

## Imunitas Bawaan pada Kusta: Hubungan Ekspresi Kaspase-1 dengan Interleukin-18 pada Lesi Kulit Pasien Kusta

Oki Suwarsa, Hendra Gunawan, Pati Aji Achdiat

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Respons imun terhadap *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) terdiri atas respons imun bawaan dan didapat. Salah satu enzim yang berperan pada imunitas bawaan adalah kaspase-1 dengan fungsi memecah sitokin proinflamasi prointerleukin (IL)-18 menjadi IL-18 aktif. IL-18 bersama IL-12 secara sinergis akan merangsang produksi interferon ( $\text{IFN-}\gamma$ ) sehingga timbul respons imun seluler yang bersifat protektif. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis korelasi positif ekspresi kaspase-1 dengan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta. Penelitian dilaksanakan selama bulan Oktober–Desember 2014 di Poliklinik Morbus Hansen Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin serta Laboratorium Imunohistokimia Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penelitian ini merupakan penelitian klinis analitik observasional dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian berjumlah 19 pasien kusta yang didapatkan melalui *consecutive sampling*. Terhadap subjek penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan bakteriologis, dan biopsi plong. Pada jaringan hasil biopsi lesi kulit dilakukan pemeriksaan imunohistokimia ekspresi kaspase-1 dan IL-18 yang dinilai dengan *histoscore*, kemudian dilakukan analisis korelasi menggunakan uji *Rank-Spearman*. Pada hasil penelitian ini didapatkan nilai ekspresi *histoscore* kaspase-1 pada lesi kulit pasien kusta berturut-turut tipe tuberkuloid (TT)=12,00; *borderline tuberculoid* (BT)=8,33; *mid-borderline* (BB)=8,00; *borderline lepromatous* (BL)=4,00; dan *lepromatous* (LL)=10,67. Nilai *histoscore* ekspresi IL-18 pada lesi kulit pasien kusta berturut-turut pada tipe TT=9,33; BT=6,50; BB=4,60; BL=4,00; dan LL=9,33. Berdasarkan hasil analisis statistik uji *Rank-Spearman* pada derajat kepercayaan 95% didapatkan korelasi positif yang bermakna antara ekspresi *histoscore* kaspase-1 dan IL-18 ( $r_s=0,618$ ;  $p=0,005$ ). Simpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi positif antara ekspresi kaspase-1 dan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta. Semakin tinggi ekspresi kaspase-1 pada lesi kulit pasien kusta maka semakin tinggi ekspresi IL-18. [MKB. 2016;48(3):181–6]

**Kata kunci:** Imunitas bawaan, interleukin-18, kaspase-1, kusta

## Innate Immunity in Leprosy: Correlation between Caspase-1 and Interleukin-18 Expression in Leprosy Patient's Skin Lesion

### Abstract

Immune response against *M. leprae* contains innate and adaptive immunity. Caspase-1 is one of the enzymes which have a role in innate immunity to activate pro-IL-18 into its active form. IL-18 and IL-12 synergically enhance the production of  $\text{IFN-}\gamma$  which triggers the protective cellular immunity. The aim of this study was to analyze the positive correlation between the expression of caspase-1 and IL-18 in leprosy patients' skin lesions. The study was conducted from October to December 2014 at the Dermatology and Venereology, and Immunohistochemistry Laboratory, Pathology Anatomy Department, Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. This was a clinical observational analytical study with cross-sectional design. Subjects were 19 leprosy patients recruited through consecutive sampling. History taking, physical examination, bacteriological examination, and punch biopsy were performed on all subjects. Caspase-1 and IL-18 expressions were examined and measured with *histoscore*. Correlation analysis was performed using *Rank-Spearman* test. The *histoscore* for the expression of caspase-1 in leprosy patients' skin lesions was as follows: TT type=12.00; BT=8.33; BB=8.00; BL=10.00; and LL=10.67. The *histoscore* for the IL-18 expression in leprosy patients' skin lesions were TT type=9.33; BT=4.60; BL=4.00; and LL=9.33. *Rank-Spearman* analysis with desired confidence level of 95% showed a statistically significant positive correlation between the *histoscore* of caspase-1 expression and IL-18 expression ( $r_s=0.618$ ,  $p=0.005$ ). In conclusion, this study demonstrates a positive correlation between caspase-1 expression and IL-18 expression in leprosy skin lesions. An increase of caspase-1 expression indicates an increase of IL-18 expression. [MKB. 2016;48(3):181–6]

**Key words:** Caspase-1, interleukin-18, innate immunity, leprosy

**Korespondensi:** Dr. Oki Suwarsa, dr., M.Kes, Sp.KK(K), Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jalan Pasteur No. 38 Bandung, *mobile* 08122357949, *e-mail* okispkk@yahoo.co.id

## Pendahuluan

*Hansen's disease* atau disebut kusta merupakan penyakit kronik yang timbul akibat infeksi *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*).<sup>1</sup> Pemberian *multidrug therapy* (MDT) di seluruh penjuru dunia terbukti efektif dalam menyembuhkan kusta, tetapi pada pengamatan dua dekade terakhir ini belum terdapat penurunan jumlah kasus kusta baru yang bermakna.<sup>2</sup> Berdasarkan data WHO tahun 2013, Indonesia menempati urutan ke-3 sebagai negara dengan jumlah kasus kusta baru terbanyak, yaitu sebanyak 18.994 kasus.<sup>3</sup> Berdasarkan data Divisi Morbus Hansen Departemen Ilmu Kesehatan (IK) Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung sejak 1 Januari 2009 hingga 31 Desember 2013, didapatkan jumlah kasus kusta baru sebanyak 260 kasus.

Jumlah individu terinfeksi *M. leprae* yang berkembang menjadi kusta kurang dari 5–10% dengan manifestasi beragam yang ditentukan terutama oleh kondisi imunitas seluler,<sup>1</sup> yaitu (1) tipe tuberkuloid (TT) dengan tingkat imunitas seluler tinggi; (2) tipe *borderline tuberculoid* (BT) dengan imunitas seluler lebih rendah; (3) *mid-borderline* (BB); (4) *borderline lepromatous* (BL); dan (5) lepromatosa (LL) dengan tingkat imunitas seluler paling rendah.<sup>4</sup>

Respons imun terhadap *M. leprae* terdiri atas respons imun bawaan dan yang didapat.<sup>1</sup> Sistem imun bawaan diaktifkan oleh *pattern recognition receptor* (PRR) yang terdiri atas *Toll-like receptors* (TLR) dan *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors* (NLR). NLR berfungsi mengidentifikasi patogen yang terdapat dalam sitoplasma.<sup>5</sup> Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa *M. leprae* merupakan organisme intraseluler yang tidak dapat berpindah ke dalam sitoplasma.<sup>6</sup> Namun, pada penelitian terbaru didapatkan bahwa *M. leprae* dapat mengalami translokasi ke dalam sitoplasma sehingga diduga dapat pula berinteraksi dengan NLR.<sup>7</sup>

Sebagai respons terhadap mikroba, NLR dapat menyebabkan aktivasi kaspase-1.<sup>8</sup> Kaspase-1 berperan dalam imunitas bawaan melalui dua cara, yaitu (1) menyebabkan sitokin proinflamasi pro-IL-1 $\beta$  menjadi IL-1 $\beta$  aktif dan pro-IL-18 menjadi IL-18 aktif dan (2) menginduksi kematian sel.<sup>9</sup> Pada suatu penelitian didapatkan bahwa infeksi *M. leprae* menyebabkan aktivasi kaspase-1.<sup>10</sup>

Imunitas seluler pada kusta oleh sitokin Th1 antara lain interferon (IFN)- $\gamma$  dan IL-12.<sup>11</sup> IL-18 merupakan salah satu sitokin yang diproduksi

dalam makrofag atau monosit yang berfungsi mempromosikan produksi IFN- $\gamma$  dan sitokin proinflamasi lainnya, serta dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik dan proliferasi sel TCD8.<sup>9</sup> Pada suatu penelitian didapatkan bahwa mencit yang resisten terinfeksi *M. leprae* mengekspresikan IL-18 dan IL-12, sedangkan mencit yang rentan terinfeksi *M. leprae* tidak mengekspresikan IL-18 dan IL-12. Penelitian lain melaporkan bahwa pada kusta tipe tuberkuloid, IL-18 bersama IL-12 merangsang produksi IFN- $\gamma$  pada sel T perifer.<sup>11</sup> IL-18 diproduksi dalam bentuk prekursor inaktif pro-IL-18 dan disekresikan dalam bentuk IL-18 aktif setelah sebelumnya diaktifkan terutama oleh kaspase-1, meskipun didapat pula oleh stimulasi *membrane-associated FasLigand* (FasL), *soluble FasL*, kaspase-4, enzim serin protease, dan proteinase-3. Pada satu penelitian terhadap lesi kusta tipe BT dan LL didapatkan korelasi positif antara ekspresi kaspase-1 dan IFN- $\gamma$ .<sup>12</sup> Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi positif antara ekspresi kaspase-1 dan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta.

## Metode

Bentuk penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan potong lintang. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu semua pasien kusta yang berobat ke Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dan memenuhi kriteria inklusi diambil secara berurutan hingga jumlah sampel terpenuhi.

Perhitungan jumlah sampel ini ditentukan berdasarkan tujuan penelitian, yaitu mencari korelasi antara ekspresi kaspase-1 dan IL-18 dengan uji korelasi. Taraf kepercayaan pada penelitian ini 95% ( $Z\alpha=1,96$ ) dan *power test* 80% ( $Z\beta=0,84$ ) dengan hasil sebanyak 19 sampel.

Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FK Unpad Bandung, di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, serta Laboratorium Imunohistokimia Departemen Patologi Anatomi FK Unpad/RSHS Bandung. Pasien dengan reaksi kusta, dan atau riwayat penyakit lain selain kusta, yang melibatkan kaspase-1 dalam patogenesisnya, dan atau riwayat penyakit lain selain kusta yang melibatkan IL-18 dalam patogenesisnya dieksklusikan dari penelitian ini.

Peneliti melakukan pemeriksaan pada semua pasien yang datang dan sudah didiagnosis kusta, serta telah diklasifikasikan berdasarkan kriteria Ridley-Jopling melalui anamnesis, pemeriksaan

fisis, dan apus sayat kulit. Pada pasien yang termasuk kelompok inklusi diberikan informasi mengenai penelitian dan diminta mengisi surat pernyataan persetujuan. Pada pasien yang setuju untuk disertakan dalam penelitian dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisis untuk dicatat dalam catatan medis peserta penelitian dan telah dilakukan pengambilan bahan sediaan dari kelainan kulitnya untuk kemudian dilakukan pemeriksaan IHK.

Pemeriksaan IHK dilakukan memergunakan antibodi monoklonal kelinci antikaspase-1 manusia (ab108362, abcam®, Cambridge, UK); antibodi poliklonal kelinci anti-IL-18 manusia (ab137664, abcam®, Cambridge, UK), *Novostain universal detection kit* (NCL-RTU-D), larutan *phosphatase buffered saline* (PBS) pH 7,2, dan larutan *hematoksin Meyer* sebagai *counterstain*, menggunakan sistem ultra vision/HRP dengan sistem deteksi *three step anti-polyvalent*, dan berkonjugasi dengan antibodi sekunder.

Pulasan IHK dilakukan berdasarkan tahapan sebagai berikut: (1) sediaan dipotong dengan *microtome* setebal 4 s.d. 5 mikron, ditempelkan pada gelas objek yang telah dilakukan *coating*, dipanaskan, dan disimpan di dalam inkubator bersuhu 38–40 °C selama 24 jam; (2) keesokan harinya dilakukan deparafinisasi dengan *xylol* sebanyak 3 kali masing-masing 5 menit; (3) Sediaan dicelupkan ke dalam etanol sebanyak 3 kali masing-masing 5 menit; (4) sediaan dicelupkan dalam alkohol 90%, 80%, dan juga 70% masing-masing 5 menit, dicuci dengan akuades, dimasukkan dalam cairan bufer sitrat yang telah mendidih dua kali selama 5 menit, kemudian didinginkan pada suhu ruangan; (5) sediaan dicuci dengan PBS tiga kali selama 5 menit, bagian tepi sediaan dibersihkan dari sisa cairan, sekeliling sediaan ditandai dengan *Pap pen*; (6) *blocking serum* ditambahkan dan diinkubasi pada tempat tertutup selama 10 menit, dibilas dengan PBS sebanyak tiga kali selama 5 menit dan dibersihkan; (7) antibodi kaspase-1 dan IL-18 masing-masing diteteskan pada sediaan yang terpisah kemudian diinkubasi dalam tempat tertutup pada suhu ruangan selama 60 menit, dibilas dengan PBS tiga kali selama 5 menit, kemudian dibersihkan dari cairan pencucian; (8) pada sediaan diteteskan *biotinylated universal secondary antibody* dan sediaan lalu diinkubasi pada tempat tertutup dengan suhu ruangan selama 10 menit, dibilas dengan PBS tiga kali selama 5 menit, lalu dibersihkan dari sisa cairan pencuci; (9) larutan kromogen DAB diteteskan lalu diinkubasi dalam ruangan tertutup pada suhu ruangan selama 5

menit dan dibilas dengan air mengalir selama 5 menit; (10) *counterstain* dilakukan dengan *mayer haematoxylin*, inkubasi selama 2 menit, kemudian dibilas dengan air mengalir; (11) dehidrasi dengan berturut-turut dicelupkan pada larutan alkohol 70%, 80%, dan 90%, masing-masing selama 5 menit, kemudian ke dalam etanol 100% sebanyak dua kali, masing-masing selama 5 menit; (12) dikeringkan dengan kertas saring, dimasukkan dalam *xylol* selama 3 menit, kemudian dilihat dan dianalisis melalui mikroskop cahaya.

Penilaian ekspresi kaspase-1 dan IL-18 dilakukan memakai *histoscore*, yaitu berdasarkan intensitas dan distribusi melalui pewarnaan IHK. Penilaian dilakukan pada pembesaran 400x. Sistem penilaian dilakukan dengan cara menilai tingkat intensitas warna, dengan skor 0 untuk hasil negatif, 1 untuk intensitas warna lemah, 2 sedang, dan 3 kuat, sedangkan distribusi dinilai dengan cara membagi satu lapang pandang besar menjadi empat bidang yang sama besar sehingga satu bidang dinilai sebagai distribusi 25%. Persentase sel pada keempat bidang tersebut kemudian dijumlahkan sehingga didapatkan total ekspresi kaspase-1 dan IL-18 satu lapang pandang besar. Setelah mendapatkan nilai rata-rata ditentukan tingkat distribusi 1=<20%, 2=20–50%, 3=50–80%, 4=>80%. Berdasarkan nilai distribusi dan intensitas kemudian dinilai *histoscore* menggunakan formula:<sup>jonat</sup> (Intensitas + 1) x Distribusi.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan program analisis statistik SPSS versi 15 menggunakan uji korelasi *Rank-Spearman*. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai  $p \leq 0,05$ .

## Hasil

Pada penelitian ini didapatkan rentang usia subjek penelitian 6–42 tahun dan usia rata-rata semua pasien adalah 24,84 tahun dengan usia median 25 tahun. Data selengkapnya mengenai karakteristik umum subjek penelitian tercantum pada Tabel 1.

Ekspresi kaspase-1 pada lesi kulit pasien kusta semua subjek penelitian ini ditemukan pada seluruh tipe sel (Tabel 2). Ekspresi IL-18 didapatkan pada makrofag dan *foam cell* seluruh sampel penelitian, sedangkan ekspresi IL-18 pada limfosit/neutrofil/sel plasma ditemukan terutama pada sampel lesi kulit pasien kusta tipe tuberkuloid dan ekspresinya semakin berkurang pada kusta tipe lepromatosa, yaitu masing-

masing pada tipe TT sebesar 66,67%, tipe BT sebesar 50%, tipe BB sebesar 40%, tipe BL sebesar 0%, dan tipe LL sebesar 0%. Penilaian lokasi ekspresi IL-18 pada lesi kulit berbagai tipe kusta berdasarkan sel yang mengekspresikannya tercantum selengkapnya pada Tabel 3.

Berdasarkan analisis statistik menggunakan uji Rank-Spearman pada derajat kepercayaan 95% didapatkan nilai  $r_s=0,618$  dan  $p=0,005$  sehingga telah diketahui bahwa terdapat korelasi positif bermakna antara *histoscore* kaspase-1 dan IL-18 (Tabel 4).

## Pembahasan

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, pada manusia normal didapatkan ekspresi kaspase-1 dalam kadar rendah antara lain di keratinosit, makrofag, neutrofil, *monocyte-derived cell*<sup>13</sup> sel T, fibroblas,<sup>14</sup> folikel rambut, kelenjar ektrin, dan kelenjar sebacea.<sup>15</sup>

*Mycobacterium leprae* merupakan bakteri intraseluler yang mampu bertranslokasi ke sitosol sehingga mengaktifkan NLR yang menyebabkan aktivasi kaspase-1.<sup>10</sup> Pada suatu penelitian menggunakan metode RT-PCR terhadap mRNA kaspase-1 didapatkan bahwa pada lesi kulit pasien kusta terdapat ekspresi kaspase-1.<sup>12</sup> Berdasarkan suatu penelitian *in vitro* dengan metode *enzym linked immunosorbent assay* (ELISA) disimpulkan bahwa infeksi *M. leprae* pada makrofag mencit menyebabkan aktivasi kaspase-1.<sup>10</sup> Hal-hal tersebut dapat menjelaskan didapatkannya ekspresi kaspase-1 di berbagai sel lesi kulit kusta.

Interleukin-18 diekspresikan oleh berbagai macam sel-sel antara lain sel makrofag, sel berdendrit, limfosit T, limfosit B, keratinosit, sel Kupffer, osteoblas, sel korteks adrenal, sel epitel usus, sel mikroglia, dan sel fibroblas sinovial.<sup>16</sup> Pada kulit orang normal IL-18 diekspresikan di keratinosit dalam kadar yang rendah di daerah interfolikular seluruh epidermis, sel endotel, selubung akar luar folikel rambut, dan duktus ektrin. IL-18 secara IHC tidak diekspresikan pada selubung akar dalam, matriks rambut, papila folikel rambut, kelenjar sebacea, fibroblas, dan jaringan lemak, sedangkan ekspresi IL-18 pada kelenjar ektrin memberikan hasil yang bervariasi.<sup>17</sup> Hal tersebut dapat menjelaskan ditemukannya ekspresi IL-18 pada keratinosit, sel endotel, fibroblas, kelenjar ektrin, epitel folikel rambut, dan kelenjar sebacea pada penelitian ini.

Pada imunopatogenesis kusta, sel yang terutama terlibat adalah sel makrofag yang

berperan sebagai sel fagosit, sel APC dalam mengaktifkan respons imun seluler maupun humoral, sel epiteloid, dan sel inang *M. leprae*. Selain itu, terdapat pula sel *polymorphonuclear* yang berperan sebagai sel fagosit.<sup>18</sup> IL-18 bersama dengan IL-12 berperan penting dalam menginduksi respons imun seluler sehingga merangsang berbagai sel termasuk berdendrit dan makrofag memproduksi IFN- $\gamma$ .<sup>19</sup> Pada suatu penelitian disimpulkan bahwa besarnya ekspresi IL-18 pada kusta sesuai dengan tingkat imunitas seluler terhadap *M. leprae*.<sup>20</sup> Hal-hal tersebut di atas dapat menjelaskan didapatkannya ekspresi IL-18 pada makrofag dan *foam cell* semua subjek penelitian, dan ekspresi IL-18 pada limfosit/neutrofil/sel plasma lebih banyak ditemukan pada pasien kusta tipe tuberkuloid dan semakin berkurang pada tipe lepromatosa.

Kaspase-1 merupakan suatu enzim yang salah satu perannya adalah memecah pro-IL-18 yang secara biologis merupakan suatu prekursor tidak aktif, menjadi IL-18 matur.<sup>21</sup> Pada kulit orang normal diketahui bahwa ekspresi kaspase-1 berlokalisasi pada lokasi yang sama dengan ekspresi IL-18. Hasil serupa didapatkan pada lesi kulit psoriasis vulgaris, yaitu ekspresi kaspase-1 berlokalisasi pada lokasi yang sama dengan ekspresi kaspase-1.<sup>22</sup> Hasil penelitian ini juga memberikan hasil korelasi positif antara nilai distribusi ekspresi kaspase-1 dan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta. Pada hasil penelitian ini didapatkan ekspresi kaspase-1 ditemukan bersama ekspresi IL-18 pada sel keratinosit, makrofag, *foam cell*, sel endotel, fibroblas, dan juga kelenjar ektrin semua sampel penelitian yang memiliki sel tersebut. Pada sel limfosit/neutrofil/sel plasma, epitel folikel rambut, dan kelenjar folikel rambut semua sampel penelitian yang mempunyai sel-sel tersebut ditemukan ekspresi kaspase-1, namun ekspresi IL-18 hanya ditemukan pada sebagian sel-sel tersebut.

Pada suatu penelitian *in vitro* didapatkan infeksi *Clamydia trachomatis* akan menyebabkan aktivasi kaspase-1 sehingga terjadi pemecahan pro-IL-18 yang menjadi bentuk matur.<sup>23</sup> Keadaan serupa terjadi pada infeksi *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* merupakan bakteri yang termasuk ke dalam genus yang sama dengan *M. leprae*, yaitu genus mikobakteria sehingga memiliki banyak kesamaan gen.<sup>24</sup> Pada penelitian *in vitro* terhadap *M. tuberculosis* diketahui bahwa kaspase-1 yang teraktivasi melalui inflamasi NLRP3 oleh *M. tuberculosis* akan menginduksi proses proteolitik pemecahan pro-IL-18 dan pro-IL-1 $\beta$  menjadi bentuk aktifnya.<sup>25</sup> Pemberian IL-12 bersama IL-18 mengakibatkan peningkatan produksi

IFN- $\gamma$  pada pasien kusta.<sup>26</sup> Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa terdapat korelasi positif antara ekspresi kaspase-1 dan IFN- $\gamma$  pada lesi kulit pasien kusta.<sup>12</sup> Hal-hal tersebut di atas dapat menjelaskan hasil penelitian ini berupa didapatkannya korelasi positif intensitas dan *histoscore* ekspresi kaspase-1 dengan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta yang signifikan.

Terdapat keterbatasan pada penelitian ini adalah ekspresi kaspase-1 dan IL-18 pada limfosit, neutrofil, dan sel plasma tidak dapat dibedakan karena pembacaan IHK dilakukan secara manual, tidak dengan *automated morphometry*.

Simpulan, bahwa terdapat korelasi positif antara ekspresi kaspase-1 dan IL-18 pada lesi kulit pasien kusta. Jika semakin tinggi ekspresi kaspase-1 pada lesi kulit pasien kusta maka semakin tinggi ekspresi IL-18.

#### Daftar Pustaka

1. Makino M. Host defense against *M. leprae*. Dalam: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, penyunting. Leprosy science working toward dignity. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. hlm. 89-96.
2. Modlin RL. The innate immune response in leprosy. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(1):48-54.
3. World Health Organization. Global leprosy situation 2013. *Weekly Epidemiological Record*. 2013;87:317-28.
4. Agusni I. Clinical manifestation of leprosy. Dalam: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, penyunting. Leprosy science working toward dignity. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. hlm. 132-41.
5. Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R, Nunez G. The inflammasome a caspase-1 activation platform regulating immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3):1-15.
6. Goto M. Pathology and classification. Dalam: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, penyunting. Leprosy science working toward dignity. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. hlm. 118-23.
7. Van der Wel N, Hava D, Haouben D, Fluitsma D, Maalke van Zon, Pierson J, dkk. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007;129(7):1287-98.
8. Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, Nunez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82(2):220-5.
9. Sahoo M, Ceballos-Olvera I, Del Barrio L, Fabio R. Role of the inflammasome IL-1 $\beta$  and IL-18 in bacterial infections. *Sci World J*. 2011;11:2037-50.
10. Kang TJ, Lee GS, Kim SK, Jin SH, Chae GT. Comparison of two mice strain A/K and C57BL/6, in caspase-1 activity and IL-1 $\beta$  secretion of macrophage to *Mycobacterium leprae* infection. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010:708713.
11. Tomioka H. Immunology of leprosy-roles of cytokines in host defense against leprosy bacilli. Dalam: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, penyunting. Leprosy science working toward dignity. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. hlm. 72-88.
12. Choi YJ, Kim MH, Choi HY, Myung KB. Apoptosis and the expression of caspase-1, 3, 8, IFN- $\gamma$  and iNOS mRNA in leprosy lesions. *Korean Lepr Bull*. 2003;36:3-22.
13. Yazdi AS, Ghoreschi K, Rocken M. Inflammasome activation in delayed-type hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol*. 2007;127(8):1853-5.
14. Yamanaka K, Clark R, Dowgiert R, Hurwitz D, Shibata M, Rich BE, dkk. Expression of interleukin-18 and caspase-1 in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(2):376-82.
15. Vaccari JP, Sawaya ME, Brand F, Nusbaum BP, Bauman AJ, Bramlett HM, dkk. Caspase-1 level is higher in the scalp in androgenetic alopecia. *Dermatol Surg*. 2012;37(7):1033-9.
16. Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, Mao P, Dors M, Sarkar A, dkk. Caspase-1 induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol*. 2010;11(12):1136-42.
17. Koizumi H, Matsumura KC, Nakamura H, Shida K, Kikkawa S, Matsumoto M. Distribution of IL-18 and IL-18 receptor in human skin. *Arc Dermatol Res*. 2001;293: 325-33.
18. Bryceson AD, Pfaltzgraff RE. Leprosy. London: Churchill Livingstone; 1990. hlm. 1-126.
19. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:423-74.
20. Garcia VE, Uyemura K, Sieling PA, Ochoa MT, Morita T, Okamura H, dkk. IL-18 promotes type-1 cytokine production from NK cells

- and T cells in human intracellular infection. *J Immunol.* 1999;162:6114–21.
21. Saleh M, Green DR. Caspase-1 inflammasome: choosing between death and taxis. *Cell Death Differ.* 2007;14(9):1559–60.
  22. Naik MS, Cannon G, Burbach GJ, Singh SR, Swerlick RA, Wilcox JN, dkk. Human keratinocytes constitutively express interleukin-18 and secrete biologically active interleukin-18 after treatment with pro-inflammatory mediators and dinitrochlorobenzene. *J Invest Dermatol.* 1999;111:766–72.
  23. Lu H, Shen C, Brunham RC. Chlamydia trachomatis infection of epithelial cell induces the activation of caspase-1 and release of mature IL-18. *J Immunol.* 2000; 165(3):1463–9.
  24. Cole ST, Eigmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, dkk. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 2001;409(6823):1007–1.
  25. Lalor SJ, Dungan LS, Sutton CE, Basdeo SA, Fletcher JM, Mills KH. Caspase-1-processed cytokines IL-1beta and IL-18 promote IL-17 production. *J Immunol.* 2011;186(10):5738–48.
  26. Roa RI, Velasquez CG, Navarro AA, Buelna MM, Niebla DC, Morris M. Recovery of IFN-gamma level in PBMCs from lepromatous leprosy patient through the synergistic actions of the cytokines IL-12 and IL-18. *Int Immunopharmacol.* 2008;20(8):1715–20.