

# Hubungan Kadar Interferon-Gamma Serum dengan Derajat Kepositifan Sputum Basil Tahan Asam pada Tuberkulosis Paru Kasus Baru

## *Relationship between Serum Interferon Gamma Level with Sputum Positivity of Acid-Fast Bacillus in New Case Pulmonary Tuberculosis*

Andi Khomeini Takdir<sup>1</sup>, Erwin Arief<sup>1</sup>, Nur Ahmad Tabri<sup>1</sup>, Arifin Seweng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

### Korespondensi:

Andi Khomeini Takdir, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10, Tamalanrea Indah, Makassar 90245. Email: dokterkoko@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) merupakan sitokin penting dalam upaya mengeliminasi *M. tuberculosis*. Kadar IFN- $\gamma$  pada pasien tuberkulosis (TB) ditemukan meningkat dan akan mengalami penurunan setelah menjalani terapi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar IFN- $\gamma$  serum dan derajat kepositifan sputum basil tahan asam (BTA).

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode rancangan potong lintang (*cross sectional study*). Penelitian dilakukan di RS. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Labuang Baji Makassar mulai Juni 2013 sampai Maret 2014. Sampel dipilih dengan metode *convenience accidental sampling*. Sampel yang dianalisis berupa plasma penderita TB paru dan orang sehat di masyarakat yang diukur dengan teknik analisis *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data yang diperoleh dianalisis dengan uji Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis menggunakan SPSS for windows versi 17.0.

**Hasil.** Jumlah sampel yang diteliti sebanyak 88 subjek dengan 50 subjek TB paru dan 38 subjek kontrol. Berdasarkan pemeriksaan sputum BTA, ditemukan 4 (8%) subjek dengan BTA negatif, 7 (14%) subjek dengan 1 sampel BTA positif, 17 (34%) subjek dengan 2 sampel BTA positif, dan 22 (44%) subjek dengan 3 sampel BTA positif. Didapatkan kecenderungan peningkatan kadar IFN- $\gamma$  seiring meningkatnya derajat kepositifan sputum BTA. Terdapat perbedaan bermakna kadar serum IFN- $\gamma$  dengan derajat kepositifan sputum BTA pada pasien TB paru kasus baru.

**Simpulan.** Kadar IFN- $\gamma$  serum cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya derajat kepositifan sputum BTA.

**Kata Kunci:** *Interferon gamma, Tuberkulosis paru*

### ABSTRACT

**Introduction.** Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) is an important cytokine to eliminate *M. tuberculosis*. Level of IFN- $\gamma$  in tuberculosis (TB) patients increase in the beginning of disease and will decrease after therapy. This study aims to know the association between IFN- $\gamma$  serum level and acid-fast bacilli (AFB) sputum positivity.

**Methods.** A cross sectional study was conducted among TB patients in Wahidin Sudirohusodo and Labuang Baji hospital, Makassar from June 2013 until March 2014. Sample consisted of plasma from TB patients and healthy subjects which were measured with ELISA technique. Data analysis was performed using Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test with SPSS for Windows version 17.0.

**Results.** Total study samples was 88, which was consisted of 4 subject with negative AFB, 7 subjects with positive 1 AFB, 17 subjects with positive 2 AFB, and 22 subjects with positive 3 AFB. Level of IFN- $\gamma$  serum tended to increase with AFB sputum positivity. There was a statistically significant association between level of IFN- $\gamma$  serum and AFB sputum positivity ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Level of IFN- $\gamma$  serum tends to increase with AFB sputum positivity.

**Keywords:** *Interferon gamma, Pulmonary tuberculosis*

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang prevalensinya terus meningkat. Diagnosis TB ditegakkan jika memenuhi kriteria berdasarkan gejala klinis yang disertai hasil pemeriksaan bakteriologis sputum basil tahan asam (BTA) atau pemeriksaan radiologis.<sup>1</sup> Pada saat ini para ahli mulai memikirkan adanya gangguan sistem imun pada penderita TB.<sup>2</sup>

Sel *T helper-1* (Th-1) berperan pada sistem pertahanan tubuh terutama dalam menghadapi infeksi bakteri intraseluler. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang merupakan sitokin dari sel Th-1 penting dalam upaya mengeliminasi *M. tuberculosis*. Interferon gamma ini berperan dalam membentuk granuloma pasca infeksi *M. tuberculosis*.<sup>2</sup> Namun demikian, IFN- $\gamma$  tidak hanya diproduksi untuk mengeliminasi *M. tuberculosis*, tapi juga sebagai respon terhadap bakteri intraseluler lainnya, komponen bakteri, adanya Interleukin-12 (IL-12), kombinasi IL-12 dan interleukin-18 (IL-18), atau IFN- $\gamma$ .<sup>3</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan tahun 2002 oleh Ribeiro-Rodrigues, dkk.<sup>4</sup> menunjukkan bahwa kadar IFN- $\gamma$  meningkat pada sputum dan serum pasien TB di awal diagnosis dan pengobatan. Namun, konsentrasinya perlahan menurun setelah menjalani terapi anti-TB. Peresi, dkk.<sup>2</sup> menemukan bahwa IFN- $\gamma$  pasien lebih tinggi dibandingkan kontrol sebelum terapi berlangsung dan secara perlahan berkurang setelah mendapatkan terapi. Peneliti lain juga menemukan kadar IFN- $\gamma$  serum sebelum terapi yang lebih tinggi pada penderita TB aktif. Studi lainnya menemukan bahwa kadar IFN- $\gamma$  serum didapatkan lebih rendah pada pasien-pasien dengan *immunocompromised* dan lebih rentan TB. Pada studi tersebut ditemukan bahwa IFN- $\gamma$  meningkat signifikan dalam cairan pleura pasien TB pleural yang baru dan belum mendapatkan pengobatan.<sup>5</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan kadar IFN- $\gamma$  serum dengan kepositifan sputum BTA.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode rancangan potong lintang (*cross sectional study*) pada pasien TB paru kasus baru. Penelitian dilakukan di RS. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Labuang Baji Makassar mulai Juni 2013 sampai Maret 2014. Subjek dipilih dengan metode *convenience sampling*, yaitu penderita yang datang berobat dengan periode tertentu dan memenuhi kriteria tertentu diminta untuk menjadi subjek penelitian. Kriteria inklusi yaitu pasien penderita TB baru sputum mikroskopis BTA (+) atau BTA (-) dengan foto toraks yang mendukung diagnosis TB dan belum pernah

mendapat terapi TB. Sementara itu, kriteria eksklusi yaitu pasien TB dengan *multi drug resistance* (MDR)-TB, pasien diabetes melitus, pasien dengan hepatitis viral, HIV, dan menggunakan obat imunosupresan. Subjek kontrol adalah orang sehat yang tidak memiliki gejala TB, yaitu mahasiswa kedokteran Universitas Hasanuddin.

Diambil plasma penderita TB paru dan orang sehat yang diukur dengan teknik analisis *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Selanjutnya, data yang diperoleh dianalisis dengan metode uji Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis menggunakan SPSS for Windows versi 17.0.

## HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan sebanyak 50 pasien TB paru sebagai subjek penelitian dengan rerata umur yaitu 37 (Simpang Baku [SB] 16) tahun, serta 38 subjek sehat. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1. Sementara itu, hasil analisis hubungan kadar interferon-gamma serum dengan derajat kepositifan sputum basil tahan asam ditampilkan pada Tabel 2 dan Gambar 1.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

| Variabel                                      | TB          | Kontrol    |
|---|-------------|------------|
| Jenis kelamin laki-laki, n (%)                | 32 (64)     | 15 (39,5)  |
| Umur $\geq 37$ tahun, n (%)                   | 29 (58)     | 11 (28,9)  |
| Kadar IFN- $\gamma$ (pg/mL), median (rentang) | 82 (57-292) | 65 (57-89) |
| Status BTA, n (%)                             |             |            |
| Negatif                                       | 4 (8)       | -          |
| Positif 1                                     | 7 (14)      | -          |
| Positif 2                                     | 17 (34)     | -          |
| Positif 3                                     | 22 (44)     | -          |

**Tabel 2.** Hasil analisis hubungan kadar IFN- $\gamma$  serum dengan derajat kepositifan sputum BTA

| Kelompok      | Kadar Interferon Gamma (pg/mL), median (rentang) | Nilai p |
|---------------|--|---------|
| BTA positif 3 | 97 (64-292)                                      | <0,001* |
| BTA positif 2 | 77 (62-110)                                      |         |
| BTA positif 1 | 78 (57-126)                                      |         |
| BTA negatif   | 87,5 (70-99)                                     |         |
| Kontrol       | 65 (57-89)                                       |         |

\*Uji Kruskal-Wallis

## DISKUSI

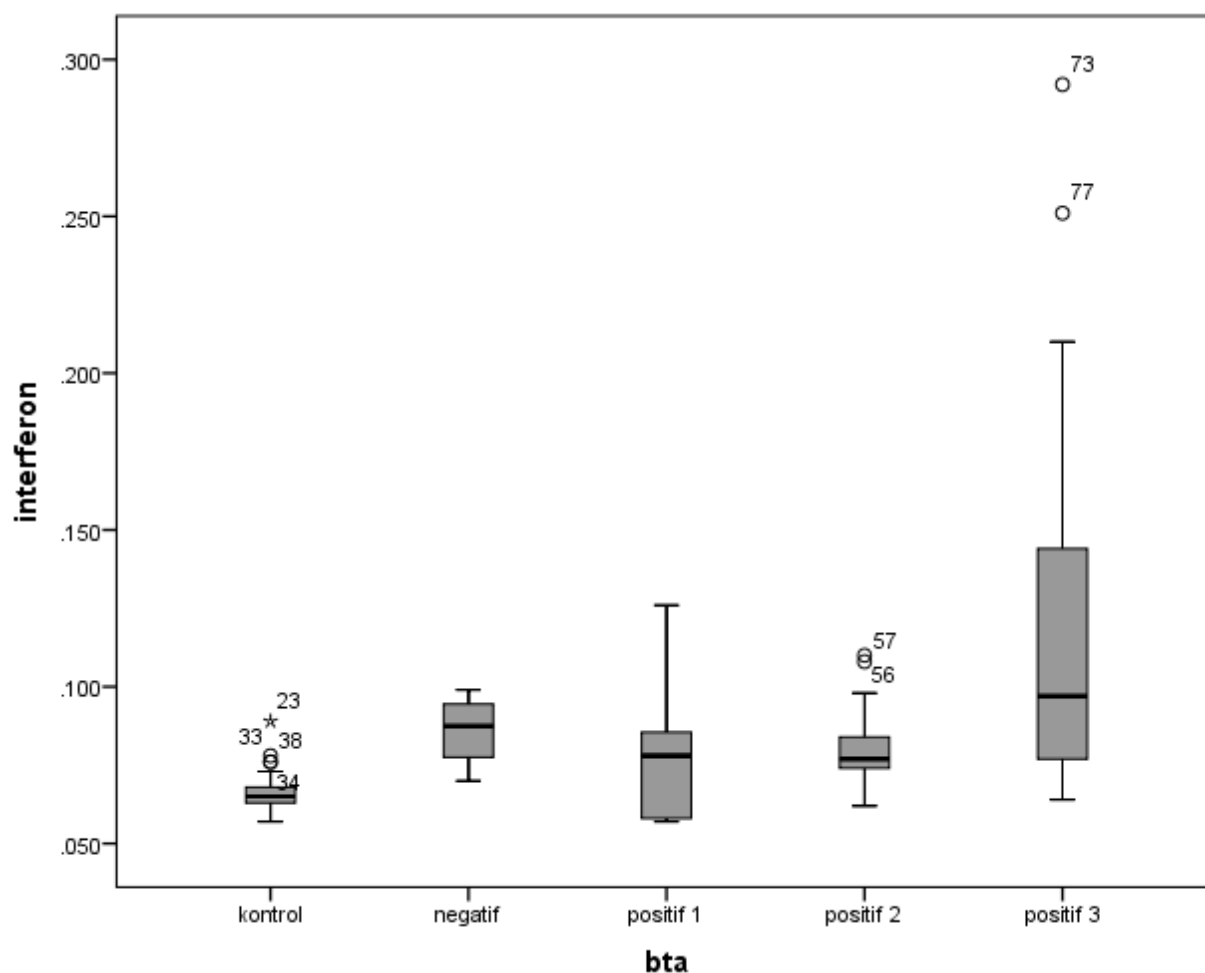
Diagnosis TB paru ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan foto toraks. Berdasarkan diagnosis tersebut, didapatkan empat subjek dengan BTA negatif, tujuh subjek dengan satu sampel BTA positif, 17 subjek dengan dua sampel BTA positif, dan 22 subjek dengan tiga sampel BTA positif (Tabel 1).

**Tabel 3. Perbedaan kadar IFN- $\gamma$  serum antarkelompok**

|           | Kelompok BTA | Nilai p* |
|-----------|--------------|----------|
| Negatif   | Positif 1    | 0,412    |
|           | Positif 2    | 0,462    |
|           | Positif 3    | 0,429    |
|           | kontrol      | 0,001    |
| Positif 1 | Positif 2    | 0,534    |
|           | Positif 3    | 0,048    |
|           | kontrol      | 0,549    |
| Positif 2 | Positif 3    | 0,024    |
|           | Kontrol      | <0,001   |
| Positif 3 | Kontrol      | <0,001   |

\*Uji Mann-Whitney

Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar IFN- $\gamma$  serum subjek dengan TB paru secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kadar IFN- $\gamma$  subjek kontrol (nilai  $p < 0,001$ ). Namun demikian, tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IFN- $\gamma$  pada subjek BTA negatif dengan BTA positif 1 dan 2 (Gambar 1). Sementara itu, penelitian ini mendapati perbedaan yang signifikan antara kadar IFN- $\gamma$  pada subjek dengan sputum BTA negatif dan BTA positif 3. Kadar serum IFN- $\gamma$  pada subjek dengan BTA negatif juga didapatkan berbeda signifikan secara statistik dibandingkan dengan subjek kontrol ( $p = 0,003$ ) (Gambar 1). Hasil tersebut mirip dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Ribeiro-Rodrigues, dkk.<sup>4</sup> yang menyatakan bahwa kadar IFN- $\gamma$  ditemukan lebih tinggi pada subjek tuberkulosis yang baru


**Gambar 1. Blox plot kadar IFN- $\gamma$  serum dengan derajat kepositifan sputum BTA**

pertama kali didiagnosis dibandingkan subjek kontrol yang tidak menderita sakit.

Ribeiro-Rodrigues, dkk.<sup>4</sup> melakukan penelitian pada pasien TB paru kasus baru selama bulan Juni hingga Desember tahun 2000 di Brazil yang meneliti 15 pasien dan membandingkannya dengan 7 subjek kontrol sehat. Kadar interferon diperiksa dari sputum dan serum subjek tuberkulosis dan subjek kontrol menggunakan kit ELISA. Hasil yang mereka dapatkan adalah subjek kontrol memiliki kadar interferon serum yang rendah, sementara subjek tuberkulosis memiliki kadar interferon gamma serum dengan angka yang lebih tinggi.

Kadar IFN- $\gamma$  yang diperoleh pada serum pasien TB lebih tinggi dibandingkan subjek kontrol. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar IFN- $\gamma$  subjek kontrol cukup rendah jika dibandingkan dengan subjek dengan BTA positif 3. Sementara median kadar IFN- $\gamma$  subjek dengan BTA positif 1 dan BTA positif 2 tidak terlihat perbedaan yang cukup bermakna dengan subjek kontrol yang sehat.

Pada penelitian ini, didapatkan kecenderungan peningkatan kadar IFN- $\gamma$  seiring meningkatnya derajat kepositifan sputum BTA. Namun demikian, gambaran peningkatan tersebut tidak ditemukan pada subjek dengan kepositifan sputum yang rendah. Hal ini dapat disebabkan oleh keterbatasan jumlah subjek penelitian.

Sebuah penelitian terhadap hewan coba yang dilakukan oleh Cooper, dkk.<sup>6</sup> memberikan informasi yang berbeda dengan penelitian ini. Cooper, dkk.<sup>6</sup> melaporkan bahwa hewan coba yang mengalami modifikasi gen IFN- $\gamma$  sehingga produksi IFN- $\gamma$  terganggu akan lebih banyak terinfeksi kuman *M. tuberculosis* dan menghasilkan nekrosis jaringan paru yang lebih luas.

Sementara itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Hussain, dkk.<sup>7</sup> mendapati hasil yang sama dengan penelitian ini, meskipun tidak mengaitkan secara langsung antara kadar IFN- $\gamma$  serum dengan kepositifan sputum BTA. Hussain, dkk.<sup>7</sup> meneliti mengenai kadar IFN- $\gamma$  dalam darah pasien TB paru kasus baru yang didiagnosis berdasarkan sputum BTA (27 orang), pasien TB paru dengan diagnosis klinis dan radiologis (27 orang), serta kontrol sehat (37 orang).<sup>7</sup> Penelitian tersebut menemukan bahwa pada pasien TB dengan diagnosis melalui sputum, melalui gejala klinis dan penunjang radiologis masing-masing memiliki rerata kadar IFN- $\gamma$  sebesar 59,68 (SB 28,78) pg/mL dan 36,85 (SB 24,76) pg/mL. Sementara itu, subjek kontrol yang sehat memiliki kadar interferon gamma serum lebih rendah dibandingkan pasien TB.

Penelitian oleh Etokebe, dkk.<sup>8</sup> yang menilai pengaruh polimorfisme gen T874A mendapatkan bahwa genotipe T/T+874 cenderung untuk mengalami

infeksi yang lebih ringan dibandingkan genotipe lainnya. Peneliti memperkirakan bahwa hal tersebut berkaitan dengan subjek dengan genotipe T/T+874 yang mampu memproduksi lebih banyak IFN- $\gamma$ . Kondisi tersebut dinilai dapat memberikan efek proteksi yang lebih baik terhadap infeksi *M. tuberculosis*.<sup>8</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya yaitu jumlah subjek tidak terdistribusi merata, yaitu didominasi oleh subjek dengan BTA positif 3. Selain itu, pada penelitian ini, pada kelompok dengan BTA negatif tidak dilanjutkan dengan standar baku diagnosis, yaitu kultur *M. tuberculosis* dan GeneXpert MTB/RIF. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar IFN- $\gamma$  serum cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya derajat kepositifan sputum BTA. Selain itu, didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar IFN- $\gamma$  serum dengan derajat kepositifan sputum BTA.

## DAFTAR PUSTAKA

1. TB CARE I. International standards for tuberculosis care 3<sup>rd</sup> edition. The Hague: TB Care I; 2014.
2. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):942-9.
3. Rothfuchs AG, Gigliotti D, Palmblad K, Andersson U, Wigzell H, Rottenberg ME. IFN- $\alpha$  beta-dependent, IFN- $\gamma$  secretion by bone marrow-derived macrophages controls an intracellular bacterial infection. *J Immunol*. 2001;167(11):6453-61.
4. Ribeiro-Rodrigues R, Resende Co T, Johnson JL, Ribeiro F, Palaci M, Sa RT, et al. Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(4):818-23.
5. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon- $\gamma$  in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(12):2635-9.
6. Cooper BAM, Dalton DK, Stewart T a, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon  $\gamma$  gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993;178(6):2243-7.
7. Hussain S, Afzal N, Javaid K, Ullah MI, Ahmad T, Saleem-Uz-Zaman. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients. *Iran J Immunol*. 2010;7(4):240-6.
8. Etokebe GE, Bulat-Kardum L, Johansen MS, Knezevic J, Balen S, Matakovic-Mileusnic N, et al. Interferon- $\gamma$  gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2006;63(2):136-41.