



Published by DiscoverSys

Peran sitokin dalam kerusakan saraf pada penyakit kusta: Tinjauan Pustaka



CrossMark

I Gusti Nyoman Darmaputra^{1*}, Putu Ayu Dewita Ganeswari²

ABSTRAK

Latar belakang: Kusta adalah penyakit infeksi yang menyebabkan masalah yang sangat kompleks baik dalam segi kesehatan, sosial, maupun ekonomi. Berdasarkan data WHO, jumlah kasus kusta baru pada tahun 2016 adalah sebesar 216.108 kasus (0,21 per 10.000 penduduk) dari 145 negara di dunia.

Tujuan: Mengetahui peran sitokin dalam patogenesis kerusakan saraf pada penyakit kusta sehingga mempermudah proses klasifikasi kasus *borderline* dan memungkinkan pengobatan dini berdasarkan tipe kusta.

Hasil: Kusta adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* dan terutama menyerang saraf perifer. Manifestasi kusta dipengaruhi oleh respon imun, terutama respon imun yang diperantarai sel. Terdapat keterlibatan sitokin yang berbeda dalam kerusakan saraf pada kusta tipe pausibasiler dan multibasiler.

Simpulan: Manifestasi klinis kusta dipengaruhi oleh keseimbangan sitokin-sitokin dari T_H1 dan T_H2 .

Kata Kunci: kusta, lepra, sitokin, kerusakan saraf, reaksi kusta, reaksi reversal, ENL

Cite Pasal ini: Darmaputra, I.G.N., Ganerwari, P.A.D. 2018. Peran sitokin dalam kerusakan saraf pada penyakit kusta: Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Medis* 9(3): 92-100. DOI: 10.15562/ism.v9i3.328

PENDAHULUAN

Kusta didefinisikan sebagai penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dan terutama menyerang kulit dan saraf perifer.¹ Kusta berasal dari bahasa India *kustha* yang telah dikenal sejak 1400 tahun sebelum masehi. Penyakit kusta disebut juga Morbus Hansen, sesuai dengan nama dr. Gerhard Armauer Hansen yang menemukan bakteri penyebabnya pada tahun 1874 di Norwegia.^{2,3,4}

Kusta merupakan penyakit yang dapat menimbulkan komplikasi berupa ulserasi, mutilasi, dan deformitas. Komplikasi terjadi akibat kerusakan saraf sensorik dan motorik yang irreversible, serta akibat adanya kerusakan berulang pada daerah anestesi yang disertai paralisis dan atrofi otot.³ Kusta tidak hanya menimbulkan komplikasi dari segi medis, namun dapat meluas hingga masalah sosial dan ekonomi akibat adanya stigma negatif dari masyarakat.

Patogenesis kerusakan saraf kusta melibatkan berbagai macam sitokin. Pengenalan tentang sitokin-sitokin yang disekresikan pada spektrum kusta amatlah penting diketahui, dengan tujuan untuk mempermudah proses klasifikasi kasus *borderline* dan memungkinkan pengobatan dini berdasarkan tipe kusta sehingga angka kecacatan bisa diminimalkan.⁵

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan data WHO tahun 2016, angka kejadian kasus kusta baru adalah sebesar 216.108 (0,21 per 10.000 penduduk) yang berasal dari 145 negara di dunia. Di Indonesia, angka prevalensi kusta mencapai 0,71 per 10.000 penduduk dengan angka penemuan kasus baru sebesar 16.826 kasus (6,50 per 100.000 penduduk) pada tahun 2016. Dari jumlah kasus baru tersebut, 4,19% diantaranya adalah tipe multibasiler. Sedangkan menurut jenis kelamin, 62,47% diantaranya berjenis kelamin laki-laki dan 37,53% lainnya berjenis kelamin perempuan.²

Secara nasional, Indonesia telah mencapai status eliminasi kusta pada tahun 2000, dimana prevalensi kusta mencapai <1 per 10.000 penduduk (<10 per 100.000 penduduk). Namun, masih ada 11 provinsi yang belum mencapai status eliminasi kusta, antara lain Jawa Timur, Sulawesi Utara, Gorontalo, Sulawesi Tengah, Sulawesi Barat, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Selatan, Maluku, Maluku Utara, Papua, serta Papua Barat. Di tahun 2016, terdapat penambahan provinsi yang mencapai eliminasi yaitu Provinsi Aceh dan Provinsi Kalimantan Utara.²

Angka cacat tingkat 2 pada tahun 2016 adalah sebesar 5,27 per 1.000.000 penduduk, menurun dibanding tahun sebelumnya yang sebesar 6,60 per 1.000.000 penduduk. Provinsi dengan angka cacat tingkat 2 tertinggi pada tahun 2016 adalah Maluku

¹Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah Denpasar

²Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah Denpasar

*Corresponding:
I Gusti Nyoman Darma Putra,
Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah Denpasar
darmaputrakulit@yahoo.com

Received: 2018-10-05

Accepted: 2018-11-28

Diterbitkan: 2018-12-1

Utara (13,49 per 1.000.000 penduduk), Sulawesi Selatan (13,25 per 1.000.000 penduduk) dan Papua (11,85 per 1.000.000 penduduk). Angka cacat tingkat 2 merupakan indikator keberhasilan dalam mendeteksi kasus baru kusta. Angka yang tinggi menunjukkan keterlambatan dalam penemuan kasus di lapangan.²

ETIOPATOGENESIS

Etiologi

Patogen penyebab penyakit kusta adalah *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Patogen ini bersifat obligat intraseluler, aerob, tidak dapat dibiakkan secara *in vitro*, berukuran 3-8 µm x 0,5 µm, tahan asam dan alkohol, serta merupakan bakteri basil Gram positif.³ *M. leprae* bereplikasi dengan pembelahan biner dengan waktu yang sangat lama, yaitu 2-3 minggu. Bentuk bakteri ini sedikit melengkung, bereplikasi optimal pada suhu antara 27°C - 30°C secara *in vivo*, dan tumbuh baik pada jaringan yang lebih dingin.^{3,6} Keefektifan patogen ini bergantung pada dua elemen strukturnya, yaitu kapsul dan dinding sel. Kapsulnya terdiri dari sejumlah besar lipid, terutama *phthiocerol dimycocerosate* dan fenolat glikolipid I, yang merupakan target immunoglobulin (Ig) M. Komponen penting lainnya dari dinding sel adalah *lipoarabinomannan* yang merupakan antigen untuk makrofag.

Transmisi

M. leprae mempunyai masa inkubasi rata-rata 2-5 tahun, akan tetapi dapat juga berlangsung hingga 40 tahun.^{2,3} Mekanisme bagaimana patogen ini ditransmisikan belum bisa dipahami, namun diketahui bahwa *M. leprae* memiliki tingkat penularan rendah. Kontak yang sering, erat, dan lama adalah faktor risiko yang diketahui berkontribusi dalam penularan penyakit ini. Jumlah bakteri dilaporkan tinggi pada kusta lepromatosa, sebanyak 7 juta basil pada satu gram jaringan. Kelangsungan hidup bakteri ini di luar tubuh adalah 36 jam sampai 9 hari.^{6,7}

Patogenesis

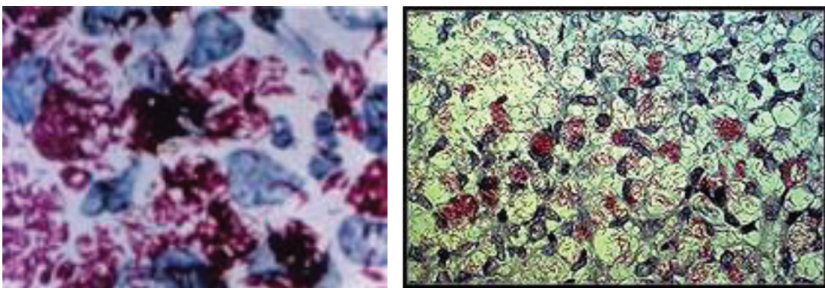
M. leprae mempunyai patogenisitas dan daya invasi yang rendah. Bakteri ini masuk ke dalam tubuh biasanya melalui sistem pernafasan. Patogenisitas yang rendah menyebabkan hanya sebagian kecil orang yang terinfeksi yang menimbulkan tanda-tanda penyakit. Setelah memasuki tubuh, bakteri bermigrasi ke jaringan saraf dan masuk ke dalam sel Schwann. Bakteri juga dapat ditemukan dalam makrofag, sel-sel otot, dan sel-sel endotel pembuluh darah.^{8,9}

Setelah memasuki sel Schwann atau makrofag, keadaan bakteri tergantung pada perlawanan dari individu yang terinfeksi. Peningkatan jumlah bakteri dalam tubuh dan infeksi akan memicu sistem imun berupa limfosit dan histiosit (makrofag) untuk menyerang jaringan yang terinfeksi. Pada tahap ini, manifestasi klinis mungkin muncul sebagai keterlibatan saraf disertai dengan penurunan sensasi. Apabila tidak didiagnosis dan diobati pada tahap awal, keadaan lebih lanjut akan ditentukan oleh kekuatan respon imun pasien.⁸

Sistem imun seluler (SIS) memberikan perlindungan terhadap penderita kusta. Ketika SIS spesifik efektif dalam mengontrol infeksi dalam tubuh, lesi akan menghilang secara spontan atau menimbulkan kusta dengan tipe pausibasiler (PB). Apabila SIS rendah, infeksi menyebar tidak terkendali dan menimbulkan kusta dengan tipe multibasiler (MB). Dalam perjalanan kronis penyakit dapat timbul peningkatan respon imun secara tiba-tiba karena efek pengobatan atau perubahan status imunitas sehingga menghasilkan peradangan kulit dan atau saraf serta jaringan lainnya. Hal ini disebut sebagai reaksi kusta (tipe 1 dan 2).^{8,10}

Respon Imun

Respon imunologi terhadap *M. leprae* tidak hanya menentukan perjalanan penyakit, tetapi juga menentukan tipe kusta yang akan bermanifestasi. Pasien-pasien kusta tuberkuloid mampu membatasi pertumbuhan patogen dan memiliki respon sel T yang kuat terhadap *M. leprae*. Hal ini ditandai dengan produksi sitokin-sitokin sel T_H1 yang membentuk granuloma tuberkuloid terkait dengan imunitas protektif dan destruktif *M. leprae*. Sebaliknya, pasien-pasien kusta lepromatosa menunjukkan respons sel T yang lemah terhadap *M. leprae*. Lesi-lesi pada kusta lepromatosa mengekspresikan sitokin-sitokin sel T_H2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10), yang berperan untuk produksi antibodi, inhibisi fungsi makrofag (terbentuk granuloma makrofag), dan supresi SIS, sehingga memungkinkan bakteri intraseluler bermultiplikasi.¹¹



Gambar 1 *Mycobacterium leprae*.²

Dinamika respon imun alamiah pada kusta dapat dipahami dengan mengetahui hubungan antibodi spesifik *M. leprae* dan sekresi berbagai sitokin (IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-6, TNF- α , dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF]) pada pasien kusta. Sitokin IFN- γ dan

TNF- α bersifat imunoprotektif, sedangkan IL-2 dan IL-10 bersifat immunosupresif terhadap *M. leprae*.¹¹

Pada tahap proteksi awal, mekanisme nonspesifik terutama dilakukan oleh monosit yang berperan sebagai sel fagosit. Selain monosit, respon terhadap infeksi juga meningkatkan produksi neutrofil dari sumsum tulang. Produksi neutrofil diinduksi oleh sitokin CSF. Neutrofil memfagosit mikroba yang ada di dalam sirkulasi maupun mikroba di dalam jaringan ekstrasvaskular dan menghasilkan lisis parsial. Neutrofil hanya bertahan beberapa jam, sementara monosit dalam sirkulasi bertahan hingga lima hari. Namun, sel-sel monosit dapat bermigrasi ke jaringan ikat dan bertahan selama beberapa bulan sebagai histosit.¹¹

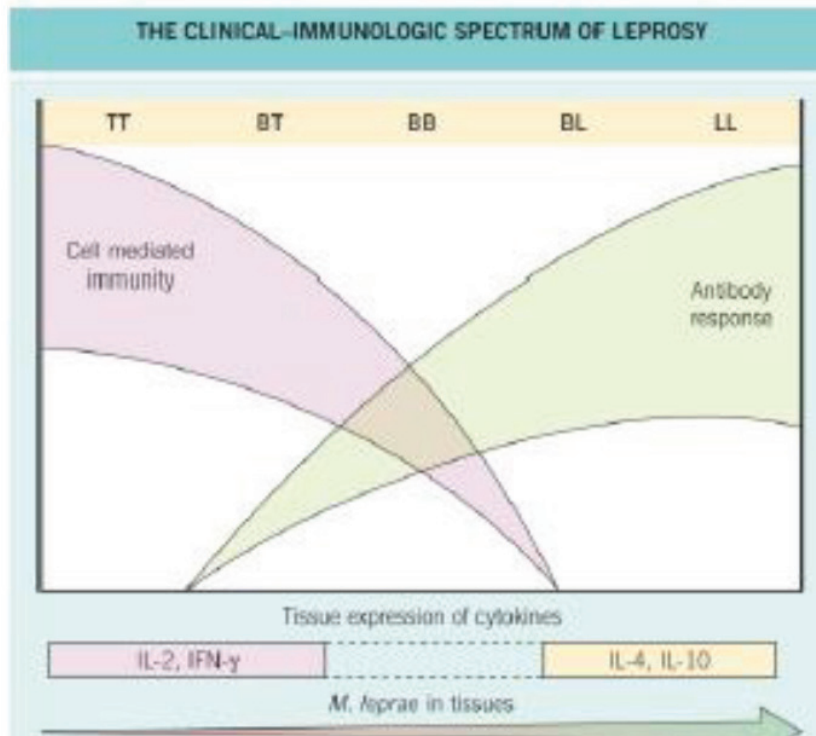
Sebagian bakteri yang lolos akan ikut bersama monosit di dalam aliran darah. Selama berada dalam monosit, bakteri tersebut bahkan dapat bereplikasi (*Trojan horse phenomenon*) dan masuk ke berbagai organ. Monosit yang terstimulasi ini berdiferensiasi menjadi makrofag dengan aktifitas energetik yang tinggi, dan mampu membentuk sel-sel epiteloid pada kusta tipe TT dan sel-sel lepra (sel Virchow) pada kusta tipe LL. Makrofag-makrofag yang teraktivasi pada kusta tipe TT juga mampu memfagositosis basil intraneural. Makrofag juga berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) baik pada respon imunitas selular maupun humoral.¹¹

Bakteri yang keluar dari monosit yang mati dan pecah akan menginvasi sel-sel Schwann dan masuk ke dalam vakuola-vakuola fagositik (fagosome), sehingga dapat bermultiplikasi dan terlindungi dari antibodi maupun makrofag. Namun, *M. leprae* juga dapat meninggalkan tempat persembunyiannya dan masuk ke jaringan perineural, sehingga akhirnya terbentuk granuloma epiteloid. Sel-sel Schwann tidak memiliki enzim lisosomal untuk menghancurkan bakteri, sehingga basil *M. leprae* dapat bertahan untuk waktu yang lama.^{11,12}

KLASIFIKASI

Klasifikasi kusta sangat penting dalam menentukan regimen pengobatan, prognosis dan komplikasi. Menurut WHO, pengelompokan kusta dibagi menjadi 2 bentuk yaitu tipe pausibasiler dan multibasiler.

Klasifikasi yang sering digunakan adalah klasifikasi oleh Ridley dan Jopling (1962) berdasarkan pada kriteria klinis, bakteriologis, imunologis dan histopatologis, yaitu kusta tipe Tuberkuloid Tuberkuloid (TT), *Borderline* Tuberkuloid (BT), *Mid-Borderline* (BB), *Borderline* Lepromatosa (BL) dan Lepromatosa Lepromatosa (LL). Secara klinis, kusta menyebabkan ketidakstabilan pada sistem imunitas pejamu yang mencerminkan spektrum penyakit.^{13,14}



Gambar 2. Spektrum klinis-imunologik kusta. Bagan ini menunjukkan gambaran keadaan imunitas host yang diukur dengan limfosit T dan respon antibodi terhadap *M. leprae*.¹¹

Tabel 1. Diagnosis klinis menurut WHO.³

	PB (Pausibasilar)	MB (Multibasilar)
Lesi kulit (makula yang datar, papul yang meninggi, infiltrat, plak eritem, nodul)	1-5 lesi Hipopigmentasi/eritema Distribusi tidak simetris	>5 lesi Distribusi lebih simetris
Kerusakan saraf (menyebabkan hilangnya sensasi/kelemahan otot yang dipersarafi oleh saraf yang terkena)	Hilangnya sensasi yang jelas Hanya satu cabang saraf	Hilangnya sensasi kurang jelas Banyak cabang saraf
BTA	Negatif	Positif
Tipe	Indeterminate (I), Tuberkuloid (TT), Borderline tuberkuloid (BT)	Lepromatosa (LL), Borderline lepromatosa (BL), Mid-borderline (BB)

KERUSAKAN SARAF

Tingkat Kerusakan Saraf

Sebagian besar masalah kecacatan pada kusta terjadi akibat penyakit kusta yang terutama menyerang saraf perifer. Menurut Srinivasan, saraf perifer yang terkena akan mengalami beberapa tingkat kerusakan, yaitu:

Stage of involvement

Pada tingkat ini, saraf menjadi lebih tebal dari normal dan mungkin disertai nyeri tekan dan nyeri spontan pada saraf perifer tersebut, tetapi belum disertai gangguan fungsi saraf misalnya anestesi atau kelemahan otot.⁶

Stage of damage

Pada tingkat ini, saraf telah rusak dan fungsi saraf tersebut terganggu. Diagnosis *stage of damage* ditegakkan bila saraf telah mengalami paralisis yang tidak lengkap atau lengkap lebih dari 6-9 bulan. Pengobatan pada tingkat ini, kerusakan saraf yang permanen dapat dihindari.⁶

Stage of destruction

Pada tingkat ini, saraf telah rusak secara lengkap. Diagnosis *stage of destruction* dapat ditegakkan bila terjadi kerusakan atau paralisis saraf secara lengkap selama lebih dari satu tahun. Pada tingkat ini, fungsi saraf tidak dapat diperbaiki walaupun dengan pengobatan.⁶

Kerusakan Saraf pada Kusta Tipe Pausibasiler

Masuknya *M. leprae* ke dalam tubuh akan ditangkap oleh APC dan melalui dua sinyal yaitu sinyal pertama dan sinyal kedua. Sinyal pertama

bergantung pada TCR (*T-cell receptor*) terkait antigen yang dipresentasikan oleh molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) pada permukaan APC. Sedangkan sinyal kedua adalah produksi sitokin dan ekspresinya pada permukaan dari molekul kostimulator APC yang berinteraksi dengan ligan sel T melalui CD₂₈. Adanya kedua sinyal ini akan mengaktifasi T₀ sehingga T₀ akan berdiferensiasi menjadi T_{h1} dan T_{h2}. Adanya TNF- α dan IL-12 akan membantu diferensiasi T₀ menjadi T_{h1}.^{15,16}

T_{h1} akan menghasilkan IL-2 dan IFN- γ yang akan meningkatkan fagositosis makrofag (fenolat glikolipid I yang merupakan lemak dari *M. leprae* akan berikatan dengan C3 melalui reseptor CR1, CR3, CR4 pada permukaannya lalu akan difagositosis) dan proliferasi sel B. Selain itu, IL-2 juga akan mengaktifkan CTL lalu CD₈₊. Di dalam fagosit, fenolat glikolipid I akan melindungi bakteri dari penghancuran oksidatif oleh anion superoksida dan radikal hidroksil yang dapat menghancurkan bakteri secara kimiawi. Karena gagal membunuh antigen maka sitokin dan *growth factors* akan terus dihasilkan dan akan merusak jaringan. Akibatnya makrofag akan terus diaktifkan dan lama kelamaan sitoplasma dan organela dari makrofag akan membesar. Pada kondisi ini makrofag sudah disebut dengan sel epiteloid dan penyatuan sel epiteloid ini akan membentuk suatu granuloma.^{15,17}

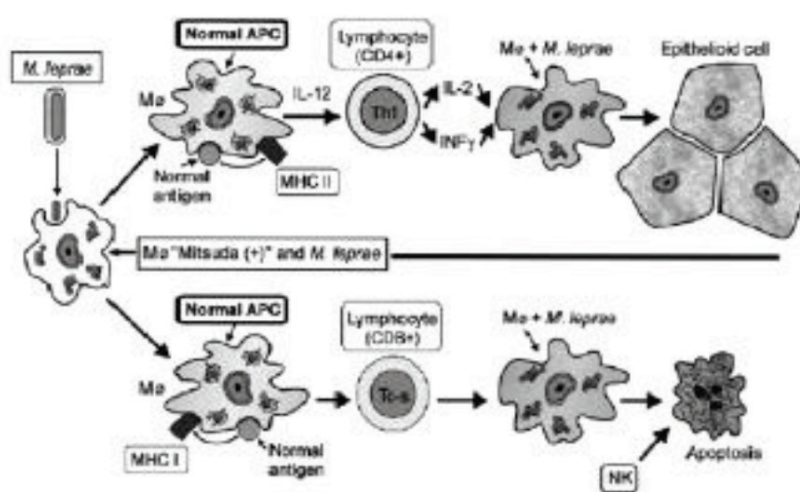
Makrofag-makrofag fagositik pada kusta tipe TT (Mitsuda-positif) dapat menghancurkan semua basil, sehingga memberikan informasi antigen yang diekspresikan pada permukaan MHC kelas II, yang dipresentasikan oleh APC, dan menginduksi imunitas selular (melibatkan sel T_{h1} yang mensekresi IL-2 dan IFN- γ). Makrofag yang mengandung basil *M. leprae* akan menginduksi perkembangan sel-sel epiteloid. Namun, saat MHC kelas I terlibat, sel-sel limfosit T-sitotoksik (CD₈₊) dapat beraksi pada makrofag-makrofag lain untuk mengeliminasi organisme dengan cara apoptosis.¹¹

Kerusakan Saraf pada Kusta Tipe Multibasiler

T_{h2} menghasilkan sitokin IL-4, IL-10, IL-5, dan IL-13. IL-5 mengaktifasi eosinofil, IL-4 dan IL-10 mengaktifasi makrofag, IL-4 mengaktifasi sel B untuk menghasilkan IgG dan IgE, sementara IL-4, IL-10, dan IL-13 mengaktifasi sel mast.¹⁵

Sinyal pertama tanpa adanya sinyal kedua akan menginduksi adanya sel T anergi. Tidak teraktivasinya APC secara lengkap akan menyebabkan respon ke arah T_{h2}. Pada kusta tipe tuberkuloid, dapat dilihat bahwa T_{h1} akan lebih tinggi dibandingkan dengan T_{h2}, sedangkan pada kusta lepromatosa, T_{h2} akan lebih tinggi dibandingkan dengan T_{h1}.¹⁵

IMMUNE MECHANISMS IN TUBERCULOID LEPROSY



Gambar 3. Mekanisme imun pada kusta tipe tuberkuloid.¹¹

Pada pasien kusta LL (Mitsuda-negatif), makrofag fagositik menghasilkan lisis bakteri parsial. Fosfolipid bakteri ditelan masuk dalam vakuola sitoplasmik, menghasilkan sel-sel lepra (sel Virchow). Selama fase awal, tidak ada stimulasi imun yang berperan. Diduga bahwa disfungsi mitokondria dari makrofag "Mitsuda negatif" menyebabkan produksi radikal bebas berlebihan dan depresi fosfolipase lisosomal. Pada fase lanjut kusta lepromatosa, makrofag-makrofag lain dapat memfagosit sel Virchow, sehingga memberikan informasi neoantigenik yang terekspresikan pada MHC kelas II, merangsang APC baru, mensekresi IL-4, dan menstimulasi imunitas humoral.¹¹

Kerusakan Saraf Kusta pada Reaksi Reversal

Reaksi reversal (RR) atau reaksi tipe 1 terjadi karena adanya peningkatan hebat dan tiba-tiba dari respon imun seluler, yang menyebabkan respon inflamasi atau peradangan kulit atau saraf pada pasien tipe *borderline* (BT, BB, dan BL).¹⁸ Lesi kulit yang telah ada menjadi lebih eritematosa dan dapat disertai timbulnya lesi baru. Lesi kulit dapat disertai dengan neuritis ringan hingga berat. Kondisi neuritis ini yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan saraf lebih parah.^{8,19}

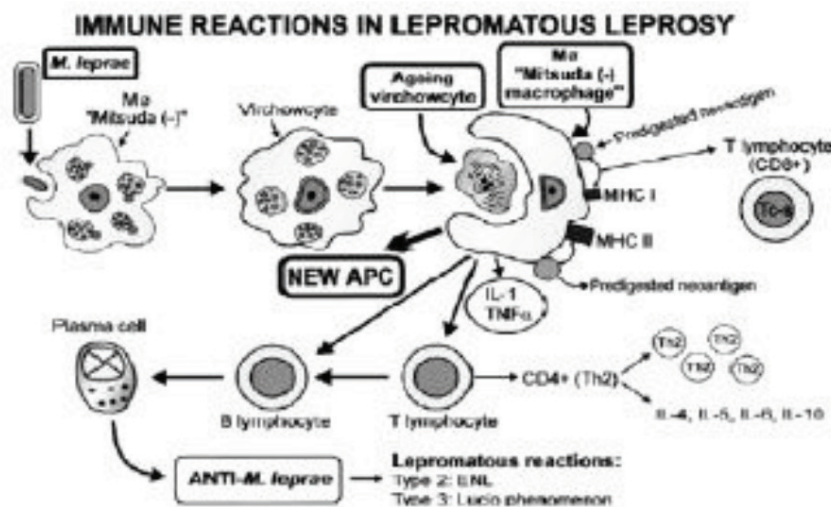
Walaupun pencetus utama belum diketahui, tetapi diperkirakan ada hubungannya dengan reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan peningkatan TNF di kulit dan saraf selama reaksi tipe 1 dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitian di India, didapatkan respon antibodi ke antigen 18kDa secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan reaksi tipe 1 dibandingkan pasien TT atau *borderline* tanpa reaksi tipe 1.¹⁸

Penderita kusta tipe MB maupun PB dapat mengalami reaksi tipe 1. Sekitar seperempat dari seluruh penderita kusta kemungkinan akan mengalami reaksi tipe 1.⁸ Reaksi tipe 1 paling sering terjadi dalam enam bulan setelah mulai pengobatan. Namun, beberapa penderita mengalami reaksi tipe 1 sebelum mulai berobat, dan menyebabkan penderita datang untuk berobat. Sebagian kecil penderita mengalami reaksi lebih lambat, baik selama masa pengobatan maupun sesudahnya.^{8,20} Reaksi tipe 1 dapat bersifat *upgrading* (reaksi reversal) apabila terjadi peningkatan imunitas seluler sehingga menyebabkan pergeseran spektrum ke arah tuberkuloid atau *downgrading* apabila terjadi penurunan imunitas seluler sehingga menyebabkan pergeseran spektrum ke arah lepromatosa.^{8,19}

Kerusakan Saraf Kusta pada Reaksi ENL

Reaksi tipe 2 atau *Eritema Nodosum Leprosum* (ENL) adalah komplikasi imunologis paling serius pada pasien BL dan LL. Hal ini terjadi apabila basil leprae dalam jumlah besar terbunuh dan secara bertahap dipecah. Protein dari basil yang mati mencetuskan reaksi alergi yang akan mengenai seluruh tubuh dan menyebabkan gejala sistemik karena protein ini terdapat di aliran darah. Pada reaksi ini terjadi peningkatan deposit kompleks imun di jaringan. Lebih jauh, pada ENL terjadi peningkatan sementara respon imunitas yang diperantarai sel dengan ekspresi pada sitokin tipe T_H1 . Sel T yang utama pada ENL adalah CD_{4+} . TNF dan IL-6 juga muncul pada lesi kulit ENL, sementara kadar IL-4 yang rendah mendukung peran T_H1 pada reaksi ini. Gejala konstitusional yang muncul berupa demam, menggigil, nyeri sendi, mual, nyeri pada saraf, dan otot dari ringan sampai berat. Pada reaksi ENL eflorensi yang tampak berupa nodul eritema dan nyeri dengan tempat predileksi lengan dan tungkai. Pada kasus berat dapat menyerang sistemik, sehingga menyebabkan iridosisiklitis, neuritis akut, limfadenitis, artritis, orkitis, dan nefritis akut dengan proteinuria.¹⁸

ENL hanya terjadi pada penderita tipe MB, dan terutama timbul pada tipe lepromatosa polar. Namun, hal ini dapat juga timbul pada tipe BL. Pada ENL tidak terjadi perubahan tipe, berarti bahwa semakin tinggi tingkat multibasilarinya semakin besar kemungkinan timbulnya ENL. ENL termasuk respon imun humoral, dimana terjadi fenomena kompleks imun akibat reaksi antara antigen *M. leprae*, antibodi (IgM, IgG), dan komplemen. Kadar imunoglobulin penderita kusta tipe lepromatosa lebih tinggi daripada tipe tuberkuloid. Hal ini terjadi oleh karena jumlah kuman tipe lepromatosa jauh lebih banyak daripada tipe tuberkuloid. ENL lebih sering terjadi pada



Gambar 4. Reaksi imun pada Kusta tipe Lepromatosa.¹¹

masa pengobatan. Banyaknya kuman lepra yang mati dan hancur mengakibatkan banyak antigen yang dilepaskan dan bereaksi dengan antibodi, serta mengaktifkan sistem komplemen. Kompleks imun tersebut terus beredar dalam sirkulasi darah yang akhirnya dapat melibatkan berbagai organ.^{1,9,10,16}

Lesi pada ENL dapat berupa papul kecil ataupun nodul berwarna kemerahan dan nyeri pada penekanan. Secara klinis reaksi tipe 2 dibagi menjadi bentuk ringan apabila hanya ditemukan lesi kulit tanpa rasa nyeri maupun gangguan fungsi saraf dan organ lain, dan bentuk berat apabila terdapat lesi kulit yang disertai gangguan saraf, gejala sistemik dan gangguan pada organ lain.^{8,21,22}

Pada suatu studi, dikatakan bahwa ENL adalah komplikasi imunologi yang serius serta sukar ditangani. Sebagian besar penderita dengan ENL akan mengalami beberapa kali episode multipel akut atau kronik. Mekanisme imunologi ENL belum sepenuhnya dimengerti. Peningkatan TNF- α serta IL-6 pada kasus yang lebih berat menunjukkan respon *cell-mediated immune* (CMI) juga berperan dalam terjadinya ENL.^{20,22,24}

PERAN SITOKIN DALAM KERUSAKAN SARAF PADA KUSTA

Interleukin-2 (IL-2) dan Interferon- γ (IFN- γ)

Respon imun seluler merupakan aspek penting dalam resistensi pejamu terhadap infeksi mikobakterial. Hipotesis mengatakan bahwa spektrum klinis kusta menunjukkan keseimbangan antara T_h1 dan T_h2 . Terdapat regulasi silang antara kedua subset sel T_h , yaitu sitokin-sitokin T_h1 akan menekan sel-sel T_h2 dan sebaliknya. Respon sel T terhadap mikobakteria akan mengaktifkan dan menyebabkan proliferasi sel-sel T_h1 dan melepaskan IL-2. IL-2 menstimulasi ekspansi sel-

sel T_h2 dan sel-sel *natural killer* (NK) pada lesi, sehingga menghasilkan peningkatan produksi IFN- γ . Sitokin IFN- γ akan mengaktifkan makrofag, sehingga mensekresi IL-2. Keberadaan IL-2 dapat memacu SIS terhadap patogen intraselular pada kusta tuberkuloid. Hal yang sebaliknya terjadi pada kusta lepromatosa selama progresi penyakit.¹¹

Interleukin-10 (IL-10)

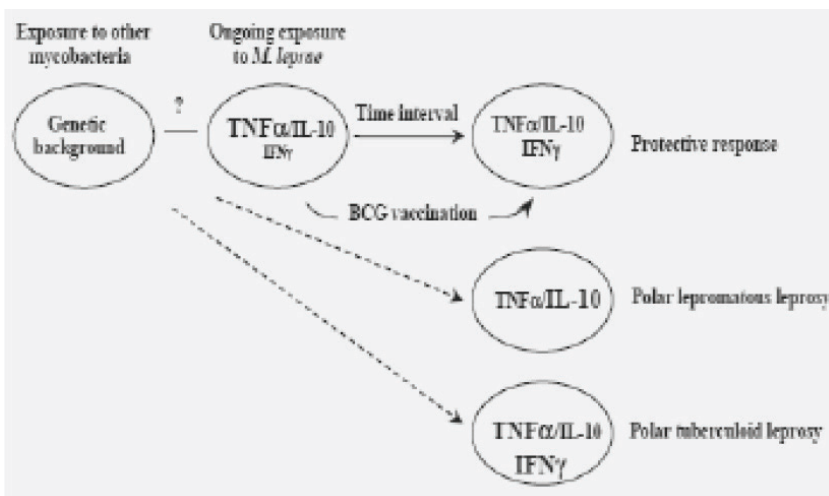
Awalnya IL-10 dianggap sebagai faktor yang disekresi oleh sel-sel T_h2 dan menghambat sintesis sitokin dan proliferasi sel-sel T_h1 . Namun, monosit juga menjadi sumber utama sitokin ini. Keseimbangan antara monosit penghasil IL-12 dan IL-10 penting untuk hasil akhir respon sitokin sel T. Beberapa sel T_h1 manusia juga ada yang menghasilkan IL-10, yang merupakan sitokin anti-inflamasi. Fungsi sel-sel T_h1 manusia bersifat heterogen, beberapa berfungsi sebagai pro-inflamasi dan yang lain sebagai anti-inflamasi. Kekuatan ekspresi IL-12 dan lemahnya ekspresi IL-10 pada lesi-lesi TT terjadi akibat lepasnya IFN- γ lokal.¹¹

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

Sitokin TNF- α merupakan sitokin kunci yang terlibat dalam respons pejamu melawan berbagai patogen, termasuk mikobakteria. Sitokin ini bersifat pro-inflamasi untuk aktivasi makrofag dan formasi granuloma dalam mencegah perluasan infeksi mikobakteria. TNF- α berlawanan dengan kadar IL-2 (antagonis). Produksi TNF- α yang berlebih pada kusta tipe TT dan BT, menunjukkan bahwa sitokin ini dapat mencegah terjadinya bentuk yang lebih parah dari penyakit kusta.¹¹

TNF- α juga merupakan salah satu sitokin yang secara aktif diproduksi oleh sel-sel polimorfonuklear (PMN) *in vitro*. Migrasi PMN ke lokasi inflamasi sangat berkaitan dengan konsentrasi kemoatraktan lokal dan ekspresi molekul adhesi *in situ*. Lipopolisakarida (LPS) mikobakteria yang merupakan penginduksi utama monosit, juga dapat menstimulasi neutrofil untuk memproduksi TNF- α . Sel-sel T tampaknya secara parsial terlibat dalam perekrutan neutrofil-neutrofil dan mempengaruhi fungsi efektor PMN di lokasi infeksi. TNF- α merupakan sitokin yang penting untuk pembentukan granuloma, yang merupakan gambaran patologi dasar pada kusta di kulit dan saraf, serta untuk pergerakan leukosit selama inflamasi. Peningkatan rasio TNF- α /IL-10 berperan untuk mengendalikan invasi dan replikasi mikobakteria. Rasio TNF- α /IL-10 yang lebih tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih baik.¹¹

Kadar TNF- α dalam serum pasien kusta akan menurun setelah pemberian MDT (*multi-drug*



Gambar 5. Model untuk respon protektif atau patologik terhadap *M. leprae*.¹¹

therapy) sesuai dengan penurunan jumlah bakteri. Penurunan produksi sitokin ini dapat terlihat dari lesi kulit pasien kusta TT setelah pemberian MDT, tetapi akan tetap tinggi pada kusta TT yang tidak diobati. Kusta tipe LL/BL yang telah diterapi selama enam bulan tidak menunjukkan perubahan yang bermakna. Perlu ditekankan bahwa defek imunitas seluler spesifik pada pasien LL bersifat permanen dan tidak dapat dikembalikan dengan pengobatan.^{11,25}

Reaksi kusta juga berkaitan dengan perubahan aktivitas sitokin, terutama sitokin proinflamasi misalnya TNF- α . Inflamasi pada RR terjadi akibat peningkatan proliferasi sel T terhadap antigen *M. leprae*, peningkatan produksi IL-1 β , IL-2, TNF- α dan IFN- γ , serta penurunan kadar IL-4, IL-5 dan IL-10. Hal ini menunjukkan peningkatan respon imunitas seluler terhadap *M. leprae*. TNF- α akan meningkat oleh induksi IFN- γ dan mekanisme autokrin (autoregulasi). Sitokin ini juga berperan penting dalam proses inflamasi (episode reaksi) dan kerusakan jaringan dan saraf (induksi apoptosis). Kadar TNF- α dalam serum meningkat sesuai keparahan penyakit pada reaksi tipe 1 dan tipe 2.^{11,26}

Hasil studi Manandhar dkk., menunjukkan bahwa sel-sel mononuklear darah perifer dari pasien-pasien kusta dengan RR yang tidak diobati secara bermakna memiliki kadar TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan pasien kusta tanpa reaksi. Umumnya IFN- γ dan TNF- α pada pasien dengan RR menurun selama terapi steroid, namun kadar TNF- α meningkat apabila dosis steroid diturunkan. Kadar IL-10 juga meningkat selama periode terapi steroid dan sangat berkaitan dengan kadar TNF- α . Peningkatan IL-10 merupakan koreksi alamiah untuk episode inflamasi. Hasil studi lainnya oleh Faber dkk., menunjukkan peningkatan TNF- α pada empat dari tujuh pasien kusta dengan reaksi.^{11,27,28}

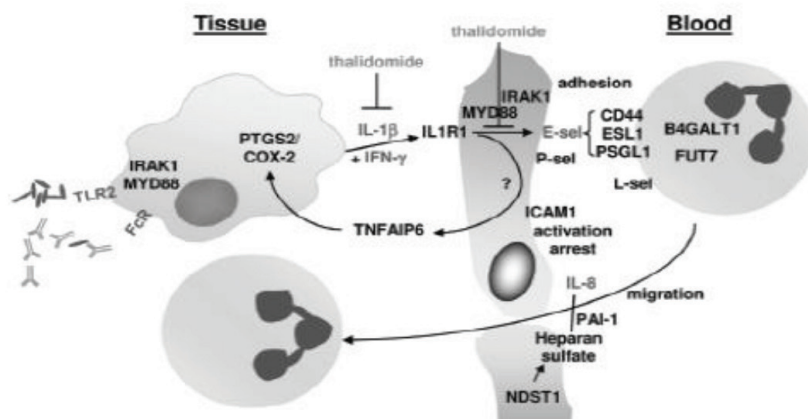
Berbagai bukti menyatakan bahwa TNF- α

berperan penting dalam patogenesis ENL. Kadar sitokin ini meningkat akibat pelepasan TNF- α secara spontan oleh sel-sel mononuklear darah perifer dan stimulasi komponen dinding sel *M. leprae*. Tidak ditemukan korelasi antara gejala sistemik dengan kadar TNF- α . Dapat disimpulkan bahwa TNF- α berperan dalam reaksi kusta, baik secara langsung maupun secara sinergik bersama sitokin lainnya. Rekurensi episode reaksi dapat terjadi karena infeksi lain misalnya abses gigi atau periodontal, sehingga meningkatkan sitokin-sitokin di antaranya TNF- α . Kadar IL-2 dan TNF- α yang tinggi berhubungan dengan relaps kusta tipe *borderline* lepromatosa (BL)/lepromatosa (LL) menjadi tipe tuberkuloid (TT)/*borderline* tuberkuloid (BT). Sedangkan pada kusta tipe TT/BT yang relaps menjadi tipe BL/LL, terjadi peningkatan produksi sitokin-sitokin T_H2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Kadar IL-10 yang tinggi juga berkaitan dengan reaktivasi.^{11,23}

Peran TNF- α pada Imunopatogenesis ENL

Konsep klasik terjadinya ENL adalah terjadinya fenomena *Arthus*, di mana terjadi kompleks antigen antibodi yang selanjutnya akan mengendap di sepanjang pembuluh darah yang akhirnya menimbulkan vaskulitis. Kadar TNF- α yang berlebihan dan IL-6 yang meningkat pada serum penderita ENL menandakan bahwa respon imun seluler sangat berperan terhadap mekanisme terjadinya ENL. TNF- α berasal dari beragam sel terutama fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan oleh antigen, sel NK dan sel mast. Efek biologinya dapat berpengaruh baik secara lokal maupun sistemik, serta dapat bersifat protektif maupun patologis tergantung pada konsentrasi, lama pajanan, dan tersedianya mediator lain pada lingkungan seluler. Produksi lokal dapat meningkatkan pertahanan tubuh terhadap patogen dengan memberikan respon inflamasi yaitu menyebabkan datangnya neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk membunuh mikroba, memacu ekspresi *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), merangsang makrofag mensekresi kemokin dan menginduksi kemotaksis, merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek yang sama dengan TNF- α dan sebagainya.²⁹

Seperti diketahui bahwa neutrofil berguna untuk pergerakan sel, meliputi *E-selectin* yang diregulasi oleh IL-1 β . Aktivasi Toll-Like Receptor 2 (TLR2) secara *in-vitro* menginduksi IL-1 β yang bersama dengan IFN- γ akan merangsang ekspresi *E-selectin* dan perlekatan neutrofil pada sel endotel (Gambar 6). Sedangkan bila dihasilkan secara luas, kadar TNF- α dapat membahayakan pejamu karena dapat menimbulkan terjadinya trombus sel endotel, lebih jauh lagi dapat terjadi sindroma klinis yang



Gambar 6. Peran Neutrofil pada ENL.²³

sangat fatal yang dinamakan syok septik.^{29,30}

Sekresi TNF- α yang berlebih pada ENL diduga berasal dari dinding bagian dalam *M. leprae* yang dapat merangsang kekebalan alamiah pada tubuh manusia, yaitu *Triacetylated Lipoprotein* (TLP) dan merupakan *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs). TLP merupakan komponen membrane lipoprotein pada semua genus mikobakteria dan diduga merupakan indikator utama sekresi TNF- α oleh makrofag.³¹ IFN- γ yang diproduksi oleh sel T dan sel NK juga merangsang makrofag untuk meningkatkan sintesis TNF- α . Sitokin pro inflamasi, diantaranya TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β telah dilaporkan berperan dalam mekanisme terjadinya reaksi kusta baik reaksi tipe 1 (reaksi reversal) maupun reaksi tipe 2 (termasuk ENL). Pada ENL, kadar TNF- α yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah tepi lebih banyak dibandingkan penyakit lain. Disalah satu pihak TNF- α dapat bekerja sinergis dengan IFN- γ sebagai protektif imunitas dengan memperantarai terbentuknya granuloma dan menghambat pertumbuhan *M. leprae* secara *in-vitro*. Sedangkan dilain pihak, TNF- α dapat menimbulkan kerusakan saraf dan terjadinya nekrosis jaringan.^{29,32}

KESIMPULAN

Kusta merupakan penyakit infeksi granulomatous kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dan terutama menyerang saraf perifer. Perkembangan kusta tuberkuloid atau lepromatosa tergantung dari keseimbangan T_H1-T_H2. Pada bentuk tuberkuloid, respon imun adalah tipe T_H1. Sedangkan pada bentuk lepromatosa, ada respon T_H2. Reaksi kusta merupakan episode inflamasi akut atau subakut yang dimediasi oleh proses imunologis pada perjalanan penyakit kusta yang bersifat kronis, yang dapat mengenai kulit, saraf, membran mukosa dan lokasi lain. Reaksi kusta dapat terjadi sebelum, selama dan sesudah pengobatan. Terdapat peran sitokin dalam reaksi kusta. Pengenalan tentang sitokin-sitokin yang disekresikan pada spektrum kusta dapat mempermudah proses klasifikasi kasus *borderline* dan memungkinkan pengobatan dini berdasarkan tipe kusta sehingga angka kecacatan bisa diminimalkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Cruz RCS, Sekula SB, Penna MLF. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(6): 761-73.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta.
- Wisnu IM, Daili ES, Menaldi SL. 2010. Kusta. Dalam: Djuanda, Adhi dkk.(ed). *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi Ketujuh. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, h.73-88
- Global leprosy update 2014: Need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; 90:461-74.
- Baratawidjaja K, Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar*. Edisi X. Jakarta: Penerbit FKUI, h.219-256.
- Widasmara D. 2018. *Penyakit Kusta Sebuah Perspektif Klinis*. Malang: UB Press, h.1-17.
- Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis TP. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. *Lepr Rev*. 2015;86:142-55.
- Lee DJ, Rea TH, and Modlin RL. Leprosy. 2012. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, p.2253-62.
- Wang SH, Pancholi P. Mycobacterial skin and soft tissue infection. *Curr Infect. Dis. Rep*. 2014; 16: 438.
- Nath I, Saini C, Valluri VL. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clin. Dermatol*. 2015. p.90-8.
- Sari N, Amiruddin MD, Amin S. Peran Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-10 (IL-10), dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) pada Penyakit Kusta. *MDVI*. 2013; 40(1): 35-40.
- Illarramendi X, Rangel E, Miranda AM, et al., Cutaneous lesions sensory impairment recovery and nerve regeneration in leprosy patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2012; 107: 68-73.
- Mishra RS, Kumar J. Classification. 2010. In: Kumar Kar H, Kumar B (editors). *IAL Textbook of Leprosy*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, p.144-51.
- Turner D, McGuinness S, Leder K, Leprosy: diagnosis and management in a developed setting. *Intern Med. J*. 2015; 45: 109-12.
- Lewis S. Leprosy. Update 4 Februari 2010. Diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/1104977-overview#showall>
- Masaki T, McGlinchey A, Cholewa-Waclaw J, Qu J, Tomlinson SR, et al. Innate immune response precedes *Mycobacterium leprae*-induced reprogramming of adult Schwann cells. *Cell Reprogram*. 2014; 16:9-17.
- Fonseca A, Simon M, Cazzaniga R, et al. The influence of innate and adaptive immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Biomed Central*. 2017; 6(5): 1-8.
- Ramaswari NP. Reaksi Reversal dan Eritema Nodosum Leprosi pada Penyakit Kusta. *CDK*. 2015; 42(9): 653-7.
- Khadge S, Banu S, Bobosha K, van der Ploeg-van Schip JJ, Goulart IM, Thapa P, Kunwar CB, van Meijgaarden KE, van den Eeden SJ, Wilson L, et al. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. *BMC Infect Dis*. 2015;15:477.
- Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and Erythema Nodosum Leprosi. *An Bras Dermatol*. 2008; 83(1): 75-82.
- Kar HK and Sharma P. Leprosy Reactions. 2010. In: Kumar Kar H, Kumar B (editors). *IAL Textbook of Leprosy*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, p.269-92.
- Bryceson A and Pfaltzgraff RE. 1990. Immunological Complications: Reactions. In: Bryceson A, Pfaltzgraff RE (editors). *Leprosy*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, p.115-26.
- Ramien M, Wong A, Keystone J. Severe refractory erythema nodosum leprosum successfully treated with the tumor necrosis factor inhibitor etanercept. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(5): 133-5.
- Lee D, Li H, Ochoa M, Tanaka M, Carbone R, Modlin R. Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. *The J of Infect Dis*. 2010; 201(4): 558-69.
- Yang D, Chen J, Shi C, Jing Z, Song N. Autophagy gene polymorphism is associated with susceptibility to leprosy

- by affecting inflammatory cytokines. *Inflammation*. 2014; 37: 593-8.
26. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 362-74.
 27. Motta ACF, Furini RB, Simao JCL, Ferreira MAN, Komesu MC, Foss NT. The Recurrence of Leprosy Reactional episodes could be associated with oral chronic infections and expression of serum IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ and IL-10. *Braz Dent J*. 2010; 21(2): 158-64.
 28. Madan NK, Agarwal K, Chander R. Serum cytokine profile in leprosy and its correlation clinic-histopathological profile. *Lep Rev*. 2011; 82: 371-382.
 29. Prameswari R, Listiawan MY, Rosita C. Peran TNF- α pada imunopatogenesis ENL dan Kontribusinya pada Penatalaksanaan ENL. *FK Unair*. 2012; 24(1): 43-48.
 30. Abbas AK and Licht AH. 2011. *Basic Immunology*. 3rd Beijing: Saunders Elsevier.
 31. Listiawan MY. Perbandingan ekspresi TLR1/2, NF- κ B p150/50, NF- κ B p65 dan TNF- α pada makrofag penderita eritema nodosum leprosum dengan kusta multibasiler sebagai tanda aktivitas kekebalan alamiah BIK 3. 2011; 23(3): 207-15.
 32. Kar HK, Sharma P. 2010. Management of Leprosy In: Kar HK, Kumar B (editors). *IAL Textbook of Leprosy*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher.p. 386-99.s



This work is licensed under a Creative Commons Attribution