



Literature Review

ENVIRONMENT AND ANIMAL SOURCES OF LEPROSY TRANSMISSION

Susilawati¹, Hamzah Hasyim², Sutari³, Syafriana⁴, Syafrianto⁵, Syofyanengsih⁶, Titin Kusuma⁷, Eliza Syafni⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8} Faculty of Public Health, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia

INFORMASI ARTIKEL

Received: November 26, 2021

Revised: Desember 01, 2021

Accepted: Desember 09, 2021

Available online: Desember 16, 2021

KATA KUNCI

Mycobacterium leprae; lingkungan; hewan; sumber penularan

KORESPONDENSI

Hamzah Hasyim

E-mail: hamzah@fkm.unsri.ac.id

A B S T R A K

Usaha dalam pencegahan dan pengobatan kusta sudah mengalami perbaikan, tetapi hingga saat ini penyakit kusta masih sulit untuk dieliminasi sehingga masih menjadi permasalahan dalam dunia kesehatan. Insidens penderita baru kusta tidak menurun, meski prevalensi kusta terus menurun melalui program WHO yaitu multi drugs therapy (MTD). Beberapa kasus baru telah ditemukan tanpa melibatkan adanya riwayat kontak. Hal ini terjadi diduga ada kontribusi sumber selain manusia yaitu nonmanusia seperti hewan dan lingkungan. Artikel ini membahas sumber penularan *M. Leprae* dari hewan dan lingkungan. Penelitian menggunakan *literature review* dibatasi 10 tahun terakhir dengan mereview 8 jurnal yang relevan tentang sumber penularan dan cara penularan dari lingkungan dan *nonhuman* pada *Mycobacterium leprae*. Artikel ini sudah disaring dari 35 artikel bersumber dari database Pubmed, NCBI, Plos One dan *Science Direct* kemudian ada 23 artikel yang tidak relevan sehingga 12 artikel yang direview. Berdasarkan hasil review artikel bahwa sumber penularan penyakit kusta berasal dari hewan didapatkan pada hewan *Rhodnius prolixus*, *Dasybus novemcinctus* dan tupai merah sedangkan simpanse dan kera bukan sumber penularan *M.leprae*. Pada lingkungan keberadaan *M. leprae* banyak ditemukan di tanah.

Efforts in the prevention and treatment of leprosy have improved, but until now leprosy is still difficult to be eliminated so that it is still a problem in the world of health. The incidence of new leprosy patients has not decreased, although the prevalence of leprosy continues to decline through the WHO program, namely multi-drug therapy (MTD). Several new cases have been found without involving any contact history. It is suspected that there is a contribution from sources other than humans, namely non-humans such as animals and the environment. This article discusses the sources of transmission of M. leprae from animals and the environment. Research using literature review is limited to the last 10 years by reviewing 8 relevant journals about sources of transmission and modes of transmission from the environment and non-humans in Mycobacterium leprae. This article has been filtered from 35 articles sourced from the Pubmed, NCBI, Plos One and Science Direct databases, then there are 23 articles that are not relevant, so 12 articles were reviewed. Based on the results of a review article that the source of leprosy transmission came from animals, it was found in Rhodnius prolixus, Dasybus novemcinctus and red squirrels, while chimpanzees and monkeys were not the source of M. leprae transmission. In the environment where M. leprae is commonly found in the soil.

PENDAHULUAN

Penyakit kusta sudah ada sejak peradaban manusia [1]. Penyakit kusta menyerang pada syaraf tepi, mukosa pada mulut, kulit, saluran pernapasan atas, otot, mata, testis dan tulang [2]. Penyakit kusta merupakan tipe penyakit mukosa dari saluran pernapasan, granuloza pada syaraf tepi dan atas. Lesi pada kulit merupakan gejala yang bisa diamati secara langsung. Saat penyakit ini tidak ditangani dengan segera dan tepat maka kusta menjadi progresif dan dapat menyebabkan kerusakan pada syaraf-saraf, kulit, mata dan anggota gerak, [3].

Saat ini beberapa pendapat menyebutkan kemungkinan adanya peran hewan dan lingkungan diluar manusia sebagai sumber penularan *M. Leprae*. Meskipun merupakan parasit intraseluler yang ketat, sejumlah data menunjukkan bahwa *M. leprae*, mirip dengan mikobakteri lain yang tidak dapat dibudidayakan, dapat dipertahankan hidup dalam sampel lingkungan seperti reservoir air dan tanah atau di dalam amuba. Baru-baru ini, melalui pengurutan genom, Truman dan rekan menunjukkan bahwa armadillo dan manusia terinfeksi dengan *M. leprae* yang sama, yang menunjukkan transmisi antarspesies yang kuat. Gagasan bahwa penularan kusta

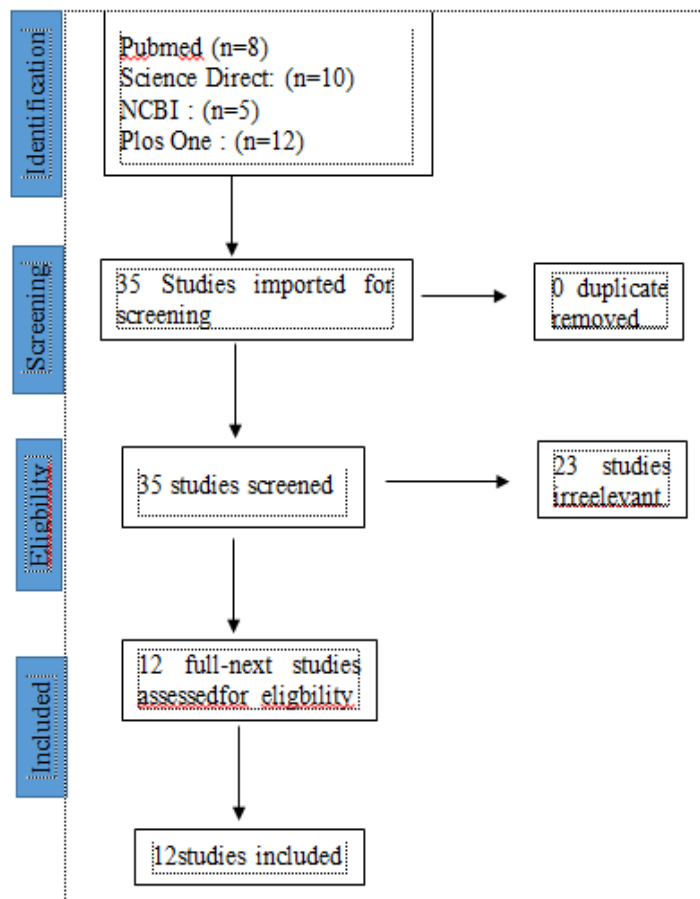
dapat dipertahankan oleh reservoir mamalia di alam seperti armadillo dan monyet dapat menjelaskan mengapa beberapa negara, seperti Brasil, terus mencatat tingkat kasus baru kusta yang konstan selama beberapa dekade, terlepas dari pengurangan kemiskinan dan distribusi pendapatan yang lebih baik. Yang paling penting, insiden penyakit tetap ada bahkan ketika ada penurunan progresif pasien multibasiler di antara populasi karena penggunaan polikemoterapi WHO (4).

Peneliti berpendapat pemahaman yang lebih baik tentang kemungkinan reservoir hewan atau lingkungan diperlukan, karena penularan dari reservoir tersebut sebagian dapat menjelaskan insiden kusta global yang stabil meskipun terapi multidrug efektif dan luas. Pengurangan penularan tidak dapat diharapkan dapat dicapai dengan tindakan atau intervensi dari domain perawatan kesehatan manusia saja, karena mekanisme yang terlibat kompleks.

Oleh sebab itu melalui review ini akan membahas sumber penularan yang berasal pada hewan dan lingkungan dalam transmisi *M.leprae* manusia.

METODE

Penelitian menggunakan literature review dibatasi 10 tahun terakhir dengan mereview 30 jurnal yang relevan tentang penularan human dan nonhuman pada *Mycobacterium leprae*. Pada gambar 1 terlihat artikel sudah disaring dari 35 artikel yang bersumber dari database Pubmed, NCBI, Plos One dan Science Direct kemudian ada 23 artikel yang tidak relevan sehingga 12 artikel yang relavan untuk direview. Kata kunci : *Mycobacterium leprae*, lingkungan, hewan, sumber penularan.



Gambar 1 : Alur Skrining Artikel

HASIL DAN PEMBAHASA

Hewan

Rhodnius prolixus

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental menyelidiki hipotesis bahwa nyamuk *Aedes aegypti* dan *Culex quinquefasciatus* dan hemiptera *Rhodnius prolixus* bertindak sebagai vektor kusta. Melalui kuantifikasi PCR real-time dari *M. leprae* 16SrRNA, hasil

penelitian menemukan bahwa *M. leprae* tetap hidup di dalam saluran pencernaan *Rhodnius prolixus* selama 20 hari setelah infeksi oral. Sebaliknya, pada usus kedua spesies nyamuk yang diuji, kami tidak dapat mendeteksi RNA *M. leprae* setelah periode waktu yang sama. Di dalam saluran pencernaan serangga *Rhodnius prolixus*, *M. leprae* awalnya terbatas pada usus tengah anterior,

tetapi secara bertahap bergerak menuju usus belakang. Terjaganya infektivitas *M. leprae* di dalam saluran pencernaan kissing bug ini selanjutnya didukung oleh keberhasilan inokulasi mencit dalam feses yang dikumpulkan 20 hari setelah infeksi. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa feses *Rhodnius prolixus* infeksi *M. leprae*, membenarkan evaluasi keberadaan *M. leprae* di antara sylvatic dan kutu busuk (kissing bug) domestik di negara-negara endemik kusta (4).

Dasyus novemcinctus

Mycobacterium leprae (*M. leprae*) adalah patogen manusia dan agen penyebab kusta, penyakit kronis yang ditandai dengan lesi pada kulit dan kerusakan saraf perifer. Penularan zoonosis *M. leprae* ke manusia oleh armadillo sembilan pita (*Dasyus novemcinctus*) telah terbukti terjadi di Amerika Serikat bagian selatan, terutama di Texas, Louisiana, dan Florida. Armadillo sembilan pita juga umum di Amerika Selatan, dan penduduk yang tinggal di beberapa daerah di Brasil berburu dan membunuh armadillo sebagai sumber makanan protein. Kehadiran spesies spesifik *M. leprae* urutan berulang RLEP dideteksi dengan amplifikasi PCR dalam DNA murni yang diekstraksi dari sampel jaringan hati dan limpa armadillo. Sinyal RLEP positif dikonfirmasi pada 62% armadillo (10/16), yang menunjukkan tingginya tingkat infeksi *M. leprae*. Imunohistokimia dari bagian limpa armadillo yang terinfeksi mengungkapkan DNA mikobakteri dan konstituen dinding sel in situ yang dideteksi oleh teknik pewarnaan SYBR Gold dan auramine/rhodamin, masing-masing. Antigen spesifik *M. leprae*, glikolipid fenolik I (PGL-I) terdeteksi di bagian limpa menggunakan antibodi poliklonal kelinci yang spesifik untuk PGL-I. Titer anti-PGL-I dinilai dengan ELISA dalam serum dari 146 penduduk Belterra, sebuah kota hiperendemik yang terletak di negara bagian Pará barat di Brasil. Titer anti-PGL-I yang positif merupakan biomarker yang diketahui untuk infeksi *M. leprae* baik pada manusia maupun armadillo. Individu yang paling sering mengonsumsi daging armadillo (lebih dari sekali per bulan) menunjukkan titer anti-PGL-I yang jauh lebih tinggi daripada mereka yang tidak makan atau makan lebih jarang dari sekali per bulan. Armadillo yang terinfeksi *M. leprae* merupakan reservoir lingkungan yang potensial. Akibatnya, orang yang berburu, membunuh, atau mengolah atau memakan daging armadillo berisiko lebih tinggi terkena infeksi *M. leprae* dari hewan tersebut (5).

Di Amerika, armadillo sembilan pita (*Dasyus novemcinctus*) telah ditetapkan sebagai inang alami dan reservoir *M. leprae* lainnya. Penularan antroposis dan zoonosis keduanya telah diusulkan sebagai cara penularan penyakit, berdasarkan data yang menunjukkan galur *M. leprae* identik yang dibagi antara manusia dan armadillo. Baru-baru ini, pada tupai merah (*Sciurus*

vulgaris) dengan lesi seperti kusta di Kepulauan Inggris, DNA *M. leprae* dan *M. lepromatosis* terdeteksi. Temuan ini tidak terduga, karena kusta dianggap sebagai penyakit manusia (kecuali armadillo), dan karena kusta (dan *M. leprae*) dianggap telah hilang dari Inggris. Selain itu, hewan juga dapat terkena penyakit sejenis kusta lainnya, yang disebabkan oleh patogen yang secara filogenetik berkerabat dekat dengan *M. leprae*. *Mycobacteria* ini telah diusulkan untuk dikelompokkan sebagai *M. leprae-complex*. (6).

Tupai Merah

Kusta, yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium leprae* atau *Mycobacterium lepromatosis* yang baru ditemukan, pernah menjadi endemik pada manusia di Kepulauan Inggris. Tupai merah di Inggris (*Sciurus vulgaris*) semakin banyak ditemukan dengan lesi seperti kusta di kepala dan tungkai. Dengan menggunakan genomik, histopatologi, dan serologi, kami menemukan *M. lepromatosis* pada tupai dari Inggris, Irlandia, dan Skotlandia, dan *M. leprae* pada tupai dari Pulau Brownsea, Inggris. Infeksi terdeteksi pada hewan yang tampak sakit dan tampak sehat. Perbandingan filogenetik *M. lepromatosis* Inggris dan Irlandia dengan dua strain Meksiko dari manusia menunjukkan bahwa mereka menyimpang dari nenek moyang yang sama sekitar 27.000 tahun yang lalu, sedangkan strain *M. leprae* paling dekat dengan yang beredar di Inggris Abad Pertengahan. Tupai merah dengan demikian merupakan reservoir untuk kusta di Kepulauan Inggris (7).

Simpans dan Kera

Penyakit kusta disebabkan oleh bakteri patogen *Mycobacterium leprae* dan *Mycobacterium lepromatosis*. Selain manusia, hewan seperti armadillo berpita sembilan di Amerika dan tupai merah di Kepulauan Inggris secara alami terinfeksi *M. leprae*. Kusta alami juga telah dilaporkan pada primata bukan manusia tertentu, tetapi tidak diketahui apakah kejadian ini disebabkan oleh infeksi insidental oleh galur *M. leprae* manusia atau oleh galur *M. leprae* khusus untuk primata bukan manusia. Dalam penelitian ini, genom lengkap *M. leprae* dari tiga primata nonmanusia yang terinfeksi secara alami (simpans dari Sierra Leone, mangabey jelaga dari Afrika Barat, dan kera *cynomolgus* dari Filipina) diurutkan. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa kera *cynomolgus* galur *M. leprae* paling dekat hubungannya dengan galur *M. leprae* manusia dari Kaledonia Baru, sedangkan galur simpans dan jelaga mangabey *M. leprae* termasuk dalam garis keturunan manusia *M. leprae* yang biasa ditemukan di Afrika Barat. Selain itu, sampel dari lemur ekor cincin dari Beza Mahafaly Special Reserve, Madagaskar, dan simpans dari Ngogo, Taman Nasional Kibale, Uganda, disaring menggunakan uji PCR kuantitatif, untuk menilai prevalensi *M. leprae* pada primata liar

bukan manusia. Namun, sampel ini tidak menunjukkan bukti infeksi *M. leprae*. Secara keseluruhan, penelitian ini menambahkan data genomik untuk primata bukan manusia galur *M. leprae* ke literatur *M. leprae* yang ada dan menemukan bahwa patogen ini dapat ditularkan dari manusia ke primata bukan manusia serta antara spesies primata bukan manusia (8).

Lingkungan

Kusta, penyakit kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, merupakan masalah kesehatan masyarakat di beberapa negara. Meskipun prevalensi penyakit ini telah menurun secara drastis dari waktu ke waktu, kasus-kasus baru terus terjadi pada tingkat yang hampir sama di banyak daerah. Dinamika yang tepat dari penularan kusta masih belum dipahami dengan jelas. Baik basil hidup maupun DNA *M. leprae* telah terdeteksi di tanah dan air di daerah endemik; mereka mungkin memainkan peran penting dalam penularan penyakit (9). Pada penelitian (William R. Faber et al, 2021) Lima puluh dua sampel tanah menunjukkan adanya DNA *M. leprae* sedangkan gen 16S rRNA spesifik *M. leprae* diamplifikasi pada enam belas sampel yang diambil dari daerah endemik (10).

Tanah

Kusta adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang menyerang kulit dan saraf. Terlepas dari ketersediaan pengobatan yang memadai selama beberapa dekade, penularan tidak berkurang dan rute penularan tidak sepenuhnya dipahami. Terlepas dari asumsi umum bahwa manusia yang terinfeksi *M. leprae* yang tidak diobati merupakan sumber utama penularan, laporan yang langka menunjukkan bahwa sumber lingkungan juga dapat berperan sebagai reservoir. Kami menyelidiki apakah DNA *M. leprae* ada di tanah di daerah endemik kusta atau daerah dengan kemungkinan reservoir hewan (armadillo dan tupai merah). Sampel tanah (n=73) dikumpulkan di Bangladesh, Suriname dan Kepulauan Inggris. Keberadaan DNA *M. leprae* ditentukan dengan RLEP PCR dan genotipe diidentifikasi lebih lanjut dengan sekuensing Sanger. DNA *M. leprae* diidentifikasi pada 16,0% tanah dari rumah pasien kusta (Bangladesh), pada 10,7% dari lubang armadillo (Suriname) dan pada 5% dari habitat tupai merah lepromatous (Kepulauan Inggris). Genotipe 1 ditemukan di Bangladesh sedangkan di Suriname genotipenya adalah 1 atau 2. DNA *M. leprae* dapat dideteksi di tanah dekat sumber manusia dan hewan, menunjukkan bahwa sumber lingkungan merupakan reservoir (sementara) untuk *M. leprae* (11).

Kusta adalah penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Berbagai cara penularan telah disarankan untuk penyakit ini. Penularan dan risiko infeksi mungkin terkait dengan adanya kasus infeksi dan dikendalikan oleh faktor

lingkungan. Bukti menunjukkan bahwa kelembaban dapat mendukung kelangsungan hidup *M. leprae* di lingkungan. Benda mati atau benda seperti barang yang digunakan oleh pasien infeksi secara teoritis dapat menyebarkan infeksi. Namun, hanya melalui pengetahuan rinci tentang keanekaragaman hayati dan ekologi, pentingnya cara penularan ini dapat dinilai sepenuhnya. Dua ratus tujuh sampel tanah dikumpulkan dari sebuah desa di daerah endemik di mana kasus-kasus aktif juga berada pada saat pengambilan sampel. Slit skin smear dikumpulkan dari 13 pasien kusta multibasiler (MB) dan 12 kontak serumah dari pasien yang diduga kasus tersembunyi. DNA dan RNA *M. leprae* diekstraksi dan diamplifikasi menggunakan primer spesifik *M. leprae*. Tujuh puluh satu sampel tanah menunjukkan adanya DNA *M. leprae* sedangkan 16S rRNA dapat dideteksi pada dua puluh delapan sampel ini. Sampel, baik dari lingkungan maupun pasien, menunjukkan genotipe yang sama ketika diuji dengan tipe single nucleotide polymorphism (SNP). Genotipe *M. leprae* yang ditemukan di tanah dan penderita yang tinggal di daerah yang sama dapat membantu dalam memahami mata rantai penularan kusta (12).

SIMPULAN

Sumber penularan penyakit kusta berasal dari hewan didapatkan pada hewan *Rhodnius prolixus*, *Dasypus novemcinctus* dan tupai merah sedangkan simpanse dan kera bukan sumber penularan *M. leprae*. Pada lingkungan keberadaan *M. leprae* banyak ditemukan di tanah. Penelitian masa depan harus terus mengeksplorasi prevalensi patogen penyebab kusta di alam liar yang mampu meningkatkan meningkatkan insidensi kusta ke manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] P. Saumya and V. Shyam, "The menace of dermatophytosis in India: The evidence that we need," *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, vol. 84, no. 1, pp. 6–15, 2018, doi: 10.4103/ijdv.IJDVL.
- [2] S. Mathis, A. Soulages, G. Le Masson, and J. M. Vallat, "Epidemics and outbreaks of peripheral nervous system disorders: I. infectious and immune-mediated causes," *J. Neurol.*, vol. 268, no. 3, pp. 879–890, 2021, doi: 10.1007/s00415-020-10215-9.
- [3] L. J. Lowenstine, R. McManamon, and K. A. Terio, *Apes*. Elsevier Inc., 2018.
- [4] A. Da Silva Neumann et al., "Experimental infection of *Rhodnius prolixus* (hemiptera, triatominae) with *Mycobacterium leprae* indicates potential for leprosy transmission," *PLoS One*, vol. 11, no. 5, pp. 1–14, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156037.

- [5] Da Silva, M. B., Portela, J. M., Li, W., Jackson, M., Gonzalez-Juarrero, M., Hidalgo, A. S., Belisle, J. T., Bouth, R. C., Gobbo, A. R., Barreto, J. G., Minervino, A., Cole, S. T., Avanzi, C., Busso, P., Frade, M., Geluk, A., Salgado, C. G., & Spencer, J. S. (2018). Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(6), e0006532. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006532>
- [6] Ploemacher, T., Faber, W. R., Menke, H., Rutten, V., & Pieters, T. (2020). Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(4), e0008276. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008276>.
- [7] Vanzi, C., Del-Pozo, J., Benjak, A., Stevenson, K., Simpson, V. R., Busso, P., McLuckie, J., Loiseau, C., Lawton, C., Schoening, J., Shaw, D. J., Piton, J., Vera-Cabrera, L., Velarde-Felix, J. S., McDermott, F., Gordon, S. V., Cole, S. T., & Meredith, A. L. (2016). Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6313), 744–747. <https://doi.org/10.1126/science.aah3783>
- [8] Honap TP, Pfister LA, Housman G, Mills S, Tarara RP, et al. (2018) *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(1): e0006190. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006190>
- [9] X. Chen and T.-J. Shui, “The state of the leprosy epidemic in Yunnan, China 2011–2020: A spatial and spatiotemporal analysis, highlighting areas for intervention,” *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 15, no. 10, p. e0009783, 2021, doi: 10.1371/journal.pntd.0009783.
- [10] R. S. Gnimavo et al., “Trends of the leprosy control indicators in Benin from 2006 to 2018,” *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1186/s12889-020-09341-w.
- [11] Tió-Coma, M., Wijnands, T., Pierneef, L. et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in soil: multiple needles in the haystack. *Sci Rep* 9, 3165 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39746-6>
- [12] Ravindra P. Turankar, Mallika Lavania, Mradula Singh, Krovvidi S.R. Siva Sai, Rupendra S Jadhav, Dynamics of *Mycobacterium leprae* transmission in environmental context: Deciphering the role of environment as a potential reservoir, *Infection, Genetics and Evolution*, Volume 12, Issue 1, 2012, Pages 121-126, ISSN 1567-1348, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.10.023>.)