

616.938  
yul  
h a

**HUBUNGAN ANTARA TIPE LEPRA DAN  
LAMA KONTAK DENGAN TERJADINYA  
LEPRA SUBKLINIS PADA  
NARAKONTAK SERUMAH**

**I GUSTI PUTU YULIARTHA**

**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**

**2004**

**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. S. Indrayanti, SpKK (K)**

NIP. 140 072 402

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  
FK UNDIP / RS dr Kariadi Semarang



**Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK (K)**

NIP. 130 354 880

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.	689.174.1PR.14
Tgl.	29.10.10

## 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 :

### **Hubungan antara Tipe Lepra dan Lama Kontak dengan Terjadinya Infeksi Lepra Subklinis pada Narakontak Serumah**

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

Kepada **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**, saya ucapkan terimakasih atas ijin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan setinggi-tingginya serta terimakasih yang tidak terhingga kepada yang terhormat :

1. **Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK (K)**, Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
2. **Dr. Moch Affandi, Sp.KK (K)**, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dan sebagai Ketua Bagian / SMF periode sebelumnya, yang telah memberi saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis agar menjadi orang yang sukses.
3. **Dr. Paulus Yogyartono, Sp.KK (K)**, PJS Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas

Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing, mendorong, memberi nasehat dan berbagi pengalaman hidup yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

4. **Prof. Dr. Hartadi, Sp.KK (K)**, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
5. **Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK (K)**, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, pengalaman dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
6. **Dr. Sutjiningrum Indrayanti, Sp.KK (K)**, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis., serta ucapan terimakasih yang tidak terhingga atas kesediannya menjadi pembimbing utama karya ilmiah akhir ini yang yang telah banyak memberikan masukan, koreksi, pengarahan serta petunjuk hingga selesainya karya ilmiah ini.
7. **Dr. R Sri Djoko Susanto, SpKK (K)**, Ketua subbagian Kusta Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis., serta ucapan terimakasih yang tidak terhingga atas kesediannya menjadi pembimbing karya ilmiah akhir ini yang yang telah banyak memberikan masukan, koreksi, pengarahan serta petunjuk hingga selesainya karya ilmiah ini.
8. **Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK (K)**, Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah

membimbing, mendorong, dan memberi pengarahan selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

9. **Dr. S. Buditjahjono, Sp.KK (K), Dr Prawito SpKK (K), Dr. Subakir, SpKK (K), Sp.MK, Dr. Soejoto, Sp.KK (K), Dr. Prasetyowati Subchan, Sp.KK (K), Dr TM. Sri Redjeki S, Sp.KK (K), Dr. Lewie Suryaatmadja, Sp.KK (K), Dr. med. Kun Jayanata, Sp.KK (K), Dr. Dhiana Ernawati, SpKK (K), Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK, dan Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK** yang telah banyak membantu, membimbing, mendorong, memberi petunjuk dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
10. **Dr. Khunadi Hubaya, Sp.KK**, yang telah bersedia menjadi konsultan dan membantu dalam penelitian, serta dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
11. **Prof. DR. dr. Indropo Agusni, SpKK (K)**, Guru besar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dari FK Unair yang bersedia menjadi konsultan dan membantu dalam penelitian, serta dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
12. **Prof. dr. Shinzo Izumi**, JICA Silver Expert, peneliti ahli di leprosy Tropical Disease Centre yang memberikan ijin, dukungan moril dan material untuk melakukan penelitian ini di laboratorium leprosy Tropical Diseases Centre.
13. **Dinar, Iswahyudi dan Ratna**, petugas di laboratorium leprosy Tropical Disease Centre yang banyak membantu dalam pelaksanaan pemeriksaan sampel penelitian ini.
14. **Drs. Zen Rafludin, M.Kes, SKM**, sebagai konsultan metodologi yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
15. **Seluruh teman sejawat peserta Program Dokter Spesialis I serta seluruh Paramedis, karyawan / karyawan di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**, atas segala bantuan yang tulus dan kerjasama yang telah dibina dengan baik selama ini.

16. **Seluruh sampel penelitian yang telah meluangkan waktu serta kerjasama yang baik selama penelitian berlangsung.**
17. **Istri saya tercinta A.A Ayu Tini Mahayuni, beserta ketiga anak saya tercinta A.A Ngr. Putu Maha Pramona, A.A Bagus Maha Wikantha dan A.A Ngr. Ketut Pradnyana Iswara atas segala kasih, doa, pengorbanan, kesabaran, dukungan, semangat, bantuan, serta pengertian yang luar biasa selama ini.**
18. **Orang tua saya tercinta I Gusti Putu Okamona (alm) dan Made Alit Suryati Okamona, mertua, adik tercinta yang telah banyak membantu, memberi dukungan, semangat dan doa restu selama ini.**

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang selalu melimpahkan berkat dan rahmatNya atas keikhlasan serta budi baik semua pihak yang telah banyak membantu dan memperkenankan saya menyelesaikan Program Pendidikan 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 serta saran yang membangun akan senantiasa saya terima dengan hati terbuka.

Semarang, Agustus 2004

**Dr. I Gusti Putu Yuliartha**

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Prakata.....	iii
Daftar Isi.....	vii
Intisari.....	ix
Summary.....	x
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang Masalah .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	3
I.3 Tujuan Penelitian .....	3
I.4 Manfaat Penelitian .....	3
BAB II. Tinjauan Pustaka.....	4
II.1 Tinjauan Umum Aspek Klinis Penyakit Kusta.....	4
II.2 Imunopatogenesis Penyakit Lepra .....	5
II.3 Penularan Penyakit .....	10
II.4 Patogenesis dan Perjalanan Klinis .....	10
II.5 Diagnosis dan Gambaran Klinis .....	12
II.6 Lepra Subklinis .....	13
BAB III. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep .....	19
III.1 Kerangka Teori .....	19
III.2 Kerangka Konsep .....	19
BAB IV. Hipotesis Penelitian .....	20
BAB V. Metodologi Penelitian .....	21
V.1 Desain Penelitian .....	21
V.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	21
V.3 Sampel Penelitian .....	21
V.4 Alur Penelitian .....	23
V.5 Cara Kerja .....	23
V.6 Data yang dikumpulkan .....	23
V.7 Cara Pengumpulan Data .....	24

V.8 Analisis Data .....	24
V.9 Definisi operasional .....	24
BAB VI. Hasil Penelitian dan Pembahasan .....	25
BAB VII. Kesimpulan dan Saran .....	32
Kepustakaan .....	33
Lampiran :	
1. Surat pernyataan (Informed Consent)	
2. Kuesener penderita	
3. Status sampel penelitian	
4. Hasil statistik	
5. Deskripsi Biolise X-Read	



## INTISARI

Penyakit kusta / lepra masih merupakan problem kesehatan di Indonesia, karena dapat menyebabkan kecacatan, morbiditas dan stigma sosial penyakit kusta. Data kusta di kota Semarang menunjukkan masih ditemukan penderita kusta baru yang diperkirakan berasal dari orang-orang yang berada dalam fase subklinis.

Lepra subklinis adalah keadaan dimana kuman telah masuk ke dalam tubuh namun individu tersebut tidak menunjukkan gejala klinis penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologis adalah positif, menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *Mycobacterium leprae* dalam titer yang cukup tinggi. Pemeriksaan serologis diperlukan untuk mendiagnosis lepra subklinis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tipe lepra dan lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah.

Pemeriksaan serologi ELISA (Enzym Linked Immuno-sorbent Assay) yang dilakukan pada narakontak serumah penderita lepra di Semarang, didapatkan 150 sampel dari 34 penderita lepra tipe MB dan PB dengan lama kontak yang dikelompokkan menjadi kurang dari 1 tahun, 1 sampai 3 tahun dan lebih dari 3 tahun. Hasilnya ditemukan 50 sampel (33,3%) positif lepra subklinis.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan yang bermakna antara tipe lepra dan lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis.

## SUMMARY

Leprosy is still a public health problem in Indonesia, because it can cause disabilities, morbidity and social stigmata of leprosy disease. Leprosy elimination program in Indonesia still faces unresolved problem i.e subclinical leprosy.

Subclinical leprosy is a condition where the bacilly enters the human body but don't trigger any clinical sign of leprosy, but the serologic test is positive, showing spesific antibody to *Mycobacterium leprae* in quite high titer. Serologic was used to diagnosed *Mycobacterium leprae* infection before the clinical sign develops.

The aim of this study is to find the correlation between the leprosy type and contact duration with the development of subclinical leprosy in the household contact.

The ELISA serologic test to household contact of leprosy patien was held in Semarang. One hundred and fifty samples was taken from household contact of 34 leprosy patiens MB and PB types. The duration of contact was classified as less than 1 year, 1 – 3 years, more than 3 years. Fifty samples (33,3%) were positive.

The conclusion from the study revealed that there is no correlation between the leprosy type and contact duration with the development of subclinical leprosy.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I. 1. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyakit lepra masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia karena menyebabkan kecacatan, morbiditas dan stigma sosial penyakit lepra.<sup>1</sup>

Pertama kali penjelasan tentang lepra berasal dari India sekitar 600 tahun sebelum Masehi, kemudian menyebar ke Timur Jauh sekitar 400 tahun sebelum Masehi. Pada abad ke-4, penyakit ini menyebar ke Eropa dan mencapai puncaknya pada abad ke-13. Pada saat ini, di Eropa sudah hampir tidak dijumpai lagi. Armauer Hansen menemukan *M. leprae* di Norwegia pada tahun 1873, merupakan basil pertama yang dihubungkan dengan penyakit pada manusia. Reservoir penyakit lepra selain penderita lepra, dijumpai pada 3 spesies binatang yaitu armadilo, simpanse dan kera Mangabei.<sup>2</sup>

Dilaporkan prevalensi lepra di seluruh dunia adalah 5,5 juta kasus, terutama mengenai orang yang tinggal di daerah tropis dan subtropis. Delapan puluh persen kasus dijumpai di 5 negara yaitu India, Myanmar, Indonesia, Brasil dan Nigeria. Tingginya jumlah penderita lepra juga menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Menurut WHO, Indonesia merupakan negara endemik lepra tertinggi ketiga, terutama di Maluku. Prevalensi pada akhir tahun 1998 tercatat 1,4 per 10.000 penduduk.<sup>2,3</sup> Dalam Pembentukan dan Penyusunan Rencana Kerja Aliansi Nasional Eliminasi Kusta 2003 di Makassar, dibuat tujuan strategis yaitu mencapai eliminasi kusta tahun 2003 di semua propinsi yang endemis kusta (*prevalence rate*  $\geq$  1/10.000 penduduk) dan eliminasi kusta tahun 2005 di semua Kabupaten/Kota di Indonesia.<sup>4</sup> Dari data kusta di kota Semarang, setiap tahun masih ditemukan penderita kusta baru yang diperkirakan berasal dari suatu sumber infeksi yang tidak pernah habis. Sumber ini adalah orang-orang yang sudah terinfeksi oleh *Mycobacterium leprae* atau yang disebut dalam fase subklinis dan sedang dalam proses menuju satu bentuk klinis kusta.<sup>5,6</sup> Menurut WHO, dikutip dari Ikawati, yang dimaksud dengan infeksi subklinis adalah keadaan seseorang yang mempunyai antibodi spesifik terhadap *M. leprae*

tetapi belum menunjukkan gejala klinis. Infeksi subklinis menjadi penting artinya karena prevalensinya jauh lebih besar dibandingkan dengan kusta klinis. Baohong (1984) melaporkan bahwa infeksi subklinis adalah 200 kali lebih besar dibandingkan dengan prevalensi kusta di daerah yang sama. Hal ini menunjukkan adanya fenomena gunung es yang berarti bahwa kusta yang terdiagnosis hanya sebagian kecil dari seluruh masalah kusta yang sebenarnya.

Dalam hal penyakit lepra, telah lama para pakar mencurigai adanya lepra subklinis. Selanjutnya, semakin banyak laporan ditemukannya kasus seropositif pada narakontak kusta, karena perkembangan metode serologik untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik *M. leprae*. Pada lepra subklinis (LS) ditemukan antibodi terhadap salah satu epitop spesifik *M. leprae* yaitu anti PGL-I (*Phenolic Glycolipid-I*). Dengan demikian pada LS telah terjadi proses *adaptive immunity* yaitu tubuh telah bereaksi terhadap *M. leprae* yang masuk dengan menghasilkan antibodi terhadap epitop spesifik dari kuman tersebut. Dengan teknik *Enzyme Linked Immuno-sorbent Assay* (ELISA) telah diketahui bahwa antibodi terhadap PGL-I yang spesifik untuk *M. leprae* terutama dari kelas imunoglobulin (Ig) M dan sebagian lagi pada kelas Ig G. Adanya antibodi ini telah diakui sebagai petanda (*marker*) adanya infeksi *M. leprae*.<sup>8,9</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Izumi, dikutip dari Indropo, dijumpai antibodi anti-mikobakterial pada lebih dari setengah penduduk yang sehat dan membawa molekul DNA spesifik terhadap *M. leprae*. Oleh karena itu, penderita infeksi subklinis haruslah menjadi perhatian dalam usaha pemberantasan lepra.

Penyakit kusta ditularkan melalui luka pada kulit yang terkontaminasi dan mukosa nasal.<sup>3</sup> Cara penularan tersebut menempatkan narakontak serumah penderita lepra menjadi kelompok yang paling mudah untuk tertular, sehingga perlu dilakukan suatu deteksi dini bagi mereka untuk mengetahui apakah mereka sudah tertular dan untuk menentukan tindakan selanjutnya.

Sampel yang dipakai dalam penelitian ini adalah narakontak serumah dengan penderita lepra di Semarang dan diperkirakan banyak diantara mereka mempunyai risiko tinggi untuk tertular lepra.

## **I. 2. RUMUSAN MASALAH**

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

Berapa banyak angka kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah ?

## **I. 3. TUJUAN PENELITIAN**

### **I. 3. 1. Tujuan Umum**

Mengetahui angka kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah.

### **I. 3. 2. Tujuan Khusus**

1. Apakah ada hubungan tipe lepra dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah ?
2. Apakah ada hubungan lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah ?

## **I. 4. MANFAAT PENELITIAN**

Penelitian ini bermanfaat untuk mendeteksi adanya lepra subklinis guna pencegahan dan penatalaksanaan lebih lanjut.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II. 1. TINJAUAN UMUM ASPEK KLINIS PENYAKIT KUSTA

#### II. 1. 1. Definisi

Lepra (penyakit kusta, Morbus Hansen) adalah suatu penyakit infeksi kronis pada manusia yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), yang secara primer menyerang saraf perifer dan sekunder menyerang kulit dan mukosa saluran nafas bagian atas, mata, otot, tulang dan testis.<sup>9,11,12</sup>

#### II. 1. 2. Etiologi

Penyebab penyakit lepra adalah kuman *Mycobacterium leprae* yang secara taksonomi termasuk Ordo *Actinomycetales*, Famili *Mycobacteriaceae*, Genus *Mycobacterium*. Kuman ini berbentuk batang lurus atau melengkung, gram positif, membiak dengan pembelahan binari, panjang 1 – 8  $\mu\text{m}$  dan diameter 0,3  $\mu\text{m}$ . Dengan pewarnaan Ziehl Neelsen termasuk golongan Basil Tahan Asam (BTA), merupakan parasit obligat intraseluler terutama di dalam makrofag, dijumpai dalam formasi kelompok (*clumps*) atau membentuk bulatan (*globi*), yang seringkali sangat besar mengandung ratusan kuman. Dalam kelompok yang kecil, organisme tersusun paralel menyerupai buntalan cerutu (*bundles of cigars*). Kuman yang hidup akan tampak utuh (*solid*), kemudian dengan pengobatan antikusta bentuk kuman berubah menjadi terpecah (*segmented / fragmented*) dan akhirnya menjadi seperti butiran (*granuler*).<sup>8,10,13</sup>

Hingga saat ini *M. leprae* merupakan salah satu jenis mikobakteria yang belum berhasil dibiakkan dengan media buatan. Pemiakan yang biasa dilakukan saat ini adalah secara *in vivo* yaitu dengan menginokulasi kuman *M. leprae* pada telapak kaki mencit ataupun jaringan tubuh armadilo serta sejenis kera Mangabei. Inokulasi pada telapak kaki mencit menunjukkan bahwa waktu pembelahan kuman lepra antara 12 – 14 hari. Sifat multiplikasi ini lebih lambat daripada *Mycobacterium tuberculosis* yang hanya memerlukan waktu 20 jam.<sup>14</sup> Hal inilah yang menyebabkan masa inkubasi dan perjalanan penyakit lepra berlangsung lama (5 – 7 tahun) dan menyebabkan semua manifestasi klinisnya menjadi

kronis. Di luar tubuh manusia, kuman ini dapat hidup sampai kira-kira 2 hari, tetapi pada lingkungan yang lembab ia dapat hidup sampai 9 hari. Kuman lepra hidup pada temperatur optimum sekitar 30°C, oleh karena itu kuman ini mempunyai predileksi pada daerah-daerah dingin pada tubuh misalnya saluran pernafasan, testis, ruang anterior mata, kulit terutama cuping telinga dan jari-jari.<sup>15</sup>

## II. 2. IMUNOPATOGENESIS PENYAKIT LEpra

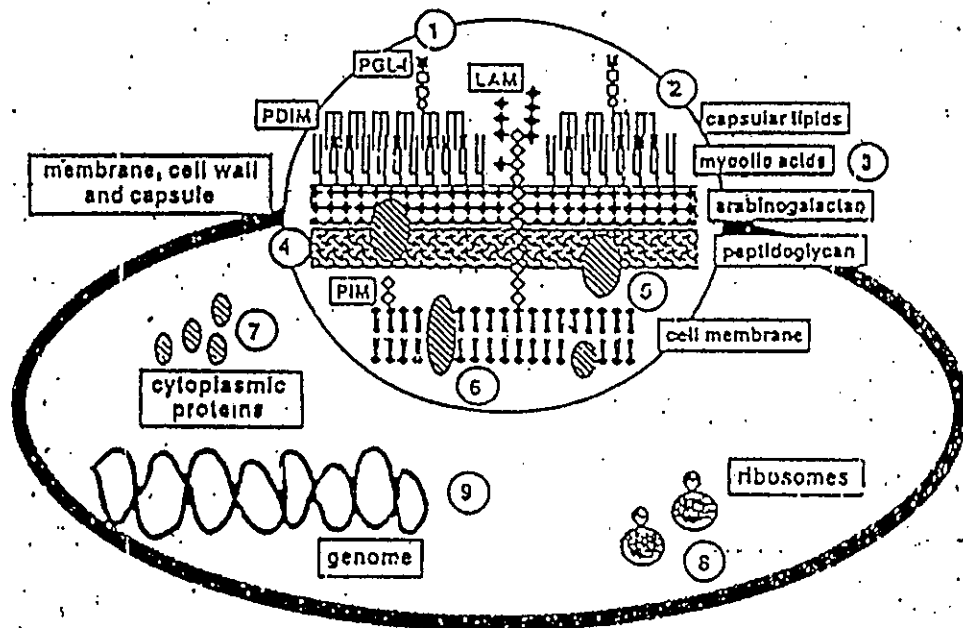
### II. 2. 1. Sifat antigenitas *M. leprae*

*M. leprae* dapat bertahan terhadap fagositosis oleh karena mempunyai dinding sel yang sangat kuat dan resisten terhadap aksi lisosim. Pada pemeriksaan ultrastruktur dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa dinding kapsel dari kuman ini diselubungi oleh zat yang transparan dan dibawahnya terdapat pita-pita dan lembaran tipis. Dengan proses biokimia terbukti bahwa lapisan tersebut mengandung glikolipid yang dikenal sebagai *Phenolic Glycolipid* (PGL) yang hanya ditemukan pada *M. leprae* saja dan merupakan antigen spesifik. Dijumpai PGL-I, PGL-II, dan PGL-III, 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 dianggap bagian yang imunodominan.<sup>8,15</sup>

Respon imun humoral spesifik dapat ditimbulkan oleh antigen PGL-I sehingga dapat dipakai dalam pemeriksaan sero-diagnostik penyakit kusta, tetapi tidak dapat merangsang respon imun seluler sehingga tidak menimbulkan kekebalan. Dua jenis antigen lain dari golongan karbohidrat juga telah ditemukan yaitu *Lipo-arabinomannan* (LAM) dan *Peptidoglycan*, namun keduanya tidak spesifik untuk *M. leprae*.<sup>8</sup>

Komponen protein *M. leprae* terdiri lebih dari 50 jenis protein dengan berat molekul mulai dari 10 sampai 100 kiloDalton (kD). Sebanyak 5 protein telah dikenal oleh antibodi monoklonal dan tampaknya merupakan antigen-antigen protein yang penting pada imunitas humoral terhadap *M. leprae* yaitu 12 kD, 18 kD, 28 kD, 36 kD, dan 65 kD. Protein 36 kD dianggap merupakan

protein pertama yang spesifik dari *M. leprae* yang dapat memacu baik respon imunitas humoral maupun seluler. Beberapa diantara antigen tersebut adalah spesifik untuk *M. leprae* dan diduga sebagai penyebab timbulnya hipersensitifitas tipe lambat. Antibodi monoklonal terhadap protein 36 kD ini telah dapat dibuat untuk kepentingan serodiagnosis lepra.<sup>8,16,17</sup>



Skema yang menunjukkan struktur *M. leprae*. Aspek utama dari struktur *M. leprae* ditunjukkan dengan potongan melintang dinding sel dan membran. Lipid kapsel tampak berinteraksi dengan dinding sel asam mikolat membentuk struktur membran luar yang dijelaskan oleh Minnikin (1982) dan Gaylord & Brennan (1987).

Struktur karakteristik *M. leprae* dijelaskan dibawah ini :

1. Kapsel *phenolic glycolipid* (PGL-I) memiliki pola unik residu gula.
2. *Phthiocerol dimycocerasate* (PDIM) *M. leprae* dengan rantai panjang yang berbeda dengan *M. tuberculosis*.
3. Bentuk asam mikolat dinding sel *M. leprae* berbeda dengan mikobakteria lainnya.
4. L-alanin digantikan oleh glisin pada peptidoglikan *M. leprae*.
- 5,6,7. Beberapa protein yang berbeda telah diidentifikasi pada dinding sel, membran dan sitoplasma *M. leprae*.
8. Molekul RNA 16 S *M. leprae* mengandung rangkaian yang spesifik.
9. Genom *M. leprae* mengandung G-C yang rendah dibanding mikobakteria lainnya. Beberapa rangkaian DNA spesifik terhadap *M. leprae* telah diketahui, termasuk elemen repetitif.

(diambil dari kepustakaan 14)



## II. 2. Respon imun pada penyakit kusta

Untuk menghadapi rangsangan dari luar tubuh, dikenal ada 2 tingkatan sistim kekebalan tubuh yaitu *innate immunity* (kekebalan alamiah) dan *adaptive / acquired immunity* (kekebalan yang didapat). Pada *innate immunity* termasuk sistim pertahanan fisik pada kulit dan mukosa, bermacam enzim, interferon alfa dan beta, sel makrofag, eosinofil dan sel NK. Semua ini bekerja dalam menghadapi benda asing atau organisme yang masuk secara non-spesifik. Sebaliknya pada *adaptive immunity*, yang melibatkan sel penyaji antigen (SPA), limfosit T dan B serta beberapa jenis antibodi dan limfokin, proses berjalan spesifik.

Para pakar menganggap bahwa penyakit kusta adalah penyakit dengan defek imunologis yang ditimbulkan oleh *M. leprae*. Defek ini bersifat spesifik, hal ini menunjukkan bahwa gangguan yang terjadi adalah pada tingkat *adaptive immunity*. Dengan demikian gangguan dapat terjadi pada SPA, limfosit B atau T, atau pada proses pembentukan limfokin atau antibodi.<sup>10</sup>

### a. *Innate immunity* pada penyakit kusta

Kuman *M. leprae* yang masuk ke dalam tubuh dan berhasil melewati sistim pertahanan lapis pertama akan difagosit, kemudian ikut bersama monosit dalam aliran darah. Selama di dalam monosit, kuman tersebut tidak terbunuh dan bahkan mampu berkembang biak. Keadaan ini disebut *Trojan horse phenomene*, yaitu kuman ikut menumpang dan berkembang dalam salah satu sel tubuh tanpa dideteksi oleh sistem imunitas yang ada. Suatu saat monosit tersebut akan mati dan pecah, kuman menyebar dan akan mencapai sel Schwann di perineurium saraf tepi yang merupakan predileksi untuk hidupnya *M. leprae*. Sel ini adalah non *profesional phagocyte* serta tidak mengekspresikan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II di permukaannya, kecuali bila sudah diaktifkan oleh Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ). Dengan tidak adanya MHC kelas II ini maka sel Schwann yang terinfeksi tidak dapat berkomunikasi dengan sel limfosit T, sehingga kuman didalam sel Schwann tidak terdeteksi oleh sistem imun. Karena *M. leprae* sendiri tahan terhadap lisosim, maka kuman tersebut dapat berkembang biak di dalam sel Schwann. Selanjutnya bila sel Schwann tersebut

mati, *M. leprae* akan keluar ketika sel pecah dan ditangkap kembali oleh sel fagosit lainnya, termasuk juga sel Schwann. Respon imun seluler akan bekerja bila kuman ditangkap oleh sel fagosit yang profesional, khususnya sel makrofag. Setelah melewati fase pencernaan dan penyajian oleh molekul MHC kelas II, sel limfosit Th/CD4 akan mengenali dan mulailah rangkaian proses respon imun selular.<sup>8,10</sup>

#### **b. Adaptive immunity pada penyakit kusta**

Proses imunitas yang spesifik mulai bekerja setelah kuman yang masuk dikenal oleh sistem imun tubuh. Karena sifat *M. leprae* adalah obligat intraselular, maka penghancuran kuman yang efektif harus melalui respon imun selular. Pada individu yang sehat, rangkaian respon imun selular akan segera berlangsung dengan hasil akhir penghancuran *M. leprae* baik penghancuran di dalam makrofag maupun melalui penghancuran sel target oleh sel sitotoksik (Tc). Respon imun selular pada penyakit kusta ditujukan untuk mengeliminasi kuman *M. leprae* yang hidup dan berkembang di dalam sel-sel tubuh.<sup>1,8</sup>

Teori yang klasik tentang respon imun selular penyakit kusta dimulai dengan makrofag yang menangkap dan memproses antigen, lalu terjadi kontak dengan sel limfosit-T yang akan memproduksi IFN- $\gamma$  untuk mengaktifkan makrofag tersebut sebagai penghancuran antigen (*M. leprae*). Makrofag yang telah menangkap dan menyajikan antigen akan mengaktifkan sel limfosit CD4 dan CD8, sehingga mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi beberapa jenis limfosit yang aktif. Terbentuk beberapa jenis sel Tc dari CD4 dan CD8, yang akan menyerang makrofag yang mengandung antigen yang dikenalnya. Selain itu dengan bantuan sitokin dari sel T gamma-delta serta IFN- $\gamma$  dari sel NK, makrofag akan memperkuat proses penghancuran kuman dalam fusi fagosom-ligosom. Terbentuk pula sel limfosit Th1, Th2 dan Th0 dengan masing-masing jenis sitokinnya. Aktivitas Th1 dan Th2 saling berantagonis membentuk keseimbangan antara imunitas selular dan humoral.<sup>10</sup>

Apabila dihubungkan dengan adanya keseimbangan akibat pengaruh interleukin dari Th1 dan Th2, maka Th1 berperan dominan pada tipe tuberkuloid sedangkan Th2 pada tipe lepromatosa. Hal ini terbukti pada penelitian terhadap

limfosit penderita kusta tipe tuberkuloid serta nara-kontak kusta yaitu produksi IFN- $\gamma$  yang tinggi dan IL-4 yang rendah bila dirangsang dengan *M. leprae*.<sup>8,18</sup>

Secara histokimia juga terlihat bahwa limfosit pada kulit tipe tuberkuloid memproduksi cukup banyak IL-2. Pada tipe lepromatosa didapatkan konsentrasi IL-4, IL-5 dan IL-10 yang tinggi dan tidak ditemukan IFN- $\gamma$  maupun IL-2.<sup>10</sup>

Dari penelitian mengenai kusta subklinis di daerah endemik kusta, diketahui bahwa respon imun terhadap kuman *M. leprae* ini merupakan satu spektrum. Pada narakontak dengan titer antibodi rendah, uji kulit leprominnya cukup kuat dengan hasil uji transformasi limfosit yang kuat serta fungsi sel limfosit Th1 yang dominan pada uji *in vitro*. Sebaliknya pada mereka yang titer antibodinya tinggi ternyata uji leprominnya rendah, transformasi limfosit yang lemah serta peranan Th2 yang dominan.<sup>8,10</sup>

Peningkatan immunoglobulin ini biasanya kelas IgG, IgM dan IgA. Sedangkan jenis komplemen yang dilaporkan meningkat adalah C1q, C1r, C3 dan C4. Produksi antibodi yang berlebihan ini diduga akibat lumpuhnya sistem imunitas selular (anergi), sehingga kontrol terhadap sel limfosit B menjadi hilang dan sel B terus memproduksi antibodi. Hal ini yang menyebabkan terjadinya reaksi kusta tipe 2 atau eritema nodosum leprosum (ENL).<sup>8,13,17</sup>

Mekanisme yang mendasari adanya defek imunitas selular pada lepra LL masih belum jelas. Makrofag memainkan peranan penting pada mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi oleh karena kemampuan bakterisidal dan menyajikan antigen kepada limfosit T. Diduga adanya defek fungsional dari makrofag yang bertanggung jawab terhadap timbulnya anergi pada tipe LL. Hipotesis ini ternyata ditentang oleh peneliti lain. Sebaliknya sel T yang terlibat langsung secara sentral dalam imunitas selular dianggap yang paling bertanggung jawab timbulnya defek. Diduga bahwa sel T yang reaktif terhadap *M. leprae* tidak terdapat sama sekali pada penderita LL. Namun Haregoïn dkk. menunjukkan kegagalan produksi IL-2 pada sel lekosit penderita LL, sehingga penambahan IL-2 dapat mengembalikan responsivitas *in vitro* terhadap *M. leprae*. Nathan dkk. memperlihatkan adanya defisiensi sel T penderita LL dalam memproduksi IFN- $\gamma$  sedangkan pada penderita TT normal. Produksi IFN- $\gamma$  ini normal kembali jika penderita LL diberi IL-2. Pendapat lain adalah bahwa defek imunitas pada lepra

LL ditentukan secara genetik. Adanya hubungan antara beberapa alele HLA dengan lepra membuktikan hipotesis ini dimana HLA-DR2 lebih berhubungan dengan lepra TT dan HLA-DQ1 dengan lepra LL.<sup>8,17</sup>

### II. 3. PENULARAN PENYAKIT

Sumber penularan lepra adalah penderita lepra terutama tipe lepromatosa yang belum mendapat pengobatan, tetapi tidak tertutup kemungkinan oleh tipe tuberkuloid. Anggota keluarga yang tinggal serumah dengan penderita ini mempunyai risiko tertular sekitar 4 – 10 x lebih besar dibandingkan mereka yang tidak tinggal serumah. Risiko penularan dari orang tua berpenyakit kusta kepada anak-anaknya lebih besar dibandingkan risiko terhadap pasangan hidupnya. Hingga kini jalur penularan lepra yang sebenarnya masih belum seluruhnya terungkap. Mukosa hidung penderita lepra tipe lepromatosa dianggap sebagai tempat keluarnya kuman dari sumber penularan (*port d'exit*), juga dijumpai banyak basil pada lesi kulit noduler yang memecah.<sup>3</sup> Meskipun penularannya ke dalam tubuh manusia belum diketahui secara pasti, beberapa penelitian menunjukkan bahwa bakteri tersebut seringkali masuk melalui luka pada kulit yang terkontaminasi (inokulasi) dan mukosa nasal. Penularan secara transplasental hingga saat ini belum terbukti, namun imunoglobulin ibu yang menderita lepra bisa ditemukan pada darah anak dan memberikan reaksi serologi positif terhadap *M. leprae*.<sup>10</sup> Beberapa faktor yang mempengaruhi penyebarannya yaitu (1) derajat infeksius pasien yang telah terinfeksi, (2) kemudahan untuk terpengaruh setelah terjadi kontak, (3) kedekatan, frekuensi, dan lamanya kontak dengan penderita. Selain itu kepadatan penduduk, sanitasi yang buruk, dan malnutrisi dapat meningkatkan kerentanan untuk terinfeksi. Namun, akhir-akhir ini berkembang penelitian bahwa ada sumber penularan diluar manusia (lingkungan dan hewan), karena banyaknya kasus yang ditemukan tanpa adanya riwayat kontak dengan penderita kusta.<sup>3,15</sup>

### II. 4. PATOGENESIS DAN PERJALANAN KLINIS

Timbulnya manifestasi klinik lepra sebagai akibat adanya multiplikasi *M. leprae* dan reaksi tubuh terhadap basil. Mekanisme pertahanan tubuh yang

berperanan terutama adalah sistim imunitas seluler (SIS). Bila *M. leprae* masuk ke dalam tubuh yang peka, maka penyakit akan timbul dan tipenya tergantung pada reaksi SIS penderita. Tetapi pada kebanyakan orang yang terinfeksi *M. leprae*, hanya akan mengalami infeksi subklinik tanpa menimbulkan gejala klinik dan dapat sembuh secara spontan.<sup>19</sup>

*M. leprae* merupakan parasit obligat intraseluler yang terutama terdapat pada sel makrofag disekitar pembuluh darah superfisial pada dermis atau sel Schwann di jaringan saraf. Bila *M. leprae* yang masuk ke dalam tubuh, maka tubuh akan mengeluarkan makrofag (berasal dari sel monosit darah, sel mononuklear, histiosit) untuk memfagositnya.<sup>1</sup>

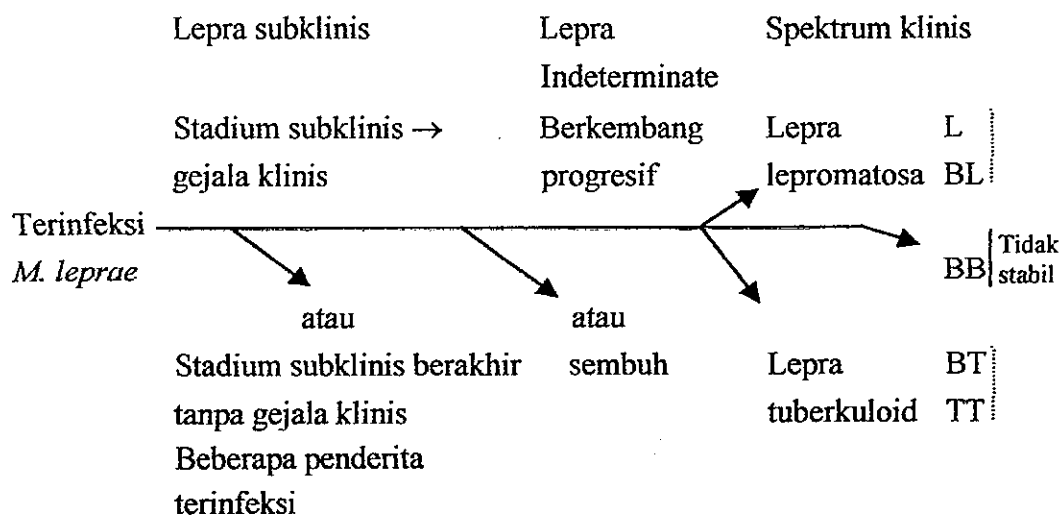
Pada kusta tipe TT kemampuan fungsi sistim imunitas seluler tinggi, sehingga makrofag sanggup menghancurkan kuman. Hanya, setelah semua kuman difagositosis, makrofag akan berubah menjadi sel epiteloid yang tidak bergerak aktif dan kadang bersatu membentuk sel datia Langhans. Bila infeksi ini tidak segera diatasi akan terjadi reaksi berlebihan dan massa epiteloid akan menimbulkan kerusakan saraf dan jaringan sekitarnya. Sedangkan pada kusta tipe LL terjadi kelumpuhan sistim imunitas seluler, maka makrofag tidak mampu menghancurkan kuman sehingga kuman dapat bermultiplikasi dengan bebas, yang kemudian dapat merusak jaringan. Pada keadaan tersebut, sitoplasma sel makrofag mengalami degenerasi lemak, membengkak dan mengandung penuh basil, dikenal sebagai sel buih ('foam cell', 'Virchow-cell').<sup>1,19</sup>

Sel Schwann merupakan sel target untuk pertumbuhan *M. leprae*, disamping itu berfungsi sebagai demielinisasi dan hanya sedikit fungsinya sebagai fagositosis. Jadi, bila terjadi gangguan imunitas tubuh dalam sel Schwann, kuman dapat bermigrasi dan beraktivasi. Akibatnya aktivitas regenerasi saraf berkurang dan terjadi kerusakan saraf yang progresif.<sup>1</sup>

Perjalanan klinik penyakit kusta merupakan suatu proses yang lambat dan berjalan bertahun-tahun, sehingga acapkali penderita tidak menyadari proses penyakit didalam tubuhnya. Setelah melewati masa inkubasi yang cukup lama sekitar (2 – 5 tahun) akan muncul gejala awal penyakit yang bentuknya belum khas berupa bercak dengan sedikit gangguan sensasi pada kulit disertai berkurangnya produksi keringat setempat. Keadaan ini disebut fase

*Indeterminate*, dimana kelainan yang terjadi masih belum dipengaruhi sistim kekebalan tubuh, yang dapat sembuh spontan, menetap atau berkembang menjadi bentuk-bentuk lain dari spektrum lepra.<sup>1,17</sup>

Dalam beberapa tahun setelah kelainan klinik yang pertama ditemukan, biasanya akan muncul gejala klinik yang karakteristik. Kelainan ini bervariasi, bisa pada kulit, saraf tepi maupun organ-organ lainnya. Bentuk kelainan yang terjadi tergantung tipe penyakit kusta dan berkaitan erat dengan status imunologik penderita.<sup>18</sup>



Perkembangan setelah terinfeksi *M. leprae* (diambil dari kepustakaan 19).

## II. 5. DIAGNOSIS DAN GAMBARAN KLINIS

Diagnosis penyakit kusta biasanya ditegakkan dengan ditemukannya gejala klinik yang khas dan ditemukan BTA dari sediaan apus sayatan kulit. Dalam Program Pemberantasan Kusta, WHO menganjurkan 3 kriteria untuk diagnosis kusta :

1. Ditemukannya lesi kulit yang khas disertai gangguan sensasi kulit
2. Penebalan saraf tepi predileksi
3. BTA positif dari sediaan apusan kulit

Diagnosis kusta dapat ditegakkan apabila ditemukan sedikitnya satu dari ketiga kriteria di atas.<sup>20</sup>

Beberapa penyakit bisa menunjukkan gejala klinik yang mirip dengan kusta sehingga perlu dipertimbangkan dalam diagnosis banding antara lain

Pitiriasis versikolor, Pitiriasis alba, Psoriasis vulgaris, Mikosis superfisialis, Tuberkulosis kutis, dan Leukemia kutis.<sup>21</sup>

Penyakit kusta dapat menyerang semua organ tubuh dan menyebabkan bermacam-macam keluhan dan gejala klinik. Bentuk keluhan penderita bervariasi mulai dari keluhan adanya kulit yang tidak berasa (anestesi), rasa semutan (parestesi), nyeri saraf (neuralgia) ataupun oleh karena gangguan akibat kelumpuhan otot intrinsik pada tangan dan kaki. Kelainan kulit bisa berupa bercak yang mati rasa, penebalan kulit (papul atau plak), penonjolan kulit (nodula) maupun ulkus. Pada saraf tepi biasanya timbul penebalan saraf yang bisa disertai peradangan (neuritis). Peradangan saraf yang akut dapat berakibat kelumpuhan dari otot-otot yang disarafinya. Pada tipe lepromatosa, akibat invasi kuman serta peradangan menahun di banyak organ, bisa ditemukan gejala klinik antara lain: madarosis, penebalan cuping telinga, *saddle nose*, *facies leonine*, ginekomasti, orkitis.<sup>10,22</sup>

## II. 6. LEPRO SUBKLINIS

Lepra subklinis adalah keadaan dimana kuman telah masuk ke dalam tubuh namun individu tersebut tidak menunjukkan adanya gejala klinis penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologis adalah positif, menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *M. leprae* dalam titer yang cukup tinggi.<sup>15,23</sup> Menurut Harboe M., lepra subklinis adalah keadaan seseorang yang mempunyai antibodi spesifik terhadap *M. leprae* tetapi belum menunjukkan gejala klinis. Infeksi subklinis mungkin merupakan tahap subklinis menuju penyakit dengan manifestasi klinis atau tahap subklinis yang berakhir tanpa manifestasi klinis.<sup>19</sup>

Dari beberapa penelitian mengenai lepra subklinis di Indonesia, didapatkan jumlah kasus seropositif di daerah endemik lepra cukup besar, sekitar 7 – 36 % dari jumlah penduduk. Dibandingkan dengan prevalensi lepra di Indonesia yang berkisar sekitar 3 per 10.000 (0,03%) jumlah penduduk, jumlah lepra subklinis ini sangat besar. Namun dari jumlah tersebut tidak semua akan berubah menjadi lepra manifes, hanya sebagian kecil saja yang akan berubah menjadi penderita lepra. Jumlah kecil ini hampir mendekati jumlah insiden penderita lepra baru yang ditemukan.<sup>23</sup>

Prevalensi lepra subklinis di beberapa daerah <sup>10</sup>:

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

Didalam klinik, diagnosis lepra dilakukan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan kadang-kadang dengan pemeriksaan histopatologis, namun sering tidak dapat memberikan konklusi pada kasus yang dicurigai lepra. Diperlukan tes diagnostik penunjang yang dapat menambah kekuatan diagnosis. Diantara tes diagnostik ini, tes serologis merupakan tes obyektif yang paling banyak dibicarakan. Selain untuk penunjang diagnostik klinis lepra, tes serologis juga dipergunakan untuk diagnosis infeksi *M. leprae* sebelum timbul manifestasi klinis. Uji laboratorik ini diperlukan untuk menentukan adanya antibodi spesifik terhadap *M. leprae* di dalam darah. Dengan diagnosis yang tepat, apalagi jika dilakukan sebelum timbul manifestasi klinis lepra diharapkan dapat mencegah penularan penyakit sedini mungkin.<sup>23,24</sup>

Terdapat beberapa pemeriksaan 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 kusta :<sup>11,19</sup>

### 1. Lymphocyte transformation test (LTT)

Merupakan uji *in-vitro* yang dipakai untuk mengukur keaktifan sel limfosit T. Limfosit yang dirangsang dengan antigen non-spesifik *phytohaemagglutinin* (PHA) akan mengalami transformasi menjadi sel-sel blas yang besar. Bila hal ini ditemukan berarti respon imunitas seluler baik.<sup>3,19</sup>



## 2. Tes Lepromin

Merupakan uji *in vivo* yang dipakai untuk mengetahui adanya keaktifan limfosit T berupa reaksi hipersensitifitas tipe lambat terhadap antigen *M. leprae*. Uji ini tidak dapat dipakai untuk diagnosis, tetapi hanya digunakan untuk menentukan klasifikasi.

Dilakukan dengan menyuntikkan 0,1 ml reagen lepromin (antigen *M. leprae*) secara intradermal pada lengan bawah bagian fleksor beberapa sentimeter di bawah lipat siku. Penilaian reaksinya dilakukan setelah 48 – 72 jam ( tes Fernandez ) dan setelah 4 minggu ( tes Mitsuda ). Reaksi Fernandez positif menunjukkan adanya hipersensitifitas tipe lambat terhadap *M. leprae*. Reaksi Mitsuda menilai kemampuan menimbulkan respon imunitas seluler terhadap *M. leprae*.<sup>2,11,19</sup>

## 3. Uji FLA-ABS (Fluorescent Labelled Antibody-Absorption)

Uji 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 non spesifik menyebabkan peningkatan spesifisitasnya. Walaupun tes ini mempunyai 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.<sup>10,16</sup>

## 4. Uji MLPA (Mycobacterium leprae Particle Agglutination)

Uji ini berdasarkan reaksi aglutinasi antara antigen sintetik PGL-I yaitu *Natural Trisaccharidephenyl propionate-bovine serum albumin* (NTPBSA) dengan antibodi Ig M terhadap PGL-I dalam serum. Uji ini dapat memeriksa secara kualitatif maupun kuantitatif dan tersedia dalam Kit Serodia Leprae (Fuji Rebio Co. Japan) yang mudah digunakan dilapangan. Keuntungan dari uji MLPA

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 kusta, yaitu sebesar 1 : 32 MLPA.<sup>10</sup>

### 5. Tes PCR (Polymerase Chain Reaction)

PCR merupakan suatu teknik yang dipergunakan untuk menggandakan sejumlah kecil asam nukleat (DNA atau RNA) suatu mikroorganisme sehingga bisa dilihat secara visual. Dengan teknik ini diharapkan dapat terdeteksi kuman lepra dalam jumlah yang sangat kecil. Prinsipnya adalah mensintesis turunan segmen spesifik DNA dengan penuntun oligonukleotida yang akan mengikat dan mengapit segmen DNA secara berlawanan arah.

Tes spesifik PCR untuk *M. leprae* telah dikembangkan dari rangkaian DNA yang diberi kode berasal dari tiga antigen protein yaitu protein 18 kDa, 36 kDa dan 65 kDa. Bahan pemeriksaan dapat berasal dari apusan hidung (*nasal swab*), kerokan kulit (*skin smear*) atau biopsi kulit.<sup>8,25</sup>

### 6. Tes Enzym Linked Immuno-sorbent Assay (ELISA)

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 *phenolic glycolipid* (PGL) atau lipoarabinomanan (LAM), sintetik *Tri* atau *disaccharide* maupun protein 36 kDa.

Disini terjadi reaksi antigen dan antibodi spesifik dari serum penderita yang kemudian diberi label berupa enzim yang terikat dengan antihuman antibodi. Substrat yang tidak berwarna bila ditambahkan kedalam enzim yang terikat ini akan diuraikan sehingga menjadi berwarna dan selanjutnya dapat dibaca dengan spektrofotometer. Dibanding dengan tes FLA-ABS nilai sensitifitas dan spesifisitas tes ini lebih kurang untuk diagnosis lepra tetapi dianggap lebih mudah dan sederhana pemakaiannya. Antigen sintetik PGL-I yang sering dipakai dibuat dengan pengikatan terminal di-trisakarida dengan protein yakni *Bovine serum albumin* (BSA). Dengan antigen PGL-I ini menurut Menzel et al., kecil kemungkinan untuk terjadi reaksi silang dengan mikobakteria lainnya.<sup>24-26</sup>

### Prosedur pengambilan darah:

1. Diambil darah vena dengan *sprit* sekali pakai sebanyak 5cc.
2. Darah dimasukkan ke dalam tabung reaksi perlahan melalui dinding tabung → diberi label → diatur di rak tabung.
3. Tabung reaksi disentrifus 30.000 rpm selama 10 menit → ambil serum dg mikropipet 200 mikron atau *sprit* sekali pakai → masukkan dalam tabung plastik sampel → tambahkan 1 tetes (10 mikron) sodium azide 20% → kocok → diberi label → masukkan boks/rak tube sampel → simpan di *freezer* ( $\leq 4^{\circ}\text{C}$ ).
4. Setelah semua sampel terkumpul masukkan ke *coolbox* untuk dibawa ke Laboratorium Kusta di TDC Surabaya.

### Bahan / alat kerja :

1. Alat suntik sekali pakai (*disposable*)
2. Tabung reaksi steril tertutup
3. Sentrifus
4. Pipet mikro
5. Inkubator
6. Mikroplat
7. Alat pembaca hasil Biolise X-Read.

Prosedur ELISA indirek kuantitatif adalah sebagai berikut <sup>27</sup> :

- Dimasukkan 50  $\mu\text{l}$  *coating buffer* (BSA) dan antigen NT-P-BSA (Natural Trisaccharide-Phenyl propionate-Bovine Serum Albumin) ke dalam mikroplat yang telah dibagi sesuai skema dan diinkubasi selama 1 jam  $37^{\circ}\text{C}$ .
- Mikroplat dicuci 3x dengan *washing buffer* (larutan PBST (Phosphat Buffer Saline Twin)).
- Dimasukkan *blocking buffer* 200  $\mu\text{l}$  ke dalam mikroplat, diinkubasi selama 1 jam  $37^{\circ}\text{C}$ .
- *Blocking buffer* dibuang.
- Dimasukkan 50  $\mu\text{l}$  serum yang telah diencerkan dengan *dilution buffer* (1 : 300) ke dalam mikroplat dan diinkubasikan 1 jam  $37^{\circ}\text{C}$ .

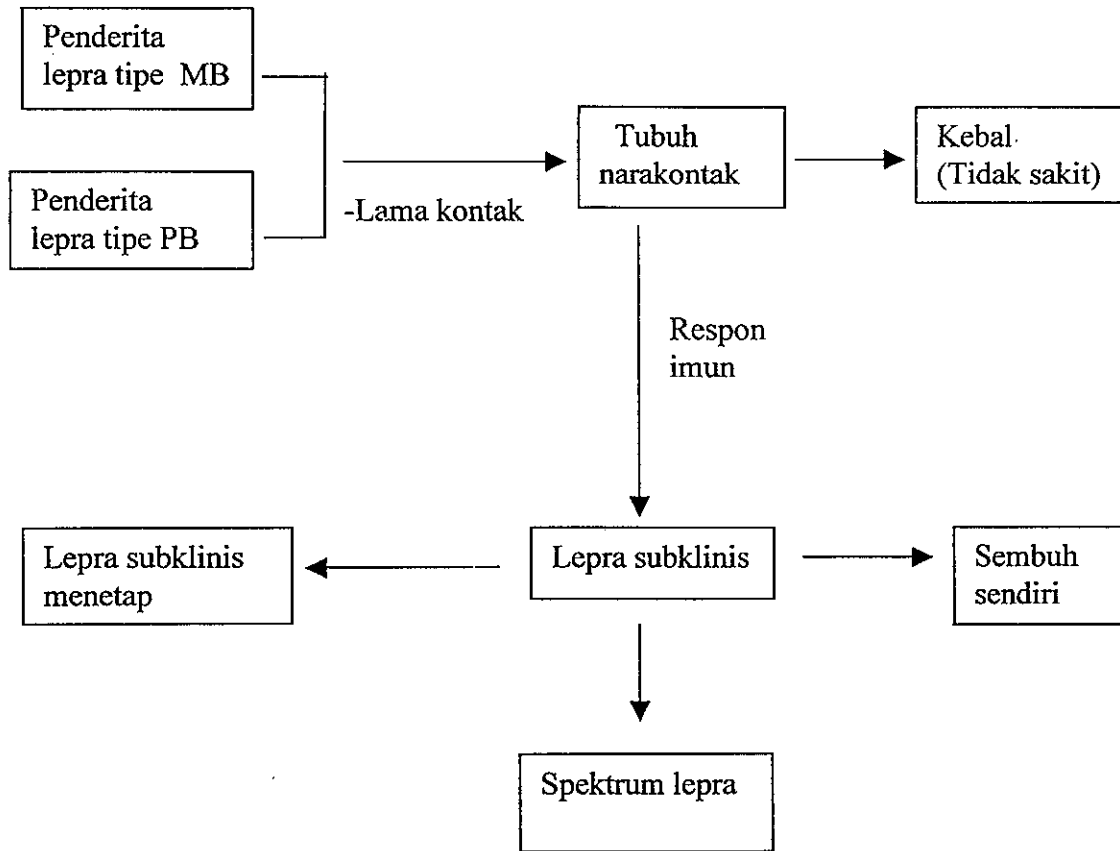
- Cuci mikropelat dengan *washing buffer* sebanyak 3x.
- Dimasukkan 50 µl peroxidase conjugated antihuman Ig M dan Ig G antiserum ke dalam mikropelat, diinkubasi selama 1 jam 37<sup>0</sup>C (Ig M / Ig G diencerkan dengan *dilution buffer* sebanyak 1: 2000).
- Mikropelat dicuci kembali dengan *washing buffer* sebanyak 3x.
- Cairan substrat diberikan sebanyak 100 µl ke dalam mikropelat 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 mikropelat dalam alat pembaca ( Biolise X-Read ).

Lepra subklinis menunjukkan titer antibodi positif dan tinggi (hasil rata-rata pengenceran > 600,00 untuk titer Ig M atau Ig G sebagai *cut off point*).<sup>28</sup>

Tinggi titer antibodi merefleksikan tinggi rangsangan antigen atau dengan kata lain menunjukkan tinggi kandungan basil kusta didalam tubuh.<sup>29</sup> Agusni I (Surabaya, 1997) menyimpulkan bahwa antibodi Ig M terhadap PGL-I dapat digunakan untuk dimulainya suatu tindakan aktif agar lepra subklinis tidak berkembang menjadi lepra manifes.<sup>8</sup> Bila uji ELISA ini dipakai untuk memantau hasil pengobatan penyakit kusta, penurunan antibodi spesifik bisa terlihat jelas dengan memeriksa serum penderita secara berkala setiap 3 bulan sekali. Kenaikan titer antibodi anti PGL-I akan terlihat pada kasus kekambuhan, sedangkan titer yang tinggi pada orang yang tampaknya sehat perlu diwaspadai adanya lepra subklinis.<sup>30</sup>

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP**

**III. 1. KERANGKA TEORI**



**III. 2. KERANGKA KONSEP**



**BAB IV**  
**HIPOTESIS PENELITIAN**

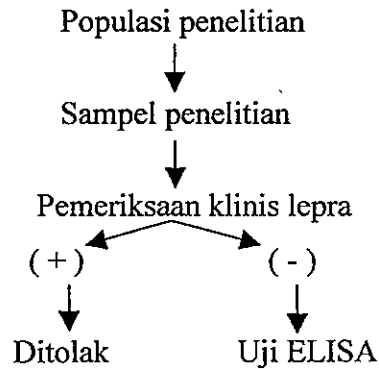
1. Ada hubungan antara tipe lepra dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah.
2. Ada hubungan antara lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah.

## BAB V METODOLOGI PENELITIAN

### V. 1. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain belah lintang (*cross sectional*).

Berikut digambarkan skema desain penelitian ini :



### V. 2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan dengan mendatangi rumah penderita di Semarang

Tempat penelitian ini dipilih dengan alasan :

- a. Dana dan tenaga terbatas
- b. Sampel penelitian telah terkumpul dan jumlah memenuhi syarat
- c. Mudah dikerjakan dan hasilnya dapat dianalisis.

Penelitian dilaksanakan pada bulan bulan Juni 2004 – Juli 2004.

### V. 3. Sampel penelitian

Populasi dan sampel penelitian adalah narakontak serumah penderita lepra di Semarang. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus *minimal sample size* sebagai berikut :

$$n = \frac{Z^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{d^2 (N - 1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Keterangan :

n : Besar sampel minimal

N : Jumlah penderita kusta yang berobat ke Puskesmas dari tahun 2000 – 2003

Z : Standar normal untuk CI 95% = 1,96

d : Tingkat kesalahan yang dapat ditolerir = 0,1

p : Proporsi target populasi yang memberi ukuran sampel maksimal adalah 50% atau 0,5

q : Proporsi tanpa atribut p - 1 = 0,5

Dari rumus perhitungan diatas maka :

$$\begin{aligned}n &= \frac{(1,96)^2 \times 45 \times 0,5 \times 0,5}{(0,1)^2 \times (45-1) + (1,96)^2 \times 0,5 \times 0,5} \\ &= \frac{3,8416 \times 45 \times 0,25}{0,01 \times 44 + 3,8416 \times 0,25} \\ &= \frac{43,218}{0,44 + 0,9604} \\ &= \frac{43,218}{1,4004} \\ &= 30,9\end{aligned}$$

n yang dibutuhkan adalah 31 penderita. Perkiraan angka drop out 10 %. Dengan demikian, besar sampel yang dibutuhkan adalah  $31 + 3 = 34$  penderita.

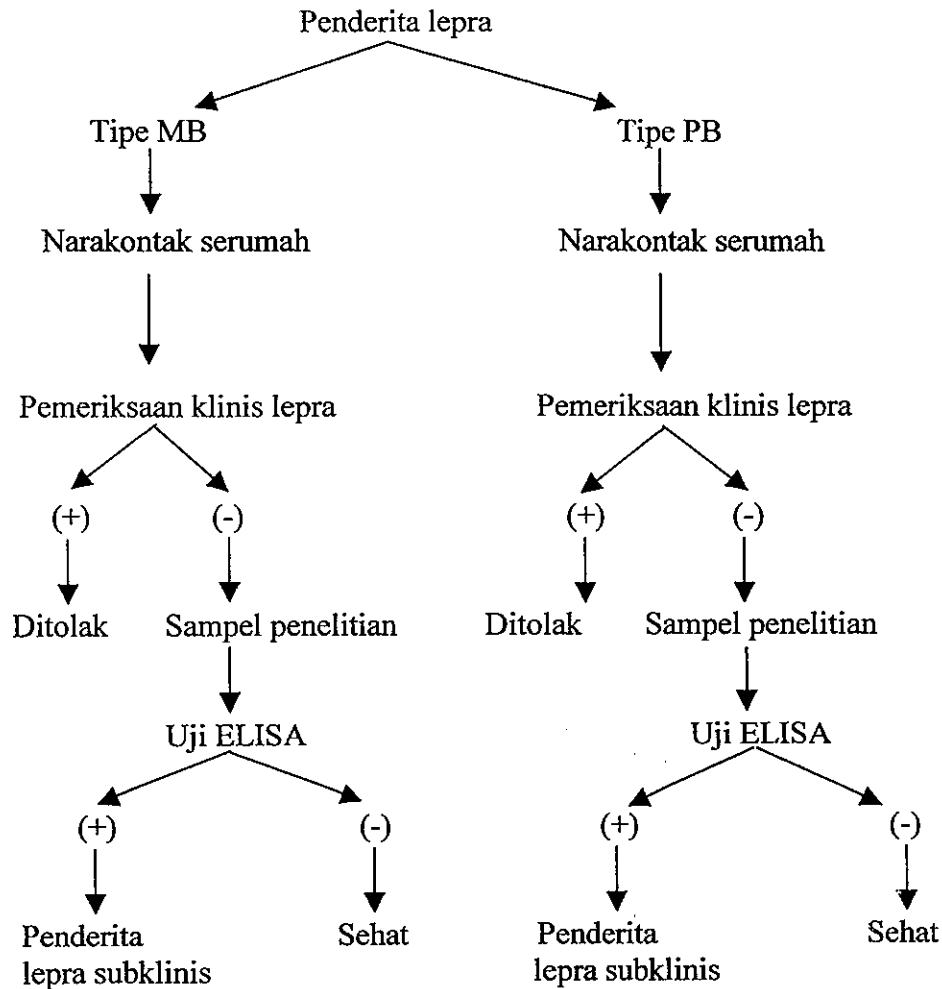
Data penderita lepra subklinis tidak tersedia sehingga untuk mencari n sampel penelitian menggunakan data jumlah penderita lepra yang telah tersedia di kantor Dinas Kesehatan Kota Semarang. Setelah diperoleh n sampel penderita lepra, kemudian dicari narakontak serumah dengan penderita sebagai n sampel penelitian ini.

**Kriteria penerimaan :**

1. Narakontak serumah yang secara klinis tidak menampakkan gejala lepra ( pasangan hidup, anak laki-laki / perempuan dan anggota keluarga lain yang tinggal serumah dengan penderita, paling sedikit selama 3 bulan berturut-turut) di Semarang.
2. Bersedia untuk mengikuti penelitian ini dengan menaati peraturan yang ada.



#### V. 4. Alur penelitian



#### V. 5. Cara kerja

##### Prosedur uji ELISA

Pemeriksaan antibodi terhadap PGL-I dengan metode ELISA indirek kuantitatif dilaksanakan sesuai dengan metode yang dikemukakan oleh John R. Crowther. Kadar antibodi Ig M dan Ig G diukur dengan melihat rata-rata pengenceran menggunakan alat Biolise X – Read.

#### V. 6. Data yang dikumpulkan

- a. Hasil pemeriksaan ELISA
- b. Data-data sampel penelitian

### V. 7. Cara pengumpulan data

- a. Dilakukan pengambilan sampel darah pada narakontak serumah penderita kusta di Semarang.
- b. Sampel dikirim ke Laboratorium Tropical Disease Center di Surabaya untuk dilakukan pemeriksaan ELISA.

### V. 8. Analisis data

Data yang tercatat pada kuisioner dan status penderita diberi kode kemudian ditabulasi menggunakan komputer. Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Perangkat lunak yang dipakai adalah SPSS / PC versi 10.00. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel maupun grafik.

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan analisis statistik *non-parametric chi-square*. Uji statistik dikatakan bermakna bila  $p < 0.05$ .

### V. 9. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Skala	Satuan
<b>Variabel Bebas</b>			
a. Narakontak serumah	Suami / istri, anak penderita dan anggota keluarga lain yang tinggal serumah dengan penderita, paling sedikit selama 3 bulan berturut-turut.	Nominal	-
b. Tipe kusta	PB : kasus TT,BT dan I tanpa ditemukan BTA pada sediaan apus kulit, sedangkan MB adalah kasus lepra BB,BL dan LL serta semua kasus lepra yang dijumpai BTA pada sediaan apus kulitnya.	Nominal	-
c. Lama kontak	Lama terjadinya kontak dengan penderita lepra (mulai timbul kelainan kulit pada penderita lepra hingga pertama kali menerima pengobatan MDT).	Rasio	Tahun
<b>Variabel Terikat</b>			
Lepra subklinis pada narakontak serumah	Pemeriksaan ELISA menggunakan alat Biolise X-Read	Rasio	Unit/ml

## BAB VI

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### VI.1. Karakteristik penderita lepra di kota Semarang

Kota Semarang terletak di Jawa Tengah dengan sebagian daerahnya terletak di jalur pantai utara. Setiap tahun masih dijumpai penderita lepra baru, sebagian besar berasal dari daerah dengan saluran air yang menggenang (rob). Dari data P2M Dinas Kesehatan Kota Semarang dalam tiga tahun terakhir didapatkan 45 penderita lepra baru. Pada penelitian ini diambil sampel sebanyak 34 penderita lepra terdiri dari 21 penderita laki-laki (61,8%) dan 13 penderita perempuan (38,2%), sedangkan berdasarkan tipe lepra adalah 7 penderita (20,6%) tipe PB dan 27 (79,4%) tipe MB.

Tabel 1. Distribusi frekuensi jenis kelamin penderita lepra

Jenis kelamin	Tipe lepra		Frekuensi (n)	Persentase (%)
	MB	PB		
Laki-laki	18	3	21	61,8
Perempuan	9	4	13	38,2
Total	27	7	34	100

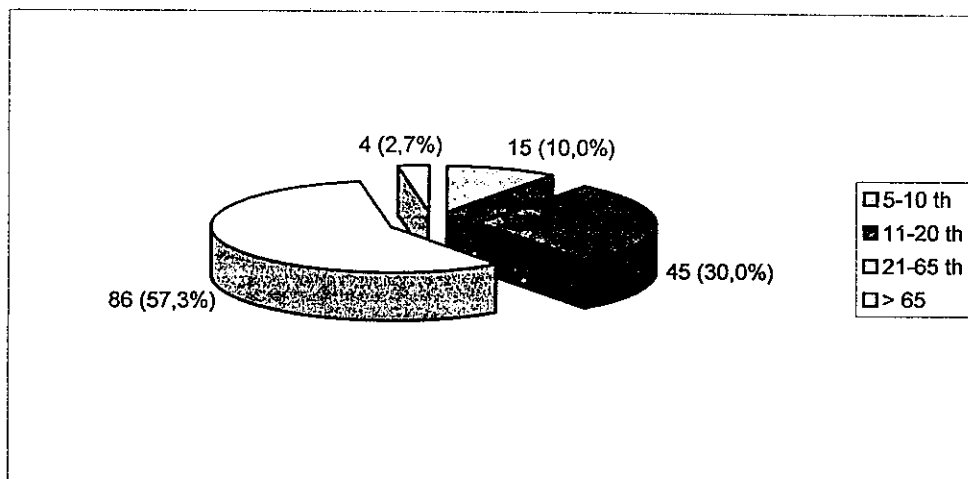
Berbagai penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda tentang distribusi jenis kelamin. Sebaran jenis kelamin penderita lepra bervariasi. Penderita dewasa umumnya jumlah penderita laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan rasio 2 : 1. Dikatakan bahwa distribusi jenis kelamin kemungkinan dipengaruhi faktor lingkungan. Pola hidup laki-laki membuat mereka memiliki risiko lebih tinggi terpajan penyakit kusta.<sup>3</sup>

#### VI. 2. Karakteristik narakontak serumah

Dilakukan pengambilan darah pada narakontak serumah dengan jumlah narakontak per-rumah yang mau diambil darahnya bervariasi dari hanya 1 orang sampai 15 orang, sehingga jumlah total sampel darah yang diperoleh sebanyak 150 orang. Jumlah sampel darah narakontak serumah dari 7 penderita lepra tipe PB diperoleh 39 sampel (26 %), sedangkan dari 27 penderita lepra tipe MB

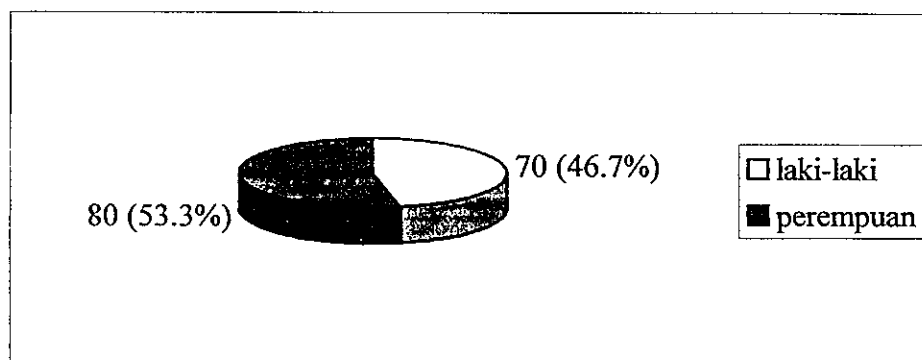
diperoleh 111 sampel (74 %). Hubungan antara penderita lepra dengan narakontak sebagian besar adalah hubungan keluarga. Hanya 1 penderita lepra yang hubungannya sebagai karyawan yang tinggal serumah dengan keluarga majikannya.

Rerata umur sampel adalah  $29,3 \pm 16,89$  tahun dengan sampel termuda berumur 5 tahun dan yang tertua berumur 72 tahun. Apabila dikategorikan menjadi anak-anak (5 – 10 tahun), remaja (11 – 20 tahun), dewasa (21 – 65 tahun) dan lanjut usia (di atas 65 tahun) <sup>31</sup>, maka sebagian besar sampel berada pada kelompok dewasa (57,3 %). Gambaran selengkapnya usia sampel dapat dilihat pada grafik 1.



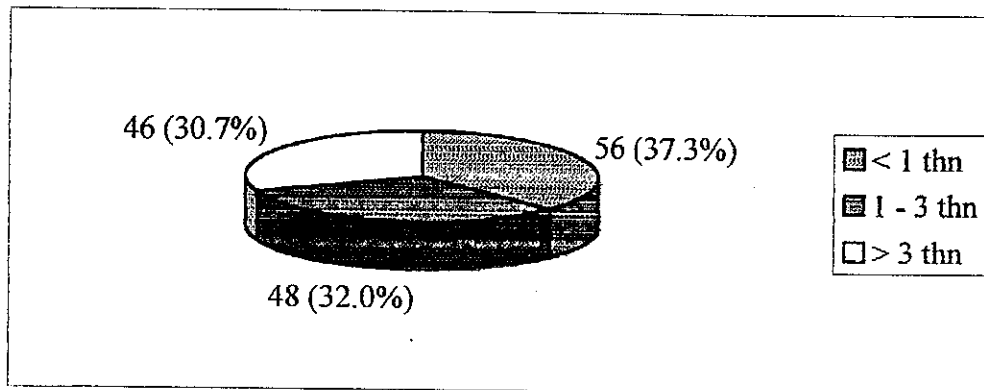
Grafik 1. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan kategori usia

Berdasarkan jenis kelamin, terdapat 80 sampel (53,3 %) perempuan sedangkan 70 sampel (46,7%) laki-laki (Grafik 2).



Grafik 2. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan jenis kelamin.

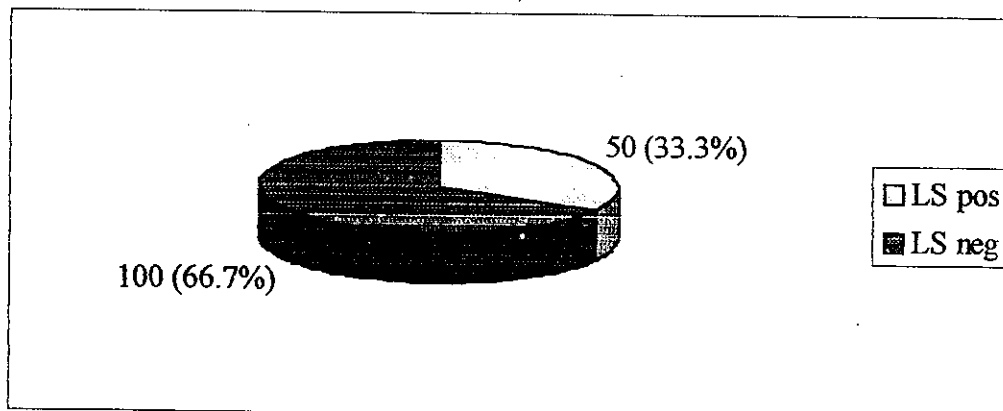
Berdasarkan wawancara, terdapat 56 sampel (37,3 %) yang lama kontak dengan penderita kurang dari 1 tahun, 1 – 3 tahun 48 sampel (32%) sedangkan 46 sampel (30,7 %) lama kontak diatas 3 tahun. Lama kontak sampel dengan penderita kusta, secara lengkap dapat dilihat pada grafik 3.



Grafik 3. Distribusi frekuensi lama kontak sampel dengan penderita lepra.

### VI.3. Hasil pemeriksaan serologi ELISA

Hasil pemeriksaan serologi Ig M di laboratorium Tropical Disease Centre (TDC) Surabaya menunjukkan bahwa dari 150 sampel didapatkan 50 sampel (33,3 %) positif lepra subklinis. Gambaran hasil pemeriksaan serologi selengkapnya dapat dilihat pada grafik 4.



Grafik 4. Distribusi frekuensi hasil pemeriksaan serologi Ig M.

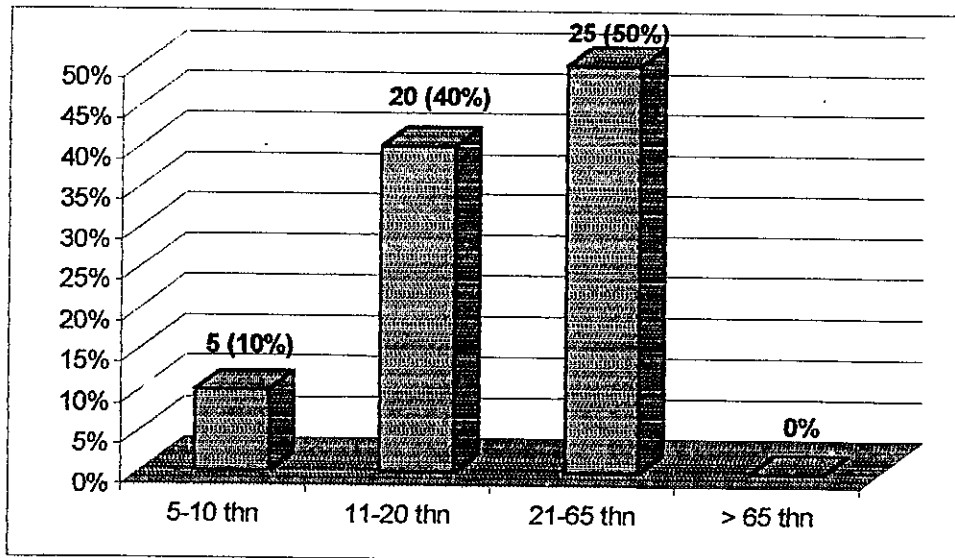
Pada beberapa penelitian mengenai lepra subklinis di Indonesia, didapatkan jumlah kasus seropositif di daerah endemik lepra cukup besar, sekitar 7 – 36% dari jumlah penduduk. Namun dari jumlah tersebut tidak semua akan berubah menjadi lepra manifes, hanya sebagian kecil saja yang berubah menjadi

penderita lepra. Jumlah kecil ini hampir mendekati jumlah insiden penderita lepra baru yang ditemukan.<sup>23</sup>

Dari 50 sampel yang mengalami positif lepra subklinis, terdapat 20 sampel (40%) dengan jenis kelamin laki-laki dan 30 sampel (60%) perempuan.

Jean Louis Cartel dan kawan-kawan (1989) menyatakan bahwa kadar antibodi anti PGL-1 lebih tinggi pada wanita daripada pria narakontak dan kadarnya meningkat pada usia remaja dan terjadi penurunan kadar antibodi anti PGL-1 sesuai dengan bertambahnya usia. Penyebab keadaan ini tidak dijelaskan.<sup>32</sup>

Kelompok umur dewasa (21 – 65 tahun) sebanyak 25 sampel (50%) masih merupakan jumlah terbanyak yang positif lepra subklinis, diikuti kelompok remaja (11 - 20 tahun) sebanyak 20 sampel (40%), anak-anak sebanyak 5 sampel (10%) dan tidak mengenai usia lanjut. Gambaran selengkapnya distribusi lepra subklinis berdasarkan kategori umur dapat dilihat pada grafik 5.



Grafik 5. Distribusi frekuensi lepra subklinis berdasarkan kategori umur

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di kabupaten Gresik oleh Nerawati bahwa sebagian besar yang mengalami seropositif adalah pada kelompok umur muda yaitu pada kelompok umur 20 – 29 tahun dan pada kelompok umur 10 – 19 tahun.<sup>28</sup>

Menurut kepustakaan, penyakit lepra dapat mengenai semua umur dari bayi sampai usia lanjut, tetapi terbanyak diderita oleh usia dewasa muda. Laporan penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa umur penderita lepra terbanyak adalah 15 – 29 tahun. Hasil penelitian yang dilaporkan oleh Noordeen menyebutkan distribusi umur penderita lepra di daerah endemis mempunyai 2 puncak yaitu antara umur 10 – 15 tahun dan 30 – 34 tahun. <sup>3</sup>

### 3.1 Hubungan antara tipe lepra dengan terjadinya lepra subklinis

Untuk mengetahui hubungan antara tipe lepra dengan kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah dilakukan uji *Chi-square*.

Tabel 2. Uji *Chi-square* antara tipe lepra dengan terjadinya lepra subklinis narakontak.

Lepra subklinis	Narakontak		Total
	berdasarkan tipe lepra		
	MB	PB	
Positif	36	14	50
Negatif	75	25	100
Total	111	39	150

$$X^2 = 0,039; p = 0,843$$

Tabel diatas memperlihatkan hasil seropositif ditemukan pada 36 narakontak MB (32,4%) dan 14 narakontak PB (35,8%). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara tipe lepra dengan terjadinya lepra subklinis (uji *Chi-square* :  $X^2 = 0,039$  dengan  $p = 0,843$ ).

Berdasarkan kepustakaan dikatakan sampai saat ini manusia masih diyakini sebagai sumber penularan *M.leprae* yang utama, terutama penderita lepra tipe lepromatosa yang sangat infeksius, dengan perbandingan kasus kontak terhadap penderita lepra tipe lepromatosa : tuberkuloid : non kontak = 8 : 2 : 1. Walaupun masih diperdebatkan, ada kepustakaan yang menyebutkan pada episode subklinis/asimtomatik dapat menjadi sumber penularan yang lebih penting bila dibandingkan penularan kasus aktif. Hal ini diperkuat dengan

positifnya pemeriksaan PCR dari mukosa nasal pada periode subklinis<sup>33,34</sup> Akhir-akhir ini berkembang penelitian bahwa ada sumber penularan di luar manusia (dari lingkungan dan hewan), karena banyaknya kasus yang ditemukan tanpa adanya riwayat kontak dengan penderita lepra. Dilaporkan 70% kasus baru yang ditemukan tanpa adanya riwayat kontak langsung dengan penderita.<sup>3,33</sup>

### 3.2. Hubungan antara lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis

Untuk mengetahui hubungan antara lama kontak dengan kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah dilakukan uji *Chi-square*.

Tabel 3. Uji *Chi-square* antara lama kontak dengan timbulnya lepra subklinis narakontak

Llepra subklinis	Lama Kontak			Total
	< 1 tahun	1 – 3 tahun	> 3 tahun	
Positif	16	16	18	50
Negatif	40	32	28	100
Total	56	48	46	150

$$X^2 = 1,267; p = 0,531$$

Tabel diatas memperlihatkan hasil seropositif pada lama kontak kurang dari 1 tahun ditemukan 16 orang (28,6%) dan negatif 40 orang (71,4%), 1 – 3 tahun , seropositif 16 orang (33,3%) dan negatif 32 orang (66,7%), lebih dari 3 tahun, seropositif 18 orang (39,1%) dan negatif 28 orang (60,9%). Didapatkan hasil nilai  $X^2 = 1,267$  dengan  $p = 0,531$ . Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lama kontak dengan timbulnya lepra subklinis narakontak.

Menurut kepustakaan dikatakan lama kontak merupakan salah satu faktor risiko yang penting pada transmisi lepra. Berdasarkan pada anggapan bahwa makin lama dan makin erat kontak, maka makin besar risiko tertular lepra. Namun demikian, hasil uji statistik menunjukkan bahwa tingkat kontak bukan merupakan faktor yang mempengaruhi seropositivitas kontak.<sup>3,33</sup> Ottenhoff menyebutkan faktor genetik mungkin berkaitan dengan kerentanan terhadap



infeksi *M.leprae*, virulensi mikobakterium, status imunologik seseorang, walaupun masih perlu pembuktian lebih lanjut. Noordeen menyebutkan faktor etnik, iklim, nutrisi, dan kondisi sosial ekonomi juga berpengaruh. Endemisitas suatu daerah juga berperan penting. Di daerah endemis tidak jarang ditemukan narakontak yang seropositif.<sup>3</sup> Pada penelitian ini, pengambilan sampel dilakukan di daerah endemis seperti di wilayah Puskesmas Bulu Lor, Bandarharjo, Gayamsari, Bangetayu, Tlogosari Wetan dan beberapa puskesmas lainnya di Semarang.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **VII. 1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara tipe lepra dan lama kontak dengan terjadinya lepra subklinis pada narakontak serumah.

#### **VII. 2 Saran**

- a. Perlu melakukan deteksi kasus dan pemberian terapi sedini mungkin.
- b. Melakukan skrining untuk menemukan lepra subklinis dan pemberian terapi.
- c. Melakukan penelitian lebih lanjut terhadap kemungkinan sumber penularan diluar manusia.
- d. Meningkatkan keadaan sosial ekonomi masyarakat untuk mencapai status imunitas yang baik.
- e. Memantau narakontak serumah yang seropositif untuk mengetahui apakah akan menjadi lepra manifes atau sembuh.

## KEPUSTAKAAN

1. Amiruddin M.D, Hokin Z, Darwis E.R. Diagnosis Penyakit Kusta. Dalam : Djuanda A, Menaldi S.L, eds. Kusta Diagnosis dan Penatalaksanaan. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1997 : 1 – 16.
2. Harrop E. Leprosy. Department of Dermatology. Metrohealth Medical Health, April 10, 2002 [on line] URL : <http://www.eMedicine.com/>
3. Noordeen S.K. The Epidemiology of Leprosy. Dalam : Hastings R.C ed. Leprosy. 2<sup>nd</sup> ed. New York : churcill Livingstone, 1994 : 29 – 45
4. Makka S, SKM, M Kes. Pembentukan dan Penyusunan Rencana Kerja Aliansi Nasional Eliminasi Kusta (ANEK). Dalam : Warta PLKN (Pusat Latihan Kusta Nasional), Edisi 3. Makassar, 24 – 25 Januari 2003.
5. DKK kota Semarang, Laporan tahunan Sub Dinas Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit tahun 1998 – 2003.
6. Amiruddin MD. Aspek serologil untuk diagnosis dini penyakit kusta. Disampaikan pada Kongres Nasional VII PERDOSKI, Bukittinggi, 9 – 12 November 1992.
7. Ikawati M, dkk. Uji MLPA pada deteksi dini infeksi subklinis kelompok narakontak serumah penderita kusta multibasiler. Dalam : MDVI Vol. 24 No. 3, Juli 1997 : 96 – 102.
8. Hardianto. Infeksi Subklinis M. leprae dan Hubungannya dengan Faktor-faktor Resiko di Indonesia. Disertasi. Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 1995.
9. Pfaltzgraff R.E, Ramu G. Clinical Leprosy. Dalam : Hasting R.C. Leprosy. 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churcill Livingstone, 1994 : 1236 – 42.
10. Agusni I. Perubahan Pola Immunopatologik sebagai Indikator untuk Penanganan Kusta Subklinik. Disertasi. Program Pasca Sarjana. Universitas Airlangga, Surabaya, 1997.
11. Moschella S.L, Cropley T.G. Diseases of the Mononuclear Phagocytic system. Dalam : Moschella S.L, Hurley H.J, eds. Dermatology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1992 : 1100 – 12.
12. Arnold H.L, Odom R.B, James W.D. Errors of Metabolism. Dalam : Andrew's Diseases of the Skin. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B Saunders, 2000 : 648 – 80.
13. Sridharan R. Leprosy. Department of Neurology, Sri Ramachandra Medical College, India. December 25, 2001 [on line] URL : <http://www.eMedicine.com/>.
14. Rees R.J.W. The Microbiology of Leprosy. Dalam : Hasting R.C ed. Leprosy. 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churcill Livingstone, 1994 : 49 – 82.
15. Amiruddin M.D. Penyakit kusta di Indonesia : Masalah dan Penanggulangannya. Dalam : MDVI vol. 25, No.4. Oktober 1998 : 182 – 87.
16. Buchanan T.M. Serology in Leprosy. Dalam : Hasting R.C ed. Leprosy. 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churchill Livingstone, 1994 : 168 – 78.
17. Rea T.H, Modlin R.L. Leprosy. Dalam : Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolff K, Fitzpatrick T.B, eds. Dermatology in General Medicine. 5<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill, 1999 : 306 – 13.

18. Kaufmann S.H.E. Cell mediated immunity. Dalam : Hasting R.C ed. Leprosy, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churchill Livingstone, 1994 : 157 – 68.
19. Harboe M. Overview of host – parasite relations. Dalam : Hasting R.C ed. Leprosy 2<sup>nd</sup> ed. New York : Churchill Livingstone, 1994 ; 87 – 112.
20. WHO. Mondiale de la Sante. Completion of Treatment and Cure. Dalam : A Guide to Eliminating Leprosy As A Public Health Problem. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, 1997 : 35-7.
21. Fitzpatrick T.B, Johnson R.A, Wolff K, eds. Dalam : Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : McGraw-Hill, 1997 : 658 – 63.
22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H.H, Winkelmann R.K, eds. Bacterial Infections. Dalam : Dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin : Springer-Verlag, 2000 : 128 – 236.
23. Tim Peneliti Hibah Bersaing Universitas Airlangga. Pedoman Tata-laksana Kusta Stadium Subklinik. Surabaya : Lembaga Peneliti Universitas Airlangga, 20 Desember 1998.
24. Soebono H. Validitas tes serologi ELISA dan Inhibisi ELISA dalam diagnosis lepra di Indonesia. KONAS VII PERDOSKI, Bukittinggi. Nov. 1992 : 1087 – 101.
25. Amiruddin MD, Toena M.D. Uji diagnostik baru lepra. KONAS VIII, Yogyakarta, 1995 : 305 – 27.
26. J. Tomimori-Yamashita, P. Cruaud, O. Ratta, P.H Lagrange. Antibody-based Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for determination of anti-PGL-I specific circulating immune complex in leprosy patients. Dalam : The British Leprosy Relief Association. Lepr Rev (1999) 70, 261-71.
27. Crowther J.R. The ELISA guide book. New Jersey : Humana Press Inc. 2001 : 45 – 82.
28. Nerawati A.T.D. Studi faktor yang berhubungan dengan terjadinya seropositif infeksi kusta pada kontak serumah penderita kusta tipe multi basiler di daerah endemis kusta kabupaten Gresik. Tesis. Program Pasca Sarjana. Universitas Airlangga Surabaya, 2003.
29. Agusni I. Gambaran Imuno-patologik Kusta Manifes dan Subklinik. Dalam : MDVI Vol. 29 No. 2, Januari 2002 : 9 – 13.
30. Agusni I, Menaldi S.L. Beberapa Prosedur Diagnostik Baru pada Penyakit Kusta. Dalam : Sjamsoe-Daili, Menaldi S.L, Nilasari, eds. KUSTA, edisi ke-2. Jakarta : BP FKUI, 2000 : 59 – 65.
31. Kretchmer N, Zimmermann M. Nutrition and Human Development. Dalam : Developmental Nutrition. Boston : Ally & Bacon, 1997 : 1 – 44.
32. Cartel J.L. Assesment of Anti-PGL-1 Ig Mlevel Using an ELISA for Detection of M.leprae Infection in Populations of South Pasific Islands. Int J Lepr 1990 : 58(3) : 512-17.
33. Meima A, Gupta M.D, Oortmarssen G.J.V Simlep : A Simulation Model for Leprosy Transmission and Control. Int.J.Lepr, 1999 : Sept.67 (3) : 215 – 30.
34. Cree I.A, Smith W.C. Leprosy Transmission and Mucosal Immunity : Toward Education ? Leprosy Review, 1998 : 112 – 21.