

Hubungan Kadar Antioksidan *Superoxide Dismutase* (SOD) dengan Indeks Bakterial (IB) pada Pasien Kusta Baru Tipe Multibasiler (MB) tanpa Reaksi

(Correlation of Superoxide Dismutase (SOD) Antioxidant Level with Bacterial Index (IB) in New Multibacillary (MB) Leprosy Patient without Reaction)

Maria Ulfa Sheilaadji, M.Yulianto Listiawan, Evy Ervianti

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Kusta merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Tubuh memiliki beberapa mekanisme pertahanan untuk menghadapi infeksi bakteri *M. leprae*, diantaranya melalui *scavenging* dari radikal bebas, antioksidan enzimatis merupakan garis pertahanan pertama melawan *reactive oxygen species* (ROS). *Superoxide dismutase* (SOD) adalah salah satu enzim antioksidan utama yang menangkal radikal bebas. Terdapat perburukan status antioksidan pada pasien kusta yang berkorelasi dengan indeks bakterial (IB) dan spektrum kusta. **Tujuan:** Mengevaluasi hubungan antara kadar SOD dengan IB pada pasien kusta baru tipe multibasiler (MB) tanpa reaksi. **Metode:** Penelitian ini merupakan rancangan penelitian analitik observasional potong lintang yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar SOD dengan IB pada pasien kusta baru tipe MB tanpa reaksi. **Hasil:** Rerata kadar SOD pada semua pasien $86,02 \pm 17,89$. Kadar SOD pada IB negatif lebih rendah dibandingkan kadar SOD pada IB +1 sampai +3. Kadar SOD tertinggi didapatkan pada IB +1, dengan median IB 0 = 82,20, IB +1 = 92,10, IB +2 = 85,75 dan IB +3 = 82,94. Hasil uji korelasi menunjukkan tingginya kadar SOD tidak disertai dengan rendahnya nilai IB sehingga tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SOD dengan berbagai nilai IB dengan $p = 0,909$ ($p > 0,05$) $r = -0,022$. **Simpulan:** Hasil uji korelasi menunjukkan tingginya kadar SOD tidak disertai dengan rendahnya nilai IB dan penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SOD dengan nilai IB.

Kata kunci: Superoksid dismutase, indeks bakterial, kusta.

ABSTRACT

Background: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). The body has several defense mechanisms to deal with infection to *M. leprae*, including scavenging of free radicals, enzymatic antioxidants which are the first line of defense against reactive oxygen species (ROS). Superoxide dismutase (SOD) is one of the main antioxidant enzymes that counteract free radicals. There is deterioration in antioxidant status in leprosy patients that correlate with bacterial index (BI) and leprosy spectrum. **Purpose:** To evaluate the correlation between SOD and BI levels in new multibacillary (MB) leprosy patients without reaction. **Method:** This study is a cross-sectional observational analytic study which aims to determine the association of SOD and BI levels in new MB leprosy patients without reaction. **Results:** The mean SOD level in all patients was $86,02 \pm 17,89$. SOD level in BI 0 is lower than SOD level on BI +1 to +3. The highest SOD level was obtained at BI +1, with the median BI 0 = 82.20, BI +1 = 92.10, BI +2 = 85.75, and BI +3 = 82.94. Correlation test results revealed that high SOD levels were not accompanied by low BI values thus there was no significant correlation between SOD levels and BI values with $p = 0.909$ ($p > 0.05$) $r = -0.022$. **Conclusion:** Correlation test results revealed that high SOD levels were not accompanied by low BI values and this study did not have a significant correlation between SOD levels and BI values.

Key words: Superoxide dismutase, bacterial index, leprosy.

Alamat korespondensi: M. Yulianto Listiawan, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: yuliantowawan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), primer menyerang saraf tepi, selanjutnya dapat menyerang kulit, mata, otot, tulang, testis dan organ-

organ lain kecuali susunan saraf pusat.^{1,2} Penyakit kusta masih merupakan masalah kesehatan yang signifikan di dunia saat ini. *World Health Organization* (WHO) melaporkan kasus baru yang terdeteksi sebesar 174.608 kasus pada tahun 2015 di dunia. Indonesia

merupakan negara dengan kasus kusta terbanyak ketiga setelah India dan Brazil. Pada tahun 2015 terdapat 17.202 kasus baru yang terdeteksi di Indonesia.³ Laporan program Kusta Provinsi Jawa Timur tahun 2014 menyatakan penemuan kasus baru sebesar 4.110 kasus dengan prevalensi sebesar 1,07 per 10.000 penduduk.⁴ Jumlah pasien kusta baru di Divisi Kusta Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pada tahun 2015-2017 sebanyak 385 pasien (6,39%) dari total 6.016 pasien kusta.

Untuk menetapkan diagnosis penyakit kusta perlu dicari *cardinal sign*, yaitu: lesi kulit (hipo atau hiperpigmentasi) yang mati rasa, penebalan saraf tepi yang disertai dengan gangguan fungsi saraf, atau ditemukannya *M. leprae* pada pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan *slit skin smear* untuk mencari indeks bakteriologi diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis, menentukan tipe dan memantau pengobatan. Semakin tinggi indeks bakteriologi (IB) berbanding lurus dengan ditemukannya banyak kuman kusta dan dapat mengarahkan pasien kepada kusta tipe multibasiler (MB).^{5,6}

Sehubungan dengan etiologi kusta, tubuh memiliki beberapa mekanisme pertahanan untuk menghadapi infeksi bakteri *M. leprae*, diantaranya melalui *scavenging* dari radikal bebas yang diproduksi oleh fagosit mononuklear. Bakteri yang dihancurkan oleh makrofag dihubungkan dengan kadar *respiratory burst* yang dapat menginduksi produksi radikal bebas yang disebut dengan *reactive oxygen species* (ROS) seperti anion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil (OH) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Tubuh manusia telah mengembangkan sistem antioksidan endogen untuk mendetoksifikasi tubuh radikal bebas sesuai kebutuhan. ROS tersebut dapat menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan asam nukleat terberat dapat menyebabkan kematian sel. Mekanisme fagosit mikroba yang meliputi ROS terjadi bila antioksidan tidak mampu melakukan *scavenging* secara adekuat sehingga mengakibatkan terjadinya peroksidase lipid atau makromolekul lainnya.^{7,8,9}

Antioksidan enzimatis yang menjadi garis pertahanan pertama melawan ROS seperti enzim *superoxide dismutase* (SOD), katalase, dan antioksidan nutrisi akan menangkap radikal bebas dan berperan sebagai sistem *scavenging* radikal bebas. SOD adalah salah satu enzim antioksidan utama yang menangkalkan radikal bebas. Bertindak sebagai sistem pertahanan endogen seluler yang mengubah O_2 menjadi H_2O_2 dan oksigen, yang selanjutnya didetoksifikasi oleh katalase (CAT) dan *glutathion peroxidase* (GPx). Kadar SOD rendah dapat dikaitkan

dengan tingkat ROS yang tinggi yang disebabkan oleh respons imun *M. leprae*. Makrofag pada pasien kusta tipe MB dimana didalamnya terdapat kusta tipe *borderline* (BB), *borderline lepromatous* (BL), dan *lepromatous leprosy* (LL) memiliki kemampuan fagositosis yang normal, namun tidak mampu membunuh dan menghancurkan *M. leprae* karena kurangnya produksi superoksida. Sel *Schwann* merupakan bagian dari unit sel *Schwann-akson*. Unit tersebut dikelilingi oleh lapisan lamina basalis. Terdapat interaksi khusus antara *M. leprae* dengan lamina basalis dari unit sel *Schwann-akson* pada tahap awal terjadinya infeksi *M. leprae* pada sel *Schwann*. Pada molekul *host* terdapat laminin 2 yang merupakan target awal dari *M. leprae*. Molekul laminin 2 memiliki rantai $\alpha 2$, $\beta 1$, dan $\gamma 1$. Subunit $\alpha 2$ merupakan domain yang spesifik untuk *M. leprae*. *Phenolic glycolipid 1* (PGL-1) merupakan molekul unik yang dimiliki oleh *M. leprae*. Molekul tersebut secara spesifik terikat pada laminin 2 dan merupakan jalur potensial dalam invasi *M. leprae*. Ikatan antara PGL-1 *M. leprae* dan laminin 2 dari sel *host* dapat menyebabkan *down regulation* gen penyandi SOD di dalam makrofag dan jaringan lain, sehingga memicu terjadinya penurunan aktivitas SOD dan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang lebih besar. Hafez dan kawan-kawan juga mengamati bahwa kadar SOD secara signifikan lebih rendah pada pasien kusta MB dan PB dibandingkan pada kelompok kontrol. Hipotesis lain yang mungkin menjelaskan tingkat penurunan SOD pada pasien kusta adalah kurangnya konsumsi logam intraseluler, seperti zink, yang dibutuhkan untuk menghambat kelangsungan hidup dan perbanyakkan *M. leprae*.^{7,10}

Terdapat perburukan status antioksidan pada kelompok pasien kusta yang berkorelasi dengan IB dan spektrum kusta. Semakin besar IB dan semakin berat spektrum kusta maka semakin rendah kadar antioksidan, sesuai dengan penelitian Prasad bahwa tingkat stress oksidatif berhubungan langsung dengan penurunan antioksidan pada eritrosit pasien kusta. Prasad juga mengindikasikan bahwa terdapat hubungan stress oksidatif dengan IB dan tipe dari kusta sehingga hal tersebut dapat dijadikan dasar teori untuk pemberian suplemen antioksidan untuk manajemen stres oksidatif pada pasien kusta.¹¹

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional potong lintang dimana pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* melibatkan 30 subjek penelitian dimana subjek penelitian diambil dari pasien kusta baru di Divisi Kusta URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Juli-Oktober 2018.

Pada penelitian ini dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan *skin smear* basil tahan asam (BTA) pada setiap subjek baru yang didiagnosis sebagai kusta dan memenuhi penerimaan sampel, yaitu semua pasien kusta tipe MB baru tanpa reaksi dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien kusta baru tipe MB (terbukti dengan pemeriksaan klinis dan atau bakteriologis) yang berobat ke Divisi Kusta URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pasien kusta usia ≤ 45 tahun, pasien kusta yang belum mendapatkan MDT, keadaan umum pasien baik, bersedia untuk mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel adalah pasien kusta dengan reaksi, pasien dengan penyakit sistemik berat (alzheimer, parkinson, penyakit kardiovaskuler, asma, psoriasis vulgaris, diabetes melitus, keganasan, kelainan fungsi hepar), imunodefisiensi terkait HIV, AIDS, penyakit autoimun (*systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis*), dan penyakit kronis (tuberkulosis), wanita hamil dan menyusui, mengonsumsi kortikosteroid (dalam 14 hari terakhir), obat antiinflamasi (dalam 28 hari terakhir), antioksidan (dalam 6 minggu terakhir), obat-obatan immunosupresan (dalam 3 bulan terakhir), vitamin, memiliki riwayat merokok dan minum alkohol, dan pasien dengan aktifitas yang berlebih 3 hari terakhir. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik RSUD

Dr. Soetomo Surabaya dan seluruh subjek penelitian telah menandatangani *informed consent* (pasien anak-anak diwakili oleh orang tua atau wali). Setiap sampel penelitian dilakukan pemeriksaan *slit-skin smear* untuk pemeriksaan bakteriologis dan pemeriksaan darah untuk pemeriksaan kadar SOD. Bahan pemeriksaan kadar SOD diambil dari darah vena sebanyak 5 cc dengan menggunakan spuit *disposable* dimasukkan dalam tabung yang telah diberi EDTA. Sampel darah di *centrifuge* selama 10 menit pada suhu 4⁰ C. Plasma darah yang terpisah dari lapisan buffer dipindahkan ke tabung lain pada suhu -80⁰ C. Pindahkan lapisan buffer dari eritrosit. *Resuspend* eritrosit dalam 5 x volume air destilasi dingin dan di *centrifuge* 10 menit untuk kemudian dilakukan pemeriksaan dengan reagen SOD *Biovision kit assay*.

HASIL

Waktu pengambilan subjek penelitian berlangsung selama 4 bulan (Juli-Oktober 2018) dengan subjek penelitian MH sebanyak 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Jenis kelamin laki-laki terbanyak dalam penelitian ini, dengan perbandingan jenis kelamin laki-laki : perempuan = 70% : 30%, usia terbanyak 36-24 tahun 43,3%, domisili Surabaya merupakan yang terbanyak 63,3% dan pekerjaan swasta merupakan pekerjaan terbanyak sebesar 63,3% dengan bekerja di luar ruangan 60%.

Tabel 1. Data dasar subjek penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	70
Perempuan	9	30
Kelompok Usia (tahun)		
0-5 (Balita)	0	0
6-16 (Anak, remaja awal)	2	6,67
17-25 (Remaja akhir)	9	30
26-35 (Dewasa awal)	6	20
36-45 (Dewasa akhir)	13	43,3
Pekerjaan		
Pegawai negeri sipil	1	3,4
Pelajar/mahasiswa	3	10
Ibu rumah tangga	3	10
Swasta	19	63,3
Tidak bekerja	4	13,3
Pekerjaan		
Dalam ruangan	12	40
Luar ruangan	18	60

Pada penelitian ini pasien sesuai dengan kriteria penerimaan yaitu pasien baru belum pernah mendapat

pengobatan dengan tipe MB (BB, BL, dan LL) dan yang tidak mengalami reaksi, didapatkan data

terbanyak lama menderita sakit terbanyak 6-12 bulan sebanyak 53.3%. Tipe kusta BB merupakan tipe kusta terbanyak pada penelitian sebanyak 43,3%. Terdapat 15% pasien penelitian mengalami cacat tingkat 1.

Setelah dilakukan pemeriksaan *slit-skin smear* didapatkan IB terbanyak 3+ sebanyak 43,3% dan IM terbanyak 0% sebanyak 53,3%.

Tabel 2. Data sakit kusta

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Lama Sakit		
< 6 bulan	9	30
6-12 bulan	16	53,3
13-24 bulan	1	3,4
>25 bulan	4	13,3
Tipe Kusta		
BB	13	43,3
BL	8	26,7
LL	9	30
Indeks Bakteriologis		
0	11	36,7
1+	3	10
2+	3	10
3+	13	43,3
Indeks Morfologis		
0%	16	53,3
2%	4	13,3
3%	4	13,3
5%	5	16,7
7%	1	3,3

Keterangan: BB = *Borderline leprosy*; BL = *Borderline lepromatous leprosy*; LL = *Lepromatous leprosy*.

Pada penelitian setelah dilakukan penghitungan kadar SOD dengan menggunakan SOD *kit Biovision assay* pada 30 sampel penelitian didapatkan hasil dengan rerata $86,020 \pm 17,888$ dengan kadar SOD tertinggi 165,805 dan terendah 62,999. Sebelumnya

dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* oleh karena jumlah total pasien kurang dari 50 orang. Berdasarkan hasil uji didapatkan hasil $p < 0,05$, yang berarti bahwa distribusi data penelitian pada setiap parameter berdistribusi tidak normal.

Tabel 3. Rerata kadar SOD

N	Mean	SD	Median	Minimum	Maksimum
30	86,020	17,888	83,234	62,999	165,805

Keterangan: SOD = *Superoxide dismutase*
SD= Standar Deviasi

Tabel 4. Hubungan Kadar SOD dengan lama sakit

		SOD	Lama Sakit
Spearman's rho	SOD	<i>Correlation Coefficient</i>	1,000
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	.
		N	30
Spearman's rho	Lama Sakit	<i>Correlation Coefficient</i>	-,031
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	,869
		N	30

Keterangan: SOD = *Superoxide dismutase*.

Uji hipotesis dalam penelitian ini menggunakan korelasi Spearman dengan tingkat kepercayaan 95%. Diketahui bahwa analisis data statistik antara kadar SOD dan lama sakit pada pasien kusta baru tipe MB

tanpa reaksi didapatkan nilai $p = 0,869$ ($p > 0,05$) dan $rs = -0,031$, yang berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar SOD dan lama sakit.

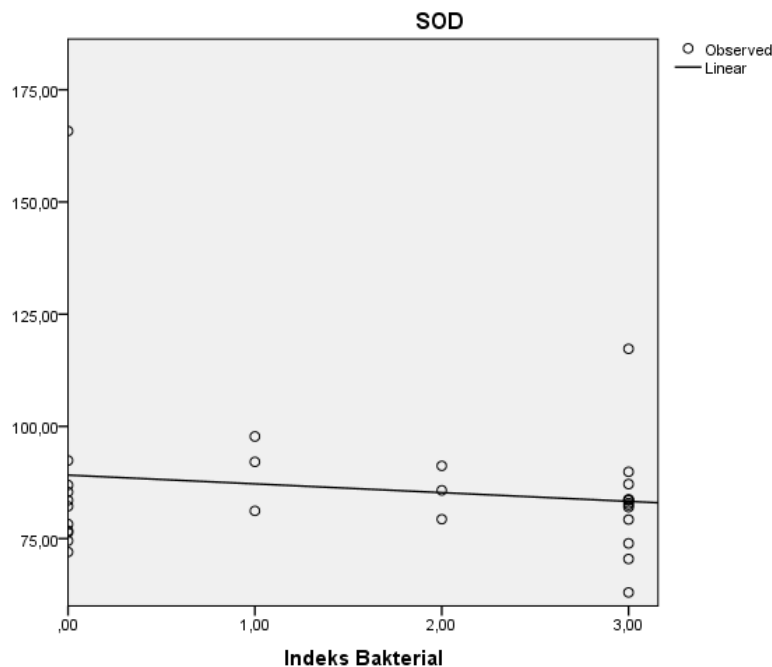
Tabel 5. Hubungan Kadar SOD dengan IB dan IM

		BI	MI	SOD
IB	Correlation Coefficient	1,000	,888**	-,022
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,909
	N	30	30	30
IM	Correlation Coefficient	,888**	1,000	-,092
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,630
	N	30	30	30
SOD	Correlation Coefficient	-,022	-,092	1,000
	Sig. (2-tailed)	,909	,630	.
	N	30	30	30

Keterangan: IB = Indeks bakterial; IM = Indeks morfologi; SOD = *Superoxide dismutase*.

Hasil analisis data statistik antara kadar SOD dan IM pada pasien kusta baru tipe MB tanpa reaksi didapatkan nilai $p = 0,630$ ($p > 0,05$) dan $rs = -0,092$ yang berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar SOD dan IM. Hasil uji korelasi *spearman* antara SOD dan IB didapatkan harga $p = 0,909$ ($p \geq 0,05$) dan kuat hubungan ($r = -0,022$). Dengan demikian dapat

disimpulkan bahwa pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar SOD dengan berbagai IB. Kadar SOD pada IB negatif lebih rendah dibandingkan kadar SOD pada IB +1 sampai +3. Kadar SOD tertinggi didapatkan pada IB +1, dengan median IB 0 = 82,20, IB +1 = 92,10, IB +2 = 85,75 dan IB +3 = 82,94



Gambar 1. Grafik kadar *superoxide dismutase* dengan indeks bakteriologis.

PEMBAHASAN

Pasien kusta laki-laki pada penelitian ini lebih banyak daripada pasien kusta perempuan, yaitu 21 orang laki-laki (70%), dan 9 orang perempuan (30%).

WHO menyatakan bahwa penyakit kusta dapat menginfeksi baik laki-laki maupun perempuan, namun laki-laki sering terkena infeksi dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2:1 hal itu dapat

disebabkan mobilitas pada laki-laki lebih besar dan meningkatkan kesempatan terjadinya kontak.³ Tradisi yang kuat mengenai status sosial perempuan yang lebih rendah daripada laki-laki, adanya keterbatasan mobilitas, buta huruf dan tingkat pengetahuan yang rendah.¹² Selain itu, ada keterbatasan perempuan meninggalkan rumah untuk memperoleh pengobatan.¹³ Kusta dapat terjadi di semua kelompok umur pada populasi endemis, meskipun penyakit tersebut jarang terjadi pada anak-anak karena masa inkubasinya yang panjang sebelum munculnya manifestasi klinis. Jumlah pasien terbanyak terdapat pada kelompok usia 36–45 tahun yaitu sebanyak 13 orang (43,3%). Dominasi kelompok usia dewasa pada penelitian ini dapat mempengaruhi keadaan sosial serta ekonomi dari pasien, karena usia dewasa merupakan usia produktif. Pada usia produktif, pasien lebih sering melakukan aktivitas sehingga kemungkinan untuk terjadinya cedera lebih besar. Penyakit kusta memiliki masa inkubasi yang lama rata-rata 3 sampai 10 tahun, maksimal 30 tahun dan hal tersebut adalah salah satu penyebab pada penelitian ini didapatkan usia pasien terbanyak adalah 36–45 tahun.¹⁴

Data penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pekerjaan pasien pada penelitian ini adalah swasta (buruh bangunan, buruh pabrik, pedagang, petani, sales, serabutan, tukang kebun, wiraswasta dan tenaga kerja Indonesia). Pasien kusta umumnya merupakan masyarakat golongan ekonomi yang rendah. Kusta dihubungkan dengan kemiskinan karena beberapa faktor diantaranya tingkat pendidikan yang rendah, akses ke pusat pelayanan kesehatan yang terbatas, pendapatan yang tidak mencukupi untuk mencari pengobatan, lingkungan rumah yang padat dan tidak layak.¹⁵ Distribusi pekerjaan pasien kusta yang bekerja di luar ruangan merupakan kelompok terbanyak dan diikuti pekerjaan di dalam ruangan sebanyak 12 orang (40%). Surabaya merupakan daerah dengan tingkat polusi yang cukup tinggi. Polusi udara dapat bersumber dari transportasi, pembakaran sampah, dan industri. Kadar *particulate matter* (PM₁₀) merupakan salah satu jenis polutan udara yang paling banyak bersumber dari transportasi. Kadar PM₁₀ di Surabaya pada tahun 2008 masih melebihi kadar yang di anjurkan oleh WHO yaitu sekitar 20 µg/m³.¹⁶ Polusi udara juga menjadi salah satu faktor yang dapat memengaruhi meningkatnya kadar ROS, sehingga menyebabkan tingginya kadar oksidan dan rendahnya kadar antioksidan.¹⁷

Pada penelitian ini didapatkan data terbanyak bahwa pada 16 orang (53,3%) mengalami keluhan kusta selama 6-12 bulan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Wulan pada pasien kusta baru anak, berdasarkan lama sakit yang diderita didapatkan data

terbanyak adalah 6-12 bulan sebanyak 16 orang (43,2%).¹⁸ Hal itu dapat terjadi karena pengetahuan dan kewaspadaan pasien terhadap gejala-gejala penyakit kusta masih kurang. Kelainan kusta pada kulit umumnya berupa bercak putih atau merah yang mati rasa dan berkembang secara perlahan sehingga sebagian pasien menganggap hal tersebut tidak memerlukan perawatan lebih lanjut. Masa inkubasi penyakit kusta yang lama menyebabkan gejala penyakit ini sulit dikenali pada tahap awal, sehingga sering terjadi keterlambatan diagnosis dan pasien telah mengalami komplikasi atau kecacatan saat terdiagnosis pertama kali.¹⁹ Tipe kusta terbanyak pada penelitian ini adalah BB sebanyak 13 orang (43,3%), BL sebanyak 8 orang (26,7%), dan LL sebanyak 9 orang (30%). Hal itu tidak sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang juga dilakukan di RSUD dr. Soetomo Surabaya, hasil penelitian oleh Sihalohe tahun 2015, pasien kusta baru terbanyak adalah tipe BL.²⁰

IB terbanyak pada pasien adalah 3+ sebanyak 13 orang (43,3%) dan paling sedikit pada pasien dengan IB 1+ dan 2+ masing-masing sebanyak 3 orang (10%). Hal itu tidak sesuai dengan hasil penelitian Prasad dan kawan-kawan yang menyebutkan hasil IB terbanyak adalah 0 pada 32 orang (32%) sedangkan IB >3 sebanyak 16 orang (16%).¹¹ Hasil dari *slit-skin smear* untuk mengetahui IB dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti keterampilan petugas, teknik pengambilan serta kelengkapan alat dan bahan yang tersedia. Selain itu hasil yang berbeda juga dipengaruhi oleh jumlah kasus terbanyak yang ditemukan pada saat itu.²¹ IM sebagian besar pasien adalah 0% sebanyak 16 orang (53,3%), diikuti dengan IM 5% sebanyak 5 orang (16,7%), dan jumlah yang sama didapatkan pada IM 2% dan 3% masing-masing sebanyak 4 orang (13,3%). Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian Linoora bahwa IM sebagian besar pasien adalah 0% sebanyak 20 orang (74%), diikuti dengan IM 1-3% sebanyak 4 orang (14,8%), dan IM >3% sebanyak 3 orang (11,1%).¹⁸ Indeks morfologis merupakan data yang sangat informatif, yang menunjukkan bahwa bentuk kuman yang solid merupakan bakteri yang aktif.²² Hasil pemeriksaan IM dapat dipengaruhi oleh teknik pengambilan, pengecatan dan interpretasi hasil oleh pemeriksa.

Kadar SOD pada pasien kusta yang telah diperiksa dengan menggunakan metode pemeriksaan SOD *activity assay kit Biovision* setelah dilakukan penghitungan kadar SOD pada 30 sampel penelitian didapatkan hasil berkisar antara 62,999 sampai 165,805 dengan rerata 86,020±17,888. Hasil hubungan kadar SOD dengan lama sakit berdasar korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa harga $p=0,869$ ($p \geq 0,05$) dengan kuat hubungan ($r=-0,031$) dengan demikian

kadar SOD tidak terdapat hubungan signifikan dengan lama sakit. Hal tersebut tidak sesuai dengan penelitian Babu tahun 2008 yang meneliti respon kadar antioksidan terhadap paparan penyakit *neurodegenerative sporadic amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) pada awalnya akan meningkat kadarnya menyesuaikan paparan oksidan yang ada lalu menurun apabila paparan oksidan lebih kuat. Pada penyakit *neurodegenerative* diamati bahwa kadar peroksidasi lipid mulai meningkat dan mengkatalisis, aktivitas enzim glutathion reduktase, glukosa-6-fosfat dehidrogenase dan kadar glutathione mulai menurun ketika ALS berkembang dari 6 menjadi 24 bulan, hal tersebut menunjukkan korelasi antara parameter antioksidan dan durasi ALS. Studi ini mengkonfirmasi keterlibatan stres oksidatif selama perkembangan penyakit.²³

Korelasi antara kadar SOD dengan IM didapatkan hasil $p=0,630$ ($p \geq 0,05$) dengan kuat hubungan ($r=-0,092$). IM merupakan suatu persentase kuman kusta yang hidup dibandingkan dengan jumlah total kuman yang ditemukan pada hapusan. Evaluasi yang akurat terhadap hasil IM membutuhkan suatu keahlian dan pengalaman yang tinggi. Hasil tersebut tidak sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa infeksi kuman kusta akan menginduksi respon sel fagosit terutama makrofag, yang menyebabkan pelepasan sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF) α , *interferon* (IFN) γ , *interleukin* (IL) 1, IL-6, dan IL-12. Pelepasan sitokin ini akan menyebabkan terjadinya inflamasi, dan menyebabkan pembentukan ROS. Jumlah bakteri yang besar menyebabkan produksi ROS yang lebih tinggi. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan terjadinya penurunan kadar antioksidan SOD. Semakin banyak kuman maka akan semakin rendah kadar SOD namun pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kadar SOD dengan IM hal ini dapat disebabkan karena jumlah sampel pada masing-masing IM tidak sama banyak.²¹

Berdasarkan grafik hasil perbandingan kadar SOD dapat diketahui bahwa kadar SOD pada IB 0 lebih rendah dibandingkan kadar SOD pada IB +1. Kadar SOD pada IB +1 lebih tinggi daripada kadar SOD pada IB +2. Kadar SOD +2 lebih tinggi daripada kadar SOD pada IB +3. Hasil uji korelasi *Spearman* didapatkan harga $p=0,909$ ($p \geq 0,05$) dan kuat hubungan ($r=-0,022$) dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tingginya kadar SOD tidak disertai dengan rendahnya nilai IB sehingga dapat disimpulkan pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SOD dengan IB. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori dan beberapa penelitian yang ada. Pada penelitian tahun 2015 yang mengamati *plasma clearance* SOD dengan cara menyuntikan human EC-SOD C pada

kelinci percobaan kemudian diamati waktu peningkatan dan penurunan kadar SOD dan disimpulkan *plasma clearance* yang berbeda pada tiap organ namun rata-rata dicatat 10 menit sampai 24 jam,²⁴ dari penelitian tersebut didapatkan bahwa cepatnya *plasma clearance* dari SOD merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan kurang tercernanya kadar SOD. Selain itu pula masih ada banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar oksidan dan antioksidan dalam tubuh antara lain oksigen, yang merupakan sumber utama radikal bebas yang berpotensi merusak meskipun sangat penting untuk kehidupan. Radikal bebas juga ada di lingkungan. Sumber lingkungan yang menimbulkan radikal bebas termasuk paparan radiasi pengion (dari industri, paparan sinar matahari, sinar kosmik, dan sinar-X medis), ozon dan dinitrogen oksida (terutama dari knalpot mobil), logam berat (seperti merkuri, kadmium, dan timah hitam), asap rokok (baik aktif maupun pasif), alkohol, lemak tak jenuh, dan bahan kimia serta senyawa lain dari makanan, air, dan udara.²⁵ Pada penelitian ini banyak didapatkan pasien yang bekerja di luar ruangan dan berdomisili di Surabaya hal itu dapat menjadi faktor eksogen penyebab menurunnya kadar SOD karena dengan bekerja di luar ruangan dan domisili di Surabaya tingkat polutannya lebih besar.

Selain faktor eksogen tersebut terdapat juga beberapa faktor endogen yang menyebabkan rendahnya kadar antioksidan dalam tubuh seorang. Stresor psikologis seperti kecemasan, depresi, kesulitan menyesuaikan diri, dan berbagai kondisi psikologis yang dapat disebabkan karena lingkungan pekerjaan dan ekonomi ditemukan berkorelasi langsung dengan stres oksidatif yang berarti dapat menjadi penyebab yang menggerakkan stres. Jika stresor psikologis ini berkoordinasi dengan stres oksidatif, dapat menjadi faktor risiko utama seseorang untuk penyakit sistemik lain.²⁶ Dalam sebuah studi "Stres oksidatif dan fungsi psikologis pada pasien non-psikiatris dengan sindrom metabolik" oleh Mimoglou dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa stres oksidatif berkorelasi dengan *alexithymic* pada pasien dengan sindrom metabolik. Studi terbaru memberikan bukti yang jelas dan meyakinkan bahwa faktor-faktor psikososial berkontribusi signifikan terhadap terjadinya suatu penyakit. Jeeyar dan kawan-kawan menyebutkan terdapat hubungan positif antara faktor-faktor yang berhubungan dengan pekerjaan termasuk fisiologi, stres psikologis, dan pembentukan stres oksidatif. Untuk memeriksa faktor-faktor risiko yang mungkin untuk bahaya pekerjaan, mereka mempelajari seluruh rutinitas peserta pria dan wanita dalam hal jam kerja, beban kerja, kelelahan, pola tidur, dan stres

psikologis; dan mereka menyimpulkan bahwa tekanan psikologis dan persepsi pekerjaan terkait dengan psikopatologi dan stress oksidatif.²⁷ Pasien kusta umumnya merupakan masyarakat golongan ekonomi yang rendah dan dengan beban pekerjaan yang berat yang mana hal tersebut dapat menjadi menjadi salah satu faktor endogen yang menyebabkan rendahnya kadar antioksidan SOD dalam tubuh pasien.

Hasil penelitian tersebut tidak sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya, pada penelitian yang dilakukan Prasad tahun 2007 yang meneliti kadar antioksidan pada 100 pasien kusta dan 50 kontrol sehat didapatkan hasil penurunan progresif dalam aktivitas SOD yang terdeteksi di sepanjang kelompok kusta dengan peningkatan kadar bakteriologis. Penurunan itu signifikan dalam kelompok bakteriologis positif dibandingkan dengan kontrol. Perubahan signifikan dalam kelompok dengan IB positif dibandingkan dengan IB kelompok negatif. Hasil SOD menunjukkan rerata $706,24 \pm 176,98$ pada IB negatif, IB = 0,1–1 $596,43 \pm 185,34$, IB = 1,1–2 $532,21 \pm 144,71$, IB = 2,1–3 $496,73 \pm 171,99$, IB = 3,1–4 $480,70 \pm 148,51$, dan IB = 4,1–6 $454,07 \pm 173,99$. Progresifitas perburukan dalam status aktivitas SOD dan CAT dalam kelompok kusta dengan peningkatan bakteriologis dan sepanjang spektrum kusta dari TT ke LL. Stres oksidatif eritrosit pada kusta berkorelasi yang signifikan diamati antara kenaikan induksi peroksidasi dan penurunan aktivitas enzim [SOD: $r = -0,59$, ($P < 0,001$); CAT: $r = -0,57$, ($P < 0,001$)]. Pada penelitian tersebut hasil SOD pada kontrol didapatkan $739,74 \pm 154,88$. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan kadar SOD pada penelitian ini dengan rerata $86,020 \pm 17,888$. Hal tersebut sesuai dengan penelitian di Mesir tahun 2009 oleh Hafez dan kawan-kawan didapatkan bahwa pada eritrosit nilai rata-rata SOD secara signifikan lebih rendah di grup MB jika dibandingkan dengan yang ada di grup kontrol, dan lebih rendah pada kelompok PB dibandingkan dengan kontrol, tetapi secara statistik tidak signifikan ($P < 0,001$). Penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan rasio rata-rata MDA/SOD dalam jaringan kedua kelompok PB dan MB bila dibandingkan dengan yang dikontrol. Rata-rata aktivitas SOD secara signifikan lebih rendah pada pasien MB dibandingkan dengan kontrol, meskipun beberapa pasien kusta tipe PB menunjukkan penurunan aktivitas SOD dibandingkan dengan kontrol namun secara statistik tidak signifikan.¹⁰

Hasil itu sesuai dengan Reddy dan kawan-kawan yang menunjukkan bahwa pertahanan antioksidan lebih lemah pada pasien MB. Penurunan aktivitas SOD tersebut dapat sebagai hasil dari penghambatan enzim atau konsentrasi yang lebih rendah dari enzim yang disebabkan oleh represi gen SOD. Hal itu tampaknya

lebih mungkin karena telah dilaporkan bahwa aktivitas SOD dapat diatur pada tingkat genetik. Penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa tingkat MDA rata-rata pada lesi kulit pasien PB dan MB secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, juga aktivitas SOD pada lesi kulit pasien PB dan MB secara signifikan lebih rendah. Rasio MDA/ SOD dianggap sebagai indeks stres oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan metabolisme dan kematian sel. Stres oksidatif berkorelasi positif dengan IB, dimana stres oksidatif mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Makrofag pada pasien MB menunjukkan fagositosis normal. Namun mereka tidak dapat membunuh dan mencerna *M. leprae* karena produksi superoksida yang tidak memadai. Makrofag MB mungkin tidak berkontribusi signifikan terhadap ROS secara keseluruhan. Situasi itu menjelaskan meningkatnya beban stres oksidatif pada pasien MB. Beberapa komponen *M. leprae* mungkin mengatur gen SOD dalam makrofag dan jaringan lainnya. Pada pasien MB indeks bakteriologis lebih tinggi dibandingkan dengan pasien PB, sehingga produksi radikal bebas juga tinggi. Diduga radikal bebas menggunakan enzim antioksidan dan menyebabkan terjadinya penurunan SOD pada pasien MB. Ini berbeda dengan makrofag PB, dimana hanya ada kerusakan saran yang terlokalisasi.²⁸

Bhadwat dan Borade mengemukakan hipotesis bahwa beberapa komponen *M. leprae* mungkin turut mengatur gen SOD dalam jaringan termasuk eritrosit dan makrofag, tercatat penurunan progresif SOD eritrosit spektrum kusta dari TT ke LL. Penurunan aktivitas SOD dan CAT dalam kusta dapat berhubungan dengan peningkatan paparan lingkungan oksidan yang dapat mengganggu kestabilan membran sel darah merah oleh peroksidasi lipid dan menyebabkan kebocoran signifikan dari enzim intraseluler ini. Kebocoran membran plasma diakibatkan serangan peroksidatif yang memungkinkan terjadinya kebocoran enzim sitosol dari seluruh sel. Inaktivasi oksidatif oleh enzim juga dimungkinkan, terdapat kemungkinan bahwa jaringan inang menyediakan biometal untuk kelangsungan hidup dan multiplikasi basil intraseluler. Penurunan ketersediaan biometal dapat mempengaruhi aktivitas metaloenzim ini.²⁹ Pada penelitian ini nampaknya kadar SOD masih kurang mewakili sebagai indikator terjadinya stres oksidatif yang berlebihan pada penderita kusta, hal tersebut dapat terjadi karena saat pengambilan sampel masih terdapat faktor yang sulit dikendalikan seperti stres, makanan, paparan ultraviolet, dan juga cepatnya *plasma clearance* dari SOD sehingga menyebabkan kadar SOD kurang mewakili sebagai indikator kadar antioksidan pada pasien kusta. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut

untuk pengukuran kadar oksidan MDA disamping pengukuran kadar antioksidan SOD sendiri dan juga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan cara mengukur kadar antioksidan SOD secara serial pada sebelum, saat, dan setelah pengobatan agar dapat membandingkan pola penurunan atau kenaikannya.

KEPUSTAKAAN

- Smith WCS. Epidemiology of leprosy. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. *Leprosy: science working towards dignity*. Hadano: Tokai University Press 2011; p 26-35.
- Amirudin MD, Hakim Z, Darwis E. Diagnosis penyakit kusta. Dalam: Daili ES, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H, editor. *Kusta*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2003. h.12-32.
- World Health Organization. *Global Leprosy Update 2015: Time for action, accountability and inclusion*. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91:405-20.
- Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan. *Kusta*. Jakarta: Ditjen PP & PL Kementerian Kesehatan RI. Available from: http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin_kusta.pdf. 2015.
- Agusni I. Clinical manifestation of leprosy. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editor. *Leprosy: science working towards dignity*. Hadano: Tokai University Press 2011; p.132-41.
- Jha SM, Dangkol AKS, Shakya S, Jha B. Clinico-bacterial correlation of bacterial index in hansen's disease. *J Pathol Nepal* 2016; 6: 998-1000.
- Schalcher TR, Vieira JL, Salgado CG, Borges RS, Monteiro MC. Antioxidant factor, nitric oxide levels, and cellular damage in leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46(5):645-9.
- Prabhakar MC, Santhikrupa D, Manasa N, Rao OU. Status of free radicals and antioxidants in leprosy patients. *Indian J Lepr* 2013; 85:5-9.
- Trimbake SB, Sontakke AN, Dhat VV. Oxidative stress and antioxidant vitamins in leprosy. *Int J Res Med Sci* 2013; 1(3):226-9.
- Hafez HZ, Mohamed E, Elghany AA. Tissue and blood superoxide dismutase activity and malondialdehyde level in leprosy. *J Eur Acad Dermatol* 2010; 24:704-8.
- Prasad CV, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth GB. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and hydrogen peroxide induced lipid peroxidation in leprosy. *Lepr Rev* 2007; 78:391-7.
- Varkevisser C, Lever P, Alubo O, Burathoki K, Idawani C, Yulizar M *et al*. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev* 2009; 80(1):65-76.
- Ramos JM, Martinez-Martin M, Reyes F, Lemma D, Belinchon I, Gutierrez F. Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long-term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia. *Int J Equity Health* 2012; 56(11):1-7.
- Bhat RM, Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 20(10):181-9.
- Chaptini C, Marshman G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. *Lepr Rev* 2015; 86:307-15.
- Clean Air Initiative for Asian Cities (CAI-Asia) Center. *Indonesia country profile: focus on smaller cities, 2009*. ASEAN-German Technical Cooperation 2009; p.1-45.
- Aseervatham GS, Sivasudha T, Jeyadevi R, Ananth DA. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans. *Environ Sci Pollut Res* 2013; 20(7):4356-69.
- Wulan IGAK, Agusni I, Rosita C. Profil Pasien Kusta Baru pada Anak. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2014. 26(2):1-6.
- Robertson LM, Nicholls PG, Butlin R. Delay in presentation and start of treatment in Leprosy: experience in an out patient clinic in Nepal. *Lepr Rev* 2000; 71:511-6.
- Sihaloho K, Hidayati AN, Agusni I. Ekspresi *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) pada Sel T Regulator (Treg) dari Lesi Kulit Pasien Kusta. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2016; 28(1):1-7.
- Bhushan P, sardana K, Koranne RV, Choudhary M, Manjul P. Diagnosing multibacillary leprosy: a comparative evaluation of diagnostic accuracy of slit-skin smear, bacterial index of granuloma and WHO operational classification. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 4(4):322-6.
- Matsuoka M. Microbiology and experimental leprosy. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. *Leprosy science working towards dignity*. Kanagawa: Tokai University Press 2011; pp. 36-47.
- Babu GN, Kumar A, Chandra R, Puri SK, Singh RL, et al. Oxidant-antioxidant imbalance in the erythrocytes of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patient correlation with the progression of disease. *Neurochem Int* 2008; 52:1284-9.
- Corvo ML, Marinho HS, Marcelino P, Lopes RM, Vale CA, et al. Superoxide dismutase enzymsomes: carrier capacity optimization, *in*

- ivo* behavior and therapeutic activity. *J Appl Genet* 2015; 32(1):91-102.
25. Rajat G, Panchali D. A study on antioxidant properties of different bioactive compounds. *JDDT* 2014; 4(2):105-15.
 26. Srivastava R, Batra J. Oxidative stress and psychological functioning among medical students. *Ind Psychiatry J* 2014; 23(3):127-33.
 27. Jeeyar, Hemalatha, Silvia WD. Evaluation of effect of smoking and hypertension on serum lipid profile and oxidative stress. *Asian Pac J Trop Dis* 2011; 1808 (11):289-91.
 28. Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, Prabhakar MC. Oxidative stress and antioxidant status in leprosy patients. *Indian J Lepr* 2003; 75:307–16.
 29. Bhagwat VR, Borade VB. Increased lipid peroxidation in lepromatous leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000; 66(3):121-5.