



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Interleukin-6 sebagai faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini

Evaluasi berbagai terapi psoriasis pustulosa generalisata menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP dr. Sardjito

Hubungan antara pekerjaan sebagai tenaga kesehatan dengan kejadian dermatitis kontak akibat kerja

Peranan edukasi, terapi okupasi dan fisioterapi pada morbus hansen tipe multibasiler dengan kecacatan derajat dua

Pruritus akuagenik pada penderita polisitemia vera

*Langerhans cell histiocytosis*: penegakan diagnosis

Dermoskopi pada penyakit inflamasi kulit

MDVI	Vol. 48	No. 1	Hal. 1 - 48	Jakarta Januari 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-------------	-------------------------	----------------

## DAFTAR ISI

### ARTIKEL ASLI

- Interleukin-6 Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Reaksi Lepra Dini 1 - 7  
*Agnes Sri Siswati, Lintang Unggul Rini, Hanggoro Tri Rinonce*
- Evaluasi Berbagai Terapi Psoriasis Pustulosa Generalisata Menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP Dr. Sardjito 8 - 13  
*Novian Febiyanto, He Yeon Asva Nafaisa, Sunardi Radiono, Sri Awalia Febriana, Niken Indrastuti, Arief Budiyanto, Fajar Waskito*

### ARTIKEL KHUSUS

- Hubungan Antara Pekerjaan Sebagai Tenaga Kesehatan dengan Kejadian Dermatitis Kontak Akibat Kerja 14 - 22  
*Irwan Saputra Batubara, Andira Hardjodipuro, Sandra Widaty*

### LAPORAN KASUS

- Peranan Edukasi, Terapi Okupasi dan Fisioterapi pada Morbus Hansen Tipe Multibasiler dengan Kecacatan Derajat Dua 23 - 28  
*Dhelya Widasmara, Faradiani Rasyidi, Muhammad Barlian Nugroho*
- Pruritus Akuagenik pada Penderita Polisitemia Vera 29 - 33  
*Yefta, Agnes Sri Siswati, Dwi Retno Adi Winarni*
- Langerhans Cell Histiocytosis*: Penegakan Diagnosis 34 - 38  
*Elliana Wahyuanggradewi\*, Kharisma Yuliasis Widiasri, Jeffrey Giantoro, Niken Indrastuti, Niken Trisnowati*

### TINJAUAN PUSTAKA

- Dermoskopi pada Penyakit Inflamasi Kulit 39 - 48  
*Melody Febriana Andardewi, Roro Inge Ade Krisanti, Windy Keumala Budianti, Evita Halim Effendi*

# INTERLEUKIN-6 SEBAGAI FAKTOR RISIKO TERJADINYA REAKSI LEPRO DINI

Agnes Sri Siswati<sup>1\*</sup>, Lintang Unggul Rini<sup>1</sup>, Hanggoro Tri Rinonce<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Mayoritas reaksi lepra terjadi selama menggunakan Multi Drug Treatment (MDT) dan disebut sebagai reaksi lepra dini. Patomekanisme reaksi lepra melibatkan sitokin pro-inflamasi interleukin (IL)-6. **Tujuan:** Mengetahui apakah ekspresi IL-6 awal yang tinggi pada jaringan kulit merupakan faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini. **Metode:** Penelitian kasus kontrol ini dilakukan pada pasien lepra di RSUP Dr. Sardjito menggunakan blok parafin dari sampel biopsi kulit setiap subjek saat penegakan diagnosis. Kelompok kasus merupakan pasien yang mengalami reaksi lepra dini, sedangkan kelompok kontrol merupakan pasien tanpa reaksi lepra. Ekspresi IL-6 dilihat dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal IL-6 dan dinilai dengan program ImageJ. Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui hubungannya dengan kejadian reaksi lepra dini. **Hasil:** Ekspresi positif IL-6 ditemukan pada neutrofil, limfosit, histiosit epiteloid, sel Langhans, dan sel plasma dalam bentuk granuloma maupun tersebar pada dermis. Nilai ekspresi IL-6 awal  $\geq 40,21\%$  meningkatkan risiko kejadian reaksi lepra dini hingga 22,2 kali. **Kesimpulan dan Saran:** Ekspresi IL-6 awal  $\geq 40,21\%$  pada jaringan kulit saat penegakan diagnosis lepra merupakan faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini. Pada pasien yang terdiagnosis lepra dibutuhkan pemeriksaan ekspresi IL-6 awal pada jaringan kulit untuk menilai faktor risiko kejadian reaksi lepra dini.

**Kata kunci :** Biopsi kulit, interleukin-6, reaksi lepra dini

## INTERLEUKIN-6 AS A RISK FACTOR OF EARLY LEPROSY REACTION

### ABSTRACT

**Background:** Majority of leprosy reaction occurs during MDT treatment, known as early leprosy reaction. The pathomechanism of leprosy reaction involves proinflammatory cytokine interleukin (IL)-6. **Objective:** To determine whether high-level expression of early IL-6 in the skin tissues indicates a risk factor of early leprosy reaction. **Methods:** This case control study was performed on leprosy patients in Dr. Sardjito General Hospital using paraffin block from the skin biopsy samples at the time of diagnosis establishment. Immunohistochemistry staining using IL-6 monoclonal antibody was performed to each sample. IL-6 expression was further assessed and analyzed statistically. **Results:** Positive IL-6 expression was found on neutrophils, lymphocytes, epithelioid histiocytes, Langhans cells, and plasma cells in the form of granuloma or spread through dermis. The early IL-6 expression value of  $\geq 40,21\%$  increases the risk of early leprosy reaction up to 22,2 times. **Conclusion and Suggestion:** Early IL-6 expression of  $\geq 40,21\%$  in the skin tissues during leprosy diagnosis is the risk factor for early leprosy reaction. In patients diagnosed with leprosy, early IL-6 expression examination is needed to assess the risk factor of early leprosy reaction.

**Keywords:** Skin biopsy, interleukin-6, early leprosy reaction

---

### Korespondensi:

Jl. Farmako, Senolowo, Skip Utara, Depok,  
Sleman, Yogyakarta 55281  
Tel: (0274) 560700  
E-mail: lintangdionisia@gmail.com

## PENDAHULUAN

Lepra terjadi akibat infeksi basilus *Mycobacterium leprae* yang memicu infeksi pada kulit dan saraf perifer serta dapat menimbulkan spektrum klinis yang luas.<sup>1</sup> Lepra sering disertai dengan komplikasi episode inflamasi akut yang dikenal sebagai reaksi lepra.<sup>2</sup> Reaksi lepra terdiri atas reaksi lepra tipe 1 atau reaksi *reversal* (RR) dan reaksi lepra tipe 2 (RL2). Prevalensi RR lebih tinggi dari Eritema Nodosum Leprosum (ENL). Suatu penelitian di Thailand selama 20 tahun menunjukkan 68,8% subjek mengalami RR dan sisanya menderita ENL.<sup>3</sup> Pada tahun 2010-2013 terdapat 19,7% pasien lepra baru di Surabaya mengalami RR.<sup>4</sup> Prevalensi RL2 terbanyak ditemukan di India.<sup>5</sup>

Mayoritas reaksi lepra terjadi selama masa terapi *Multi Drug Treatment* (MDT). Hal ini disinyalir karena agen bakterisidal dalam MDT memicu destruksi basil bakteri secara masif yang diikuti dengan pelepasan fraksi antigenik dan reaksi inflamasi. Kondisi ini dapat menyebabkan kecacatan.<sup>6</sup> Kecacatan fisik tidak hanya berdampak pada kegiatan sehari-hari, namun juga menjadi beban ekonomi, psikis, dan sosial.<sup>7</sup> Patomekanisme RR dan RL2 melibatkan interleukin (IL)-6.<sup>8</sup> Interleukin-6 disintesis di lokasi infeksi oleh sel-sel inflamasi lalu menginduksi respon inflamasi akut.<sup>9</sup> Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan kadar IL-6 dalam serum pada kejadian reaksi lepra, tetapi ekspresi IL-6 pada jaringan kulit menunjukkan hasil yang bervariasi.<sup>10</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekspresi IL-6 awal pada jaringan kulit merupakan faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini. Tujuan khusus penelitian ini adalah menentukan nilai titik potong ekspresi IL-6 awal di jaringan kulit yang merupakan risiko terjadinya reaksi lepra dini. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu pertimbangan dalam menentukan IL-6 sebagai biomarker prediktor kejadian reaksi lepra dini.

## METODE DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan studi kasus kontrol pada pasien lepra yang berobat di Poliklinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan menggunakan data rekam medis. Kriteria inklusi terdiri atas pasien lepra yang pernah mengalami reaksi lepra dini dan pasien lepra tanpa kejadian reaksi yang berobat di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito pada bulan Januari 2012 – Agustus 2018, serta dilakukan biopsi kulit pada

saat penegakan diagnosis lepra. Subjek digolongkan memenuhi kriteria eksklusi apabila memiliki lepra tipe *indeterminate*, pasien yang sedang mengalami reaksi lepra saat penegakan diagnosis lepra, tidak menjalani pemeriksaan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito secara rutin hingga kejadian reaksi lepra muncul atau hingga 1 tahun paska MDT dimulai jika tidak timbul reaksi lepra, menggunakan terapi antiinflamasi dan immunosupresan pada saat penegakan diagnosis lepra yang meliputi obat anti inflamasi non steroid, kortikosteroid topikal maupun sistemik, mikofenolat mofetil, siklosporin A, metotreksat, siklofosfamid, dan golongan inhibitor *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$ , mengalami infeksi simultan sebelum reaksi lepra muncul yang meliputi hepatitis B, hepatitis C, infeksi orofaring, infeksi saluran kencing, infeksi pada paru-paru, sinusopati, serta wanita hamil dan menyusui.

Subjek digolongkan dalam kelompok kasus bila subjek pernah mengalami reaksi lepra dini, sedangkan subjek yang tidak mengalami reaksi lepra hingga 1 tahun pasca MDT dimulai dimasukkan dalam kelompok kontrol. Karakteristik subjek, tipe lepra, dan blok parafin yang berisi sampel biopsi kulit akan ditelusuri. Blok parafin dipotong ulang dan dicat menggunakan metode imunohistokimia dengan antibodi monoklonal IL-6. Hasil pengecatan diamati dengan mikroskop cahaya menggunakan perbesaran 400x dan difoto pada 10 lapang pandang, meliputi 4 foto dari regio papila dermis, 3 foto dari dermis tengah, dan 3 foto dari dermis profunda hingga subkutis. Persentase sel yang positif mengekspresikan IL-6 dihitung menggunakan program *ImageJ* oleh 2 observer, yaitu seorang dokter peserta pendidikan dokter spesialis dermatologi dan venereologi serta seorang dokter spesialis patologi anatomi. Hasil selanjutnya dihitung reratanya dari seluruh hasil persentase ekspresi IL-6 pada 10 lapang pandang. Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS versi 20.0. Penelitian telah disetujui dan memperoleh Surat Keterangan Kelaikan Etik dari Komite Etik Penelitian Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian terdiri atas 69 orang meliputi 34 orang (49,3%) dalam kelompok kasus dan 35 orang (50,7%) dalam kelompok kontrol. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

No	Variabel	Reaksi (n = 34)	Tidak Reaksi (n = 35)	Total (n = 69)	p
1	<b>Jenis kelamin</b>				0,676*
	Laki-laki	23 (67,6%)	22 (62,9%)	45 (65,2%)	
	Perempuan	11 (32,4%)	13 (37,1%)	24 (34,8%)	
2	<b>Usia (tahun)</b>				0,282**
	≤ 15	2 (5,9%)	4 (11,4%)	6 (8,7%)	
	16-40	16 (47,1%)	17 (48,6%)	33 (47,8%)	
	41-60	10 (29,4%)	12 (34,3%)	22 (31,9%)	
	> 60	6 (17,6%)	2 (5,7%)	8 (11,6%)	
	Rerata ± SD	40,1 ± 16,3	34,5 ± 16,3		
	Rentang usia	14 - 73	9 - 73		
3	<b>Tipe lepra menurut Ridley-Joppling</b>				0,024**
	TT	0 (0%)	8(22,9%)	8(11,6%)	
	BT	5(14,7%)	11(31,4%)	16(23,2%)	
	BB	5(14,7%)	4(11,4%)	9(13,1%)	
	BL	12(35,3%)	7(20%)	19(27,5%)	
	LL	12(35,3%)	5(14,3%)	17(24,6%)	
4	<b>Tipe lepra menurut WHO</b>				0,002***
	MB	33(97,1%)	18(51,4%)	51(73,9%)	
	PB	1(2,9%)	17(48,6%)	18 (26,1%)	

\*Uji *chi-square*, \*\* Uji Kruskal-Wallis, \*\*\* Uji Fisher's exact

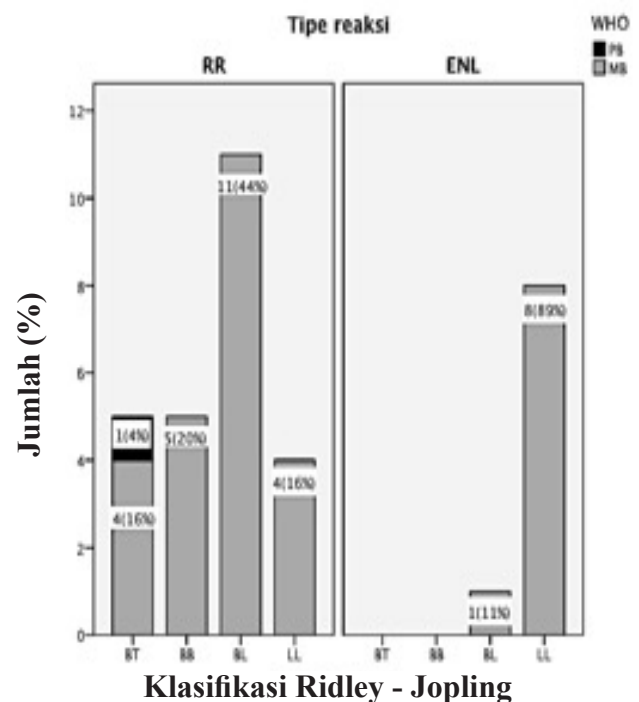
Singkatan: SD, standar deviasi; TT, *tuberculoid leprosy*; BT, *borderline tuberculoid*; BB, *borderline*; BL, *borderline lepromatous*; LL, *lepromatous leprosy*; WHO, *world health organization*; MB, *multibasilar*; PB, *pausibasilar*

Mayoritas subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki (65.2%). Usia subjek penelitian berkisar antara 9-73 tahun dan sebagian besar subjek penelitian berusia 16-40 tahun (47,8%). Sebaran jenis kelamin dan usia pada kedua kelompok menunjukkan sebaran yang homogen.

Mayoritas kelompok kasus terdiri atas lepra tipe *lepromatous leprosy* (LL) dan *borderline lepromatous* (BL) (35,3% dan 35,3%) sedangkan kelompok kontrol didominasi oleh lepra tipe *borderline tuberculoid* (BT) (31,4%) dan BL (20%). Analisis bivariat menunjukkan bahwa lepra tipe multibasilar (MB) lebih berisiko mengalami kejadian reaksi lepra dini dibandingkan lepra tipe pausibasilar (PB) (OR=15,0, 95%CI=1,79-125,6; p=0,002). Lepra tipe BL dan LL ditemukan lebih berisiko mengalami reaksi lepra dini dibandingkan lepra tipe *tuberculoid leprosy* (TT) dan BT.

### Distribusi Tipe Reaksi Lepra pada Kelompok Kasus

Pada kelompok kasus, tipe reaksi yang dominan ditemukan adalah RR sebanyak 25 orang (73,5%) sedangkan sisanya mengalami RL2 (26,5%). Distribusi tipe reaksi lepra pada kelompok kasus akan ditampilkan dalam gambar 1.



Gambar 1. Distribusi tipe reaksi lepra pada kelompok kasus



Mayoritas subjek penelitian yang mengalami RR adalah pasien dengan lepra tipe BL (44%). Satu subjek (4,0%) lepra tipe PB mengalami RR dan subjek tersebut termasuk dalam lepra tipe BT dalam klasifikasi Ridley-Jopling. Kelompok RL2 didominasi oleh subjek dengan lepra tipe LL (88,9%).

### Uji Kesesuaian Pembacaan Ekspresi IL-6 Antar Observer

Uji kesesuaian pembacaan ekspresi IL-6 antara 2 observer dianalisis menggunakan Bland-Altman dengan *one sample t-test*. Uji kesesuaian akan ditampilkan dalam tabel 2.

Rerata selisih antara 2 pemeriksa adalah -0,55 (95%CI = -0,37 – 0,49) dan nilai tersebut jauh lebih kecil daripada 5 serta tidak berbeda bermakna. Batas kepercayaan antar observer berada di antara -5 dan 5, menandakan bahwa penilaian dari kedua observer saling konsisten dan antar observer memiliki reliabilitas yang baik.

### Ekspresi IL-6 pada Berbagai Tipe Lepra

Pada penelitian ini seluruh sampel biopsi kulit subjek penelitian mengekspresikan IL-6. Hasil pengecatan antibodi monoklonal pada sampel biopsi kulit diperlihatkan pada gambar 2.

Ekspresi IL-6 positif ditemukan pada neutrofil, limfosit, histiosit epiteloid, sel Langhans, dan sel plasma, namun tidak seluruh sel radang tersebut mengekspresikan IL-6. Sebagian sel radang sebagian tersusun dalam bentuk granuloma dan sebagian tersebar pada dermis dan perivaskular.

### Ekspresi IL-6 pada berbagai tipe lepra menurut Ridley-Jopling dan WHO

Ekspresi IL-6 pada seluruh subjek penelitian berkisar antara 17,7%-81,5%. Ekspresi IL-6 pada berbagai tipe lepra disajikan dalam gambar 3.

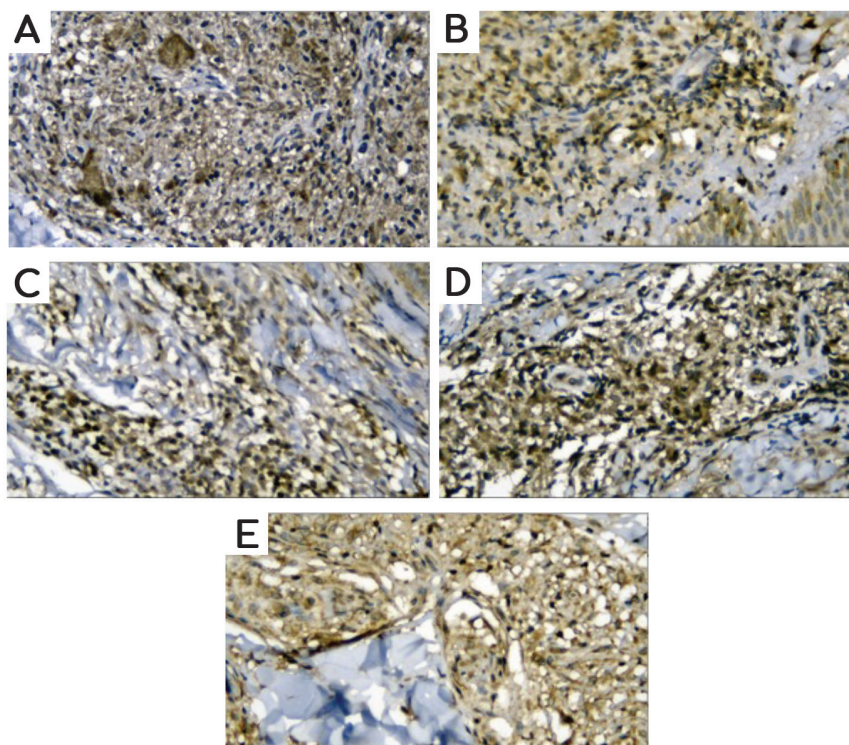
Ekspresi IL-6 tertinggi didapatkan pada lepra tipe LL, sebesar 41,8% ± 19,4 dan nilai terendah ditemukan

Tabel 2. Uji komparatif kesesuaian numerik

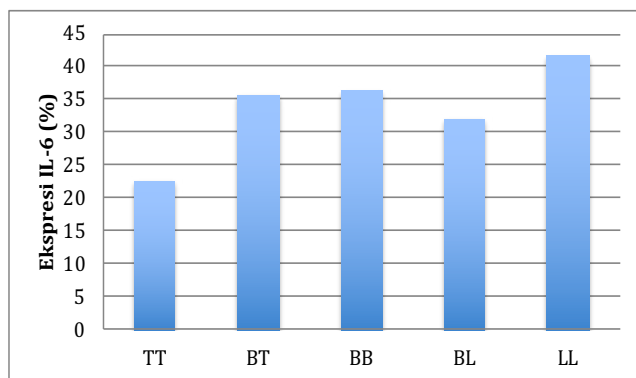
	Rerata	Standar Deviasi	Batas Kepercayaan	95% CI	p
Selisih antar observer	-0,55	1,13	-2,76 – 1,66	-0,37 – 0,49	0,795*

\* *One sample t-test*

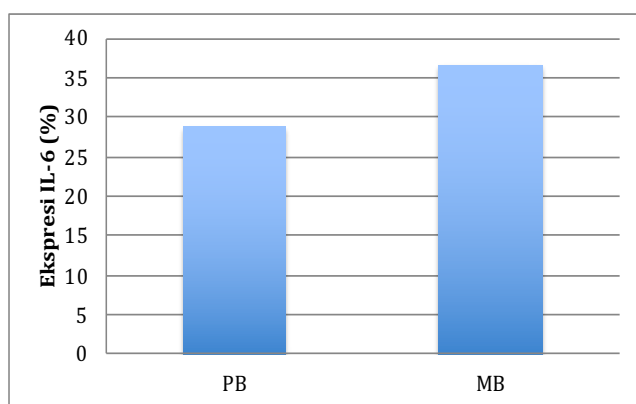
Singkatan: CI, *confidence interval*



Gambar 2. Ekspresi IL-6 pada sel-sel radang lepra tipe TT (A), BT (B), BB (C), BL (D), LL (E) (400x).



**Gambar 3.** Eksresi IL-6 pada berbagai tipe lepra menurut Ridley-Jopling



**Gambar 4.** Eksresi IL-6 pada lepra tipe pausibasilar dan multibasilar

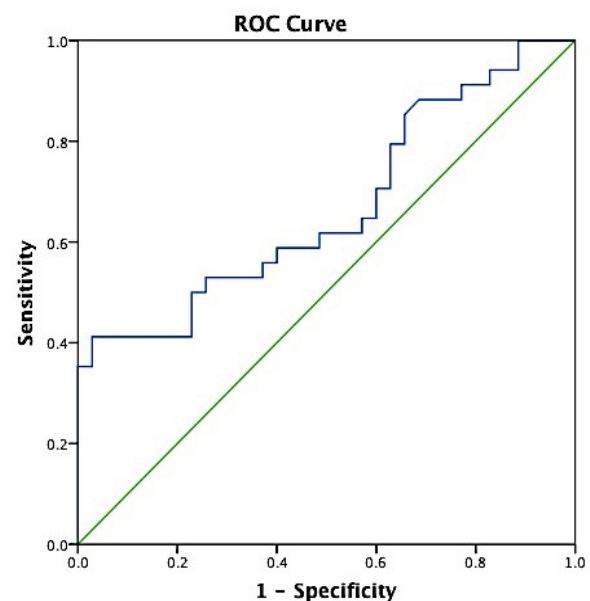
pada lepra tipe TT, sebesar 22,5% ± 9,9. Perbedaan nilai rerata tersebut bermakna secara statistik ( $p=0,026$ ).

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada nilai rerata ekspresi IL-6 antara lepra tipe MB dan PB. Ekspresi IL-6 ditemukan lebih tinggi pada lepra tipe MB, sebesar 36,5% ± 18,3, sedangkan pada lepra tipe PB ditemukan sebesar 28,9% ± 16,1.

### Penentuan Nilai Titik Potong Ekspresi Interleukin-6

Nilai titik potong IL-6 pada penelitian ini ditentukan dengan indeks Youden. Nilai tersebut dilihat dari kurva ROC yang ditampilkan pada gambar 5 dan tabel 3.

Indeks Youden terbesar adalah 0,383 dengan sensitifitas 0,41 dan spesifisitas 0,97. Nilai rerata IL-6 yang sesuai dengan indeks Youden tersebut adalah 40,2. Selanjutnya, nilai 40,2 ditetapkan sebagai titik potong rerata ekspresi IL-6. Berdasarkan luas area under the curve dari kurve ROC di atas, nilai titik potong yang ditetapkan memiliki probabilitas 66,8% dalam membedakan ekspresi IL-6 tinggi dengan rendah (95%CI= 0,539 – 0,797;  $p=0,016$ ).



**Gambar 5.** Kurva ROC nilai ekspresi IL-6

**Tabel 3.** Area under the curve dari kurva ROC nilai ekspresi IL-6

Area under the curve	95%CI	p
0,668	0,539 – 0,797	0,016

Singkatan: CI, confidence interval

### Analisis bivariat antara ekspresi IL-6 dengan kejadian reaksi lepra tipe dini

Subjek penelitian dengan ekspresi IL-6  $\geq 40,21\%$  lebih banyak ditemukan di kelompok kasus sebanyak 14 orang (41,2%). Analisis bivariat antara ekspresi IL-6 dengan kejadian reaksi lepra tipe dini disajikan dalam tabel 4.

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa nilai ekspresi IL-6 awal yang tinggi pada jaringan meningkatkan risiko kejadian reaksi lepra dini sebesar 18,2 kali (OR = 18,2, 95%CI = 2,21-150,25,  $p=0,001$ ).

### Analisis Multivariat

Variabel ekspresi IL-6, tipe lepra menurut WHO, dan tipe lepra menurut Ridley-Jopling memiliki nilai  $p<0,25$  sehingga dilakukan analisis multivariat untuk menentukan hubungan antara ketiga variabel tersebut dengan kejadian reaksi lepra dini. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada tabel 5.

Analisis multivariat dengan analisis regresi logistik

**Tabel 4.** Analisis bivariat antara ekspresi IL-6 dengan kejadian reaksi lepra dini

Variabel	Reaksi		Tidak reaksi		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
<b>Ekspresi IL-6</b>						
≥ 40,21%	14	41,2	2	5,7	0,001	18,2 (2,21 – 150,25)
< 40,21%	20	58,8	33	94,3		

Singkatan: IL, interleukin; OR, *odds ratio*; CI, *confidence interval*

**Tabel 5.** Analisis multivariat antara ekspresi IL-6, tipe lepra, dan kejadian reaksi lepra dini.

No	Variabel	OR	95% CI	p
1	<b>Ekspresi IL-6</b>			
	<40,21%		Ref.	
	≥40,21%	22,2	1,95-251,18	0,012
2	<b>Tipe WHO</b>			
	PB		Ref.	
	MB	20,91	1,60-272,45	0,02
3	<b>Tipe Ridley-Jopling</b>			
	BT		Ref.	
	BB	1,3	0,14-12,26	0,807
	BL	1,7	0,25-11,95	0,585
	LL	1,5	0,19-11,19	0,723

Singkatan: IL, interleukin; OR, *odds ratio*; CI, *confidence interval*; SD, standar deviasi; BT, *borderline tuberculoid*; BB, *borderline*; BL, *borderline lepromatous*; LL, *lepromatous leprosy*; WHO, *world health organization*; MB, multibasilar; PB, pausibasilar, Ref: Referensi

menunjukkan bahwa IL-6 dan tipe lepra menurut WHO merupakan faktor yang berpengaruh bermakna pada kejadian reaksi lepra dini.

## PEMBAHASAN

Mayoritas subjek penelitian ini adalah laki-laki sebesar 65,2% dan sisanya adalah perempuan. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa lepra lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 2:1. Hal ini mungkin disebabkan karena perempuan kurang memiliki akses ke pelayanan kesehatan dan lebih banyak penderita perempuan yang terisolasi dan ditolak oleh masyarakat daripada laki-laki.<sup>11,12</sup>

Penelitian ini diikuti oleh subjek dengan rentang usia luas, antara 9-73 tahun, namun 48,5% subjek penelitian ini berusia 16-40 tahun. Karakteristik usia ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2018) yang didominasi usia penderita lepra pada rentang usia 15-40 tahun.<sup>11,12</sup> Tingginya insidensi lepra pada usia produktif tampaknya disebabkan karena masa inkubasinya yang lama.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini, seluruh sampel biopsi mengekspresikan IL-6. Ekspresi IL-6 pada sampel biopsi

penelitian ini ditemukan pada sel-sel inflamasi seperti neutrofil polimorfonuklear, histiosit, sel plasma, dan limfosit, baik yang tersusun dalam bentuk granuloma maupun tersebar pada dermis dan di sekitar pembuluh darah. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 disintesis di lesi lokal pada tahap awal inflamasi akibat adanya lipopolisakarida pada dinding luar bakteri.<sup>14</sup>

Penelitian ini menilai hubungan antara ekspresi IL-6 *baseline* saat penegakan diagnosis lepra dengan kejadian reaksi lepra dini. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah subjek penelitian dengan ekspresi IL-6 ≥ 40,2% lebih tinggi secara signifikan ditemukan pada kelompok reaksi lepra dini dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p = 0,001$ ; OR = 18,2; 95%CI = 2,21-150,25). Analisis multivariat juga menunjukkan ekspresi IL-6 yang tinggi merupakan faktor independen yang berpengaruh terhadap kejadian reaksi lepra dini. Subjek dengan ekspresi IL-6 ≥ 40,2% pada saat penegakan diagnosis berisiko 22,2 kali mengalami reaksi lepra dini dibandingkan dengan subjek yang memiliki ekspresi IL-6 rendah ( $p = 0,012$ ; OR = 22,2; 95% CI = 1,95 – 25,18).

Interleukin-6 mungkin meningkatkan risiko kejadian reaksi lepra dengan mengganggu keseimbangan antara sel T reg dan sel Th17. Interleukin-6 bermigrasi ke sumsum



tulang melalui aliran darah dan memicu diferensiasi sel T CD4<sup>+</sup> naif menjadi sel Th17 dan menekan diferensiasi sel T CD4<sup>+</sup> naif menjadi sel T reg.<sup>15</sup> Peningkatan sel Th17 akan diikuti dengan peningkatan sintesis IL-17. Inteleukin-17A memicu sel-sel inflamasi pada pembuluh darah perifer untuk mengekspresikan reseptor kemokin CCR6 dan CCR9, lalu meningkatkan kemampuan *skin-homing*.<sup>16</sup> Interleukin-17 juga mengganggu kontrol sel B dan mempermudah pembentukan antibodi. Sel T IL-17<sup>+</sup> mampu mensekresi TNF, salah satu protein yang dikenal berperan dalam patogenesis reaksi lepra berat.<sup>17</sup> Peningkatan IL-6 tampaknya mempermudah pengerahan sel-sel inflamasi dan pembentukan kompleks imun secara tidak langsung yang berkontribusi pada patomekanisme reaksi lepra.

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang mencari hubungan antara ekspresi IL-6 pada jaringan kulit lesi penderita lepra dengan kejadian reaksi lepra dini. Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan. Sel inflamasi yang positif mengekspresikan IL-6 pada penelitian ini dipilih berdasarkan adanya pulasan warna cokelat dan morfologi sel. Penelitian sebaiknya

dilengkapi dengan pengecatan ganda menggunakan penanda spesifik untuk membedakan sel-sel inflamasi dari sel lain yang juga mengekspresikan IL-6 seperti keratinosit, fibroblas, dan endotel sehingga objektivitas penilaian dapat meningkat. Kelemahan lain pada penelitian ini adalah tidak dilakukan penilaian ekspresi IL-6 pada biopsi kulit secara serial sehingga tidak dapat dinilai ada tidaknya perubahan ekspresi IL-6 pada jaringan akibat reaksi lepra. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan *matching* antara subjek dalam kelompok kasus dengan kontrol sehingga dapat terjadi *selection bias* pada pemilihan sampel.

## KESIMPULAN

Ekspresi IL-6 awal yang tinggi ( $\geq 40,21\%$ ) pada saat penegakan diagnosis lepra merupakan faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini. Pemeriksaan ekspresi IL-6 awal pada biopsi kulit saat penegakan diagnosis lepra penting dilakukan untuk menilai risiko kejadian reaksi lepra dini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Raj S, Geetika KC, Gyawali P, Singh M, Sijapati MJ. Leprosy – Eliminated and forgotten: A case report. *J Med Case Rep*. 2019;13:1-6.
- Mayboroda OA, Van Hooij A, Derks R, Eeden SJF, Van Den Dijkman K, Khadge S, dkk. Exploratory urinary metabolomics of type 1 leprosy reactions. *IJID*. 2016;45:46–52.
- Suchonwanit P, Triamchaisri S, Wittayakornrerk S, Rattanakaemakorn P. Leprosy reaction in Thai population: A 20-year retrospective study. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:1-6
- Pratamasari M, Listiawan M. Studi retrospektif: Reaksi kusta tipe 1. *BIKKK*. 2015; 27:137–43.
- Wankhade VH, Debnath P, Singh RP, Sawatkar G, Chat DM. A retrospective study of the severe and uncommon variants of erythema nodosum leprosum at a tertiary health center in central India. *IJMYCO*. 2019;8:29-34
- Geluk, A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. *Seminars in Immunology*. 2018;39:111-118
- Dinas Kesehatan DIY. *Profil kesehatan provinsi DI Yogyakarta tahun 2017*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. 2017
- Sales-Marques C, Cardoso CC, Alvarado-Amez LE, Illaramendi X, Sales AM, Hacker MA *et al*. Genetic polymorphisms of the IL6 and NOD2 genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-16
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:1-16.
- Vieira AP, Trindade MÂB, Pagliari C, Avancini J, Sakai-Valente NY, da Silva Duarte AJ, BenardG. Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. *American J Trop Med Hyg*. 2016; 94(4):721-7.
- Price VG. Factors preventing early case detection for women affected by leprosy: A review of the literature. *Global Health Action*. 2017;10:1-6.
- Liu YY, Yu MW, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000-2015. *Int J Dermatol*. 2018;57:1492-1499
- Tiwari A, Suryawanshi P, Raikwar A, Arif M, Richardus JH. Household expenditure on leprosy outpatient services in the Indian health system: A comparative study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(1):1-13.
- Cortela DCB, De Souza Junior AL, Virmond MCL, Ignotti E. Inflammatory mediators of leprosy reactional episodes and dental infections: A systematic review. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:1-15.
- Ma F, Li S, Gao X, Zhou J, Zhu X, Wang D, *et al*. Interleukin-6-mediated CCR9<sup>+</sup> interleukin-17-producing regulatory T cells polarization increases the severity of necrotizing enterocolitis. *EBioMedicine*. 2019;44:71-85.
- Wang T, Sun X, Zhao J, Zhang J, Zhu H, Li C, *et al*. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward TH17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1293-1301.
- Hungria EM, Sekula SB, De Oliveira RM, Aderaldo LC, Pontes AA, Cruz R, *et al*. Leprosy reactions: The predictive value of *Mycobacterium leprae*-specific serology evaluated in a Brazilian cohort of leprosy patients (U-MDT/CT-BR). *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-17.