

**PERUBAHAN TITER IgM PADA LEPRO SUBKLINIK
PASKA TERAPI JANGKA PENDEK DENGAN
RIFAMPISIN DAN KLARITROMISIN**

Hanny Tanasal

LAPORAN PENELITIAN

Program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



**BAGIAN / SMF ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

RUMAH SAKIT Dr.KARIADI

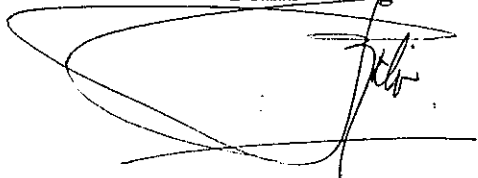
SEMARANG

2005

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir
Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Dr.Kariadi Semarang

Mengetahui :

Pembimbing I



Dr.Paulus Yogyartono, SpKK(K)
NIP.140 147 110

Pembimbing II



Dr.R.Sri Djoko S. SpKK(K)
NIP. 140 093 317

Karya akhir ini dikerjakan di Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Dr.Kariadi Semarang

Mengetahui,

Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
UNDIP / RS Dr.Kariadi Semarang



Dr.Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K)
NIP. 130 354 880

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	4.199/7/Po-tek/ci.
Tgl.	4-1-06

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kasih atas berkat, karunia, dan pimpinanNya, sehingga saya dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

Perubahan Titer IgM Pada Lepra Subklinik Paska Terapi Jangka Pendek dengan Rifampisin dan Klaritromisin

sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Spesialis I dalam Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini ijinkanlah saya menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan selama dalam pendidikan maupun dalam menyelesaikan penelitian ini:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, atas perkenannya sehingga saya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Direktur Utama Perjan RS Dr. Kariadi Semarang**, atas perkenannya sehingga saya dapat memperdalam Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.
3. **Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K)**, Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
4. **Dr. Sutjiningrum Indrayanti, SpKK(K)**, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

5. **Prof. Dr. Hartadi, SpKK(K)**, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
6. **Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK(K)**, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
7. **Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK(K)**, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, dan Ketua SubBagian Kusta Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis serta ucapan terima kasih yang tidak terhingga atas kesediaannya menjadi pembimbing karya ilmiah akhir dengan memberikan masukan, koreksi, pengarahan serta petunjuk hingga selesainya karya ilmiah ini.
8. **Dr. Paulus Yogyartono, SpKK(K)**, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis serta ucapan terima kasih yang tidak terhingga atas kesediaannya menjadi pembimbing karya ilmiah akhir dengan memberikan masukan, koreksi, pengarahan serta petunjuk hingga selesainya karya ilmiah ini.
9. **Dr. S. Buditjahjono, SpKK(K)**, alm. **Dr. Moch. Affandi, SpKK(K)**, **Dr. Prawito, SpKK(K)**, **Dr. Subakir, SpKK(K)**, **SpMK**, **Dr. Soejoto, SpKK(K)**, **Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK(K)**, **Dr. T.M. Sri Redjeki S., SpKK(K)**, **Dr. Lewie Suryaatmadja, SpKK(K)**, **Dr. med. Kun Jayanata, SpKK(K)**, **Dr. Meilien Himbawani, SpKK(K)**, **Dr. Dhiana Ernawati, SpKK(K)**, **Dr. Asih Budiastuti, SpKK**, **Dr. Diah Adriaui Malik, SpKK**, **Dr. Retno Indar, SpKK**, **Dr. Muslimin, SpKK**, yang telah banyak membantu, membimbing, mendorong, memberi petunjuk dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

10. **Dr. Khunadi Hubaya, SpKK(K)**, yang telah memberikan bimbingan dan bantuan, serta dorongan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
11. **Prof. DR. Dr. Indropo Agusni, SpKK(K)**, Guru Besar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan bimbingan dan bantuan, serta dorongan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
12. **Prof. Shinzo Izumi, PhD**, dari *JICA Silver Expert Programme dan Leprosy Study Group Tropical Diseases Center*, peneliti ahli lepra di *Tropical Diseases Center* yang telah memberikan ijin, bantuan sarana dan bimbingan untuk melakukan penelitian ini.
13. **Dr. Lenna Christiana, SpKK**, yang telah banyak membantu dan memberikan data awal sebagai bahan penelitian ini.
14. **Sdr. Iswahyudi, Sdri. Dinar, Sdri. Ratna**, petugas laboratorium lepra di *Tropical Diseases Center* yang banyak membantu dalam pelaksanaan pemeriksaan sampel penelitian ini.
15. **Zen Rahfiludin, M.Kes, SKM**, sebagai pembimbing metodologi penelitian yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
16. Seluruh teman sejawat PPDS I serta seluruh paramedis, karyawan / karyawan di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan yang tulus dan kerjasama yang telah dibina dengan baik selama ini.
17. Seluruh subyek penelitian yang telah meluangkan waktu serta kerjasama yang baik selama penelitian berlangsung.
18. Ayah saya tercinta Aman Tanasal dan ibu saya tercinta Enggriyana Tanasal yang telah menumbuhkan saya dan mengasuh dengan penuh kasih sayang, memberikan semangat dan keteladanan dalam kehidupan serta perjuangan mencapai cita-cita dan senantiasa memberikan doa restu.
19. Yang terkasih mertua saya K. Benny Gunawan dan Oei Kim Sui, kakak saya Sofia Tanasal, SH, Felysia Tanasal, Dra.ec.Yunita Tanasal, Mariane Tanasal, SE,

dan adik saya drg.Lusya Tanasal, yang telah banyak memberi dukungan, semangat dan bantuan selama ini.

20. Istri saya tercinta K. Dewi Gunawan, SE, beserta kedua anak saya yang tercinta Aurelia Priscilla Tanasal dan Andrew Richardi Tanasal atas segala kasih, doa, pengorbanan, kesabaran, dukungan, semangat, bantuan, serta pengertian yang luar biasa selama ini.

Kiranya Tuhan Yang Maha Kasih selalu melimpahkan berkat dan rahmatnya atas keikhlasan serta budi baik semua pihak yang telah banyak membantu dan memperkenankan saya menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin ini.

Akhir kata semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin serta bagi siapa saja yang membacanya. Segala kritik dan saran yang membangun akan senantiasa saya terima dengan hati terbuka.

Kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa selalu melimpahkan rahmat dan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juli 2005

Dr. Hanny Tanasal

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Prakata	iii
Daftar isi	vii
Intisari	viii
Summary	ix
Daftar Singkatan	x
I. Pendahuluan	1
Latar Belakang Masalah	1
Rumusan Masalah	3
Tujuan Penelitian	3
Manfaat Penelitian	3
II. Tinjauan Pustaka	4
1. Tinjauan Umum Lepra Subklinik	4
2. Respon imun secara umum	8
3. Pemeriksaan Penunjang dan Diagnosis Infeksi Lepra Subklinik	10
4. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Lepra Subklinik	13
5. Pengobatan Lepra Subklinik	16
III. Kerangka Teori dan Konseptual	23
IV. Hipotesis Penelitian	24
V. Metodologi Penelitian	25
VI. Hasil Penelitian dan Pembahasan	29
VII. Kesimpulan dan Saran	36
Daftar Pustaka	37
Lampiran : 1. Lampiran tabel	
2. Hasil statistik	
3. Data Penelitian	
4. Status Penderita	
5. Surat Pernyataan	

INTISARI

Penyakit lepra masih merupakan problem kesehatan di Indonesia, bukan saja karena menular, melainkan juga menimbulkan masalah psiko-sosial karena adanya “stigma” (cap buruk) serta risiko terjadinya kecacatan.

Lepra subklinik (LS) adalah keadaan kuman telah masuk ke dalam tubuh namun individu tersebut tidak menunjukkan adanya gejala klinik penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologis adalah positif, menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *M.leprae*.

Penyakit lepra diduga ditularkan melalui dua jalur utama yakni kulit, dan mukosa saluran napas bagian atas. Karyawan suatu rumah sakit menjadi kelompok yang mempunyai risiko untuk tertular. Oleh karena itu telah dilakukan pemeriksaan dengan metoda ELISA IgM untuk mendeteksi secara dini infeksi lepra subklinik.

Dari 187 karyawan yang diperiksa diperoleh 37 sampel darah karyawan yang positif menderita lepra subklinik, kemudian dilakukan terapi jangka pendek dengan Rifampisin dan Klaritromisin selama 3 bulan. Hasil yang diperoleh adanya penurunan titer IgM secara bermakna.

SUMMARY

Leprosy remains a health problem in Indonesia, not only because it is contagious, but also due to psycho-social problems caused by the stigma and the risk of disability.

Sub-clinical leprosy is a condition where the bacteria have invaded the body but the host does not show any clinical sign of the disease. However the serological test turns out to be positive, which shows the presence of a specific antibody towards *M. leprae*.

Leprosy is thought to be transmitted through two main pathways, i.e. the skin and the upper respiratory tract. The hospital employees pose a risk to contract the disease. Thus, an examination of Ig M employing ELISA method was conducted to detect sub-clinical leprosy infection as early as possible.

Among 187 employees examined 37 blood samples were positive of sub-clinical leprosy then a short term therapy with Rifampicin and Clarithromycin were administered for three months. The results was a significant decrease of Ig M titer.

DAFTAR SINGKATAN

APC	: Antigen Presenting Cell
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FLA-ABS	: Fluorescent Labelled Antibody-Absorption
G ₆ PD	: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
HLA	: Human Leucocyte Antigen
Ig	: Immunoglobulin
IgA	: Immunoglobulin A
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
KD	: Kilo Dalton
LAM	: Lipoarabinomanan
LAM-B	: Lipoarabinomanan-B
LTT	: Lymphocyte Transformation Test
MACT	: Monoclonal Antibody Competition Test
MB	: Multy Baciller
MDT	: Multi Drug Therapy
MLPA	: Mycobacterium Leprae Particel Agglutination Test
ND-BSA	: N-octyl Disacharida-Bovin Serum Albumin
NTP-BSA	: Natural Trisacharida Phenyl propionate Bovin Serum Albumin
NK	: Natural killer
OD	: Optical Density
PB	: Paucy Baciller
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGL	: Phenolic Glicolipid
PGL-1	: Phenolic Glicolipid-1
WHO	: World Health Organization

BAB I PENDAHULUAN

1. LATAR BELAKANG MASALAH

Dalam rangka pengembangan sumber daya manusia untuk pembangunan nasional, seluruh upaya untuk menyehatkan rakyat Indonesia perlu digiatkan. Salah satu upaya tersebut adalah memberantas semua penyakit yang sering menyengsarakan rakyat. Penyakit lepra/kusta masih merupakan masalah kesehatan di banyak negara berkembang termasuk Indonesia. Penyakit ini menjadi masalah bukan saja karena menular, melainkan juga menimbulkan masalah psiko-sosial karena adanya “stigma” (cap buruk) serta risiko terjadinya kecacatan.¹

Era “Eliminasi lepra sebagai masalah kesehatan masyarakat pada tahun 2000” telah kita lewati. Harapan WHO dengan dikeluarkannya resolusi tersebut adalah penurunan prevalensi lepra menjadi 1 per 10000 penduduk.² Menurut WHO (1994), Indonesia merupakan negara endemik lepra tertinggi ke empat, setelah India, Brazil, dan Bangladesh.³ Prevalensi pada akhir tahun 2002 masih tercatat 0,95 per 10000 penduduk.⁴

Dalam pelaksanaan Program Pemberantasan Penyakit Kusta di Indonesia, terdapat suatu masalah yang belum terpecahkan hingga kini, yaitu masalah Lepra subklinik (LS). Pengertian LS adalah individu yang secara klinik tidak menunjukkan gejala lepra, tetapi secara laboratorik telah menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *Mycobacterium leprae*.⁵

Dari beberapa penelitian mengenai LS di Indonesia, didapatkan fakta bahwa jumlah kasus seropositif di daerah endemik lepra cukup besar, sekitar 7-36% dari jumlah penduduk. Penelitian LS yang dilakukan pada narakontak serumah tahun 1993 di Makassar didapati 36% dari 125 orang, sedangkan penelitian yang dilakukan di Pulau Kambing Madura tahun 1994 didapati 23% dari 406 orang. Jumlah LS ini sangat besar, namun dari jumlah tersebut tidak semua akan berubah menjadi lepra manifes, hanya sebagian kecil saja yang akan

menjadi penderita lepra. Jumlah kecil ini hampir mendekati jumlah insiden penderita lepra baru yang ditemukan.⁶

Program pengobatan MDT yang digunakan untuk pemberantasan penyakit lepra dapat menekan angka prevalensi lepra di negara kita, namun jumlah penemuan kasus lepra baru (*detection rate*) tidak berkurang. Fakta di atas menunjukkan bahwa penyakit lepra di masyarakat merupakan “fenomena gunung es”, yang saat ini pengobatan baru dilaksanakan pada puncaknya (kasus lepra manifes), sedangkan yang ada di bawah permukaan (LS) masih belum mendapat penanganannya. Angka prevalensi LS ini sekitar 10-20 kali dari jumlah penderita yang ada di suatu daerah.⁵

Obat-obat anti lepra yang dapat diberikan pada LS adalah semua obat yang digunakan untuk mengobati penderita lepra. Sesuai dengan anjuran WHO, obat yang diberikan harus berupa kombinasi minimal 2 macam obat agar tidak menimbulkan resistensi.⁶

Angka kejadian (insiden) terjadinya manifestasi lepra dari LS dilaporkan bervariasi. *Douglas dkk* (1987) di Filipina mendapatkan angka 8,3% pada kelompok seropositif dibandingkan 0,4% pada kelompok seronegatif, *Wangsuhachart dkk* (1992) di Meksiko mendapatkan 8,0% pada kelompok seropositif dan 0,6% pada seronegatif,⁵ sedangkan penelitian yang dilakukan di Pulau Kambing Madura didapatkan 29% dari populasi adalah LS (seropositif), pada akhir tahun keempat penelitian ditemukan seorang penderita lepra baru (lepra manifes) yang berasal dari kelompok LS.⁷

Sesuai dengan pengertian LS di atas, untuk mengetahui adanya antibodi spesifik ini diperlukan uji serologis lepra. Antibodi kelas IgM yang akan terbentuk pertama sebagai hasil interaksi dengan antigen kuman. Saat ini dikenal ada beberapa uji serologi lepra diantaranya : Uji ELISA untuk mendeteksi antibodi terhadap PGL-1, uji ini menggunakan antigen PGL-1, bisa berasal dari kuman aslinya (nature PGL-1) ataupun bentuk sintetikanya berupa ND-BSA atau NTP-BSA.^{5,8,9}

Izumi S melaporkan adanya penurunan titer pada 38 dari 40 penderita (95%) selama pengobatan yang diberikan, penurunan titer paralel dengan

perbaiki klinik. Terdapat beberapa laporan lain juga yaitu adanya penurunan titer antibodi dengan pengobatan yang efektif.⁹

Penelitian yang dilakukan pada karyawan RS Tugurejo Semarang (2004), dari 187 karyawan yang diperiksa antibodi IgM secara MLPA kuantitatif titer $\geq 1 : 32$ sebanyak 31 orang dan secara ELISA (*Enzym Linked Immuno-sorbent Assay*) titer ≥ 600 sebanyak 37 orang.¹⁰

2. RUMUSAN MASALAH

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah dengan pemberian terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin dapat menurunkan titer IgM

3. TUJUAN PENELITIAN

3.1. TUJUAN UMUM

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan terhadap penurunan titer IgM pada LS.

3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Mengetahui penurunan titer IgM pada LS paska terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin setelah 3 bulan terapi.
2. Mengetahui penurunan titer IgM 3 bulan kemudian paska terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin dihentikan

4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini berguna untuk menilai penurunan titer IgM pada LS paska terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

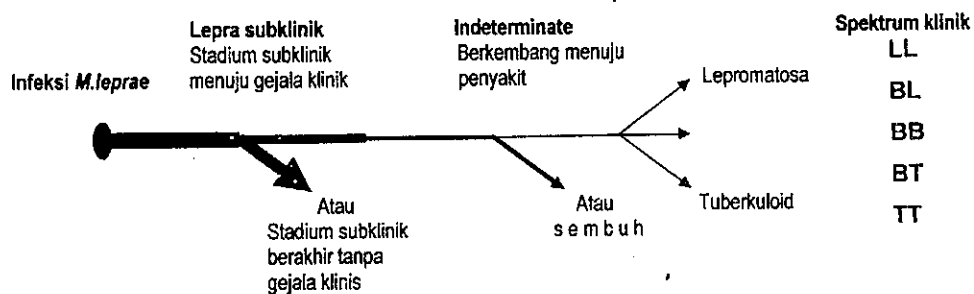
1. TINJAUAN UMUM LEPROSUBKLINIK

1.1. SEJARAH DAN ISTILAH

Istilah infeksi subklinis sudah dikenal sejak lama pada bermacam jenis penyakit infeksi baik oleh bakteri ataupun virus. Istilah ini biasanya digunakan pada situasi apabila kuman telah masuk tetapi individu tersebut tidak menunjukkan gejala klinik dari penyakit itu.^{5,11}

Sinonim dari infeksi subklinis adalah stadium inkubasi, stadium asimtomatik atau stadium laten. Adanya kuman yang masuk diketahui dari pemeriksaan laboratorium, bisa secara bakteriologik ditemukan kumannya atau secara imunologik (seropositif) sebagai akibat dari masuknya kuman ke dalam tubuh.^{5,12}

Leprosubklinis (LS) adalah keadaan kuman telah masuk ke dalam tubuh namun individu tersebut tidak menunjukkan adanya gejala klinik penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologis adalah positif, menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *M.leprae* dalam titer yang cukup tinggi.^{6,13} Infeksi subklinis mungkin merupakan tahap subklinis menuju penyakit dengan manifestasi klinik atau tahap subklinis yang berakhir tanpa manifestasi klinik.¹⁴



Gambar. 1 Skema perjalanan penyakit setelah terinfeksi *M.leprae* (dikutip dari kepustakaan 14)

Berbagai laporan menunjukkan adanya infeksi subklinis pada penyakit lepra, seperti yang dilaporkan oleh *Figueredo* dan *Desai* (1949) dengan ditemukannya basil tahan asam pada sediaan kulit dari narakontak lepra yang tampak sehat. *Godal* (1973) menemukan bahwa 24-50% narakontak lepra menunjukkan uji yang positif dengan menggunakan uji transformasi limfosit.⁵

Selanjutnya dengan berkembangnya metode serologis untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap *M.leprae*, semakin banyak laporan ditemukannya kasus sero-positif pada narakontak lepra (*Klatser* 1985, *Izumi* 1990). Dalam beberapa kepustakaan terakhir istilah Lepra Subklinis dipakai pada kasus-kasus tanpa adanya gejala klinik lepra, sedangkan pada pemeriksaan darahnya ditemukan antibodi spesifik terhadap *M.leprae* (seropositif).⁵

1.2. EPIDEMIOLOGI LEPROSUBKLINIS

Sejak lama para pakar penyakit lepra telah mencurigai adanya infeksi subklinis dari penyakit lepra. Berbagai penelitian yang dilakukan memperlihatkan adanya kuman tahan asam pada sediaan kulit dari narakontak yang tampak sehat.¹

Sebagian kecil dari LS akan berubah menjadi penderita lepra setelah jangka waktu tertentu, potensi untuk menjadi lepra (lepra manifes) jauh lebih besar pada LS dibandingkan dengan kelompok seronegatif. Risiko untuk menjadi sakit pada kelompok LS ini telah diketahui 14-26 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok seronegatif.⁶

Penyebaran kasus LS di daerah endemik maupun nonendemik lepra telah diteliti oleh para peneliti, dan memperoleh hasil sebagai berikut⁵ :

Prevalensi Lepra Subklinik di beberapa daerah : ^{5,11}

Peneliti	Metode lab.	Populasi	n	Hasil
Abe (1978)	FLA-ABS	narakontak lepra di Jepang	43	88,4%
Bhagsawe (1990)	ELISA	penduduk desa di Papua Nugini	803	15,0%
Izumi (1990)	MLPA	narakontak lepra		
		- serumah	70	7,1%
		- sepekerjaan	167	8,4%
Soebono (1992)	ELISA	narakontak lepra umur 10-19 tahun di Sulsel & Jateng	803	9,2%
Amiruddin (1993)	MLPA	narakontak lepra di Makassar	125	36,0%
Tjempakawati (1995)	MLPA	narakontak lepra di Surabaya	56	35,7%

1.3. SIFAT ANTIGENITAS *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Mycobacterium leprae merupakan kuman yang bersifat intraseluler obligat (hanya dapat hidup di dalam sel) dan memiliki dinding sel yang sangat kuat serta resisten terhadap aksi lisosim, sehingga dapat bertahan terhadap aksi fagositosis kuman. ¹⁵ Pada pemeriksaan ultrastruktur dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa dinding kapsel dari kuman ini diselubungi oleh zat yang transparan dan di bawahnya terdapat pita-pita dan lembaran tipis yang mengandung glikolipid dan dikenal sebagai *peptidoglycolipids* atau *phenolic glycolipids* (PGL). Selubung ini diduga melindungi kuman *M.leprae* dari pengaruh enzim lisosim. ^{13,16}

Dari penelitian yang dilakukan telah diketahui 3 bentuk glikolipid yaitu PGL-I, PGL-II, dan PGL-III. PGL-I merupakan komponen utama dan terdapat

dalam jumlah cukup besar. PGL hanya ditemukan pada *M.leprae* saja, dan merupakan antigen spesifik, namun PGL-I yang dianggap paling penting untuk pemeriksaan imunologis. Determinan antigenik PGL-I terletak pada *specific terminal trisaccharide* dari kompleks ini dan residu *3,6-di-o-methyl glucose terminal* yang dianggap merupakan bagian yang imunodominan. Antigen PGL-I dapat menimbulkan respon imun humoral spesifik, sehingga dapat dipakai dalam pemeriksaan sero-diagnostik penyakit lepra, tetapi tidak dapat merangsang respon imun seluler sehingga tidak menimbulkan kekebalan tubuh.^{13,16}

Imunitas humoral yang diperantarai oleh antibodi merupakan suatu tipe molekul glikoprotein, disebut juga sebagai Ig, dihasilkan oleh limfosit B yang mengikat antigen dengan spesifitas dan afinitas derajat tinggi. Immunoglobulin M adalah antibodi pertama yang dibentuk dalam respon imun. Kebanyakan sel B mengandung IgM pada permukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling awal pada respon imun primer dibanding IgG, karena itu kadar IgM yang tinggi merupakan petunjuk adanya infeksi dini.^{17,18}

Sel *M. leprae* tersusun secara kompleks yang terdiri dari karbohidrat, lemak dan protein yang semuanya merupakan bahan-bahan imunogenik.¹⁵

Dua jenis antigen lain golongan karbohidrat juga telah ditemukan yaitu LAM dan *peptidoglycan*, namun keduanya tidak spesifik untuk *M.leprae*. Kuman ini juga memiliki golongan protein dan saat ini telah diketahui beberapa jenis golongan protein tersebut yang dapat menimbulkan respon imun. Komponen protein yang bersifat antigen ini dibedakan berdasarkan berat molekulnya dan telah diketahui antigen-antigen 12 KD, 18 KD, 28 KD, 36 KD, 55 KD, dan 65 KD.¹⁹ Protein 36 KD dianggap merupakan protein pertama yang spesifik dari *M.leprae* yang dapat memacu baik respon imunitas humoral maupun seluler. Beberapa di antara antigen tersebut adalah spesifik untuk *M.leprae* dan diduga sebagai penyebab timbulnya hipersensitivitas tipe lambat.^{5,20}

Pada Kongres Penyakit Lepra Internasional ke-13 pada tahun 1988 di Belanda telah disepakati pengidentifikasian 7 macam antigen protein berdasarkan berat molekulnya dan 2 antigen glikolipid yaitu PGL 1 dan LAM-B pada *M.leprae*.²¹

a. *Phenolic glicolipid 1*

Berasal dari kapsul *M.leprae* yang mengandung 3 molekul gula yang termetilasi dan molekul lemak (*pthiocerol*) melalui molekul fenol.²² Strukturnya diidentifikasi oleh *PJ Brennan*. Penelitian *Young* dan *Izumi* mendapatkan bahwa PGL-1 dapat ditemukan dalam jumlah banyak pada penderita lepra tipe lepromatosa.⁹

Antigen PGL-1 ternyata dapat dideteksi pada air liur, serum, atau urine penderita lepra tipe multibasiler dengan menggunakan monoklonal antibodi yang diberi radioisotop. Antibodi yang dideteksi dengan metode ELISA dari PGL-1 adalah dari jenis IgM.²¹

Korelasi linear yang positif didapatkan antara Indeks Bakteri dan IgM anti PGL-1.²³

b. *Lipoarabinomanan*

Lipoarabinomanan berasal dari dinding sel yang komposisinya terdiri dari arabinosa dan manosa yang terikat pada struktur lipopolisakarida terfosforilasi yang lebih dikenal sebagai LAM-B. Ini juga merupakan antigen yang dominan pada *M.leprae*.¹¹

Brennan menduga bahwa berdasarkan struktur kimianya LAM-B berasal dari dinding sel dan ruangan periplasma serta mempunyai hubungan dengan membran sitoplasma. Antibodi yang ditimbulkannya dari jenis IgG, tetapi LAM-B dapat mengadakan reaksi silang dengan antigen dari *Mycobacterium* lainnya, sehingga tidak spesifik untuk *M.leprae*.^{11,15}

2. RESPON IMUN SECARA UMUM

Respon imun merupakan mekanisme pertahanan tubuh lewat sistem kekebalan. Keadaan ini merupakan rangkaian proses yang dipicu oleh suatu rangsangan antigen atau imunogen yang bertujuan untuk memusnahkan pemicu

rangsangan tersebut. Proses ini melibatkan 3 komponen utama yaitu makrofag, sel limfosit T, dan sel limfosit B.⁵

Ada 2 tingkatan sistem kekebalan dalam menghadapi rangsangan dari luar tubuh yaitu : *Innate immunity* (imun alamiah/nonspesifik) dan *adaptive immunity* (imun didapat/spesifik). Perbedaan utama dari keduanya adalah dalam *specificity* dan *immunologic memory*.²⁴

Pada *innate immunity* termasuk sistem pertahanan fisik pada kulit dan mukosa, bermacam-macam enzim, interferon alfa dan beta, sel makrofag, PMN, eosinofil dan sel NK. Semua ini bekerja dalam menghadapi benda asing atau organisme yang masuk secara non-spesifik. *Adaptive immunity* melibatkan sel penyaji antigen/APC, limfosit T dan B, serta beberapa jenis antibodi dan limfokin.^{5,25} Proses ini berjalan secara spesifik, dan hanya antigen atau imunogen tertentu saja yang akan mendapat reaksi dari sel-sel tersebut. Respon imun di sini dipicu oleh antigen yang lolos dari sistem eliminasi di tingkat *innate immunity*, selanjutnya respon imun lapis kedua (*adaptive immunity*) mulai bekerja.⁵

Bentuk respon imun yang spesifik ini telah lama dibedakan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu lewat sistem seluler dan sistem humoral. Kini telah diketahui bahwa keduanya tidak bisa dipisahkan karena saling berkaitan. Untuk menghadapi kuman-kuman yang letaknya intra seluler, proses penghancurannya berlangsung di dalam makrofag lewat sistem imunitas seluler.⁵

Pada kontak pertama dengan antigen, antibodi kelas IgM yang akan terbentuk sebagai hasil interaksi antara antigen dengan molekul IgM pada permukaan sel B, kadar IgM yang tinggi merupakan petunjuk adanya infeksi dini. Pada rangsangan antigen berikutnya sel B memori akan membentuk antibodi kelas IgG dengan spesifitas imunologik yang sama.^{5,26}

2.1. RESPON IMUN PADA PENYAKIT KUSTA

Kuman *M.leprae* yang masuk ke dalam tubuh dan berhasil melewati sistem pertahanan lapis pertama akan difagosit. Setelah kuman yang masuk dikenal oleh sistem imun tubuh, maka proses imunitas yang spesifik mulai bekerja. Sifat kuman *M.leprae* adalah intra seluler obligat, untuk penghancuran

kuman yang efektif harus melalui respon imun seluler. Pada individu yang sehat rangkaian respon imun seluler akan segera berlangsung dengan hasil akhir penghancuran *M.leprae* di dalam makrofag, baik lewat penghancuran di dalam makrofag maupun lewat penghancuran sel target oleh sel T-sitotoksik (Tc).⁵

Respon imun seluler pada penyakit kusta ditujukan untuk mengeliminasi kuman *M.leprae* yang hidup dan berkembang di dalam sel-sel tubuh. Dalam konsep teori yang klasik telah diketahui bahwa penghancuran *M.leprae* di dalam makrofag terjadi sebagai hasil kerja sama antara makrofag dan limfosit T.⁵

Respon imun humoral terhadap *M.leprae* merupakan aktivitas dari sel limfosit B yang berada di dalam jaringan limfoid serta sirkulasi darah. Rangsangan dari komponen antigen kuman tersebut merubah sel limfosit B ini menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi. Jenis antibodi yang terbentuk sangat beragam, antara lain : antibodi terhadap PGL-1, LAM B, protein 36 KD, dan lain-lain. Adanya antibodi ini seharusnya untuk membantu penghancuran antigen dengan jalan membantu proses opsonisasi, dengan cara antibodi akan menempel pada permukaan antigen.⁵

3. PEMERIKSAAN PENUNJANG DAN DIAGNOSIS INFEKSI LEPROSUBKLINIK

Diagnosis penyakit lepra di lapangan seringkali hanya berdasarkan gambaran klinik yang didukung dengan pemeriksaan bakteriologis saja, tetapi pada kasus-kasus tertentu diperlukan pemeriksaan tambahan yang akan dapat menetapkan diagnosis yang lebih akurat. Pemeriksaan tambahan yang dilakukan adalah pemeriksaan histopatologis dan pemeriksaan serologis.⁸ Pemeriksaan serologis selain sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis klinik lepra, juga dipergunakan untuk diagnosis infeksi *M.leprae* sebelum timbul manifestasi klinik. Pemeriksaan laboratorik ini diperlukan untuk menentukan adanya antibodi spesifik terhadap *M.leprae* di dalam darah.^{6,27}

Terdapat beberapa pemeriksaan laboratorium baik *in vitro* maupun *in vivo* untuk menilai imunitas seluler serta beberapa tes serologis yang dipakai untuk mengetahui antibodi yang timbul dalam tubuh akibat adanya kuman lepra. Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut di antaranya : LTT, tes lepromin, uji FLA-ABS, PCR, Uji MLPA, Tes ELISA dan Tes inhibisi monoklonal (MACT)^{5,14,28}

Pemeriksaan serologis mulai dikembangkan sekitar tahun 80-an dengan diketahuinya antigen spesifik pada lepra yaitu PGL-1, antigen ini bisa berasal dari kuman aslinya (nature PGL-1). Setelah diketahui struktur antigen PGL-1 ini, selanjutnya dikembangkan antigen sintetik (ND-BSA, NTP-BSA) yang sifatnya sama dan dapat bereaksi dengan antibodi spesifiknya. Selanjutnya dikembangkan pemeriksaan serologis untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen PGL-1 dengan metode ELISA yang memerlukan ketrampilan khusus untuk dapat melaksanakannya.^{27,29,30}

Pada pemeriksaan ELISA reaksi antigen dan antibodi spesifik dari serum penderita yang kemudian diberi label berupa enzim yang terikat dengan *antihuman antibody*. Substrat yang tidak berwarna bila ditambahkan ke dalam enzim yang terikat ini akan diuraikan sehingga berwarna dan selanjutnya dapat dibaca dengan spektrofotometer. Antigen sintetik PGL-1 yang sering dipakai dibuat dengan pengikatan terminal di-trisakarida dengan protein yakni BSA.^{27,30}

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai yang didapat dari antigen ini hampir sama dengan antigen PGL-I dari Whole *M. leprae* (Douglas, 1988). Menurut Manzel dkk. (1987) dengan antigen PGL-I ini kecil kemungkinan untuk terjadi reaksi silang dengan mikobakteria lainnya. Telah diamati adanya antibodi IgM dengan PGL-I berkorelasi baik dengan aktivitas klinik. Hasil positif serum antibodi IgM dengan PGL-I pada seseorang tanpa gambaran klinik menunjukkan kemungkinan suatu infeksi subklinik. Terdapat hasil positif sebesar 90-100% pada kasus lepromatosa murni (LL) dan boderline lepromatosa (BL), sedang pada kasus borderline tuberkuloid (BT) dan tuberkuloid murni (TT) sebesar 20-30% telah banyak dilaporkan oleh para peneliti (Bharadway, 1993). Pada kontak yang sehat di daerah endemik rata-rata hasil seropositif didapatkan sebesar 25-35% (Sulcebe & Nakuci, 1990).^{11,31}

Prosedur ELISA indirek kuantitatif adalah sebagai berikut :³²

- Masukkan 50 µl coating buffer (BSA) dan antigen NTP-BSA ke dalam *mikroplate* yang telah dibagi sesuai skema dan diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
- *Mikroplate* dicuci sebanyak 3 kali dengan *washing buffer* (larutan PBST)
- Masukkan *blocking buffer* 200 µl ke dalam *mikroplate*, diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C
- Cuci *mikroplate* dengan *washing buffer* sebanyak 3 kali
- Masukkan 50 µl *peroxidase conjugated antihuman* IgM dan IgG *antiserum* ke dalam *mikroplate*, diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C (IgM/IgG diencerkan dengan *dilution buffer* sebanyak 1 : 2000)
- *Mikroplate* dicuci kembali dengan *washing buffer* sebanyak 3 kali
- Cairan substrat diberikan sebanyak 100 µl ke dalam *mikroplate* dan proses dibiarkan selama 15 – 30 menit dalam ruang gelap sampai terjadi perubahan warna
- Hentikan proses dengan menambahkan 100 µl asam sulfat
- Lakukan pembacaan dengan memasukkan lempengan *mikroplate* dalam alat pembaca (*Biolise X-Read*)

Uji ELISA merupakan uji laboratorik yang memerlukan peralatan khusus serta ketrampilan tinggi, sehingga dalam penyakit lepra hanya dilakukan untuk keperluan khusus, misalnya untuk penelitian atau kasus tertentu. Keuntungan uji ELISA ini ialah sangat sensitif, sehingga dapat mendeteksi antibodi dalam jumlah yang sangat sedikit. Berbagai antigen dapat digunakan, sehingga bermacam-macam antibodi dapat diukur dengan pemeriksaan ini, begitu pula dapat ditentukan kelas antibodi (IgG, IgM, IgA dll) yang ingin diperiksa.³¹ Teknik ini telah banyak dipakai oleh para peneliti dengan memakai bermacam-macam antigen seperti *Whole M.leprae*, suspensi mikobakteria lainnya seperti BCG atau *M.vaccae*, antigen spesifik *M.leprae* yakni PGL atau LAM, sintetik *Tri* atau *disaccharide* maupun protein 36 KD.¹⁴

Pada tahun 1987 *Izumi* dan kawan-kawan mengembangkan pemeriksaan serologi yang lebih sederhana, *gelatin particle agglutination test*. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk penelitian epidemiologis di lapangan, karena tehnik pelaksanaan lebih mudah dan tidak memerlukan pengalaman, ketrampilan maupun laboratorium khusus.⁹ Uji ini berdasarkan reaksi agglutinasi antara antigen sintetik PGL-1 dengan antibodi IgM terhadap PGL-1 dalam serum. Uji ini dapat memeriksa secara kualitatif maupun semikuantitatif dan tersedia dalam bentuk *Kit Serodia Leprae* (Fuji Rebio Co.Japan) yang mudah digunakan di lapangan. Keuntungan dari uji MLPA ini adalah tidak memerlukan alat yang canggih dan bisa dibaca hasilnya setelah 2 jam. Batas ambang positif (*cut off*) untuk uji ini telah ditentukan berdasarkan hasil uji di beberapa daerah endemik lepra, yaitu sebesar 1 : 32 atau setara dengan 0.0300 OD (*Optical Density*) pada uji ELISA IgM anti PGL-1. Uji MLPA ini telah digunakan oleh beberapa peneliti seroepidemiologi lepra di Indonesia.⁵

Uji FLA-ABS, tehnik pemeriksaan ini menggunakan antigen kuman *M.leprae* secara utuh dengan serum penderita yang mengandung antibodi spesifik terhadap antigen tersebut. Pada ikatan yang terjadi diberikan konjugat gamma globulin anti kuman yang diberi label zat fluoresens sehingga dapat dideteksi dengan mikroskop ultraviolet dan diukur intensitasnya. Pemakaian kardiolipin, lesitin serta suspensi BCG dan *M.vaccae* untuk mengabsorpsi komponen reaksi silang dan antibodi nonspesifik menyebabkan peningkatan spesifitasnya. Tes ini memiliki tingkat sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi namun pemakaiannya terbatas pada laboratorium yang mempunyai fasilitas peralatan yang lengkap oleh karena membutuhkan peralatan yang mahal, proses yang rumit dan memerlukan tenaga yang terlatih.^{5,20}

Tes inhibisi monoklonal (MACT), di dalam tes ini antibodi di dalam serum akan bersaing dengan antibodi monoklonal yang dibuat spesifik terhadap *M.Leprae* dalam berikatan dengan konjugat. Selanjutnya ikatan ini diukur dengan ELISA dengan spektrofotometer.⁵

4. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI LEPROSUBKLINIK

Imunologi penyakit lepra tidak jauh berbeda dengan imunologi penyakit infeksi kronis lainnya. Perbedaannya karena sifat antigenitasnya, jika *M.leprae* masuk ke dalam tubuh manusia, maka tubuh akan memberikan respon imunologis terhadap kuman tersebut. Sebagian besar kuman dapat dibunuh sehingga tidak menimbulkan manifestasi klinik. Manifestasi klinik yang terjadi sangat bergantung dari respon imunitas penderita terutama imunitas seluler.¹⁴

Respon imun humoral diperankan oleh antibodi yang dibentuk oleh sel B. Di samping fungsi proteksi, antibodi juga mempunyai arti diagnostik. Antibodi dapat mengikat mikroorganisme melalui reseptor yang terdapat pada permukaan sel sehingga dengan demikian dapat mencegah mikroorganisme masuk ke dalam sel.³³

Jalan masuk *M.leprae* ke dalam tubuh manusia tidak diketahui secara pasti, namun terdapat dua jalur utama yang diperkirakan sebagai jalan masuknya kuman yaitu : kulit dan saluran napas bagian atas.³⁴

Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim serta berlangsung terus menerus. Penyakit lepra banyak menyerang golongan masyarakat dengan sosio-ekonomi rendah. Hal ini dikaitkan dengan rendahnya daya tahan tubuh secara umum, gizi yang kurang baik dan lingkungan serta higiene yang kurang baik.³⁴

4.1. LAMA, FREKUENSI DAN KEDEKATAN KONTAK

Beberapa peneliti melaporkan angka seropositif lepra tampaknya tidak berhubungan dengan jenis sumber penularan, namun berhubungan dengan umur dan lama kontak.⁵ Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim, serta berlangsung terus menerus.^{12,34} Individu yang tinggal serumah dengan penderita lepra tipe MB diperkirakan mempunyai risiko terkena lepra 5-10 kali lipat lebih besar dibandingkan populasi lainnya, demikian pula individu yang tinggal serumah dengan penderita lepra tipe PB juga memperlihatkan risiko yang lebih besar terkena lepra dibandingkan dengan

mereka yang tidak kontak, namun risikonya lebih kecil dibandingkan kontak dengan penderita MB.³⁵

Ekskresi nasal *M.leprae* pada individu yang terinfeksi secara subklinik juga bertanggung jawab dalam hal transmisi penyakit, meskipun hal ini belum dapat dibuktikan.³⁵ Pada area endemik didapati potongan DNA *M.leprae* pada apusan hidung orang sehat, keadaan ini dijumpai juga pada pekerja yang bekerja pada rumah sakit lepra dan sejumlah besar proporsi orang yang hidup di area endemik memperlihatkan seropositif terhadap antigen spesifik *M.leprae*.³⁵⁻³⁷

4.2. STATUS GIZI, DAN STATUS SOSIAL EKONOMI

Telah diketahui dengan jelas bahwa faktor sosioekonomi memainkan peranan penting pada lepra. Salah satu gambaran yang jelas berupa penurunan insiden lepra pada beberapa bagian dunia dihubungkan dengan adanya perbaikan status sosioekonomi.^{34,35} Beberapa penelitian yang dilakukan memperlihatkan adanya hubungan yang penting antara risiko lepra dengan kondisi rumah, dan jumlah orang dalam rumah tangga. Kondisi rumah yang baik berhubungan dengan penurunan risiko lepra.³⁵

Faktor kepadatan penduduk dan kepadatan anggota keluarga yang tinggal dalam satu rumah juga mempengaruhi kesempatan seseorang untuk tertular lepra. Risiko akan lebih besar lagi, jika ditunjang oleh kondisi rumah yang tidak memenuhi syarat, misalnya kelembaban dan pertukaran udara yang kurang.¹² Kecuali itu endemisitas di suatu daerah juga penting.^{12,37}

Faktor nutrisi juga mempengaruhi penularan *M.leprae*.^{35,38} Menurut Berg kondisi nutrisi sangat membaik pada pertengahan kedua abad 19, dan juga perbaikan pendapatan perkapita membuat populasi Norwegia lebih resisten terhadap infeksi *M.leprae*.³⁸

4.3. IMUNISASI BCG

Beberapa penelitian memperlihatkan vaksinasi ulangan BCG menurunkan risiko terjadinya lepra. Penambahan kuman *M.leprae* yang dimatikan ke dalam vaksin BCG tampaknya tidak meningkatkan perlindungan yang diberikan

dibandingkan dengan pemberian BCG secara tunggal. Perlindungan yang diberikan oleh vaksin BCG memberikan hasil yang maksimal bila vaksin diberikan sebelum usia 15 tahun.³⁵ Suatu penelitian yang dilakukan di daerah pedesaan India diperoleh hasil individu tanpa skar BCG memiliki prevalensi lepra sedikit lebih tinggi (6,7/1000) dibandingkan individu dengan skar BCG (5,5/1000).³⁹

4.4. FAKTOR GENETIK

Faktor genetik telah lama dipertimbangkan karena memiliki peranan yang besar untuk terjadinya penyakit lepra pada suatu kelompok tertentu. Pada pengamatan yang dilakukan pada suatu kelompok masyarakat terlihat mengapa pada kelompok individu tertentu dapat berkembang menjadi lepra, sedangkan kelompok lainnya tidak berkembang menjadi penyakit lepra, hal ini tidak dapat disangkal bahwa faktor host memainkan peranan penting, namun belum jelas peranan faktor genetik terhadap faktor lainnya dalam penentuan manifestasi kliniknya.³⁴

Respon yang terjadi akibat adanya basilus dapat sangat berbeda, keadaan ini terjadi di bawah kontrol secara genetika. Faktor genetik yang berperan salah satunya berada di bawah sistem HLA.⁴⁰

4.5. FAKTOR PENGOBATAN

Penelitian yang dilakukan di Filipina, memperlihatkan adanya penurunan titer antibodi IgM dengan pemeriksaan ELISA pada penderita lepra. Penurunan titer yang bermakna diperoleh satu tahun setelah pengobatan MDT. Pada pengamatan selanjutnya selama lebih dari tiga tahun pengobatan diperlihatkan adanya penurunan titer antibodi. Penurunan antibodi spesifik ini paralel juga dengan penurunan indeks bakterial. Penurunan titer antibodi lebih dari 40% setelah tahun pertama pengobatan, dan pada akhir tahun ketiga pengobatan penurunan titer antibodi lebih dari 60% dibandingkan titer antibodi awal.⁴¹ Terdapat juga beberapa penelitian yang dilaporkan memperlihatkan penurunan titer antibodi anti PGL-1 dengan pengobatan yang efektif.⁹

5. PENGOBATAN LEPRO SUBKLINIK

Sejak ditemukannya DDS (Diamino-Diphenyl Sulphone) tahun 1942, dimulailah era kemoterapi anti-lepra yang menunjukkan hasil yang nyata secara klinik dan bakteriologik. Setelah 20 tahun digunakan secara monoterapi, muncul laporan adanya kasus-kasus yang resisten terhadap DDS. Berdasarkan timbulnya resistensi DDS di atas, WHO pada tahun 1980 menerapkan metode pengobatan kombinasi (MDT-WHO) yang kini digunakan di seluruh dunia.^{5,42}

Rejimen kombinasi selanjutnya dikenal sebagai rejimen MDT-WHO. Rejimen ini terdiri atas kombinasi obat-obat dapson, rifampisin, dan klofazimin. Selain untuk mengatasi resistensi dapson yang semakin meningkat, penggunaan MDT dimaksudkan juga untuk mengurangi ketidaktaatan penderita dan menurunkan angka putus obat (*drop out rate*) yang cukup tinggi pada masa monoterapi dapson. Di samping itu diharapkan juga MDT dapat mengeliminasi persistensi kuman lepra dalam jaringan.^{43,44}

Metode pengobatan MDT-WHO⁴⁴

Tipe Lepra	Jenis obat dan dosis	Lama pengobatan
P B	Rifampisin 600mg 1 x sebulan DDS 100mg/hari	6 bulan (harus selesai dalam jangka waktu 9 bulan)
MB	Rifampisin 600mg 1 x sebulan Klofazimin 300 mg 1 x sebulan Klofazimin 50 mg/hari DDS 100 mg/hari	24 bulan (harus selesai dalam jangka waktu 36 bulan)

Obat-obat anti lepra yang dapat diberikan pada LS adalah semua obat yang digunakan untuk mengobati penderita lepra (lepra yang manifes). Sesuai dengan anjuran WHO, obat yang diberikan harus berupa kombinasi minimal 2 macam obat agar tidak menimbulkan kekebalan.⁶

Berdasarkan hasil penelitian klinik dan laboratorik serta studi longitudinal selama 2 tahun yang dilakukan oleh *Agusni dkk*, 1997 telah ditetapkan metode pengobatan yang dapat digunakan adalah sesuai dengan pengobatan lepra tipe Pausi-Basiler (PB), yaitu : Rifampisin 600 mg sekali sebulan dan Dapson 100 mg setiap hari selama 6 bulan.⁶

5.1. DAPSON

Dapson merupakan derivat sulfon yang paling sederhana dengan nama kimia 4,4 diamino-difenil-sulfon atau DDS. Obat ini bersifat bakteriostatik dengan menghambat sintesis asam dihidrofolat melalui kompetisi dengan paraaminobenzoat yang merupakan bagian aktif dari dihidropteroat sintetase. Dengan demikian dapson menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang tergantung pada sintesis asam folat endogen.⁴⁴⁻⁴⁶

Dapson masih merupakan pilihan terapi pada lepra. Berdasarkan rekomendasi WHO dapson dikombinasikan dengan beberapa obat lain yaitu : rifampisin dan klofasimin untuk mengatasi terjadinya resistensi terhadap dapson. Dosis dapson 100mg/hari untuk dewasa, dan 2 mg/kg berat badan untuk anak-anak.^{43,44} Kadar hambat minimum (KHM) dapson dalam serum pada tikus adalah 0,003 µg/ml.^{44,46} Indeks morfologi kuman penderita LL yang diobati dengan dapson biasanya menjadi nol setelah 5 sampai 6 bulan. Efek samping yang mungkin timbul antara lain : erupsi obat, anemia hemolitik, leukopenia, insomnia, neuropati, nekrosis epidermal toksik, hepatitis, dan methemoglobinemia, namun efek samping tersebut jarang dijumpai pada dosis lazim. Hemolisis dapat terjadi pada pasien dengan defisiensi G₆PD. Resistensi terhadap dapson timbul sebagai akibat kandungan enzim sintetase yang terlalu tinggi pada kuman lepra.^{43,44,46}

5.2. RIFAMPISIN

Rifampisin merupakan antibiotik spektrum luas semi-sintetik yang bekerja melalui penghambatan polimerase RNA dependen DNA dari mikroorganisme, dengan demikian akan mengganggu sintesis RNA bakteri.⁵⁰ Rifampisin merupakan obat yang paling ampuh saat ini untuk lepra, dan bersifat bakterisidal kuat pada dosis lazim.^{43,44}

Dosis tunggal 600 mg/hari (atau 5-15 mg/kg berat badan) mampu membunuh kuman kira-kira 99,9% dalam waktu beberapa hari. Pemberian 600 mg atau 1200 mg sebulan sekali ditoleransi dengan baik. Rifampisin diabsorpsi dengan cepat jika diberikan pada saat perut kosong. Efek samping yang harus diperhatikan adalah : hepatotoksik, nefrotoksik, gejala gastrointestinal, dan erupsi kulit. Urin pada penderita akan berwarna merah, hal ini disebabkan karena ekskresi obat. Saat ini telah dilaporkan adanya resistensi.^{43,44,46}

5.3. KLOFAZIMIN

Obat ini merupakan turunan zat warna iminofenazin dan mempunyai efek bakteriostatik setara dengan dapson. Obat ini dipasarkan dengan nama dagang Lamprene®. Bekerjanya diduga melalui gangguan metabolisme radikal oksigen. Obat ini juga mempunyai efek antiinflamasi sehingga berguna untuk pengobatan reaksi lepra, khususnya eritema nodosum leprosum. Dosis untuk lepra adalah 50 mg/hari atau 100 mg tiga kali seminggu dan untuk anak-anak 1 mg/kg berat badan/hari. Selain itu dosis bulanan 300 mg juga diberikan setiap bulan untuk mengurangi reaksi tipe 1 dan tipe 2. Kekurangan obat ini adalah harganya mahal, di samping itu menyebabkan pigmentasi kulit yang sering merupakan masalah pada ketaatan berobat penderita. Pada pemberian dosis yang tinggi dapat terjadi efek samping berupa gangguan gastrointestinal (nyeri abdomen, diare, anoreksia, dan vomitus).^{43,44}

5.4. OBAT LEPRAS BARU

Dalam pelaksanaan program MDT – WHO ada beberapa masalah yang timbul, yaitu : adanya persisten, resistensi rifampisin, dan lamanya pengobatan

terutama untuk lepra MB. Untuk penderita lepra PB, rejimen MDT-PB juga masih menimbulkan beberapa masalah, antara lain : masih menetapnya lesi kulit setelah 6 bulan pengobatan, dan *late reversal reaction* (LRR) yang timbul justru setelah selesai MDT. Jika seorang penderita lepra mempunyai resistensi ganda terhadap dapson dan rifampisin bersama-sama, maka pengobatan akan semakin sulit. Grosset dkk melaporkan bahwa 90% galur resisten rifampisin juga menunjukkan resistensi terhadap dapson.⁴³

Dengan memperhatikan alasan di atas, saat ini diperlukan obat-obat baru dengan mekanisme bakterisidal yang berbeda dengan obat-obat dalam rejimen MDT-WHO saat ini. Idealnya obat-obat lepra baru harus memenuhi syarat antara lain : bersifat bakterisidal kuat terhadap *M.leprae*, tidak antagonis dengan obat yang sudah ada, aman dan akseptabilitas penderita baik, dapat diberikan per oral, dan sebaiknya diberikan tidak lebih dari sekali sehari. Obat-obat tersebut di antaranya yang sudah terbukti efektif adalah ofloksasin, minosiklin, dan klaritromisin.^{43,44}

5.4.1. OFLOKSASIN

Ofloksasin merupakan obat turunan fluorokuinolon yang paling efektif terhadap *M.leprae*, dibandingkan dengan siprofloksasin dan pefloksasin. Kerjanya melalui hambatan terhadap enzim girase DNA mikobakterium.^{43,44}

WHO saat ini sedang melakukan uji klinik untuk mengetahui daya guna dua rejimen ofloksasin dibandingkan standar. Satu rejimen terdiri atas ofloksasin dengan dosis 400 mg/hari diberikan bersama rifampisin 600 mg/hari selama 1 bulan, baik untuk lepra PB maupun MB. Rejimen lain untuk lepra MB terdiri atas kombinasi MDT-WHO ditambah ofloksasin 400 mg/hari selama 1 bulan pertama.^{43,44}

5.4.2. MINOSIKLIN

Di antara turunan tetrasiklin, minosiklin merupakan satu-satunya yang aktif terhadap *M.leprae*. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh sifat lipofiliknya sehingga menyebabkan minosiklin mampu menembus dinding sel *M.leprae*

dibandingkan dengan turunan lainnya. Minosiklin bekerja menghambat sintesis protein melalui mekanisme yang berbeda dengan obat antilepra lainnya. Pada uji di telapak kaki tikus, konsentrasi hambat minimum (KHM) minosiklin menunjukkan kira-kira 0,2 µg/ml, jauh lebih rendah daripada konsentrasi minosiklin di jaringan dan serum penderita yang diobati dengan dosis lazim. Minosiklin mempunyai waktu paruh yang panjang (sampai 13 jam) pada manusia. Selain itu, minosiklin dapat menembus kulit dan jaringan saraf yang mengandung banyak *M. leprae*.^{43,44}

Dosis minosiklin 100 mg/hari menunjukkan perbaikan klinik nyata setelah pemberian selama 2 bulan. Perubahan indeks morfologi menunjukkan 99 % kuman lepra mati pada hari ke 28 dan 99,99 % pada hari ke 56 pengobatan.⁴³

5.4.3. KLARITROMISIN

Klaritromisin merupakan obat golongan makrolid yang mempunyai aktivitas bakterisidal setara dengan ofloksasin dan minosiklin pada mencit. Kadar hambat minimal obat ini adalah 0,125 µg/ml. Obat ini juga bekerja dengan menghambat sintesis protein melalui mekanisme yang lain dari minosiklin. Penderita lepra MB yang diobati dengan klaritromisin 500 mg/hari menunjukkan respon klinik dan bakterioskopis yang sama dengan pemberian ofloksasin dan minosiklin.⁴⁶

Obat ini bekerja melalui penghambatan sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit ribosom 50 S, dengan demikian mencegah elongasi rantai peptida.⁴⁴

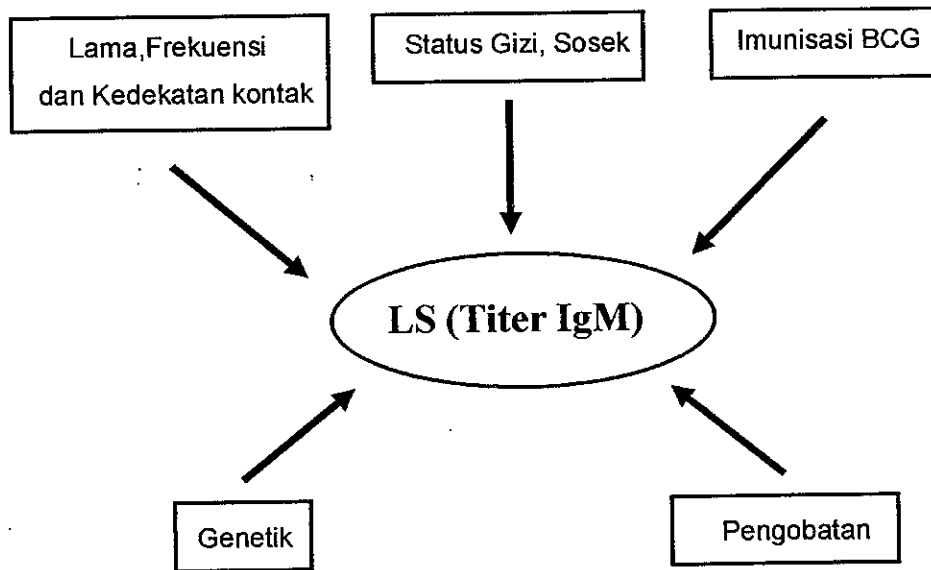
Percobaan klinik dengan pemberian klaritromisin 500 mg/hari memperlihatkan aktivitas yang baik melawan *M. leprae* yang dibuktikan dengan biopsi pada kaki mencit.^{44,47} Pasien-pasien di Belanda yang resisten terhadap rifampisin diberikan terapi alternatif, berupa pemberian klaritromisin 250 mg 2 kali sehari di samping dapson dan klofazimin.⁴⁸ Pemberian Klaritromisin selama sebulan mampu membunuh kuman *M. leprae* sebanyak 99%, dan selanjutnya kuman *M. leprae* akan mati 99,9% apabila diberikan selama 2 bulan.^{48,49}

Sebagaimana golongan makrolid lainnya, obat ini relatif tidak toksik. Efek samping obat ini yang paling umum adalah iritasi gastrointestinal, mual, muntah, dan diare.⁴⁴

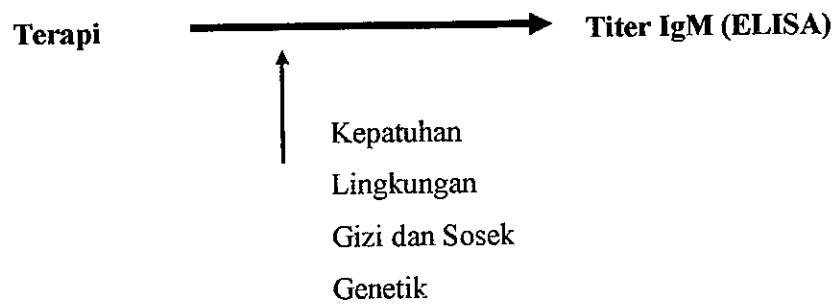
Di RSUD Tugurejo Semarang pengobatan lepra menggunakan program jangka pendek selama 3 bulan untuk lepra tipe MB maupun PB, berupa kombinasi Rifampisin 600 mg/bulan dan Klaritromisin 250 mg 2 kali sehari setiap hari, sedangkan dosis untuk anak-anak Rifampisin 10-15 mg/kg berat badan 1 kali/bulan, klaritromisin 15 mg/kg berat badan dibagi 2 dosis setiap hari. Rejimen ini aman bagi penderita gangguan fungsi hati, ginjal, jantung, anemia berat, psikosis serta wanita hamil dan anak-anak.⁵⁰

BAB III
KERANGKA TEORI DAN KONSEPTUAL

3.1. KERANGKA TEORI



3.2. KERANGKA KONSEP



BAB IV
HIPOTESIS PENELITIAN

1. Ada penurunan rerata titer IgM pada LS setelah diberi terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan.
2. Terjadi perubahan dari LS menjadi non LS setelah diberi terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan.
3. Ada penurunan rerata titer IgM 3 bulan berikutnya tanpa terapi.
4. Status non LS akan tetap bertahan 3 bulan berikutnya tanpa terapi.

BAB V METODOLOGI PENELITIAN

5.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *pretest-posttest design*

Berikut digambarkan skema dari desain penelitian ini :

O_1 _____ X _____ O_2 _____ O_3

Keterangan : O_1 = Observasi awal

X = Perlakuan (Pemberian terapi)

O_2 = Observasi setelah diberi terapi

O_3 = Observasi akhir setelah 3 bulan berikut tanpa terapi

5.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada karyawan RSUD Tugurejo Semarang. Pemeriksaan serologi ELISA dilakukan di laboratorium lepra *Tropical Disease Centre*, Universitas Airlangga, Surabaya

Tempat penelitian ini dipilih dengan alasan :

1. Dana dan tenaga terbatas.
2. Subyek penelitian sudah terkumpul dan tersedia obat rifampisin dan klaritromisin
3. Mudah dikerjakan dan hasilnya dapat dianalisis

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus 2004 – Februari 2005

5.3. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah seluruh karyawan RSUD Tugurejo dengan titer ELISA IgM lebih dari 600u/ml.

5.4. Kriteria penerimaan dan penolakan

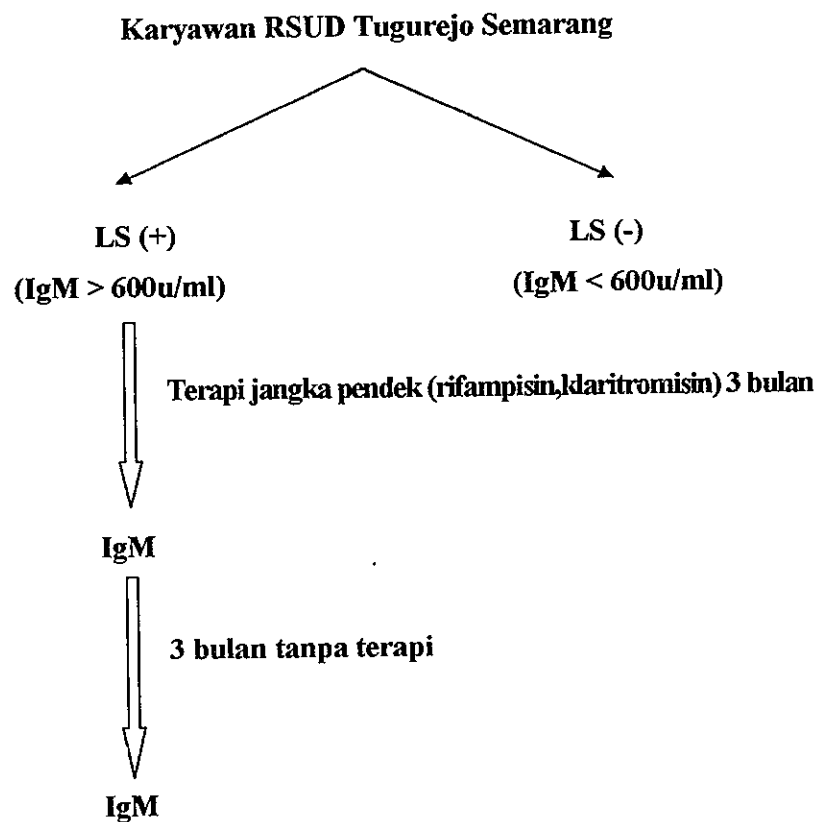
Kriteria penerimaan :

1. Karyawan RSUD Tugurejo yang menderita LS
2. Setuju untuk mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *informed consent*.

Kriteria penolakan :

1. Karyawan yang minum obat-obat anti lepra atau tuberkulosa dalam 6 bulan terakhir.
2. Karyawan yang minum obat-obat immunosupresan dalam 1 bulan terakhir.
3. Karyawan yang hamil.

5.5. Alur penelitian



5.6. Cara kerja

5.6.1. Prosedur uji ELISA

Pemeriksaan antibodi terhadap PGL-1 dengan metode ELISA indirek kuantitatif dilaksanakan sesuai metode yang dikemukakan oleh John R. Crowther. Kadar antibodi IgM dan IgG diukur dengan melihat rata-rata pengenceran menggunakan alat *Biolise X – Read*.

5.7. Data yang dikumpulkan

1. Hasil pemeriksaan IgM dengan ELISA sebelum terapi
2. Hasil pemeriksaan IgM dengan ELISA setelah dimulai terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan.
3. Hasil pemeriksaan IgM dengan ELISA setelah 3 bulan kemudian tanpa terapi
4. Data-data subyek

5.8. Cara pengumpulan data

1. Pengumpulan data dasar subyek penelitian yaitu karyawan RS Tugurejo dengan hasil IgM > 600 u/ml.
2. Dilakukan pengambilan darah vena 3 dan 6 bulan kemudian setelah dimulai terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin selama 3 bulan.
3. Sampel dikirim ke laboratorium *Tropical Disease Centre* di Surabaya untuk kemudian dilakukan pemeriksaan IgM dengan ELISA

5.9. Analisis data

Data yang tercatat pada kuesioner dan hasil pemeriksaan darah karyawan RSUD Tugurejo diberi kode kemudian ditabulasi menggunakan komputer. Data dianalisis secara diskriptif dan analitik. Perangkat lunak yang dipakai adalah SPSS/PC versi 10.00. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel maupun grafik.

Untuk menguji perubahan rerata titer IgM digunakan *paired t test*, karena setelah diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* berdistribusi normal. Untuk menguji

terjadinya perubahan kategori LS menggunakan *Wilcoxon signed ranks test*. Uji statistik dikatakan bermakna bila $p < 0,05$.

5.10. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Satuan	Skala
Independen : Terapi	Pengobatan jangka pendek berupa pemberian Rifampisin 600 mg 1 kali sebulan dan Klaritromisin 2 kali 250 mg sehari selama 3 bulan	-	-	-
Dependen : Titer IgM	Titer antibodi yang terbentuk terhadap antigen PGL-1 <i>M. leprae</i> yang dibuat secara sintetik	ELISA	u/ml	Rasio
Pengganggu: 1. Kepatuhan	Prosentase jumlah hari minum obat dibagi jumlah obat yang harus diminum	Kuesioner	%	Rasio
2. Lingkungan	Skoring keadaan rumah	Kuesioner	-	-
3. Status gizi	Indeks Massa Tubuh (IMT)	Alat ukur tinggi badan & timbangan	Meter KG	Rasio

BAB VI

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

6.1. GAMBARAN UMUM RSU TUGUREJO SEMARANG

Rumah Sakit Umum Tugurejo Semarang terletak di sebelah Barat kota Semarang, dipinggir jalan raya Semarang - Jakarta. RSU Tugurejo adalah Rumah Sakit Umum kelas B, dengan kapasitas tempat tidur antara 150 sampai 200 tempat tidur, di antaranya terdapat bangsal untuk merawat penderita kusta, yaitu bangsal kenanga.⁵¹

Riwayat RSU Tugurejo sebelumnya adalah RS Kusta Tugurejo. Konversi menjadi RSU telah dirintis lebih kurang 3 tahun yaitu berawal dari tahun 1997. Kemudian sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial nomor 1810/Menkes-Kesos/SK/XII/2000 tanggal 26 Desember 2000 tentang Perubahan RSU Tugurejo maka ditetapkan RS Kusta Tugurejo menjadi RSU Tugurejo dengan unggulan Kusta. RS ini dibangun pada tahun 1952 oleh Dinas Pemberantasan penyakit Kusta Propinsi Jawa Tengah dengan tujuan untuk merawat penderita kusta dari daerah-daerah di wilayah Propinsi Jawa Tengah. Sampai saat ini RSU Tugurejo masih merupakan RS rujukan kusta di Jawa Tengah. Memiliki poliklinik khusus untuk penderita kusta dan bangsal Kenanga untuk merawat penderita kusta.⁵¹

Dari data kepegawaian dapat diketahui jumlah karyawan RSU Tugurejo adalah 328 orang, yang terdiri dari 119 orang pria dan 209 orang wanita, dengan status kepegawaian 170 orang pegawai negeri sipil dan 158 orang pegawai harian lepas.⁵⁰

6.2. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN

Diperoleh 187 sampel darah karyawan RSU Tugurejo yang kemudian dilakukan pemeriksaan secara ELISA di laboratorium kusta, *Tropical Disease Centre*, Universitas Airlangga Surabaya, dan diperoleh hasil 37 orang yang positif

sebagai lepra subklinis. Satu orang dikeluarkan dari penelitian karena tidak diperoleh pengambilan sampel darah terakhir.

Dari 36 sampel yang diperiksa dengan metoda ELISA diperoleh 26 orang (72,22%) adalah berjeniskelamin perempuan. Hasil selengkap distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin responden lepra subklinis

Jenis kelamin	n	%
Laki-laki	10	27,78
Perempuan	26	72,22
Total	36	100,00

Berbagai hasil penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda tentang distribusi jenis kelamin. Sebaran jenis kelamin pasien lepra bervariasi. Pada pasien lepra dewasa umumnya jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan, dengan rasio 2 : 1. Distribusi tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh faktor lingkungan atau biologik. Pola hidup laki-laki menyebabkan mereka memiliki risiko lebih tinggi untuk terpajan penyakit lepra.³⁴

Beberapa penelitian didapatkan bahwa kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah lebih banyak pada perempuan. *Cartel* memperoleh hasil 75% dan 72,5% perempuan menderita lepra subklinis pada kontak serumah dan kontak tidak serumah,⁵¹ demikian pula hasil penelitian akhir kohort prospektif yang dilakukan oleh *Agusni I* menemukan 43 orang yang menderita lepra subklinis 35 orang di antaranya adalah perempuan dan hanya 8 orang laki-laki.⁵

Rerata umur sebagian besar sampel penelitian adalah $28,94 \pm 6,48$ tahun. Sebagian besar subyek penelitian berusia kurang dari 30 tahun (56,67%). Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi usia responden lepra subklinik

Usia	n	%
20 – 24 tahun	10	27,78
25 – 29 tahun	14	38,89
30 – 34 tahun	4	11,11
35 – 39 tahun	4	11,11
40 – 44 tahun	3	8,33
45 – 49 tahun	1	2,78
Total	36	100,00

Dari hasil penelitian ditemukan 24 orang (66,67%) dari subyek penelitian yang menderita lepra subklinik berada pada usia yang relatif masih muda (20-29 tahun), oleh karena itu perlu mendapat perhatian khusus. Hal ini disebabkan mereka berada-pada usia produktif dan kemungkinan harapan hidup yang masih panjang sehingga dikuatirkan potensial menjadi sumber penularan.

Hal yang sama diperoleh pula pada penelitian yang dilakukan pada narakontak serumah penderita lepra di Semarang (2004), dan hasil yang diperoleh adalah 50% berada pada usia muda.⁵³

Dari 36 responden yang diteliti ternyata 24 orang (66,67%) adalah karyawan yang bekerja sebagai petugas kesehatan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi jenis pekerjaan responden lepra subklinik

Jenis pekerjaan	n	%
Kesehatan	24	66,67
Non kesehatan	12	33,33
Total	36	100,00

Responden dengan jenis pekerjaan sebagai petugas kesehatan lebih banyak menderita lepra subklinik, kemungkinan karena mereka lebih sering terpapar kuman *M.leprae* akibat kontak lebih lama dengan pasien lepra.

Menurut kepustakaan penularan lepra membutuhkan kontak intim dan lama,^{54,55} terutama kontak serumah dan satu tempat tidur. Kontak serumah dengan penderita lepra tipe lepromatosa memiliki peluang 5-10 kali lebih besar kemungkinan tertular.^{35,54}

Penularan lepra terutama melalui kontak langsung dengan sumber infeksi (manusia atau hewan), namun dapat juga melalui lingkungan. Paparan terhadap *M.leprae* terutama adalah di lingkungan rumah penderita lepra, sedangkan tempat lain yaitu area umum seperti rumah makan, kendaraan umum, tempat kerja, dan rumah sakit juga ikut berperan.⁵⁶

Hasil pemeriksaan ELISA memperlihatkan adanya penurunan rerata IgM setelah mendapat pengobatan jangka pendek selama 3 bulan dengan rifampisin dan klaritromsin. Penurunan kadar IgM terus berlangsung ketika pemeriksaan dilakukan kembali setelah 3 bulan kemudian tanpa pengobatan. Hasil selengkap rerata IgM dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rerata kadar IgM responden lepra subklinik

Pemeriksaan	n	Rerata
Pertama	36	1103,81 ± 556,80
Kedua	36	903,22 ± 441,47
Ketiga	36	715,56 ± 392,59

Keterangan :

Pertama : awal

Kedua : 3 bulan setelah terapi dimulai

Ketiga : 3 bulan kemudian tanpa terapi

Selanjutnya dilakukan uji *paired t-test* terhadap rerata IgM. Hasilnya menunjukkan bahwa terjadi penurunan IgM yang bermakna baik antara pemeriksaan awal dengan pemeriksaan 3 bulan setelah terapi, dan pemeriksaan

3 bulan setelah terapi dengan pemeriksaan 3 bulan kemudian tanpa terapi, bahkan pemeriksaan awal dengan 3 bulan kemudian tanpa terapi, hasil uji *paired t-test* dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Perubahan rerata IgM setelah diterapi

Selisih IgM	Rerata	kemaknaan
Pertama – kedua	200,58 ± 410,33	0,006
Kedua – ketiga	187,67 ± 201,40	0,001
Pertama – ketiga	388,25 ± 464,98	0,001

Hasil yang diperoleh tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *Agusni I* dengan menggunakan rejimen pengobatan sesuai dengan pengobatan lepra tipe PB yakni rifampisin 600 mg sekali sebulan dan Dapson 100 mg setiap hari selama 6 bulan dan berhasil menurunkan titer antibodi dengan cepat dalam waktu 3-6 bulan.⁶

Sekalipun terjadi penurunan bermakna namun baik pada pemeriksaan kedua maupun ketiga masih dijumpai responden yang kategori lepra subklinis, hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Persentase responden stadium lepra subklinis setelah terapi

Titer	Pemeriksaan kedua		Pemeriksaan ketiga	
	n	%	n	%
≤ 600	10	27,78	17	47,22
> 600	26	72,22	19	52,78
Total	36	100,00	36	100,00

Pada pemeriksaan kedua ada 10 orang responden (27,78%) yang sudah tidak masuk kategori lepra subklinik (titer ≤ 600). Tiga bulan kemudian jumlah ini bertambah menjadi 17 orang (47,22%). Penurunan titer IgM kelihatannya lambat, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *SN Cho* di Cebu Filipina pada penderita lepra yang diberi MDT diperoleh penurunan titer antibodi anti PGL-1, tetapi angka penurunan yang terjadi hanya 50% setelah 2 tahun. Penurunan PGL-1 sudah terlihat hanya dalam waktu 1 minggu setelah pemberian MDT dan selanjutnya antigen PGL-1 menurun secara drastis sekurang-kurangnya 1 atau 2 bulan setelah terapi MDT. Hasil ini memperlihatkan bahwa PGL-1 disekresi secara aktif dari *M.leprae* yang masih hidup ke dalam jaringan sekitarnya, dan ketika basil dibunuh oleh kemoterapi, antigen PGL-1 tidak lagi diproduksi dan hanya antigen sisa yang berada di dalam jaringan dan darah akan hilang dari sirkulasi dengan waktu paruh sekitar 2 minggu.²³

Bila dilihat dari tabel 6 terlihat seakan-akan pemberian rejimen pengobatan (rifampisin dan klaritromisin) selama 3 bulan tidak bermanfaat banyak, karena responden yang menjadi non lepra subklinik hanya sebanyak 10 orang (27,78%) yang selanjutnya 3 bulan kemudian menjadi hanya 17 orang (47,22%), namun apabila dikategorikan menjadi turun, tetap, dan naik maka akan terlihat bahwa rejimen ini lebih bermanfaat. Adapun kategori yang dipakai oleh peneliti dikatakan relatif tetap apabila terjadi kenaikan atau penurunan titer IgM sebesar 100 unit, dikatakan naik apabila adanya kenaikan lebih dari 100 unit, dan dikatakan turun apabila adanya penurunan lebih dari 100 unit. Hasil selengkapnya dari pengkategorian ini dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Perubahan kategori perbaikan IgM responden lepra subklinik

	Pem.I – Pem II		Pem.II – Pem III		Pem.I – Pem III	
	n	%	n	%	n	%
IgM naik lebih dari 100 unit	5	13,89	3	8,33	2	5,56
IgM relatif tetap (-100s/d100)	12	33,33	6	16,67	5	13,89
IgM turun lebih dari 100 unit	19	52,78	27	75,00	29	80,56
Total	36	100,00	36	100,00	36	100,00

Dari hasil pemeriksaan pertama sampai pemeriksaan ketiga ada 29 orang (80,56%) responden yang IgM nya turun di atas 100 unit, ada kemungkinan penurunan ini akan terus berlanjut, hal ini terbukti dari bertambahnya jumlah responden yang masuk kategori tidak lepra subklinik dari semula 10 orang (27,78%) menjadi 17 orang (47,22%) padahal mereka sudah tidak mendapat pengobatan lagi.

Sepuluh orang responden pada pemeriksaan kedua sudah masuk kategori non lepra subklinik, setelah 3 bulan kemudian tanpa pengobatan 9 orang masih bertahan dalam kategori tersebut, bahkan ada 8 orang yang pada pemeriksaan kedua masih masuk kategori lepra subklinik setelah 3 bulan kemudian tanpa pengobatan berubah menjadi kategori non lepra subklinik. Hanya 1 orang saja yang pada pemeriksaan kedua yang masuk kategori non lepra subklinik kembali menjadi lepra subklinik setelah 3 bulan tanpa pengobatan. Hasil *Wilcoxon signed ranks test* menunjukkan adanya perubahan kategori lepra subklinik menjadi non lepra subklinik yang bermakna (*Asym.sig* = 0,02).

Adanya perubahan status yang terjadi pada satu orang yang pada pemeriksaan kedua telah masuk kategori non lepra subklinik selanjutnya pada pemeriksaan ketiga kembali masuk kategori lepra subklinik kemungkinan disebabkan orang tersebut terpapar kembali dengan kuman *M.leprae*, adanya gangguan imunitas seluler, atau karena pengaruh faktor genetik yang berhubungan dengan HLA tertentu sehingga orang tersebut lebih rentan terhadap infeksi *M.leprae*.

Menurut kepustakaan angka relaps pada penderita lepra tipe PB yang diterapi dengan rejimen MDT yang dilaporkan oleh berbagai peneliti berkisar antara 0,42% hingga 13,9%.⁵⁷ Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim serta berlangsung terus menerus. Hal ini dikaitkan juga dengan rendahnya daya tahan tubuh secara umum, gizi yang kurang baik dan lingkungan serta higiene yang kurang baik.³⁴

Faktor host memainkan peranan penting, namun belum jelas peranan faktor genetik. Faktor genetik yang berperan salah satunya berada di bawah sistem HLA.^{34,40}

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

- a. Dari hasil penelitian ini diperoleh adanya penurunan titer IgM paska terapi jangka pendek dengan Rifampisin dan Klaritromisin secara bermakna.
- b. Responden yang masuk kategori non lepra subklinik sebanyak 27,78% setelah 3 bulan dimulai terapi.
- c. Kondisi ini tetap bertahan pada 80,56% responden 3 bulan kemudian setelah terapi dihentikan.
- d. Responden yang masuk kategori non lepra subklinik jumlahnya semakin meningkat dari 27,78% menjadi 47,22% meskipun terapi sudah dihentikan.

2. Saran

- a. Karyawan yang bekerja di rumah sakit yang memberikan pelayanan terhadap penderita kusta seharusnya secara berkala melakukan pemeriksaan untuk deteksi dini terhadap infeksi *M. leprae* dan mendapat pengobatan apabila mereka masuk kategori lepra subklinik.
- b. Penelitian berikutnya sebaiknya menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, waktu penelitian yang lebih lama, dan frekuensi pengambilan sampel darah yang lebih sering dengan jarak pengambilan lebih dekat.
- c. Untuk penelitian lebih lanjut sebaiknya juga memperhitungkan adanya variabel pengganggu yaitu faktor genetik yang dihubungkan dengan HLA tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agusni I. Penatalaksanaan kusta stadium subklinik sebagai upaya pencegahan dalam pemberantasan penyakit kusta. Laporan Penelitian Hibah Bersaing Perguruan Tinggi Tahun Anggaran 1997/1998. Surabaya : Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Desember 1997.
2. Soebono H. Pasca eliminasi, apa yang kita kerjakan untuk Lepra?. editorial, MDVI 1999; 26(3):115-6
3. Djuanda A. Masalah penyakit kusta di Indonesia dan upaya penanggulangannya menjelang tahun 2000 serta beberapa aspeknya. Majalah kedokteran Indonesia, 1995,45(5):332-7
4. Rachmat H. Program pemberantasan penyakit kusta di Indonesia. Dalam: S. Emmy, Daili S, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H. ed. Kusta, edisi ke-2, Jakarta : BP FKUI, 2003; 1-11
5. Agusni I. Perubahan pola imunopatologik sebagai indikator untuk penanganan kusta subklinik. Suatu studi observasional longitudinal untuk mendapatkan dasar kebijakan dalam penanganan kusta subklinik. Karya akhir/ Disertasi. 1997
6. Tim Peneliti Hibah Bersaing Universitas Airlangga. Pedoman Tata-Laksana kusta stadium subklinik. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Desember 1998
7. Agusni I. Penyakit kusta penyakit tua dengan segudang misteri. Pidato Penerimaan Jabatan Guru Besar dalam bidang Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin pada FK Unair di Surabaya. 19 April 2003
8. Amiruddin MA, Hakim Z, Darwis E. Diagnosis penyakit kusta. Dalam: S. Emmy, Daili S, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H. ed. Kusta, edisi ke-2, Jakarta : BP FKUI, 2003; 12-32
9. Izumi S., Fujiwara T., Ikeda M. Novel Gelatin Particle Agglutination Test for Serodiagnosis of Leprosy in the field. J Clin Microbiol, 1990:525-29
10. Christiana L, Lepra subklinis dengan pemeriksaan MLPA dan faktor-faktor yang mempengaruhi. Laporan Penelitian. Semarang. Bagian/SMF Ilmu

Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RS dr.Kariadi, 2004

11. Agusni I. Perkembangan terbaru imunopathogenesis penyakit kusta. MDVI 1998;25: S32-8
12. Ikawati M, Djuanda A, Hamzah M. Mycobacterium Leprae Particle Agglutination. MDVI 1997;24:96-102
13. Amiruddin MD. Penyakit kusta di Indonesia : Masalah dan Penanggulangannya. Dalam : MDVI vol 25, No.4. Oktober 1998 : 182-7
14. Harboe M. The Overview of host-parasite relations. Dalam : Hasting RC, ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 87-112
15. Brennan PS. Lipid and carbohydrate antigen of *M. leprae*. Leprosy Review, 1986(57): 39-51
16. Sato S., Imi M. Significant of antibody studies in leprosy and experimental - modele of disease. Int.J.Lepr.1982 : 50-3 : 342-50.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Antibodies and antigens. Cellular and Molecular Immunology. Edisi ke-4. Philadelphia : WB Saunders Co.2000 : 41-62
18. Baratawidjaja KG. Antigen dan antibodi. Immunologi Dasar. Edisi ke-4. Jakarta : BP FKUL.2000 : 22-33
19. Rees RJW, Young DB; The microbiology of leprosy. Dalam: Hasting RC, Opromolla DVA ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg: Churchill livingstone, 1994: 49-86
20. Buchanan T.M. Serology in Leprosy. Dalam: Hasting RC, ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 168-78
21. World Health Organization, XIII International Leprosy Congress, Report of the workshop commitees, Int J Leprosy 1989(57):275-7
22. Bryceson ADM. Leprosy. Edisi ke-3. Churchill Livingstone: English language Book Society, 1990:1-10
23. Sang Nae Cho dkk. Detection of phenolic glycolipid I of *M. leprae* in sera from leprosy patients before and after start of Multidrug Therapy. J.Diagn.Lab.Immunol Jan 2001(8),no.1 : 138-42

24. Goodman JW. Immunogenicity & antigenic specificity. Dalam Stites DP, Terr AI eds. Basic Human Immunology. Edisi I Prentice-Hall International Inc.1991
25. Baratawidjaja KG. Sistem imun. Imunologi Dasar. Edisi ke-4. Jakarta : BP FKUI.2000 : 3 – 21
26. Baratawidjaja KG. Antigen dan antibodi. Imunologi Dasar. Edisi ke-4. Jakarta : BP FKUI.2000 : 22 - 33
27. Soebono H. Validitas tes serologi ELISA dan inhibisi ELISA. Dalam diagnosis lepra di Indonesia. Konas VII Perdoski. Bukit Tinggi. November.1992 : 1087-101
28. Moschella SL, Cropley TG. Diseases of the mononuclear phagocytic system. Dalam : Moschella SL, Hurley HJ eds. Dermatology. Edisi ke-3. Philadelphia : WB Saunders Co. 1992 : 1100-12
29. Modlin RL, Rea TH. Immunopathology of Leprosy. Dalam: Hasting RC, Opromolla DVA eds. Leprosy, edisi ke-2. Edinburg: Churchill livingstone, 1994: 225-34
30. J.Tomimori-Yamashita, P.Cruaud, O.Ratta, PH Lagrange. Antibody-based Enzyme-linked immunosorbent assay for determination of anti-PGL 1 spesific circulating immune complex in leprosy patient.: The British Leprosy Relief Association. Lepr Rev .1999 (70) : 261-71
31. Agusni I, Menaldi SL. Beberapa prosedur diagnostik baru pada penyakit kusta. Dalam: S.Emmy, Daili S, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H. ed. Kusta, edisi ke-2, Jakarta : BP FKUI, 2003; 59-65
32. Crowther JR. The Elisa guide book. New Jersey : Humana Press Inc.2001 : 45-82
33. Baratawidjaja KG. Imunologi infeksi. Imunologi Dasar. Edisi ke-4. Jakarta : BP FKUI.2000 : 139-60
34. Noorden SK. Epidemiology of Leprosy. Dalam : Hasting RC, Opromolla DVA ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 29-45
35. Epidemiology and control. Report of the International Leprosy Association Technical Forum 25-28 February 2002. Paris, France. Lepr Rev. 2002(73) : S45-52
36. Naafs B. Factor influencing the development of Leprosy: an overview. Int J Lepr 2001;69(1):26-31

37. Izumi S. Subclinical infection by *Mycobacterium leprae*. Int J Lepr.1999, 67(4)(Suppl) : S67-71.
38. Meima A, Irgens LM. Disappearance of leprosy from Norway, an explanation of critical factor using an epidemiological modeling approach. Int J Epid 2002;31;991-1000
39. Kumar A, Girdhar A, Yadav VS, Girdhar K. Some epidemiological observation on leprosy in India. Int J Lepr.2001;69(3) : 235-40
40. de Vries RRP, Ottenhoff THM. Immunogenetics of leprosy. Dalam : Hasting RC, Opromolla DVA ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 113-21
41. Douglas JT dkk. The effect of chemotherapy on antibody levels in lepromatous patients. Lepr Rev.1988(59) : 127-35
42. Stearns AT. Leprosy : a problem solved by 2000? Lepr Rev. 2002(73) : 215-224
43. Soebono H, Suhariyanto B. Pengobatan penyakit kusta. Dalam: S.Emmy, Daili S, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H. ed. Kusta, edisi ke-2, Jakarta : BP FKUI, 2003; 66-74
44. Jacobson RR. Treatment of leprosy. Dalam : Hasting RC, Opromolla DVA ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 317-49
45. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology : overview and update. J Am Acad Dermatol. September 2001;45(3) : 420-34
46. Yawalkar SJ. Treatment. Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. Edisi ke-7. Switzerland , 2002 : 59-71
47. Chan GP dkk. Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. J Antimicrob Agents Chemother. Mar 1994;38(3) : 515-517
48. Naafs B. Therapie van lepra. Infectieziekten Bulletin. 1998;9(8) : 1-5
49. Krahenbuhl JL. MDT drugs used in treating leprosy patients: available at (on line) URL:<http://www.webspawner.com/users/SkilliBS>
50. Hubaya K. Pengenalan penyakit lepra secara dini dan pengobatannya. Pertemuan Konsultasi Program P2 Kusta-TB Kepala Puskesmas sekota Semarang. Semarang, RSUD Tugurejo, Juni 2002

51. Memori Rumah Sakit Daerah Tugurejo. Diterbitkan dalam rangka ulang tahun ke 3 Rumah Sakit Tugurejo tahun 2003
52. Bagian Kepegawaian RS Tugurejo. Data kepegawaian RS Tugurejo Semarang per 1 January 2004
53. Yuliartha IGP, Hubungan antara tipe lepra dan lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah. Semarang. Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RS dr.Kariadi, 2004
54. Cartel JL. Assesment of Anti-PGL1 Ig M Levels Using an ELISA for Detection of *M. leprae* Infection in Populations of South Pacific Islands. Int J Lepr 1990; 58(3):512-17
55. Agusni I. Kusta stadium subklinis dan kedudukannya dalam epidemiologi penyakit kusta. Majalah Kedokteran Indonesia. 2001 : 51(1) :22-5
56. Meima A, Gupte MD, Oortmarssen GJV, Habbema JDF. Simple: A Simulation Model for Leprosy Transmission and control. Int J.Lep, 1999; Sept.67(3): 215-230
57. Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical leprosy. Dalam : Hasting RC, Opromolla DVA ed. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 237-87