

Kadar Zinc Serum Lebih Tinggi pada Pasien Kusta Multibasiler dengan Reaksi Eritema Nodosum Leprosom dibandingkan Tanpa Reaksi

(Higher Level Zinc Serum in Multibacillary Leprosy With Erythema Nodosum Leprosom compared to Patients Without Reaction)

Kinanti Prabawaningrum, Linda Astari, Indropo Agusni

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Kusta merupakan suatu penyakit infeksi yang menyebabkan redistribusi nutrisi dalam tubuh, termasuk zinc, dan konsumsi makanan rendah zinc menyebabkan kadar zinc serum menurun. Jumlah kuman *M. leprae* pada kusta tipe multibasiler (MB) dan proses inflamasi akut pada reaksi eritema nodosum leprosum (ENL) memengaruhi kadar zinc. **Tujuan:** Menganalisis perbedaan hasil kadar zinc serum pada pasien kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL. **Metode:** Penelitian potong lintang dilakukan terhadap empat puluh delapan pasien dengan diagnosis kusta MB di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan zinc serum diambil dari darah pasien. **Hasil:** Rerata kadar zinc serum pasien MB tanpa reaksi 78,49 g/dL, sedangkan ENL 175,83 g/dL. **Simpulan:** Rerata kadar zinc serum pasien MB dengan reaksi ENL lebih tinggi dibanding tanpa reaksi.

Kata kunci: kusta MB, ENL, potong lintang, zinc serum.

ABSTRACT

Background: Leprosy is an infectious disease that causes a redistribution of nutrients in the body, including zinc, and low food intake of zinc causes decreased serum zinc levels. The number of bacteria *M. leprae* in multibacillary (MB) type leprosy and acute inflammatory process in Erythema Nodosum Leprosom (ENL) reaction affect the levels of zinc. **Purpose:** To analyze differences in the results of serum zinc levels in MB patients without reactions and ENL. **Methods:** Cross sectional study was conducted on forty-eight patients with a diagnosis of MB leprosy in Dermato and venereology Outpatient Clinic Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. Patient's blood had been taken to examine serum zinc levels. **Result:** The mean serum zinc levels of MB patients without reaction 78.49 g/dL, while ENL 175.83 g/dL. **Conclusion:** The mean serum zinc levels of MB patients with ENL is higher than without reaction.

Key words: MB leprosy, ENL, cross sectional, serum zinc.

Alamat korespondensi: Kinanti P, Dept./SMF Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Jl Mayjen Prof.Dr.Moestopo 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, email: kikin.ningrum@gmail.com

PENDAHULUAN

Kusta adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*. Kusta merupakan suatu penyakit yang menyebabkan deformitas dan disabilitas sehingga terjadi stigma, gangguan psikososial, dan ekonomi.¹ Beberapa negara endemis kusta merupakan negara dengan tingkat ekonomi yang rendah.

Tiga juta orang di seluruh dunia mengalami konsekuensi dari penyakit kronis ini, dengan banyak komorbiditas dan keterlibatan personal.² *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 melaporkan bahwa Asia Tenggara merupakan daerah dengan tingkat prevalensi tertinggi yaitu 120,456 kasus tiap 10.000 populasi.³ Tingkat prevalensi kusta tahun 2010 di Jawa Timur sebesar 1,64 per 10.000

penduduk.⁴ Insidensi reaksi kusta tipe 2 diantara kasus MB bervariasi dari 1% pada suatu studi potong lintang di Indonesia sampai 8,9% pada suatu studi kohort di India.⁵

Kusta merupakan masalah kesehatan masyarakat pada negara berkembang dan sering dihubungkan dengan kemiskinan, individu dengan kusta lebih sering mengonsumsi sayur dan jarang mengonsumsi protein hewani. Sebagian besar sayur bukan merupakan sumber zinc yang baik karena adanya *phytate*. Diet rendah protein hewani dan kaya *phytate* yang berperan pada tingginya prevalensi defisiensi zinc di negara berkembang.⁶ Kusta merupakan suatu penyakit infeksi yang menyebabkan terjadinya redistribusi nutrisi dalam tubuh, termasuk zinc, sehingga kadar zinc serum akan menurun.⁷ Penelitian

ini dilakukan dengan menilai kadar *zinc* serum pada pasien kusta tipe MB yang memiliki jumlah bakteri *M. leprae* lebih banyak dibanding pausibasiler (PB). Penelitian ini juga akan melihat kadar *zinc* serum pada pasien kusta tipe MB yang mengalami reaksi ENL, karena lesi kulit yang akut terjadi pada reaksi ENL. Fungsi penting *zinc* terutama pada imunitas alamiah (sel *Natural Killer*, fagositosis makrofag, dan neutrofil), imunitas didapat (sel Th1), dan efek antioksidan.⁸ Pasien kusta dengan hipozincemia terdapat multiplikasi *M. leprae* yang tidak terkontrol dan kerusakan jaringan akan lebih berat.

Penelitian yang membahas perbedaan kadar *zinc* serum pada pasien kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL sampai sekarang belum banyak dilakukan, sehingga menjadi dasar untuk dilakukan penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar *zinc* serum pada pasien kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk perbaikan status imun pada pasien kusta.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan bentuk potong lintang yang bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar *zinc* serum pada pasien kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL. Populasi penelitian dalam penelitian ini adalah pasien

dengan diagnosis kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL baru atau lama yang datang di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien kusta tipe MB yang memenuhi kriteria penerimaan sampel penelitian, dengan besar sampel adalah 24 pada masing-masing kelompok dengan cara *consecutive sampling*.⁹

Kriteria penerimaan sampel pada penelitian ini adalah pasien kusta tipe MB tanpa reaksi dan dengan reaksi ENL, usia 15-60 tahun, dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Kriteria penolakan sampel meliputi pasien wanita hamil dan menyusui, sudah *released from treatment* (RFT), reaksi kusta tipe 1, BTA (-), penyakit infeksi lain, konsumsi alkohol, diare kronis (>4 minggu), sirosis hati, sindroma nefrotik, gagal ginjal, pembedahan, luka bakar, multitrauma, fraktur, diabetes melitus, penyakit autoimun, kondisi inflamasi selain reaksi kusta, dan dengan terapi immunosupresan selain kortikosteroid.

Anamnesis riwayat penyakit meliputi lama pasien sakit kusta, lama pengobatan multi drug therapy (MDT), lama keluhan ENL, riwayat reaksi, riwayat terapi kortikosteroid, pengukuran indeks masa tubuh (IMT) (kg/m²), penghitungan intake *zinc* 1 minggu terakhir berdasarkan anamnesis yang disesuaikan dengan daftar bahan penukar makanan. Klasifikasi derajat keparahan ENL berdasarkan Tabel 1.

Tabel 1. Skoring derajat keparahan eritema nodosum leprosum (ENL)¹⁰

| Scoring | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------|
| A1 Number of raised and inflamed lesions | None | 1-3 | 4-10 | >10 | |
| A2 Degree of inflammation of skin lesions or nodules | None | Erythema or nodules | Erythema, raised plaques or nodules | Ulceration | |
| A3 Peripheral oedema due to reaction | None | Minimal | Visible, but not affecting function | Oedema affecting function | |
| A4 Fever due to reaction | < 37,5°C | 37.6-38.9 | | ≥39 | |
| A5 Involvement of other organs (eyes, testes etc) | None | | | Mild | Definite |
| A6 Nerve pain and/or paresthesia | None | Intermittently, not limiting activity | | Sleep disturbed and/or activity diminished | Incapacitating |
| A7 Nerve tenderness on gentle palpation | None | Absent if attention is distracted | | Present if attention distracted | Withdraws limb forcibly |

Keterangan:

Jika skor A1 atau A2 atau A3 atau A6 atau A7 >2 maka termasuk reaksi berat.

Jika tidak maka termasuk reaksi ringan.

Kadar *zinc* diukur dari sampel serum pasien dengan nilai normal 60-120 g/dL melalui metode

Atomic Absorption Spectroscopy.¹¹ Serum diambil dengan pipet Pasteur dari 3-5ml darah vena pasien

yang telah dilakukan *centrifuge* 900x selama 20 menit. Serum dipindahkan ke dalam vial penyimpanan polietilen. Serum sebanyak 0,5 ml dipindahkan dengan pipet serologis ke tabung tes plastik 16mm. Air *deionized* sebanyak 0,2 ml ditambahkan dan solusio ini dicampur segera selama 30 detik. Prosedur ini diulangi untuk sampel serum dalam kelompok 10. Instrumen, aliran gas dan tingkat aspirasi disusun dengan tepat. Ketika tingkat aspirasi dioptimalkan dengan penambahan 10 ml air, aliran nebulizer

dikunci. Solusio gliserol/air (volume 5/95) diaspirasi ke dalam api luminesen dan diatur *baseline* $0,000 \pm 0,001$ *absorbance*. Setiap sampel dibaca sebelum dan setelah *baseline*.

HASIL

Penelitian dilakukan pada 48 sampel di divisi kusta URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan November 2014 – Maret 2015.

Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian pasien kusta multibasiler (MB)

| Karakteristik | Kelompok | | P |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| | Tanpa reaksi | ENL | |
| Jenis kelamin | Lk. 91,7% | Lk. 87,5% | 0.500 |
| | Pr. 8,3% | Pr. 12,5% | |
| Umur (tahun) (rerata±SD) | 35,96 ± 14.12 | 33,63 ± 11.09 | 0.528 |
| Pekerjaan | Bekerja 66,7% | Bekerja 58,3% | 0.874 |
| | Tak bekerja 20,8% | Tak bekerja 33,3% | |
| | Pelajar 12,5% | Pelajar 8,3% | |
| IMT (kg/m ²) (rerata±SD) | 21,48 ± 3,28 | 21,63 ± 2,76 | 0.866 |
| Lama sakit kusta (bulan) (rerata±SD) | 9,04 ± 3,93 | 11,04 ± 7,03 | 0.230 |
| Lama keluhan ENL | | ≤1 minggu 33.3% | - |
| | | 2-4 minggu 50% | |
| | | 5-12 minggu 16.7% | |
| | | >12 minggu 0 | |
| MDT (nilai tengah) | 4.5 | 4 | 0.896 |
| Riwayat reaksi | Tidak 70.8% | Tidak 41.7% | 0.042* |
| | Pernah 29.2% | Pernah 58.3% | |
| Penggunaan kortikosteroid | | | 0.000* |
| Sedang | 4.2% | 54.2% | |
| Stop <2minggu | 0 | 0 | |
| Stop >2minggu | 16.7% | 12.5% | |
| Tidak pernah | 79.1% | 33.3% | |
| Intake <i>zinc</i> 1 minggu terakhir (mg) (nilai tengah) | 11.19 | 13.11 | 1 |
| IB (nilai tengah) | 2 | 2 | 0.946 |
| Derajat reaksi | | Ringan 75% | - |
| | | Berat 25% | |

Keterangan:

ENL = eritema nodosum leprosum, IB = indeks bakteriologis, IMT = indeks masa tubuh, Lk.= laki-laki,

MDT = *multi drug therapy*, Pr.= perempuan, * = berbeda bermakna

Tabel 2 menunjukkan laki-laki merupakan jenis kelamin terbanyak pada kedua kelompok, rerata umur adalah dekade 4 pada kedua kelompok, sebagian besar pasien bekerja, rerata IMT 21, nilai tengah lama sakit kusta 9-11 bulan, nilai tengah MDT 4, nilai tengah intake *zinc* 11-13, dan nilai tengah IB 2 pada kedua kelompok. Faktor-faktor tersebut tidak berbeda antara kelompok tanpa reaksi dan kelompok ENL.

Riwayat reaksi dan penggunaan kortikosteroid sistemik berbeda bermakna antara kedua kelompok. Sebagian besar pasien tanpa reaksi tidak pernah mengalami reaksi sebelumnya sebanyak 70,8%, sedangkan sebagian besar pasien ENL pernah mengalami reaksi sebelumnya sebanyak 58,3%. Sebagian besar pasien tanpa reaksi tidak pernah menggunakan kortikosteroid sistemik dan sebagian besar pasien ENL sedang menggunakan kortikosteroid

sistemik. Lama keluhan terbanyak pada kelompok keparahan terbanyak adalah derajat ringan yaitu ENL adalah 2-4 minggu sebanyak 50% dan derajat sebanyak 25%.

Tabel 3. Distribusi kadar *zinc* pasien kusta multibasiler (MB)

| Kadar <i>Zinc</i> | Jumlah pasien (%) | | Jumlah (%) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| | Tanpa Reaksi | ENL | |
| < 60 g/dL | 6 (25,0) | 0 | 6 (12,5) |
| 60-120 g/dL | 16 (66,7) | 7 (29,2) | 23 (47,9) |
| >120 g/dL | 2 (8,3) | 17 (70,8) | 19 (39,6) |
| Jumlah | 24 (100) | 24 (100) | 48 (100) |
| Rerata kadar <i>zinc</i> | 78,49 (SD 26,99) | 175,83 (SD 75,32) | p=0.000 |

Keterangan:

ENL = eritema nodosum leprosum

Hasil kadar *zinc* serum pada sampel penelitian ini yaitu dalam batas normal (60-120g/dL) sebanyak 23 pasien (47,9%), diikuti dengan kadar lebih tinggi dari normal sebesar 39,6% dan kurang dari normal sebesar 12,5%. Sampel kelompok tanpa reaksi terbanyak didapatkan kadar *zinc* normal (66,7%), kadar kurang dari normal (25%), dan kadar lebih tinggi dari normal (8,3%). Sampel kelompok dengan reaksi ENL terbanyak memiliki kadar lebih tinggi dari normal (70,8%), diikuti dengan kadar *zinc* normal (29,2%). Rerata kadar *zinc* serum pasien MB tanpa

reaksi adalah 78,49 g/dL, ENL 175,83 g/dL. Analisis statistik komparasi menggunakan uji tidak berpasangan menunjukkan hasil berbeda bermakna.

Data karakteristik sampel penelitian yang berbeda pada kedua kelompok adalah riwayat reaksi sebelumnya dan penggunaan kortikosteroid, sehingga akan dibandingkan kadar *zinc* serum pada kedua kelompok berdasarkan faktor tersebut. Kadar *zinc* serum berdasarkan lama keluhan ENL dan derajat keparahan ENL yang hanya ada pada kelompok ENL juga akan dihitung.

Tabel 4. Distribusi rerata kadar *zinc* berdasarkan lama keluhan pada pasien multibasiler (MB) dengan eritema nodosum leprosum (ENL)

| Lama ENL | N | Rerata kadar <i>zinc</i> | P |
|------------|----|--------------------------|---------|
| ≤ 1 minggu | 10 | 205,17 (SD 65,08) | p=0,189 |
| 2-4 minggu | 12 | 168,86 (SD 70,2) | |
| 5-12minggu | 2 | 116,43 (SD 3,74) | |
| >12 minggu | 0 | 0 | |

Keterangan:

ENL = eritema nodosum leprosum

Rerata kadar *zinc* tertinggi pasien ENL adalah lama keluhan 1 minggu yaitu 205,71 g/dL dan terendah pada lama keluhan 5-12 minggu yaitu 116,43 g/dL, namun perbedaan keduanya tidak berbeda bermakna.

Tabel 5. Distribusi kadar *zinc* berdasarkan riwayat reaksi sebelumnya pada pasien kusta multibasiler (MB)

| Riwayat reaksi | | N | Rerata kadar <i>zinc</i> | Uji t tidak berpasangan |
|----------------|--------------|----|--------------------------|-------------------------|
| Tanpa Reaksi | Ya | 7 | 71,85 (SD 27,5) | p = 0,452 |
| | Tidak pernah | 17 | 81,22 (SD 27,15) | |
| ENL | Ya | 14 | 178,53 (SD 68,3) | p = 0,936 |
| | Tidak pernah | 10 | 181 (SD 72,8) | |

Keterangan:

ENL = eritema nodosum leprosum

Rerata kadar *zinc* pada kelompok tanpa reaksi menunjukkan pasien yang tidak pernah reaksi lebih tinggi daripada yang sudah pernah reaksi. Rerata kadar *zinc* pada kelompok ENL menunjukkan sebaliknya. Perbedaan kedua kelompok pada penelitian ini tidak bermakna.

Tabel 6. Distribusi kadar *zinc* berdasarkan penggunaan kortikosteroid pasien kusta multibasiler (MB)

| | Kortikosteroid | N | Rerata kadar <i>zinc</i> | P |
|--------------|---------------------|----|--------------------------|-------|
| Tanpa Reaksi | Sedang | 1 | 60,34 | 0.783 |
| | berhenti < 2 minggu | 0 | 0 | |
| | berhenti > 2 minggu | 4 | 82.26 (SD 24,57) | |
| | Tidak pernah | 19 | 78.64 (SD 28,44) | |
| ENL | Sedang | 13 | 193.5 (SD 74,25) | 0.435 |
| | berhenti < 2 minggu | 0 | 0 | |
| | berhenti > 2 minggu | 3 | 137.17 (SD 36,02) | |
| | Tidak pernah | 8 | 172.96 (SD 66,94) | |

Keterangan:

ENL = eritema nodosum leprosum

Rerata kadar *zinc* tertinggi pada kelompok tanpa reaksi adalah yang berhenti kortikosteroid lebih dari 2 minggu. Rerata kadar *zinc* tertinggi pada kelompok ENL adalah yang sedang mendapat kortikosteroid sistemik, namun tidak ada pola kenaikan atau penurunan baik pada kedua kelompok ini.

Tabel 7. Distribusi kadar *zinc* berdasarkan derajat eritema nodosum leprosum (ENL) pasien kusta multibasiler (MB) dengan eritema nodosum leprosum (ENL)

| Kadar <i>zinc</i> | ENL | | Jumlah (%) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| | Ringan | Berat | |
| <60 g/dL | 0 | 0 | 0 |
| 60-120 g/dL | 6 (25,0) | 1 (4,2) | 7 (29,2) |
| >120 g/dL | 12 (50,0) | 5 (20,8) | 17 (70,8) |
| Jumlah | 18 (75,0) | 6 (25,0) | 24 (100) |
| Rerata kadar <i>zinc</i> | 182,07 (SD 68,09) | 172,26 (SD 76,31) | p=0,769 |

Pada kelompok pasien ENL ringan dan berat tidak ada pasien yang mempunyai kadar *zinc* < 60 g/dL, sebagian besar memiliki kadar *zinc* serum > 120 g/dL. Hasil uji statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan tidak ada perbedaan kadar *zinc* serum pada kelompok pasien kusta MB dengan reaksi ENL ringan dan berat.

PEMBAHASAN

Data distribusi gambaran umum pasien pada penelitian ini menunjukkan jumlah laki-laki lebih banyak daripada perempuan (Tabel 2). Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian Mastrangelo tahun 2009 di Brasil menunjukkan jumlah pasien kusta laki-laki lebih banyak daripada perempuan.¹² Peningkatan insidensi kusta pada laki-laki belum pernah dijelaskan, namun terdapat suatu pendapat bahwa perempuan memiliki respons imunologis yang lebih kuat terhadap *M. leprae* selama pubertas, berhubungan dengan peningkatan estrogen.¹³ Jenis kelamin secara umum bukan merupakan faktor risiko ENL. Beberapa studi menunjukkan hasil berbeda, suatu studi di rumah sakit India menunjukkan dominasi laki-laki dan suatu studi kohort Indian menunjukkan risiko lebih besar pada perempuan.⁵ Penelitian Manandhar tahun 1997 di Nepal menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara laki-laki dan perempuan pada prevalensi ENL.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan pasien ENL laki-laki lebih

banyak dibandingkan perempuan karena laki-laki memiliki beban kerja lebih tinggi sehingga menjadi pemicu ENL.

Rerata umur pasien adalah 35,96 tahun pada kelompok tanpa reaksi dan 33,63 tahun pada kelompok ENL, namun tidak berbeda bermakna. Hasil tersebut tidak berbeda jauh dengan penelitian Mastrangelo yang menyebutkan bahwa rerata umur pasien kusta adalah 48,06 tahun.¹³ Penyakit kusta memiliki masa inkubasi yang lama,¹⁵ sehingga pasien kusta sering ditemukan pada umur remaja hingga dewasa muda. Penelitian Manandhar tahun 1997 di Nepal menyebutkan bahwa umur lebih dari 40 tahun berhubungan secara signifikan dengan penurunan risiko ENL (OR =0,69).¹⁴

Jumlah pasien yang bekerja pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan dengan yang tidak bekerja dan pelajar (Tabel 2). Keluarga dengan pendapatan rendah pada umumnya mengalami kekurangan makanan yang menyebabkan kelaparan. Kelaparan minimal sekali selama 10 tahun terakhir dapat

mengalami defisiensi nutrisi. Nutrisi yang tidak adekuat melemahkan sistem imun terhadap infeksi, termasuk infeksi *M. leprae*.¹² Pasien ENL juga mengalami inflamasi akut yang sering berulang, sehingga menyebabkan kondisi fisik yang sulit untuk mendapatkan pekerjaan dan penghasilan layak. Penelitian Montenegro tahun 2012 di Brasil menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara karakteristik sosioekonomi dan adanya reaksi kusta.¹⁵

Rerata IMT pada kelompok tanpa reaksi adalah 21,48, sedangkan dari kelompok ENL adalah 21,63 (Tabel 2), namun tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,866$). Hal ini sesuai dengan penelitian Rao tahun 2009 di India, menyebutkan bahwa rerata IMT pasien kusta adalah 20,4 (SD 3,3).¹⁶ Studi Montenegro tahun 2009 di Brasil menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara status nutrisi dan terjadinya reaksi kusta, bahwa reaksi ini lebih banyak tidak ditemukan pada kelompok IMT kurang. Suatu reaksi inflamasi melibatkan penarikan sitokin proinflamasi, yang membutuhkan keseimbangan status nutrisi. Pasien dengan berat badan kurang tidak memiliki respons imunologis yang cukup.¹⁵

Rerata lama sakit kusta pada kelompok tanpa reaksi adalah 9,04 bulan dan ENL adalah 11,04 bulan (Tabel 2), namun tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,230$). Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian Ayudianti tahun 2014 di Indonesia yang menyatakan bahwa rerata lama sakit kusta pada pasien ENL adalah 14,14 bulan karena penyakit kusta adalah suatu infeksi kronis.^{17,18}

Lama keluhan ENL terbanyak adalah 2-4 minggu (Tabel 2). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ayudianti tahun 2014 yang menyatakan bahwa lama keluhan ENL terbanyak adalah 2-4 minggu (50%).¹⁵ Hal itu disebabkan karena keluhan nodul nyeri terasa mengganggu aktivitas setelah 2 minggu, nodul bertambah banyak, atau pasien sudah mencari pengobatan di tempat lain saat nodul awal muncul tetapi tidak mengalami perbaikan.

Nilai tengah MDT pada kelompok tanpa reaksi adalah 4,5 dan ENL adalah 4 (Tabel 2), dan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,896$). Penelitian Feuth tahun 2004 di Nepal menunjukkan bahwa 42,8% pasien belum mendapat MDT saat terjadi ENL.¹⁸ Penelitian Manandhar tahun 1997 di Nepal 34% pasien ENL belum mendapat MDT sebelumnya, 32% mengalami ENL pada 6 bulan pertama pengobatan MDT, 13% pasien antara 7-12 bulan sejak memulai MDT, dan sisanya setelah menyelesaikan MDT.¹⁴ Penelitian Citrashanty tahun 2013 menyebutkan bahwa ENL terbanyak terjadi pada selama pengobatan 6 bulan yaitu 52,4%.¹⁹ MDT WHO dapat membunuh dan menghancurkan kuman *M. Leprae*,

kemudian kuman tersebut mengeluarkan antigen. Antigen tersebut dapat menyebabkan terbentuknya kompleks imun sehingga terjadi ENL. Kuman yang mati akan semakin banyak bersamaan dengan lama pengobatan MDT.²⁰

Tabel 2 menunjukkan perbedaan jumlah pasien yang pernah mengalami reaksi baik pada pasien tanpa reaksi maupun pasien ENL. Perbedaan ini bermakna signifikan ($p=0,042$). Hal ini sesuai dengan penelitian Manandhar tahun 1997 di Nepal, pada pasien ENL, 45% mengalami ENL 1 kali, 55% mengalami ENL > 1 kali.¹⁴ Pocaterra pada studi kohortnya di India menunjukkan bahwa kurang dari 10% pasien hanya mengalami satu episode ENL, sedangkan 62,5% mengalami ENL kronis.²¹ Sebagian besar pasien ENL mengalami beberapa episode selama beberapa tahun, sebagai suatu episode akut *multiple* atau ENL kronis.

Sebagian besar pasien tanpa reaksi tidak pernah menggunakan kortikosteroid sistemik dan sebagian besar pasien pada kelompok ENL sedang mendapatkan terapi kortikosteroid (Tabel 2). Pilihan terapi ENL berat adalah thalidomide atau kortikosteroid. Kortikosteroid oral yang digunakan antara lain adalah tablet prednison, metil prednisolon, dan deksametason.²² Nilai tengah intake *zinc* 1 minggu terakhir pada pasien tanpa reaksi adalah 11,19 mg, ENL adalah 13,11 mg (Tabel 2), keduanya tidak berbeda bermakna ($p=1$). Kebutuhan intake *zinc* laki-laki dewasa dalam sehari adalah 11 mg dan perempuan dewasa adalah 8 mg.²³ Rerata intake *zinc* pada hasil penelitian ini masih kurang dari kebutuhan *zinc* tubuh, namun penilaian ini subjektif karena berdasarkan anamnesis pasien.

Nilai tengah IB pada pasien tanpa reaksi dan ENL masing-masing adalah 2 (Tabel 2) dan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,946$). Penelitian Manandhar tahun 1999 di Nepal menunjukkan nilai tengah IB pada kelompok tanpa reaksi adalah 2,7 sedangkan pada kelompok ENL adalah 4. Pasien dengan IB > 4+ memiliki prevalensi ENL yang lebih tinggi secara signifikan (32%) dibandingkan pasien dengan IB < 4+ (14%).¹⁴ Penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan IB yang negatif karena merupakan kriteria eksklusi. Hipotesis ENL bahwa tingginya antigen bakteri akan menyebabkan pembentukan kompleks imun sehingga terjadi vaskulitis.¹⁴

Jumlah sampel kelompok ENL dengan derajat ringan sebanyak 75% dan derajat berat sebanyak 25% (Tabel 2). Hal ini disebabkan oleh karena pasien kusta MB dengan reaksi ENL sebagian besar sedang dalam pengobatan kortikosteroid oral yang berfungsi sebagai anti inflamasi sehingga derajat keparahan ENL sudah membaik saat penelitian dilakukan. Sebagian besar sampel memiliki kadar *zinc* normal. Kelompok tanpa

reaksi menunjukkan kadar *zinc* normal pada 66,7%, sedangkan dari kelompok ENL menunjukkan kadar *zinc* lebih tinggi daripada normal pada 70,8% pasien (Tabel 3). Rerata kadar *zinc* serum pasien MB dengan ENL lebih tinggi dibandingkan pasien MB tanpa reaksi. Analisis statistik komparasi menggunakan uji t tidak berpasangan menunjukkan hasil berbeda bermakna ($p=0.000$). Hal itu tidak berbeda dengan penelitian Jain tahun 1991 di India yang menyatakan bahwa rerata kadar *zinc* serum semakin menurun dari TT ke LL dan sedikit meningkat dari LL (0,65 $\mu\text{g/mL}$) ke ENL (0,67 $\mu\text{g/mL}$).⁷ Hasil ini berbeda dengan penelitian Jain tahun 2010 di India, rerata kadar *zinc* kelompok BB (90,5), BL (67,88) dan LL (57,08) lebih tinggi dibanding ENL (53,63).²⁴

Uji statistik sebelumnya menunjukkan perbedaan kadar *zinc* serum pada kelompok tanpa reaksi dan kelompok ENL bukan disebabkan oleh jenis kelamin, umur, pekerjaan, IMT, lama pengobatan MDT, intake *zinc* 1 minggu terakhir, dan IB. Faktor-faktor tersebut tidak berbeda antara kelompok tanpa reaksi dan ENL. Faktor yang berbeda pada kedua kelompok adalah lama riwayat reaksi sebelumnya, riwayat penggunaan kortikosteroid, lama keluhan reaksi, dan derajat keparahan reaksi yang hanya ada pada kelompok ENL. Empat faktor ini akan dibandingkan kadar *zinc* serumnya.

Rerata kadar *zinc* yang pernah reaksi sebelumnya lebih rendah dibandingkan yang tidak pernah reaksi sebelumnya pada kedua kelompok, namun tidak berbeda bermakna (Tabel 4). Penelitian Humphres 1982 di Amerika menunjukkan penurunan aktivitas sel NK pada ENL, tidak ada mekanisme tunggal yang mendasarinya.²⁵ Pasien yang sudah pernah mengalami reaksi sebelumnya memiliki aktivitas sel NK yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak pernah reaksi sebelumnya. Sel NK membutuhkan *zinc* untuk beraktivitas optimal sehingga bila sel NK tidak mengambil *zinc* dari sirkulasi maka kadar *zinc* dalam serum akan tinggi.

Rerata kadar *zinc* tertinggi pada kelompok tanpa reaksi adalah yang berhenti kortikosteroid lebih dari 2 minggu dan pada kelompok ENL adalah yang sedang mendapat kortikosteroid sistemik, namun tidak ada pola kenaikan atau penurunan pada kedua kelompok ini (Tabel 5). Penelitian Parillo 1978 menyatakan bahwa terapi kortikosteroid dapat menekan aktivitas sel NK.²⁶ Penelitian Humphres menunjukkan bahwa terdapat satu pasien dengan aktivitas sel NK tertekan secara total sebelum mendapat terapi kortikosteroid.²⁵ Sel NK membutuhkan *zinc* untuk beraktivitas optimal sehingga bila sel NK tidak mengambil *zinc* dari sirkulasi maka kadar *zinc* dalam serum akan tinggi.

Pasien ENL yang mendapatkan terapi kortikosteroid terjadi peningkatan kadar *zinc* serum.

Rerata kadar *zinc* tertinggi pasien ENL pada lama keluhan 1 minggu yaitu 205,71 g/dL dan terendah pada lama keluhan 5-12 minggu yaitu 116,43 g/dL (Tabel 6), namun tidak berbeda bermakna ($p=0,189$). Hasil ini menunjukkan bahwa semakin awal ENL maka akan semakin tinggi kadar *zinc*. Peningkatan imunitas seluler pada awal ENL memerlukan *zinc* sehingga *zinc* serum pada awal ENL masih tinggi.

Kadar *zinc* serum $< 60 \text{ g/dL}$ pada kelompok ENL tidak didapatkan. Sebagian besar memiliki kadar *zinc* serum $> 120 \text{ g/dL}$, baik yang pada derajat ringan maupun berat (Tabel 7). Uji t tidak berpasangan menunjukkan kadar *zinc* serum ENL ringan dan ENL berat tidak berbeda bermakna. Penelitian yang memeriksa kadar *zinc* serum pada berbagai derajat ENL belum pernah ada. Hasil ini menunjukkan tidak ada pengaruh derajat keparahan ENL terhadap kadar *zinc* serum.

Kesimpulan penelitian ini adalah kadar *zinc* serum pada pasien kusta MB tanpa reaksi lebih rendah dibandingkan pasien kusta MB dengan reaksi ENL dan perbedaan ini bermakna signifikan. Peningkatan kadar *zinc* serum pada pasien ENL dapat disebabkan (1) pada pasien kusta MB ENL dengan reaksi ENL terdapat aktivitas sel NK yang tertekan,²⁵ (2) peningkatan imunitas seluler pada pasien ENL yang memerlukan peningkatan *zinc*,²⁷ (3) pada pasien kusta MB dengan reaksi ENL pada umumnya mengalami stres karena reaksi ENL yang berulang, stres dapat meningkatkan kadar *zinc* serum²⁸, dan (4) pencatatan intake *zinc* 1 minggu terakhir yang tidak tercatat dengan baik.

KEPUSTAKAAN

1. Khandapani T, Mishra BK. Health problems and nutritional status of selected leprosy victims of Burla Town, Orissa, India. *Curr Res J Soc Sci* 2010; 2(6): 350-7.
2. Handog EB, Gabriel TG, Co CC. Leprosy in the Philippines: a review. *Int J Dermatol* 2011; 50: 573-81.
3. WHO Expert Committee on Leprosy: Eighth Report [Internet]. Italy: World Health Organization; 2012. ISSN 0512-3054. [cited 2013 Oct 15]. Available from <http://www.searo.who.int>.
4. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur. Profil kesehatan propinsi Jawa Timur tahun 2010. Surabaya: Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur; 2010. [cited 2013 Sept 20]. Available from <http://dinkes.jatimprov.go.id>.

5. Voorend GNC, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLOS Negl Trop Dis* 2013; 7(10):1-10.
6. Cuevas LE, Koyanagi AI. Zinc and infection: a review. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 149–60
7. Jain A, Mukherjee A, Chattopadhyaya D, Saha K. Biometals in skin and sera of leprosy patients and their correlation to trace element contents of *M. leprae* and histological types of the disease; a comparative study with cutaneous tuberculosis. *Int J Lepr* 1995; 63 (2): 249-58.
8. Prasad AS. Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 646–52.
9. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-3. Jakarta: Salemba Medika; 2012.
10. Brakel WV, Nocholls PG, Lockwood DNJ, Rao PS, Smith WCS. A scale to assess the severity reaction. *Lepr Rev* 2007; 78: 161-4.
11. Perkin-Elmer Corporation. Analytical methods of atomic absorption spectroscopy. USA: Perkin-Elmer Corporation; 1996. [cited 2013 Sept 22]. Available from <http://www.lasalle.edu/~prushan>.
12. Mastrangelo G, da Silva Neto J, da Silva GV, Scoizzato L, Fadda E, Dallapicola M, et al. Leprosy reactions: the effect of gender and household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(1):92-6.
13. Vlassoff C, Khot S, Rao S. Double jeopardy: women and leprosy in India. *World Health Stat Q*. 1996;49(2):120-6
14. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999;67(3):270-8.
15. Montenegro RM, Zandonade E, Molina Mdel C, Diniz LM Reactional state and nutritional profile among leprosy patients in the primary health care system, Greater Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2012;28(1):31-8.
16. Rao PS, John AS. Nutritional status of leprosy patients in India. *Indian J Lepr*. 2012;84(1):17-22.
17. Ayudianti P, Suyoso S, Indramaya DM. Kadar kortisol serum pasien eritema nodosum leprosum baru. *BIKKK* 2014;26(2):90-6.
18. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev* 2008;79(3):254-69.
19. Citrashanty I, Suyoso S, Rahmadewi. Insufisiensi Adrenal Sekunder pada Eritema Nodosum Leprosum: Studi Profil TNF- α dan Kortisol Serum. *BIKKK* 2014; 26(2): 84-9.
20. Vashisht D, Das AL. Bullous erythema nodosum leprosum. *Med J Armed Forces India* 2013; 69(1): 71–3
21. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, Lockwood DN. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(5):868-79.
22. Prasetya HY, Rahmah SN, Muchtar SY. Management of leprosy reaction. *IJDV* 2012;1(3):24-34
23. Zinc Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. United State: Office of Dietary Supplements National Institute of Health; 2013. [cited 2014 May 9]. Available from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
24. Jain P, Khare V, Koshti A, Malik R, Bhimte B. Serum zinc level estimation- comparison between normal control and in leprosy patients. *Int J Biol Med Res* 2014; 5(1): 3847-9.
25. Humphres RC, Gelber RH, Krahenbuhl JL. Suppressed natural killer cell activity during episodes of erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy. *Clin Exp Immunol*. 1982; 49(3): 500–8.
26. Parrillo J, Fauci A. Comparison of the effector cells in human spontaneous cellular cytotoxicity and antibody dependent cellular cytotoxicity: differential sensitivity of effector cells to in vivo and in vitro corticosteroids. *Scand J Immunol* 1978;8:99-107.
27. Rao TD, Rao PR. Enhanced cell-mediated immune responses in erythema nodosum leprosum reactions of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1987;55(1):36-41.
28. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *JMAJ* 2004;47(8): 359–64.