



Kadar Immunoglobulin M Anti *Phenolic Glycolipid-I Mycobacterium Leprae* dan *Tumor Necrosis Factor- α* pada Penderita Lepra Subklinis

Yuanita Dian Utama *, Soejoto **, R. Sri Djoko Susanto **, ES Indrayanti **, Subakir **,***, Dhiana Ernawati **

ABSTRACT

Immunoglobulin M anti phenolic glycolipid-I mycobacterium leprae level and tumor necrosis factor- α level in subclinical leprosy

Background: In subclinical leprosy, patients have no clinical lesion but seropositive to anti PGL-I antibody specific to *M. leprae*. On the other hand, TNF- α is produced in majority during innate immunity, inhibits mycobacterial growth and mediates granuloma formation. Mutant allele of TNF2_{308A} has protective role against the development of severe form of leprosy. This study analyzed the correlation between IgM anti PGL-I and TNF- α levels in subclinical leprosy.

Method: Study was done at an orphanage, using observational study with cross-sectional approach. Three milliliter peripheral blood were centrifuged and divided into 2 cryotubes. Immunoglobulin M anti PGL-I *Mycobacterium leprae* levels were measured by quantitative indirect ELISA. Tumor necrosis factor- α levels of subclinical leprosy patients (IgM anti PGL-I *M. leprae* level ≥ 600 U/mL) were measured using Human TNF- α ELISA Bender Medsystems for sandwich ELISA. Analysis of distribution normality using Shapiro-Wilk, continued with Rank Spearman correlation test.

Result: Immunoglobulin M anti PGL-I levels were ranged between 616.85-1753.8 U/mL. Tumor necrosis factor- α levels were ranged between 2.72-50.13 pg/mL. There was significant positive correlation between IgM anti PGL-I level 600-1000 U/mL and TNF- α level ($p=0.714$; $p=0.006$), and insignificant negative correlation between IgM anti PGL-I level ≥ 1000 U/mL and TNF- α level ($p=-0.172$; $p=0.557$).

Conclusion: There were significant positive correlation between IgM anti PGL-I level 600-1000 U/mL and TNF- α level, and insignificant negative correlation between IgM anti PGL-I level ≥ 1000 U/mL and TNF- α level.

Key words: IgM anti PGL-I, TNF- α , subclinical leprosy.

ABSTRAK

Latar belakang: Pada lepra subklinis tidak dijumpai lesi, namun ditemukan antibodi anti PGL-I yang spesifik terhadap *M. leprae*. Di sisi lain, TNF- α dihasilkan terutama pada imunitas alami, dapat menghambat pertumbuhan mikobakteria dan memperantarai pembentukan granuloma. Alel mutan TNF2_{308A} diketahui protektif mencegah berkembangnya bentuk lepra yang lebih berat. Penelitian ini menganalisis hubungan antara kadar IgM anti PGL-I dan TNF- α lepra subklinis.

Metode: Penelitian dilakukan di sebuah panti asuhan secara observasional dengan pendekatan cross-sectional. Tiga mililiter darah perifer, disentrifus, kemudian dibagi dalam 2 cryotube. Pemeriksaan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* menggunakan ELISA indirek kuantitatif. Pada penderita lepra subklinis (kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 600 U/mL) diperiksa kadar TNF- α menggunakan ELISA sandwich dengan Human TNF- α ELISA Bender Medsystems. Analisis uji normalitas distribusi dengan Shapiro-Wilk, dilanjutkan uji korelasi Rank Spearman.

Hasil: Kadar IgM anti PGL-I berkisar antara 616,85-1753,8 U/mL. Kadar TNF- α berkisar antara 2,72-50,13 pg/mL. Terdapat hubungan positif bermakna ($p=0,714$; $p=0,006$) antara kadar IgM anti PGL-I 600-1000 U/mL dan kadar TNF- α , dan hubungan negatif tidak bermakna ($p=-0,172$; $p=0,557$) antara kadar IgM anti PGL-I ≥ 1000 U/mL dan kadar TNF- α .

Simpulan: Pada kadar IgM anti PGL-I 600-1000 U/mL, semakin tinggi kadar IgM anti PGL-I, semakin tinggi pula kadar TNF- α ; sedangkan pada kadar IgM anti PGL-I ≥ 1000 U/mL terdapat kecenderungan hubungan terbalik yang tidak bermakna.

* RSU William Booth, Jl. S Parman No. 5 Semarang

** Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18, Semarang

*** Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang

PENDAHULUAN

Lepra atau kusta atau Morbus Hansen disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) yang mengakibatkan infeksi granulomatos kronis beserta sekuelnya.^{1,2} Infeksi *M. leprae* pertama menyerang saraf tepi, selanjutnya dapat menyerang kulit, mukosa mulut, saluran napas bagian atas, sistem retikuloendotelial, mata, otot, tulang, dan testis, namun tidak menyerang susunan saraf pusat.¹ Penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia,³ yang dapat mengakibatkan kecacatan permanen serta diskriminasi dan stigma sosial.⁴ Diperlukan adanya sistem pemberantasan secara terpadu dan menyeluruh yang meliputi penemuan penderita sedini mungkin, pengobatan penderita secara tepat, dan rehabilitasi.³

Sekitar 86% dari seluruh pasien lepra di dunia berada di enam negara, yaitu India, Brazil, Indonesia, Myanmar, Madagaskar, dan Nepal.⁵ Pada akhir Desember 2002 di Indonesia tercatat 19.805 kasus dengan angka prevalensi 0,95 kasus per 10.000 populasi penduduk, di mana 16.229 di antaranya merupakan kasus yang baru ditemukan dalam selang waktu Januari hingga Desember 2002 dengan angka deteksi kasus 7,77 kasus per 100.000 populasi penduduk. Di Jawa Tengah sendiri selama periode tersebut tercatat 1.613 kasus baru atau 9,94% dari keseluruhan kasus baru di Indonesia.³

Pemutusan penularan lepra merupakan salah satu tantangan utama program pengendalian lepra, karena belum ada bukti konsisten bahwa penularan berkurang sejak diperkenalkannya terapi dengan obat multipel.⁶ Sumber infeksi terutama adalah orang-orang dengan jumlah bakteri banyak, dengan atau tanpa gejala klinis lepra.^{6,7}

Batasan antara masa inkubasi, lepra subklinis, dan lepra klinis sering menjadi masalah.⁸ Lepra merupakan penyakit kronik dengan masa inkubasi yang lama, yaitu sekitar 2-5 tahun untuk kasus tuberkuloid dan sekitar 8-12 tahun untuk kasus lepromatos.⁵ Selama 30 tahun terakhir, berbagai tes imunologik yang dilakukan telah memberi kesan bahwa infeksi *M. leprae* jauh lebih banyak terjadi jika dibandingkan dengan kasus penyakit lepra yang terlihat.⁹

Pada lepra subklinis tidak dijumpai adanya lesi, sehingga secara klinis penderita tampak sehat, namun dari pemeriksaan serologik ditemukan antibodi anti *phenolic glycolipid I* (PGL-I) yang spesifik terhadap *M. leprae*,^{10,11} dengan demikian berarti bahwa pada lepra subklinis telah terjadi proses imunitas adaptif yaitu tubuh bereaksi terhadap *M. leprae* yang masuk dengan menghasilkan antibodi terhadap epitop spesifik dari kuman tersebut.¹¹ Di sisi lain telah diketahui bahwa secara umum respons imun alami merupakan pertahan-

an lini pertama terhadap invasi mikroba, sedangkan respons imun adaptif diaktivasi selanjutnya untuk mensterilisasi infeksi dan bekerja sama dengan mekanisme efektor alami untuk meningkatkan efektivitas respons imun alami.¹² Infeksi subklinis ini dapat berlanjut ke dalam spektrum penyakit lepra atau berhenti tanpa pernah timbul gejala klinis. Hingga saat ini belum ada indikator yang dapat dipakai untuk membedakan antara individu dengan infeksi subklinis yang akan mengalami progresi ke arah lepra klinis, dan individu dengan infeksi subklinis yang tidak akan mengalami gejala klinis karena dapat menghambat perkembangbiakan bakteri secara efektif.¹³

Penelitian Izumi menunjukkan hanya sepertiga pasien pausibasiler dan 80% pasien multibasiler yang seropositif memiliki antibodi anti PGL-I. Hal ini belum tentu berarti bahwa selama infeksi subklinis dan masa inkubasi titer antibodi lebih rendah daripada pasien pausibasiler. Diduga bahwa kemungkinan selama masa inkubasi *M. leprae* berkembang biak hingga jumlah tertentu dan berinteraksi dengan sistem imun pejamu, selanjutnya jika reaksi tipe T *helper* 1 terpicu, maka antigen akan dihancurkan dengan cepat dan titer antibodi menurun.⁸

Pemeriksaan antibodi anti PGL-I merupakan uji deteksi antibodi anti *M. leprae* yang paling banyak dipakai.¹⁴ Soebono (1995) di Yogyakarta menyatakan bahwa tes serologis *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang mendeteksi antibodi imunoglobulin M (IgM) anti PGL-I cukup sensitif dan spesifik sebagai tes diagnosis infeksi subklinis *M. leprae*.¹⁵ Pada lepra subklinis, batas minimal (nilai ambang) untuk IgM anti PGL-I *M. leprae* dalam berbagai penelitian bervariasi antara 600-660 U/mL.¹⁶⁻²¹ Seropositif pada kontak penderita lepra berhubungan bermakna dengan umur dan jenis kelamin kontak, tipe kontak, jumlah kontak serumah, lama kontak, bentuk lepra, dan keteraturan penderita lepra untuk berobat.¹⁵ Penurunan prevalensi seropositivitas dengan meningkatnya usia sesuai dengan penurunan kadar IgM secara keseluruhan dengan bertambahnya usia. Pada pasien lepra, seropositivitas meningkat sebanding dengan jumlah indeks bakterial.²²

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) adalah suatu sitokin yang memiliki efek antimikobakterial yaitu menghambat pertumbuhan mikobakteria *in vitro* dan memperantarai pembentukan granuloma.²³ Sitokin ini dihasilkan terutama pada imunitas alami, walaupun juga dihasilkan oleh T *helper* 1 pada imunitas adaptif.²⁴ Charlab dkk. pada penelitiannya yang menggunakan kultur sel mononuklear darah perifer orang normal menyimpulkan bahwa PGL-I memiliki peran dalam induksi TNF- α selama infeksi alami.²⁵ Respons TNF- α yang potensial menentukan kerentanan terhadap infeksi

dipengaruhi oleh polimorfisme pada promotor TNFA.²⁶ Alel mutan TNF2_{308A} diketahui memiliki peran protektif dalam pertahanan terhadap berkembangnya bentuk lepra yang lebih berat.²⁷ Barnes dkk. dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar TNF- α yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah perifer pasien lepra tuberkuloid lebih tinggi daripada yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah perifer pasien lepra lepromatosa, sehingga memberi kesan bahwa sitokin ini berperan pada resistensi terhadap infeksi mikobakteria.²³

Saat ini belum pernah ada penelitian mengenai hubungan antara kadar TNF- α dalam serum dan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* pada penderita lepra subklinis. Penelitian ini dilakukan di sebuah panti asuhan di mana pernah dilakukan penelitian mengenai lepra subklinis oleh Rahfiludin dkk. Pada laporan penelitian tersebut jumlah penghuni secara keseluruhan 64 orang, berusia antara 10-25 tahun, 84,9% perempuan, memiliki indeks massa tubuh 18,1 \pm 2,9 kg/m²; dan 31 di antaranya seropositif lepra subklinis serta memenuhi kriteria inklusi yang ditentukan. Seropositivitas IgM anti PGL-I yang tinggi ini diduga disebabkan kondisi panti asuhan yang padat penghuni, di mana hanya terdapat tiga ruang tidur berukuran 6x6 m² (satu dihuni 18 anak laki-laki dan yang lain untuk anak perempuan), sehingga adanya penderita lepra akan mengakibatkan paparan lebih tinggi pada penghuni panti asuhan yang lain; selain itu, asupan makanan yang tidak memadai akibat keterbatasan ekonomi menyebabkan kerusakan proteksi sawar dan sistem imun tubuh.²⁸

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α pada penderita lepra subklinis. Adapun manfaat penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang respons imun pada lepra subklinis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross-sectional*, dilaksanakan bulan Agustus-Oktober 2008 di sebuah panti asuhan. Populasi penelitian adalah seluruh penghuni yang setuju mengikuti penelitian atau mendapat persetujuan wali dengan menandatangani surat pernyataan setelah penjelasan (*informed consent*) dan menderita lepra subklinis, serta secara klinis tidak menderita penyakit infeksi atau radang dan tidak minum obat-obatan yang memiliki efek immunosupresan atau immunomodulator atau antilepra dalam 1 bulan terakhir.

Penelitian dimulai dengan melihat keadaan rumah dan lingkungan (luas tanah, luas bangunan, jumlah kamar tidur, jumlah orang serumah, pencahayaan matahari ke dalam ruangan, sumber air mandi, dan sumber air

minum), memberi penjelasan dan meminta persetujuan untuk penelitian. Pada seluruh penghuni yang dapat ditemui dilakukan pengambilan data sesuai lembar kuesioner dan pemeriksaan fisik. Pada penghuni yang setuju mengikuti penelitian, tidak memenuhi kriteria eksklusi, dan tidak menderita lepra klinis dilakukan pengambilan sampel darah vena perifer dengan *disposable syringe* sebanyak 3cc, darah dimasukkan ke dalam tabung reaksi secara perlahan melalui dinding tabung, kemudian tabung diberi label dan diletakkan di rak tabung.

Sampel darah dibawa ke Laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang untuk di-centrifuge, selanjutnya serum yang dihasilkan masing-masing dibagi dalam 2 *cryotube* (1 kosong dan 1 sudah diberi 10 μ l natrium azide) kemudian disimpan dalam *deep freezer* (-70°C) hingga saat pengiriman atau pemeriksaan. Kelompok *cryotube* sampel serum pertama dibawa ke laboratorium lepra *tropical disease center* (TDC) Universitas Airlangga Surabaya untuk dilakukan pemeriksaan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* menggunakan ELISA indirek kuantitatif. Selanjutnya, pada kelompok *cryotube* sampel serum kedua yang diketahui memiliki kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* \geq 600 U/mL (penderita lepra subklinis) dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α di Laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang menggunakan ELISA sesuai protokol tes *Human TNF- α ELISA Bender Medsystems*.

Data yang tercatat pada kuesioner dan hasil pemeriksaan darah sampel diberi kode, kemudian diolah dengan tahapan *editing*, *entry* data, dan tabulasi menggunakan komputer. Analisis data menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.0 untuk Windows[®], secara univarian maupun bivarian. Analisis univarian menyajikan data dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk data yang berskala nominal atau ordinal, dan dalam bentuk nilai-nilai deskriptif (rerata, simpang baku, median, nilai minimum, dan nilai maksimum) untuk data yang berskala interval atau rasio. Analisis bivarian menggunakan uji normalitas distribusi data dengan uji Shapiro-Wilk, dilanjutkan uji korelasi dengan uji Pearson bila distribusi data normal atau uji korelasi *rank* Spearman bila distribusi data tidak normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran umum panti asuhan

Luas tanah \pm 400 m², di atasnya berdiri sebuah mushola dengan luas bangunan 6 x 10 m² dan sebuah rumah bertingkat dua dengan luas bangunan \pm 300 m². Lantai bawah dipakai untuk kantor dan 2 kamar tidur wanita, sedangkan lantai atas dipakai untuk ruang keluarga,

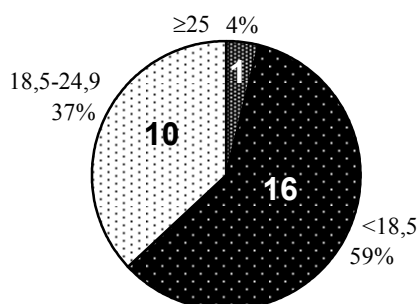
ruang belajar, dan 1 kamar tidur pria. Masing-masing kamar tidur berukuran 6 x 6 m², 2 kamar tidur wanita digunakan untuk 45 orang, sedangkan 1 kamar tidur pria digunakan untuk 25 orang. Kamar tidur wanita yang terletak di lantai bawah relatif gelap karena cahaya matahari terhalang oleh rumah sebelah, sedangkan kamar tidur pria yang terletak di lantai atas relatif terang. Sumber air mandi dan cuci dari sumur, sedangkan sumber air minum dari sumur atau beli.

Karakteristik subyek penelitian

Jumlah penghuni terdaftar sejumlah 70 orang, namun yang dapat ditemui hanya sebanyak 59 orang, 15 di antaranya menolak mengikuti penelitian dan 5 memenuhi kriteria eksklusi, sehingga hanya diperoleh sampel darah dari 39 orang. Hasil pemeriksaan skrining IgM anti PGL-I *M. leprae* di Laboratorium TDC Universitas Airlangga Surabaya menunjukkan bahwa 27 dari 39 orang tersebut (69,2%) masuk dalam kriteria penderita lepra subklinis (kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* \geq 60 U/mL).

Angka seropositivitas ini cukup tinggi mengingat penelitian-penelitian sebelumnya mengenai lepra subklinis memperoleh angka prevalensi dengan kisaran antara 7,14-88,37%.^{8,11,15,16,29,30} Penelitian Zen dkk. pada tahun 2006 memberikan hasil seropositif pada sedikitnya 31 dari 64 penghuni (48,44%).²⁸ Kondisi sosioekonomik yang kurang,^{28,31} padatnnya jumlah penghuni,^{28,32} kurangnya cahaya matahari langsung yang masuk ke dalam kamar tidur,^{32,33} sumber air sehari-hari yang dipakai bersama-sama dengan penderita dan kebersihannya kurang terjamin,³⁴ kontak serumah dengan penderita lepra,^{15,35,36} kisaran usia penghuni,³¹ dan IMT yang relatif rendah,²⁸ merupakan faktor-faktor pendukung terjadinya penularan *M. leprae* dari penderita.

Keterbatasan ekonomi di panti asuhan mengakibatkan asupan makanan tidak adekuat sehingga terdapat malnutrisi yang dapat berakibat gangguan pada sistem imunitas tubuh.²⁸ Rerata IMT 27 sampel dalam penelitian ini adalah 19,2 (\pm 3,3) kg/m², dengan median 18,11 kg/m², dan kisaran 13,82-28,29 kg/m² (Gambar 1).



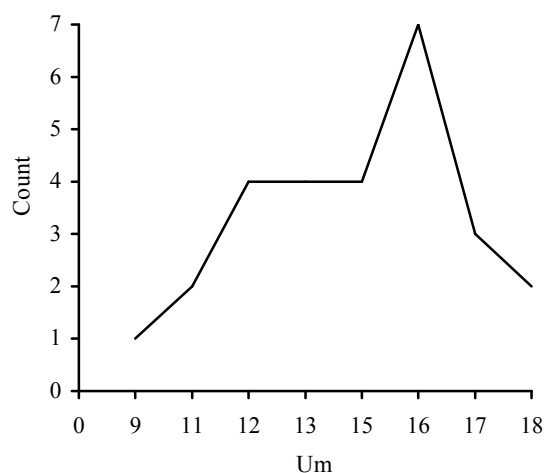
Gambar 1. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan indeks massa tubuh (n=27).

Luas bangunan yang tidak sebanding dengan jumlah penghuninya akan menyebabkan rumah menjadi tidak sehat, sebab di samping menyebabkan kurangnya konsumsi oksigen juga dapat menyebabkan mudahnya penularan penyakit infeksi. Luas bangunan yang optimum adalah jika tersedia 2,5-3 m² untuk tiap orang.³²

Jendela berfungsi sebagai ventilasi dan sebagai jalan masuk cahaya. Cahaya alamiah, yakni matahari, sangat penting karena dapat membunuh bakteri-bakteri patogen di dalam rumah, oleh karena itu perlu diusahakan agar sinar matahari dapat langsung masuk ke dalam ruangan tanpa terhalang oleh bangunan lain dan sinar matahari lama menyinari lantai. Cahaya matahari dapat mematikan *M. leprae* dengan penyinaran 3 jam perhari selama 7 hari.^{33,37}

Sumber air sehari-hari diduga merupakan sumber penularan dari lingkungan.³⁴ Pada sumber air penduduk di daerah endemik lepra, kuman *M. leprae* cukup banyak ditemukan,^{38,39} namun demikian adanya *M. leprae* pada sumber air tersebut tidak selalu berasal dari penderita lepra.⁴⁰

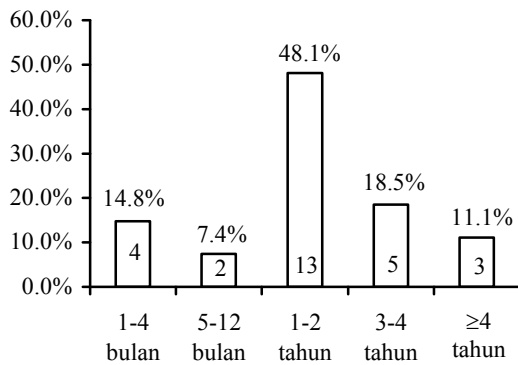
Lepra diketahui dapat ditemukan pada berbagai usia, mulai usia bayi hingga usia sangat tua. Pola insidensi di daerah sangat endemik menunjukkan puncak distribusi usia penderita lepra pada periode usia 10-14 tahun, diikuti penurunan, dan peningkatan kembali serta *plateau* pada usia 30-60 tahun.³¹ Rerata umur 27 sampel pada penelitian ini adalah 14,4 (\pm 2,4) tahun, dengan median umur 15 tahun, usia termuda 9 tahun dan tertua 18 tahun. (Gambar 2)



Gambar 2. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan umur (n=27).

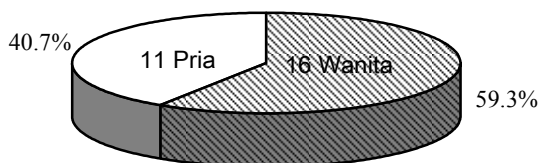
Lama kontak dengan penderita lepra diduga juga berpengaruh terhadap seropositivitas,¹⁵ walaupun dalam penelitian ini tidak dapat dinilai terutama karena masing-masing penghuni tinggal di panti asuhan ini

dalam rentang waktu yang berbeda-beda sehingga sulit untuk dinilai kontak dari mana yang merupakan sumber penularan. Hampir separuh dari seluruh sampel penelitian (48,1%) telah tinggal di panti asuhan ini selama 1 sampai 2 tahun, walaupun demikian ada juga tiga orang (11,1%) yang telah tinggal selama lebih dari empat tahun (Gambar 3).



Gambar 3. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan lama tinggal di panti asuhan (n=27).

Seropositivitas pada kontak penderita juga dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin.¹⁵ Angka seropositivitas pada wanita lebih tinggi daripada pria, diduga karena wanita memiliki kadar IgM alami lebih tinggi daripada pria.²² Pada penelitian ini sebagian besar sampel berjenis kelamin wanita, yaitu sebanyak 16 sampel atau 59,3% (Gambar 4).



Gambar 4. Distribusi frekuensi sampel berdasarkan jenis kelamin (n=27).

Hasil pemeriksaan ELISA

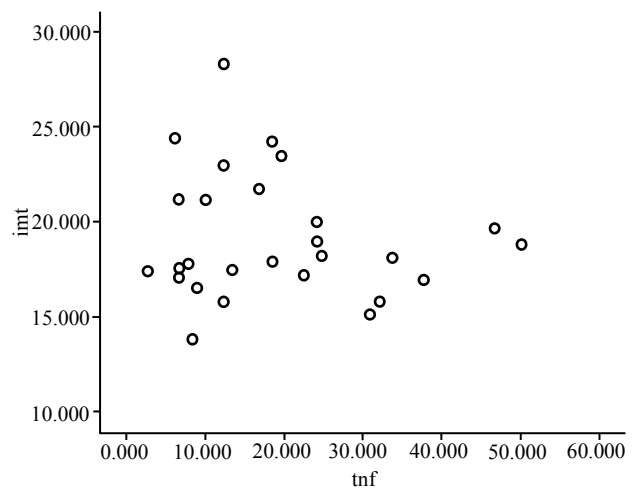
Rerata kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* adalah 1006,4 (\pm 250,1) U/mL, dengan median 1042,2 U/mL, kadar terendah 616,85 U/mL dan tertinggi 1753,8 U/mL. Kepustakaan menyebutkan bahwa kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dalam serum meningkat sebanding dengan indeks bakteri *M. leprae* pada pasien.⁴¹ Nilai ambang (*cut off*) dari hasil ELISA untuk IgM anti PGL-I lepra subklinis dalam beberapa penelitian lepra subklinis dengan sampel dari Semarang memakai batas minimal titer IgM anti PGL-I 600 U/mL.^{11,16} Antibodi terhadap PGL-I merupakan petanda spesifik untuk *M. leprae*,⁴²

akan tetapi sifat basil lepra yang intraseluler menyebabkan imunoglobulin pada reaksi humoral tidak berperan banyak dalam daya tahan tubuh terhadap basil lepra.^{43,44} Kadar IgM anti PGL-I dapat digunakan untuk dasar dimulainya suatu tindakan aktif agar lepra subklinis tidak berkembang menjadi lepra manifes.¹⁵

Rerata kadar TNF- α sampel penelitian adalah 19,07 (\pm 12,70) pg/mL, dengan median 16,83 pg/mL, kadar terendah 2,72 pg/mL dan tertinggi 50,13 pg/mL. Kepustakaan menyebutkan bahwa kadar TNF- α tidak terdeteksi pada sampel serum donor manusia sehat (pria maupun wanita) yang diperiksa dengan ELISA.⁴⁵ *Tumor necrosis factor- α* berperan penting dalam proses peradangan nonspesifik dan merupakan perangsang kuat untuk terbentuknya imunitas seluler.⁴⁶ Kadar TNF- α telah diketahui meningkat lebih tinggi pada pasien lepra tuberkuloid dibandingkan pada kasus lepra lepromatosa.^{23,47}

Hubungan antara IMT dan kadar TNF- α pada Penderita Lepra Subklinis

Uji normalitas data indeks massa tubuh (IMT) dan kadar TNF- α dilakukan dengan Shapiro-Wilk. Hasil menunjukkan bahwa data kadar TNF- α tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga uji hubungan antara IMT dan kadar TNF- α menggunakan korelasi *rank* Spearman. Hasil korelasi *rank* Spearman menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara IMT dan TNF- α ($p = -0,053$; $p = 0,792$). Sebaran data hubungan antara IMT dan kadar TNF- α dapat dilihat pada diagram tebar berikut (Gambar 5).



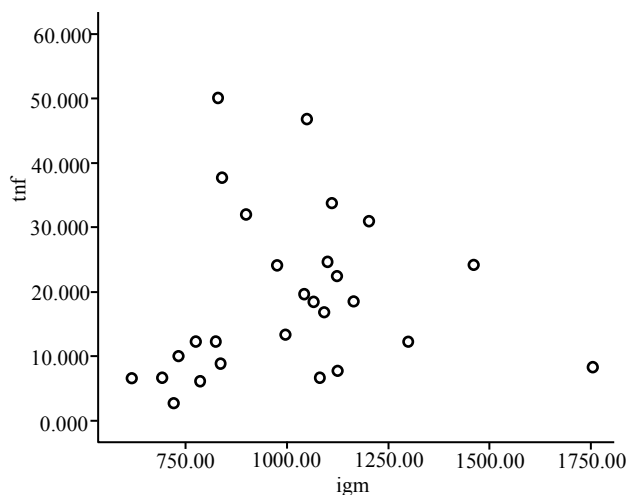
Gambar 5. Diagram tebar hubungan antara IMT dan kadar TNF- α (n=27).

Belum ada penelitian yang memeriksa hubungan antara IMT dan kadar TNF- α pada lepra subklinis, namun demikian pernah dilaporkan adanya peningkatan ekspresi TNF- α dalam jaringan lemak manusia yang obese.⁴⁸

Pada penelitian di panti asuhan ini terdapat 16 sampel dengan IMT <18,5 kg/m² (*underweight*) dan hanya 1 sampel yang memiliki IMT ≥25 kg/m² (*overweight*).⁴⁹

Hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α pada penderita lepra subklinis

Uji normalitas data kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α dilakukan dengan Shapiro-Wilk. Hasil menunjukkan bahwa data kadar TNF- α tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga uji hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α menggunakan korelasi *rank* Spearman. Hasil korelasi *rank* Spearman menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna ($p = 0,329$; $p = 0,094$) antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α . Sebaran data hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α dapat dilihat pada diagram tebar (Gambar 6).

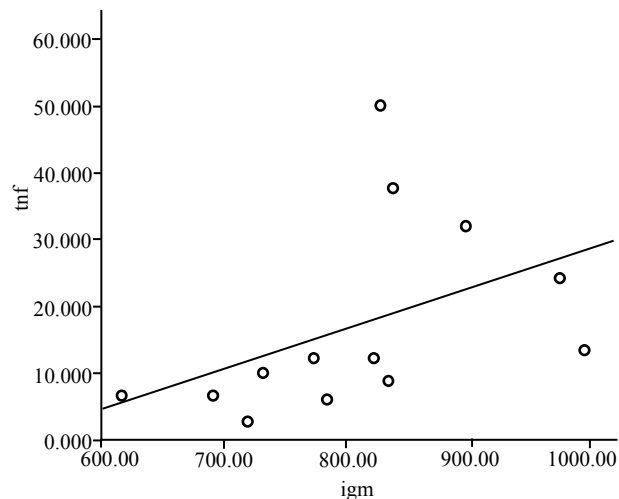


Gambar 6. Diagram tebar hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α pada penderita lepra subklinis ($n = 27$).

Uji statistik lebih lanjut dilakukan untuk menganalisis hubungan antara kedua variabel tersebut pada kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* tinggi (≥ 1000 U/mL) dan hubungan antara kedua variabel tersebut pada kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* antara 600-1000 U/mL. Hasil pengkategorian sampel penelitian dengan *cut off* kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 600 U/mL, menemukan 13 orang yang termasuk dalam kategori kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL dan 14 orang yang termasuk dalam kategori kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL.

Pada 13 orang dengan kadar IgM anti PGL-I antara 600-1000 U/mL, hasil uji *rank* Spearman menunjukkan terdapat korelasi positif yang bermakna ($p = 0,714$; $p = 0,006$) antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar

TNF- α . Korelasi positif ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar IgM anti PGL-I *M. leprae*, semakin tinggi pula kadar TNF- α . Sebaran data hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α dapat dilihat pada diagram tebar (Gambar 7).



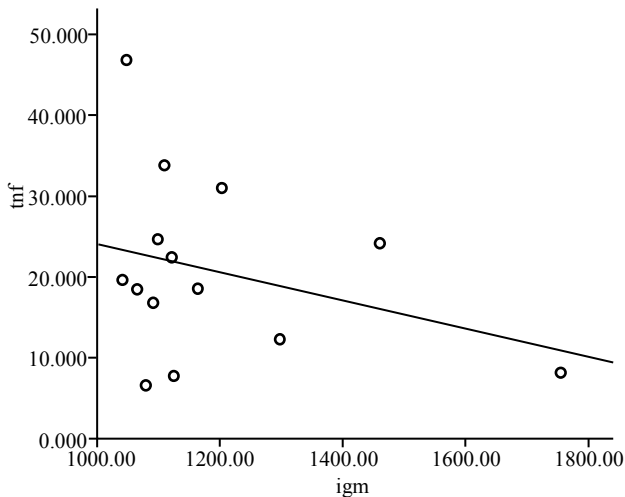
Gambar 7. Diagram tebar hubungan antara kadar IgM anti PGL-I dan kadar TNF- α pada 13 sampel penelitian dengan kadar IgM anti PGL-I 600-1000 U/mL ($n = 13$). Model persamaan regresi tidak bermakna ($p = 0,127$). Persamaan regresinya adalah: $Y = -31,289 + 0,060$ IgM anti PGL-I.

Sedangkan pada 14 orang dengan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL, hasil uji *rank* Spearman menunjukkan terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna ($p = -0,172$; $p = 0,557$) antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α . Sebaran data hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* dan kadar TNF- α pada sampel penelitian dengan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL dapat dilihat pada diagram tebar (Gambar 8).

Levis dkk. melaporkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara indeks bakterial (IB) dan IgM anti PGL-I *M. leprae* pada penderita lepra pausibasiler maupun multibasiler.⁵⁰ Izumi mengamati bahwa hanya sepertiga pasien pausibasiler dan 80% pasien multibasiler yang seropositif memiliki antibodi anti PGL-I, sehingga diduga bahwa selama masa inkubasi *M. leprae* berkembang biak hingga jumlah tertentu dan berinteraksi dengan sistem imun pejamu, selanjutnya jika reaksi tipe T *helper* 1 terpicu, maka antigen akan dihancurkan dengan cepat dan titer antibodi menurun.⁸

Kompleks mikolilarabinogalaktan-peptidoglikan, PGL-I, peptidoglikan, dan/atau LAM pada dinding sel spesies *mycobacterium* dapat mengakibatkan pelepasan TNF- α secara signifikan;^{23,25,41,51-53} walaupun demikian PGL-I yang khas untuk *M. leprae* telah diketahui terlibat dalam anergi selektif pada pasien lepra lepromatosa.²⁵ Respons TNF- α yang potensial menentukan kerentanan terhadap

infeksi dipengaruhi oleh polimorfisme pada promotor TNFA.²⁶ Alel mutan TNF2_{308A} diketahui memiliki peran protektif dalam pertahanan terhadap berkembangnya bentuk lepra yang lebih berat.²⁷ Barnes dkk. dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar TNF- α yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah perifer pasien lepra tuberkuloid lebih tinggi daripada yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah perifer pasien lepra lepromatosa, sehingga memberi kesan bahwa sitokin ini berperan pada resistensi terhadap infeksi mikobakteria.²³



Gambar 8. Diagram tebar hubungan antara kadar IgM anti PGL-I dan kadar TNF- α pada 14 sampel penelitian dengan kadar IgM anti PGL-I ≥ 1000 U/mL (n=14). Model persamaan regresi tidak bermakna (p=0,284). Persamaan regresinya adalah: $Y = 41,392 - 0,017$ IgM anti PGL-I.

Hasil penelitian *in vivo* ini sesuai dengan Charlab dkk. yang secara *in vitro* membuktikan bahwa antigen PGL-I dapat meningkatkan produksi TNF- α oleh sel mononuklear darah perifer individu sehat atau oleh *human monocytic leukaemia cell line (THP-1)* yang dirangsang dengan *M. leprae* dosis suboptimal, namun demikian rangsangan dengan *M. leprae* dosis lebih tinggi akan memberikan efek modulatorik positif atau negatif dari PGL-I yang berbeda-beda pada berbagai individu.²⁵

Perbedaan hubungan antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* (pada sampel penelitian dengan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL dan ≥ 1000 U/mL) dan kadar TNF- α dalam penelitian ini diduga karena pada kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL imunitas alami masih dominan, sedangkan pada kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL mulai timbul kecenderungan dominasi salah satu bentuk imunitas spesifik (imunitas seluler atau humoral).

Selain itu, diduga bahwa pada jumlah bakteri tertentu, orang dengan alel mutan TNF2_{308A} yang protektif akan terus memproduksi TNF- α , sedangkan orang dengan

alel TNF1_{308G} tidak mampu lagi memproduksi TNF- α dalam jumlah yang cukup. Pemeriksaan penunjang untuk mengetahui adanya peradangan tidak dilakukan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL dan kadar TNF- α . Hubungan ini bersifat positif yang menunjukkan bahwa pada kisaran kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL, semakin tinggi kadar IgM anti PGL-I *M. leprae*, semakin tinggi pula kadar TNF- α , tetapi ada hubungan yang tidak bermakna antara kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL dan kadar TNF- α .

Saran

Perlu dilakukan penelitian serupa dengan sampel lebih besar, terutama untuk lepra subklinis dengan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* ≥ 1000 U/mL, serta penelitian kohort pada penderita-penderita lepra subklinis dengan kadar IgM anti PGL-I *M. leprae* 600-1000 U/mL maupun ≥ 1000 U/mL, untuk mengetahui apakah kadar TNF- α yang mereka miliki berpengaruh terhadap perjalanan penyakit selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amirudin MD, Hakim Z, Darwis E. Diagnosis penyakit kusta. Dalam: Sjamsoe-Daili ES, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H, penyunting. Kusta. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003. 12-32.
2. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-7. Volume 2. New York: McGraw-Hill; 2008.1786-96.
3. Rachmat H. Program pemberantasan penyakit kusta di Indonesia. Dalam: Sjamsoe-Daili ES, Menaldi SL, Ismiarto SP, Nilasari H, penyunting. Kusta. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.1-11.
4. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. J Am Acad Dermatol 2004;51:417-26.
5. Lockwood DNJ. Leprosy. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-7. Volume 2. Oxford: Blackwell Science; 2004.29.1-21.
6. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. J Clin Microbiol 2003;41(5):1991-5.
7. Meima A, Smith CS, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JDF. The future incidence of leprosy: a

- scenario analysis. Bull WHO 2004;82(5):373-80, Appendix A-E.
8. Izumi S. Subclinical infection by *Mycobacterium leprae*. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1999;67(4 Suppl):S61-71.
 9. Scientific Working Group. Report on leprosy. Report of the Scientific Working Group meeting on Leprosy; 2002 26-28 November; Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2003 [dikutip 7 April 2008]. Diambil dari: URL: http://www.who.int/tdr/cd_publications/pdf/swg_leprosy.pdf
 10. Tarigan EA, Lubis SR. Immunologi penyakit kusta. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin 2007;19(2): 125-9.
 11. Irawanto ME. Hubungan antara kadar imunoglobulin M anti *Mycobacterium leprae* dengan kadar interferon- γ pada kasus infeksi kusta subklinis [laporan penelitian]. Semarang: Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang; 2007.
 12. Chaplin DD. The immune system. 1. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S442-59.
 13. Harboe M. Overview of host-parasite relations. Dalam: Hastings RC, penyunting. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:87-112.
 14. Triccas JA, Roche PW, Britton WJ. Specific serological diagnosis of leprosy with a recombinant *Mycobacterium leprae* protein purified from a rapidly growing mycobacterial host. J Clin Microbiol 1998;36(8):2363-5.
 15. Amiruddin MD. Penyakit kusta di Indonesia; masalah penanggulangannya. Jurnal Medika Nusantara 2005;26(3Supl):1-6.
 16. Tanasal H. Perubahan titer IgM pada lepra subklinis paska terapi jangka pendek dengan rifampisin dan klaritromisin [laporan penelitian]. Semarang: Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang; 2005.
 17. Iswahyudi, Adriaty D, Wahyuni R, Widayati E, Agusni I, Izumi S. Profil kusta stadium subklinis pada narakontak serumah dengan penderita kusta. Studi sero-epidemiologi dalam status kaitan keluarga dengan penderita kusta [abstrak]. Buku Abstrak Konas XI Perdoski; 6-9 Juli 2005; Jakarta, Indonesia.
 18. Agusni I, Sumaryo S, Kartini A, Yogyartono P, Susanto RSD, Kurdi N, dkk. Kusta stadium subklinis pada dua jenis kelompok narakontak penderita kusta [abstrak]. Buku Abstrak Konas XI Perdoski; 6-9 Juli 2005; Jakarta, Indonesia.
 19. Tunggal BS. Perbandingan seropositif kusta pada narakontak serumah penderita kusta tipe MB dan PB. Studi seroepidemiologi kusta di Kab. Sampang - Madura [tesis]. Surabaya: Program Studi Ilmu Kedokteran Tropis, Pascasarjana Universitas Airlangga; 2005.
 20. Iswahyudi. Hubungan faktor 'host' narakontak serumah dengan terjadinya kusta stadium subklinis [skripsi]. Surabaya: Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga; 2005.
 21. Musaquin I. Faktor yang berhubungan dengan terjadinya kusta subklinis pada narakontak serumah dan tidak serumah penderita kusta. Studi epidemiologi pada desa endemik dan hiperendemik kusta di Kec. Talango, Kab. Sumenep [tesis]. Surabaya: Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga; 2005.
 22. Schuring RP, Moet FJ, Pahan D, Richardus JH, Oskam L. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. Lepr Rev 2006;77:343-55.
 23. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. Infect Immun 1992;60:1441-6.
 24. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Edisi internasional. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007:3-16,235-339.
 25. Charlab R, Sarno N, Chatterjee D, Pessolani MCV. Effect of unique *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid-I (PGL-I) on tumour necrosis factor production by human mononuclear cells. Lepr Rev 2001;72:63-9.
 26. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. Proc Assoc Am Phys 1999;111(4):290-8.
 27. Santos AR. Tumor necrosis factor promoter polymorphism (TNF2) seems to protect against development of severe forms of leprosy in a pilot study in Brazilian patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2000;68(3):325-7.
 28. Rahfiludin MZ, Nugraheni SA, Ametati H, Prihatin A, Purwaningsih E. The difference of anti phenolic glycolipid-1 (PGL-1) immunoglobulin-M (IgM) level and nutritional intake in subclinical leprosy patients who reside at home and in the orphanage. Med J Indones 2007;16:233-6.
 29. Agusni I. Bibliografi penyakit kusta di Indonesia (bibliography of leprosy in Indonesia): penelusuran artikel ilmiah mengenai penyakit kusta di Indonesia (1930-2000). Surabaya: Airlangga University Press; 2001:21.
 30. Christiana L. Lepra subklinis dengan pemeriksaan MLPA dan faktor-faktor yang mempengaruhi [laporan penelitian]. Semarang: Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang; 2004.
 31. Noordeen SK. The epidemiology of leprosy. Dalam: Hastings RC, penyunting. Leprosy. Edisi ke-2. New York: Churchill Livingstone; 1994:29-45.
 32. Notoatmodjo S. Prinsip-prinsip dasar ilmu kesehatan masyarakat. Cetakan ke-2. Jakarta: Rineka Cipta; 2003 [dikutip 7 Januari 2009]. Diambil dari: URL: <http://www.geocities.com/klinikikm/kesehatanlingkungan/perumahan.htm>
 33. Wakade AV, Shetty VP. Effect of cryo preservation on *Mycobacterium leprae* growth in the footpads of non-immunosuppressed mice. Lepr Rev 2007;78:381-5.
 34. Matsuoka M, Izumi S, Budiawan T, Nakata N, Saeki K.

- Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection (abstrak). Indian J Lepr 1999; 71(1):61-7.
35. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. Lepr Rev 2004;75:310-32.
 36. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo Jr TT, Abalos RM, Balagon MVF, Klatser PR. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. Clin Diagn Lab Immunol 2004;11(5):897-900.
 37. Desikan KV, Sreevatsa. Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. Lepr Rev 1995;66(4):287-95.
 38. Adriaty D, Iswahyudi, Izumi S. Studi *Mycobacterium leprae* dari alam lingkungan di daerah endemik kusta. Majalah Kedokteran Indonesia 2004;54(12):491-5.
 39. Matsuoka M, Budiawan T, Agusni I, Izumi S. Deteksi *Mycobacterium leprae* dari sumber air penduduk di daerah endemik kusta. Studi epidemiologi molekuler lingkungan di pantai utara Sulawesi [abstrak]. Buku Abstrak Konas XI Perdoski; 6-9 Juli 2005; Jakarta, Indonesia.
 40. Adriaty D. Kejadian *Mycobacterium leprae* pada lingkungan air di daerah endemik kusta dengan prevalensi tinggi dibanding daerah dengan prevalensi rendah. Studi epidemiologi molekuler di Kabupaten Sumenep [tesis]. Surabaya: Program Studi Ilmu Kedokteran Tropis, Pascasarjana Universitas Airlangga; 2005.
 41. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. Lancet 2004;363:1209-19.
 42. Mukherjee R, Antia NH. Intracellular multiplication of leprosy-derived mycobacteria in Schwann cells of dorsal root ganglion cultures. J Clin Microbiol 1985;21(5):808-14.
 43. Hasyimi R, Widjaja R, Kurniawan L. Kadar IgG dan IgM pada bentuk tuberkuloid dan lepromatous dari penyakit lepra. Cermin Dunia Kedokteran 1992;75:21-3.
 44. Chiplunkar SV, Kudalkar JL, Butlin R, Samson PD, Deo MG, Gangal SG. Major proteins of mycobacterial strain ICRC and *Mycobacterium leprae*, identified by antibodies in sera from leprosy patients and their contacts. J Clin Microbiol 1992;30(2):336-41.
 45. BenderMed Systems. Human TNF α ELISA BMS223/4 and BMS223/4TEN. Vienna: BenderMed Systems GmbH; 2007.3-37.
 46. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev 2006; 19(2):338-81.
 47. Kaur I, Agnihotri N, Mehta M, Dogra S, Ganguly NK. Tumor necrosis factor (TNF) production in leprosy patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2001;69(3):249-50.
 48. Moon Y-S, Kim D-H, Song D-K. Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. Metabolism 2004;53(7):863-7.
 49. Björntorp P, penyunting. International textbook of obesity [e-book]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2001. 4.
 50. Levis WR, Meeker HC, Schuller-Levis GB, Gillis TP, Marino Jr LJ, Zabriskie J. Serodiagnosis of leprosy: relationships between antibodies to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I and protein antigens. J Clin Microbiol 1986;24(6):917-21.
 51. Levis W, Schuller-Levis GB, Park E. Deficient tumor necrosis factor- α production in lipoarabinomannan activated macrophages from toll-like receptor-4 deficient mice: implication for mycobacterial susceptibility. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2003;71(1):1-9.
 52. Ghimire P, Dhungel S, MacDonald M. Modulation of whole blood immune responses to phenolic glycolipid (PGL-I) of *M. leprae*. Scientific World 2005;3(3):62-4.
 53. Krahenbuhl JL. Role of the macrophage in resistance to leprosy. Dalam: Hastings RC, penyunting. Leprosy. Edisi ke-2. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.137-55.

SINOPSIS

Pada IgM anti PGL-I 600-1000 U/mL, semakin tinggi IgM anti PGL-I, semakin tinggi TNF- α ; sedangkan pada IgM anti PGL-I ≥ 1000 U/mL hubungan terbalik tidak bermakna.