HUBUNGAN PEMERIKSAAN WHO DISABILITY GRADING DENGAN KADAR P75^{NTR} SEBAGAI MARKER KERUSAKAN SARAF PADA LEPRA TIPE MULTIBASILER DAN TIPE PAUSIBASILER

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum

Oleh:

Hafidh Fahreza Rusti

155070107111020

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul i
Halaman Pengesahan ii
Pernyataan Keaslian Tulisan iii
Kata Pengantar iv
Abstrak vi
Abstract vii
Daftar Isi viii
Daftar Tabel xii
Daftar Gambar xiii
Daftar Bagan xiv
Daftar Singkatan xv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 4
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.4.1 Manfaat Akademis 4
1.4.2 Manfaat Praktis 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lepra 5

2.1 .1 Etiologi 5

2.1 .2 Diagnosis 5

2.1 .3 Patogenesis 6

2.1 .4 Klasifikasi 7

2.2 WHO Disability Grading 7

2.2.1 Pengertian 7

2.2.2 Penilaian kecacatan pada mata,tangan, dan kaki 8

2.3 P75 Neurotrophin receptor ($P75^{NTR}$) 10

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep 12

3.2 Hipotesis Penelitian 14

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian 15

4.2 Populasi dan Sampel 15

4.2.1 Kriteria Inklusi 15

4.2.2 Kriteria Eksklusi 16

4.2.3 Estimasi Besar Sampel 16

4.3 Variabel Penelitian 17

4.3.1 Variabel bebas 17
4.3.2 Variabel tergantung 17
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian 18
4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian 18
4.5.1 Bahan dan Alat Penilaian skor WHO *Disability Grading* 18
4.5.2 Bahan dan Alat pemeriksaan kadar $P75^{NTR}$ 18
4.6 Definisi Operasional 20
4.7 Prosedur Penelitian/ Pengumpulan Data 22
4.7.1 Prosedur Penilaian WHO *Disability Grading* 22
4.7.2 Prosedur Pengukuran Kadar $P75^{NTR}$ 23
4.8 Analisis Data 24
4.9 Alur Penelitian 25

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian 26
5.2 Analisis Data 28
5.2.1 Uji Normalitas 28
5.2.2 Uji Korelasi *Spearman* 29

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan hasil penelitian 31

6.2 Implikasi terhadap bidang kedokteran 32

6.3 Keterbatasan Penelitian 33

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan 34

7.2 Saran 34

Daftar Pustaka 35

Lampiran 40

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN PEMERIKSAAN WHO DISABILITY GRADING DENGAN KADAR P75^{NTR} SEBAGAI MARKER KERUSAKAN SARAF PADA LEPRA TIPE MULTIBASILER DAN TIPE PAUSIBASILER

Oleh :

Hafidh Fahreza Rusti

155070107111038

Telah diuji pada :

Hari : Senin

Tanggal : 5 November 2018

Dan telah dinyatakan lulus oleh :

Penguji 1

dr. Dhany Prafita Ekasari, Sp.KK
NIP. 198506152018032001

Pembimbing I/Penguji II

Dr. dr. Dhelya Widasmara, Sp.KK
NIP. 198208142014102001

Pembimbing II/Penguji III

dr. Panji Sananta, M. Ked, SpOT
NIP. 197706102009121001

Mengetahui,
Ketua Program Bidang Studi Pendidikan Dokter

dr. Triwahju Astuti, M. Kes., Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001

ABSTRAK

Rusti, HF. 2018. *Hubungan Pemeriksaan WHO Disability Grading Dengan Kadar P75^{NTR} Sebagai Marker Kerusakan Saraf pada Lepra Tipe Multibasiler dan Tipe Pausibasiler*. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr.dr. Dhelya Widasmara, Sp.KK (2) dr. Panji Sananta,M.ked, SpOT

Lepra merupakan penyakit menular kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dan menyebabkan kerusakan pada saraf perifer, terutama sel Schwann. Pengobatan lepra hanya berguna untuk eradikasi bakteri, namun tidak dapat memulihkan atau mencegah kerusakan saraf sehingga deteksi dini kerusakan saraf untuk melihat keberadaan bakteri menjadi penting. Kami memeriksa kadar P75^{NTR} sebagai deteksi awal dari kerusakan saraf tepi pada lepra denga skor WHO *Disabilty Grading* sebagai pembanding. Kami memeriksa pasien di Rumah Sakit Kusata Kediri. Studi Eksperimental ini memakai Uji korelasi *spearman*. ELISA digunakan untuk mengukur kadar P75^{NTR} sebagai variable independen. Variabel dependen diukur berdasarkan skor pada WHO *Disability Grading*. Uji korelasi antara P75^{NTR} dengan WHO *Disability Grading* menunjukkan koefisien korelasi sebesar 0.958 yang berarti terdapat korelasi yang sangat kuat karena mendekati angka 1 dengan p= 0.000 ($p<0.05$) yang menunjukkan signifikansi yang kuat pada Lepra tipe multibasiler. Sedangkan pada pasien Lepra tipe pausibasiler didapati nilai koefisien korelasi 0.977 yang berarti terapat korelasi yang sangat kuat dengan nilai signifikansi p= 0.000 ($p<0.05$). Lepra merupakan penyakit menular kronis yang menyebabkan kerusakan saraf perifer terutama sel Schwann. Deteksi dini kerusakan saraf sangat dibutuhkan. Pemeriksaan kadar P75^{NTR} dapat digunakan sebagai deteksi awal kerusakan saraf tepi berkolerasi dengan WHO *Disability Grading.*

Kata Kunci: Lepra, WHO Disability Grading, P75^{NTR}

ABSTRACT

Rusti, HF. 2018. *Correlation Between WHO Disability Grading With The Rate of P75^{NTR} as a Marker of nerve damage on Paucibacillary and Multibacillary Leprosy*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr.dr. Dhelya Widasmara, Sp.KK (2) dr. Panji Sananta,M.ked, SpOT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* and cause damage in peripheral nerve, especially Schwann Cell. Leprosy treatment is only useful for the bacterial eradication, but it cannot recover or prevent peripheral nerve damage so early neurological damage detection to determine the presence of bacteria is necessary. We examined the level of P75^{NTR} as early detection of peripheral nerve damage in leprosy with WHO Disability Grading as comparison. We examined patient at Kediri Leprosy Hospital. The Experimental study using *spearman* correlation test. ELISA was used to measure the level of P75^{NTR} as Independent Variable. The dependent variable was measured based on score of WHO Disability Grading. The Correlation test results between rate of P75^{NTR} with WHO Disability Grading on MB showed the correlation coefficient value of 0.958 with p= 0.000. This means that there is very strong correlation between P75 and WHO Disability Grading on MB patients. The Correlation test results between rate of P75^{NTR} with WHO Disability Grading on PB showed the correlation coefficient value of 0.977 with p= 0.000. This means that there is very strong correlation between P75 and WHO Disability Grading on PB patients**.** Leprosy is a chronic infectious disease that cause damage in peripheral nerve especially Schwann cells. Early detection of peripheral nerve damage is needed. Examination of P75^{NTR} may be used for early detection correlated with WHO disability grading.

Keyword: Leprosy, WHO Disability Grading, P75^{NTR}

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Lepra atau kusta merupakan penyakit tipe granulomatosa saraf tepi dan mukosa dari saluran pernafasan yang menyerang saraf tepi dan kulit. Penyakit ini disebabkan oleh Infeksi *Mycobacterium leprae*. Lepra dapat dikenali dari luar dengan adanya lesi pada kulit. Tanda- tanda lain dari lepra yaitu penebalan saraf tepi, kelainan kulit, dan mati rasa (Patmawati & Setiani, 2015).

World Health Organization (WHO) mengklasifikasi lepra menjadi dua kelompok utama, yaitu Pausibasiler (PB) dan Multibasiler (MB). Pasien PB memiliki lesi kurang dari 5 dan respon imun yang dapat dimediasi sel dengan baik, mempunyai sedikit atau tidak terdeteksi kuman di kulitnya,sedangkan pasien MB yang memiliki lesi lebih dari 5 dengan kuman yang sangat banyak akibat respon imun yang dimediasi sel tidak adekuat sehingga pertumbuhan kuman menjadi tidak terkendali (WHO, 2012). Umumnya penyakit ini terdapat di negara yang sedang berkembang, dan sebagian besar penderitanya termasuk dalam golongan ekonomi lemah. (Zulkifli ,2003). Penyakit lepra juga dapat menyebabkan disabilitas dalam melakukan aktifitas sehari-hari. Selain itu, stigma masyarakat yang takut berlebihan terhadap penyakit ini (*leprophobia*) menyebabkan diskriminasi sosial, seperti ditolak dalam pekerjaan, dalam pelayanan kesehatan, dijauhi masyarakat, bahkan kesulitan dalam menemukan jodoh, dan lain sebagainya (Kamal & Martini, 2015).

Menurut data WHO pada tahun 2013, terdapat 2.004.590 kasus baru lepra di dunia dari tahun 2005 hingga 2012. Sedangkan untuk kasus yang terdaftar pada akhir trimester pertama tahun 2013 adalah 189.018 kasus dengan prevalensi

sebesar 0,33. Wilayah endemis utama dari lepra adalah Afrika, Amerika, Asia Tenggara, Mediterania Timur, dan Pasifik Barat. Untuk negara dengan jumlah penderita terbesar adalah India, diikuti Brazil lalu Indonesia (WHO,2013). Sedangkan untuk di Indonesia, Jawa Timur berada di urutan pertama dalam jumlah penderita lepra baru yang mencapai 5.284 kasus MB dan PB, disusul Jawa Tengah dengan 2.233 kasus, lalu Jawa Barat dengan 2.053 kasus, yang terakhir adalah Sulawesi selatan (1.388 kasus) dan Papua (1.290 kasus) (Depkes,2011).

Mycobacterium leprae memiliki kemampuan untuk melewati basal lamina sel Schwann dan terlindungi dari obat - obatan antibiotik. Sehingga ini yang menyebabkan bakteri batang mampu terus bermultiplikasi dan menyebabkan kerusakan saraf. Kerusakan saraf yang mempengaruhi saraf sesoris, motoris dan autonom terjadi karena perjalanan dari penyakit lepra (Graca *et al.,* 2012). Selain itu, sistem muskuloskeletal juga terdampak pada 95 persen kasus lepra. Tanda kerusakan yang umum adalah adanya ulcer, deformitas, serta fraktur. Kerusakan juga dapat terjadi pada mata akibat dari infiltrasi langsung atau kerusakan dari saraf optic. Sebelas Persen dari pasien dengan lepra tipe multibasiler telah dilaporkan kehilangan penglihatan saat diagnosis (Eichelmann *et al*, 2013).

Pemeriksaan kualitatif pada lepra dapat dilakukan dengan memakai WHO *Disability Grading*. Pemeriksaan ini lebih cenderung memonitor status disabilitas selama masa pengobatan dibandingkan saat pertama diagnosis. Apakah terjadi perubahan atau tidak. Indikator dari pemeriksaan ini adalah skor tertinggi dari penilaian sensoris dan kerusakan yang tampak pada mata, tangan, dan kaki untuk menentukan keparahan disabilitas (Brandsma & Brakel, 2013).

Dewasa ini juga telah muncul suatu reseptor yang berfungsi sebagai target potensial kontrol farmakologis penyakit neurodegeneratif, yaitu $P75^{NTR}$. $P75^{NTR}$

berperan untuk plastisitas neural, induksi neurogenesis pada orang dewasa, namun juga dapat menyebabkan apoptosis pada neuron, makrofag, mikroglia, oligodendrosit dan sel Schwann sebagai respon terhadap jejas dan penyakit neurodegeneratif (Kaplan & Miller, 2000). Regulasi apoptosis pada sel Schwann oleh $P75^{NTR}$ dapat terjadi apabila berikatan dengan *Nerve Growth Factor* (NGF) (Hirata *et al*, 2000).

Pemeriksaan yang ada selama ini belum dapat mendeteksi kerusakan saraf pada fase awal. Selain itu, pemeriksaan kualitatif seperti WHO *Disability Grading* memiliki kelemahan karena bergantung pada keahlian pemeriksa serta cara pemeriksa dalam menginterptetasikan definisi operasional (Nienhuis *et al*, 2004). Oleh karena itu, dibutuhkan pemeriksaan kuantitatif yang dapat digunakan untuk menilai kecacatan pada pasien lepra dalam fase dini. Oleh karena potensi $P75^{NTR}$ dalam apoptosis sel saraf, peneliti ingin mengetahui korelasi pemeriksaan WHO *Disability Grading* dengan kadar $P75^{NTR}$ sebagai marker kerusakan jaringan saraf pada pasien lepra tipe MB dan PB.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara pemeriksaan skor WHO *Disability Grading System* dengan kadar $P75^{NTR}$ sebagai marker kerusakan jaringan saraf pada lepra tipe multibasiler dan tipe pausibasiler di Rumah Sakit Kusta Kediri

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara pemeriksaan WHO *Disability Grading* dengan kadar $P75^{NTR}$ pasien lepra tipe pausibasiler dan multibasiler di Rumah Sakit Kusta Kediri.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui korelasi antara skor WHO *Disability Grading* terhadap kadar $P75^{NTR}$ pada kerusakan saraf penderita lepra tipe Pausibasiler dan Multibasiler di Rumah Sakit Kusta Kediri.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar untuk menambah ilmu pengetahuan dan mengembangkan penelitian

1.4.2 Manfaat Praktisi

Sebagai dasar praktisi kesehatan untuk mengevaluasi kerusakan saraf pada penyakit lepra. Salah satunya dengan mengukur kadar $P75^{NTR}$ sebagai marker kerusakan jaringan

BAB II

TINJAUAN PUSAKA

2.1 Lepra

2.1.1 Etiologi

Lepra adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium leprae*. Bakteri ini merupakan bakteri tahan asam batang Gram positif yang dapat menimbulkan manifestasi klinis seperti kerusakan saraf perifer,kulit, serta organ-organ dalam tubuh, kecuali pada sistem saraf pusat. Bakteri yang bersifat intraselular obligat ini juga menghasilkan eksotoxin dan dapat menetap dalam makrofag. Menurut Kemenkes (2012) *Mycobacterium leprae* memiliki afinitas yang tinggi terhadap sel Schwann dan sel retikulo endotelial sehingga dapat menyerang saraf-saraf perifer. *Mycobacterium leprae* membelah diri dalam waktu 14-21 hari dan memiliki masa inkubasi rata-rata 2-5 tahun (Infodatin:Kusta,2015) namun ada yang menyebutkan bahwa masa inkubasi dapat berlangsung hingga 40 tahun (Galber,2012) hingga menimbukan manifestasi klinis.

2.1.2 Diagnosis

Penyakit lepra memiliki spektrum klinis yang luas dan tidak memilik *gold standart diagnostic test* sehingga deteksi biasanya dilakukan dengan melihat tanda dan gejala klinis (Lobato *et al*, 2011). Tanda- tanda utama (*cardinal sign*) yang dapat dilihat menurut Kemenkes RI (2012) adalah:

a. Kelainan kulit yang mati rasa: kemerahan (eritema) yang mati rasa (anastesi) serta bercak putih (hipopigmentasi).

b. Penebalan saraf tepi yang disertai gangguan fungsi saraf: Hal ini terjadi akibat peradangan saraf tepi (neuritis perifer) kronis. Gangguan ini dapat berupa gangguan fungsi:

   1) Sensori.
   2) Motoris: Kelemahan (*paresis*) dan kelumpuhan (*paralisis*)
   3) Otonom: Kulit kering dan retak-retak.

c. Adanya hasil bakteri tahan asam (BTA) yang diambil dari kerokan kulit (skin smear) yang berasal dari cuping telinga, bisa juga diambil dari bagian aktif suatu lesi kulit atau biopsi.

2.1.3 Patogenesis

Mycobacterium leprae memasuki tubuh dan menginvasi saraf dengan berikatan dengan *G Domain Extracelluelar Matrix Laminin-2* pada basal lamina dari sel schwann di saraf perifer. Sekali patogen melakukan penetrasi terhadap sel, replikasi akan berjalan lambat hingga sel T mengenali antigen *mycobacterial*. Hal ini mengisiasi terjadinya reaksi inflamasi kronis (Eichelmann *et al*, 2013). Makrofag gagal memfagositosis *M. leprae* akibat fenolat glikolipid I yang melindunginya dalam makrofag. Hal ini menyebabkan makrofag bekerja terus-menerus sehingga menghasilkan sitokin dan *Growth Factor* (GF) yang lebih banyak lagi. Sitokin dan GF yang berlebihan berujung pada kerusakan saraf. Saraf yang rusak ini kemudian digantikan dengan jaringan fibrous hingga terjadi penebalan saraf tepi.

2.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi lepra oleh WHO yang dibuat pada tahun 1982 untuk keperluan klinis menjadi pausibasiler (PB) dan multibasiler (MB) (WHO, 2012). Klasifikasi ini dibuat berdasarkan pada perhitungan *bacterial index* (BI) dengan PB berarti memiliki lesi kurang dari sama dengan 5 dan MB apabila ditemukan lebih dari 5 lesi.

2.2 WHO *Disability Grading*

2.2.1 Pengertian

WHO *Disability Grading* merupakan klasifikasi derajat kecacatan yang telah digunakan oleh WHO sejak 1960. Kegunaan metode ini pada awalnya adalah untuk mengevaluasi dan memonitor status disabilitas pasien selama masa perawatan. Namun sejak tahun 1988, tujuan utamanya berubah menjadi indikator untuk deteksi dini dari lepra. Pengukuran WHO *Disability Grading* dilakukan pada enam bagian tubuh (mata kanan dan kiri, tangan kanan dan kiri, kaki kanan dan kiri) dengan nilai 0,1,2. Penilaian yang ditentukan dari hasil tes sensorik dan deformitas yang terlihat pada mata, tangan, dan kaki menjadi indikator derajat keparahan dari kecacatan (WHO, 1988). Umumnya, skor tertinggi di antara mata, tangan, atau kaki, yang digunakan sebagai indikator keparahan (Brandsma & Brakel, 2003).

Dalam WHO *Disability Grading* tidak disebutkan secara rinci metode ataupun lokasi pengukuran. Bila merujuk pada metode yang digunakan Nienhuis, Brakel, Butlin, dan Van Der Werf (2004), penilaian tangan dan kaki dilakukan pada 10 lokasi per tangan dan kaki dengan menggunakan *Semmes-Weinstein monofilaments* 0.2 g dan 2 g. Kriteria penilaian adalah rasa anestesia pada tangan (tidak bisa merasakan filament 2 g) dan kaki (tidak bisa merasakan filament 10 g) (Kuipers & Schreuders.,1994; Birke *et al, 2000*) serta *Snellen E-Chart* digunakan

untuk menilai visus. Keberhasilan pengukuran tidak hanya bergantung pada metode dan alat yang digunakan, namun juga bergantung pada definisi operasional dari tingkat kecacatan dan kerusakan yang diukur, cara penginterpretasian definisi serta kemampuan penguji.

2.2.2 Penilaian kecacatan pada mata, tangan, dan kaki

WHO *Disability Grading* menilai kecacatan pada mata, tangan dan kaki. Penilaian menggunakan skor 0,1,2. Kecacatan dinilai berdasarkan deformitas yang terlihat serta kerusakan sensori. Pada skor 0, menunjukkan bahwa tidak ada disabilitas baik diukur secara fungsional maupun structural. Skor 1 menunjukkan adanya penurunan fungsional baik mata maupun pada kaki dan tangan namun tidak disertai dengan adanya deformitas. Skor 2 menunjukkan adanya gangguan baik secara fungsional dan terdapat adanya deformitas. Berikut adalah tabel yang memuat tentang poin penilaian dari WHO *Disability Grading System*

Tabel 2.1 WHO *Disability Grading System* 1998 (Brandsma and Brakel,2003)

Derajat	Mata	Tangan dan kaki
0	- Tidak terdapat masalah mata yang diakibatkan lepra. - Tidak ada bukti visual loss.	- Tidak terdapat anestesia - Tidak terdapat deformitas yang terlihat dan kerusakan lainnya
1	- Terdapat masalah pada mata, namun penglihatan visus 6/60 atau lebih baik atau dapat hitung jari pada jarak 6 meter	- Terdapat anesthesia - Tidak terdapat deformitas yang terlihat dan kerusakan lainnya
2	- *Severe visual impairment* (Visus lebih buruk dari 6/60, tidak dapat menghitung jari pada 6 meter - Lagopthalmos, iridosiklitis, serta *corneal opacities*	- Terdapat deformitas yang terlihat dan kerusakan lainnya

2.3 P75 Neurotropin Receptor ($P75^{NTR}$)

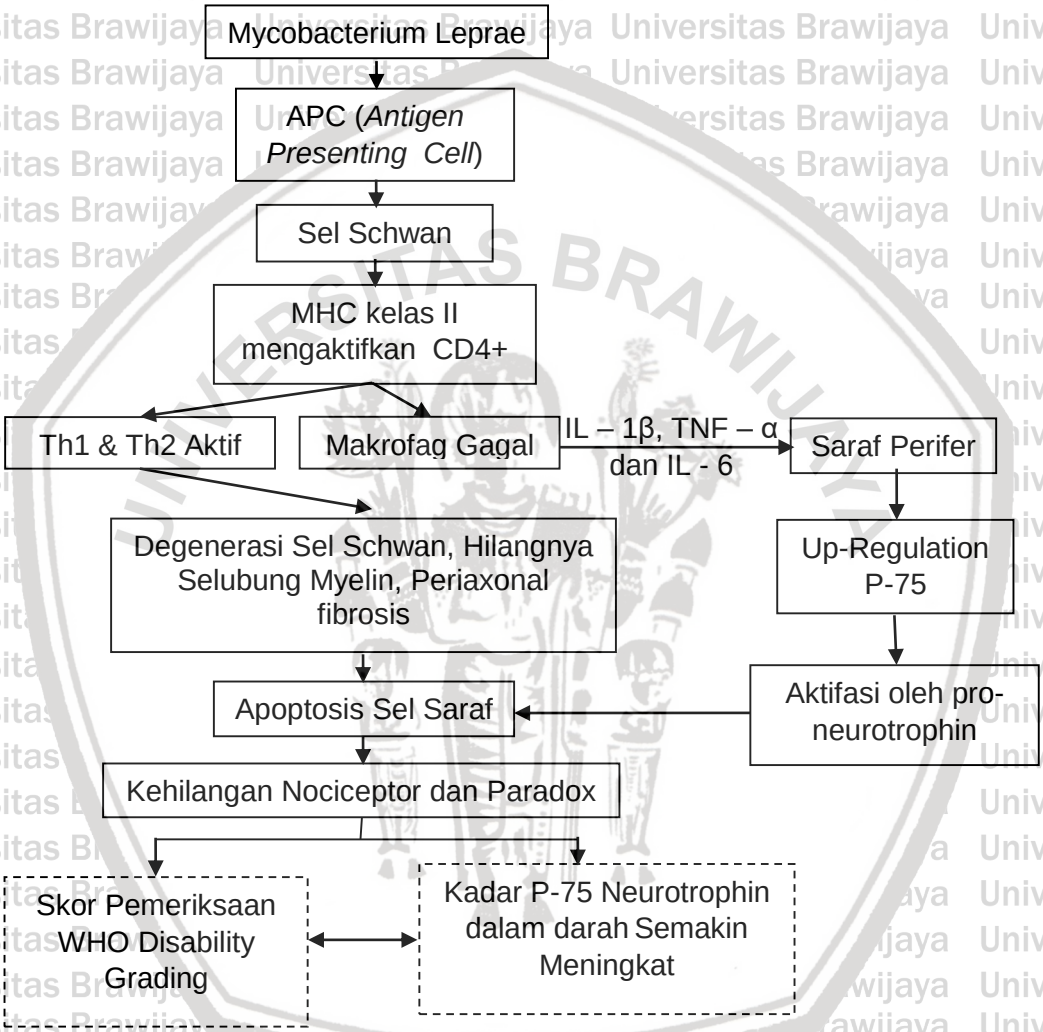
$P75^{NTR}$ merupakan salah satu dari reseptor permukaan sel selain *Tropomyosin receptor kinase transmembran* (TrkA) yang dapat berikatan dengan NT. Neurotropin sendiri merupakan salah satu protein yang diketahui sebagai *survival factor* dari neuron sensori dan simpatetik, serta mampu mengontrol berbagai aspek dari perkembangan dan fungsi sistem saraf pusat dan perifer (Reichardt,2006). Selain itu neurotropin juga memediasi diferensisasi, pertumbuhan, serta apoptosis neuron dengan berikatan dengan dua reseptor permukaan. P75 Neurotropin merupakan family dari *Tumor Necrosis Factor* R1 dan R2, Ras, CD40, CD30, OX40, lymphotoxin-β receptor, CD27 dan DR3, 4 dan 5 (Cassacia-Bonnefil *et al*, 1996) dengan domain ekstraseluler yang termasuk empat *cysteine-rich motifs,* transmembrane domain tunggal dan domain sitoplasmik (Liepinsh *et al,* 1997; He & Garcia, 2004). $P75^{NTR}$ memiliki afinitas yang rendah terhadap *Nerve Growth Factor* (NGF), salah satu sub-tipe dari NT, namun dapat berikatan dengan afinitas yang seimbang terhadap neurotropin lain

Fungsi $P75^{NTR}$ cukup bervariasi, mulai dari *Ligand-dependent activation* dari $P75^{NTR}$ dapat menyebabkan apoptosis saraf simpatis neonatus yang dikultur, saraf motorik, saraf sensoris, oligodendrosit, dan sel schwann. Neurotropin yang bergabung dengan P75 ^{NTR} juga diketahui memiliki fungsi untuk menstimulasi *stress-activated kinase* . Fungsi lainnya adalah sebagai penghambat pertumbuhan dengan meregulasi spesifisitas atau kepadatan pertumbuhan aksonal dan target persarafan dan eliminasi akson kolateral (Kaplan & Miller, 2000) serta neurogenerasi dari neuron yang cedera. Selain itu, *Up-regulation* $P75^{NTR}$ dipicu oleh sel Schwann yang reaktif setelah kerusakan saraf perifer (Firouzi *et al,* 2011). Sebagai tambahan, $P75^{NTR}$ juga mengaktifasi *GTPase RhoA* yang memiliki peran

penting dalam regulasi apoptosis saraf (Jimenez *et al*, 1995; Aznar & Lacal, 2001; Coleman & Olson, 2002).

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Masuknya *M.Leprae* ke dalam tubuh akan ditangkap oleh APC (*Antigen Presenting Cell*). APC pada kulit adalah sel dendritik dimana sel ini berasal dari sumsum tulang dan melalui darah didistribusikan ke jaringan non limfoid. Sel dendritik merupakan APC yang paling efektif karena letaknya yang strategis yaitu di tempat – tempat mikroba dan antigen asing masuk tubuh serta

organ – organ yang mungkin dikolonisasi mikroba. *M.Leprae* memiliki bagian *G domain of extracellular matriks protein laminin 2* yang akan berikatan dengan sel schwaan melalui reseptor dystroglikan lalu akan mengaktifkan MHC kelas II setelah itu mengaktifkan CD4+. CD4+ akan mengaktifkan Th1 dan Th2 dimana Th1 dan Th2 akan mengaktifkan makrofag. Makrofag gagal memfagositosis *M.Leprae* akibat adanya fenolat glikolipid I yang melindunginya di dalam makrofag. Ketidakmampuan makrofag akan merangsang dia bekerja terus-menerus untuk menghasilkan sitokin dan GF yang lebih banyak lagi.

Aktivitas faktor pertumbuhan saraf atau *nerve growth factor* (NGF) NGF diteruskan oleh dua kelas reseptor yaitu P75 reseptor neurotropin ($P75^{NTR}$), sebuah glikoprotein dengan massa 75 kDa yang tergolong dalam reseptor sitokina, termasuk reseptor TNF reseptor lain yaitu *Tropomyosin receptor kinase transmembran* (TrkA) dengan massa 140 kDa. Kedua reseptor ini berperan dalam kelainan saraf, penurunan imunitas dan mekanisme neuroendokrin, termasuk mekanisme adipoendokrin. Beberapa studi menunjukkan bahwa defisiensi sistem saraf yang terjadi selama penyakit berlangsung dan pada masa tua, terkait dengan menurunnya dukungan neurotrofis. Protein prekursor dari NGF, disebut proNGF (Al-Shawi, et.al 2010).

Reseptor NGF berafinitas rendah yang merupakan suatu protein 75-kDa, dan dinamakan $P75^{NTR}$. Reseptor ini mengikat keempat neurotropin di atas dengan afinitas yang sama. Beberapa bukti menunjukkan bahwa reseptor tersebut dapat membentuk suatu heterodimer dengan Trk monomer, dan dimer ini meningkat afinitas dan kespesifikan untuk NGF. Namun demikian, sekarang ini tampak bahwa homodimer-homodimer $P75^{NTR}$ yang mengikat neurtrofin ini dapat berespons sendiri, dan bahwa respons-responsnya mencakup pembentukan apoptosis, suatu efek yang bertolak belakang dengan lazimnya efek neurotrofin, yaitu merangsang dan memelihara pertumbuhan.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara pemeriksaan WHO *Disability Grading* dengan $P75^{NTR}$ pada kerusakan jaringan penderita lepra tipe multibasiler dan pausibasiler, semakin besar peningkatan kadar pemeriksaan $P75^{NTR}$ maka semakin besar skor WHO *Disability Grading*-nya.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian menggunakan metode *cross sectional* karena dilakukan dalam satu waktu. Penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan skor WHO Disability Grading System dengan aktivitas Nerve Growth Factor $P75^{NTR}$ pada kerusakan saraf akibat lepra tipe multibasiler dan pausibasiler. Pengambilan data dilakukan dengan menentukan tingkat keparahan deformitas yang terlihat dan kecacatan sensorik enam bagian tubuh (mata kanan dan kiri, tangan kanan dan kiri, kaki kanan dan kiri) sesuai dengan indikator yang ada. Semakin tinggi skor maka semakin parah deformitas dan kecacatan sensori.

4.2 Populasi dan Sampel

Semua pasien tipe Multibasiler dan Pausibasiler yang melakukan perawatan di Rumah Sakit Kusta Kediri yang bersedia mengikuti penelitian ini mulai dari ijin etik keluar hingga jumlah sampel memenuhi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebagai berikut

4.2.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi sampel untuk penelitian ini adalah

1. Semua pasien rawat jalan MH tipe MB dan PB (WHO,2012)
2. Semua pasien rawat jalan MH yang sudah diberi pengobatan < 1 tahun (Matzner *et al*.,2011)
3. Bersedia untuk mengikuti penelitian.

4.2.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi sampel untuk penelitian ini adalah

1. Pasien dengan reaksi kusta
2. Pasien dengan kondisi medis berat lain seperti sepsis
3. Pasien dengan penyakit tuberculosis
4. Pasien dengan penyakit dermatitis atopic
5. Pasien dengan penyakit psoriasis vulgaris
6. Pasien dengan penyakit rosasea
7. Pasien dengan penyakit kronis
8. Pasien dengan pengobatan steroid dalam waktu 7 hari

4.2.3 Estimasi Besar Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang ingin diteliti, serta dipandang sebagai suatu pendugaan terhadap populasi, namun bukan populasi itu sendiri (Reviere & Rebecca, 1996). Besar sampel yang adekuat untuk penelitian potong lintang berdasarkan Dahlan (2010) menggunakan rumus besar sampel untuk 2 kelompok yang tidak berpasangan adalah sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

di mana n = besar sampel minimum

Z_α = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu = 1.960

Z_β = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada β tertentu= 1.645

P_1 = proporsi pasien MH MB = 82.0%

P_2 = proporsi pasien MH PB= 9.7%

P1 dan P2 diketahui nilainya didapatkan dari studi pustaka/ literatur, jika tidak diketahui bisa menggunakan nilai 50%

Q_1 = 1- P_1=18.0%

Q_2 = 1- P_2=90.3%

P_1-P_2 = perkiraan selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna =72.3%

P = proporsi total= $(P_1+P_2)/2$ =0.4585

Q = 1- P = 0.5415

$$n\left(\frac{1.96\sqrt{2(0.4585)(0.5415)}+(1.645)\sqrt{(0.820)(0.180)+(0.097)(0.903)}}{(0.82-0.097)}\right)^2 = \mathbf{9.0825}$$

Namun agar lebih baik, maka disarankan agar jumlah sampel dilebihkan untuk berjaga-jaga dari apabila terdapat sampel yang *drop out*, sehingga hasil penelitian bisa lebih representatif terhadap jumlah populasi yang diamati. Untuk adanya sample yang drop out digunakan rumus n+10% sehingga totalnya menjadi 10 orang. Jadi dalam penelitian ini diperlukan minimal sampel untuk kelompok MH PB sebanyak 10 orang, sedangkan untuk kelompok MH MB yang jumlahnya lebih banyak (82%) bisa diambil lebih banyak daripada MH PB (Dahlan, 2010).

4.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas : Kadar P75 serum

Variabel Tergantung : Skor WHO Disability Grading

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengambilan sampel penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Kusta Kediri. Analisa menggunakan marker $P75^{NTR}$ dilakukan di Laboratorium Faal Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia. Dilakukan dari Juli 2017- Agustus 2017

4.5 Bahan dan Alat / Instrumen Penelitian

4.5.1 Bahan dan Alat Penilaian skor WHO *Disability Grading*

- Lembar pengumpul data yang telah dipersiapkan untuk memperoleh karakteristik pasien
- Lembar *informed consent*
- Kamera untuk dokumentasi
- Benang *Monofilament*

4.5.2 Bahan dan Alat Pemeriksaan Kadar P75^{NTR} serum

- Peralatan mengambil darah vena: torniket, alkohol swab, sarung tangan, *spuit disposibel* 5ml, *vaccutainer* yang telah diberi label, potongan kasa steril, plester.
- *Centrifuge* untuk memisahkan sel darah dengan serum.
- *Deep freezer* untuk menyimpan sampel darah sebelum pemeriksaan.
- *Transporter box*.
- *Dry ice.*
- *Ice gel.*
- *Human* P75 NTR ELISA kit, merek *Bioassay Technology Laboratory*.
- *Micro plate* reader dengan kemampuan mengukur penyerapan pada 450 nm, dengan pembenaran panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.
- Pipet dan ujung pipet.
- Air terdestilasi atau terdeionisasi.

- *Squirt bittle*, *manifold dispenser*, atau *automated microplate washer*.
- *Plate shaker.*
- Tabung *centrifuge, bluetip, yellowtip.*
- Tabung 15 ml dan 50 ml.
- Kamera

4.6 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat ukur	Hasil	Skala
Skor WHO Disability Grading	Mengukur derajat kecacatan yang terlihat pada mata, tangan, dan kaki serta sensorik pasien dengan menggunakan benang monofilament	Derajat kecacatan yang terlihat: penilaian visual pada mata, tangan dan kaki apakah terdapat tanda-tanda tidak normal. Penilaian sensasi pada kaki menggunakan monofilamen yang diletakkan tegak lurus di 10 titik pada masing-masing lokasi yang diperiksa. Setelah itu dilakukan penekanan selama 3 detik, kemudian segera ditarik.	Benang *monofilament* 2-g untuk kaki, 0.2-g untuk tangan	Derajat 0: 1. Mata: mampu mengejapkan mata secara regular dan tidak terlihat abnormalitas 2. Tangan dan kaki: dapat merasakan sentuhan monofilament pada masing-masing 10 titik Derajat 1: 1. Mata: Tidak mampu mengejapkan mata secara reguler. 2.Tangan dan kaki: Tidak dapat merasakan sentuhan monofilament pada dua titik atau lebih di tiap lokasi,	Ordinal

			namun tidak terlihat kerusakan secara visual. Derajat 2: 1. Mata: Tidak mampu mengejapkan mata secara reguler, serta terlihat adanya *lagopthalmos*, *iridocyclitis*, dan *corneal opacities.* 2. Tangan dan kaki: Tidak dapat meraskan monofilament pada 2 titik atau lebih di tiap lokasi, serta terlihat kerusakan secara visual (*callous, scars,ulcer* dll)	
P75^{NTR}	Sekresi protein yang berperan dalam proses regenerasi,	Pengujian Laboratorium dengan metode ELISA	Data hasil uji laboratorium jumlah P75^{NTR}	Interval

	daya tahan, pertumbuhan neuron.dan apoptosis

4.7 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data

4.7.1 Prosedur Penilaian WHO *Disability Grading*

1. Pasien yang dating ke Divisi Penyakit Infeksi 1 Instalasi Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan RS Kusta Kediri yang memenuhi kriteria penelitian akan dijadikan sebagai subjek penelitian.
2. Jika memenuhi kriteria maka pasien diminta menandatangani persetujuan penelitian.
3. Penilaian skor WHO Disability Grading dilakukan dengan Pemeriksaan sensoris terlenih dahulu dengan menggunakan 2 buah benang SWM yang telah disediakan oleh RSK Kediri, yaitu Benang Monofilament dengan berat 0.2 g untuk menilai kerusakan saraf pada telapak tangan pasien. Dan 2 g untuk menilai kerusakan saraf pada telapak kaki pasien. Penilaian dilakukan dengan penenkanan pada 10 titik pada masing-masing tangan dan kaki.
4. Menanyakan respon yang dirasakan pasien pada rangsangan yang diberikan
5. Kemudian dilakukan penilaian WHO *Disability Grading* dengan melihat deformitas yang terlihat pada masing-masing mata, tangan , dan kaki. Penilaian disesuaikan dengan Tabel dari WHO *Disability Grading*.

4.7.2 Prosedur Pengukuran Kadar P75^{NTR}

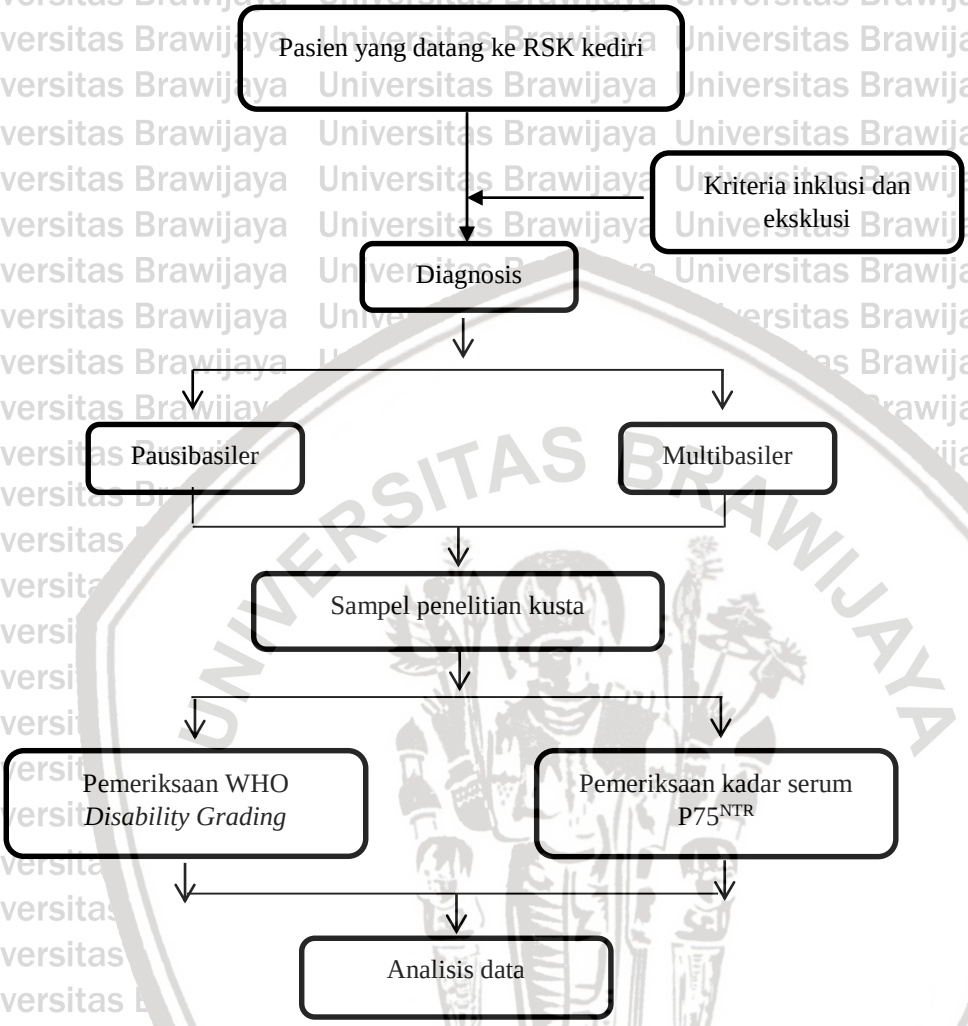
1. Kadar P75 NTR ditentukan dari sampel darah vena yang diambil dari subyek penelitian. Darah vena sebanyak 4-5 ml diambil dengan menggunakan *spuit disposible* dari vena mediana cubiti. Biarkan menggumpal selama kurang lebih 2 jam pada suhu ruangan, atau semalaman pada suhu 4^0C.
2. Darah di-*sentrifuge* pada 1000x g selama 15 menit, lalu disimpan pada suhu -20^0C sampai -80^0C sampai *assay* dilakukan.
3. Seluruh reagen harus berada pada suhu ruang sebelum digunakan. Kalibrator, kontrol dan sampel harus dinilai dua kali. Seluruh prosedur harus dilakukan sekaligus tanpa intervensi apapun.
4. Dilakukan dilusi standart dengan konsentrasi 8000 pg/mL, 4000 pg/mL, 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, dan 0 pg/mL.
5. Dilakukan dilusi sampel hingga 10 kali pengenceran
6. Siapkan sumur untuk pemeriksaan. Tambahkan ke dalam masing-masing sumur 100 µl bahan standard, dan sampel. Tutup dengan *cover seal*, lalu inkubasi selama 2 jam pada suhu 37^0C.
7. Tambahkan 100 µl *Biotin Antibody* pada masing-masing sumur. Tutup dengan *cover seal*, lalu inkubasi selama 1 jam pada suhu 37^0C.
8. Aspirasi larutan lalu bilas dengan *wash solution* (kurang lebih 200 µl), diamkan selama 1-2 menit. Ulangi semua proses hingga tiga kali pembilasan.
9. Setelah pembilasan yang terakhir, *wash buffer* yang masih tersisa. Balikkan *plate* diatas kertas tissue yang bersih.

10. Tambahkan 100 µl HRP-avidin pada masing-masing sumur, kocok merata. Inkubasi selama 30 menit pada suhu 37^0 C.
11. Ulangi langkah ke 8
12. Tambahkan 90µL *TMBsubstrate* pada masing-masing sumur, tutup dengan *cover seal*.
13. Inkubasi selama 15-25 menit
14. Tambahkan 50 µl *stop solution* pada masing-masing sumur.
15. Ukur densitas optik dari masing-masing tabung dalam 10 menit dengan menggunakan *microplate reader* yang diatur pada 450 nm
16. Pemeriksaan LL-37 serum dilakukan di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB) Malang.

4.8 Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji statistik standar (IBM SPSS.statistik.22). Uji korelasi non-parametrik menggunakan *spearman test* diterapkan untuk perbedaan kelompok digunakan untuk melihat hubungan kadar $P75^{NTR}$ dengan pemeriksaan WHO *Disability Grading* pada kelompok MH PB dan MH MB. Nilai $P < 0.05$ dianggap signifikan. Taraf kepercayaan adalah 95%.

4.9 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Diagram Alur Penelitian

BAB V
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai Hubungan pemeriksaan sensoris dengan biomarker $P75^{NTR}$ pada kerusakan jaringan pada penderita lepra tipe multibasiler dan pausibasiler. Penelitian ini didapatkan 33 sampel dengan pasien MH tipe Multibasiler sejumlah 21 sampel dan Pausibasiler sejumlah 12 sampel. Pada masing – masing pasien dilakukan *Informed consent* terlebih dahulu kemudian dilakukan penilaian skor WHO *Disability Grading* dengan penilaian sensoris menggunakan benang monofilament dan penilaian deformitas yang terlihat pada pasien. Setelah mengetaui skor pasien, kemudian diambil sampel darah vena pasien untuk dilakukan pengukuran kadar $P75^{NTR}$ yang dilakukan di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB) Malang menggunakan metode ELISA. Berikut adalah tabel pemeriksaan $P75^{NTR}$ dan WHO *Disability Grading System* beserta dengan kategori lepra pada masing-masing pasien

Tabel 5.1 Data Sampel serta Hasil Kadar P75NTR dan skor WHO *Disability Grading*

Suku	Pendidikan Terakhir	MH tipe	WHO DISABILITY	P-75
Jawa	SMA	PB	0	23.2
Palu	S1	PB	1	30.867
Madura	SMA	PB	1	26.067
Madura	SMA	PB	0	24.667
Madura	SD	PB	1	31.933
Jawa	SD	PB	2	98.2
Jawa	SD	PB	1	47.133
Jawa	SMA	PB	2	71.6
Jawa	SD	PB	1	34.067
Jawa	SMA	PB	1	38.677
Jawa	SMA	PB	0	23.533
Jawa	SD	PB	0	27.333
Jawa	SMA	MB	0	25.867
Jawa	SMA	MB	1	23.867
jawa	SD	MB	0	24.57
Jawa	SMA	MB	2	61.667
Jawa	tidak sekolah	MB	2	30
Madura	SMP	MB	1	27.467
Jawa	tidak sekolah	MB	1	26.733
Jawa	SD	MB	1	26.533
Jawa	SMA	MB	1	27.643
Jawa	S1	MB	0	29.333
Jawa	tidak sekolah	MB	0	25.2
Jawa	SMA	MB	0	10.733
Jawa	SMA	MB	0	17.68
Jawa	SD	MB	1	27.98
Jawa	SD	MB	0	26.4
Jawa	SMA	MB	0	18.75
Jawa	SD	MB	0	26.133
Jawa	SD	MB	0	17.78
Jawa	SMP	MB	0	28.733
Jawa	SD	MB	0	27.6
Jawa	SD	MB	1	23.77

Berdasarkan tabel diatas didapatkan hasil semakin tinggi kadar $P75^{NTR}$ dalam darah semakin tinggi skor WHO Disability Grading pada pasien MH tipe Multibasiler dan Pausibasiler.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan sebagai syarat untuk menentukan apakah data dari penelitian merupakan parametrik atau non-parametrik. Uji normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah *Saphiro-wilk test* dikarenakan sampel penelitian kurang dari 50 orang. Berikut adalah hasil dari uji *Saphiro-wilk test:*

Tabel 5.2.1 Uji Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
P75 PB	,285	12	,008	,704	12	,001
WHO Disability PB	,291	12	,006	,756	12	,003
P75 MB	,443	12	,000	,522	12	,000
WHO Disability MB	,337	12	,001	,781	12	,006

Apabila P > 0,05 maka tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap normalitas distribusi data, dan hal sebaliknya juga berlaku. Berdasarkan hasil dari uji normalitas *Saphiro-wilk* didapatkan pada masing-masing parameter menunjukkan nilai signifikansinya kurang dari 0,05. Sehingga terdapat perbedaan signifikan terhadap normalitas data. Hal ini dapat disimpulkan bahwa data tersebut distribusinya tidak normal. Maka selanjutnya dilakukan uji analisis untuk data non-parametrik.

5.2.2 Uji Korelasi *Spearman*

Analisis hubungan antara variabel dependen (WHO *Disability Grading*) dan variabel independen (NGF P75) menggunakan uji korelasi *Spearman.* Uji korelasi *Spearman* ini merupakan uji statistik untuk mengetahui hubungan antara dua atau lebih variabel berskala ordinal atau numerik, dan cara untuk menginterpretasikan sejauh mana hubungan antara variabel independen dan variabel dependen berdasarkan koefisien korelasi.

Tabel 5.2.2 Uji Korelasi *spearman* MH Tipe Multibasiler antara P75 NTR dengan Skor WHO *Disability Grading*

			P75 MB	WHO Disability MB
Spearman's rho	P75 MB	Correlation Coefficient	1,000	,958**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	21	21
	WHO Disability MB	Correlation Coefficient	,958**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	21	21

Berdasarkan hasil uji korelasi *spearman* antara P75 dengan WHO *Disability Grading* MH tipe MB didapatkan nilai koefisien korelasi sebesar 0.977 dengan p=0.000 (p<0.05), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang sangat kuat karena mendekati angka 1

Tabel 5.2.3 Uji Korelasi *spearman* MH Tipe Pausibasiler antara P75 NTR dengan Skor WHO *Disability Grading*

			P75 PB	WHO DISABILITY PB
Spearman's rho	P75 PB	Correlation Coefficient	1,000	,977**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	12	12
	WHO Disability PB	Correlation Coefficient	,977**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	12	12

Uji korelasi *spearman* pada MH tipe PB menunjukkan bahwa nilai p = 0,000 (P < 0,05) dengan koefisien korelasi 0,977. Dari pernyataan tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan/ korelasi yang kuat antara kadar $P75^{NTR}$ dengan derajat kecacatan WHO *Disability Grading.*

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

WHO *Disability Grading* merupakan klasifikasi untuk menilai derajat kecacatan pada lepra dan indikator dini pada kerusakan saraf. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pemeriksaan sensoris dan adanya deformitas yang terlihat. Selain itu dilakukan pemeriksaan marker $P75^{NTR}$ untuk melihat jumlah kadar $P75^{NTR}$ dalam darah pasien.

Penilaian skor WHO *Disability Grading* dilakukan dengan menggunakan benang monofilament untuk pemeriksaan sensoris dan lembar pengumpul data untuk menilai kerusakan yang terlihat pada pasien. Sedangkan pemeriksaan jumlah kadar $P75^{NTR}$ dengan mengambil sampel darah vena pasien sebanyak 4 - 5 ml dengan *spuit disposable* kemudian tunggu hingga menggumpal. Kemudian darah disentrifugasi dan dilusi sampel hingga 10 kali pengenceran setelah itu di inkubasi selama 2 jam. Darah yang sudah di inkubasi selama 2 jam ditambahkan *Biotin Antibody, HRP –adivin* dan kemudian di inkubasi masing masing selama 1 jam. Setelah itu diberikan *Tmb Substrate,* dan *stop solution* dan diukur dengan *microplate reader.*

$P75^{NTR}$ merupakan penanda kerusakan saraf terutama pada kerusakan saraf yang masih dini dan ringan. $P75^{NTR}$ diregulasi oleh sel Schwann yang reaktif akibat cedera saraf perifer. $P75^{NTR}$ dapat berikatan dengan faktor neurotropik seperti BDNF, NGF, dan NT yang akan meningkatkan efek berupa survivabilitas neuron. Namun apabila terjadi *upregulation* yang berlebihan akibat dari stimulasi sitokin proinflamasi, $P75^{NTR}$ dapat berikatan dengan pro-neurotropin dan dapat meningkatkan apoptosis dari sel schwann (Firouzi *et al*, 2011). Selain itu $P75^{NTR}$

memiliki fungsi sebagai penghambat pertumbuhan dengan meregulasi spesifisitas atau kepadatan pertumbuhan aksonal dan target persarafan dan eliminasi akson kolateral (Kaplan & Miller, 2000). Dari pernyataan berikut, maka dapat diambil kesimpulan bahwa *marker* berupa $P75^{NTR}$ dapat dijadikan parameter tingkat disabilitas secara kuantitatif yang dikorelasikan dengan WHO *Disability Grading.*

Didapatkan 33 orang dengan lepra yang dapat dikategorikan dalam kriteria inklusi, 21 orang MB dan 12 orang PB. Dari pemeriksaan yang dilakukan, hipotesis penelitian terbukti bahwa terdapat korelasi antara $P75^{NTR}$ dengan WHO *Disability Grading System*. Semakin tinggi kadar $P75^{NTR}$ dalam darah semakin besar skor WHO *Disability Grading* pada pasien MH, begitu juga sebaliknya semakin rendah kadar $P75^{NTR}$ dalam darah semakin kecil skor pada WHO *Disability Grading System*.

Berdasarkan hasil uji korelasi data penelitian menggunakan metode uji *Spearman* terlihat bahwa data yang diuji didapatkan koefisien korelasi 0.958 pada MH tipe Multibasiler dengan P=0.000 dan koefisien korelasi 0.977 pada tipe Pausibasiler dengan P=0.000. Hal ini menunjukkan bahwa adanya korelasi yang sangat kuat karena mendekati angka 1.

6.2 Implikasi terhadap bidang kedokteran

Keuntungan dari penelitian ini adalah dapat digunakannya kadar $P75^{NTR}$ sebagai salah satu indikator tingkat kerusakan saraf pada pasien lepra selain menggunakan skor WHO Disability Grading System. Sehingga dapat mengetahui tingkat kerusakan saraf pada pasien lepra melalui kadar $P75^{NTR}$.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Kesulitan dalam pengambilan sampel dikarenakan pasien yang kurang kooperatif dan banyak yang tidak bersedia untuk mengikuti penelitian. Sehingga butuh bantuan dari keluarga dan perawat yang berada di RSK. Kediri.

BAB VII
PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Peningkatan kadar P75 pada pasien lepra tipe MB dan PB berkorelasi dengan peningkatan skor derajat keparahan WHO Disability *Grading System*, serta kadar P75 pada pasien PB lebih tinggi dari pada pasien MB.

7.2 Saran

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diajukan beberapa saran yang diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pihak-pihak yang berkepentingan:

1. Dilakukan pengkajian lebih lanjut untuk mengetahui rentang nilai normal pemeriksaan WHO Disability Grading System dengan kadar P75 yang berakibat pada kerusakan saraf pada tubuh penderita leprae.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan pemeriksaan WHO Disability Grading dengan kadar P75 sebagai marker kerusakan saraf dengan jumlah sampel yang lebih besar

DAFTAR PUSAKA

Anderson, A.M. and Croft, R.P., 1999. Reliability of Semmes Weinstein monofilament and ballpoint sensory testing, and voluntary muscle testing in Bangladesh. Leprosy review, 70(3), pp.305-313.

Appelberg, R., 2006. Macrophage nutriprive antimicrobial mechanisms. *Journal of leukocyte biology*, *79*(6), 1117-1128.

Aznar, S. and Lacal, J.C., 2001. Rho signals to cell growth and apoptosis. *Cancer letters*, *165*(1), pp.1-10.

Birke, J.A., Brandsma, J.W., Schreuders, T.A. and Piefer, A., 2000. Sensory testing with monofilaments in Hansen's disease and normal control subjects. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, *68*(3), pp.291-298.

Brandsma, J.W. and Brakel, W.V., 2003. WHO'disability'grading: Operational definitions. Leprosy review, 74(4), pp.366-373.

Broekhuis, S.M., Meima, A., Koelewijn, L.F., Richardus, J.H., Benbow, C. and Saunderson, P.R., 2000. The hand-foot impairment score as tool for evaluating prevention of disability activities in leprosy: An exploration in patients treated with corticosteriods. Leprosy review, 71(3), pp.344-354.

Casademunt, E., Carter, B. D., Benzel, I., Frade, J. M., Dechant, G., & Barde, Y. A. 1999. The zinc finger protein NRIF interacts with the neurotrophin receptor p75 NTR and participates in programmed cell death. The EMBO Journal, 18(21), 6050-6061.

Cassacia-Bonnefil, P., Carter, B.D., Dobrowsky, R.T. and Chao, M.V., 1996. Nerve growth factor-mediated death of oligodendrocytes by the p75 neurotrophin receptor. Nature, 383, pp.716-719.

Coleman, M.L. and Olson, M.F., 2002. Rho GTPase signalling pathways in the morphological changes associated with apoptosis. *Cell death and differentiation*, *9*(5), p.493.

Eichelmann, K., González, S.G., Salas-Alanis, J.C. and Ocampo-Candiani, J., 2013. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, *104*(7), pp.554-563.

Firouzi, M., Sabouni, F., Deezagi, A., Pirbasti, Z.H., Poorrajab, F. and Rahimi-Movaghar, V., 2011. Schwann cell apoptosis and p75NTR siRNA. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, *10*(1), pp.53-59.

Gelber, R.H., Fukuda, K., Byrd, S., Murray, L.P., Siu, P., Tsang, M. and Rea, T.H., 1992. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. BMJ: British Medical Journal, 304(6819), p.91.

Graça, C. R., Paschoal, V. D., Cordeiro-Soubhia, R. M., Tonelli-Nardi, S. M., Machado, R. L., Kouyoumdjian, J. A., &Rossit, A. R. B. (2012). NINJURIN1 single nucleotide polymorphism and nerve damage in leprosy. *Infection, Genetics and Evolution*, *12*(3), 597-600.

He, X. L. & Garcia, K. C. 2004 Structure of nerve growth factor complexed with the shared neurotrophin receptor p75. Science 304, 870–875. (doi:10.1126/science.1095190)

Ismail, N., Olano, J.P., Feng, H.M. and Walker, D.H., 2002. Current status of immune mechanisms of killing of intracellular microorganims. *FEMS microbiology letters*, *207*(2), pp.111-120.

Jimenez, B., Arends, M., Esteve, P., Perona, R., Sanchez, R., Wyllie, A. and Lacal, J.C., 1995. Induction of apoptosis in NIH3T3 cells after serum deprivation by overexpression of rho-p21, a GTPase protein of the ras superfamily. *Oncogene*, *10*(5), pp.811-816.

Kamal, M. & Martini, S., 2015. KURANGNYA KONSELING DAN PENEMUAN KASUS SECARA PASIF MEMPENGARUHI KEJADIAN

KECACATAN KUSTA TINGKAT II DI KABUPATEN SAMPANG. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, *3*(3), pp.290-303.

Kaplan, D.R. and Miller, F.D., 2000. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current opinion in neurobiology*, *10*(3), pp.381-391.

Kemenkes, 2012. *Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta,* Jakarta. 2012. hal. 5-10.

Kemenkes., 2015. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI: Kusta. (Avaliable from: www.depkes.go.id (Acessed 3 October 2017).

Kuipers M, Schreuders T. The predictive value of sensation testing in the development of neuropathic ulceration on the hands of leprosy patients. *Lepr Rev,* 1994; 65:253-261

Lobato, J., Costa, M.P., De Melo Reis, É., Goncalves, M.A., Spencer, J.S., Brennan, P.J., Goulart, L.R. and Goulart, I.M.B., 2011. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. Leprosy review, 82(4), p.389.

Liepinsh, E., Ilag, L. L., Otting, G. & Ibanez, C. F. 1997 NMR structure of the death domain of the p75 neurotrophin receptor. EMBO J. 16, 4999–5005.

Michellin, L.B., Barreto, J.A., Marciano, L.H.S.C., Lara, F.A., Nogueira, M.E.S., Souza, V.N.B.D. and Costa, M.R.S.N., 2012. Leprosy patients: neurotrophic factors and axonal markers in skin lesions. Arquivos de neuro-psiquiatria, 70(4), pp.281-286.

Nienhuis, W.A., Van Brakel, W.H., Butlin, C.R. and Van Der Werf, T.S., 2004. Measuring impairment caused by leprosy: inter-tester reliability of the WHO disability grading system. Leprosy review, 75(3), pp.221-232.

Patmawati, P. and Setiani, N.O., 2015. Faktor Risiko Lingkungan dan Perilaku Penderita Kusta di Kabupaten Polewali Mandar. *Buletin Penelitian Kesehatan*, *43*(3), pp.207-212. Pieters, J., 2001. Entry and survival of pathogenic mycobacteriain macrophages. *Microbes and infection*, *3*(3), 249-255.

Rebecca Reviere, 1996. *Needs assessment: A creative and practical guide for social scientists*. Taylor & Francis. Page 50.

Reichardt, L. F. 2006. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 361(1473), 1545-1564.

Scollard, D.M., Adams, L.B., Gillis, T.P., Krahenbuhl, J.L., Truman, R.W. and Williams, D.L., 2006. The continuing challenges of leprosy. Clinical microbiology reviews, 19(2), pp.338-381. WHO Expert Commitee of Leprosy. Sixth report. World Health Organisation Technical Report Series 1988 ; 768

Scollard, D.M., 2008. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev*, *79*(3), pp.242-53.

Smith, D. S., 2017. *Leprosy,* Medscape reference, Professor. Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine; Chief of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Internal Medicine, Kaiser Permanente Medical Group. Available from: http://emedicine.medscapeape.com/ (Accessed 6 December 2017)

Takeuchi, O., Kawai, T., Mühlradt, P. F., Morr, M., Radolf, J. D., Zychlinsky, A., ... & Akira, S., 2001. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *International immunology*, *13*(7), 933-940.

Takeuchi, O., Sato, S., Horiuchi, T., Hoshino, K., Takeda, K., Dong, Z., ... & Akira, S., 2002. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *The Journal of Immunology*, *169*(1), 10-14.

Wang, X., Bauer, J. H., Li, Y., Shao, Z., Zetoune, F. S., Cattaneo, E., & Vincenz, C. 2001. Characterization of a P75 Neurotropin apoptotic signaling pathway using a novel cellular model. Journal of Biological Chemistry, 276(36), 33812-33820.

West, A. P., Koblansky, A. A., & Ghosh, S., 2006. Recognition and signaling by toll-like receptors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, *22*, 409-437.

WHO, 2012. WHO Expert Committee on Leprosy, WHO Tech. Rep. Ser. World Health Organization, Geneva, pp. 1–61.

Zähringer, U., Lindner, B., Inamura, S., Heine, H., & Alexander, C., 2008. TLR2–promiscuous or specific? A critical re-evaluation of a receptor expressing apparent broad specificity. *Immunobiology*, *213*(3-4), 205-224.

Zulkifli, 2003. PENYAKIT KUSTA DAN MASALAH YANG DITIMBULKANNYA,. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara. (Available from: www.library.usu.ac.id (Accessed 3 October 2017)