



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Kadar *Cathelicidin* rendah berkorelasi negatif terhadap indeks bakteri pasien Morbus Hansen Tipe Multibasiler



CrossMark

Michael Hostiadi<sup>1</sup>, Luh Made Mas Rusyati<sup>2\*</sup>, Ni Made Dwi Puspawati<sup>2</sup>,  
I Gusti Ayu Agung Elis Indira<sup>2</sup>, I Gusti Nyoman Darmaputra<sup>2</sup>,  
Ni Luh Putu Ratih Vibriyanti Karna<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** One of the immunological factors that are thought to have a potential relationship to *Mycobacterium leprae* infection is cathelicidin. Cathelicidin is an essential component of the innate immune system against infection with various pathogens, including gram-positive and gram-negative bacteria, fungi, parasites, and viruses. This study aimed to determine the relationship between cathelicidin levels with bacterial index (BI) and duration of multi-drug therapy (MDT) treatment in multibacillary (MB) type leprosy patients.

**Methods:** This research is an analytic observational study with a cross-sectional design at Dermatology and Venereology Polyclinic, Prof. General Hospital. dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar and Integrated Biomedical Laboratory, Faculty of Medicine, Udayana University, Denpasar from April 2023 to May 2023. The research variables were the bacterial index from examining acid-fast bacteria (AFB) and cathelicidin levels. Subjects were selected by consecutive sampling method with inclusion criteria for the case group, patients with

multibacillary type leprosy, and the control group, which were healthy subjects. Analysis was analyzed descriptively and analytically with the Mann-Whitney test and Spearman's correlation using the SPSS program.

**Results:** Sixty-eight samples were divided into 34 subjects in the control group and 34 in the case group. In terms of BI, negative/zero and +4 were the most common BI with a frequency of 11.8% (n=8) and 16.2% (n=11), and IB +2 of 8.8% (n=6). The mean cathelicidin levels in the case and control groups were 21.64±12.18 g/mL and 37.92±33.86 g/mL (p<0.05; mean difference: 16.26 g/mL). The correlation between cathelicidin levels and IB was r=-0.77 (p<0.001), and cathelicidin level with the duration of treatment was r=-0.36 (p=0.033).

**Conclusion:** Cathelicidin levels have a significant negative correlation to the BI in MB type leprosy patients. Duration of treatment has an influence on BI in MB type leprosy patients.

**Keywords:** leprosy, cathelicidin, bacterial index, multibacillary, multi-drug therapy.

**Cite This Article:** Hostiadi, M., Rusyati, L.M.M., Puspawati, N.M.D., Indira, I.G.A.A.E., Darmaputra, I.G.N., Karna, N.L.P.R.V. 2023. Kadar *Cathelicidin* rendah berkorelasi negatif terhadap indeks bakteri pasien Morbus Hansen Tipe Multibasiler. *Intisari Sains Medis* 14(3): 1372-1378. DOI: 10.15562/ism.v14i3.1804

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Salah satu faktor imunologis yang diduga memiliki hubungan potensial terhadap infeksi *Mycobacterium leprae* adalah *cathelicidin*. *Cathelicidin* merupakan komponen penting dari pertahanan inang bawaan (*innate immune system*) terhadap infeksi berbagai patogen, termasuk bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, jamur, parasit, dan virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar *cathelicidin* dengan indeks bakteri (IB) dan lama pengobatan *multi drug therapy* (MDT) pada pasien kusta tipe multibasiler (MB).

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-*

*sectional*, bertempat di Poliklinik Kulit dan Kelamin, RSUP Prof. dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar pada bulan April 2023 sampai bulan Mei 2023. Variabel penelitian yaitu indeks bakteri dari pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA) dan kadar *cathelicidin*. Subjek dipilih dengan metode *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi kelompok kasus yaitu pasien kusta tipe multibasiler dan kelompok kontrol yaitu subjek sehat. Analisis dilakukan secara deskriptif dan analitik dengan uji *Mann-Whitney* dan korelasi *Spearman* menggunakan program SPSS.

**Hasil:** Sejumlah 68 sampel terbagi menjadi 34 subjek

<sup>1</sup>Residen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Prof IGNG Ngoerah Denpasar, Bali;

<sup>2</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Prof IGNG Ngoerah Denpasar, Bali.

\*Korespondensi:

Luh Made Mas Rusyati;  
Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Prof IGNG Ngoerah Denpasar, Bali;  
rusyati@unud.ac.id

Diterima: 14-08-2023  
Disetujui: 09-11-2023  
Diterbitkan: 29-12-2023

kelompok kontrol dan 34 subjek kelompok kasus. Ditinjau dari segi indeks bakterinya, IB negatif/nol dan +4 merupakan IB terbanyak dengan frekuensi 11,8% (n=8) dan 16,2% (n=11), serta IB +2 sebesar 8,8% (n=6). Rerata kadar *cathelicidin* pada kelompok kasus dan kontrol yaitu  $21,64 \pm 12,18$  g/mL dan  $37,92 \pm 33,86$  g/mL ( $p < 0,05$ ; beda rerata: 16,26 g/mL). Korelasi kadar

*cathelicidin* dengan IB didapatkan  $r = -0,77$  ( $p < 0,001$ ) dan dengan lama pengobatan didapatkan  $r = -0,36$  ( $p = 0,033$ ).

**Simpulan:** Kadar *cathelicidin* memiliki korelasi negatif yang signifikan terhadap indeks bakteri pada penderita kusta tipe MB. Durasi pengobatan memiliki pengaruh terhadap IB pada penderita kusta tipe MB.

**Kata kunci:** kusta, *cathelicidin*, indeks bakteri, multibasiler, *multi drug therapy*.

**Sitasi Artikel ini:** Hostiadi, M., Rusyati, L.M.M., Puspawati, N.M.D., Indira, I.G.A.A.E., Darmaputra, I.G.N., Karna, N.L.P.R.V. 2023. Kadar *Cathelicidin* rendah berkorelasi negatif terhadap indeks bakteri pasien Morbus Hansen Tipe Multibasiler. *Intisari Sains Medis* 14(3): 1372-1378. DOI: 10.15562/ism.v14i3.1804

## PENDAHULUAN

Kusta, atau Morbus Hansen (MH), adalah penyakit menular granulomatosa kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, suatu mikroorganisme yang memiliki predileksi pada dermis, saraf perifer dan juga dapat melibatkan mata, mukosa saluran pernapasan bagian atas, otot, tulang, dan testis.<sup>1,2</sup> Meskipun penyakit ini bersifat non-fatal, namun kusta merupakan salah satu penyebab paling umum dari neuropati perifer non-traumatik serta kecacatan di seluruh dunia. Kusta umumnya ditemukan di negara berkembang, dengan prevalensi yang bervariasi. Indonesia masih menyumbang kasus yang cukup banyak. Data epidemiologi menunjukkan bahwa 79% kasus berasal dari India, Brasil, dan Indonesia.<sup>3</sup> Di Indonesia sendiri, kusta berada pada peringkat ketiga tertinggi di dunia setelah India dan Brazil, dengan insiden pada tahun 2017 mencapai 6,07 per 100.000 penduduk, dimana Indonesia merupakan penyumbang kasus kusta baru tipe multibasiler (MB) tertinggi di Asia Tenggara, yaitu sejumlah 14.213 kusta tipe MB atau sekitar 83,4%.<sup>4</sup>

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO), individu dengan lebih dari lima lesi diklasifikasikan sebagai pasien multibasiler (MB), dan individu dengan kurang dari lima lesi diklasifikasikan sebagai pasien pausibasiler (PB).<sup>5</sup> Data epidemiologi yang didapatkan dari penelitian terhadap profil pasien kusta di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Bali Mandara pada tahun 2018 hingga 2020 mendapatkan bahwa tipe MB mendominasi diagnosis

kusta di rumah sakit tersebut, dengan prevalensi sebesar 92,7% terhadap seluruh kasus kusta.<sup>6</sup> Sedangkan, berdasarkan beratnya reaksi yang timbul, dalam penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah pada tahun 2016-2018 menemukan bahwa 65,7% pasien dengan reaksi kusta yang berat ditemukan pada kelompok kusta tipe MB.<sup>7</sup>

Salah satu faktor imunologis yang diduga memiliki hubungan potensial terhadap infeksi *Mycobacterium leprae* adalah *cathelicidin*.<sup>8</sup> *Cathelicidin* adalah peptida kationik yang bersifat multifungsi, juga dikenal sebagai peptida antimikroba yang merupakan komponen penting dari pertahanan inang bawaan (*innate immune system*) terhadap infeksi berbagai patogen, termasuk bakteri gram-positif maupun bakteri gram-negatif, jamur, parasit, dan virus, serta mampu memodulasi inflamasi dan imunitas. *Cathelicidin* manusia diekspresikan oleh beberapa jenis sel termasuk neutrofil, dan disimpan dalam granula spesifik yang selanjutnya akan dipecah secara proteolitik setelah dilepaskan, untuk menghasilkan 37 fragmen peptida asam amino matur bernama LL-37.<sup>9,10</sup>

Ketika terjadi infeksi bakteri, *cathelicidin* diinduksi dengan kuat pada sel keratinosit dan penurunan ekspresinya, seperti yang terlihat pada kasus dermatitis atopik, berhubungan erat dengan peningkatan kerentanan terhadap superinfeksi mikroba, sehingga mampu menunjukkan sifat *cathelicidin* sebagai antimikroba dengan spektrum yang luas.<sup>8</sup> *Cathelicidin Antimicrobial Peptides* (CAMPs) adalah komponen utama dari kekebalan bawaan yang bertindak

langsung terhadap infeksi mikroba.<sup>11</sup>

*Cathelicidin* juga diperkirakan memiliki korelasi negatif terhadap indeks bakteri pada pasien kusta tipe multibasiler. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rusyati dkk., di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar pada tahun 2019 hanya meneliti mengenai korelasi kadar reseptor vitamin D dalam serum terhadap indeks bakteri pada pasien kusta, tipe multibasiler yang berkaitan dengan *cathelicidin*, dan belum ada penelitian yang mencari korelasi secara langsung antara *cathelicidin* terhadap indeks bakteri pada pasien kusta, khususnya tipe multibasiler.<sup>12</sup> Sementara itu, terdapat korelasi yang cukup kuat antara *cathelicidin* dengan vitamin D dan reseptornya dalam menginduksi fungsi anti-bakteri dari makrofag pada sistem imun dimana kompleks vitamin D dan reseptornya mengatur ekspresi *cathelicidin*. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar *cathelicidin* dengan indeks bakteri pasien MH tipe MB.

## METODE

### Rancangan Penelitian, Lokasi, dan Waktu Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional analytic*. Penelitian berlokasi di Poliklinik Kulit dan Kelamin dan Laboratorium Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar serta Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar untuk melakukan pemeriksaan kadar *cathelicidin* yang dilaksanakan pada bulan April 2023 hingga bulan Mei 2023.

## Populasi dan Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini merupakan penderita kusta yang datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof.Dr.I.G.N.G Ngoerah Denpasar dalam periode bulan April 2023 hingga Mei 2023 dan memenuhi kriteria inklusi serta tidak memenuhi kriteria eksklusi. Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini mencakup: Pasien kusta MB dalam pengobatan dalam kurun waktu penelitian dan memiliki durasi pengobatan hingga 12 bulan yang berkunjung ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof.Dr.I.G.N.G Ngoerah Denpasar; berusia  $\geq 18$  tahun hingga  $\leq 60$  tahun; telah tegak diagnosis penyakit kusta secara klinis dan dilakukan pemeriksaan BTA; riwayat lama paparan sinar matahari  $\leq 2$  jam per hari; dan bersedia mengikuti penelitian untuk menjadi subjek penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Sementara itu, kami mengeksklusi subjek yang menolak berpartisipasi setelah *informed consent*; subjek sedang menderita penyakit infeksi tuberculosis; subjek yang memiliki penyakit yang mempengaruhi sistem imunitas seperti diabetes melitus, *lupus erythematosus*, *rheumatoid arthritis*, dan kanker; serta pasien dengan riwayat penggunaan obat-obatan penekan sistem imun yang kronis ( $> 2$  minggu sebelum *sampling*). Berdasarkan hasil perhitungan sampel diperoleh jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah sebesar 34 orang, dengan teknik pengambilan sampel berupa *consecutive sampling*.

## Variabel Penelitian

Variabel yang diukur dalam penelitian ini mencakup indeks bakteri, kadar *cathelicidin*, serta usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, paparan sinar matahari, riwayat penyakit kronis yang memengaruhi sistem imun tubuh seperti diabetes melitus, *lupus*, *rheumatoid arthritis*, kanker, penggunaan obat – obatan immunosupresan, dan riwayat konsumsi vitamin D. Indeks bakteri diperoleh dari hasil pemeriksaan BTA. Pemeriksaan BTA dilakukan dengan metode *Slit-skin smear* yang divisualisasi melalui pewarnaan dengan metode *Ziehl-Neelsen*. Hasil tersebut kemudian diamati dari mikroskop untuk menghitung indeks bakteri BTA dalam klasifikasi skala bakterial *Ridley*.

Kadar *cathelicidin* diperoleh dari sampel plasma subjek dengan metode ELISA. Pengambilan sampel darah dilakukan antara pukul 7.30 dan 8.00 WITA (pagi) setelah menjalankan puasa. Darah yang diambil berupa darah vena sebanyak 3-5 cc menggunakan tabung EDTA yang lalu di sentrifugasi selama 15 menit 1000xg pada suhu 2-8 °C dalam 30 menit, untuk memisahkan supernatant. Prosedur ELISA kemudian dikerjakan menggunakan kit Human LL-37 (Antibacterial Protein LL-37 ELISA Kit Elabscience®) dan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer. Hasil yang didapat berupa kadar *cathelicidin* plasma. Sementara data lainnya diperoleh berdasarkan hasil wawancara bersama subjek.

## Analisis Data

Data hasil penelitian akan diolah dan dianalisis menggunakan program *statistical SPSS ver. 22.0* dengan derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Analisis data mencakup analisis univariat untuk mendeskripsikan hasil penelitian dalam bentuk persentase dan frekuensi. Kemudian dilakukan uji normalitas distribusi data menggunakan uji *Shapiro Wilk* ( $n < 50$ ) untuk variabel kadar *cathelicidin*. Analisis korelasi *Spearman* untuk meninjau korelasi kadar *cathelicidin* dengan indeks bakteri. Nilai  $p$  dianggap signifikan apabila nilainya  $< 0,05$ .

Selain itu, dilakukan juga uji komparasi perbedaan rerata kadar *cathelicidin* pada subjek penelitian pasien kusta tipe MB dan subjek orang sehat menggunakan uji *Mann-Whitney*. Terakhir analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara *cathelicidin* dengan indeks bakteri pasien kusta tipe. Analisis regresi yang digunakan adalah regresi linier dengan luaran yang didapatkan dari analisis ini adalah *adjusted PR* yang merupakan analisis risiko final, interval kepercayaan 95%, dan nilai  $p$  (dianggap signifikan pada nilai  $< 0,05$ ).

## HASIL

Sejumlah 68 sampel dilibatkan dalam penelitian ini yang terbagi menjadi 34 subjek pada kelompok kontrol dan 34 subjek pada kelompok kasus (Kusta tipe MB). Adapun rerata usia adalah  $39,03 \pm 9,74$  tahun dan jenis kelamin

laki-laki dan perempuan terrepresentasi secara seimbang (50% dan 50%). Pada kelompok kontrol, rerata usia yang didapatkan adalah  $31,03 \pm 2,75$  tahun dan didominasi oleh jenis kelamin perempuan (21 subjek/61,8%). Pada kelompok kasus, pasien yang tengah menggunakan paket pengobatan ke-3 dan ke-10 memiliki persentase terbesar (20,6% dan 23,6%) diikuti dengan pasien yang menggunakan paket obat ke-12 (14,8%). Ditinjau dari segi indeks bakterinya, indeks bakteri negative/nol dan 4 merupakan indeks bakteri terbanyak dengan frekuensi 23,6% (8 subjek) dan 32,4% (11 subjek) diikuti oleh indeks bakteri 2 (6 individu/17,6%). Tipe kusta pada pasien didominasi oleh kusta tipe BL (19/55,8%). Adapun rerata kadar *cathelicidin* pada kelompok kasus adalah sebanyak  $21,64 \pm 12,18$  g/mL dan pada kelompok kontrol sebesar  $37,92 \pm 33,86$  g/mL (Tabel 1).

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data *cathelicidin*, durasi berobat (paket obat), dan indeks bakteri terdistribusi tidak normal yang ditunjukkan dengan nilai  $p < 0,05$ . Oleh karena itu, analisis bivariat akan dilakukan dengan menggunakan analisis uji korelasi *Spearman* dan uji komparasi rerata *Mann-Whitney*. Dapat dilihat bahwa rerata kadar *cathelicidin* pada kelompok kontrol lebih tinggi ( $37,92 \pm 33,86$  g/mL) dibandingkan dengan kelompok kasus ( $21,64 \pm 12,18$  g/mL) dengan beda rerata sebesar 16,28 (Tabel 1). Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa kadar *cathelicidin* secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok kasus ( $p < 0,05$ ) (Tabel 2).

Hasil analisis korelasi menunjukkan bahwa kadar *cathelicidin* secara signifikan berkorelasi negatif dengan indeks bakteri dengan nilai koefisien korelasi sebesar -0,774 dengan nilai  $p$  sebesar 0,000 (Gambar 1 dan Tabel 3). Hasil analisis korelasi menunjukkan bahwa lama pengobatan memiliki korelasi yang negatif dengan indeks bakteri dengan nilai koefisien korelasi sebesar -0,366 dengan nilai  $p$  sebesar 0,033 (Gambar 2 dan Tabel 4).

Untuk melihat hubungan antara kadar *cathelicidin* dan durasi berobat penderita kusta dengan indeks bakteri dengan mengontrol variabel perancu serta

**Tabel 1.** Karakteristik dasar variabel dari subjek penelitian

Variabel	Kelompok	
	Kasus (N=34)	Kontrol (N=34)
Usia	39,03±9,74 tahun	31,03±2,75 tahun
Jenis Kelamin		
Laki-laki	17 (50,0%)	13 (38,2%)
Perempuan	17 (50,0%)	21 (61,8%)
Durasi Pengobatan (Paket Obat Ke-)		
1	3 (8,8%)	
2	2 (5,8%)	
3	7 (20,6%)	
4	3 (8,8%)	
6	2 (5,8%)	
7	1 (3,0%)	
8	2 (5,8%)	
9	1 (3,0%)	
10	8 (23,6%)	
12	5 (14,8%)	
Indeks Bakteri		
Negatif	8 (23,6%)	
1	4 (11,8%)	
2	6 (17,6%)	
3	3 (8,8%)	
4	11 (32,4%)	
5	2 (5,8%)	
Tipe Kusta		
BB	8 (23,5%)	
BL	19 (55,8%)	
LL	7 (20,6%)	
Kadar <i>cathelicidin</i>	21,64±12,18 g/mL	37,92±33,86 g/mL

**Tabel 2.** Analisis bivariat kadar *cathelicidin* antara kelompok kasus MH tipe MB dibandingkan dengan kontrol sehat

Variabel	Nilai Rentang pada Kelompok (Range)	Nilai p
<i>Cathelicidin</i>		
Kasus	4,48 – 46,72	0,048*
Kontrol	5,94 – 119,86	

Distribusi data *Cathelicidin* tidak normal (uji Shapiro-Wilk). Uji dilakukan menggunakan uji Mann-Whitney pada nilai  $p < 0,05$ . \*Signifikan pada nilai  $p < 0,05$

**Tabel 3.** Korelasi antara kadar *Cathelicidin* terhadap indeks bakteri

Variabel	Nilai Koefisien Korelasi (r)	Nilai p
Kadar <i>Cathelicidin</i>	-0,774	0,000*

Distribusi data *Cathelicidin* tidak normal (uji Shapiro-Wilk). Uji dilakukan menggunakan uji Korelasi Spearman pada nilai  $p < 0,05$ . \*Signifikan pada nilai  $p < 0,05$

variabel kendali (umur, jenis kelamin, lama berobat, dan indeks bakteri), maka dilakukan analisis regresi linear. Hasil regresi linear menunjukkan bahwa *cathelicidin* dan lama berobat memiliki hubungan yang signifikan dengan indeks bakteri pada pasien kusta multibasiler ( $p < 0,05$ ) sementara variabel lain tidak signifikan. Hasil analisis juga menunjukkan skor *adjusted R-square* sebesar 0,645 yang menunjukkan bahwa kedua variabel ini

mampu menjelaskan 64,5% perubahan indeks bakteri pada pasien dan sisanya dipengaruhi oleh variabel yang tidak diteliti pada penelitian ini (usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, paparan sinar matahari, riwayat penyakit kronis yang memengaruhi sistem imun tubuh seperti diabetes melitus, lupus, *rheumatoid arthritis*, kanker, penggunaan obat – obatan immunosupresan, dan riwayat konsumsi vitamin D).

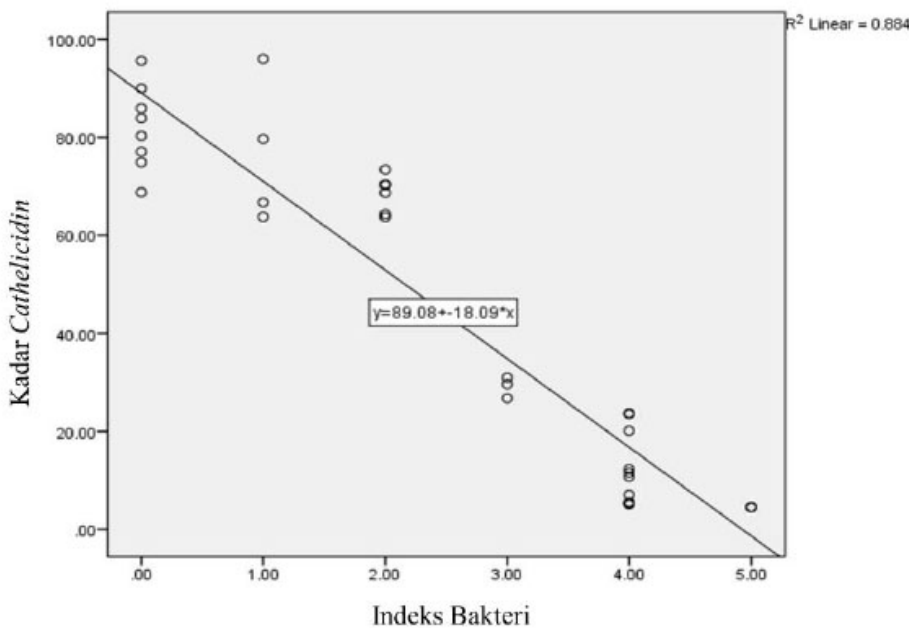
## PEMBAHASAN

Kusta merupakan penyakit menular granulomatosa kronis yang memiliki predileksi pada dermis, saraf perifer dan juga dapat melibatkan mata, mukosa saluran pernapasan bagian atas, otot, tulang, dan testis.<sup>1,2</sup> Kusta merupakan salah satu penyebab paling umum dari neuropati perifer non-traumatik dan salah satu penyebab utama kecacatan.<sup>2,13</sup> Akan tetapi, upaya monitoring dan deteksi dini yang cukup sederhana belum tersosialisasikan dengan baik sehingga tatalaksana saat ini difokuskan pada pengobatan.<sup>14,15</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya predileksi yang setara antara laki-laki dan perempuan pada kelompok kasus, dimana kedua jenis kelamin dipresentasikan dalam proporsi yang setara. Namun, temuan ini berbeda jika dibandingkan dengan laporan-laporan penelitian yang telah terpublikasikan. Kusta cenderung lebih sering mengenai jenis kelamin laki-laki jika dibandingkan dengan perempuan.<sup>16</sup> Bahkan, besarnya perbedaan proporsi risiko laki-laki dibandingkan dengan perempuan bisa mencapai 2.5 kali lipat yang menunjukkan bahwa laki-laki cenderung lebih rentan dibandingkan dengan perempuan.<sup>17</sup> Akan tetapi, Martoreli Júnior menunjukkan bahwa presentase laki-laki dan wanita tidak begitu berbeda (Laki-laki vs. Perempuan: 58,37% vs. 41,63%) namun presentase ini tetap menunjukkan predileksi yang lebih besar pada laki-laki.<sup>18</sup>

Dari segi usia, penderita kusta pada penelitian ini tergolong ke dalam usia dewasa pada rentang umur 30-40 tahun. Hal ini sejalan dengan rentang usia yang rentan telah dilaporkan berkisar dari usia 15 tahun hingga 59 tahun.<sup>18</sup> Penelitian lainnya yang dilakukan di India menunjukkan bahwa 21,6% penderita berusia di atas 45 tahun sementara terdapat 11,4% penderita berusia di bawah 15 tahun. Penelitian yang dilakukan di Bali oleh Geani dkk., menunjukkan bahwa usia yang rentan terjangkit kusta adalah antara 11-44 tahun.<sup>19</sup>

Ditinjau dari indeks bakterinya, data yang didapatkan dari populasi provinsi Bali menunjukkan bahwa indeks bakteri pada penderita umumnya berkisar antara

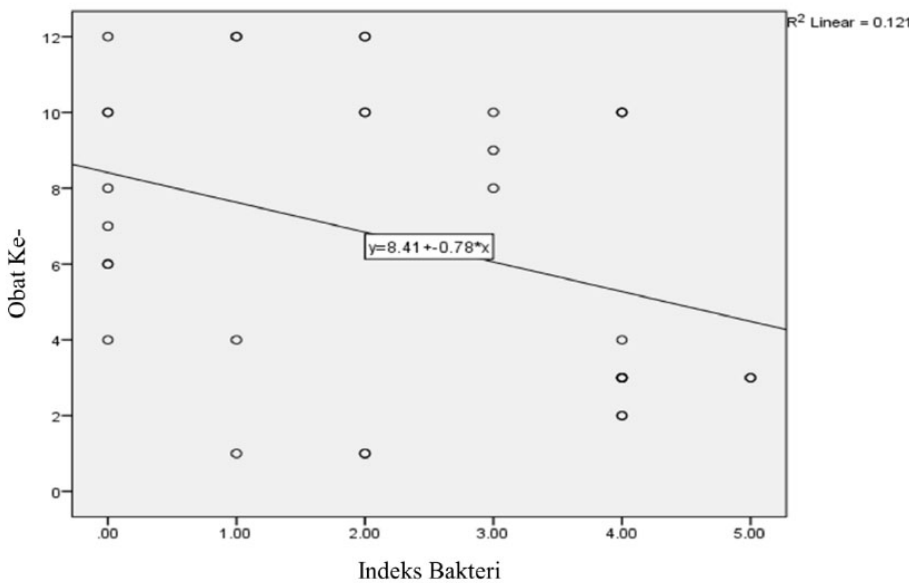


**Gambar 1.** Scatter plot korelasi antara cathelicidin dengan indeks bakteri.

**Tabel 4.** Korelasi antara durasi pengobatan dengan indeks bakteri

Variabel	Nilai Koefisien Korelasi (r)	Nilai p
Durasi Pengobatan (Paket Obat Ke-)	-0,366	0,033*

Distribusi data Cathelicidin tidak normal (uji Shapiro-Wilk). Uji dilakukan menggunakan uji Korelasi Spearman pada nilai  $p < 0,05$ . \*Signifikan pada nilai  $p < 0,05$



**Gambar 2.** Scatter plot korelasi antara durasi berobat (paket obat ke-) dengan indeks bakteri.

**Tabel 5.** Analisis multivariat hubungan antara cathelicidin dan durasi berobat dengan indeks bakteri

Variabel	B	Standar Error	Nilai p	95%CI
Konstanta	4,491	0,385	0,000*	3,704 – 5,277
Cathelicidin	-0,038	0,005	0,000*	-0,049-(-0,027)
Lama Berobat	-0,086	0,047	0,046*	-0,182-(-0,010)

Uji dilakukan menggunakan analisis multivariat regresi linier pada nilai  $p < 0,05$ . \*Signifikan pada nilai  $p < 0,05$

2+ - 3+. Namun, penderita yang telah menjalani pengobatan secara teratur dapat memiliki indeks bakteri yang negatif.<sup>19</sup> Hal yang senada dilaporkan dalam penelitian di RSUD dr Sutomo Surabaya, yang menunjukkan bahwa indeks bakteri yang umum ditemukan adalah indeks 2+ dan 3+.<sup>20</sup> Namun, temuan pada penelitian ini berbeda sedikit dengan temuan-temuan tersebut dimana mayoritas indeks bakteri yang ditemukan adalah 2+ dan 4+ dengan beberapa pasien memiliki indeks bakteri 5+.

Dilihat dari segi ketaatan dalam pengobatan, pasien dengan rentang umur 16-30 tahun umumnya memiliki tingkat ketaatan berobat yang tinggi.<sup>21</sup> Pepito dkk., menyatakan bahwa sekitar 21% dari penderita cenderung mengalami perpanjangan masa pengobatan antara 6 - 12 bulan akibat kurangnya ketaatan berobat.<sup>22</sup> Adapun faktor-faktor yang menyebabkan rendahnya ketaatan berobat pada pasien kusta antara lain adalah rendahnya pengetahuan terhadap penyakit kusta, dukungan keluarga yang kurang, stigma masyarakat, kurang aktifnya petugas, dan ketersediaan obat yang kurang.<sup>23</sup>

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang menghubungkan antara kadar cathelicidin dengan indeks bakteri kusta. Penelitian ini menemukan bahwa kadar cathelicidin secara signifikan berkorelasi dengan indeks bakteri melalui analisis multivariat. Pada penelitian ini, pasien-pasien dengan indeks bakteri tinggi (+4 dan +5) mayoritas merupakan pasien yang baru menjalani pengobatan antara paket ke-2 hingga paket ke-4, namun terdapat sedikit pasien yang telah menjalani pengobatan hingga paket ke-10. Pasien dengan indeks bakteri yang rendah (+1, +2, dan +3) umumnya sudah hampir menyelesaikan pengobatan (paket ke-10 hingga paket ke-12). Secara konsisten, kadar cathelicidin pada pasien dengan indeks bakteri yang tinggi terlihat lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien

dengan indeks bakteri yang rendah.

Penelitian-penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kadar cathelicidin cenderung secara signifikan lebih rendah pada penderita kusta dibandingkan dengan orang normal.<sup>8</sup> Penelitian ini juga melaporkan hasil yang senada dengan temuan tersebut dimana ditemukan kadar cathelicidin yang rendah pada kelompok kasus (kusta tipe MB) dibandingkan dengan pasien sehat (Kontrol). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh predileksi penderita kusta untuk menderita hipovitaminosis D. Dalam hubungannya dengan vitamin D, ekspresi cathelicidin sangat bergantung pada kadar vitamin D yang normal. Seperti yang dilaporkan oleh Grossi de Oliveira, hipovitaminosis D pada penderita kusta menyebabkan menurunnya ekspresi cathelicidin.<sup>24</sup> Penurunan ekspresi vitamin D paling umum disebabkan oleh kurangnya paparan cahaya matahari, yang umumnya disebabkan oleh perasaan diskriminasi yang dirasakan oleh penderita.<sup>23</sup>

Walaupun tidak terdapat laporan mengenai hubungan antara cathelicidin dengan indeks bakteri, namun pentingnya peran cathelicidin pada interaksi imunitas tubuh dengan bakteri kusta telah dilaporkan secara luas. Cathelicidin LL-37 dilaporkan berperan penting dalam sistem imunitas bawaan dengan berinteraksi dengan molekul dinding sel dan melubangi membran sitoplasma yang mengakibatkan kematian sel bakteri.<sup>25</sup> Secara spesifik, cathelicidin sangat berperan dalam efektivitas fagositosis oleh makrofag M1 yang telah teraktivasi oleh IL-12. Aktivitas antimikroba dari cathelicidin dimediasi oleh adanya interaksi muatan positif pada protein cathelicidin dengan membrane bakteri mycobacterium yang cenderung negatif. Dalam hal ini, lipopolisakarida pada membrane bakteri kusta berperan sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMP) yang dikenali oleh protein antimikrobal cathelicidin.<sup>10</sup>

Cathelicidin juga meningkatkan efisiensi fusi lisosom dengan fagosom makrofag yang berisi mycobacterium. Normalnya, mycobacterium dapat hidup dan berkembang biak dalam sel makrofag tanpa terdeteksi ataupun terancam dengan adanya lisosom, sehingga makrofag

berperan sebagai medium yang membantu diseminasi bakteri. Namun, cathelicidin meningkatkan efisiensi fagositosis serta aktivasi sistem imun innate berbasis TLR. Aktivasi TLR akan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi jenis Th-1 seperti IFN- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  serta IL-6. IFN- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  mengaktivasi makrofag melalui jalur autocrine dan menginduksi fusi lisosom dengan fagosom yang berperan dalam mengeleminasi mycobacterium yang telah difagositosis atau telah berada dan hidup di dalam makrofag.<sup>26</sup>

Pentingnya cathelicidin dalam interaksi sistem imun dengan mycobacterium, termasuk Mycobacterium leprae, tercermin dalam beberapa laporan yang menunjukkan bahwa kadar cathelicidin yang rendah meningkatkan risiko lepra.<sup>24</sup> Ditemukan juga bahwa ekspresi gen beta-defensin 3 dan cathelicidin mengalami peningkatan yang signifikan pada pasien kusta dan narakontak.<sup>27</sup> Lebih jauh, telah dilaporkan juga bahwa efek dari cathelicidin tidak terbatas pada leukosit, namun juga mampu menginduksi ekspresi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  oleh keratinosit yang membantu membangun respon imun terhadap bakteri patogen.

Saat ini, pengobatan kusta tipe MB yang direkomendasikan adalah rifampisin, klofazimin dan dapson selama 12 bulan. Periode yang lebih pendek tidak menunjukkan efisiensi yang sama pada regimen terapi yang sama pada kusta tipe MB. Bukti potensi manfaat dan bahaya dari pemberian regimen 3 obat dengan durasi 6 bulan yang lebih pendek dibandingkan dengan regimen 3 obat 12 bulan dipaparkan secara jelas.<sup>28</sup> Hasil RCT yang baru-baru ini diterbitkan menemukan regimen 3 obat untuk durasi terapi 6 bulan terkait dengan peningkatan risiko kambuh dibandingkan dengan durasi terapi selama 12 bulan (2,2% vs 0,3%, 95% interval kepercayaan (CI): 0,78-61). Obat antilepra bakteriostatik bekerja sangat lambat, durasi terapi pada kusta MB didasarkan pada tercapainya hapusan negatif, dengan kata lain eliminasi basil dari orang yang terinfeksi. Regimen MDT MB yang direkomendasikan WHO mengandung rifampisin, DDS, dan klofazimin diberikan kepada pasien kusta MB selama 2 tahun, semua pasien menunjukkan penurunan indeks bakteri

bahkan setelah penghentian obat.<sup>29</sup>

Laju penurunan indeks bakteri seiring dengan waktu pengobatan hanya dilaporkan oleh studi sebelumnya.<sup>30</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata penurunan indeks bakteri per tahun adalah sebesar 0,85 dengan laju penurunan terbesar terjadi di 2 tahun pertama (1,15). Laju penurunan indeks bakteri tidak dipengaruhi oleh karakteristik penyakit namun sangat dipengaruhi oleh timing diagnosis. Pasien dengan diagnosis dan terapi yang lebih awal akan mengalami laju penurunan indeks bakteri terbesar.

Karena panjangnya periode pengobatan, pasien dalam pengobatan kusta sangat rentan untuk mengalami penurunan ketaatan berobat. Umur 16-30 tahun merupakan kelompok umur dengan ketaatan berobat tertinggi sementara umur yang lebih muda dan lansia cenderung memiliki ketaatan yang paling rendah.<sup>21</sup> Seperti yang dilaporkan oleh Pepito dkk., bahwa terdapat sekitar 21% penderita yang dapat mengalami perpanjangan masa terapi antara 6-12 bulan.<sup>22</sup> Faktor penting dari penurunan ketaatan berobat diantaranya adalah pengetahuan rendah, rendahnya support keluarga, stigma masyarakat, dan ketersediaan obat yang kurang.<sup>23</sup>

Terlepas dari signifikannya hasil penelitian ini, terdapat beberapa hal yang perlu menjadi perhatian. Sampel pada penelitian ini adalah pasien yang telah menjalani pengobatan sehingga tidak dapat dievaluasi hubungan antara kadar cathelicidin pada pasien yang belum menjalani pengobatan dan hubungannya dengan indeks bakteri dan perbaikan penyakit. Selanjutnya, tidak dibandingkannya pasien dengan tipe PB dengan tipe MB sehingga tidak diketahui perbedaan kadar cathelicidin di kedua tipe ini. Dan terakhir, perlu dilakukan penelitian pada kelompok populasi penderita kusta yang juga terdiagnosis hipovitaminosis D untuk melihat apakah pola hubungan yang sama dari cathelicidin dengan indeks bakteri terjadi dalam pola yang sama.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini ditemukan bahwa kadar cathelicidin memiliki korelasi negatif yang signifikan terhadap indeks

bakteri pada pasien MH tipe MB. Selain itu, durasi pengobatan memiliki pengaruh terhadap indeks bakteri pada pasien MH tipe MB

## KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## PENDANAAN

Sumber pendanaan dalam penelitian ini bersumber dari dana pribadi penulis tanpa memperoleh hibah dari pihak manapun.

## PERNYATAAN ETIK

Penelitian ini telah disetujui dan dinyatakan layak oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi penuh dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Pinheiro RO, Schmitz V, de Andrade Silva BJ, Dias AA, de Souza BJ, de Mattos Barbosa MG, et al. Innate immune responses in leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(MAR):1–15.
- Bhat RM, Prakash C. Leprosy: An overview of pathophysiology. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2012;2012.
- Prakoewa CRS, Lubis RS, Anum Q, Argentina F, Menaldi SL, Gunawan H, et al. Epidemiology of Leprosy in Indonesia: a Retrospective Study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2022;34(1):29–35.
- Rusyati LM, Adiguna MS, Wiraguna AAGP, Puspawati NMD, Sudarsa P. Correlation of serum Vitamin D receptor level with bacterial index in multibacillary leprosy patients at Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2019;12(1):469–72.
- van Hooij A, Geluk A. In search of biomarkers for leprosy by unraveling the host immune response to *Mycobacterium leprae*. *Immunol Rev*. 2021;301(1):175–92.
- Aviana F, Birawan IM, Sutri NNA. Profil Penderita Morbus Hansen di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Bali Mandara Januari 2018-Desember 2020. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2022;49(2):66.
- Saraswati PA, Mas Rusyati LM, Karmila ID. Karakteristik Penderita Kusta Multi Basiller (MB) dengan Reaksi Erythema Nodosum Leprosum (ENL) di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Sanglah selama Tahun 2016-2018. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3):655–8.
- Matzner M, Al Samie AR, Winkler HM, Nemeth J, Grasnsek A, Indra A, et al. Low serum levels of cathelicidin LL-37 in leprosy. *Acta Trop*. 2011;117(1):56–9.
- Beaumont PE, McHugh B, Findlay EG, Mackellar A, Mackenzie KJ, Gallo RL, et al. Cathelicidin host defence peptide augments clearance of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection by its influence on neutrophil function in vivo. *PLoS ONE*. 2014;9(6).
- van Harten RM, van Woudenberg E, van Dijk A, Haagsman HP. Cathelicidins: Immunomodulatory antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(3).
- Marzena Pazgier, Bryan Ericksen, Minhua Ling, Eric Toth JS. Structural and functional analysis of the pro-domain of human cathelicidin, LL-37. *Biochemistry*. 2013;52(9):1547–58.
- Rusyati LM, Adiguna MS, Wiraguna AAGP, Puspawati NMD, Sudarsa P. Correlation of serum Vitamin D receptor level with bacterial index in multibacillary leprosy patients at Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2019;12(1):469–72.
- Balebu GPP, Oktora SI. Determinants of Leprosy Prevalence in Sulawesi Island Using Spatial Error Model. *Jurnal Varian*. 2022;5(2):115–24.
- Bungin C, Lumban Toruan VM, Riastiti Y. the Correlation Between Leprosy Type and Grade of Disability in Leprosy Patients in Samarinda. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2020;8(1):10–4.
- Gupta JBMABARV. Leprosy. In: *StatPearls - NCBI Bookshelf*. 2021. p. 1–21.
- Balebu GPP, Oktora SI. Determinants of Leprosy Prevalence in Sulawesi Island Using Spatial Error Model. *Jurnal Varian*. 2022;5(2):115–24.
- Liu YY, Yu MW, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1492–9.
- Martoreli Júnior JF, Ramos ACV, Alves JD, Crispim J de A, Alves LS, Berra TZ, et al. Inequality of gender, age and disabilities due to leprosy and trends in a hyperendemic metropolis: Evidence from an eleven-year time series study in central-west Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(11).
- Geani S, Rahmadewi, Astindari, Prakoewa CRS, Sawitri, Ervianti E, et al. Risk factors for disability in leprosy patients: a cross-sectional study. *Bali Medical Journal*. 2022;11(1):197–201.
- Hartanto F, Prakoewa CRS, Ervianti E, Thendria T, Agusni RI, Kusumaputra BH, et al. Correlation between bacterial index and grade of disability amongst leprosy patients: A single center retrospective study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2022;32(3):552–6.
- Kar S, Pal R, Bharati D. Understanding non-compliance with WHO-multidrug therapy among leprosy patients in Assam, India. *J Neurosci Rural Pract*. 2010;1(1):9–13.
- Pepito VCF, Amit AML, Samantina RED, Abdon SJA, Fuentes DNL, Saniel OP. Patterns and determinants of treatment completion and default among newly diagnosed multibacillary leprosy patients: A retrospective cohort study. *Heliyon*. 2021;7(6).
- Fatmala KA. Analysis of Factors Related with Compliance Taking Medicine of Leprosy in District Pragaan. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2016;4(1). Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/JBE/article/view/2071>
- Grossi de Oliveira AL, Chaves AT, Cardoso MS, Pinheiro GRG, Antunes DE, Grossi MA de F, et al. Reduced vitamin D receptor (VDR) and cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene expression contribute to the maintenance of inflammatory immune response in leprosy patients. *Microbes Infect*. 2022;24(6–7).
- Sancho-Vaello E, Gil-Carton D, François P, Bonetti EJ, Kreir M, Pothula KR, et al. The structure of the antimicrobial human cathelicidin LL-37 shows oligomerization and channel formation in the presence of membrane mimics. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–16.
- Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. *Frontiers Media S.A.*; 2020.
- Argentina F, Suwarsa O, Gunawan H, Berbudi A. Gene Expression of Human Beta-Defensin-3 and Cathelicidin in the Skin of Leprosy Patients, Household Contacts, and Healthy Individuals from Indonesia. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;Volume 16:1485–92.
- Penna GO, Bühner-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MM de A, Rodrigues LC, de Araújo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7).
- WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2018.
- Amenu A, Saunderson P, Desta K, Byass P. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev*. 2000;71(3):332–7.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution