

Peran Disregulasi Imunitas dalam Terapi Kusta pada Area Endemis: Artikel Review

The Role of Immune Dysregulation in Leprosy Treatment in Endemic Areas: Review Article

Flora Ramona Sigit Prakoeswa^{1,*}, Faradiba Maharani²

¹Dermatology and Venereology Departement, Medical Faculty of Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

²Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

*Email korespondensi: frsp291@gmail.com

Abstrak

Kusta, penyakit menular kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, masih menimbulkan masalah kesehatan dan menjadi endemis di beberapa negara. Jumlah kasus kusta baru masih dilaporkan di negara endemis secara konstan. Upaya terapi pada pasien kusta dilakukan dengan tujuan menurunkan tingkat penularan dan kecacatan penderita kusta. Terapi kusta dengan penggunaan regimen *multidrug* (MDT) terbukti mampu menurunkan jumlah kasus kusta namun belum dapat menekan laju pertumbuhan kasus kusta baru. Jumlah kasus kusta baru yang bersifat konstan di area endemis menunjukkan terdapat infeksi komunitas dan ketidakmampuan MDT sebagai strategi tunggal untuk menyelesaikan pengobatan dan menghentikan penularan kusta. Penularan penyakit kusta diketahui bersifat multifaktorial yang melibatkan: faktor mikroba, faktor pejamu, dan faktor lingkungan. Faktor-faktor tersebut diduga dapat menyebabkan disregulasi imunitas dan meningkatkan risiko infeksi kusta pada penduduk yang tinggal di daerah endemis. Pemahaman mengenai disregulasi imunitas diperlukan untuk menyelesaikan pengobatan dan pemberantasan kusta.

Kata Kunci: kusta, disregulasi imunitas, terapi kusta

Abstract

Leprosy, a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, causes health problems and endemic in several countries. The number of new cases of leprosy is constantly reported in endemic countries. Therapeutic efforts in leprosy patients are carried out with the aim of reducing the level of

transmission and disability of leprosy patients. Leprosy therapy with the use of a multidrug regimen (MDT) has been shown to be able to reduce the number of leprosy cases but has not been able to suppress the rate of growth of new leprosy cases. The constant number of new cases of leprosy in endemic areas indicates community infection and the inability of MDT as a single strategy to complete treatment and stop the transmission of leprosy. The transmission of leprosy is known to be multifactorial involving: microbial factors, host factors, and environmental factors. These factors are thought to cause immune dysregulation and increase the risk of leprosy infection in people living in endemic areas. An understanding of immune dysregulation is needed to achieve successful treatment and the eradication of leprosy.

Keywords: leprosy, immune dysregulation, leprosy therapy

Submitted: 18 September 2021 **Accepted:** 24 Februari 2022 **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i1.912>

1 Pendahuluan

Kusta merupakan salah satu penyakit infeksi tropis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Penyakit infeksi kronis ini menyerang kulit dan saraf perifer [1]. Meskipun program eliminasi kusta telah dilaksanakan oleh *World Health Organization* (WHO) menggunakan MDT sebagai salah satu upaya, kusta tetap endemis di beberapa negara [2]. Brazil, India, dan Indonesia adalah tiga negara endemis dengan total 80% kasus kusta di dunia [3].

Kusta dianggap sebagai penyakit menular terkendali setelah penggunaan MDT disetujui dan dianggap aman serta efektif. MDT pertama kali diperkenalkan pada tahun 1982 dan direkomendasikan untuk mengatasi beberapa masalah, antara lain resistensi terhadap agen monoterapi seperti dapson, untuk memperkenalkan penggunaan rifampisin terkait dengan efektivitas dan aksi bakterisidal kuat, dan penghematan biaya. Pada tahun 2000, periode ke-empat MDT, kusta dicanangkan untuk mengalami eradikasi [4]. Walaupun kenyataannya eradikasi kusta masih memerlukan strategi lain.

Jumlah kasus baru yang bersifat stabil, terutama pada kasus kusta anak, mengindikasikan kegagalan pemutusan rantai penularan kusta dan menggambarkan kasus tak terdiagnosis di dalam komunitas [5]. Karakteristik unik kusta adalah tidak berkembangnya manifestasi klinis penyakit pada mayoritas individu (90%) yang

disebabkan oleh pengaruh genetik dan imunitas terhadap *M. leprae* [6]. Manifestasi klinis kusta muncul sebagai hasil interaksi antara respon imunitas alami dan imunitas adaptif. Keseimbangan respon sistem imunitas dapat menentukan untuk mencegah infeksi atau memperberat perkembangan penyakit kusta [7]. Oleh karena itu, manifestasi klinis kusta, termasuk komplikasinya seperti kerusakan saraf perifer, bergantung kepada respon imunitas tubuh terhadap *M. leprae*.

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menemukan empat subset sel limfosit T, yaitu Th1, Th2, Th17, dan Treg yang berperan dalam respon imunitas melawan infeksi kusta [7]. Kerusakan aktivitas dari sel-sel tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan respon imunitas yang disebut sebagai disregulasi imunitas dan berkaitan dengan risiko yang lebih tinggi dan kerentanan terhadap infeksi kusta [8–11]. MDT digunakan sebagai salah satu upaya pengendalian infeksi kusta secara individu dan mengatasi masalah transmisi di komunitas [4]. Walaupun MDT telah menunjukkan hasil yang baik dalam menurunkan angka kasus kusta, penularan kusta bersifat kompleks dan multifaktorial yang melibatkan faktor mikroba, faktor *host*, dan faktor lingkungan [12]. Faktor-faktor tersebut diyakini berkaitan dengan disregulasi imunitas pada populasi yang tinggal di area endemis dan berkontribusi terhadap kemudahan penularan kusta. Oleh karena itu, artikel review ini bertujuan untuk menganalisis disregulasi

imunitas pada kusta dan efeknya pada terapi kusta.

2 Kondisi Kusta di Area Endemis: Penularan dan Terapi

Kusta menginfeksi 2 hingga 3 juta individu secara global [13]. India dilaporkan memiliki jumlah kasus kusta terbesar dengan 134,732 kasus kusta baru pada 2018. Berdasarkan laporan pada tahun yang sama, Brazil dan Indonesia menempati urutan kedua dan ketiga negara dengan jumlah kasus kusta terbanyak dengan 33,303 dan 16,285 kasus kusta baru [14]. Temuan kasus baru yang stabil merupakan akibat dari kegagalan pemutusan rantai penularan kusta [15].

Kusta sudah tidak lagi tergolong sebagai masalah kesehatan komunitas sejak prevalensinya turun menjadi kurang dari satu kasus per 10.000 penduduk. MDT memiliki peran signifikan dalam penurunan jumlah kasus kusta secara drastis. Penyakit ini tetap menjadi masalah kesehatan karena mobilitas tinggi dan kasus baru antar negara. Strategi kusta global pada tahun 2016 terdiri dari 3 poin utama, yaitu menguatkan kerjasama pemerintahan, menghentikan kusta dan komplikasi, dan menghentikan diskriminasi dengan mengenakan inklusivitas.

Kontak erat dan kontinyu di tempat tinggal pasien kusta memiliki peran signifikan terhadap terjadinya penularan kusta. Paparan lama terhadap *M. leprae* dapat menginduksi manifestasi klinis dari individu yang terpapar pasien kusta. Karakteristik lain dari *M. leprae* adalah kemampuan untuk bertahan hidup 45 hari sejak keluar dari tubuh manusia, bergantung kepada kondisi lingkungan dan periode inkubasi yang panjang [16]. Selain karakteristik bakteri, faktor-faktor lain ikut berperan dalam proses transmisi. Faktor *host* terdiri dari layanan kesehatan, status gizi, dan respon imun tubuh [17-18]. Faktor lingkungan terdiri dari aspek pemukiman, tipe lantai, kelembapan, ventilasi, dan fasilitas air bersih [19]. Populasi yang tinggal di area endemis berkaitan dengan golongan sosioekonomi rendah, status gizi yang buruk, dan kondisi lingkungan yang buruk [11]. Hal ini diyakini menyebabkan disregulasi imunitas dan menyebabkan *host* rentan terhadap infeksi kusta.

Di area endemis, kusta memiliki masalah dengan morbiditas jangka panjang dan kecacatan yang disebabkan. Penggunaan MDT sejak tahun 1982 belum dapat menekan jumlah kasus baru yang muncul setiap tahun [2]. Terapi kusta telah dimodifikasi dari tahun ke tahun. Kebutuhan akan strategi terapi yang baru lebih efisien muncul untuk mengurangi durasi terapi dan mencapai kesembuhan total tanpa komplikasi, kecacatan, dan meminimalisir timbulnya reaksi kusta setelah selesai terapi. Oleh karena itu, keseimbangan strategi kuratif dengan preventif dibutuhkan antara menyelesaikan terapi dan melindungi masyarakat berisiko, terutama di area endemis.

3 Disregulasi Imunitas pada Infeksi Kusta

Sistem imun bertanggung jawab dalam pertahanan terhadap infeksi *M. leprae*. Keseimbangan respon imunitas diperlukan untuk mengatasi infeksi, mencegah kerusakan jaringan yang timbul akibat respon imunitas yang berlebihan, atau berkembangnya manifestasi klinis yang lebih buruk [7]. Sistem imun yang sehat dikembangkan dari awal kehidupan dengan menyediakan status kesehatan perinatal yang baik antara ibu dan anak serta faktor yang berkaitan seperti kondisi lingkungan pada 1000 hari pertama kehidupan [20]. Respon imun terhadap kusta melibatkan respon imunitas alami dan respon imunitas adaptif. Beberapa subset sel efektor limfosit T, seperti Th1, Th2, Treg, Th17, dan sitokin yang berkaitan berhubungan dengan peran signifikan dalam respon imun terhadap kusta [7]. Kerusakan pada empat komponen ini menyebabkan individu rentan terhadap infeksi kusta akibat disregulasi imunitas.

Disregulasi imunitas dapat terjadi pada individu yang tidak dapat mencegah infeksi, malnutrisi, paparan terhadap polusi, paparan asap rokok semasa anak-anak, dan menyediakan kondisi rumah dan lingkungan yang baik [21]. Kerusakan sistem imun dapat menyebabkan defisiensi, hipersensitivitas, autoimunitas, atau inflamasi berlebih.

Respon sel limfosit T (Th1/Th2) yang mengalami polarisasi dalam melawan *M. leprae* memiliki peran penting dalam patogenesis kusta dan manifestasi klinisnya [22]. Diferensiasi sel limfosit Th1 dengan sitokin interferon-gamma (IFN- γ) berkaitan dengan

bentuk pausibasiler sedangkan sel limfosit Th2 dengan IL-4 berkaitan dengan manifestasi klinis yang lebih buruk, kusta multibasiler [11].

Sel limfosit Treg berperan dalam menjaga keseimbangan respon imunitas. Mekanisme regulatori, jika berlebihan, dapat menyebabkan patogen bertahan hidup lebih lama dalam kasus infeksi kronis seperti kusta dan tuberkulosis. Sel limfosit Treg menjaga keseimbangan respon imunitas dengan menghambat proliferasi dari sel T efektor seperti Th1 dan Th17 serta mengurangi produksi sitokin yang berkaitan [23]. Pada kasus kusta, Sel limfosit Treg berperan dalam menjaga keseimbangan respon Th1 dan Th2. Disregulasi imunitas menyebabkan akumulasi dari sel limfosit Treg yang ditemukan pada kusta multibasiler yang dapat menekan respon imun dan menyebabkan sistem imun tubuh menjadi tidak responsive terhadap infeksi *M. leprae*. Sel limfosit Treg yang banyak ditemukan pada pasien kusta bertanggung jawab dalam supresi respon imun dengan memproduksi IL-10 dan TGF- β [23]. Th17 dipercaya bersifat protektif terhadap infeksi kusta dan lebih banyak ditemukan pada kusta tipe pausibasiler dibandingkan tipe multibasiler. Penelitian lain menyatakan Th17 lebih banyak ditemukan pada pasien kusta tuberkuloid (BT/TT) dibandingkan pasien kusta lepromatous (BL/LL), dibuktikan dengan tingginya kadar IL-17 dan IL-1. IL-17 juga memiliki peran dalam produksi *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), untuk membantu membunuh *M. leprae* yang dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) [23].

Beberapa faktor yang dilaporkan berkaitan dengan disregulasi imunitas terhadap kusta antara lain, faktor nutrisi dan faktor lingkungan. Penelitian terdahulu melaporkan penurunan kadar antioksidan dan zat gizi selama infeksi *M. leprae* dapat meningkatkan stress oksidatif yang diikuti dengan kelainan kulit dan saraf [24]. Penelitian sebelumnya melaporkan kadar vitamin A, vitamin D, zink, dan hemoglobin yang lebih rendah pada pasien kusta dibandingkan dengan kelompok kontrol [25]. Penelitian lain melaporkan suplementasi zink meningkatkan kadar zink serum, menghambat reaksi hipersensitivitas, mengurangi ukuran nodul pada kulit, memudarnya eritema, dan pertumbuhan kembali rambut-rambut alis [26]. Anemia umum ditemukan pada populasi pasien kusta.

Anemia yang ditemukan pada pasien kusta dapat disebabkan malnutrisi kronis atau efek samping terapi dengan MDT [27].

Faktor lingkungan memiliki peran signifikan sebagai reservoir bagi *M. leprae*. Aspek pemukiman, terutama kepadatan penghuni rumah, merupakan salah satu faktor yang menentukan penularan kusta [1]. Kepadatan penghuni rumah meningkatkan intensitas kontak antara pasien kusta dengan penghuni lain. Rumah yang terlalu padat juga mempengaruhi kelembapan dan suhu [19]. Penelitian sebelumnya melaporkan kontak selama 4-10 tahun dengan pasien kusta memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi kusta dibandingkan dengan yang memiliki kontak dibawah 4 tahun [1]. Kondisi fisik rumah seperti tipe lantai dapat menjadi salah satu faktor yang berkontribusi terhadap kejadian kusta. Penelitian lain melaporkan tinggal di dalam rumah dengan lantai pasir/tanah/lumpur berkaitan dengan risiko terinfeksi kusta yang lebih tinggi [17]. Berdasarkan penelitian sebelumnya, *M. leprae* yang masih hidup dapat ditemukan pada sampel tanah di rumah pasien kusta [28].

Terdapat keterbatasan jumlah penelitian yang menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi disregulasi imunitas dan efek terhadap infeksi kusta, seperti endemisitas. Berdasarkan studi sebelumnya, kadar IL-17 yang lebih tinggi ditemukan pada populasi sehat yang tinggal di area nonendemis dibandingkan dengan pasien kusta multibasiler yang tinggal di area endemis sedangkan kadar FOXP3+, salah satu *marker* sel Treg, ditemukan lebih tinggi pada populasi sehat yang tinggal di area nonendemis yang menunjukkan kerentanan dan risiko yang lebih tinggi untuk terinfeksi kusta [21]. Pemahaman dan penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menganalisis hubungan antara faktor-faktor yang berkontribusi dalam penularan kusta dan efek langsung terhadap sistem imun pasien kusta.

4 Kesimpulan

Terapi kusta menggunakan MDT sebagai strategi utama penanggulangan kusta belum cukup untuk memproteksi populasi dari risiko infeksi dan mencapai eradikasi kusta. Pemahaman dan analisis masalah mendasar dengan mempertimbangkan kejadian

disregulasi imunitas dan faktor-faktor yang menyebabkannya diperlukan untuk menyusun strategi preventif untuk menghentikan transmisi, melindungi populasi risiko tinggi, dan eradikasi kusta serta strategi kuratif bagi yang terinfeksi kusta. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis efek dari faktor-faktor yang berkaitan dengan penularan kusta terhadap sistem imun pasien kusta.

5 Kontribusi Penulis

Penulis pertama: Mencetuskan ide, melakukan pencarian data, melakukan penulisan, dan supervise akhir. Penulis kedua: Melakukan pencarian data, melakukan dan menyusun penulisan, melakukan submisi.

6 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

7 Daftar Pustaka

- [1] C. Franco-Paredes and A. J. Rodriguez-Morales, "Unsolved matters in leprosy: A descriptive review and call for further research," *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, vol. 15, no. 1. 2016, doi: 10.1186/s12941-016-0149-x.
- [2] OMS, "Weekly epidemiological record. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy," *Wkly. Epidemiol. Rec.*, vol. 94, no. August 2019, pp. 389–412, 2019, [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf>.
- [3] WHO, *Integrating Neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases*. 2017.
- [4] M. Malathi and D. M. Thappa, "Fixed-duration therapy in leprosy: Limitations and opportunities," *Indian Journal of Dermatology*. 2013, doi: 10.4103/0019-5154.108029.
- [5] S. D. Santos, G. O. Penna, M. da C. N. Costa, M. S. Natividade, and M. G. Teixeira, "Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil," *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 111, no. 6, pp. 359–364, 2016, doi: 10.1590/0074-02760160002.
- [6] M. C. A. Vieira, J. S. Nery, E. S. Paixão, K. V. Freitas de Andrade, G. Oliveira Penna, and M. G. Teixeira, "Leprosy in children under 15 years of age in Brazil: A systematic review of the literature," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006788.
- [7] S. Sadhu and D. K. Mitra, "Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy," *Frontiers in Immunology*, vol. 9, no. APR. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00604.
- [8] T. H. M. Ottenhoff, "New pathways of protective and pathological host defense to mycobacteria," *Trends in Microbiology*, vol. 20, no. 9. pp. 419–428, 2012, doi: 10.1016/j.tim.2012.06.002.
- [9] M. L. Palermo *et al.*, "Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 86, no. 5, pp. 878–883, 2012, doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0088.
- [10] K. Bobosha *et al.*, "T-Cell Regulation in Lepromatous Leprosy," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, no. 4, 2014, doi: 10.1371/journal.pntd.0002773.
- [11] J. R. de Sousa, M. N. Sotto, and J. A. S. Quaresma, "Leprosy as a complex infection: Breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease," *Frontiers in Immunology*, vol. 8, no. NOV. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.01635.
- [12] F. R. S. Prakoeswa *et al.*, "Correlation Analysis between Household Hygiene and Sanitation and Nutritional Status and Female Leprosy in Gresik Regency," *Dermatol. Res. Pract.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/4379825.
- [13] P. A. M. Schreuder, S. Noto, and J. H. Richardus, "Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century," *Clin. Dermatol.*, vol. 34, no. 1, pp. 24–31, 2016, doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.11.001.
- [14] World Health Organization, "Weekly epidemiological record. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy," *Wkly. Epidemiol. Rec.*, vol. 94, no. August 2019, pp. 389–412, 2019, doi: 94 (35/36), 389 - 411.
- [15] M. B. Santos *et al.*, "Distinct Roles of Th17 and Th1 Cells in Inflammatory Responses Associated with the Presentation of Paucibacillary Leprosy and Leprosy Reactions," *Scand. J. Immunol.*, vol. 86, no. 1, pp. 40–49, 2017, doi: 10.1111/sji.12558.
- [16] Q. A. Cendaki, "The Findings of Mycobacterium Leprae DNA Existence in the Air as an Indication of Leprosy Transmission from Respiratory System," *J. Kesehat. Lingkung.*, vol. 10, no. 2, p. 181, 2018, doi: 10.20473/jkl.v10i2.2018.181-190.
- [17] L. R. S. Kerr-Pontes, M. L. Barreto, C. M. N. Evangelista, L. C. Rodrigues, J. Heukelbach, and H. Feldmeier, "Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: Results of a case-control study," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 35, no. 4, pp. 994–1000, 2006, doi: 10.1093/ije/dyl072.
- [18] Ulina, DR, Pramuningtyas, Ratih, Dasuki, MS, Prakoeswa, FR. "Personal Hygiene dan Status Gizi Sebagai Faktor Risiko Kusta Anak".

- Proceeding Book National Symposium and workshop Continuing Medical Education XIV. FK UMS. 2021.
- [19] R. Ratnawati, Rahfiludin, MZ, and Kartasurya, "Relationship between Home Physical and Non-Physical Environment with Anti Phenolic Glicolipid-1 IgM Antibody Levels in Children of Leprosy Patients (House Physical and Non-Physical Environment Associated with Levels of IgM Anti Phenolic Glicolipid-1 (PGL-," *Period. Ski. Heal. Gend.*, vol. 30, no. 3, pp. 201–207, 2018.
- [20] M. PrabhuDas *et al.*, "Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: Perspectives and challenges," *Nature Immunology*, vol. 16, no. 4, pp. 328–334, 2015, doi: 10.1038/ni.3131.
- [21] F. R. S. Prakoeswa *et al.*, "Comparison of IL-17 and FOXP3+ Levels in Maternal and Children Leprosy Patients in Endemic and Nonendemic Areas," *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/8879809.
- [22] S. Sadhu, B. K. Khaitan, B. Joshi, U. Sengupta, A. K. Nautiyal, and D. K. Mitra, "Reciprocity between Regulatory T Cells and Th17 Cells: Relevance to Polarized Immunity in Leprosy," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, no. 1, 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004338.
- [23] C. Saini, M. Tarique, R. Rai, A. Siddiqui, N. Khanna, and A. Sharma, "T helper cells in leprosy: An update," *Immunology Letters*, vol. 184, pp. 61–66, 2017, doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.013.
- [24] V. P. Dwivedi *et al.*, "Diet and nutrition: An important risk factor in leprosy," *Microb. Pathog.*, vol. 137, no. August, p. 103714, 2019, doi: 10.1016/j.micpath.2019.103714.
- [25] C. M. P. Vázquez *et al.*, "Micronutrientes que influyen en la respuesta inmune en la lepra," *Nutr. Hosp.*, vol. 29, no. 1, pp. 26–36, 2014, doi: 10.3305/nh.2014.29.1.6988.
- [26] N. Z. Gammoh and L. Rink, "Zinc in infection and inflammation," *Nutrients*. 2017, doi: 10.3390/nu9060624.
- [27] S. Oktaria, N. S. Hurif, W. Naim, H. B. Thio, T. E. C. Nijsten, and J. H. Richardus, "Dietary diversity and poverty as risk factors for leprosy in Indonesia: A case-control study," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 12, no. 3, 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006317.
- [28] S. Chaitanya, M. Lavania, R. P. Turankar, S. R. Karri, and U. Sengupta, "Increased serum circulatory levels of interleukin 17F in type 1 reactions of leprosy," *J. Clin. Immunol.*, vol. 32, no. 6, pp. 1415–1420, 2012, doi: 10.1007/s10875-012-9747-3.