

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kusta adalah salah satu penyakit menular yang bersumber dari basil *Mycobacteria leprae* yang bersifat obligat intraseluler.¹ Penyakit ini adalah tipe penyakit granulomatosa dimana saraf perifer yang menjadi afinitas pertama, kemudian kulit dan mukosa saluran pernafasan bagian atas.¹ Kusta bersifat kronik dengan bagian akut reaksi, karena hal itulah kusta masuk dalam kategori penyakit berat akibat yang ditimbulkannya pada fungsi beberapa organ tubuh manusia. Salah satunya adalah kelenjar adrenal.² Kusta merupakan penyakit yang menakutkan karena dapat terjadi ulserasi, mutilasi dan deformitas.³ Rusaknya saraf sensorik dan motorik secara permanen akibat dari komplikasi yang terjadi, juga karena terdapat kerusakan secara ulang yang terjadi di wilayah anestesi yang berbarengan dengan paralisis dan atrofi otot. Komplikasi yang diakibatkan dari kusta tidak hanya berpengaruh pada kesehatan, tetapi juga segi ekonomis sosial yaitu pandangan dan perlakuan diskriminatif sehingga dikucilkan oleh masyarakat sekitar.⁴

Berdasarkan data WHO, kasus baru kusta sebanyak 202.256 ditemukan pada tahun 2019, kasus yang berasal dari 161 negara. Pada urutan pertama kasus kusta ditempati oleh India, kemudian urutan kedua oleh Brazil, Indonesia berada pada urutan ketiga.⁵ Kemenkes RI (2021) melaporkan jumlah kasus kusta yang terjadi tahun 2020 yaitu sebesar 0,49 kasus/10.000. Ditemukannya kasus terbaru dengan jumlah 4,12 kasus/100.000 penduduk dengan jumlah kasus baru 11.173

kasus. Dari banyaknya kasus terbaru tersebut 86% ditemukan terdapat adanya kusta dengan tipe multibasiler.⁶

Kusta memiliki berbagai variasi spektrum dan skenario klinis yang bergantung dari respon imun penderita. Pembagian variasi spektrum klinis berdasarkan kriteria Ridley dan Jopling yang terdiri mulai dari jenis *Tuberculoid* (TT) hingga *Lepromatosa* (LL).¹ Sedangkan untuk kepentingan terapi, terdapat dua skenario klinis yang menentukan regimen dan durasi terapi, yaitu pausibasiler yang memiliki jumlah lesi 1-5 tempat sampai dengan multibasiler yang memiliki jumlah lesi lebih dari 5 tempat.¹ Penggunaan *Multi Drug Therapy* (MDT) yang terdiri dari kombinasi Rifampisin, Klofazimin, dan Dapson untuk kasus multibasiler dan kombinasi Dapson dan Rifampisin untuk kasus pausibasiler yang dimaksudkan untuk memutuskan rantai penularan, mencegah resistensi obat, dan mencegah terjadinya kecacatan.⁴

Reaksi kusta merupakan bagian akut yang terjadi selama terjadinya kusta kronis yang timbul sebelum terjadinya, saat terjadinya maupun setelah pengobatan yang dapat mengakibatkan penderita cacat.^{7,8} Terdapat dua jenis reaksi kusta, yang dibedakan dari jenis imunitas dan manifestasi klinis yaitu reaksi reversal atau tipe I dan reaksi eritema nodosum leprosum (ENL) atau tipe II. Kedua reaksi ini dapat terjadi terpisah atau bersama pada waktu yang berbeda. Reaksi reversal lebih banyak timbul pada pasien tipe *borderline*.¹ Meskipun pencetus utama belum adanya kepastian, namun perkiraannya yaitu adanya keterkaitan dalam reaksi hipersensitivitas tipe IV.⁷ Reaksi ini ditandai dengan lesi yang bertambah aktif

secara mendadak, warna kulit menjadi sedikit merah, tegang, terasa nyeri, panas dan terjadi gangguan neuritis dan fungsi pada saraf.⁹

Berdasarkan panduan WHO, obat golongan steroid antara lain Prednisone merupakan terapi utama reaksi kusta.¹ Steroid bekerja menghambat proses inflamasi pada fase akut dan kronis dengan menurunkan kemotaktik neutrophil dan menghambat sintesis prostaglandin.¹⁰ Namun, hasil studi mengungkapkan adanya kekambuhan pasca terapi steroid sebesar 23%.¹¹ Steroid juga menimbulkan beberapa efek samping yang cukup serius misalnya krisis adrenal, immunosupresi, diabetes, hipertensi, gangguan mental, gastritis erosif, katarak, gangguan pertumbuhan pada anak-anak, *intra-uterine growth retardation* apabila digunakan pada ibu hamil.¹² Kortikosteroid eksogen juga dapat menekan produksi kortikotropin dan kortikotropin melepaskan hormon dan dapat memicu adrenal atrofi yang bisa bertahan dalam jangka bulanan setelah penghentian terapi kortikosteroid.¹⁰

Glukokortikoid utama yang mengalami proses sekresi oleh kelenjar adrenal bagian korteks merupakan definisi dari kortisol.¹³ Kortisol disekresi sesuai dengan variasi diurnal dengan pengaruh kortikotropin yang mengalami sekresi oleh kelenjar pituitari. Selama terjadinya inflamasi kusta, tingginya kadar sitokin proinflamasi yang berlangsung kronis menyebabkan munculnya rasa lelah yang terjadi di korteks adrenal dan resisten pada adanya rangsangan yang ada, oleh karena itu dapat menyebabkan kadar kortisol menurun.¹⁴ Hasil penelitian Chaitanya dkk. (2013) menyebutkan bahwasanya kadar kortisol pada penderita dengan reaksi reversal secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa reaksi.¹⁵

Studi lain melaporkan bahwa pasien kusta yang mengalami reaksi memiliki kadar kortisol serum dibawah normal dibandingkan pasien tanpa reaksi.¹⁶ Penelitian lain yang dilakukan Hamzah (2018) menjelaskan bahwa pasien kusta dengan reaksi memiliki rata-rata kadar kortisol dibawah normal yaitu $6.61 \pm 1.99 \mu\text{g/dl}$.¹⁰

Clitoria ternatea adalah tanaman herbal yang semakin populer yang memberikan banyak manfaat untuk kesehatan manusia.¹⁷ Tanaman ini sudah dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional di India kuno dan di negara Cina untuk mengobati beberapa penyakit seperti disentri, asma bronkial, eksim dan TB paru.¹⁸ *Clitoria ternatea* juga mudah didapat dan dibudidayakan di Indonesia. Sebuah studi melaporkan *Clitoria ternatea* memiliki kandungan aktif *flavonoid*, *saponin*, *terpenoid* dan *tanin* yang efektif untuk antiinflamasi.^{19,20} Penelitian oleh Thilavech dkk. (2021) melaporkan bahwasanya dengan diberikannya oral ekstrak *Clitoria ternatea* dosis 2 g / hari menurunkan kadar sitokin proinflamasi pada pasien laki-laki obesitas setelah mengkonsumsi makanan tinggi lemak.²¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Nair dkk. (2015) menyatakan bahwa *Clitoria ternatea* berguna dalam *nutraceutical* melindungi terhadap penyakit inflamasi kronis dengan menekan produksi berlebihan mediator proinflamasi dari sel makrofag.²² Studi yang telah dilakukan oleh Swathi dkk. (2021) melaporkan bahwa ekstrak ethanol *Clitoria ternatea* memiliki efek antiinflamasi untuk menghambat pelepasan histamin dan prostaglandin.²³ Studi lain melaporkan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* yang memiliki senyawa aktif flavonoid yang efektif sebagai antiinflamasi untuk menurunkan volume edema yang disebabkan karagenan.²⁴ Berdasarkan hal

tersebut, peneliti ingin mengetahui pengaruh ekstrak *Clitoria ternatea* sebagai terapi adjuvan terhadap kadar kortisol serum pada reaksi kusta.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak *Clitoria ternatea* berpengaruh terhadap kadar kortisol sebagai terapi adjuvan pada pasien reaksi kusta?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh ekstrak *Clitoria ternatea* sebagai terapi adjuvan terhadap kadar kortisol serum pada pasien dengan reaksi kusta.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Menganalisis perbedaan kadar kortisol pasien dengan reaksi kusta sebelum dan sesudah diberikan terapi steroid selama 1 bulan

1.3.2.2 Menganalisis perbedaan kadar kortisol pasien dengan reaksi kusta sebelum dan sesudah diberikan terapi steroid dan ekstrak *Clitoria ternatea* selama 1 bulan

1.3.2.3 Menganalisis perbedaan kadar kortisol pasien dengan reaksi kusta sebelum dan sesudah diberikan terapi steroid dengan terapi steroid dan ekstrak *Clitoria ternatea* selama 1 bulan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Pemberian dosis ekstrak *Clitoria ternatea* diharapkan dapat memanfaatkan *Clitoria ternatea* sebagai terapi adjuvan terhadap reaksi kusta. Apabila terbukti manfaat ekstrak *Clitoria ternatea* pada dosis khusus, bisa dipakai untuk dasar dalam melakukan penelitian mendalam dan mengembangkan fitofarmaka untuk meningkatkan kesehatan dalam masyarakat.

1.4.2 Manfaat Akademis

1.4.2.1. Penelitian yang dilakukan ini, dapat menambah keilmuan dan wawasan tentang terapi adjuvan baru pada kusta.

1.4.2.2. Masyarakat mendapatkan kejelasan manfaat dan terbuhtinya kandungan ekstrak *Clitoria ternatea*

1.5 Orisinalitas Penelitian

No	Penelitian	Metode	Hasil	Perbedaan
1.	<i>Clitoria ternatea</i> Flower Extract Attenuates Postprandial Lipemia and Increases Plasma Antioxidant Status Responses to a High-Fat Meal Challenge	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian suplementasi ekstrak <i>Clitoria ternatea</i> (ECT) secara oral dengan dosis 1 g dan 2 g pada subjek manusia • Pemeriksaan kadar glikemik posprandial, profil lipid, status antioksidan, 	<ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan kadar sitokin proinflamasi (IL-6 dan Tumor Necrosis Factor) didapatkan menurun pada kelompok pemberian ECT 1 g dan 2 g; kadar IL-1β 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan sampel pasien overweight dan hiperlipidemia sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan sampel

	<p>in Overweight and Obese Participants.²¹</p>	<p>dan kadar sitokin proinflamasi IL-6, IL-1β dan Tumor Necrosis Factor) pada pasien laki-laki obesitas setelah mengkonsumsi makanan tinggi lemak.</p>	<p>menurun pada kelompok dengan dosis 2 g. Namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada setiap kelompok.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis 2 g secara signifikan menurunkan kadar trigliserid serum pada 360 menit setelah mengkonsumsi makanan tinggi lemak dan meningkatkan status antioksidan dengan penanda Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) dan kadar thiol. 	<p>pasien kusta dengan reaksi reversal.</p>
2	<p>Acute effect of Clitoria ternatea flower beverage on glycemic</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan glukosa plasma postprandial, insulin, asam 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan yang signifikan dalam kapasitas antioksidan 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan subjek manusia

	response and antioxidant capacity in healthy subjects: a randomized crossover trial. BMC Complementary and Alternative Medicine. ²³	urat, kapasitas antioksidan dan peroksidasi lipid diukur selama 3 jam pemberian.	plasma (kemampuan pereduksi besi plasma (FRAP) <ul style="list-style-type: none"> • Penurunan kadar malondialdehid (MDA) • Melindungi pengurangan ORAC dan TEAC yang diinduksi sukrosa 	sehat yang mengkonsumsi sukrosa
2.	<i>Clitoria ternatea</i> anthocyanin extract suppresses inflammation in carrageenan-induced rat paw edema via down-regulating genes of phosphoinositide 3-kinase signaling pathway. ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Studi pada tikus male Sprague Dawley rats (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diberikan ekstrak <i>Clitoria ternatea</i> dan edema pada kaki dengan injeksi karagenan selama 7 hari. • Pemeriksaan ekspresi gen yang terkait dengan mediator inflamasi yaitu Akt1, PKB, Ilk, Pdk2, Pik3Ca, dan p53 ditentukan menggunakan PCR kuantitatif (qPCR). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis ekstrak <i>Clitoria ternatea</i> 500 mg / kg BB, secara signifikan menekan inflamasi pada edema kaki • Pada level gen, data qPCR menunjukkan bahwa CTA secara signifikan menurunkan ekspresi gen yang terlibat dalam PI3K, seperti Akt1, PKB, Ilk, Pdk2, Pik3Ca, dan p53 pada jaringan kaki. 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan sampel hewan coba dengan dosis 500mg/kgB pada tikus yang diinjeksi karagenan

3.	Evaluation of anti-inflammatory and anti-arthritic property of ethanolic extract of <i>Clitoria ternatea</i> . ²³	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian CFA yang dibandingkan dengan ekstrak akar <i>Clitoria ternatea</i> sebagai terapi edema pada tikus yang diinduksi karagenin dan histamin. • Pemeriksaan pada volume cairan edema, histopatologi dan radiologi pada kelompok perlakuan 	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak akar <i>Clitoria ternatea</i> menunjukkan penurunan signifikan dalam edema kaki yang diinduksi karagenan dan histamin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pada penelitian ini menggunakan ekstrak akar, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan bunga <i>Clitoria ternatea</i>.
4.	Anti-allergy and anti-tussive activity of <i>Clitoria ternatea L.</i> in experimental Animals. ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Studi anti-asmatic in-vitro pada trachea kambing dan preparasi ileum marmut 	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak <i>Clitoria ternatea</i> melemahkan kontraksi otot polos yang diinduksi histamin dengan dosis 400mg/kgbb, menurunkan kadar IL- dan immunoglobulin (OVA-sensitive IgG1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan sampel hewan coba dengan tujuan mengetahui aktivitas <i>Clitoria ternatea</i> sebagai antiinflamasi
5.	<i>Clitoria ternatea</i> flower petals: Effect on	<ul style="list-style-type: none"> • Perkembangan kolagen-induced arthritis (CIA) pada 	<ul style="list-style-type: none"> • CIA diinduksi dari hari ke-2 imunisasi sebagaimana 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan sampel hewan coba

	<p>TNFR1 neutralization via downregulation of synovial matrix metalloproteinases.²⁶</p>	<p>mencit jantan Swiss diikuti dengan estimasi akumulasi sel polimorfonuklear sinovial (PMN) (dalam hal aktivitas myeloperoxidase), pelepasan sinovial dan sistemik dari sitokin, kemokin dan protein C-reaktif (CRP) dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), estimasi biokimia pembentukan radikal bebas sinovial dan status antioksidan, serta penilaian imunoblot dari sinovial TNFR1, toll-like receptor 2</p>	<p>dibuktikan dari skor rematik dan pembengkakan sendi secara paralel dengan peningkatan parameter stres inflamasi dan oksidatif pada sendi sinovial. Suplementasi jangka panjang dengan CTE (50 mg/kg) dan QG (2,5 mg/kg) hingga 24 hari pasca imunisasi booster meningkatkan potensi anti-rematik dari netralisasi TNFR1 dengan antibodi anti-TNFR1 (10µg per tikus) dalam hal penurunan aktivitas MPO, penurunan pelepasan sitokin pro-inflamasi, kemokin, produksi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak bunga <i>Clitoria ternatea</i> digunakan untuk menurunkan sitokin pro inflamasi pada hewan coba yang mengalami Arthritis.
--	--	--	--	---

		(TLR2), cyclooxygenase-2 (COX-2) dan ekspresi nitric oxide synthase (iNOS) yang dapat diinduksi; dan analisis zimografi aktivitas matriks-metalloproteinase-2 (MMP-2) sinovial.	spesies oksigen reaktif (ROS)/ spesies nitrogen reaktif (RNS) secara paralel dengan penurunan signifikan ($p < 0,05$) dalam ekspresi TNFR1, TLR2, iNOS, COX-2 dan MMP-2 .	
6.	Cortisol and proinflammatory cytokine profiles in type 1 (reversal) reactions of leprosy. ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan kortisol lesi dan sitokine proinflamasi pada pasien reaksi reversal 	<ul style="list-style-type: none"> • Kadar kortisol lesi pada pasien dengan reaksi reversal secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa reaksi 	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini memeriksa kadar kortisol lesi, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan adalah kortisol serum