

616.723

FAT

L

e

TESIS

**LAJU ENDAP DARAH, C-REAKTIF PROTEIN,
DAN ALFA 2-MAKROGLOBULIN
SEBAGAI FAKTOR RISIKO ARTRITIS LEPRO
DI RS KUSTA DONOREJO JEPARA**



Oleh :

IMAM FATKHURROHMAN

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVESITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG**

2004

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : LED, CRP, DAN ALFA-2 M SEBAGAI
FAKTOR RISIKO KEJADIAN ARTRITIS
LEPRA
2. RUANG LINGKUP : Reumatologi – Ilmu Penyakit Dalam
3. PELAKSANA PENELITIAN : Dr. Imam Fatkhurrohman
4. PEMBIMBING PENELITIAN : Dr. Suyanto Hadi, SpPD-KR
5. KONSULTAN PENELITIAN : Prof. Dr. Soenarto, SpPD-KR-KHOM
6. KONSULTAN STATISTIK : Dr. Dwi Pujonarko, MSc
7. WAKTU PENYAJIAN : 10 Agustus 2004

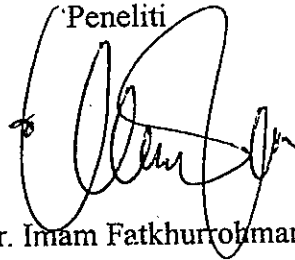
Semarang, 10 Agustus 2004

Pembimbing



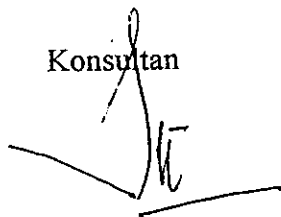
Dr. Suyanto Hadi, SpPD-KR

Peneliti



Dr. Imam Fatkhurrohman

Konsultan



Prof. Dr. Soenarto, SpPD-KR-KHOM

HALAMAN PENGESAHAN

Penelitian ini dilakukan
Di Rumah Sakit Kusta Donorejo Jepara
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi
Semarang

Ketua Bagian / SMF
Ilmu penyakit Dalam
FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi

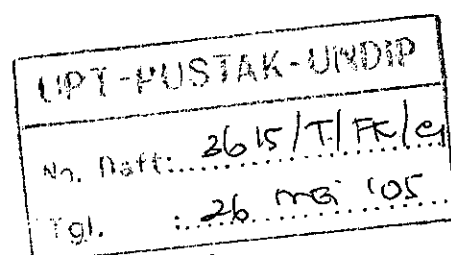


DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD

Ketua Program Studi PPDS-1
Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP



Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian karya akhir yang berjudul “LED, CRP, DAN ALFA 2 MAKROGLOBULIN SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEJADIAN ARTRITIS LEPRO” yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian di Bidang Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Sejak awal pendidikan sampai terwujudnya laporan penelitian ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dorongan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

1. Prof.Dr. Kabulrachman, SpKK(K) dan Dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTMH&H, selaku Dekan dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk dapat mengikuti PPDS1 Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
2. Dr.H.Gatot Soeharto,MARS, selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang atas fasilitas yang telah diberikan selama mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariaadi Semarang.
3. Dr. Isi Mularsih,Mkes, selaku Direktur RS Tugurejo Semarang dan RS Kusta Donorojo Jepara, atas fasilitas yang telah diberikan selama melakukan penelitian di RS Tugurejo Semarang dan RS Kusta Donorojo Jepara.
4. DR.Dr. Darmono, SpPD-KEMD, selaku Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan arahan selama kami melaksanakan pendidikan spesialisasi di bagian Ilmu Penyakit Dalam.
5. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan nasehat dan dorongan untuk segera menyelesaikan karya akhir ini.
6. Prof.Dr.Soenarto,SpPD-KR-KHOM, selaku konsultan penelitian yang telah banyak memberikan bimbingan.

7. Dr. Suyanto Hadi, SpPD-KR, selaku pembimbing penelitian yang telah banyak memberikan ide, koreksi, bimbingan, motivasi serta nasehat dengan penuh perhatian dan kesabaran mulai penyusunan proposal hingga selesainya karya akhir ini.
8. Dr. F. Soemanto PM, SpPD-KGEH, MSc, selaku Ketua Koordinator Tim Seminar Penelitian Karya Akhir beserta seluruh anggota atas segala saran dan koreksi dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Dr. FX Hartono, SpRad selaku konsultan dalam pembacaan hasil-hasil radiologi. Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK selaku konsultan dalam bidang penyakit lepra.
10. Dr. Dwi Pujonarko, MSc, selaku konsultan statistik atas segala bantuan dan bimbingannya dalam pengolahan data penelitian hingga selesainya laporan penelitian ini.
11. Para Guru Besar dan seluruh Staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam, atas segala bimbingan, petunjuk dan arahan yang sangat berharga selama saya menjalani masa pendidikan PPDS 1.
12. Dr. Widyo Kunto, Pak Joko, serta paramedis dan semua penderita lepra yang bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.
13. Semua teman sejawat residen dan Keluarga Besar Ilmu Penyakit Dalam, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Ayahanda, Ibunda, Bapak dan ibu mertua serta seluruh keluarga terutama isteri saya, buah hati tercinta Ifan, Sasha, dan Hanif yang dengan setia membantu, mendampingi serta memberikan dorongan dan doa selama menempuh pendidikan ini.

Semoga Tuhan YME senantiasa melimpahkan rahmat dan berkat kepada kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2004

Imam Fatkhurrohman

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
ABSTRAK	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Penelitian	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	2
I.3.1. Tujuan Umum	2
I.3.2. Tujuan Khusus	3
I.4. Hipotesis	3
I.5. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Epidemiologi	4
II.2. Klasifikasi	4
II.3. Patogenesis	5
II.4. Diagnosis Penyakit Lepra	7
II.5. Pengobatan	9
II.6. Arthritis Lepra	10
II.7. Patogenesis Arthritis Lepra	11
II.8. Diagnosis Banding	23
II.9. Kerangka Teori	24
II.10. Kerangka Konsep	25
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	26
III.1. Rancangan Penelitian	26
III.2. Waktu dan Tempat	26

III.3. Populasi Penelitian	26
III.4. Besar Sampel	27
III.5. Kriteria Sampel	27
III.5.1. Kriteria Kelompok Kasus	27
III.5.2. Kriteria Kelompok Kontrol	27
III.6. Bahan dan Alat	28
III.7. Cara Pengumpulan Data dan Cara Kerja	28
III.8. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
III.9. Analisa Data	30
BAB IV. HASIL PENELITIAN	31
BAB V. PEMBAHASAN	38
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	43
V.1. Kesimpulan	43
V.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Gambaran klinik lepra	8
Tabel 2. Distribusi kelompok kasus & kontrol	31
Tabel 4. Distribusi kelompok kasus berdasarkan usia	31
Tabel 5. Distribusi lokasi sendi yang terkena	32
Tabel 6. Nilai <i>Odds Ratio (OR)</i> Laju endap darah	34
Tabel 7. Nilai <i>Odds Ratio (OR)</i> C-Reaktif protein	35
Tabel 8. Nilai <i>Odds Ratio (OR)</i> Alfa 2 makroglobulin	35
Tabel 9. Regresi logistik LED, CRP, dan α -2M	35
Tabel 10. Uji signifikansi Hemoglobin	36
Tabel 11. Uji signifikansi Reaksi lepra	36
Tabel 12. Uji signifikansi Gama globulin	37

ABSTRACTS

Background: Leprosy is a chronic infectious disease, caused by *Mycobacterium leprae*, It has various clinical features depending on the immune responses of the patients, mainly humoral immune response. The erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and alpha-2 macroglobulin (α -2M) are some of the humoral immune responses of the leprosy patients. TH-1 and TH-2 lymphocyte function changes is suspected as the basic pathogenesis of arthritis in leprosy.

Methods: The purpose of this study is to find out the risk factors of leprosy arthritis in leprosy patients that underwent treatment in the Leprosy Hospital of Donorejo, Jepara. This is a case-control study which is involved 30 case patients of leprosy arthritis and 30 control patients i.e. leprosy patient without arthritis. Age, sex and residence of the cases and control patients are similar. Data collection was performed from September to November 2003. The risk factors of leprosy arthritis being studied are ESR, CRP, and α -2M. The statistic methods is done with SPSS program. The data analysis with Chi-Square and Fisher Exact Test.

Results: The case group and the control group each consists of 13 (43.3%) males and 17 (56.7%) females. The average age of the case group is 50.63 years and that of the control group is 49.37 years. Patients with leprosy arthritis have ESR and CRP level which are significantly higher than leprosy patients with have no arthritis. High ESR was found in 27 case patients and in 17 control patients with OR (odds ratio) of 6.50; $p = 0,002$; 95% CI, 1.82 - 23.21. High CRP level was found in 16 case patients and in 2 control patients with OR (odds ratio) of 16.00; $p = 0,000$; 95% CI, 3.22 - 79.56. Whereas high α -2M level was found in 2 case patients and in 2 control patients with OR (odds ratio) of 1.00 ; $p = 1.000$; 95%CI (0.16 – 5.40).

Conclusions: The Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and level of C-reactive protein (CRP) are risk factors for leprosy arthritis, whereas alpha 2 macroglobulin α -2M is not a risk factor for leprosy arthritis.

Keywords: Leprosy, leprosy arthritis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), alpha 2 macroglobulin (α -2M).

ABSTRAK

Latar belakang : Penyakit lepra adalah penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dengan gambaran klinik yang bermacam-macam tergantung respon imun penderita, terutama respon imunitas humoral. Laju endap darah (LED), C-reaktif protein (CRP), dan alfa 2 makroglobulin (α -2M) merupakan gambaran sebagian dari respon imunitas humoral penderita lepra. Perubahan fungsi limfosit TH-1 dan Th2 diduga merupakan dasar patogenesis pada kelainan arthritis lepra.

Metoda : Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko arthritis lepra pada penderita lepra yang dirawat di Rumah Sakit Kusta Donorejo Jepara. Jenis penelitian ini adalah kasus kontrol dengan melibatkan 30 orang kasus penderita arthritis lepra dan 30 orang kontrol yaitu penderita lepra tanpa arthritis. Usia, jenis kelamin dan tempat tinggal baik pada kasus maupun kontrol sama. Pengambilan data dilakukan mulai bulan September sampai dengan Nopember 2003. Faktor risiko arthritis lepra yang diteliti adalah LED, CRP, dan α -2M. Perhitungan statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS. Analisa data dengan *Chi-Square* dan *Fisher's Exact Test*.

Hasil : Kelompok kasus dan kontrol masing-masing terdiri dari 13 (43,3%) laki-laki dan 17 (56,7%) perempuan. Usia rata-rata kelompok kasus 50,63 tahun dan kelompok kontrol 49,37 tahun. Penderita arthritis lepra menunjukkan laju endap darah dan kadar C-reaktif protein yang secara signifikan lebih tinggi daripada penderita lepra tanpa disertai arthritis. LED yang tinggi didapatkan pada 27 kasus dan 17 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 6.50 ; $p = 0,002$; 95% CI = 1.82 – 23.21. Kadar CRP yang tinggi didapatkan pada 16 kasus dan 2 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 16.00; $p = 0.000$; 95% CI = 3.22 – 79.56. Sedangkan kadar α -2M tinggi didapatkan pada 2 kasus dan 2 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 1.00 ; $p = 1.000$; 95% CI = 0.19 – 5.40.

Kesimpulan : Laju endap darah (LED) dan c-reaktif protein (CRP) merupakan faktor risiko artritis lepra, sedangkan alfa 2 makroglobulin tidak merupakan faktor risiko artritis lepra.

Kata kunci : Lepra, artritis lepra, laju endap darah (LED), C-reaktif protein (CRP), alfa 2 makroglobulin (α -2M).

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Penyakit lepra adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, yaitu suatu basil tahan asam yang berbentuk batang. ^(1,2,3) Diperkirakan penderita lepra di dunia sejumlah 5,5 juta orang. Jumlah penderita yang tinggi ini sangat merugikan pembangunan, karena penyakit lepra dijumpai banyak mengenai usia muda serta menyebabkan kecacatan. ^(4,5,6,7) Salah satu penyulit yang sering timbul pada penyakit lepra adalah artritis. ^(8,9,10,11) Angka kejadian artritis lepra tidak banyak dilaporkan. Atkin dkk (1989) melaporkan 20 dari 66 penderita di koloni lepra di Mesir menderita artropati, ⁽¹²⁾ Albert (1980) melaporkan seperempat penderita lepra terserang artritis. ⁽¹³⁾ Messina dkk (1998) menjumpai 60 kasus artritis pada lepra dari 400 penderita lepra yang berobat ke klinik. ⁽¹⁴⁾ Suyanto Hadi dkk tahun 1999 di Rumah Sakit Kusta tugu Semarang mendapatkan 65 kasus artritis dari 613 penderita lepra (10,6%). Artritis yang terjadi cenderung berat disertai dengan destruksi sendi sehingga menyebabkan kecacatan. ⁽¹⁵⁾ Beberapa laporan menyebutkan bentuk klinis artritis lepra sebagai poliartritis simetris yang mirip dengan artritis reumatoid. Penambuco (1993) melaporkan artritis lepra merupakan oligoartritis (mengenai 2-4 sendi) atau monoartritis (mengenai 1 sendi). ⁽¹³⁾

Patogenesis artritis lepra masih kontroversial sampai saat ini. Sebagian ahli mengatakan artritis lepra sebagai artritis reaktif dengan dasar reaksi imunologik. ^(8,15) Sebagian ahli yang lain mengatakan sebagai artritis infeksi karena ditemukan kuman lepra di jaringan sinovial atau cairan sendi. ^(10,11,12) Perubahan fungsi limfosit TH-1 dan Th2 diduga merupakan dasar patogenesis pada kelainan arthritis lepra. Limfosit TH-1 menghasilkan beberapa sitokin antara lain IL-2, IFN- γ , dan TNF- β yang akan mengaktifkan sistem imun seluler dengan memacu fungsi fagositosis makrofag dan sel NK terhadap antigen. Limfosit TH-2 memproduksi beberapa sitokin antara lain IL-4, IL-5, dan IL-10 yang kemudian akan mengaktifkan limfosit B untuk membentuk imunoglobulin. ⁽¹⁶⁾ Limfosit TH-2 berperan terhadap imunitas humoral. Diduga adanya reaksi antigen *M. leprae* dengan antibodi yang terbentuk sebagai penyebab

terjadinya artritis lepra. Disamping memacu limfosit B, sitokin yang terbentuk dalam proses inflamasi yaitu IL-1, IL-6, dan TNF- α akan memacu sel hepar. Sel hepar akan memproduksi beberapa protein fase akut seperti C-reaktif protein, alfa-2 makroglobulin dan fibrinogen.

Beberapa peneliti telah melaporkan hubungan kenaikan protein fase akut dengan artritis lepra. Sebagai contoh ; Gibson dkk (1994) melaporkan LED yang meninggi disertai CRP yang positif pada penderita artritis lepra. ⁽⁹⁾ Lele dkk (1965) melaporkan adanya peninggian kadar imunoglobulin (gama globulin) dan laju endap darah penderita artritis lepra dibandingkan penderita lepra tanpa artritis. Alfa 2 makroglobulin sebagai salah satu protein fase akut pernah diteliti dan dilaporkan meninggi pada penderita artritis lepra. Atkin SL dkk (1987) mendapatkan kadar alfa 2 makroglobulin yang tinggi pada 31 penderita artritis. ⁽¹⁷⁾ Penelitian lain melaporkan adanya kadar alfa 2 makroglobulin yang meningkat pada artritis reumatik. Pada artritis reumatik Gaspar dkk (1994) melaporkan alfa 2 makroglobulin yang tinggi tersebut berikatan dengan enzyme proteolitik membentuk kompleks alfa 2 makroglobulin elastase. Komplek alfa 2 makroglobulin elastase dalam sendi diduga menyebabkan kerusakan tulang rawan sendi. ^(18,19,20) Dari data penelitian yang ada, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh laju endap darah, c-reaktif protein, dan alfa 2-makroglobulin terhadap kejadian artritis pada penderita lepra.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang, maka masalah yang dapat dikemukakan dalam penelitian ini adalah :

Apakah kenaikan laju endap darah, nilai C-reaktif protein yang tinggi, nilai α -2 makroglobulin yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya artritis lepra.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan umum:

Menilai seberapa besar pengaruh faktor risiko terhadap kejadian artritis lepra.

1.3.2. Tujuan khusus:

1. Menilai pengaruh faktor risiko LED terhadap kejadian artritis lepra
2. Menilai pengaruh faktor risiko CRP terhadap kejadian artritis lepra
3. Menilai pengaruh faktor risiko Alfa 2 makroglobulin terhadap kejadian artritis lepra

I.4. HIPOTESIS

- a. Laju endap darah merupakan faktor risiko kejadian artritis lepra
- b. C-reaktif protein merupakan faktor risiko kejadian artritis lepra
- c. Alfa 2 makroglobulin merupakan faktor risiko kejadian artritis lepra

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Dengan mengetahui perubahan LED, C-reaktif protein, dan $\alpha 2$ makroglobulin sebagai faktor risiko kejadian artritis lepra, akan dapat dilakukan upaya pencegahan dan pengobatan yang sesuai dengan patogenesis artritis lepra.
2. Dengan mengetahui perubahan LED, CRP, dan α -M pada penderita artritis lepra akan dapat diketahui seberapa besar pengaruh respon imunitas humoral ataupun imunitas seluler terhadap kejadian artritis lepra.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Epidemiologi

Penyakit lepra telah diderita oleh manusia sejak awal jaman. Diperkirakan penderita lepra di dunia pada tahun 1993 sejumlah 5,5 juta orang. Kira-kira 747.000 kasus baru terdeteksi selama tahun 1998. Sebagian besar kasus terpusat di Asia Tenggara, Afrika, Amerika, India, Indonesia, dan Myanmar. Myanmar mempunyai kasus penyakit lepra terbesar di dunia (70% kasus di dunia). Indonesia berada di urutan kelima terbanyak penderita lepra di dunia setelah India, Brasilia, Nigeria, dan Myanmar.^(1,2,4,5,6)

Prevalensi penyakit lepra di Indonesia 3,0 per 10.000 penduduk (Sintanala 1939).⁽²¹⁾ Sedangkan pada akhir Maret 1993 3,6 per 10.000 penduduk.^(4,6,7) Data di Rumah Sakit Tugurejo Semarang menunjukkan jumlah kasus baru yang berobat tiap tahun berturut-turut adalah 123, 58 dan 58 penderita (data morbiditas penyakit lepra RS Tugurejo tahun 1995 s/d 1997, Semarang).^(4,6) Penyakit lepra jarang menyebabkan kematian secara mendadak. Tingkat mortalitas penderita lepra adalah sama seperti populasi lainnya atau hanya sedikit lebih tinggi. Sedangkan tingkat mortalitas penderita lepra lepromatosa adalah 4 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.⁽¹⁾

II.2. Klasifikasi

Untuk kepentingan penelitian, klasifikasi yang sering dipakai adalah klasifikasi menurut Ridley & Jopling yang membagi lepra berdasarkan status imunologik penderita atas 5 spektrum kliniko-histologik yaitu :^{5,22,23)}

1. TT : *Polar Tuberculoid*
2. BT : *Borderline Tuberculoid*
3. BB : *Mid Borderline*
4. BL : *Borderline Lepromatous*
5. LL : *Polar Lepromatous*

Spektrum dengan imunitas seluler terendah yaitu tipe LL, sedangkan yang terkuat adalah tipe TT. Istilah lepra *indeterminate* telah ditambahkan untuk mencakup kasus-kasus dengan manifestasi klinik yang tidak cukup lanjut untuk dimasukkan ke

dalam kategori salah satu spektrum klinik tersebut, jadi merupakan stadium awal. Penderita mungkin datang dengan lesi berupa bercak anestesi tunggal, tanpa kuman dan tes lepromin negatif. ⁽²²⁾

Sedangkan untuk tujuan klinis praktis dalam pengobatan dengan kemoterapi, dipakai klasifikasi menurut WHO 1982 yang membagi lepra atas 2 tipe yaitu ^(5,22,23)

1. *Paucibacillary* (PB): indeks bakteri $<2+$. Termasuk tipe PB adalah lepra indeterminate, TT dan BT *smear* negatif.
2. *Multibacillary* (MB): indeks bakteri $\geq 2+$. Termasuk tipe MB adalah lepra tipe BT *smear* positif, BB, BL dan LL.

II.3. Patogenesis

M. leprae adalah organisme tahan-asam berbentuk batang, mempunyai sisi sejajar dan ujung bulat, panjangnya 1 – 8 mikron dengan diameter 1,2 – 0,5 mikron. *M. leprae* ditemukan pertama kali oleh Armauer Hansen di Norwegia pada tahun 1873 dan baru dipublikasikan pada tahun 1874. ^(1,3,24) *M. leprae*, merupakan satu-satunya *mycobacterium* yang diketahui menginfeksi jaringan saraf dan bakterial patogen pertama yang berkaitan dengan penyakit spesifik pada manusia. Di samping itu juga diketahui menginfeksi jaringan kulit, mata, hidung, telinga bahkan sendi. *M. leprae* adalah organisme intraseluler obligat yang berproliferasi di jaringan yang temperaturnya lebih dingin. ^(1,24) Penularan *M. leprae* pada manusia lewat kontak dengan kulit dan saluran nafas. ⁽¹⁾ Masa inkubasi *M. leprae* sulit ditentukan karena tidak adanya reaksi imunologis yang adekuat dan adanya sifat tersembunyi awitan penyakit lepra. Masa inkubasi minimum dilaporkan beberapa minggu terjadi pada bayi yang berumur 3 minggu. Masa inkubasi maksimum dilaporkan mencapai 30 tahun atau lebih, sebagaimana yang terlihat di antara veteran perang yang pernah terpapar kuman lepra selama jangka pendek di daerah infeksi endemik. ^(1,3,24)

Penelitian imunologis dan epidemiologis menunjukkan bahwa hanya 0.5 % dari mereka yang terpapar *M. leprae* akan menunjukkan tanda-tanda penyakit Hansen indeterminate. Sedangkan 25 % dari mereka yang mempunyai penyakit indeterminate akan menderita penyakit lepra klinis yang berkembang. Penyembuhan spontan juga telah dilaporkan terjadi pada lepra tuberkuloid. ^(25,26)

Imunitas seluler:

Pada lepra lepromatosa penurunan imunitas seluler bersifat spesifik, yaitu penurunan imunitas hanya spesifik terhadap *M. leprae*, tetapi respon imunitas pada kuman lain tetap normal (*Mycobacterium tuberculosis*, virus, jamur, atau protozoa). *M. leprae* hidup intraseluler, bila berada di luar tubuh kuman lepra tidak bertahan lama. Setelah masa inkubasi kuman akan ditangkap oleh histiosit. Bila host mempunyai sistem imunitas seluler yang tinggi, kuman dapat dimatikan. Tapi apabila imunitas seluler rendah kuman akan mengadakan multiplikasi, kemudian menyebar melalui darah, perineural dan cairan tubuh lain. ^(1,25,26,27,28) Reaksi imunologis seluler makrofag penderita lepromatosa tidak akan menyebabkan kenaikan morbiditas penyakit virus, protozoa, jamur atau keganasan di mana imunitas seluler berperan sangat penting. Pada lepra tuberkuloid terjadi keadaan yang berlawanan dengan lepra lepromatosa, di mana fungsi limfosit TH1 dalam mensekresi IFN- γ dan IL-2 berjalan normal, sehingga pacuan terhadap imunologis seluler berjalan sempurna, *M. leprae* minimal dalam tubuh. Pada gambaran patologi anatomi akan tampak adanya sel epiteloid. ^(43,44)

Imunitas humoral:

Pada lepra lepromatosa imunitas humoral memainkan peranan penting dalam patogenesis penyakit. Wemambu dkk melaporkan adanya imunoglobulin, komplemen dan antigen *mycobacterium* yang larut di dalam lesi dari penderita yang mengalami reaksi lepra tipe ENL (dikutip dari Hartadi 1998). ⁽²⁵⁾ Hal ini menunjukkan bahwa ENL reaksi adalah manifestasi dari penyakit kompleks imun. Walaupun terbentuk antibodi yang tinggi pada lepra lepromatosa, tetapi antibodi tersebut tidak mempunyai peran untuk daya pertahanan tubuh karena sifat basil lepra itu intraseluler. Malahan justru menjadi penyebab timbulnya respon imunologis yang merugikan, misalnya terjadi reaksi lepra. Dasar dari reaksi lepra tersebut dimulai dengan terbentuknya antigen dan antibodi. Akibat pengobatan pada penderita lepra tipe L, maka banyak *M. leprae* yang mati. Kematian *M. leprae* ini akan menyebabkan pelepasan antigen ke dalam sirkulasi darah. Terjadilah reaksi antigen-antibodi sehingga terbentuk kompleks imun yang akan beredar di dalam sirkulasi darah dan dapat mengendap di dalam pembuluh darah halus. ^(1,26,27,28) Pengendapan tersebut dapat menyebabkan reaksi imunologis lokal sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Jaringan tersebut terutama jaringan saraf dan sendi.

II.4. Diagnosis Penyakit Lepra

Gambaran klinis penyakit lepra sangat bervariasi, dapat berbentuk lepra indeterminate, lepra tuberkuloid, lepra lepromatosa, atau borderline. Pemeriksaan penunjang diagnosis yang sering dilakukan adalah: ^(1,3,25,31)

- **Bakteriologi** : ^(1,6,24,31)

Pemeriksaan bakteriologi terhadap *M. leprae* dilakukan lewat sedian biopsi kulit, kemudian dilakukan pengecatan BTA metoda Ziehl-Neelsen. Hasil pengecatan dinilai berdasarkan indeks bakteri dan indeks morfologi menurut skala logaritma Ridley. Cara lain pemeriksaan bakteriologi melalui usapan hidung, biopsi saraf dan sendi.

- **Tes Lepromin** ^(1,3,25,31)

- Tes lepromin dipergunakan untuk menilai adanya reaksi imunitas seluler.. Setelah dilakukan inokulasi intradermal, dinilai reaksi kulit yang terjadi. Reaksi kulit yang ada dapat berupa reaksi dini (48 jam , Fernandez) maupun merupakan reaksi lambat (3 – 4 minggu, Mitsuda). Reaksi Mitsuda merupakan respon granulomatous terhadap antigen. Reaksi Mitsuda lebih konsisten dibandingkan reaksi dini Fernandez.
- Penderita lepra TT atau BT mempunyai respon tes positif kuat (>5mm), sedangkan pasien dengan LL tidak merespon.
- Tes lepromin tidak berguna dalam menentukan diagnosis penyakit lepra, karena sebagian besar populasi baik di daerah endemik atau bukan akan menyebabkan reaksi Mitsuda positif.
- Respon imun seluler juga dapat diperiksa dengan LTT (lymphocyte transformation test) dan LMIT (lymphocyte Migration Inhibition Test).

- **Pemeriksaan Serologi** ^(1,3,25,31)

Beragam-macam tes serologi antara lain : Tes FLA-ABS (fluorescent antibody absorption), RIA (radioimmunoassay), ELISA, PHA (passive hemagglutination assay), SACT (serum antibody competition test) dan PAA (particle agglutination assay)

- **DNA rekombinan dan teknik PCR (polymerase chain reaction)** ^(1,14,32)

PCR (polymerase chain reaction) adalah metode baru untuk mendeteksi adanya DNA organisme dengan cepat dan tepat. Muatan bakterial yang sangat rendah (<10

basil) dapat dideteksi dengan tehnik PCR. Antara 60% sampai 75% dari penderita lepra PB yang dengan pengecatan BTA konvensional menunjukkan hasil negatif, pada pemeriksaan dengan metoda PCR dapat memberikan hasil DNA yang positif. Disamping untuk konfirmasi, diagnosis PCR dapat digunakan untuk memonitor hasil pengobatan, menentukan adanya relaps, atau dipergunakan pada reaksi-reaksi untuk menentukan kebutuhan akan kemoterapi.

- **Patologi Anatomi** ^(1,6,24,25)

Temuan hasil pemeriksaan histologis dari biopsi kulit daerah yang terlibat lepra dapat membantu diagnosis. Temuan histologis tersebut bervariasi sesuai dengan tipe penyakit lepra.

Walaupun tersedia beberapa alat diagnosis, diagnosis lepra pada prinsipnya adalah berdasarkan klinis dan bakteriologis (Tabel 1).

Tabel 1. GAMBARAN KLINIK LEPRA

Sifat lesi	I	TT	BT	BB	BL	LL
Bentuk	Makula	Makula, makula dibatasi infiltrat	Makula dibatasi infiltrat saja	Plakat, kubah, <i>punched-out</i>	Makula, plakat, papul	Makula, infiltrat difus, papul, nodus
Jumlah	Satu/beberapa	Satu/beberapa	Beberapa/satu, dengan satelit	Dapat dihitung, kulit sehat jelas ada	Sukar dihitung, kulit sehat masih ada	Tak terhitung, praktis tidak ada kulit sehat
Distribusi	Variasi	Asimetris	Asimetris	Asimetris	Hampir simetris	Simetris
Permukaan	Halus, agak berkilat	Kering bersisik	Kering bersisik	Agak kasar	Halus berkilat	Halus berkilat
Batas	Dapat jelas, dapat tidak jelas	Jelas	Jelas	Agak jelas	Agak jelas	Tidak jelas
Anestesi	Tak ada sampai tak jelas	Jelas	Jelas	Lebih jelas	Tidak jelas	Tidak ada sampai tidak jelas
BTA	Biasanya negatif	Negatif	Negatif/positif satu	Agak banyak	Banyak	Banyak, ada globus

Sumber: Kosasih A. Kusta. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, dan Aisah S, eds. Edisi 2. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: BP FKUI, 1993: 61-74.⁽²⁶⁾

II.5. Pengobatan

Perawatan Medis:

Pengobatan di Amerika Serikat untuk penderita lepra tipe PB adalah rifampicin dan dapsona untuk 6 – 12 bulan pertama. Tergantung kepada respon klinis, kemudian diteruskan diberikan dapsona saja untuk menyelesaikan total 24 bulan terapi. Untuk penderita lepra tipe MB diberikan 2 atau 3 jenis obat antilepra selama 3 – 5 tahun pertama, diikuti oleh terapi dapsona seumur hidup. ^(1,6,25)

Regimen MDT (multidrug therapy) pertama kali direkomendasikan oleh WHO Study Group tahun 1981. Untuk pasien dewasa dengan lepra MB diberikan rifampicin 600 mg sekali sebulan, dapsona 100 mg/hari, clofazimine 300 mg sekali sebulan kemudian clofazimine diberikan 50 mg setiap hari selama 12 bulan. Sejumlah pasien yang tidak memperlihatkan bukti-bukti adanya perbaikan atau bahkan mempunyai bukti deteriorasi akan memerlukan MDT tambahan 12 bulan. Untuk lepra PB dewasa diberikan rifampicin 600 mg sekali sebulan dan dapsona 100 mg setiap hari diberikan selama 6 bulan. Regimen MDT saat ini telah diikuti oleh banyak negara. ^(1,6,24,25)

Pengobatan untuk Reaksi lepra ^(1,2,30)

Reaksi reversal :

Kasus reaksi reversal ringan masih respon terhadap salisilat, klorokuin atau OAINS.

1. Kortikosteroid digunakan bila pasien mengalami keterlibatan saraf yang berat, abses saraf atau *impending paralysis* atau lesi kulit luas dengan radang akut.
2. Istirahat dan tindakan fisioterapi mungkin dianjurkan
3. Thalidomide tidak berguna untuk reaksi reversal

Reaksi ENL :

Reaksi ENL ringan diobati dengan salisilat, klorokuin atau OAINS.

1. Pada kasus sedang atau berat, thalidomide adalah obat pilihan.
2. Kortikosteroid sebaiknya dihindari kecuali pada pasien yang mengalami neuritis berat, komplikasi mata atau orchitis.
3. Obat anti inflamasi lain, misalnya siklosporin dan obat sitotoksik telah digunakan dalam kasus sulit.

Pengobatan di masa datang

Pemberian minosiklin, ofloxacin, clarithromycin, kombinasi ampicilin dan asam klavulanat, ^(1,12) dan penggunaan vaksinasi dengan Bacille Calmette-Guerin (BCG) untuk pengobatan lepra sedang dalam penelitian. ⁽³³⁻³⁷⁾ Obat imunoterapi lainnya yang sedang diselidiki meliputi obat imunomodulasi, interferon-gamma dan IL-2. ⁽³⁸⁾

Perawatan Bedah

Diperlukan tim multi disipliner yang terdiri dari ahli lepra, ahli reumatologi, ahli THT, ahli mata, ahli terapi fisik dan dokter bedah tulang serta bedah kosmetik yang berpengalaman dalam pembedahan penderita lepra. ⁽¹⁾

II.6. Artritis Lepra

Keterlibatan sendi pada penyakit lepra pertama kali dilaporkan di Cina sejak 600 tahun sebelum masehi, ⁽³⁹⁾ tetapi gambaran klinis artritis lepra sebagai poliartritis (mengenai 5 sendi atau lebih) dan dilaporkan pada tahun 1944 oleh Becheli dkk (dikutip dari ¹³). Angka kejadian artritis lepra tidak banyak dilaporkan. Atkin dkk (1989), melaporkan 20 dari 66 penderita di koloni lepra di Mesir menderita artropati. ⁽¹²⁾ Albert (1980) melaporkan seperempat penderita lepra terserang artritis dan merupakan manifestasi ketiga terbanyak setelah kulit dan saraf. ⁽¹³⁾ Messina dkk (1998) menjumpai 60 kasus artritis lepra dari 400 penderita yang berobat ke klinik. ⁽¹⁴⁾ Penelitian di RS Tugurejo Semarang oleh Suyanto Hadi dkk (1999), menunjukkan angka kejadian artritis pada lepra cukup tinggi yaitu 65 kasus artritis pada 613 kasus lepra (10,6%). Pada penderita yang dirawat di RS Kusta Tugurejo Semarang prevalensi penderita artritis 48 % dari semua penderita yang dirawat. Penelitian yang dilakukan pada kasus artritis lepra di Semarang didapatkan adanya DNA *M. leprae* pada jaringan sinovialnya. DNA *M. leprae* dan kuman yang intak pada sendi tersebut diduga menyebabkan reaksi imunologis, sehingga menyebabkan terjadi artritis. ⁽¹⁵⁾

II.6.1. Gambaran klinik

Gambaran klinis artritis lepra terbanyak berbentuk poliartritis simetris (mengenai 5 sendi atau lebih dengan onset kanan dan kiri bersamaan) mirip seperti yang terlihat pada artritis reumatoid, sisanya berbentuk mono artritis atau oligoartritis

(mengenai 2-4 sendi).^(8,8,11,13) Gambaran klinis yang mirip artritis reumatoid pertama kali dilaporkan oleh Lele dkk tahun 1965 pada 5 penderita lepra (dikutip dari ⁴⁰), lalu Karat dkk melaporkan 10 penderita artritis lepra pada lepra lepromatosa yang disertai reaksi ENL. Poliartritis tersebut dapat sembuh sempurna secara klinik maupun radiologik ketika reaksi lepra tersebut reda.⁽⁴⁰⁾ Atkin dkk (1989) mendapatkan 20 dari 33 (60,6%) penderita artritis lepra yang ditelitinya. Artritis yang dilaporkan berupa poliartritis simetris, sisanya tidak dijelaskan.⁽¹²⁾ Sedangkan Gibson dkk (1994) mendapatkan 20 dari 20 (100%) dan Singh dkk (1994) mendapatkan 19 dari 19 (100%). Artritis lepra yang dilaporkan berupa poliartritis simetris.^(9,41) Penelitian tahun 1996-1998 di Rumah Sakit Kusta Tugu Semarang terdapat 65 kasus artritis dari 613 penderita lepra.⁽¹⁵⁾ Artritis yang terjadi cenderung berat, dengan terjadinya erosi dan atau destruksi sendi sehingga mengakibatkan kecacatan.⁽¹⁴⁾ Bonvoison (1983) dan Gibson (1984) melaporkan sendi yang sering terkena adalah sendi - sendi kecil tangan (PIP = *proximal interphalangeal*, MCP = *metacarpo-phalangeal*), pergelangan tangan, lutut, dan pergelangan kaki.^(8,9)

II.6.2. Gambaran Radiologis

Osteoporosis periartikuler dengan derajat yang bervariasi ringan sampai sedang merupakan temuan radiologis yang paling umum pada penderita lepra yang mempunyai artritis. Didapatkan pula pengurangan pada trabekula transversum di lapisan subartikuler dan pengecilan pada lapisan longitudinal trabekula pada kortek. Pada tulang-tulang kecil tangan, irreguleritas sisi meduler kortek terlihat daerah bercak erosi pada batang tulang. Perubahan lain yang terlihat adalah pembengkakan jaringan lunak dan penyempitan celah persendian.^(41,42)

II.7. Patogenesis artritis lepra

Para ahli banyak melakukan penelitian patogenesis penyakit lepra pada kulit, saraf, tulang akan tetapi penelitian keterlibatan penyakit lepra pada sendi sangat sedikit dilaporkan.^(3,9,10,12,13,15,43,44) Patogenesis artritis lepra sampai saat ini masih belum jelas. Sebagian ahli mengatakan manifestasi artritis lepra berupa artritis reaktif yang biasanya timbul mendahului reaksi lepra terutama lepra lepromatosa. Diduga bentuk artritis reaktif ini mempunyai dasar imunologik.⁽⁸⁾ Sebagian ahli yang lain mengatakan sebagai artritis

infeksi karena ditemukan kuman lepra di jaringan sinovial atau sendi. ^(10,11,12) . Diduga adanya reaksi antigen *M. leprae* dengan antibodi yang terbentuk inilah sebagai penyebab terjadinya artritis lepra. Dari beberapa pendapat para ahli tersebut kemungkinan yang berperan dalam patogenesis artritis lepra adalah: ⁽⁴³⁾

1. Faktor host:
 - a. Faktor genetik
 - b. Faktor didapat: LED, CRP & α_2 makroglobulin, Limfosit Th1 dan Th2, Limfosit CD4+ & CD8+, status pengobatan, respon pengobatan, reaksi lepra, lama sakit, jenis kelamin, usia, metabolik (gula darah).
2. Faktor kuman: Tipe lepra
3. Faktor lingkungan: Fisik, sosial ekonomi, perilaku, kimia

II.7.1. Faktor Host

Faktor host yang berperan terhadap terjadinya artritis lepra adalah:

II.7.1.a. Faktor Genetik

Secara eksplisit belum ada peneliti yang melaporkan hubungan faktor genetik dengan artritis lepra, tetapi yang banyak dilaporkan adalah hubungan faktor genetik dengan penyakit lepra. *Sequenece* asam amino *M leprae* pada 65 kD (kilodalton) menunjukkan adanya protein KDLL yang mirip MHC molekul kelas II HLA DR-1, DR-3, DR-4, protein laktoferin dan transferin manusia. Hasil *sequence heat shok protein M leprae* 65 kD menyerupai "mimicry" dengan elemen pada host. Elemen ini diduga berperan pada reaksi autoimun manusia yang terinfeksi *M leprae*. ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Hardyanto (1996) melaporkan faktor genetik HLA DR-2 mempunyai rasio odds 2,54 (CI 0,97 – 9,78) dibandingkan dengan kontrol sehat (85 penderita lepra dan 50 kontrol sehat), atributabel risk 41,5% menunjukkan bahwa 41,5% penderita lepra lepromatosa alele HLA DR-2. ^(3,46) HLAQ DR-12 justru merupakan proteksi dengan OR 0,16 (CI 0,02 – 0,97). Fraksi preventif allele ini 81% berarti bahwa pembawa allele ini terlindungi dari lepra. HLA DR-3 pada laporan Hardyanto (1996) tidak merupakan faktor resiko, sedangkan laporan dari Suriname menunjukkan sebaliknya yaitu terdapat hubungan HLA DR-3 dengan lepra tuberkuloid. ⁽³⁾ HLA DQ-1 mempunyai atributabel risk 49,4% terhadap lepra lepromatosa. ⁽⁴⁶⁾ HLA MT-1 mempunyai polar terhadap lepra

lepromatosa.⁽³⁾ Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa HLA berperan penting pada terjadinya tipe lepra, sedangkan peranan HLA terhadap kejadian artritis lepra belum pernah diteliti.^(3,46)

II.7.1.b. Faktor Didapat

1. LED, CRP, dan α -2M

Kenaikan LED (laju endap darah), CRP (C-reaktif protein), dan alfa 2 makroglobulin (α -2M) merupakan protein fase akut yang menggambarkan perjalanan respon fase akut terhadap adanya antigen dari luar. Respon fase akut ini terdiri dari respon lokal dan sistemik yang menyertai proses inflamasi. Respon lokal berupa adanya vasodilatasi pembuluh darah, agregasi trombosit, kemotaksis neutrofil, dan pelepasan enzim lisosom. Sedangkan yang termasuk respon sistemik adalah demam, leukositosis dan kenaikan protein fase akut itu sendiri. Fase akut distimulasi oleh banyak hal yang mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan seperti infeksi, reaksi alergi / imunologi, paparan panas, hipoksia, trauma, pembedahan, dan keganasan.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Hasil pengukuran konsentrasi protein fase akut dipakai untuk menduga tingkat inflamasi yang menggambarkan aktifitas penyakit. Protein fase akut juga dapat digunakan untuk memonitor penyakit terhadap respon pengobatan yang telah diberikan. Produksi protein fase akut terbentuk akibat rangsangan oleh adanya sitokin proinflamasi. Pada sel hepar sekarang ini telah diketahui ada beberapa sitokin yang merangsang diproduksinya protein fase akut yaitu IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , dan TGF- β . Diantara sitokin tersebut IL-6 merupakan mediator yang paling besar pengaruhnya terhadap produksi protein fase akut oleh sel hepar. Sel endotel, fibroblast, makrofag merupakan sumber IL-6 selama terjadinya reaksi inflamasi. Pengikatan IL-6 oleh reseptor spesifik sel hepar akan menyebabkan dimulainya peningkatan sintesa protein fase akut.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Protein fase akut terbentuk akibat adanya infeksi dan proses-proses inflamasi. Protein fase akut dikelompokkan dalam 3 kategori yaitu protein yang berperan dalam proses pertahanan tubuh melawan kuman patogen, proteinase inhibitor, dan protein transport terhadap antioksidan. Secara bersama-sama protein – protein tersebut melakukan beberapa fungsi penting. Pertama, mempunyai peran dalam pengenalan dan eliminasi kuman patogen. Kedua, membatasi kerusakan jaringan karena enzim

proteolitik dan metabolit oksigen yang dihasilkan selama terjadinya reaksi inflamasi akut. Ketiga, berperan dalam perbaikan jaringan yang rusak.⁽⁴⁹⁾ Protein fase akut yang sering berperan pada penyakit reumatik adalah alfa 2 makroglobulin, C-reaktif protein dan imunoglobulin (biasanya Ig M). Adanya imunoglobulin tersebut akan menyebabkan peningkatan LED.^(51,53,55,56)

Laju Endap Darah (LED)

LED pertama kali diperkenalkan oleh Westergren pada tahun 1921. Pemeriksaan LED merupakan tes laboratorium yang murah dan mudah dilakukan.^(51,57) Penting diperhatikan bahwa nilai LED dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk sel darah merah, komposisi plasma (globulin dan fibrinogen). Nilai normal LED umumnya adalah pada laki-laki ≤ 15 mm.jam, wanita ≤ 20 mm/jam. Nilai ini meningkat sampai 20 dan 30 mm/jam pada laki-laki dan perempuan yang berumur > 50 tahun. LED juga dipengaruhi oleh temperatur, kehamilan, obat-obatan (menurun oleh steroid dan OAINS).^(48,49,57) LED akan meningkat pada penyakit infeksi atau inflamasi. Adanya makromolekul dengan konsentrasi tinggi didalam plasma dapat mengurangi sifat saling menolak diantara sel eritrosit, dan mengakibatkan eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lain. Hal ini akan memudahkan terbentuknya rouleaux sehingga LED akan meningkat.^(49,58)

LED merupakan pemeriksaan klinik laboratorik yang sering dilakukan untuk mengetahui besarnya respon fase akut dan aktifitas penyakit – penyakit inflamasi. LED terutama menggambarkan konsentrasi fibrinogen dan globulin, tetapi juga imunoglobulin yang tidak termasuk dalam protein fase akut. Bila tidak didapatkan imunoglobulin dan sel darah merah yang abnormal peningkatan LED dapat disebabkan oleh peningkatan konsentrasi fibrinogen dalam plasma darah. Fibrinogen termasuk juga protein fase akut, tetapi peningkatan konsentrasi di plasma berjalan lambat dalam beberapa hari dapat meningkat 2 – 3 kali normal. LED juga akan meningkat dengan adanya peningkatan imunoglobulin monoklonal.^(49,57,58)

Pada penderita lepra akan terjadi proses inflamasi yang kronik sehingga akan terus terbentuk imunoglobulin ataupun kompleks imun. Keadaan inilah yang mungkin dapat menyebabkan terjadinya artritis pada penderita lepra. Adanya imunoglobulin dan

antigen akan membentuk antigen – antibody kompleks yang akan menyebabkan kenaikan LED. Kenaikan imunoglobulin ini tidak spesifik terjadi pada artritis lepra, karena kelainan-kelainan yang menyebabkan inflamasi lainnya seperti artritis reumatoid, spondilosis ankilosa, lupus eritematosus sistemik (LES) dapat menyebabkan kenaikan imunoglobulin.^(9,57) Lele dkk (1965) melaporkan adanya kenaikan LED pada penderita artritis lepra dibandingkan pada penderita lepra tanpa artritis. Gibson dkk (1994) pada penelitian 20 kasus artritis lepra dengan reaksi lepra tipe I dan II melaporkan adanya kenaikan LED, yaitu 57 mm pada reaksi lepra tipe I dan 73 mm/jam pada reaksi lepra tipe II sesuai laporan Lele dkk.⁽⁹⁾ Singh dkk (1994) juga melaporkan kenaikan LED 40 – 80 mm/jam pada 19 penderita lepra dengan artritis.⁽⁴¹⁾

C-reaktif Protein (CRP)

CRP disintesa oleh hepatosit akibat rangsangan sitokin inflamasi IL-6 baik karena autoimun atau adanya infeksi. Kadar normal CRP dalam plasma darah adalah < 10 mg/L/. Kadarnya dalam plasma mulai meningkat 4 – 6 jam setelah terjadinya kerusakan jaringan dan akan terus meningkat sangat tinggi sampai 1000 kali nilai normal dalam 24 – 48 jam kemudian, tergantung dari sifat dan intensitas rangsangan. Waktu paruh CRP kurang dari 24 jam. Kenaikan CRP akan membantu opsonisasi bakteri, parasit dan imun kompleks yang akan mengaktifkan jalur komplemen klasik..⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾

Dari penelitian-penelitian yang sudah dilakukan disimpulkan bahwa fungsi CRP berhubungan dengan kemampuan mengikat secara khusus kuman patogen dan sel-sel yang rusak serta memulai proses eliminasi yang akan mengaktifkan sistem imunitas humoral dan seluler dalam darah. Dengan mengikuti perubahan konsentrasi CRP maka akan dapat diketahui aktifitas penyakit. Keuntungan lain dari pemeriksaan perubahan kadar CRP adalah memonitor perkembangan dan hasil pengobatan penyakit – penyakit reumatik. Walaupun CRP sangat informatif untuk mengetahui terjadinya proses inflamasi pada penyakit reumatik, tetapi belum banyak diketahui bagaimana hubungan CRP dengan proses terjadinya artritis pada penyakit reumatik.^(47,49,59,60)

Pada gout kenaikan kadar CRP berhubungan dengan adanya artritis yang terjadi, temperatur dan LED yang meningkat. Kadar CRP akan kembali normal sesuai dengan respon klinis dan terapi. Pemeriksaan CRP pada penderita artritis reumatoid dapat

dipakai untuk menegakkan diagnosis khususnya untuk membedakannya dengan osteoarthritis.⁽⁴⁷⁾ Kadar CRP yang tinggi pada artritis reumatoid menggambarkan derajat erosi sendi yang terjadi serta berhubungan dengan prognosis dan progresifitas penyakit yang buruk.⁽⁴⁷⁾ Peningkatan kadar CRP juga telah dilaporkan berhubungan erat dengan aktifitas penyakit pada penderita artritis psoriatik sedangkan pada penderita psoriasis tanpa artritis didapatkan kadar CRP normal. Pada penderita spondilitis ankilosa yang aktif (*flare up*) didapatkan peningkatan kadar CRP yang tinggi. Kenaikan CRP ini hanya menggambarkan aktifitas penyakit spondilitis ankilosa (*disease activity*) tetapi tidak berhubungan dengan adanya iritis.. CRP yang tinggi juga dilaporkan terjadi pada *Behcet's syndrome* yang disertai gangguan artritis dengan atau tanpa gangguan okuler / neurologik.^(47,60)

Peranan CRP terhadap patogenesis terjadinya artritis lepra belum banyak dilaporkan. Peltola dkk 1984 mendapatkan kenaikan CRP yang sangat tinggi pada penderita artritis septik dan kembali normal setelah 7 hari pemberian antibiotik.⁽⁵⁷⁾ Penelitian pada lepra yang dilakukan Vaishnafi C. dkk 1991 mendapatkan kadar serum CRP meningkat pada 25.6% dari 74 pasien lepra yang belum diobati.⁽⁵⁵⁾ Dengan keterangan diatas maka pengukuran CRP penting dilakukan terhadap penderita lepra untuk mengetahui lebih jelas bagaimana perannya terhadap terjadinya artritis lepra.

Alfa 2 Makroglobulin

Hati merupakan organ pokok yang memproduksi alfa 2 makroglobulin dalam plasma darah, disamping makrofag alveoli dan fibroblas paru.^(61,62) Kadar normal alfa 2 makroglobulin dalam plasma adalah 2 sampai 3 mg/ml. Pada penyakit-penyakit kolagen dan autoimun terjadi kecenderungan kenaikan kadar alfa 2 makroglobulin. Cawston dkk 1987 melaporkan alfa 2 makroglobulin yang tinggi pada serum dan cairan sendi penderita artritis reumatoid.⁽¹⁹⁾ Gaspar dkk 1984 dan Moore dkk 1999 dari penelitian yang telah dilakukan berkesimpulan bahwa, kadar alfa 2 makroglobulin yang tinggi dalam cairan sendi akan membentuk kompleks alfa 2 makroglobulin-protease yang diduga dapat merusak rawan sendi pada penderita artritis reumatoid.^(18,20) Moore AR dkk (1999) dari data penelitian yang telah dilakukan menduga bahwa cairan sinovial kompleks α_2 M elastase yang dapat menyebabkan degradasi matrik rawan sendi pada artritis reumatoid.

⁽²⁰⁾ Cawston TE dkk (1987) melaporkan bahwa kadar alfa 2 makroglobulin serum lebih tinggi daripada alfa 2 makroglobulin dalam cairan sinovial penderita artritis reumatoid.

⁽¹⁹⁾ Atkin SL dkk (1987) melaporkan adanya peningkatan $\alpha 2$ M pada 31 penderita lepra dengan artritis dari 55 pasien lepra yang diperiksa.⁽¹⁷⁾ Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kemungkinan yang terjadi pada penderita lepra, alfa 2 makroglobulin akan membentuk kompleks alfa 2 makroglobulin protease yang dapat merusak rawan sendi sehingga menyebabkan terjadinya artritis pada penderita lepra. ⁽⁶¹⁻⁶³⁾

2. Limfosit TH1 dan TH2

Respon imun awal adalah penangkapan dan prosesing antigen oleh makrofag, sel dendrit atau sel B, yang seluruhnya disebut "*antigen presenting cell*" disingkat APC. APC dapat mempresentasikan hasil prosesing antigen untuk disajikan ke limfosit T lewat "*major hiscompatibility complex*" /MHC kelas I atau II yang dimiliki APC. MHC I dan II tersebut terletak di permukaan sel APC. Limfosit TH dengan reseptor spesifik dapat menangkap hasil prosesing antigen tersebut, dan membentuk kompleks antigen dan MHC. Limfosit T yang respon dengan MHC kelas I adalah fenotip CD 8+. ^(43,47,48)

Limfosit T yang respon dengan molekul MHC II pada permukaan APC adalah fenotipe CD 4+ (molekul CD 4+ pada permukaan sel T menangkap molekul MHC II pada APC). Limfosit T juga dapat menangkap asesori lain pada permukaan APC lewat molekul ligand. Adanya ikatan limfosit T dan kompleks antigen MHC pada APC dapat mengaktifkan/memacu limfosit T untuk memproduksi molekul peptida yang disebut sitokin. Sel lain yang dapat memproduksi sitokin adalah makrofag, monosit, sel di luar sistem imun termasuk sel endotelial, fibroblas dan stroma sumsum tulang. Sitokin dipergunakan untuk komunikasi antar sel dan mengatur sistem imunitas baik lokal maupun sistemik. Saat ini terdapat lebih dari 30 sitokin, intuk memudahkannya para ahli mengelompokkannya menjadi interleukin (IL), interferon (IFN), *tumor necrosing factor* (TNF), dan *coloni stimulating factor* (CSF). Produksi dan aksi sitokin amat kompleks, satu sel mungkin memproduksi sitokin yang berbeda, dan mungkin mempengaruhi satu atau beberapa sel lain. Sitokin yang mempengaruhi sel lain yang berdekatan disebut parakrin. Limfosit T yang teraktivasi kompleks antigen makrofag disebut TH (helper), sebutan TH karena limfosit T dapat membantu memediasi baik respon imun seluler maupun humoral

(antibodi). Limfosit TH pada umumnya teridentifikasi sebagai CD 4+, tetapi sel TH CD 8+ juga dijumpai. Pada binatang percobaan terdapat klon yang berbeda antara limfosit TH1 dan TH2 CD 4+.^(43,47,48)

Romagnani dan Powrie F (1992) berpendapat bahwa limfosit TH1 CD 4+ pada manusia dibedakan dengan TH2 berdasarkan fungsi sekresi sitokinya (dikutip dari⁽⁴⁷⁾). Limfosit TH1 memproduksi sitokin IL-2, IFN- γ dan TNF- β (limfotoksin). Ketiga sitokin ini merupakan mediator penting dalam memacu respon imun seluler, yang disebut hipersensitivitas tipe lambat (tipe IV). IFN- γ dan TNF- β berperan dalam mengaktifkan sel endotel, agar dapat menarik lekosit pada sirkulasi menuju tempat tantangan antigen. Fungsi lain IFN- γ dapat mengaktifkan sistem makrofag untuk mengeliminasi antigen asing tersebut. Fungsi tambahan lain yang tidak kalah penting adalah mengaktifkan sel T sitotoksik untuk membunuh target antigen yang mengekspresi MHC yang sesuai (MHC independen). Jadi pada dasarnya limfosit TH1 berfungsi mengaktifkan respon imun seluler.^(43,47,48)

Limfosit Th2 memproduksi IL-4, IL-5 dan IL-10, yang berfungsi menstimulasi respon imun humoral lewat pacuan limfosit B. Sebagai contoh produksi imunoglobulin (antibodi) oleh limfosit B yang menghasilkan Imunoglobulin E (IgE).⁽⁴⁷⁾ Scott P dan Hsieh CS (1993) berpendapat bahwa produksi IL-12 oleh makrofag akan memacu dominasi produksi IFN- γ oleh limfosit TH1 (dikutip dari⁽⁴⁷⁾). Produksi IL-6 oleh makrofag akan memacu sekresi IL-4 oleh limfosit TH2, selanjutnya IL-4 akan memacu limfosit B untuk memproduksi imunoglobulin (dikutip dari⁽⁴⁷⁾). Dominasi fungsi salah satu sel yaitu limfosit TH1 atau TH2 akan menghambat limfosit TH yang lain, keadaan ini disebut "*mutual inhibitory*". Sebagai contoh dominasi IFN γ akan menghambat produksi IL-4, IL-10 dari limfosit Th2. Sebaliknya dominasi IL-4 limfosit TH2 akan menghambat produksi IFN γ dari limfosit TH1.^(43,47,48)

Abufalia dan Vignale (1999) berpendapat bahwa kegagalan perubahan fungsi limfosit TH CD 4+ pada host (manusia) berperan sentral pada patogenesis terjadinya berbagai tipe lepra.⁽⁴⁴⁾ Pada lepra leptomatosa fungsi sel limfosit TH1 gagal dalam mensekresi IFN- γ dan IL-2. Kegagalan tersebut akan menyebabkan fungsi imunitas seluler terganggu, sehingga terjadi penyebaran dalam jumlah besar *M leprae* secara sistemik. Akibat pacuan APC dengan sistem MHC kelas II pada limfosit TH CD 4+,

maka limfosit TH2 tetap menskresi IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. IL-4 akan memacu aktivasi sel mast, eosinofil dan sel limfosit B, sehingga terjadi dominasi imunitas humoral. Gambaran patologi anatomi lepra lepromatosa ini menunjukkan sel makrofag mencerna *M leprae* tidak sempurna dan terbentuk granuloma makrofag yang mengandung vakuole atau disebut sel busa. Jarang dijumpai *M leprae* yang masih intak.^(3,44)

Bagaimana peran limfosit TH-1 dan TH-2 pada patogenesis artritis lepra? Sampai saat ini belum ada peneliti yang melaporkan hubungan limfosit TH-1 dan TH-2 dengan patogenesis artritis lepra.

Laporan dari beberapa peneliti berikut ini memperkuat teori tentang peran limfosit TH-1 terhadap artritis pada lepra:

- Holla dkk (1981) melaporkan hasil biopsi 50 kasus artritis pada lepra. Dari 36 biopsi dengan gambaran klinis tanpa reaksi lepra menunjukkan formasi panus, pembengkakan sinovia, sel busa dan 9 kasus *M.leprae* masih intak, sedangkan pada 14 kasus yang lain dengan reaksi lepra tipe II terdapat adanya vaskulitis, 9 kasus mengandung *M.leprae* yang mengalami fragmentasi. Formasi pannus dan penebalan vilous tidak dijumpai.⁽¹⁰⁾
- Penelitian di RS Tugurejo Semarang (1996-1998) pada 16 kasus artritis lepra yang dilakukan biopsi, terdapat DNA *M.leprae* pada sinovial 16 penderita, sel busa pada 3 penderita dan *M.lepra* intak pada 4 penderita.⁽¹⁵⁾

Sedangkan peneliti yang memperkuat teori tentang dominasi peran limfosit TH2 adalah :

- Messina dkk (1998) berpendapat bahwa respon imun yang dipacu komponen *M.leprae* berperan penting pada terjadinya artritis pada semua tipe lepra. Pendapat tersebut ditunjang adanya perbaikan klinis penderita artritis pada lepra yang diberi OAINS, kloroquin dan sulfasalazin. Obat-obat ini dapat menekan proses inflamasi.⁽¹⁴⁾
- Shwe (1971) melaporkan endapan imun kompleks pada kulit, pembuluh darah dan ginjal penderita lepra, tetapi tidak disebutkan endapan imun kompleks di sendi.(dikutif dari ⁽¹⁴⁾)
- Lele dkk (1965) melaporkan kenaikan laju endapan darah, imunoglobulin yaitu gamma globulin pada penderita lepra lepromatosa dengan komplikasi

arthritis dibandingkan tanpa arthritis. Kenaikan ini secara tidak langsung menunjukkan ada perbedaan fungsi limfosit TH-2 dalam memacu aktivitas sel limfosit B dalam mensekresi imunoglobulin (dikutip dari ⁽¹³⁾).

3. Limfosit CD 4+: CD 8+

Darah tepi penderita dengan lepra lepromatosa telah dibuktikan mempunyai kenaikan sirkulasi limfosit CD 8+ (supresor) akibat aktivasi antigen lepra. Kenaikan limfosit CD 8+ ini juga dijumpai pada kulit penderita lepra lepromatosa, ekstrem banyak mengandung limfosit CD 8+. Perbandingan limfosit CD4+: CD 8+ penderita lepra lepromatosa dapat mencapai 1: 7. Pada keadaan normal perbandingan tersebut hanya berkisar 1 : 2. Pada lepra tuberkuloid terdapat sebaliknya, yaitu terjadi dominasi limfosit CD 4+ (T helper).⁽⁴⁸⁾

4. Status dan Respon Pengobatan

Atkin dkk (1989) melaporkan kasus-kasus arthritis lepra membaik dengan obat anti lepra, yang tidak respon dengan OAINS.^(11,12) Messina dan Vignale (1998) melaporkan arthritis pada lepra tidak respon dengan obat anti lepra tetapi respon dengan OAINS dan obat reumatik yang tergolong garis ke-2 yaitu kloroquin dan sulfasalasin.⁽¹⁴⁾ Penelitian pada 26 kasus arthritis pada lepra di RS Tugurejo Semarang, menunjukkan 13 penderita sedang dalam pengobatan dengan obat anti lepra, sedangkan sisanya 13 penderita selsesai pengobatan.⁽¹⁵⁾ Holla dkk (1981) pada kasus arthritis lepra 49 sedang pengobatan anti lepra sedangkan 1 penderita belum mendapatkan pengobatan.⁽¹⁰⁾

5. Reaksi Lepra

Holla dkk (1981) pada kasus 50 arthritis lepra melaporkan 36 tidak berhubungan dengan adanya riwayat reaksi lepra, 14 mengalami reaksi lepra tipe II.⁽¹⁰⁾ Penelitian di RS Tugurejo Semarang (1996 –1998) pada 26 kasus, 13 di antaranya mengalami reaksi lepra tipe II.⁽¹⁵⁾

6. Lama sakit

Singh dkk (1994) melaporkan lama menderita lepra 1,7 tahun pada 60 penderita arthritis lepra.⁽¹⁵⁾ Atkin dkk (1989) mendapatkan lama menderita lepra lebih panjang yaitu 8,5 tahun pada 20 kasus arthritis lepra.⁽¹²⁾

7. Jenis Kelamin

Atkin dkk (1989) pada 20 kasus, Singh dkk (1994) pada 60 kasus artritis pada lepra menjumpai rasio pria : wanita 1,5 : 1.^(12,15) Penelitian di RS Tugurejo Semarang pada 26 kasus, rasion pria : wanita adalah 3 : 1.⁽¹⁵⁾ Dengan demikian tampak bahwa kejadian artritis lepra lebih banyak pada pria dari pada wanita.

8. Usia

Usia penderita artritis lepra terbanyak adalah usia muda. Pada dekade ke-3 terbanyak terserang arthritis.^(12,15)

9. Metabolik / Glukosa darah

Peran gangguan metabolik dalam patogenesis artritis lepra belum pernah dilaporkan. Secara teoritis pada gangguan metabolik seperti diabetes melitus maka fungsi respon imunitas seluler akan terganggu.⁽³⁴⁾

II.7.2. Faktor Kuman

Tipe lepra yang banyak mengalami artritis adalah lepra lepromatosa.^(12,14,15) Akan tetapi lepra tuberkuloid juga dapat mengalami artritis meskipun jumlahnya sedikit.⁽¹⁵⁾ Artritis ini dapat terjadi, karena pada lepra tuberkuloid masih terdapat imun kompleks meskipun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan dengan lepra lepromatosa.⁽⁴⁶⁾ *M leprae* tidak memproduksi eksotoksin, sehingga hanya menyebabkan respon inflamasi yang minimal. Penelitian imunologis dan epidimologis menunjukkan bahwa 0.5 % dari mereka yang terpapar *M. leprae* akan menunjukkan tanda-tanda penyakit lepra indeterminate. Sedangkan 25 % dari mereka yang mempunyai penyakit indeterminate akan menderita penyakit lepra klinis yang berkembang.^(25,26)

Intensitas respon imun seluler atau humoral tergantung tipe lepra secara klinis dan pembagian kelas histologis. Pada kutub lepromatosa respon imun seluler mengalami penurunan, *M leprae* banyak didapatkan di dalam tubuh. Kutub tuberkuloid respon imun seluler berjalan baik, *M leprae* terdapat dalam jumlah minimal.⁽³⁾ Penelitian di RS Tugurejo Semarang (1996 – 1998) pada kasus artritis lepra yang dilakukan biopsi, terdapat DNA *M leprae* pada sinovial 16 penderita, sel busa pada 3 penderita dan *M leprae* intak pada 4 penderita.⁽¹⁵⁾

II.7.3. Faktor Lingkungan

Fisik

Prevalensi penyakit lepra terbanyak pada daerah tropis dan subtropis. Hubungan faktor fisik dengan artritis lepra belum pernah dilaporkan.

Faktor Sosial Ekonomi

Penyakit lepra banyak ditemukan di daerah pedesaan, di mana keadaan sosial ekonomi masyarakat rendah dan kepadatan penduduk (*population density*) cukup tinggi. Pada umumnya mereka banyak bermigrasi ke daerah perkotaan untuk mencari pengobatan, mengakibatkan insidensi lepra banyak ditemukan di daerah pedesaan, tetapi prevalensi lebih tinggi di daerah perkotaan. Hubungan faktor sosial ekonomi pada artritis lepra belum pernah dilaporkan.⁽⁹⁾

Faktor Perilaku

Hubungan faktor perilaku dengan artritis lepra belum pernah dilaporkan sampai saat ini.⁽³⁾

Faktor kimia

Hubungan faktor kimia dengan artritis lepra belum pernah dilaporkan sampai saat ini.⁽³⁾

II.8. Diagnosis Banding

1. Artritis reumatoid.

Secara klinik artritis lepra dalam bentuk poliartritis simetris mirip dengan artritis reumatoid. Perbedaannya yaitu :⁽⁶⁴⁾

- Artritis lepra lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan.
 - Faktor reumatoid umumnya negatif pada artritis lepra
 - Artritis (pada reaksi ENL) sembuh bila reaksi lepra mereda.
 - Pada biopsi sinovial artritis lepra akut ditemukan infiltrasi leukosit polimorfonuklear, sedangkan pada artritis reumatoid ditemukan infiltrasi oleh limfosit dan sel plasma.
- #### **2. Artritis gout.⁽⁶⁵⁾**
- Artritis gout disebabkan presipitasi monosodium urat monohidrat pada sendi atau sekitar sendi.

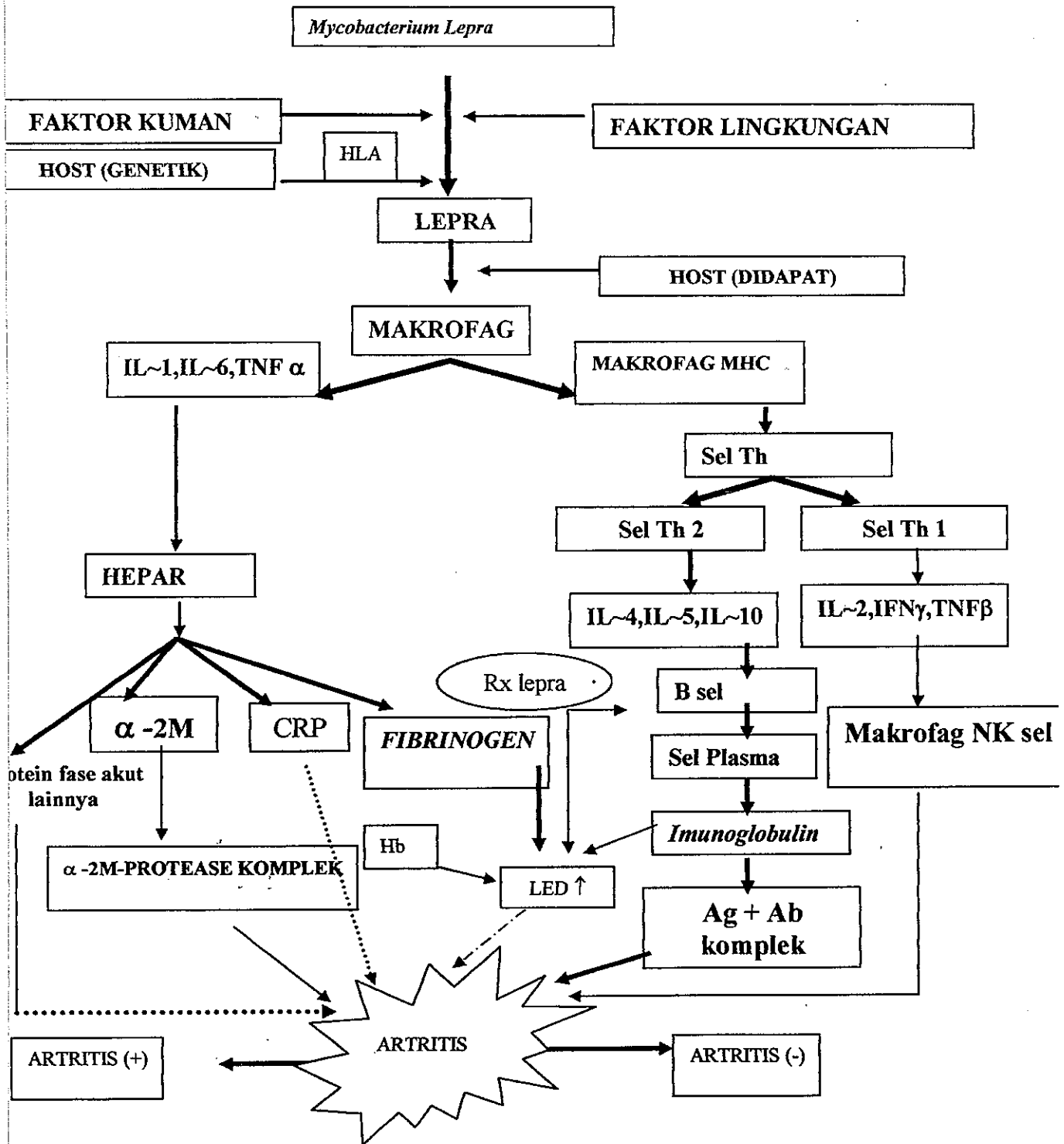
- Arthritis gout pada serangan pertama umumnya berupa monoarthritis akut, selanjutnya poliarthritis asimetrik. Arthritis lepra umumnya poliarthritis simetrik.
 - Lokasi khas di sendi metatarsofalangeal I.
 - Kristal monosodium urat monohidrat berbentuk jarum positif pada aspirasi cairan sendi
3. Demam reumatik akut.
- Klinis berupa poliarthritis yang berpindah-pindah dan pada radiografi sendi tidak ada kerusakan sendi.
4. Spondiloartropati seronegatif.⁽⁶⁶⁾

Sakroiliitis dapat ditemukan pada arthritis lepra maupun spondiloartropati seronegatif lain dan sama-sama termasuk kelompok seronegatif.

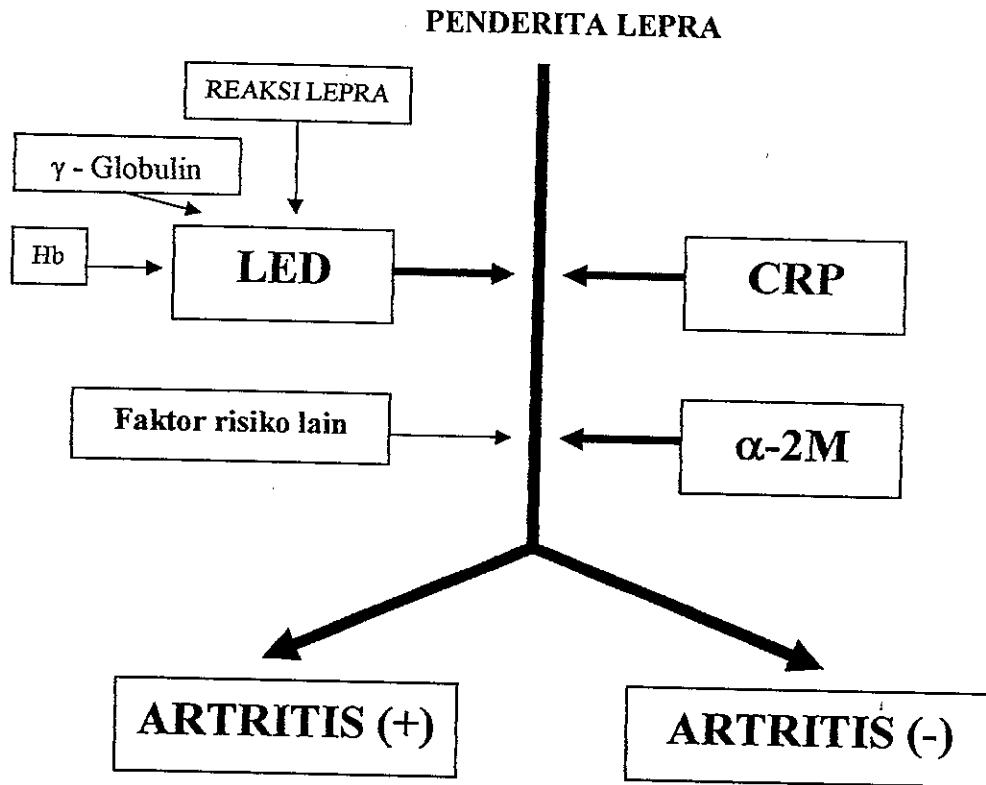
Perbedaannya yaitu:

- Kelompok spondiloartropati seronegatif umumnya dihubungkan dengan HLA-B27 yang tidak terdapat pada arthritis lepra.
- *Ankylosing spondylitis* lebih sering mengenai columna vertebralis yang belum pernah dilaporkan terjadi pada arthritis lepra. Arthritis perifernya bersifat asimetris, sedangkan arthritis lepra umumnya simetris.
- Arthritis psoriatik biasanya disertai kelainan kulit dan kuku yang khas dan lebih sering terdapat pada wanita.⁽⁶⁷⁾
- Arthritis enteropatik umumnya berupa poliarthritis akut yang berpindah-pindah disertai keluhan saluran cerna berupa diare kronik.⁽⁶⁷⁾

II.9. KERANGKA TEORI



II.10. KERANGKA KONSEP



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

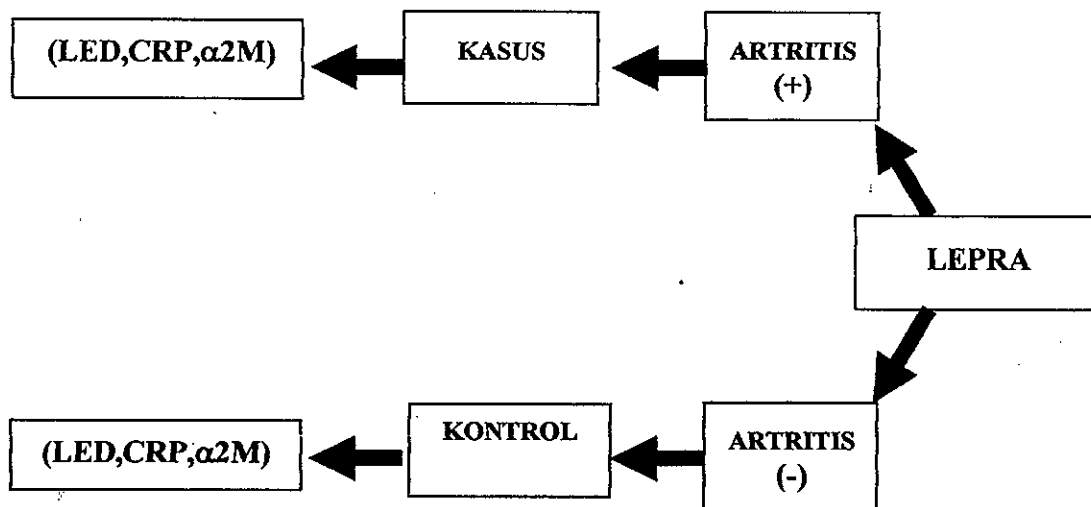
III.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah kasus kontrol dengan dilakukan *matching* terhadap umur, jenis kelamin, dan tempat penelitian.

III.2. Waktu dan Tempat Penelitian :

Penelitian dilakukan di RS Kusta Donorojo Jepara, Mei – Nopember 2003 atau sampai jumlah sampel penelitian tercapai.

Disain penelitian ini adalah studi kasus kontrol.



III.3. Populasi Studi

Sebagai populasi studi pada penelitian ini adalah semua penderita lepra dewasa (usia > 14 tahun), yang dirawat di Kampung Rehabilitasi Kusta di RS Kusta Donorejo Jepara dan telah terdiagnosis lepra secara klinik dan bakteriologik.

III.4. Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus:

$$n_1 = n_2 = Z_{\alpha}^2 (P_1 Q_1 + P_2 Q_2) / d^2$$

n = jumlah sampel

Z_{α}^2 = 1,960 (tingkat kepercayaan 95%)

d = tingkat ketepatan absolut

P_1 = proporsi artritis lepra dalam masyarakat (dari pustaka)
= 0,5 (50%)

P_2 = proporsi artritis lepra dalam masyarakat (*clinical judgment*)

Q = proporsi penderita lepra tanpa artritis dalam masyarakat

Q = 1 - P

Besar sampel

$$n = (1,960)^2 (0,25) / (0,1)^2 = 48 \text{ orang}$$

Karena keterbatasan waktu, dana dan tenaga, jumlah sampel yang diambil diharapkan mencapai 30 orang kasus dan 30 orang kontrol.

III.5. Kriteria Sampel

III.5.1. Kriteria kelompok kasus artritis lepra:

- Penderita lepra dewasa (usia > 14 tahun)
- Penderita lepra klinik dan bakteriologik menurut kriteria WHO tahun 1982.
- Mengalami artritis dengan gambaran radiologik khas (erosi/destruksi positif)
- Tidak memenuhi kriteria artritis reumatoid dan tidak menderita artritis sebelumnya.
- Tidak terbukti menderita artritis oleh kuman lain (pungsi cairan sendi bila ada pembengkakan)
- Tidak memenuhi kriteria artritis seronegatif.(Kriteria Eropa 1991)
- Bersedia mengikuti penelitian

III.5.2. Kriteria kelompok kontrol

- Kelompok kontrol adalah penderita-penderita lepra yang tidak menderita artritis dengan usia dan jenis kelamin sama dengan kelompok kasus.
- Sumber kelompok kontrol berasal dari penderita-penderita lepra yang dirawat di RS Kusta Donorejo Jepara
- Bersedia mengikuti penelitian

III.6. Bahan dan Alat

Catatan medik penderita, formulir penelitian, stetoskop, tensimeter air raksa, termometer, timbangan berat badan, pengukur tinggi badan. Clinicon 4010 untuk pemeriksaan darah rutin, Hitachi 7050 *analyzer* untuk pemeriksaan kimia darah. Pemeriksaan LED dengan metode Westergreen. *Latex Slide Test* untuk pemeriksaan RF dan CRP. Alfa 2 makroglobulin diperiksa dengan cara protein elektroforesis. Foto radiologis sendi menggunakan mesin SMK, tipe *portable unit*, seri 6675 dengan MA 90-100 kv-25 mA.

III.7. Pengumpulan Data dan Cara Kerja

- Data diambil dari catatan medik penderita lepra yang dirawat di RS Kusta Donorejo, Keling, Jepara.
- Anamnesis :
lokasi sendi yang terlibat, jumlah sendi, lama keluhan, status pengobatan (belum pernah, sudah, dalam pengobatan, lama pengobatan, jenis obat).
- Pemeriksaan fisik :
 - Umum
 - Khusus sendi : lokasi, jumlah sendi yang mengalami artritis, deformitas.
- Pemeriksaan penunjang :
 - Laboratorik : Hemoglobin, Ht, lekosit, trombosit, laju endap darah (LED), gula darah sewaktu (GDS), ureum, kreatinin, asam urat, alkali fosfatase, kalsium, faktor reumatoid dengan titer dari C reaktif protein.
 - Radiologik sendi dilakukan pada sendi yang terlibat.
- Pemeriksaan fisik dan sendi dilakukan oleh seorang ahli reumatologi

- Analisis foto sendi dilakukan oleh seorang ahli radiologi yang tidak mengetahui keadaan klinis penderita
- Pemeriksaan laboratorium dilaksanakan di laboratorium Sarana Medika Semarang
- Data dikumpulkan oleh peneliti dan pembantu peneliti yang telah terlatih untuk menghindari bias antar peneliti
- Kriteria diagnostik artritis gout menggunakan kriteria *American rheumatic Association* 1977
- Kriteria diagnostik artritis rematoid menggunakan kriteria *American College of Rheumatology* 1987
- Kriteria diagnostik demam reumatik akut menggunakan kriteria Jones yang diperbaiki (1992 update)
- Kriteria diagnosis OA menurut kriteria klinik dan radiologik Altman 1987.
- Spondiloartropati seronegatif menurut kriteria Eropa 1991.

III.8. Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini variabel yang akan diuji adalah sebagai berikut :

III.8.1. Variabel pengaruh/independen

Variabel bebas/independen adalah variabel yang secara langsung atau tidak langsung berhubungan dengan hipotesis yang akan diukur pengaruhnya terhadap variabel tergantung/dependen yaitu LED, C-reaktif protein, dan α_2 makroglobulin. Sebagai faktor perancu yaitu kadar hemoglobin, reaksi lepra dan γ - globulin.

III.8.2. Variabel terpengaruh/dependen

Variabel terpengaruh adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas atau disebut *outcome* yaitu kejadian artritis lepra.

III.8.3. Definisi operasional

- Artritis : kelainan sendi obyektif berupa inflamasi sendi disertai tanda-tanda inflamasi akut seperti tumor, rubor, calor, dolor, dan gangguan fungsi sendi dan pada keadaan kronik tanda-tanda radang tidak ditemukan secara lengkap.
- Klinis artritis lepra : artritis yang timbul pada penderita lepra tanpa penyebab yang lain yang diketahui.
- Poliartrosis : artritis yang menyerang lebih dari 4 sendi / kelompok sendi kecil.

- Oligoarthritis : arthritis yang menyerang 2 – 4 sendi atau kelompok sendi kecil.
- Monoarthritis : arthritis yang hanya menyerang satu sendi.
- Simetris : onset peradangan terjadi secara bilateral kanan dan kiri pada saat bersamaan.

III.9. Analisa Data

Penderita yang didiagnosis lepra berdasarkan catatan medik, pemeriksaan fisik, dan riwayat pengobatan dimasukkan sampel penelitian, kemudian data yang dikumpulkan ditabulasi, kemudian dilakukan analisa statistik dengan urutan sebagai berikut :

1. Dilakukan analisis *univariate*, dengan menghitung distribusi karakteristik responden menurut hasil pada kasus dan kontrol..
2. Dilakukan analisis *bivariate*, dengan menghitung *crude odds ratio* dengan 95% CI (OR) untuk setiap faktor risiko terhadap kejadian arthritis lepra.
3. Analisis *multivariate*, dengan melakukan *modelling* dengan *multiple logistic regression*, untuk mendapatkan nilai *adjusted OR*.

BAB IV
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan studi kasus-kontrol dengan masing-masing sebanyak 30 penderita lepra dengan artritis sebagai kelompok kasus dan 30 orang penderita lepra tanpa artritis yang diambil dari 307 penderita lepra yang berobat di poliklinik RS Kusta Donorejo Jepara. Dari 30 orang pada kelompok kasus, 13 (43,3%) orang diantaranya adalah laki-laki dan 17 (56,7%) orang lainnya adalah perempuan. Kelompok kontrol juga terdiri dari 13 orang (43,3%) laki-laki dan 17 (56,7%) perempuan. Rata-rata usia kelompok kasus adalah 50,63 tahun dan rata-rata usia kelompok kontrol adalah 49,37. Tidak didapatkan adanya perbedaan umur dan jenis kelamin yang signifikan diantara kedua kelompok, sehingga bias penelitian yang diakibatkan adanya perbedaan umur dan jenis kelamin dapat diminimalkan.

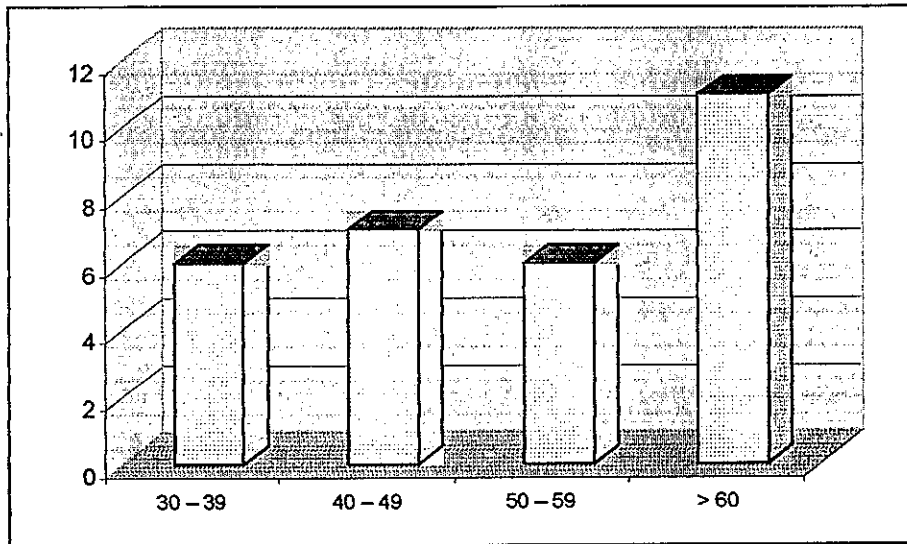
Tabel 2 Distribusi kelompok kasus dan kontrol berdasarkan jenis kelamin dan rata-rata usia

Kelompok	Pria	Wanita	Usia rerata
Kasus	13 (43,3%)	17 (56,7%)	50,63
Kontrol	13 (43,3%)	17 (56,7%)	49,37

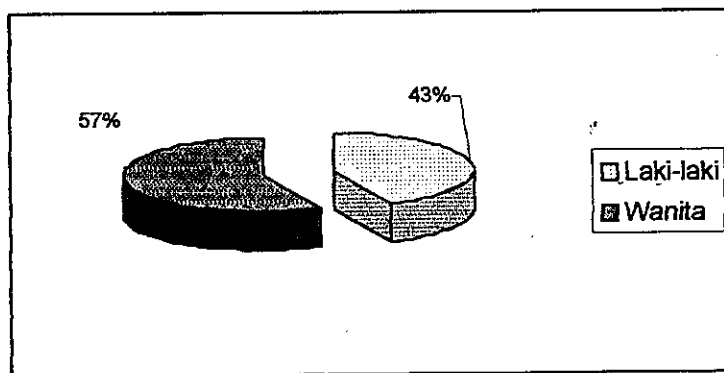
Khusus untuk kelompok kasus, usia termuda adalah 30 tahun dan tertua 75 tahun. Pengelompokan kelompok kasus ke dalam kelompok umur menunjukkan kelompok usia 30 – 39 sebanyak 6 orang (20%), kelompok usia 40 – 49 sebanyak 7 orang (23,3%), kelompok usia 50 – 59 sebanyak 6 orang (20%) dan kelompok usia lebih dari 60 tahun sebanyak 11 orang (36,7%).

Tabel 3 Distribusi kelompok kasus berdasarkan kelompok usia

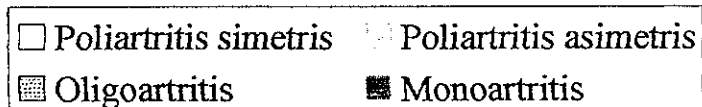
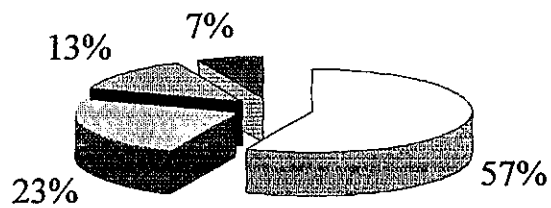
Kelompok Umur	Jumlah	%
30 – 39	6	20
40 – 49	7	23,3
50 – 59	6	20
≥ 60	11	36,7
	30	100



Grafik 1. Distribusi frekuensi kasus berdasarkan umur



Gambar 1. Distribusi frekuensi kasus berdasarkan jenis kelamin



Gambar 2. Distribusi frekuensi gambaran klinis

Poliartritis simetris didapatkan pada 17 orang (57%), poliartritis asimetris 7 orang (23%), oligoartritis 4 orang (13%) dan monorartitis 2 orang (7%). Adapun distribusinya seperti pada gambar 2.

Tabel 4. Distribusi frekuensi lokasi sendi yang terkena

LOKASI SENDI	PERSENTASE (%)			
	KANAN	KIRI	BILATERAL	TOTAL
LENGAN				
- Interfalang distal	4 (13,3%)	1 (3,3%)	17 (56,7%)	22 (73,3%)
- Interfalang proksimal	-	1 (3,3%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)
- Metakarpofalangeal	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (16,7%)
- Pergelangan tangan	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)
- Siku	-	-	-	-
TUNGKAI				
- Interfalang proksimal	2 (6,7%)	5 (16,7%)	10 (33%)	17 (56%)
- Interfalang distal	2 (6,7%)	-	6 (20%)	8 (26,7%)
- Lutut	-	-	2 (6,7%)	2 (6,7%)
- Pergelangan kaki	-	-	2 (6,7%)	2 (6,7%)
- Metatarsofalangeal	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)

Pada tabel 4 menunjukkan distribusi frekuensi sendi yang terkena. Persendian lengan yang paling banyak terkena adalah sendi interfalang distal (73,3%), diikuti sendi interfalang proksimal (16,7%), metakarpofalangeal (10%), pergelangan tangan (3,3%). Persendian tungkai yang paling banyak terkena adalah sendi interfalang proksimal (56,7%), diikuti interfalang distal (26,7%), lutut (6,7%), pergelangan tangan (6,7%), dan metatarsfalangeal (3,3%).

Tabel 5. Frekuensi kelainan sendi/tulang berdasarkan gambaran radiologi

Kelainan	Jumlah	Persentase (%)
Sklerosis	23	76,7
Erosi/destruksi	21	70
Osteoporosis	19	63,3

Tabel 5 menunjukkan gambaran radiologi sendi/tulang yang terbanyak didapatkan adalah sklerosis 76,7%, kemudian erosi/destruksi 70%, dan osteoporosis 63,3%.

IV. Diskripsi Faktor - Faktor Risiko Arthritis Lepra

Faktor risiko kejadian arthritis lepra sebagaimana dihipotesiskan adalah Laju Endap Darah, C-Reaktif Protein dan Alfa-2 Makroglobulin. Pengujian mengenai kemaknaan hubungan faktor-faktor tersebut akan diujikan dengan menggunakan *chi square* dan *Odds Ratio (OR)*.

1. Laju Endap Darah

Tabel 6 Uji signifikansi dan *Odds Ratio (OR)* Laju Endap Darah (n = 30/30)

LED	Kasus	Kontrol	Total	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i>
>30	26	15	41	6.50 (1.82 – 23.21)	0.002
≤30	4	15	19		
Total	30	30	60		

Tabel 6 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara Laju Endap Darah dengan arthritis lepra ($p = 0.002$), dengan 95% CI antara 1.82 – 23.21. Nilai *Odds Ratio*

(OR) diperoleh sebesar 6.50. Mean pada kasus = 52.08 dengan standar deviasi = 22.24, sedangkan pada kontrol mean = 30.93 dengan standar deviasi = 12.71.

2. C-Reaktif Protein

Tabel 7 Uji signifikansi dan *Odds Ratio* (OR) C-Reaktif Protein (n = 30/30)

CRP	Kasus	Kontrol	Total	OR (95% CI)	p
≥ 12	16	2	18	16.00 (3.22 – 79.56)	0,000
<12	14	28	42		
Total	30	30	60		

Tabel 7 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara C-Reaktif Protein dengan artritis lepra (p = 0,000), dengan 95% CI antara 3.22 – 79.56. Nilai *Odds Ratio* (OR) diperoleh sebesar 16.00.

3. α-2 M

Tabel 8 Uji signifikansi dan *Odds Ratio* (OR) alfa 2 makroglobulin (n = 30/30)

α-2M	Kasus	Kontrol	Total	OR (95% CI)	p
≥ 11.3	2	2	4	1.00 (0.16 – 5.40)	1.000
<11.3	28	28	56		
Total	30	30	60		

Tabel 8 menunjukkan adanya hubungan yang tidak signifikan antara α-2 M dengan artritis lepra (p = 1.000). Nilai *Odds Ratio* (OR) diperoleh sebesar 1.00.

4. Analisis secara multivarian dengan menggunakan regresi logistic menunjukkan hasil sebagai berikut :

Tabel 9. Uji signifikansi multivarian

	B	Sig	Exp(B)	Correct Class %%
LED	1.825	0.021	6.205	73.3
CRP	2.738	0.003	15.449	
α-2 M	0.003	0.996	1.003	

Pengujian secara regresi logistik juga menunjukkan LED dan CRP secara signifikan berpengaruh terhadap terjadinya artitis lepra ($p = 0.021$ dan $p = 0.003$), nilai *Ajusted Odds Ratio* ($\text{Exp}(B)$) diperoleh masing-masing sebesar LED = 6.205 dan CRP = 15.449, sedangkan α -2 M tidak signifikan ($p > 0,05$).

Faktor-faktor diatas (LED dan CRP) dapat meramalkan terjadinya artritis lepra sebesar 73.3%. Berarti 26.7% yang lain dipengaruhi oleh faktor-faktor lain yang belum diteliti pada penelitian ini.

V. Diskripsi Faktor - Faktor Perancu

Faktor-faktor perancu yang kemungkinan berpengaruh pada penelitian ini adalah hemoglobin, reaksi lepra, dan γ -globulin. Pengujian mengenai pengaruh faktor-faktor perancu tersebut adalah sebagai berikut :

1. Hemoglobin

Tabel 10 Uji signifikansi dan *Odds Ratio* (OR) hemoglobin (n = 30/30)

Hb	Kasus	Kontrol	Total	OR (95% CI)	p
< 11	21	26	47	2.36 (0.63 – 8.92)	0.197
≥ 11	9	4	13		
Total	30	30	60		

Tabel 10 menunjukkan bahwa Hb tidak berpengaruh terhadap LED untuk terjadinya artritis lepra dengan didapatkan $p = 0.197$.

2. Reaksi lepra

Tabel 11 Uji signifikansi dan *Odds Ratio* (OR) reaksi lepra (n = 30/30)

Rx lepra	Kasus	Kontrol	Total	OR (95% CI)	p
(+)	15	15	30	1.00 (0.36 – 2.75)	1.000
(-)	15	15	30		
Total	30	30	60		

Tabel 11 menunjukkan bahwa reaksi lepra tidak berpengaruh terhadap LED untuk terjadinya artritis lepra dengan didapatkan $p = 1.000$.

3. Gamma globulin (γ -globulin)

Tabel 12 Uji signifikansi dan *Odds Ratio (OR)* γ -globulin (n = 30/30)

γ globulin	Kasus	Kontrol	Total	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i>
>16	30	27	57	0.48 (0.37 – 0.63)	0.150
\leq 16	0	3	3		
Total	30	30	60		

Tabel 12 menunjukkan bahwa gamma globulin ternyata tidak berpengaruh terhadap LED untuk terjadinya artritis lepra dengan didapatkan $p = 0.150$ dengan 95% CI antara 0.37 – 0.63. *Odds Ratio (OR)* = 0.48.

BAB V PEMBAHASAN

V.1. Umur dan Jenis kelamin

Pada penelitian ini, jumlah kasus yang diteliti adalah 30 orang, 13 pria dan 17 wanita (1; 1,3), 13 orang (43,3 %) berusia kurang dari 50 tahun, usia rerata 50,6, lama menderita lepra rerata 33,5, 15 kasus disertai reaksi lepra, 15 tanpa reaksi lepra. Atkin dkk (1989) meneliti 66 penderita lepra, 44 pria dan 22 wanita, usia rerata 34,3 tahun, lama menderita lepra rerata 8,5 tahun, 33 dengan artritis reaksi lepra, 20 tanpa reaksi.⁽⁴⁾ Singh dkk (1994) meneliti 60 penderita lepra, 40 pria dan 20 wanita, usia rerata 30,7 tahun, lama menderita lepra rerata 1,7 tahun, 19 dengan artritis, 15 disertai reaksi lepra, 4 tanpa reaksi.⁽³²⁾ Gibson dkk (1994) meneliti 48 penderita lepra dengan reaksi, 20 disertai artritis, 14 pria dan 6 wanita, usia 33,5 tahun.⁽⁹⁾ Politan dkk (1998) meneliti 26 penderita artritis lepra, 20 pria dan 6 wanita, usia rerata 35,1 tahun, 14 disertai reaksi lepra, 12 tanpa reaksi.⁽⁶⁾

Kelompok kasus dalam penelitian ini adalah semua penderita lepra dengan artritis yang disertai atau tanpa reaksi. Hal ini sama dengan penelitian Politan dkk (1998),⁽⁶⁾ dan berbeda dengan penelitian Atkin dkk, Singh dkk, dimana responden diambil dari semua penderita lepra yang bersedia ikut dalam penelitian, baik dengan atau tanpa artritis.

Tabel 13. Hasil penelitian dari beberapa peneliti

Peneliti	Jumlah		Rerata	Rerata	Artritis	Reaksi	Tanpa reaksi
	Pria	Wanita	lama sakit	usia			
Atkin dkk (1989)	44	22	8,5	34,3	33	13	20
Singh dkk (1994)	40	20	1,7	30,7	19	15	4
Gibson dkk (1994)	14	6	?	33,5	20	20	0
Politan dkk (1998)	20	6	4,3	35,1	26	14	12

V. 2. Gambaran Klinik

Keluhan nyeri dan kaku sendi ditemukan pada 30 penderita (100%). Keluhan awitan mendadak terdapat pada 16 (53,3%) penderita. Keluhan awitan perlahan-lahan terdapat pada 14 (46,7%) penderita. Lama kaku 2-30 menit ditemukan pada 20 (66,7%). Hal ini sama dengan yang ditemukan oleh Politan dkk yang mendapatkan lama kaku sendi 20-30 menit pada 25 (96%) penderita.⁽⁶⁾ Hal ini berbeda dari yang ditemukan oleh Atkin dkk yang mendapatkan lama kaku sendi pada semua penderita antara 30-60 menit,⁽⁴⁾ dan Singh dkk yang sama sekali tidak mendapatkan kaku sendi pada semua penderita yang diteliti.⁽³²⁾ Perbedaan ini mungkin disebabkan karena subyektifitas dalam anamnesis.

Gambaran klinis berupa poliartritis simetris ditemukan pada 17 dari 30 penderita (56,7%) dan merupakan bentuk klinik artritis lepra yang paling banyak ditemukan. Hal ini sesuai dengan yang ditemukan oleh peneliti lain, seperti Atkin dkk 60,6%,⁽⁴⁾ Singh dkk 100%,⁽³²⁾ dan Politan dkk (42,3%).⁽⁶⁾ Bentuk klinik lain yaitu poliartritis asimetris (23,3%), oligoartritis (13,3%), dan monoartritis (6,7%). Pernambuco dkk (1993) menyatakan bahwa walaupun umumnya ditemukan poliartritis simetris, bentuk klinik oligoartritis atau monoartritis dapat pula terjadi.⁽⁵⁾ Pada penelitian ini ditemukan pula bentuk lain artritis lepra yang hanya dilaporkan oleh Politan dkk yaitu poliartritis asimetris. Hal ini mungkin disebabkan karena dalam penelitian ini, semua penderita yang diteliti sudah pernah diobati, baik yang sudah atau sedang dalam pengobatan, dan mungkin pengobatan tersebut mempengaruhi bentuk klinik yang ditemukan atau memang merupakan salah satu bentuk klinik artritis lepra yang jarang.

Sendi tangan yang paling sering terkena adalah interfalang distal (73,3%), diikuti sendi interfalang proksimal (16,7%), metakarpofalang (10%), dan pergelangan tangan (3,3%). Sedangkan untuk tungkai, sendi yang paling sering terlibat adalah sendi interfalang proksimal, diikuti interfalang distal, pergelangan kaki, dan sendi lutut. Pernambuco dan Cossemerdi (1993) mendapatkan untuk tangan, sendi yang paling terkena adalah sendi interfalang proksimal, diikuti metakarpopalangeal, pergelangan tangan, dan siku, sedangkan untuk tungkai yang terbanyak adalah sendi lutut diikuti sendi pergelangan kaki, dan metatarsofalangeal. Politan dkk (1998) mendapatkan untuk lengan, sendi yang paling terkena adalah sendi interfalang proksimal (76,9%), diikuti metakarpopalang (50%), interfalang distal (46,1%), pergelangan tangan (27%), dan siku

(3,8%), sedangkan untuk tungkai yang terbanyak adalah sendi pergelangan kaki (73,2%), diikuti interfalang proksimal (30,8%), dan interfalang distal (19,2%).

V.3. Gambaran Radiologi

Sklerosis ditemukan pada 23 penderita (76,7%), diikuti erosi/destruksi (70%), dan osteoporosis ditemukan pada 19 penderita (63,3%). Singh dkk (1994), mendapatkan bahwa osteoporosis periartikuler merupakan kelainan radiologik yang paling sering pada penderita dengan artritis lepra. Osteoporosis tersebut terjadi bukan akibat *disuse*.⁽³²⁾ Atkin dkk (1989) melaporkan bahwa 28 dari 33 penderita artritis lepra yang dilakukan pemeriksaan radiologik, semuanya menunjukkan osteoporosis, dan pada 12 penderita (36,4%) ditemukan erosi juksta-artikuler.⁽⁴⁾ Politan dkk (1998) melaporkan bahwa dari 26 penderita yang diteliti, osteoporosis ditemukan pada 25 (96%) penderita, sklerosis pada 25 (96%), dan erosi/destruksi ditemukan pada 21 (80,8%) penderita.⁽⁶⁾

V.4. Faktor – Faktor Resiko Artritis Lepra

Banyak faktor yang mempengaruhi kejadian artritis lepra dan data tentang faktor-faktor risiko tersebut tidak seluruhnya dapat diteliti pada penelitian ini. Pada penelitian ini beberapa faktor-faktor risiko tersebut adalah laju endap darah, C-reaktif protein, dan alfa 2 makroglobulin. Sedangkan faktor perancu adalah kadar hemoglobin, reaksi lepra, dan γ globulin.

V.4.1. Laju Endap Darah

Singh dkk (1994) mendapatkan nilai LED yang lebih tinggi pada penderita lepra dengan artritis (34,6 – 80 mm/jam) dari pada yang tanpa artritis (21 – 32 mm/jam).⁽⁴³⁾ Lele dkk (1965) melaporkan adanya kenaikan LED pada penderita artritis lepra dibandingkan pada penderita lepra tanpa artritis. Gibson dkk (1994) pada penelitian 20 kasus artritis lepra dengan reaksi lepra tipe I dan II melaporkan adanya kenaikan LED, yaitu 57 mm dan 73 mm/jam sesuai laporan Lele dkk.⁽⁹⁾ Pada penelitian ini LED yang tinggi didapatkan pada 27 kasus dan 15 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 6.50 ($p = 0.002$), dengan 95% CI antara 1.82 – 23.21. Dari penelitian ini didapatkan bahwa LED ternyata merupakan faktor risiko timbulnya artritis pada penderita lepra. Penyakit lepra

adalah penyakit kronik yang dapat menimbulkan terjadinya artritis. Dengan timbulnya artritis hal ini menunjukkan bahwa aktifitas penyakit masih berlangsung sehingga akan terus terbentuk imunoglobulin yang akan meningkatkan nilai laju endap darah (LED). Dengan hasil tersebut bila dihubungkan dengan teori fungsi proliferasi TH-1 dan TH-2 maka kemungkinan pada artritis lepra fungsi TH-2 mengalami peningkatan. Peningkatan fungsi TH-2 ini akan menstabilkan produksi imunoglobulin yang tinggi. Kemungkinan besar peninggian fungsi imunitas humoral ini yang menyebabkan artritis lepra.

V.4.2. C-Reaktif Protein

Singh dkk (1994) mendapatkan kadar CRP yang tinggi pada 3 penderita lepra tipe LL yang tidak mengalami artritis. Pada penelitian ini kadar CRP yang tinggi didapatkan pada 16 kasus dan 2 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 16.00 ($p = 0,000$), dengan 95% CI antara 3.22 – 79.56. Pada penyakit-penyakit reumatik terutama yang melibatkan sendi akan didapatkan kadar CRP yang tinggi. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar CRP yang tinggi merupakan faktor risiko terhadap timbulnya artritis lepra. Jadi kenaikan respon imunitas humoral merupakan faktor resiko terjadinya artritis lepra.

V.4.3. Alfa 2 Makroglobulin

Atkin SL dkk (1987) melaporkan adanya peningkatan α_2 M pada 31 penderita lepra dengan artritis dari 55 pasien lepra yang diperiksa.⁽¹⁷⁾ Pada penelitian ini menunjukkan bahwa alfa 2 makroglobulin bukan faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya artritis lepra. Penelitian ini mendapatkan kadar α_2 M tinggi didapatkan pada 2 kasus dan 2 kontrol dengan *Odds Ratio (OR)* = 1.00, $p=1.000$ dengan 95%CI (0.16 – 5.40).

Dalam kepustakaan dikatakan bahwa alfa 2 makroglobulin cenderung meningkat pada penyakit reumatik yang berhubungan dengan proses autoimun, misalnya reumatoid artritis.⁽¹⁹⁾ Dalam penelitian ini alfa 2 makroglobulin tidak meningkat kemungkinan oleh karena penyakit lepra bukan merupakan penyakit autoimun.

V.4.4. Faktor - Faktor Perancu

Pada penelitian ini faktor-faktor perancu yang diperiksa adalah hemoglobin, reaksi lepra, dan γ -globulin. Hemoglobin didapatkan *Odds Ratio (OR)* = 2.36 ; p = 0.197 ; 95% CI = 0.63 – 8.92. Hal ini menunjukkan bahwa hemoglobin tidak mempengaruhi LED untuk terjadinya artritis lepra. Penelitian ini menunjukkan bahwa faktor reaksi lepra juga tidak berpengaruh terhadap timbulnya artritis lepra dengan didapatkan *Odds Ratio (OR)* = 1.00; p = 1.000; 95% CI (0.36 – 2.75). Pada γ -globulin didapatkan *Odds Ratio (OR)* = 0.48; p = 0.150; 95% CI (0.37 – 0.63). Hal ini menunjukkan bahwa γ -globulin juga tidak signifikan berpengaruh terhadap nilai LED untuk terjadinya artritis lepra.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

1. Gambaran klinik artritis lepra terbanyak adalah poliartritis simetris (56,7%), diikuti poliartritis asimetris (23,3%), oligoartritis (13,3%), dan monoartritis (6,7%).
2. Gambaran radiologi yang menonjol adalah sklerosis (76%), diikuti erosi/destruksi (70%), dan osteoporosis (63,3%).
3. Laju endap darah secara bermakna merupakan faktor risiko terjadinya artritis lepra dengan nilai OR > 1 (6.50)
4. C-reaktif protein secara bermakna merupakan faktor risiko kejadian artritis lepra dengan nilai OR lebih dari 1 (16.00).
5. Hemoglobin, reaksi lepra, dan γ -globulin tidak berpengaruh terhadap LED untuk terjadinya artritis lepra dengan didapatkannya $p > 0.05$.
6. Respon imunitas humoral (LED dan CRP) merupakan faktor risiko kajadian artritis lepra sedangkan Alfa 2 makroglobulin tidak berpengaruh terhadap kejadian artritis lepra.

VI.2. Saran

1. Perlu dilakukan peneltian terhadap peranan faktor-faktor risiko yang lainnya terhadap kejadian artritis pada lepra.
2. Perlu adanya penyuluhan kepada penderita lepra terhadap kemungkinan terkena artritis lepra.

VI.3. Keterbatasan Penelitian

1. Jumlah sampel belum maksimal karena keterbatasan waktu dan dana sehingga analisa data kurang optimal.
- c. Minimnya data pembanding dari peneliti terdahulu.
- d. Sampel tidak dibedakan menurut klasifikasi Ridley-Jopling.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sridaran R, Lorenzo N. Leprosy. *Medicine Journal*, 2001;2:1-31.
2. Patricia IW. Hansen's disease. Available from : www.July 1996-SMJ Hansen's disease.htm.
3. Miller RA. Leprosy (Hansen's disease). In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 1. 15th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2001: 1014-19.
4. Direktorat P2ML. Ditjen PPM dan PLP. *Pedoman Eliminasi Kusta tahun 2000*, 1996.
5. WHO. *Global strategy for the elimination of leprosy as a public health problem (update 1996)*. Geneva: WHO, 1996.
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Buku Pedoman Pemberantasan Penyakit Kusta*. Cetakan IX, 1995.
7. Hasibuan Y. Perkembangan terakhir pemberantasan penyakit kusta di Indonesia. Dalam: *Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional PERDOSKI 1994*: 1-17.
8. Bonvoisin, Martin JM, Bouver M, Bocquet B, Buoliat J, Duvion JP. Articular manifestation in leprosy. *Sem-Hop-Paris*, 1983; 59(5): 302-5.
9. Gibson T, Ahsan G, Hussein K. Arthritis of Leprosy. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (10): 963-6.
10. Holla VV, Kenetkar MV, Kolhatkar MK, Kulkarni CN. Leprous synovitis: a study of fifty cases. *Int-J-Lep-Other-Mycobact-Dis*, 1983; 51(1): 29-32 (abstrac).
11. Soenarto, Suyanto-Hadi, Agung Dwi. Arthritis of Leprosy. *APPLAR symposium 1994*, Kuala Lumpur, Malaysia.
12. Atkin SL, Ghobarey AE, Kamel M, Owen JP, Dick WC. Clinical and laboratory of arthritis in Leprosy. *BMJ*: 1989; 289: 1423-5.
13. Pernambuco JC, Messina WC. Rheumatic Manifestations of Leprosy. *The Journal of rheumatology*, 1993; 20: 897-9.
14. Messina WC, Cossermelli W. Articular Inflammatory Manifestations in Patients different forms of Leprosy. *Journal of Rheumatology*, 1998; 25: 111-8.

15. Suyanto-Hadi, Indra-Politan, Hadi-S., Soenarto, Soeharto, Indra-W. Arthritis in Leprosy: Clinical, Laboratoric, Pathologic Anatomic, Polymerase Chain Reaction and Radiological Study, APLAR X, 1999. Beijing.
16. Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical Leprosy. In: Hastings RC, ed. Leprosy. 2nd ed. Edinburg: Churchil-Livingstone, 1994; 237-87.
17. Atkin SL, Welbury LL, Stanfield E, Beavis D, Iwais B, Dick WC. Clinical and laboratory studies of infamatory polyarthritis in leprosy patiens in Papua New Guinea. *Ann Rheum. Dis*, 1987;46:688-90.
18. Gaspar A, Skosey JL, Sequeira W, Teodorescu M. Detection of alpha 2-macroglobulin associated protease in the plasma of patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry*, 1994;30:1517-22.
19. Cawston TE, Mc Laughlin P, Hazleman BL. Paired serum and synovial fluid values of alpha 2-macroglogulin and TIMP in rheumatoid arthritis. *The British Journal of Rheumatology*, 1987;26:354-8.
20. Moore AR, Appelboan A, Kawabata K, et al. Destruction of articular cartilage by alpha 2 macroglobulin elastase complexes : role in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1999;58:109-13.
21. Hartadi. *Lepra Ilmu Penyakit kulit dan Kelamin*. Cetakan ke-4. Semarang : Badan penerbit UNDIP, 1998:1-60.
22. Noordeen SK, Pannikar VK. Leprosy. In: Cook G, ed. *Manson's Tropical Diseases*. 20nd ed. London: W.B: saunders Company, 1996; 58: 1016-44.
23. Dharmendra. Classifications of leprosy. In: Hastings RC, ed. Leprosy. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994; 11: 179-90.
24. Rees RJW, Young DB. The Microbiology of leprosy. In: Hastings RC, ed. Leprosy. 2nd ed. Edinburgh: Churchil-Livingstone, 1994; 4: 49-83.
25. Ottenhoff THM. Immunology of leprosy, New developments. *Tropical and Geographical Medicine*, 1994;46(2): 72-8.
26. Steger JW, Barrett TL. Leprosy. *Military Dermatology*, 1990: 329-30.
27. Chateerje BR. Leprosy immunopathogenesis and vaccine development. *Indian J Lepr*, 1992;64(3):359-73.

28. Mc Cance, Huether. Immune system basics : innate immunity. Available from : www.A:immunology Bases.htm. 2003.
29. Sehgal VN. Reaction in leprosy ; clinical aspects. *International Journal of Dermatology*, 1987;26:278-84.
30. WatersMFR. Recent developments in leprosy research. In : *Neurology*. Copra JS, Jagannatahan K, Sawhney IMS, eds. *Excerpta Medi*, 1990;273—82.
31. Burgess PJ, Fine PEM, Ponnighaus JM, Draper C. Serological tests in leprosy. *Epiderm. Inf.*, 1988;101:159-71.
32. Hartskeerl RA, Dewit MYL, Klatser PR. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae*. *Journal of General microbiology*, 1984 ;135:1-8.
33. Batosso O, Merlin V, Cannon L. Studies of vaccination of persons in close contact with leprosy patients in Argentina. *Vaccine*, 1998;16(11-12): 1166-71.
34. Gupte MD. Field trial of antileprosy vaccine. *Indian J Lepr*, 1998;70(4): 363-7.
35. Karonga. Prevention trial group ; Randomised control trial of single BCG, repeted BCG, or copmbined BCG and killed mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 1996;348(9019): 17-24.
36. Mudur G. India approves leprosy vaccine. *BMJ*, 1998;316(7129): 414.
37. Katoh K. Leprosy vaccine approved for adjunctive use in India. *Lancet*, 1998;351(9101): 501.
38. Kaplan G. recent advances in cytikine therapy in leprosy. *The Journal of Infectious Diseses*, 1993;167(Suppl 1):18-22
39. Messner RP. Arthritis due to mycobacteria, fungi, and parasites. In: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and allied condition, a Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 14th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2001; 118: 2035-46.
40. Karat ABA, Karat S, Job CK, Furness MA. Acute exudative arthritis in leprosy-rheumatoid-arthritis-like syndrome in association with erythema nodusum leprosum. *Br Med J*, 1967; 3: 770-2.
41. Singh I, Kaur S, Khandelwal N, Kaur I, Deodhar SD. Arthritis in leprosy: clinical, laboratory, and radiological assesments. *Int J Lepr*, 1994; 62: 428-33.
42. Carl ED. Bone changes in leprosy ; a correlation of clinical and radiographic features. *Radiology*, 1971;100:295-306.

43. Suyanto-Hadi. Peran Limfosit TH-1 dan TH-2 Dalam Patogenesis Arthritis Pada Lepra. Usulan Disertasi. FK-Undip Semarang, 2000
44. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis update. *International Journal of Dermatology*, 1999; 38: 321-4.
45. Aguas AP, Esaguy N, Embden V, Silva MT. Autoimun Disease and Leprosy: Role of moleculer mimicry between host and Mycobacterium leprae proteins. *Proceeding of the VI Leprosy Symposium. Italy*, 1990: 77-82.
46. Hardyanto. Infeksi subklinis Mycobacterium leprae dan hubungannya dengan faktor-faktor risiko di Indonesia. *Kajian Sero Epidemiologik dan Imunogenetik. Thesis Doktor. Yogyakarta*, 1996.
47. Volanakis JE. Acute phase protein in rheumatic diseases. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarthy DJ, Koopman WJ eds. Twelfth edition, vol.1. Philadelphia : Lea & Fabinger, 1993; 469-77.
48. Baron DN. *Kapita selekta Patologi Klinik. Ed-6. Jakarta: EGC*, 1995: 118-22.
49. Ganguly S, Ghosh A, Biswas S, Halder R. Laboratory investigations for rheumatic disease. *JIMA-Issue*, 2003; 101:1-2.
50. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *UPOJ*, 2002;15:13-16.
51. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation : the acute phase protein. *Protein and peptide letters*. 2004 : 1-12.
52. Perkins SL. Examination of the blood and bone marrow. In: *Wintrobe's Clinical Haematology*. Richard LG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. 10th ed. Baltimore; William & Walkins a waverly company, 1999:29, 712-3.
53. Baumann H, Gauldie J. The acute phase reactants. *Immunol. Today*, 1994;15:74-80.
54. Widman FK. *Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi ke 9. Jakarta: EGC*, 1995:33-185.
55. Vaishnavi C, Aghnihoti N, Ganguly NK, Kaur S, Kumar B. Acute phase reactants in leprosy. *Microbiol immunol*. 1991;35(11):975-80.

56. Bauwman H, Prowse KR, Won KA, Marinkovic S, Jahreis JP. Regulation of acute phase protein genes by hepatocyte-stimulating factors, monokines and glucocorticoids. *Tokai J Exp Clin Med*, 1988;13(6):277-92..
57. Brigen ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam physician*, 1999;60:1443-50.
58. Paul BJ. Evaluation of a patient with polyarticular pain. Available from : www.imakelana.org/polvathralgia.htm
59. Vogelgesang S. Laboratory tests in rheumatology. Available from ; www.int-med.uiowa.edu/Divisions/Rheumatology/Lab Tests.Html
60. Pepys MB, Berber A. The renaissance of C-reactive protein. *BMJ*, 2001;322:4-5.
61. Virca GD, Mallya RK, Pepys MB, Schwelbe HP. Quantification of human elastase, cathepsin G, alpha 2 macroglobulin and protease inhibitor in osteoarthrosia and rheumatoid arthritis synovial fluids., *J Biol Chem*, 1989;264: 11428-35.
62. Barrett AJ, Starkey PM. The interaction of alpha 2 macroglobulin with proteinases. *Biochem J*, 1973;133:709-24.
63. Borth W, Dunkey A, Kleesiek K. alpha 2 macroglobulin protease complexes in synovial fluids of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1986;29:391-25.
64. Anonymous. Rheumatic manifestations in leprosy. *The Lancet* 1981;6:48-9.
65. Wortmann RL. Gout and other disorders of purine metabolism. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 1. 15th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2001: 2079-88.
66. Taurog JD, Lipsky PE. Ankylosing spondylitis, reactive arthritis, and undifferentiated spondyloarthropathy. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 1. 15th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2001: 1664-9.
67. Schur PH. Psoriatic arthritis and arthritis associated with gastrointestinal disease. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 1. 15th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2001: 1701-3.