

# Profil Interferon- $\gamma$ dan Skar BCG sebagai Gambaran Respons Imun pada Pasien Kusta Anak

## *(The Profile of Interferon- $\gamma$ and BCG Scar as an Immune Response Reflection in Children with Leprosy)*

**Renata Mayangsari, Iskandar Zulkarnain, Trisniartami Setyaningrum**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penyakit kusta pada anak masih banyak ditemukan di Madura, Indonesia. Vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) dilaporkan dapat meningkatkan respons imunologis pada pasien kusta yang ditandai dengan peningkatan kadar interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). **Tujuan:** Mengevaluasi kadar IFN- $\gamma$  dan skar BCG pada pasien kusta anak. **Metode:** Penelitian deskriptif observasional dengan subjek pasien kusta anak di Bangkalan, Madura, dikumpulkan secara *consecutive sampling*, selanjutnya skar BCG diobservasi dan dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar IFN- $\gamma$ . **Hasil:** Kadar IFN- $\gamma$  pada hampir seluruh subjek berada di bawah normal, dengan rerata kadar IFN- $\gamma$  pada pasien dengan skar BCG (10,07 pg/ml) lebih tinggi dari pasien tanpa skar (6,9 pg/ml). Berdasarkan prosentasi skar BCG terhadap tipe kusta, 70% pasien tanpa skar BCG cenderung menjadi tipe MB. **Simpulan:** Status imunitas sebagai hasil vaksinasi BCG yang dipastikan dengan kadar IFN- $\gamma$  mempunyai banyak faktor perancu. Vaksinasi BCG diduga berperan penting pada tingkat keparahan penyakit kusta. Pasien dengan skar BCG cenderung memiliki gejala klinis kusta tipe PB.

**Kata kunci:** IFN- $\gamma$ , skar BCG, kusta pada anak.

### **ABSTRACT**

**Background:** Leprosy in children are commonly found in Madura, Indonesia. *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccination and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) level associated with severity of leprosy. **Purpose:** To evaluate IFN- $\gamma$  level and BCG scar due to leprosy in child. **Methods:** A descriptive observational cross sectional research, with leprosy in patients in Bangkalan, Madura as subjects. Subjects has been collected through consecutive sampling, then BCG scars were observed and blood vein samples were taken to measure IFN- $\gamma$  level. **Results:** IFN- $\gamma$  level were below normal range in almost all subjects. Mean level in patients with BCG scar (10,07 pg/ml) were higher than patients with non-scar (6,9 pg/ml). Seventy percents patients without BCG scar tend to be MB type based on percentage BCG scar due to type of leprosy. **Conclusion:** Immunity status as a result of BCG vaccination measured from IFN- $\gamma$  level has many confounding factor. BCG vaccination seems to have an important role in severity of leprosy. Patients with BCG scar tend to be PB type. BCG vaccination can be benefits to make milder symptoms of leprosy.

**Key words:** IFN- $\gamma$ , BCG scar, leprosy in child.

Alamat korespondensi: Renata Mayangsari, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, email: vote4re@gmail.com

### **PENDAHULUAN**

Kusta atau Morbus Hansen adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Penyakit ini menempati peringkat kedua akibat infeksi *Mycobacterial* yang paling patogen setelah Tuberkulosis (TB).<sup>1,2</sup> Manifestasi klinis dari penyakit ini tergantung dari spektrum dan respons kekebalan tubuh, berupa tipe tuberkuloid (TT) sampai dengan tipe lepromatosa (LL) atau pausibasiler (PB) dan multibasiler (MB).<sup>1</sup>

Secara epidemiologi hingga saat ini Indonesia berada di peringkat ketiga dunia dengan angka prevalensi kusta tertinggi setelah India dan Brazil. Diperkirakan terdapat 17.310 pasien kusta baru di Indonesia pada tahun 2010, yang terdiri dari 3.033 kasus kusta tipe PB dan 14.277 kasus tipe MB. Tahun 2011 meningkat menjadi 20.023 kasus baru, tahun 2012 sebanyak 18.994 kasus baru dan tahun 2013 sebanyak 16.856 kasus baru dengan 11,2% diantaranya adalah anak-anak, sedangkan WHO

menargetkan prevalensi penyakit kusta anak tidak lebih dari 5%.<sup>3</sup>

Anak dari pasien kusta mempunyai risiko yang tinggi, dengan demikian dapat dipahami bahwa penyakit kusta pada anak perlu mendapat perhatian yang lebih serius. Tindakan pencegahan perlu dilakukan terutama pada anak-anak di daerah endemis kusta atau anak-anak dengan riwayat kontak serumah. Salah satu tindakan pencegahan atau profilaksis yang sedang banyak diteliti adalah dengan vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG).<sup>4</sup> BCG dapat digunakan dengan tujuan imunoterapi atau imunoprofilaksis. BCG meningkatkan respons imun Th-1 dan produksi IFN- $\gamma$ . Hal itu berguna untuk mengontrol infeksi *Mycobacterium*. IFN- $\gamma$  berhubungan dengan aktivasi sel makrofag, meningkatkan *Cell Mediated Immunity* (CMI) dan menghancurkan *M.leprae*.

Prevalensi kusta yang cukup tinggi dan lokasi yang terjangkau menjadi salah satu alasan bagi peneliti untuk mengadakan penelitian di Bangkalan, Madura. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi profil kadar IFN- $\gamma$  dan skar BCG pada kusta anak tipe PB dan MB di kabupaten Bangkalan, Madura.

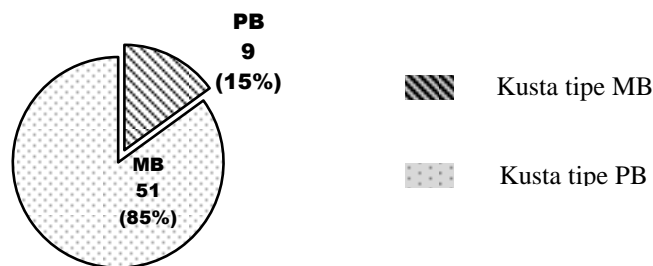
**METODE**

Penelitian ini dilakukan secara deskriptif observasional potong lintang. Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2015 secara *consecutive sampling*. Populasi penelitian ini adalah 60 pasien anak dengan diagnosis kusta tipe PB dan MB baik yang mempunyai skar BCG maupun tidak, pasien didapat dari 18 puskesmas di Bangkalan, yang

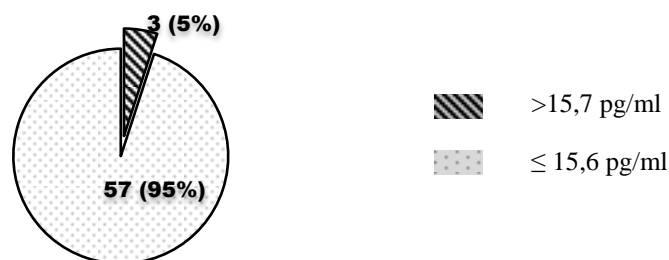
kemudian dikumpulkan di Aula Dinas Kesehatan Bangkalan. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien kusta anak tipe PB dan MB, laki-laki dan perempuan usia 5-14 tahun, mempunyai skar maupun tidak mempunyai skar BCG dan orangtua pasien bersedia untuk mengikutsertakan anaknya serta menandatangani *informed consent*, sedangkan kriteria penolakan sampel adalah pasien sedang reaksi, inflamasi atau infeksi, riwayat menderita tuberkulosis, penyakit autoimun (SLE) atau penyakit berat lainnya, riwayat penggunaan obat-obatan immunosupresan  $\leq$  1 bulan. Pemeriksaan kadar IFN- $\gamma$  dilakukan sekali dengan pengambilan darah vena di lengan dan dicatat ada tidaknya skar BCG di deltoid kanan. Hasil pemeriksaan dicatat pada lembar pengumpul data, yang selanjutnya disusun dalam tabel dan grafik kemudian dianalisis.

**HASIL**

Jumlah pasien kusta anak pada penelitian ini adalah 41 anak laki-laki (68,3%) dan 19 anak perempuan (31,7%). Kelompok umur terbanyak adalah 10-14 tahun, yaitu sejumlah 45 anak (75%). Dari 18 puskesmas di Bangkalan, pasien terbanyak berasal dari puskesmas Konang sebanyak 10 anak. Diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah kusta tipe MB sebanyak 51 anak (85%), sedangkan tipe PB hanya 9 anak (15%) seperti tampak pada Gambar 1. Berdasarkan kadar IFN- $\gamma$ , hampir seluruh pasien (95%) mempunyai kadar IFN- $\gamma$  yang sangat rendah yaitu  $\leq$  15,6 pg/ml, dengan kadar terendah 3,8 pg/ml dan tertinggi 38,4 pg/ml seperti ditunjukkan Gambar 2.



**Gambar 1.** Distribusi tipe kusta pada pasien kusta anak di kabupaten Bangkalan, Madura.



**Gambar 2.** Distribusi kadar IFN- $\gamma$  pada pasien kusta anak di kabupaten Bangkalan, Madura.

Berdasarkan kelompok usia, kelompok usia 5-9 tahun mempunyai rerata kadar IFN- $\gamma$  7,28 (SD $\pm$ 2,57) pg/ml, sedangkan kelompok usia 10-14 tahun mempunyai rerata lebih tinggi yaitu 12,77 (SD $\pm$ 6,44) pg/ml. Berdasarkan jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan mempunyai rerata yang tidak jauh berbeda yaitu 7,70 (SD $\pm$ 5,63) pg/ml pada perempuan dan 8,19 (SD $\pm$ 6,04) pg/ml pada laki-laki.

Berdasarkan ada tidaknya riwayat kontak dengan pasien kusta lain, dari 60 sampel didapatkan 33 anak (55%) mempunyai riwayat kontak, baik kontak serumah maupun kontak dengan tetangga atau teman yang menderita kusta. Berdasar kadar IFN- $\gamma$ , 23,3 % sampel yang kontak serumah, mempunyai rerata kadar IFN- $\gamma$  9,04 (SD $\pm$ 6,45) pg/ml, lebih tinggi bila dibandingkan rerata IFN- $\gamma$  pada yang bukan kontak

serumah yaitu sebesar 6,14 (SD $\pm$ 1,56) pg/ml. Rerata IFN- $\gamma$  pada sampel yang tidak mempunyai riwayat kontak sebesar 8,24 (SD $\pm$ 6,76) pg/ml. Berdasarkan lama sakit, sebanyak 60% menderita kusta lebih dari 1 tahun. Rerata IFN- $\gamma$  pada anak yang sakit < 1 tahun adalah 7,7 (SD $\pm$ 4,58) pg/ml, sedangkan rerata anak yang sakit kusta > 1 tahun adalah 7,96 (SD $\pm$ 6,42) pg/ml. Sebagian besar sampel (51,7%) telah menyelesaikan pengobatan / *release from treatment* (RFT), dengan rerata kadar IFN- $\gamma$  8,07 (SD $\pm$ 6,28) pg/ml. Rerata IFN- $\gamma$  pada pasien dengan riwayat MDTL <6 bulan adalah 8,00 (SD $\pm$ 4,79) pg/ml, sedangkan rerata IFN- $\gamma$  pada sampel yang telah mendapat MDTL >6 bulan adalah 7,54 (SD $\pm$ 5,62) pg/ml.

**Tabel 1.** Distribusi riwayat kontak, lama sakit, dan riwayat pengobatan berdasarkan kadar IFN- $\gamma$  pada pasien kusta anak di kabupaten Bangkalan, Madura.

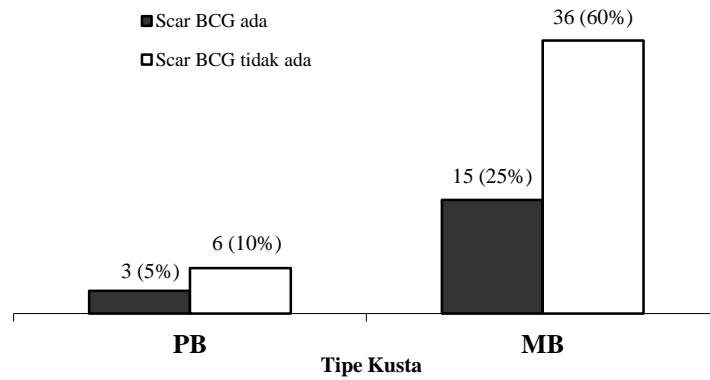
Karakteristik	Kadar IFN- $\gamma$ (%)		Jumlah (%)
	$\leq 15,6$	$\geq 15,7$	
<b>Riwayat Kontak</b>			
<b>Ada</b>			
Keluarga	14 (23,3)	2 (3,3)	16 (26,7)
Teman	9 (15,0)	0	9 (15,0)
Tetangga	8 (13,3)	0	8 (13,3)
<b>Tidak ada</b>			
	26 (43,3)	1 (1,7)	27 (45,0)
<b>Lama sakit</b>			
< 1 tahun	23 (38,3)	1 (1,7)	24 (40,0)
> 1 tahun	34 (56,7)	2 (3,3)	36 (60,0)
<b>Riwayat pengobatan</b>			
<b>MDTL</b>			
< 6 bulan	11 (18,3)	1 (1,7)	12 (20,0)
> 6 bulan	15 (25,0)	1 (1,7)	16 (26,7)
RFT	30 (50,0)	1 (1,7)	31 (51,7)
Putus obat	1 (1,7)	0	1 (1,7)

Keterangan: MDTL (*Multidrug Therapy for Lepromatous Leprosy*); RFT (*Release From Treatment*).

Rerata kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok yang mempunyai skar adalah sebesar 10,07 (SD $\pm$ 9) pg/ml, lebih tinggi bila dibandingkan dengan rerata kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok tanpa skar, yaitu 6,91 (SD $\pm$ 2) pg/ml. Dari 9 anak dengan kusta tipe PB, hanya 3 anak (5%) yang vaksinasinya berhasil, sedangkan 6

anak (10%) sisanya tidak mempunyai skar. Lima puluh satu anak tipe MB yang vaksinasinya berhasil dan mempunyai skar hanya 15 anak (25%), sedangkan sebagian besar yaitu 36 anak (60%) tidak mempunyai skar, dari 36 anak tersebut yang pernah mendapat vaksinasi sebanyak 13 anak.





**Gambar 3.** Distribusi skar BCG berdasarkan tipe kusta.

Rerata kadar IFN- $\gamma$  tipe PB adalah 5,21 (SD $\pm$ 1) pg/ml dan rerata kadar IFN- $\gamma$  tipe MB adalah 8,32 (SD $\pm$ 6) pg/ml. Bila digolongkan menurut ada atau tidaknya skar, maka rerata kadar IFN- $\gamma$  tipe PB yang mempunyai skar adalah 5,30 (SD $\pm$ 1,4) pg/ml dan tanpa skar adalah 5,16 (SD $\pm$ 1,0) pg/ml. Rerata kadar IFN- $\gamma$  tipe MB yang mempunyai skar adalah 11,821

(SD $\pm$ 10,0) pg/ml dan tanpa skar adalah 7,202 (SD $\pm$ 2,8) pg/ml. Bila tidak dibedakan menurut tipe kusta, rerata IFN- $\gamma$  pada anak yang mempunyai skar lebih tinggi dari rerata kadar IFN- $\gamma$  pada anak yang tidak mempunyai skar BCG, yaitu 10,07 (SD $\pm$ 9) pg/ml dan 6,9 (SD $\pm$ 2) pg/ml.

**Tabel 2.** Distribusi kadar IFN- $\gamma$  berdasarkan skar BCG dan tipe kusta pada pasien kusta anak di kabupaten Bangkalan, Madura.

Karakteristik	Kadar IFN- $\gamma$ (%)		Jumlah (%)
	$\leq 15,6$	$\geq 15,7$	
<b>Skar BCG</b>			
Ada	15 (25,0)	3 (5,0)	18 (30,0)
Tidak ada	47 (70,0)	0	42 (70,0)
<b>Tipe Kusta</b>			
PB	9 (15,0)	0	9 (15,0)
Skar (+)	3 ( 5,0)	0	3 ( 5,0)
Skar (-)	6 (10,0)	0	6 (10,0)
MB	48 (80,0)	3 (5,0)	51 (85,0)
Skar (+)	12 (20,0)	3 (5,0)	15 (25,0)
Skar (-)	36 (60,0)	0	36 (60,0)

Keterangan: BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*); PB (*Paucibacillary*); MB (*Multibacillary*).

**PEMBAHASAN**

Insidensi kusta anak terbanyak adalah pada kelompok umur yang lebih dewasa (diatas 13 tahun).<sup>5</sup> Sesuai dengan hasil pada penelitian ini (10-14 tahun). Salah satu faktor penyebab hal tersebut adalah menurunnya efek proteksi BCG seiring dengan pertambahan usia.<sup>5</sup> Efek proteksi BCG secara tidak langsung berhubungan dengan kadar IFN- $\gamma$ , melalui peningkatan respons imun Th-1 yang kemudian akan melepaskan sitokin-sitokin salah satunya adalah IFN- $\gamma$ .<sup>2</sup> Kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok usia muda lebih tinggi

daripada kelompok usia yang lebih tua.<sup>5</sup> Bertentangan dengan umumnya hasil penelitian ini yang menunjukkan rerata IFN- $\gamma$  pada kelompok usia 5-9 tahun lebih rendah dari kelompok usia 10-14 tahun. Hasil penelitian Cunha dan kawan-kawan (2004) dan Indreswari (2012) mengenai proteksi BCG pada neonatal terhadap kusta melaporkan bahwa tidak ada perubahan yang bermakna berkaitan dengan umur.<sup>6,7</sup> Setia dan kawan-kawan melaporkan hasil studi observasional mengenai penurunan proteksi BCG

yang tidak berbeda secara bermakna pada individu yang berusia dibawah 15 tahun dan diatas 15 tahun.<sup>8</sup>

Berdasarkan jenis kelamin, rerata kadar IFN- $\gamma$  tidak jauh berbeda. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Rahfiludin dan kawan-kawan (2007)<sup>9</sup> serta Widjaja dan kawan-kawan (2010)<sup>10</sup> yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada pasien kusta berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin. Sebaliknya, Setia dan kawan-kawan melaporkan bahwa proteksi BCG lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki, walaupun perbedaan tersebut tidak signifikan.<sup>8</sup> Sahin (2005) melaporkan bahwa jenis kelamin memengaruhi kadar IFN- $\gamma$ , dan yang berperan penting adalah hormon estrogen. Hasil kultur sel pada tikus betina didapatkan bahwa protein IFN- $\gamma$  diproduksi lebih banyak pada tikus betina dibandingkan tikus jantan dalam menanggapi rangsangan *Mycobacterium*. Estrogen (17- $\beta$  estradiol) dalam dosis fisiologis memengaruhi kerja sel T dengan mengubah kadar dan respons IFN- $\gamma$  yang akibatnya akan meningkatkan ekspresi Con-A dan mengaktifkan pelepasan iNOS/nitric oxide. Beberapa sitokin lain yang ditemukan terpengaruh oleh estrogen adalah 17- $\beta$  estradiol menurunkan produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$ , tetapi tidak dengan IL-10 dan IL-12.<sup>11</sup>

Berdasarkan riwayat kontak, rerata IFN- $\gamma$  paling tinggi adalah kelompok *household contact* (HHC), sesuai dengan penelitian Indreswari (2012) yang menunjukkan rerata kadar IFN- $\gamma$  pada kelompok kontak serumah lebih tinggi sampai dengan 5 kali lebih besar dibandingkan kelompok tanpa riwayat kontak.<sup>12</sup> Duthie dan kawan-kawan (2008) mengukur kadar IFN- $\gamma$  sebagai respons antigen spesifik sel T pasien kusta pada kelompok orang sehat, pasien kusta dan HHC didapatkan hasil kadar IFN- $\gamma$  yang tertinggi adalah pada kelompok HHC.<sup>13</sup> Manandhar dan kawan-kawan (2000) melaporkan hasil penelitian mengenai deteksi paparan kusta pada kelompok HHC dan non-kontak, didapatkan hasil yang hampir sama yaitu kelompok kontak mempunyai respons IFN- $\gamma$  paling kuat bila dibandingkan kontrol.<sup>14</sup> Hal tersebut menjadi perhatian karena seharusnya paparan secara terus menerus dengan penyakit kusta yang merupakan penyakit infeksi kronis akan mengakibatkan respons imunitas yang matur sehingga menyebabkan penurunan produksi IFN- $\gamma$ . Berdasarkan penelitian tersebut, timbul dasar pemikiran yang kedua yaitu paparan dengan kusta justru menyebabkan suatu kondisi yang menstimulasi populasi dari sel T untuk memproduksi IFN- $\gamma$ .<sup>15,16</sup>

Variabel lain yang berhubungan dengan kronisitas adalah kadar IFN- $\gamma$  yang dikaitkan dengan

lama sakit. Penelitian ini menunjukkan hasil rerata IFN- $\gamma$  pada sampel yang menderita kusta kurang dari 1 tahun tidak jauh berbeda dengan sampel yang telah menderita kusta lebih dari 1 tahun. Berdasarkan riwayat pengobatan, rerata ketiga kelompok tidak terlalu berbeda. Setia dan kawan-kawan (2006) mengemukakan bahwa kadar IFN- $\gamma$  yang tertinggi adalah pada kelompok yang sedang menjalani pengobatan, bila dibandingkan dengan kelompok yang belum mendapat atau telah menyelesaikan pengobatan.<sup>8</sup> Sebaliknya, studi Madan dan kawan-kawan (2011) menyatakan bahwa kadar IFN- $\gamma$  setelah pengobatan menurun secara signifikan bila dibandingkan saat sebelum pengobatan, pada kasus PB kadar IFN- $\gamma$  menurun setelah 6 bulan MDTL, sedangkan pada kasus MB menurun setelah 1 tahun.<sup>16</sup> Hal serupa juga dikemukakan oleh Moubasher dan kawan-kawan (1998), bahwa produksi sitokin akan menurun saat pengobatan, hal itu disebabkan karena sistem imun memproduksi sitokin apabila distimulasi oleh antigen *M.leprae*. Jumlah yang berkurang karena pengobatan juga menyebabkan penurunan produksi sitokin. Kemungkinan lain adalah kemoterapi dengan MDTL yang menyebabkan adanya hambatan langsung pada produksi sitokin. Lampren mempunyai efek antiinflamasi dan dapat menghambat mitogen yang diinduksi stimulasi sel darah perifer mononuklear. Di sisi lain, dapson mempunyai efek antiinflamasi tetapi tidak sebagai anti-bakteri. Efek lampren dan dapson tersebut dapat menyebabkan penurunan produksi sitokin, terutama sitokin proinflamasi.<sup>17</sup>

Bila dilihat dari berhasil atau tidaknya vaksin BCG, dari 60 sampel yang diperiksa hanya 18 anak terbentuk skar dari 31 anak dengan riwayat vaksinasi. Dari data tersebut vaksinasi BCG yang dinyatakan berhasil hanya sebesar 58% dan dapat disimpulkan bahwa vaksinasi BCG belum sepenuhnya berhasil dan perlu dilakukan dosis ulangan. Ada beberapa faktor yang menyebabkan tidak timbul skar, dari segi vaksin dapat disebabkan karena penggunaan vaksin yang salah, dosis yang terlalu rendah, atau kualitas vaksin kurang baik akibat cara penyimpanan yang salah, sedangkan dari faktor inang dapat disebabkan karena kadar antibodi yang rendah, imunitas anak yang kurang baik salah satunya akibat gizi buruk, mengingat insidensi penyakit kusta lebih banyak pada kalangan ekonomi kurang mampu, penyakit berat yang menyertai serta aspek genetik juga dapat memengaruhi efikasi dari vaksin tersebut.<sup>18</sup>

Berdasarkan kadar IFN- $\gamma$  yang dikaitkan dengan keberhasilan vaksinasi BCG menunjukkan bahwa rerata IFN- $\gamma$  pada anak yang mempunyai skar lebih

tinggi dari rerata kadar IFN- $\gamma$  pada anak yang tidak mempunyai skar BCG. Hal itu sesuai dengan beberapa penelitian mengenai peran BCG pada imunitas pasien kusta yang dilihat dari kadar IFN- $\gamma$ .<sup>9</sup>

Proteksi BCG terhadap penyakit kusta sangat bervariasi (20-80%). Mulyil dan kawan-kawan melaporkan bahwa proteksi BCG yang ditandai dengan timbulnya skar setelah dilakukan vaksinasi, dapat menggeser spektrum MB menuju PB akibat adanya pergeseran pada respons CMI.<sup>8</sup> Hal itu didukung oleh studi kohort yang dilaporkan Zenha dan kawan-kawan serta Dupre dan kawan-kawan yang mengatakan bahwa vaksinasi BCG dapat membuat tipe kusta menjadi lebih ringan. Sesuai dengan hasil penelitian ini (Tabel 2) yang menunjukkan distribusi skar BCG terhadap tipe kusta, dari 9 anak dengan tipe PB, 3 anak mempunyai skar dan 6 anak sisanya tidak mempunyai skar, sedangkan dari 51 anak dengan tipe MB, 15 anak mempunyai skar dan 36 tidak mempunyai skar, bila dilakukan persentase maka dapat dilihat bahwa 30% tipe PB mempunyai skar sedangkan pada tipe MB yang mempunyai skar hanya sebanyak 25%, hal itu menunjukkan bahwa pada sampel yang mempunyai skar lebih banyak menjadi kusta tipe PB dan yang tidak mempunyai skar 70% menjadi tipe MB, hal itu sesuai dengan teori yang dikemukakan Zenha dan kawan-kawan, Dupre dan kawan-kawan serta Mulyil dan kawan-kawan diatas.<sup>8, 19</sup>

Tidak semua hasil dari penelitian ini sesuai dengan dasar teori yang dijadikan acuan. Hal itu dapat disebabkan banyaknya faktor perancu yang memengaruhi kadar IFN- $\gamma$ . Sebagai contoh beberapa faktor yang dapat menyebabkan penurunan kadar IFN- $\gamma$ , antara lain adalah faktor inang terutama faktor genetik, merupakan hal yang sangat menentukan apakah paparan atau infeksi bakteri akan menimbulkan penyakit atau tidak. Pengaruh faktor genetik ini menurut Maderuelo dan kawan-kawan serta Etokebe dan kawan-kawan berupa kelainan polimorfisme gen IFN- $\gamma$  +874 T/A, yaitu gen yang berperan dalam produksi IFN- $\gamma$ . Penurunan IFN- $\gamma$  akan menekan fungsi makrofag sehingga *M.leprae* akan terus bermultiplikasi dan proses infeksi terus berlangsung.<sup>10</sup>

Faktor kedua yang juga berpengaruh pada kadar IFN- $\gamma$  adalah faktor gizi. Bila nutrisi seorang anak buruk maka aktivitas sistem imun anak tersebut juga akan berkurang. Status nutrisi akan memengaruhi kerentanan terhadap penyakit infeksi. Defisiensi nutrisi akan mengakibatkan penurunan respons imun, fungsi fagosit, produksi sitokin dan sistem komplemen. Salah satu penelitian yang dilakukan

terhadap tikus yang sengaja diberi diet rendah protein ternyata lebih rentan terhadap infeksi dan menunjukkan penurunan kadar IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan *nitric oxide*.<sup>7</sup> Gizi buruk diduga merupakan salah satu faktor penting yang berperan pada rendahnya kadar IFN- $\gamma$  di hampir seluruh sampel pada penelitian ini. Penilaian mengenai status gizi dapat dilihat dari tabel berat badan menurut tinggi badan, dari tabel tersebut dapat dinilai apakah anak termasuk dalam gizi kurang atau gizi buruk. Sayangnya pada penelitian ini status gizi tidak diteliti sehingga tidak dapat disimpulkan secara pasti apakah memang status gizi adalah yang paling berperan pada rendahnya kadar IFN- $\gamma$ .

Faktor lain yang juga perlu diteliti lebih lanjut karena memengaruhi kadar IFN- $\gamma$  adalah adanya riwayat reaksi, baik reaksi tipe 1 maupun ENL, dikatakan bahwa kadar IFN- $\gamma$  pada pasien kusta dengan riwayat reaksi lebih tinggi dibandingkan yang nonreaksi. Hal ini disebabkan karena adanya keterlibatan CMI dan suatu reaksi inflamasi sehingga yang meningkat adalah sitokin-sitokin proinflamasi antara lain IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-10. Telah banyak dilakukan studi mengenai peran sitokin pada reaksi, salah satunya adalah Iyer dan kawan-kawan (2007) melaporkan bahwa IFN- $\gamma$  secara signifikan lebih tinggi pada reaksi tipe 1 dan ENL, sedangkan terapi dengan kortikosteroid akan menurunkan kadar serum IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , menyebabkan penurunan jumlah sirkulasi limfosit serta monosit sehingga mengakibatkan penurunan kadar IFN- $\gamma$ .<sup>20,21</sup> Berdasarkan riwayat reaksi, dari 60 sampel 16 diantaranya (26%) pernah mengalami reaksi, dari 16 anak tersebut hanya didapatkan 1 anak yang mempunyai kadar IFN- $\gamma$  dalam rentang normal yaitu 22,5 mg/dL, sedangkan 15 anak sisanya mempunyai kadar IFN- $\gamma$  yang rendah atau dibawah 15,6 mg/dL. Salah satu kemungkinan dapat disebabkan karena anak tersebut baru pertama kali mengalami reaksi dan belum pernah mendapatkan terapi kortikosteroid sehingga kadar IFN- $\gamma$  masih dalam batas normal.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa anak yang menderita kusta dan mempunyai skar BCG memiliki kadar IFN- $\gamma$  yang lebih tinggi dari yang tidak mempunyai skar. Vaksinasi BCG diharapkan dapat meringankan gejala klinis kusta subjek yang mempunyai skar cenderung menjadi tipe PB.

## KEPUSTAKAAN

1. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999; 38: 321-34.
2. Geluk A. Biomarkers for Leprosy: would you prefer T (cells). *Lepr Rev* 2013; 84: 3-12.

3. WHO. Weekly epidemiological record. 2014; 36 (89): 389-400.
4. Smith WCS. Epidemiology of Leprosy. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. *Leprosy: Science Working Towards Dignity*. 1<sup>st</sup> ed. Kanagawa: Tokai University Press 2011. p.26-33.
5. Anuradha B, Santosh CM, Priya VH, Latha GS, Murthy KJR, Lakshmi VV. Age-related waning of in vitro interferon- $\gamma$  levels against r32kDaBCG in BCG vaccinated children. *J Immune Based Ther Vaccines* 2007; 5(8): 1-7.
6. Cunha SC, Rodrigues LC, Pedrosa V, Dourado IM, Barreto ML, Pereira SM. Neonatal BCG protection against leprosy: a study in Manaus, Brazilian Amazon. *Lepr Rev* 2004; 75: 357-66.
7. Indreswari SA, Suharyo. Kadar interferon gamma pada kontak serumah dengan penderita tuberkulosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional* 2012; 6(5): 212-8.
8. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 162-70.
9. Rahfiludin MZ, Kartasurya MI, Purwaningsih E. The different levels of interferon gamma capacity production on several stages of leprosy. *Med J Indones* 2007; 16: 224-7.
10. Widjaja JT, Jasaputra DK, Roostati RL. Analisis kadar interferon gamma pada penderita tuberkulosis paru dan orang sehat. *J Respiro Indo* 2010; 30 (2): 119-24.
11. Sahin EK. Estrogen regulates interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) and IFN- $\gamma$  inducible iNOS gene expression: implications to immunity and autoimmunity (dissertation). Blackburg (VA): Virginia Polytechnic Institute and State Univ.: 2005.
12. Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Sampaio LH, Grassi AB, et al. Antigen specific T-cell responses of leprosy patients. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(11): 1659-65.
13. Manandhar R, Lemaster JW, Butlin CR, Brennan PJ, Roche PW. Interferon-gamma responses to candidate leprosy skin-test reagents detect exposure to leprosy in an endemic population. *Int J of Leprosy* 1999; 68(1): 40-8.
14. Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa ALM, et al. Protection against *Mycobacterium leprae* infection by the ID83/GLA-SE and ID93/GLA-SE vaccines developed for tuberculosis. *Infect Immun* 2014; 82(9): 3979-85.
15. Madan KM, Agarwal K, Chander R. Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinico-histopathological profile. *Lepr Rev* 2011; 82: 371-82.
16. Moubasher AA, Kamel NA, Zedan H, Raheem DA. Cytokines in leprosy, II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J of Dermatol* 1998; 37: 741-6.
17. National Tuberculosis Advisory Committee. The BCG vaccine: information and recommendation for use in Australia. *CDI* 2006; 30(1): 109-15.
18. Zenha E, Wambier CG, Novelino AL, Andrade T, Ferreira M, Frade M, et al. Clinical and immunology evaluation after BCG-id in leprosy patients in a 5-year follow up study. *Inflamm Res* 2012; 5: 125-35.
19. Iyer A, Hatta M, Usman R, Luiten S, Oskam L, Faber W, et al. Serum level of interferon- $\gamma$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ , soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 210-6.
20. Manandhar R, Shrestha N, Butlin, Roche PW. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 333-8.
21. Ching Lin F, Young HA. The talented interferon-gamma. *Adv Biosci Biotechnol* 2013; 4: 6-13.