

# Profil Kadar *Interferon Gamma Induced Protein 10* Serum pada Pasien Kusta Borderline dengan dan tanpa Reaksi Kusta Tipe 1

## (Profile of Serum *Interferon Gamma Induced Protein 10* in Borderline Leprosy Patients with and without Type 1 Leprosy Reaction)

Agustina Tri Pujiastuti, Indropo Agusni, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Reaksi kusta adalah suatu episode akut pada perjalanan klinis penyakit kusta, ditandai adanya reaksi inflamasi akut yang dapat disertai dengan gejala sistemik. Pasien kusta spektrum *borderline* paling sering menderita reaksi kusta tipe 1. Reaksi kusta tipe 1 dapat menyebabkan kerusakan saraf tepi karena terjadi neuritis sehingga dapat menyebabkan kecacatan. *Interferon-γ induced protein 10* (IP10) merupakan kemokin yang memiliki efek kemotaksis pada berbagai sel sistem imun seperti makrofag, sel dendritik, sel *Natural Killer* (NK), dan sel limfosit T yang teraktivasi. Beberapa penelitian pada pasien dengan reaksi kusta didapatkan peningkatan kadar IP10 pada saat terjadi reaksi kusta tipe 1. **Tujuan:** Mengevaluasi profil kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan dan tanpa reaksi kusta tipe 1. **Metode:** Penelitian deskriptif potong lintang, dengan subjek 34 pasien kusta tipe *borderline* yang terdiri dari 17 pasien dengan reaksi kusta tipe 1 dan 17 pasien tanpa reaksi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil:** Rerata kadar IP10 serum pada kelompok pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 adalah  $594,123 \pm 327,628$  pg/mL, sedangkan pada kelompok pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta sebesar  $331,648 \pm 101,819$  pg/mL. **Simpulan:** Rerata kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 lebih tinggi daripada pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta, walaupun faktor perancu yang dapat memengaruhi hasil kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 belum dapat disingkirkan. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peran IP10 pada reaksi kusta tipe 1.

**Kata kunci:** kusta borderline, reaksi kusta tipe 1, IP10.

### ABSTRACT

**Background:** Leprosy reaction is an acute episode in leprosy characterized by acute inflammation sometimes accompanied with systemic symptoms. Leprosy type 1 reaction often occurs in borderline leprosy patients. Leprosy type 1 reaction can cause peripheral nerve damage through neuritis that can lead to disability. *Interferon-γ induced protein 10* (IP10) is a chemokine with chemotaxis function to various immune cells such as macrophage, dendritic cells, *Natural Killer* cells, and activated T lymphocytes. Several studies have found an increase of IP10 serum level when type 1 reaction occurred. **Purpose:** To evaluate the profile of IP10 serum levels in borderline patients with and without type 1 leprosy reaction. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study, with 34 borderline leprosy patients of which 17 had leprosy type 1 reaction and 17 without reaction that qualify inclusion and exclusion criteria. **Results:** Mean serum IP10 levels in leprosy type 1 reaction groups are  $594,123 \pm 327,628$  pg/mL and  $331,648 \pm 101,819$  pg/mL in groups without reaction. **Conclusions:** Serum IP10 levels in borderline leprosy patient with type 1 reaction is higher than patients without reaction, although confounding factors in borderline leprosy patients with type 1 reaction that can influence serum IP10 levels cannot be eliminated. Further studies are needed to reveal the role of IP10 in type 1 leprosy reaction.

**Key words:** borderline leprosy, type 1 reaction, IP10.

Alamat korespondensi: Agustina Tri Pujiastuti, Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: agustina.trip.md@gmail.com

### PENDAHULUAN

Kusta atau Lepra atau penyakit Hansen merupakan suatu penyakit infeksi kronis granulomatosa yang secara primer menyerang kulit

dan saraf perifer.<sup>1</sup> Kusta merupakan penyakit endemis pada negara tropis, terutama negara-negara yang berkembang. Kasus kusta masih banyak didapatkan dalam jumlah besar pada 105 negara endemis

terutama yang berlokasi di Asia Tenggara, Amerika, Afrika, Pasifik Timur, dan Mediterania Barat. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa pada tahun 2013 Asia Tenggara memiliki prevalensi kusta tertinggi di dunia yaitu 116.396 (64%) kasus. Kasus baru kusta di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 16.856 dan kasus baru dengan kecacatan derajat 2 sebesar 1.694.<sup>2</sup> Kecacatan pada kusta sering disebabkan oleh reaksi kusta tipe 1 sedangkan suatu studi melaporkan bahwa reaksi tipe 1 terjadi pada sekitar 30% pasien kusta tipe *borderline*.<sup>3</sup> Pratamasari melaporkan pada tahun 2010-2013 jumlah pasien baru di Divisi Kusta Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebesar 594 orang dan pasien dengan reaksi kusta tipe 1 sebesar 117 orang (19,7%).<sup>4</sup>

Respons imun yang dibentuk oleh pejamu pada penyakit kusta menentukan fenotip klinis penyakit yang akan muncul. Pasien kusta menunjukkan berbagai tipe spektrum klinis. Kusta tipe tuberkuloid merupakan hasil dari imunitas seluler yang tinggi dengan terbanyak respons imun *T-helper* (Th)1, sedangkan kusta lepromatosa berciri khas imunitas seluler yang rendah dengan respons imun humoral Th2. Kusta tipe *borderline* merupakan spektrum dengan respons imunologi yang dinamis dan dapat terjadi pergerakan diantara dua bentuk polar sehingga reaksi kusta sering ditemukan pada tipe ini.<sup>3</sup>

Reaksi kusta merupakan suatu keadaan inflamasi akut yang seringkali meluas menyerang saraf perifer, memerlukan penanganan medis cepat karena nyeri yang hebat, serta mencegah kerusakan saraf dan kecacatan. Reaksi kusta tipe 1 banyak terjadi pada kusta tipe *borderline* dan merupakan suatu reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Akibat respons imun seluler terhadap bakteri *Mycobacterium leprae* pada reaksi kusta tipe 1 mengakibatkan respons inflamasi pada area kulit dan saraf. Faktor yang menyebabkan aktivasi spontan sel T ini masih belum diketahui dengan jelas.<sup>5</sup>

Kemokin adalah kelompok sitokin yang memiliki berat molekul rendah (8-10 kDa) yang salah satu fungsinya adalah sebagai kemotaksis atau kemokinesis leukosit. Interferon- $\gamma$  induced protein 10 (IP10) merupakan nama lain dari kemokin CXCL10. Kemokin IP10/CXCL10 merupakan salah satu dari 3 ligan reseptor CXCR3 yang memiliki efek kemotaksis pada berbagai sel sistem imun. IP10 berfungsi menarik sel-sel positif CXCR3 seperti makrofag, sel dendritik, sel *Natural Killer* (NK), dan sel limfosit T yang teraktivasi menuju area inflamasi. IP10 telah ditemukan pada berbagai penyakit infeksi namun mekanisme pada patogenesis penyakit masih belum diketahui dengan jelas.<sup>6</sup>

IP10 telah ditemukan pada beberapa model infeksi pada hewan coba, terutama infeksi yang diketahui IFN- $\gamma$  berperan penting dalam pertahanan pejamu. Ekspresi IP10 pada manusia telah ditemukan pada pasien psoriasis, sarkoidosis, meningitis viral, dan kusta tuberkuloid.<sup>7-10</sup> Beberapa penelitian menemukan tingginya kadar IP10 pada serum pasien dengan reaksi kusta tipe 1. Penelitian oleh Stefani MM dan kawan-kawan dalam upaya mencari penanda plasma potensial untuk reaksi kusta tipe 1 dan tipe 2 menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar serum IP10 yang signifikan dari 10 pasien dengan reaksi kusta tipe 1 yang diteliti dibandingkan dengan pasien kusta tanpa reaksi.<sup>11</sup> Scollard dan kawan-kawan menemukan peningkatan kadar serum IP10 yang signifikan baik pada serum maupun lesi kulit pasien reaksi kusta tipe 1. Penelitian tersebut juga meneliti pengukuran serial kadar IP10 sebelum dan pada saat reaksi kusta tipe 1, didapatkan bahwa terjadi peningkatan serum IP10 secara signifikan pada pasien BL ( $p = 0,0006$ ) dan pasien BT ( $p = 0,0001$ ).<sup>9</sup>

Peran kemokin IP10 pada mekanisme reaksi kusta tipe 1 masih belum banyak diketahui. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa IP10 berperan dalam proses respons imun tipe lambat, hal itu sesuai dengan reaksi kusta tipe 1 yang merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat.<sup>9</sup> Penelitian tentang kadar serum IP10 pada reaksi kusta tipe 1 belum pernah dilakukan di Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan menambah pengetahuan klinisi tentang peran kemokin serum IP10 pada reaksi kusta tipe 1. Diagnosis reaksi kusta tipe 1 hingga saat ini berdasarkan gejala klinis, namun dapat dijadikan pertimbangan kemungkinan IP10 sebagai penanda diagnosis reaksi kusta tipe 1 di kemudian hari yang berguna untuk mencegah terjadinya kecacatan melalui pemberian terapi adekuat yang tepat waktu terutama untuk klinisi yang masih kesulitan dalam menegakkan diagnosis reaksi kusta tipe 1.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif potong lintang dengan *case control* yang bertujuan untuk mengevaluasi kadar IP10 serum pada pasien baru kusta tipe *borderline* dengan dan tanpa reaksi kusta tipe 1. Penelitian ini dilakukan secara *consecutive sampling* selama bulan Juni hingga September 2016 pada pasien kusta tipe *borderline* yang datang berobat di Divisi Kusta Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan sampel penelitian. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien kusta tipe *borderline* dengan dan tanpa reaksi kusta tipe 1, umur 15-65 tahun, bebas

kortikosteroid sistemik minimal 2 minggu terakhir, bersedia menjadi subjek penelitian, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel meliputi pasien hamil dan menyusui, pasien dengan reaksi kusta tipe 2, dan pasien dengan penyakit autoimun, tuberkulosis, psoriasis, diabetes melitus, penyakit infeksi aktif, keganasan, dan kondisi inflamasi lainnya yang ditegakkan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Seluruh sampel dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan kadar IP10 serum di Lembaga Penyakit Tropis (*Institute of Tropical Disease*) Universitas Airlangga Surabaya dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Seluruh data yang terkumpul dicatat pada lembar pengumpul data, disusun dalam bentuk tabel dan grafik, kemudian disajikan dalam bentuk persentase.

## HASIL

**Tabel 1.** Data dasar sampel penelitian

Variabel	Pasien kusta tipe <i>borderline</i> dengan reaksi kusta tipe 1 (n=17)	Pasien kusta tipe <i>borderline</i> tanpa reaksi kusta (n=17)
▪ Jenis Kelamin		
○ Laki-laki, n (%)	12 (70,6)	9 (52,9)
○ Perempuan, n (%)	5 (29,4)	8 (47,1)
▪ Umur (tahun)		
○ 15-24 tahun, n (%)	3(17,7)	8 (47,1)
○ 25-34 tahun, n (%)	5 (29,4)	2 (11,7)
○ 35-44 tahun, n (%)	4 (23,5)	3 (17,7)
○ 45-64 tahun, n (%)	5 (29,4)	4 (23,5)
○ Rerata ± SD	38,2 ± 14,7	32,2 ± 13,4
▪ Pekerjaan		
○ Bekerja, n (%)	5 (29,4)	7 (41,2)
○ Tak bekerja, n (%)	9 (52,9)	6 (35,3)
○ Pelajar, n (%)	3 (17,7)	4 (23,5)
▪ Tipe kusta <i>borderline</i>		
○ <i>Borderline tuberculoid</i> , n (%)	1 (5,8)	1 (5,8)
○ <i>Borderline borderline</i> , n (%)	8 (47,1)	11 (64,8)
○ <i>Borderline lepromatous</i> , n (%)	8 (47,1)	5 (29,4)
▪ Anamnesis lama keluhan reaksi		
○ < 6 minggu, n (%)	10 (58,8)	
○ ≥ 6 minggu, n (%)	7 (41,2)	
▪ Indeks bakteriologis		
○ Positif, n (%)	6 (35,3)	2 (11,8)
○ Negatif, n (%)	11 (64,7)	15 (88,2)
▪ Penggunaan <i>Multi Drug Therapy</i>		
○ Sedang, n (%)	10(58,9)	13 (76,5)
○ Belum, n (%)	2 (11,7)	1 (5,8)
○ <i>Released From Treatment</i> , n (%)	5 (29,4)	3 (17,7)
▪ Penggunaan NSAID		
○ Ya, n (%)	8 (47,1)	1 (5,8)
○ Tidak, n (%)	9 (52,9)	16 (94,2)

Keterangan: NSAID = *Non-steroid anti-inflammatory drug*

SD = Standard deviasi

Didapatkan laki-laki merupakan jenis kelamin terbanyak pada kedua kelompok, rerata umur pada dekade ke-3 pada kedua kelompok. Berdasarkan pekerjaannya, pada kelompok dengan reaksi kusta tipe 1 yang terbanyak tidak bekerja, sedangkan pada

kelompok tanpa reaksi kusta lebih banyak yang bekerja. Kelompok pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 didapatkan hasil tipe kusta *borderline* yang seimbang yaitu masing-masing 8 pasien dengan kusta tipe *borderline borderline* (BB)

dan *borderline lepromatous* (BL), sedangkan pada kelompok tanpa reaksi yang terbanyak adalah tipe BB yaitu 9 pasien. Berdasarkan anamnesis, durasi keluhan reaksi terbanyak selama <6 minggu (58,8%). Indeks bakteriologis sebagian besar menunjukkan hasil negatif pada kedua kelompok, sebagian besar masih sedang dalam terapi *multi drug treatment* (MDT) dan tidak menggunakan *non-steroid anti-inflammatory drug* (NSAID). Hasil data data dapat dilihat pada Tabel 1.

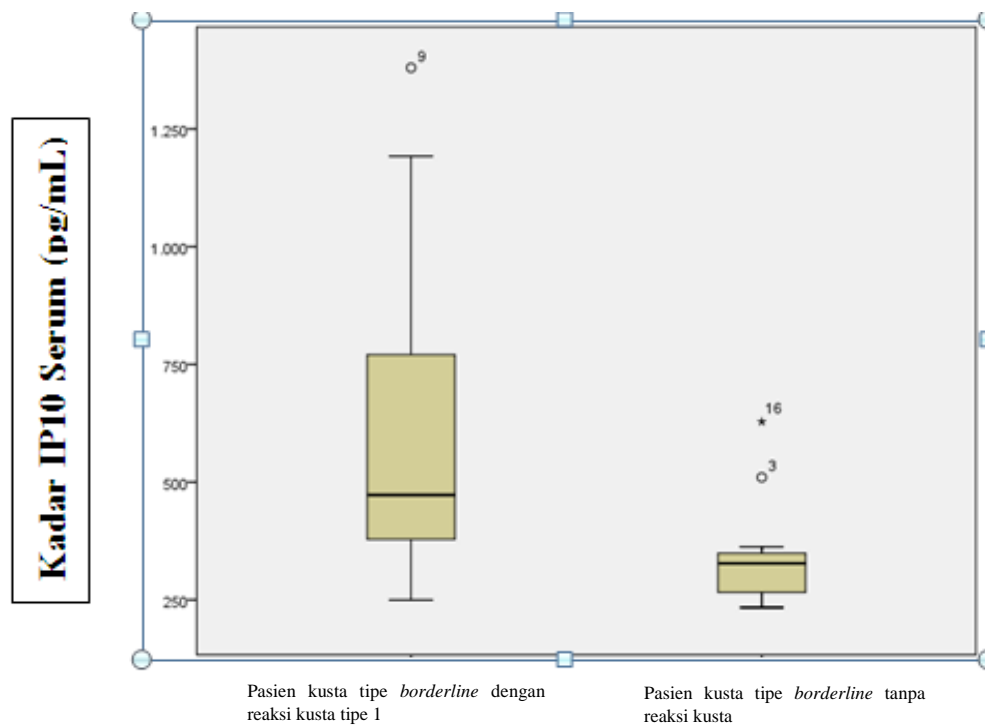
Hasil pemeriksaan kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1

menggunakan metode pemeriksaan ELISA, didapatkan kadar IP10 berkisar antara 249,683 pg/mL sampai 1.379,971 pg/mL, dengan rerata sebesar 594,123 pg/mL dan median 472,519 pg/mL. Kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta dengan menggunakan metode pemeriksaan yang sama berkisar antara 233,575 pg/mL sampai 628,236 pg/mL, dengan rerata sebesar 331,648 pg/mL dan median 327,542 pg/mL. Kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 ditampilkan pada Tabel 2 dan Gambar 1.

**Tabel 2.** Kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 (n=17) dan tanpa reaksi kusta (n=17) di Divisi Kusta Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Kelompok	n	Minimal (pg/mL)	Maksimal (pg/mL)	Mean ± SD (pg/mL)
Pasien kusta tipe <i>borderline</i> dengan reaksi kusta tipe 1	17	249,683	1.379,971	594,123 ± 327,628
Pasien kusta tipe <i>borderline</i> tanpa reaksi kusta	17	233,575	628,236	331,648 ± 101,819

Keterangan: SD = Standard deviasi



**Gambar 1.** Distribusi rerata kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 dan tanpa reaksi kusta.

Rerata kadar IP10 serum berdasarkan tipe kusta *borderline* didapatkan hasil yaitu pada pasien kusta tipe *borderline tuberculoid* (BT) dengan reaksi kusta tipe 1 adalah 298,009 ± 0 pg/mL, sedangkan pada pasien kusta tipe BB dengan reaksi kusta tipe 1 adalah 728,901 ± 399,526 pg/mL, dan pada pasien kusta tipe BL adalah 498,360 ± 206,331. Rerata kadar IP10

serum pada kelompok pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta yaitu pada tipe BT adalah 327,542 ± 0 pg/mL, sedangkan pada pasien kusta tipe BB adalah 326,321 ± 108,853 pg/mL, dan pada pasien kusta tipe BL adalah 344,187 ± 107,548 pg/mL. Kadar IP10 serum berdasarkan tipe kusta *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Kadar IP10 serum berdasarkan penyakit dasar kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 (n=17) dan tanpa reaksi (n=17) di Divisi Kusta Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Dengan reaksi kusta tipe 1	n	Minimal (pg/mL)	Maksimal (pg/mL)	Mean ± SD (pg/mL)
Tipe kusta:				
<i>Borderline tuberculoid</i>	1	298,009	298,009	298,009 ± 0
<i>Borderline borderline</i>	8	249,683	1.379,971	726,901 ± 399,526
<i>Borderline lepromatous</i>	8	268,477	869,865	498,360 ± 206,331
Tanpa reaksi kusta	N	Minimal (pg/mL)	Maksimal (pg/mL)	Mean ± SD (pg/mL)
<i>Borderline tuberculoid</i>	1	327,542	327,542	327,542 ± 0
<i>Borderline borderline</i>	11	238,944	628,236	326,321 ± 108,853
<i>Borderline lepromatous</i>	5	233,575	510,106	344,187 ± 107,548

Keterangan: SD = Standard deviasi

## PEMBAHASAN

Pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 pada 17 pasien menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan, yaitu laki-laki 12 orang (70,6%) dan perempuan 5 orang (29,4%) dengan rasio 2,4:1. Hal itu sesuai dengan hasil penelitian oleh Pratamasari yang menyatakan bahwa terbanyak pasien kusta tipe 1 baru adalah laki-laki, dengan rasio perbandingan laki-laki : perempuan sebesar 2,3:1.<sup>4</sup> Hasil tersebut berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Suchonwanit dan kawan-kawan yaitu terbanyak pada perempuan dibandingkan laki-laki.<sup>12</sup> Pandhi dan kawan-kawan juga menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang signifikan terjadinya reaksi kusta.<sup>13</sup> Faktor hormonal dikaitkan dengan terjadinya reaksi kusta tipe 1, contohnya masa puerperium.<sup>14</sup> Tingkat estrogen yang berperan dalam imunitas seluler menjadikan perempuan sebagai faktor risiko terjadinya reaksi kusta.<sup>15</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Suchonwanit dan kawan-kawan yang bisa disebabkan karena pada pasien laki-laki lebih cepat mencari pengobatan dikarenakan mereka lebih aktif ke fasilitas kesehatan sehingga data mereka lebih tercatat.<sup>12</sup>

Pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta ditemukan jumlah pasien laki-laki hanya berselisih sedikit dengan perempuan, yaitu 9 laki-laki dan 8 perempuan, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1:1,1. WHO menyatakan bahwa penyakit kusta dapat menginfeksi baik laki-laki maupun perempuan, namun laki-laki lebih sering terkena infeksi dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2:1. Hal itu dapat disebabkan mobilitas pada laki-laki lebih besar dan meningkatkan kesempatan terjadinya kontak.<sup>16</sup>

Didapatkan kelompok umur terbanyak pada sampel penelitian pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 adalah pada dua kelompok umur,

yaitu kelompok umur 25-34 tahun dan kelompok umur 45-64 tahun (masing-masing 29,4%) dan paling sedikit kelompok umur 15-24 tahun (17,7%), dengan rerata umur 37 tahun. Pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta terbanyak kelompok umur 15-24 tahun (47,1%) dan paling sedikit kelompok umur 25-34 tahun (11,7%) dengan rerata umur 31 tahun. Pandhi dan kawan-kawan mengemukakan bahwa semakin bertambahnya umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya reaksi kusta.<sup>13</sup> Kar dan kawan-kawan juga mengemukakan hal serupa, bahwa kelompok umur tua lebih berisiko terjadi reaksi kusta tipe 1.<sup>17</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan literatur, didapatkan kelompok umur 45-64 tahun sebagai faktor risiko terjadi reaksi kusta tipe 1.

Prevalensi reaksi tipe 1 bervariasi antara 8%-33% dari seluruh pasien kusta, umumnya terjadi pada kusta tipe *borderline*. Pasien dengan tipe BB dan BL memiliki prevalensi lebih tinggi daripada pasien tipe BT. Prevalensi reaksi kusta tipe 1 pada pasien BT bervariasi antara 20%-50%.<sup>18</sup> Pasien tipe kusta *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 pada penelitian ini didapatkan terbanyak adalah tipe kusta BB dan BL yaitu masing-masing 8 orang (47,1%) sedangkan tipe kusta BT hanya sebanyak 1 orang (5,8%). Hasil pada pasien tanpa reaksi kusta didapatkan jumlah tipe kusta terbanyak yaitu tipe BB sebanyak 64,8%, dan yang paling sedikit adalah tipe BT yaitu 5,8%. Penelitian oleh Pratamasari menemukan bahwa reaksi kusta tipe 1 terbanyak ditemukan pada tipe BB sebanyak 70,9%, sedangkan tipe BL sebanyak 20,5% dan tipe BT 2,6%.<sup>4</sup> Hasil berbeda dinyatakan oleh Nery dan kawan-kawan dalam penelitian terhadap pasien kusta multibasiler didapatkan bahwa reaksi kusta tipe 1 terbanyak ditemukan pada tipe BL (59,5%) sedangkan tipe BB sebanyak 33,4%.<sup>19</sup> Penelitian tipe kusta tanpa reaksi kusta oleh Suchonwanit dan kawan-kawan justru memberikan hasil yang berbeda, terbanyak

yaitu pada pasien kusta tipe BT (32,4%), BL (25,9%), sedangkan BB hanya 1,9%.<sup>12</sup>

Penelitian terhadap pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 ditemukan lama keluhan terbanyak yaitu kurang dari 6 minggu sebesar 58,8%, sedangkan lama keluhan lebih dari sama dengan 6 minggu sebesar 41,2%. Lama keluhan lebih dari 6 minggu menunjukkan bahwa reaksi kusta tipe 1 termasuk reaksi berat.<sup>14</sup> Hal itu menunjukkan bahwa pasien segera mencari pengobatan saat reaksi kusta tipe 1 masih ringan. Lama keluhan tiap muncul reaksi berbeda-beda dan tergantung pada gejala klinis, telah dilaporkan pada tipe BT dapat terjadi selama 3-9 bulan dan pada tipe BL lebih lama yaitu 15 bulan.<sup>12</sup>

Salah satu teori menyebutkan reaksi kusta tipe 1 merupakan intensifikasi respons imun seluler terhadap bakteri *M. leprae*. Pasien dengan reaksi kusta tipe 1 umumnya memiliki lebih sedikit bakteri *M. leprae* dan kadar antibodi yang lebih rendah terhadap bakteri dibandingkan dengan pasien lepromatosa.<sup>20</sup> Indeks bakteriologis merupakan suatu ukuran semi kuantitatif kepadatan bakteri tahan asam (BTA) dalam sediaan hapus tanpa membedakan solid dan nonsolid, dengan nilai 0 sampai 6+. Pemeriksaan tersebut berguna membantu menentukan tipe kusta dan menilai hasil pengobatan.<sup>21</sup> Suchonwanit dan kawan-kawan menyatakan bahwa status indeks bakteriologis merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap terjadinya reaksi kusta ( $p=0,01$ ), nilai indeks bakterial positif pada 59 pasien dengan nilai rerata 3,4.<sup>12</sup> Penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Suchonwanit dan kawan-kawan, pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 sebagian besar memiliki indeks bakteriologis negatif sebanyak 11 orang (64,7%) dan yang indeks bakteriologis positif sebanyak 6 orang (35,3%). Pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta terbanyak dengan indeks bakteriologis negatif yaitu 15 orang (88,2%) dan indeks bakteriologis positif sebanyak 2 orang (11,8%). Perbedaan pada indeks bakteriologis dapat disebabkan karena pemeriksaan BTA sendiri yang memiliki spesifisitas tinggi tetapi sensitivitasnya rendah.<sup>22</sup>

Reaksi kusta tipe 1 umumnya terjadi pada 6 bulan awal setelah dimulainya terapi MDT, walaupun dapat juga terjadi kapan saja, termasuk setelah selesai terapi MDT.<sup>12</sup> Didapatkan pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 terbanyak sedang dalam terapi MDT sebesar 58,9% sedang yang belum mendapatkan MDT sebesar 11,7%, dan yang sudah *release from treatment* (RFT) 29,4%. Pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta ditemukan bahwa pasien yang sedang dalam terapi MDT sebesar 76,5%, belum mendapatkan MDT sebesar 5,8%, dan

sudah RFT sebesar 17,7%. Antunes dan kawan-kawan dalam penelitiannya di Brazil mulai tahun 2002 sampai 2009 menemukan dari 211 pasien yang didiagnosis reaksi kusta, didapatkan 136 pasien dengan reaksi kusta tipe 1 sedang mendapatkan terapi MDT (64,5%) sedangkan dari 158 pasien yang sudah RFT dengan reaksi kusta ditemukan sebanyak 101 pasien (53,9%) dengan reaksi kusta tipe 1.<sup>23</sup>

Rerata kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 adalah  $594,123 \pm 327,628$  dan pada pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta adalah  $331,648 \pm 101,819$ . Beberapa penelitian dari berbagai negara telah melaporkan hasil rerata kadar IP10 serum pada pasien reaksi kusta dan tanpa reaksi. Chaitanya dan kawan-kawan di India pada tahun 2013 meneliti 49 pasien dengan reaksi kusta tipe 1 dan 50 kontrol pasien kusta tanpa reaksi kusta. Penelitian *cross-sectional* tersebut melaporkan rerata kadar IP10 serum pada pasien dengan reaksi kusta tipe 1 adalah 665,7 pg/mL, secara signifikan lebih tinggi daripada pada kontrol tanpa reaksi yaitu 422,0 pg/mL, dengan  $p<0,05$ .<sup>24</sup> Stefani dan kawan-kawan pada tahun 2009 meneliti 10 pasien kusta tipe BT dengan reaksi kusta tipe 1 dan kontrol yaitu pasien kusta tipe BT tanpa reaksi, menemukan bahwa terdapat adanya perbedaan kadar IP 10 serum yang signifikan dengan  $p=0,004$ .<sup>11</sup> Scollard dan kawan-kawan melakukan penelitian *cross-sectional* pada tahun 2011 untuk menentukan peningkatan kadar IP10 serum pada pasien kusta sebelum, saat, dan sesudah reaksi dengan cara membandingkan kadar IP10 serum pada 10 pasien kusta tipe BT dengan reaksi kusta tipe 1 dan 10 pasien kusta tipe BL dengan reaksi kusta tipe 1 dengan kelompok lainnya yaitu 10 kontrol sehat, 10 pasien kusta tanpa reaksi tipe BT, 10 pasien kusta tanpa reaksi tipe BL, 6 pasien kusta tanpa reaksi tipe LL, dan 10 pasien dengan *erythema nodosum leprosum* (ENL). Hasil penelitian menunjukkan kadar median IP10 serum yang lebih tinggi pada pasien dengan reaksi kusta tipe 1 dibandingkan dengan kelompok lain ( $p\leq 0,004$ ). Kadar median IP10 serum lebih tinggi pada pasien dengan reaksi kusta tipe 1 (727 pg/mL) dibandingkan tanpa reaksi (327 pg/mL) pada pasien BT ( $p=0,031$ ), begitu pula diantara pasien BL dengan reaksi kusta tipe 1 (728 pg/mL) dibandingkan pasien BT tanpa reaksi (353 pg/mL) tetapi dengan  $p = 0,081$ .<sup>9</sup> Hal itu sesuai dengan penelitian ini, kadar median pasien dengan reaksi kusta tipe 1 (472,519 pg/mL) lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa reaksi kusta (327,542 pg/mL).

Berdasarkan data-data dari penelitian sebelumnya, dapat dilihat bahwa terdapat kecenderungan kadar IP10 serum yang lebih tinggi

pada pasien kusta dengan reaksi kusta tipe 1 dibandingkan pada pasien kusta tanpa reaksi.<sup>9,11,24</sup> Rerata kadar IP10 serum pada penelitian ini juga memberikan hasil yang serupa yaitu pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 lebih tinggi dibandingkan pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta.

Reaksi kusta tipe 1 sering ditemukan pada kusta tipe *borderline*. Hal itu dikaitkan dengan ketidakseimbangan respons imun seluler pada kusta tipe *borderline*.<sup>20</sup> Hasil rerata kadar IP10 serum pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 tertinggi didapatkan pada tipe kusta BB yaitu  $726,901 \pm 399,526$  pg/mL, pada tipe kusta BL yaitu  $498,360 \pm 206,33$  pg/mL, dan tipe kusta BT yaitu  $298,009 \pm 0$  pg/mL. Hasil rerata kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta tertinggi ditemukan pada tipe kusta BL yaitu  $344,187 \pm 107,548$  pg/mL, tipe kusta BT yaitu  $327,542 \pm 0$  pg/mL, dan pasien kusta tipe BB yaitu  $326,321 \pm 108,853$  pg/mL. Penelitian ini berbeda dengan Scollard dan kawan-kawan, jumlah pasiennya yang cenderung merata setiap kelompok 10 orang, pasien kusta tipe BT hanya terdapat 1 orang sehingga menjadi rerata kadar IP10 serum terendah.<sup>9</sup>

Peran IP10 pada reaksi kusta tipe 1 hingga saat ini masih sedikit yang meneliti. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan, menunjukkan hasil adanya peningkatan kadar IP10 serum pada saat terjadi reaksi kusta tipe 1. Pemeriksaan kadar IP10 serum bermanfaat dalam membantu menegakkan diagnosis reaksi kusta tipe 1 pada kasus yang masih meragukan untuk mendiagnosis berdasarkan gejala klinis, walaupun kadar IP10 serum belum tersedia luas secara komersil. Rerata kadar IP10 serum pada kelompok pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 adalah  $594,123 \pm 327,628$  pg/mL dan  $331,648 \pm 101,819$  pg/mL pada kelompok pasien kusta tipe *borderline* tanpa reaksi kusta. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar IP10 serum lebih tinggi pada pasien kusta tipe *borderline* yang mengalami reaksi kusta tipe 1, namun faktor-faktor perancu yang dapat memengaruhi hasil kadar IP10 serum pada pasien kusta tipe *borderline* dengan reaksi kusta tipe 1 belum dapat disingkirkan. Hasil penelitian ini masih memiliki kelemahan dan keterbatasan, sehingga diharapkan dapat dikembangkan penelitian lebih lanjut, dengan menggunakan desain yang lebih baik misalnya analitik dan komparasi dengan sampel yang lebih besar. Penelitian sebaiknya lebih rinci dalam kriteria inklusi dan eksklusi untuk menghilangkan faktor-faktor perancu dalam anamnesis maupun pemeriksaan fisik, bila perlu dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium tambahan

misalnya pemeriksaan gula darah. Selain itu perlu dilakukan penelitian terhadap kontrol orang sehat sebagai perbandingan kadar IP10 serum dengan pasien kusta dengan dan tanpa reaksi agar dapat diketahui nilai normal pada keadaan sehat.

## KEPUSTAKAAN

1. Eichelmann K, Gonzalez Gonzales SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(7): 554-63.
2. Global leprosy situation, 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(36): 389-400.
3. Walker SL, Lockwood DNJ. The clinical and immunological features of leprosy. *Brit Med Bulletin* 2006; 77-78: 103-21.
4. Pratamasari MA, Listyawan MY. Studi retrospektif: reaksi kusta tipe 1. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Kelamin* 2015; 27(2): 137-43.
5. Kahawita Indira P, Walker Stephen L, Lockwood Diana N.J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol* 2008; 83(1): 75-82.
6. Nath I, Saini C, Valluri VL. Immunology of human leprosy and diagnostic challenges. *Clin Dermatol* 2015; 33:90-8.
7. Geyer AI, Kraus T, Roberts M, Wisnivesky J, Eber CD, Hiensch R, et al. Plasma level of interferon  $\gamma$  induced protein 10 is a marker of sarcoidosis disease activity. *Cytokine* 2013; 64(1):152-7.
8. Ferrari SM, Ruffilli I, Colaci M, Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci* 2015 Sep 30; 60(2):349-54.
9. Scollard DM, Chadvula MV, Martinez A, Fowlkes N, Nath I, Stryjewska BM et al. Increased CXC ligand 10 levels and gene expression in type 1 leprosy reactions. *Clin Vaccine Immunol* 2011; p. 947-53.
10. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22: 121-30.
11. Stefani MM, Guerra JG, Sousa ALM, Costa MB, Oliviera MLW, Martelli CT et al. Potential plasma markers of type 1 and type 2 leprosy reactions: a preliminary report. *BMC Inf Dis* 2009; 9: 75-9.
12. Suchonwanit P, Triamchaisri S, Wittayakornrerk S, Rattanakaemakorn P. Leprosy reaction in Thai population: a 20-year retrospective study. *Dermatol Res Pract* 2015; 3:1-5.

13. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79:739-49.
14. Prakoeswa CRS, Siswati AS. Reaksi Tipe 1: Diagnosis dan Penatalaksanaannya. Dalam: Prakoeswa CRS, Agusni I, Listiawan MY, editor. *Kapita Selekta Penatalaksanaan Morbus Hansen Terkini*. Surabaya: Dept/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin 2013. h. 41-9.
15. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C: Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas* 2010; 67:316–20.
16. World Health Organization. Transmission of leprosy. [Internet]. [Cited 2016 Oktober 22]. Available from: <http://www.who.int/lep/transmission/en/>
17. Kar HK, Sharma P. Leprosy Reactions. In: Kar HK, Kumar B, editors. *Indian Association of Leprologist Textbook of Leprosy*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2010. p. 269-89.
18. Wahyuni ET, Amiruddin MD, Vitayani S. Reversal reaction in tuberculoid leprosy. *IJDV* 2012; 1(2):69-74.
19. Nery JAC, Machado AM, Bernardes-Filho F, Oliveira SSC, Quintanilha J, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):787-92.
20. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:80–94.
21. Listiawan MY, Agusni I, Martodiharjo S. Lepra. Dalam: Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. *Pedoman Diagnosis dan Terapi*. Edisi ke-3. Surabaya: Airlangga University Press 2012. h. 41-5.
22. Kumaran SM, Bhat IP, Madhukara J, Rout P, Elizabeth J. Comparison of bacillary index on slit skin smear with bacillary index of granuloma in leprosy and its relevance to present therapeutic regimens. *Indian J Dermatol* 2015; 60(1): 51–4.
23. Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, Rodrigues da Cunha ACS, Viera da Costa A, Goncalves MA et al. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *Mern Ins Oswaldo Cruz* 2013; 108(7): 901-8.
24. Chaitanya,VS, Lavaniaa M, Nigama A, Turankara RP, Singha I, Horob I et al. Cortisol and proinflammatory cytokine profiles in type 1 (reversal) reactions of leprosy. *Immunol Lett* 2013; 156:159-67.