1 \pm 935,93$, Ig A sebesar $110,85 \pm 108,17$
3. Titer Ig M, Ig G dan Ig A anti PGL-1 di dalam sirkulasi penderita kusta multibasiler yang mengalami reaksi ENL dibandingkan dengan penderita kusta multibasiler yang tidak mengalami reaksi menunjukkan perbedaan hasil yang sangat bermakna ($p= 0,000$).
4. Harga *cut off* untuk Ig M adalah 816,74, untuk Ig G sebesar 554,53 dan untuk Ig A sebesar 376,31.

2. Saran.

1. Pada penderita kusta multibasiler titer imunoglobulin anti PGL-1 dapat dipergunakan sebagai salah satu pertimbangan, sehingga bila memiliki titer diatas harga *cut off* perlu diwaspadai terjadinya reaksi ENL.
2. Perlu dipikirkan tindakan pencegahan pada penderita yang diwaspadai akan terjadi ENL, dengan memberikan terapi imunomodulator sehingga mencegah respon imun humoral meningkat dan menginduksi respon imun seluler.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang peranan sitokin dan komplemen pada patogenesis ENL
4. Perlu penelitian lebih lanjut tentang klas dan subklas imunoglobulin yang berperan pada pembentukan kompleks imun.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Agis F., Schlich P., Cartel JL., Guidi C., Bach MA, 1988 .Use of anti *M.leprae* phenolic glycoliid-1 antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy.Int J lepr 56(40)527-533.
- Arna A., Hardian M., Nurmalik M., Indropo A., 1990. Penderita kusta dengan reaksi di RSUD Dr.Soetomo Surabaya.IPK&K 2(1)44-49.
- Bagshawe AF., Garsia RJ. ,Baumgart K., Astbury L, 1990 . Ig M serum antibodies phenolic glycolipid-1 and clinical leprosy: two years observation in a community with hyperendemic leprosy.Int J Lepr 58(1)25-29.
- Baron S., 1996. Medical microbiology 4th ed, Galveston University of Texas Medical Brance,<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMDsearch&DB=books>.
- Bhattacharya SN, Chattopadhaya D, Saha K, 1993. Tumor necrosis factor : status in Reactions in leprosy before and after treatment. Int J Dermatol 32(6):436-9.
- Buchanan T M, 1995. Serology of leprosy. Leprosy ed 2, editor Hastings .Churchil livigstone, New York,169-174.
- Choudhuri K,1995. The immunology of leprosy: unraveling an enigma. Int J of Leprosy And other Mycobact Dis 63(3):430-47.
- Crowther J R , 2001. The ELISA Guide Book,vol.149. Humana Press Inc. Totowa New Jersey.15-16.
- Estrada B,2002.Leprae,eMedicinal Journal 1-10.



- Foss NT, de Oliveira EB, Silva CL, 1993. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 61 (2):218-26.
- Goldsby RA, 2000, *Kuby Immunology*, 4th edition, WH Freeman and Company, New York. p.83-104,173-188,269-288,390-391.
- Goulart IM, Mineo JR, Foss NT, 2000. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. *Clin Exp Immunol* 122(3):330-4.
- Hussain R., Lucas SB., Kifayet A., Jamil S., Raynes J., Uqaili Z., Dockrell HM., Chiang TJ., Mcadam KPWJ, 1995. Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENL reaction classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. *Int J Lepr* 63(2)222-229.
- ILEP medical Commission//Orig:English//10.20-9E, 1996. The management of ENL. *Med. bul* 9.
- Janeway CA., Travers P., Walport M., Shlomslie M, 2001. *Immunobiology* 5th ed New York and London, Garland Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=books>.
- Kaufmann SHE, 1995. Cell mediated immunity. *Leprosy* ed 2th, editor Hastings. Churchill Livingstone, New York. 157-168.
- Kifayet A, Shahid F, Lucas S, Hussain R, 1996. Erythema nodosum leprosum is associated with up-regulation of polyclonal Ig G1 antibody synthesis. *Clin Exp Immunol*;106(3):447-53.
- Krahenbuhl JL, 1995, Role of the macrophage in resistance to leprosy. *Leprosy* ed 2th editor Hastings. Churchill Livingstone, New York. p.137-151.
- Listiawan MY., Sunarko M., Marsudi H, 1999. Kadar Ig G dan Ig M penderita kusta multibasiler saat ENL dan setelah ENL. *MDVI* 26(3)117-120.

- MacLean S., Stietenroth K., Prange H., Pai VV., Ganapati R, 1999, Serum markers of treatment success in leprosy, *Int J lepr Other Mycobact Dis* 67(1)19-23.
- Manandhar R., Lemaster JW., Roche PW, 1999. Risk factor for erythema nodosum leprosum. *Int J lepr* 67(3)270-276.
- Moreira AL., Gilla K, 1998. Comparison of Pentoxifylline, Thalidomide and Prednisone in the Treatment of ENL. *Int J Lepr* 61-4.
- Moraes MO, Sarro EN, Almeida AS, Saraiva BC, Nerry JA, Martins RC, Sampaio EP, 1999. Cytokine mRNA expression in Leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin - 12 in reactions (RR and ENL). *Scand J Immunol* 50(5):541-9.
- Nerry JA, Vieira LM, de Matos HJ, Gallo ME, Sarro EN, 1998. Reactional states in Multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*;40(6):363-70.
- Ottenhoff THM, 1994. Immunology of leprosy : Lesson from and for leprosy. *Int J of Lep And other Mycobact Dis* 62(1):108-21.
- Partida-Sanchez S., Favila-Castilo L., Pedraza-Sanchez S., Gomez-Melgar M., Saul A., Estrada-Parra S., Estrada-Garcia L, 1998, IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN-gamma levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment, *Int Arch Allergy Immunol* 16(1)60-6.
- Rada E., Aranzazu N., Urich M., Convit J, 1999, Serologic response mycobacterial proteins in hansen's patients during multidrug treatment,, *Int J lepr Other Mycobact Dis* 67(4)414-21
- Rees RJW, Young DB, 1994. *The Microbiology of Leprosy*. In Hasting RC *Leprosy*, 2nd. Churchill Livingstone, New York 47-98.
- Ramanathan VD., Thyagi P., Ramanathan U., Katoch K., Ramu G, 1998, *Indian J Lepr*, 70(2)153-60.

- Saha K,1995. Enhanced response of serum IgG class of anti PGL-1 antibodies in leprosy patients during onset and following clinical remission of type 1 and type 2 reaction. *Int J Lepr* 105-108.
- Sastroasmoro S, Ismael S,1995. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian klinis*. Binarupa Aksara, Jakarta. 197.
- Sengupta U,2000. Immunopathology of leprosy- Current status. *Ind J Lepr* 72(3)381-87.
- Scollard DM., Bhoopat L., Kenstens L., Vanham G., Douglas JT., Moad J, 1992, Immune complexes and antibody levels in blisters over human leprosy skin lesions with or without erythema nodosum leprosum. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 Jun;63(3)230-6.
- Shabaana AK, Venkatasubramani R, Narayan NS, Hoessli DC, Dharmalingam K, 2001. Cytokine profiles in paraffin-embedded biopsy samples of lepromatous leprosy patients: semi-quantitative measure of cytokine mRNA using RT-PCR. *Int J of Leprosy* 69(3):204 – 13.
- Stefani M., Martelli CMT., Morais-Neto OI., Martelli P., Costa Mb., Andrade AL, 1998. Assessment of anti PGL-1 as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Lepr* 66 (3) 356-363.
- Stites DP, 2001, *Medical Immunology* 10th edition, Appleton and range, San Fransisco.
- Van BS., Hatta M., Klatser PR, 1999, Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-I among school children as an indicator of leprocy endemicity. *Int J Lepr Other mycobact Dis*, 67(3)243-9
- Vieira LM, Sampio EP, Nerry JA, Duppre NC, Albuquerque EC, Scheinberg MA, Sarno EN,1996. Immunological status of ENL (erythema nodosum leprosum) patients : its relationship to bacterial load and levels of circulating IL-2R. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 38 (2):103-11.

LAMPIRAN



**PANITIA KELAIKAN ETIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No.12/Panke.KKE/2003.....

PANITIA KELAIKAN ETIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA - RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL :

" perubahan Ig M, Ig G dan Ig A Anti PGL-1
Pada Penderita Erythema Nodosum Leprosum Yang
Mendapat Terapi Prednison di
RSUD Dr. Soetomo "

PENELITI UTAMA : Dr. Arifa Mustika

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

SURABAYA,

KETUA I

(Prof.dr. H.R Hariadi, SpOG-KFM)

Lampiran 2

Lembar pengumpulan data S/K

No Kode : NoURJ/DMK :

Tanggal :

I Data pribadi

Nama : Umur :

Alamat : Jenis kelamin :

Pendidikan : Pekerjaan :

II. Riwayat penyakit

- Lamanya sakit sejak kelainan kulit pertama diketahui
- Anamnesa kontak MH Ada Tidak
- Pernah mendapat pengobatan kusta sebelumnya Ada Tidak

Pemeriksaan fisik

Lesi kulit yang dicurigai Ada TidakLokasi lesi kulit: wajah lengan atas perut dada tangan paha punggung lengan bawah tungkai bawah pantat kakiJumlah lesi 1 – 5 ≥ 5 menyeluruhDistribusi lesi simetris asimetris menyeluruhMakula batas tegas Ada TidakHipopigmentasi Ada TidakHipoanastesi Ada TidakMakula tanpa batas tegas Ada TidakInfiltrat yang difus Ada Tidak

Plague Ada Tidak

Nodule Ada Tidak

Penebalan syaraf Ada Tidak

Ulkus Ada Tidak

Lokasi

III. Riwayat ENL

Demam Ada Tidak

Lamanya

Nyeri/kelemahan otot Ada Tidak

Serangan ke

Pemeriksaan fisik

- Temperatur axiler

- Lesi kulit erythema Ada Tidak

- Nodul nyeri Ada Tidak

- Pembesaran kelenjar geteah bening Ada Tidak

Lokasi

- Pembengkakan sendi Ada Tidak

Lokasi

IV. Hasil penelitian

Hasil BI

Hasil NI

Klasifikasi menurut Ridley & Jopling

Klasifikasi menurut WHO

Hasil ELISA

Ig A

Ig G

Ig M

Lampiran 3.

Penjelasan dan Informasi Penelitian
(Information for Consent)

Reaksi kekebalan yang berbeda terhadap kuman kusta menyebabkan perbedaan perjalanan sesuatu penyakit kusta. Pada penyakit kusta tipe multibasiler selama perjalanan pengobatan sering mendapatkan reaksi imunologis dan mendapat perawatan.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengamatan respon imunologis terhadap kemajuan perawatan yang diberikan, sehingga penderita akan mendapat penanganan yang lebih tepat.

Pada penelitian ini, setiap penderita akan dilakukan pengambilan sampel berupa darah vena yang selanjutnya akan diperiksa secara khusus di laboratorium.

Pengambilan darah ini kemungkinan akan menimbulkan rasa nyeri yang ringan dan perdarahan dibawah kulit (memar) ,tetapi tidak akan membahayakan serta tidak akan mengganggu proses pengobatan yang akan diberikan. Pengambilan darah dilakukan oleh ahlinya dan dibawah pengawasan langsung oleh dokter sehingga kemungkinan efek samping sangat kecil. Bila terjadi efek samping akan dilakukan pengobatan sesuai dengan standar pengobatan yang berlaku

Data penderita bersifat rahasia dengan tidak menggunakan nama sesungguhnya dan hanya diketahui oleh peneliti, yang akan diolah secara ilmiah. Hal-hal yang ingin diketahui oleh penderita dapat langsung ditanyakan pada peneliti.

Surabaya,.....

Peneliti :

Dr.Arifa Mustika

Jl. Pucangan I/4 Surabaya

Telp. 031-5022583

Hp.0815-5291905

Lampiran 4.

INFORMED CONSENT

**PEMERINTAHAN PROPINSI DAERAH TINGKAT I JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
Jl. Mayjen Prof.Dr. Moestopo No. 6-8
SURABAYA**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini, suami / istri / ayah / ibu / anak dari penderita atau penderita sendiri yang bernama

Menerangkan bahwa setelah mengetahui tujuan dan tindakan khusus berupa:

Pemeriksaan penyakit dengan pengambilan darah untuk mengetahui kemajuan perawatan.

Menyatakan tidak keberatan dilakukan tindakan khusus tersebut diatas, setelah mendapat keterangan secukupnya tentang faedah dan juga akibat-akibat yang mungkin akan terjadi karenanya dan bersedia ikut dalam penelitian ini.

Saya sewaktu-waktu berhak untuk mengundurkan diri dan tetap mendapat perawatan sesuai dengan standard yang berlaku.

Demikian pernyataan persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan

Surabaya ,

Pemeriksa

Yang memberi pernyataan

(Dr. Arifa Mustika)

(.....)

Saksi

(.....)

Lampiran 5

PENDERITA KUSTA MB DENGAN REAKSI ENL

NO	NAMA	SEX	USIA	LM Tx	BI	TITER Ig M	TITER Ig G	TITER Ig A
1	Ed	Pr	21 thn	2 bln	3+	4520.6	3327	5732.12
2	Pwt	Lk	48 thn	5 bln	2+	2756.4	709.37	2378.4
3	AbM	Lk	28 thn	12 bln	3+	2706.3	1034.4	292.58
4	Mkp	Lk	29 thn	3 bln	0	4955.3	4765.34	1515.9
5	Mrn	Pr	45 thn	12 bln	3+	3793.2	2558	1782.3
6	Slh	Lk	25 thn	3 bln	0	3280.1	4007.4	2023.3
7	Atj	Lk	49 thn	7 bln	3+	2079	2198.45	1826.8
8	BdA	Lk	26 thn	2 bln	3+	6559.6	1719.7	2751.8
9	M I	Lk	28 thn	2 bln	0	4019.6	2396.2	2700.3
10	M A	Lk	21 thn	3 bln	2+	2314	1128.9	1016.9
11	Slh	Pr	30 thn	2 bln	2+	6446.6	1719.7	2701.08
12	Skn	Lk	25 thn	2 bln	2+	2888.9	162.53	303.3
13	Sst	Pr	22 thn	3 bln	2+	5249.8	7380.7	1829.8
14	Tp	Lk	30 thn	3 bln	3+	6389	4015.9	3989.35
15	Hyt	Lk	37 thn	6 bln	3+	1886.7	6193.6	215.86
16	Ln	Lk	35 thn	3 bln	3+	5497	1045.3	415.89
					rata2	4083.88	2772.66	1967.23

PENDERITA KUSTA MB TANPA REAKSI ENL

NO	NAMA	SEX	USIA	LM Tx	IB	TITER Ig M	TITER Ig G	
1	Mkr	Lk	24 thn	12 bln	1+	205.15	7.49	13.11
2	Stk	Pr	60 thn	7 bln	0	473.25	2777.6	116.6
3	Umr	Lk	21 bln	3 bln	0	274.26	327.63	120.6
4	Ad P	Lk	30 thn	10 bln	0	325.17	299.64	47.72
5	Spm	Pr	60 thn	12 bln	0	297.6	231.79	22.538
6	Sbd	Lk	50 thn	11 bln	0	584.86	804.3	71.64
7	Cr A	Lk	32 thn	9 bln	0	358.46	9.45	22.753
8	Al K	Lk	30 thn	4 bln	0	125.23	250.1	63.84
9	Sub	Lk	38 thn	4 bln	1+	435.5	1.7	57.2
10	Abd	Lk	24 thn	12 bln	1+	614.37	2.86	359.37
11	Dms	Pr	33 thn	4 bln	1+	794.37	251.94	118.06
12	Syt	Lk	54 thn	7 bln	0	346	260.63	38
13	Srt	Lk	21 thn	8 bln	0	789.63	1016	154.65
14	Ttk	Pr	22 thn	6 bln	0	681	453.75	366.3
15	Kc	Lk	22 thn	2 bln	0	391.43	1103.4	50.37
16	Jk P	Lk	41 thn	4 bln	1+	217.42	3035.2	150.83
rata2						432.11	677.09	110.85

Lampiran 6

Group Statistics

	KODE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TESTM	1.00	16	4083.8813	1615.21522	403.80381
	2.00	16	432.1063	206.55462	51.63866

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
TESTM Equal variance assumed	39.501	.000	8.970	30	.000	651.7750	07.09221	2532.273	1771.277
TESTM Equal variance not assumed			8.970	15.490	.000	651.7750	07.09221	2457.559	1845.991

Group Statistics

	KODE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TESTG	1.00	16	2772.6556	2046.09119	511.52280
	2.00	16	677.0925	935.93904	233.98476

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variance		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
TESTG Equal variance assumed	8.500	.007	3.725	30	.001	95.5631	2.49839	3.69499	1842.431
TESTG Equal variance not assumed			3.725	21.014	.001	95.5631	2.49839	3.03157	1888.095

