



**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 SERUM
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI
PERIFER PADA PENDERITA KUSTA
MULTIBASILER**

Tomy Nugroho

22041317310002

**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

2022

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 SERUM DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN NEUROPATI PERIFER PADA
PENDERITA KUSTA MULTIBASILER**

KARYA AKHIR

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujikan
Pada tanggal Maret 2022

Oleh
Tomy Nugroho
Lahir di Kudus

PENGESAHAN KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 SERUM DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN NEUROPATI PERIFER PADA PENDERITA KUSTA
MULTIBASILER**

Tomy Nugroho
22041317310002

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Pembimbing III

Dr.dr. Endang Kustiowati
Sp.N(K), Msi.Med
NIP. 19540904 198410 2001
Tanggal:

Dr.dr. Dodik Tugasworo
Pramukarso Sp.N(K)
NIP. 19620423 198911 1001
Tanggal :

dr. Yosep Ferdinand Rahmat
Sugiyanto Sp.KK, FINSADV, FAADV
NIP. 19800425 200912 1004
Tanggal:

Penguji I

Penguji II

Penguji III

Prof dr. Amin Husni, PAK,
SpS(K), M.Sc
NIP. 19490507 197603 1002
Tanggal:

dr. Hexanto Muhartomo
Sp.N(K), M.Kes.
NIP. 19650421 2005011001
Tanggal :

dr. Maria Belladonna Rahmawati,
Sp.N(K), Msi.Med
NIP. 19800425 200912 1004
Tanggal:

Mengetahui,
Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran UNDIP

dr.Hexanto Muhartomo, Sp.N(K), M.Kes.
NIP. 19650421 200501 1001
Tanggal :

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2022

Tomy Nugroho

22041317310002

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul **Hubungan Kadar Interleukin 6 Serum dengan Derajat Keparahan Neuropati Perifer pada Penderita Kusta Multibasiler** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan PPDS I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP DR. Kariadi Semarang. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, SpN(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini, yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Drg. Farichah Hanum, M.Kes. sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan selama menjalankan pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang

4. dr. Hexanto Muhartomo, SpN(K), M.Kes. sebagai tim penguji karya akhir dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
5. Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.N(K), Msi.Med selaku pembimbing pertama karya akhir, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Dr. dr. Dodik Tugasworo Pramukarso, Sp.N(K), selaku pembimbing kedua karya akhir, Dosen Wali, dan Ketua Pengurus Pusat PERDOSSI Indonesia yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

7. dr. Yosep Ferdinand Rahmat Sugiyanto Sp.KK, FINSDV, FAADV selaku pembimbing ketiga karya akhir, penulis juga sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arah, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Prof dr. Amin Husni, PAK, SpS(K), M.Sc sebagai tim penguji karya akhir yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. dr. Maria Belladonna Rahmawati, Sp.N(K), Msi.Med, sebagai tim penguji karya akhir dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf/ Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan, dan masukan dalam proses pengerjaan karya akhir dan selama menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N(K) sebagai Kepala SMF Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan keilmuan kepada penulis.

11. Seluruh Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. RB Wirawan, Sp.S(K), dr. M Noerjanto, Sp.S(K), dr. HM Naharuddin Jenie, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), Prof. dr. M. I. Widiastuti, PAK(K), SpS(K), Msc, Dr. dr. Fenny L Yudiarto, Sp.N(K), FAAN, DR. dr. Retnaningsih, Sp.S(K), KIC, dr. Herlina Suryawati, Sp.N(K), dr. Dani Rahmawati, SpS(K), dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.N, dr. Trianggoro Budisulistyo, Sp.N(K), Dipl. Of Pain, dr. Yovita Andhitara, Sp.N(K), Msi., Med., FINS, FINA, dr. Suryadi, Sp.N(K),MSi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N(K), dr. Elta Diah Pasmanasari, Sp.N, MSi.Med, dr. Rahmi Ardhini, Sp.N(K), dan dr Aditya Kurnianto, Sp.N(K) atas bimbingan dan dukungan selama penulis menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. dr. Agung Pribadi, M.Kes, M.Si.Med, Sp.B, dr.Widyo Kunto, M.Kes dan seluruh rekan-rekan di RSUD Kelet Prov. Jawa Tengah yang telah memberikan kesempatan menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang serta membantu dalam penyusunan karya akhir ini.
13. Istri tercinta dr. Indira Ratih, Sp.A, M.Biomed., Orang tua H. Slamet Mochamad, Drs. H. Safruddin Setia Budi, M.Hum., Hj. Dewi Suriyamah, Hj. Arri Yunarti,BA., anak kami Chelsea Queenabila Nugroho, Cherisa Qaisarra Nugroho, Cael Qaishar Nugroho dan seluruh keluarga tercinta yang tak henti-hentinya mendukung, mendoakan, dan memberikan doa dan semangat selama penulis menjalani masa Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

14. Sahabat seperjuangan dr. Dicky Rinaldi, dr. Riris Lestari Silalahi, dr. Maria Wahyuni, dr. Kharis Madi, dr. Josep Rio Rambe, dr. Fajar Sekti Reliyana, serta rekan-rekan residen yang telah memberikan dukungan selama masa Pendidikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
15. Ibu Sri Dewi Yuliasuti, Ibu Galih Ratna Fragilia, Ibu Wahyu Setyoningsih, Ibu Neni Pasono yang banyak sekali memberikan bantuan dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan selama proses pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan karya akhir ini di kemudian hari. Besar harapan penulis agar karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian lanjutan.

Semarang, Februari 2022

Penulis Tomy Nugroho

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENJELASAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
ABSTRAK.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. KUSTA MULTIBASILER	10
2.1.1. Definisi	10
2.1.2. Epidemiologi.....	11
2.1.3. Etiologi.....	13
2.1.4. Patofisiologi	15

2.1.5.	Klasifikasi	18
2.1.6.	Imunologi pada Kusta.....	24
2.1.7.	Diagnosis.....	30
2.1.8.	Diagnosis Banding.....	32
2.1.9.	Terapi.....	33
2.1.10.	Reaksi Kusta.....	34
2.1.11.	Prognosis.....	36
2.2.	NEUROPATI PERIFER PADA KUSTA	37
2.2.1.	Keterlibatan Saraf Tepi	37
2.2.2.	Patogenesis Neuropati Perifer	38
2.2.3.	Manifestasi Klinis Neuropati Perifer.....	43
2.2.4.	Predileksi	46
2.2.5.	Pemeriksaan Kecepatan Hantar Saraf.....	47
2.3.	INTERLEUKIN 6	55
2.3.1.	Fisiologi IL 6.....	55
2.3.2.	Peranan Interleukin 6 pada Kusta Multibasiler	58
2.3.3.	Faktor yang Mempengaruhi Interleukin 6.....	62
2.4.	KERANGKA TEORI.....	65
2.5.	KERANGKA KONSEP	66
2.6.	HIPOTESIS PENELITIAN	67
	BAB III. METODE PENELITIAN	68
3.1.	Ruang Lingkup Penelitian	68
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	68

3.3.	Jenis dan Rancang Penelitian	68
3.4.	Populasi dan Subyek Penelitian	69
3.5.	Cara Pemilihan Subjek Penelitian.....	70
3.6.	Besar Sampel	71
3.7.	Variabel Penelitian.....	71
3.8.	Definisi Operasional.....	72
3.9.	Alat dan Bahan.....	74
3.10.	Cara Penelitian.....	74
3.11.	Alur Penelitian.....	75
3.12.	Analisa Data	75
3.13.	Etika Penelitian	76
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		77
4.1.	HASIL PENELITIAN.....	77
4.2.	PEMBAHASAN	81
4.3.	KETERBATASAN PENELITIAN.....	97
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN		98
5.1.	KESIMPULAN.....	98
5.2.	SARAN	98
DAFTAR PUSTAKA		99
LAMPIRAN		113

DAFTAR SINGKATAN

AFB	<i>acid-fast bacilli</i>
BB	<i>Borderline Borderline</i>
BL	<i>Borderline Lepromatosy</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BT	<i>Borderline Tuberkuloid</i>
BTA	Bakteri tahan asam
CD	<i>Cluster Of Differentiation</i>
CMAP	<i>Compound Muscle Action Potential</i>
CMI	<i>Cell-Mediated Immunity</i>
CXCL	<i>C-X-C motif chemokeine ligand</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleicacid</i>
EMG	Elektromiografi
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ENMG	Elektroneuromiografi
ENL	Eritema Nodusum Leprosum
FDI	<i>First Dorsal Interosseous</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IB	Indek Bakteri
IL	Interleukin

KHS	Kecepatan Hantar Saraf
LILRA	<i>Leucocyte Immunoglobulin Like Receptor Sub Family A</i>
LL	<i>Lepromatous Leprosy (LL)</i>
MB	<i>Multibacillary</i>
MCH	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MDT	<i>Multi Drug Therapy</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
PB	<i>Paucibacillary</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGL	<i>Prostaglandin</i>
RR	<i>Reversal Reaction</i>
SIS	Sistem Imun Seluler
SNAP	<i>Sensory Nerve Action Potential</i>
SSS	<i>Slit-Skin Smears</i>
TB	Tuberkulosis
Th	<i>T Helper</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TT	<i>Tuberculoid Tuberculoid</i>
WHA	<i>World Health Assembly</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

NO	JUDUL	HALAMAN
1.	<i>Mycobacterium leprae</i> dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen.....	15
2.	Respon Imun Lepra	17
3.	Imunitas alamiah kusta multibasiler	27
4.	Imunitas didapat kusta multibasiler.....	29
5.	Neuropati Demielinisasi	37
6.	Neuropati Aksonal.....	38
7.	Perlekatan <i>Mycobacterium leprae</i> pada sel saraf	40
8.	Pengenalan <i>M. leprae</i> ke sistem imun	60
9.	Perbedaan sekresi sitokin pada T helper.....	60
10.	Kerangka Teori.....	65
11.	Kerangka Konsep	66
12.	Rancangan Penelitian	69
13.	Alur Penelitian	75

DAFTAR TABEL

NO	JUDUL	HALAMAN
1.	Orisinalitas Penelitian.....	6
2.	Klasifikasi kusta Ridley dan Jopling	22
3.	Obat dan dosis rejimen MDT-MB.....	33
4.	Nilai normal pemeriksaan motorik atau CMAP.....	48
5.	Nilai normal pemeriksaan sensorik atau SNAP	49
6.	Batasan Operasional	72
7.	Karakteristik subjek penelitian.....	77
8.	Hubungan Interleukin 6 Serum dengan derajat keparahan neuropati perifer.....	78
9.	Hubungan faktor resiko dengan derajat keparahan neuropati perifer	79
10.	Hubungan Interleukin 6 Serum dengan derajat keparahan neuropati perifer.....	70

Hubungan Kadar Interleukin 6 Serum dengan Derajat Keparahan Neuropati Perifer pada Penderita Kusta Multibasiler

Tomy Nugroho* Endang Kustiowati **Dodik Tugasworo Pramukarso ***Yosep Ferdinand Rahmat Sugiyanto

*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Staff Neurologi RSUP Dr. Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

***Staff Dermatologi dan Venereologi RSUP Dr. Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang

Kusta merupakan penyakit menular kronis yang disebabkan *Mycobacterium leprae*. Sebagian besar penyakit kusta merupakan tipe multibasiler. Manifestasi klinis neuropati kusta didapatkan apabila kerusakan saraf lebih dari 30% serabut saraf tepi. Imunitas seluler rendah pada kusta tipe multibasiler menimbulkan aktivasi imunitas humoral yang diperantarai sel Th2 untuk memproduksi sitokin proinflamasi salah satu diantaranya interleukin 6 yang dapat menyebabkan kerusakan saraf yang berat dan ekstensif.

Tujuan Penelitian

Menganalisis hubungan kadar interleukin 6 serum dengan derajat keparahan neuropati perifer; sejumlah faktor yaitu usia, BMI, onset perjalanan penyakit, dan lama pemberian MDT secara sendiri-sendiri atau bersama-sama dengan derajat keparahan neuropati perifer penderita kusta multibasiler.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan 30 subyek penelitian penderita kusta multibasiler berusia 18-65 tahun di poli saraf RSUD Kelet Jepara dari September sampai dengan Oktober 2021. Data pasien diperoleh dengan kuisioner. Penilaian kadar Interleukin 6 serum dilakukan dengan pemeriksaan serum darah. Analisa data dengan uji korelasi spearman. Hasil dikatakan bermakna bila $p < 0,05$

Hasil Penelitian

Penderita kusta multibasiler lebih banyak terjadi pada laki-laki (73,3%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara sejumlah faktor yaitu usia, BMI, onset perjalanan penyakit, dan lama pengobatan MDT dengan derajat keparahan neuropati perifer pada penderita kusta MB. Didapatkan hubungan bermakna yang sangat kuat antara kadar interleukin 6 dengan derajat keparahan neuropati perifer pada penderita kusta MB ($p < 0.001$) dengan rho (0,840)

Kesimpulan

Terdapat hubungan sangat kuat yang signifikan antara kadar interleukin 6 serum terhadap derajat keparahan neuropati perifer pada kusta multibasiler

Kata Kunci: kusta multibasiler, interleukin 6, neuropati perifer

Relationship between Serum Interleukin 6 Levels with Severity of Peripheral Neuropathy in Multibacillary Leprosy Patients

Tomy Nugroho* Endang Kustiowati **Dodik Tugasworo Pramukarso **Yosep Ferdinand Rahmat Sugiyanto***

*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Staff Neurologi RSUP Dr. Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

***Staff Dermatologi dan Vevereologi RSUP Dr. Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRACT

Background

Leprosy is a chronic infectious disease that caused by *Mycobacterium leprae*. Most of the leprosy manifestesaions are multibacillary type. Leprosy neuropathy is one of the clinical manifestation that occured if more than 30 percents of peripheral nerve fibers are damaged. The low level of cellular imunity in multibacillary type will generate humoral imunity activation which is TH2 cell mediated to produce proinflamatory cytokines such as interleukin 6. Thus, will lead to severe and extensive nerve damages.

Purposes

Analyze the relationship between serum interleukin 6 levels with severity of peripheral, motor and sensory neuropathy; duration of MDT administration, onset, age and severity of peripheral neuropathy either partialy or simultaneously in patients with multibacillary leprosy

Methods

This study is a cross-sectional using 30 subjects of multibacillary leprosy aged 18-65 years at Kelet Hospital Jepara from September to October 2021. Patient's data were obtained by questionnaire. Interleukin 6 serum levels were assessed by examining blood serum. Data analysis is using Spearman correlation test. The result is significant if $p < 0.05$.

Results

Multibacillary leprosy patients are more common in male (73.3%). There was no significant relationship between some factors which are age, BMI, onset of the disease, and duration of treatment with severity of peripheral neuropathy. There was a strongly significant relationship between interleukin 6 levels and the severity of peripheral neuropathy ($p < 0.001$) with rho (0.840).

Conclusion

There is a significant relationship between serum interleukin 6 levels and the severity of peripheral neuropathy in multibacillary leprosy

Keywords: multibacillary leprosy, interleukin 6, peripheral neuropathy