

# Gambaran Reaksi Seluler Spesifik Pasca Vaksinasi BCG pada Anak 0-5 tahun

Liliana Kurniawan\*, Robert Widjaja\*, Indah Yuning Prapti\*, Basundari Sri Utami\*, Sri Mulyati\*\* dan Roswita\*

\* Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

\*\* Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman.

Departemen Kesehatan R.L, Jakarta

## PENDAHULUAN

Hasil penelitian efektivitas BCG di India menunjukkan bahwa vaksinasi BCG kurang memberi daya lindung,<sup>1</sup> dan juga tidak menjelaskan tentang efektivitas pada anak-anak.<sup>2</sup> Putrali dkk.<sup>3</sup> menunjukkan bahwa daya lindung BCG pada balita adalah 66% untuk tuberkulosis berat : tuberkulosis tulang, milier dan meningitis, tetapi tidak memberikan daya lindung bermakna pada tuberkulosis paru.

Reaksi tuberkulin adalah suatu reaksi hipersensitivitas terhadap *M tuberculosis*, yang dihubungkan dengan daya lindung seseorang terhadap tuberkulosis dan sering dipakai untuk menilai hasil vaksinasi BCG. Penelitian di Madras, India menunjukkan penurunan reaksi tuberkulin 4 tahun pascavaksinasi BCG.<sup>1</sup> Pada marmot dapat ditunjukkan bahwa meskipun reaksi tuberkulin melemah, tetapi daya lindung dapat dipertahankan.<sup>4</sup>

Dalam usaha pencegahan tuberkulosis, vaksinasi BCG dalam Program Pengembangan Imunisasi dilaksanakan dengan menggunakan vaksin produk Biofarma (*Paris strain*) pada anak usia 3 — 14 bulan. Vaksinasi BCG dengan cara ini berlangsung pada tahun 1979 — 1987. Dalam rangka evaluasi efektivitas vaksinasi BCG sesuai dengan anjuran WHO,<sup>5</sup> dilakukan pemeriksaan reaksi tuberkulin dan tes transformasi limfosit terhadap PPD pada anak-anak yang telah divaksinasi BCG.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Anak-anak yang telah divaksinasi BCG yang melalui anamnesis dan secara klinis tidak dicurigai menderita tuberkulosis, dari lingkungan Puskesmas Kecamatan Senen dan Matraman, Poli Bagian Kesehatan Anak RS Gatot Subroto, RS Dr. Minto-hardjo dan RS St. Carolus oleh vaksinator keliling maupun di poliklinik, diperiksa antara bulan Agustus 1983 dan April 1984. Vaksin BCG yang diberikan adalah sejumlah 0,0250 mg/ml. Kepastian bahwa anak telah divaksinasi, dilihat dari kartu vaksinasi dan/atau parut vaksinasi BCG.

Menurut masa pasca vaksinasi BCG, 826 anak tersebut terdiri atas 5 kelompok, yaitu :

1. Kelompok I : 0—1 tahun pasca vaksinasi BCG, 190 anak
2. Kelompok II : 1—2 tahun pasca vaksinasi BCG, 228 anak
3. Kelompok III : 2—3 tahun pasca vaksinasi BCG, 154 anak
4. Kelompok IV : 3—4 tahun pasca vaksinasi BCG, 133 anak
5. Kelompok V : 4—5 tahun pasca vaksinasi BCG, 121 anak.

Pada setiap anak dilakukan tes tuberkulin menggunakan PPD yang berasal dari *Statens Serum Institute, Copenhagen* (RT—23 : 2 TU, yang disuntikkan intrakutan sebanyak 0,1 ml pada 1/3 lengan bawah sebelah kiri di bagian volar.

Hasil tes tuberkulin dibaca setelah 72 jam dengan mengukur besar indurasi.

Seratus duapuluh tujuh dari 826 anak tersebut, masing-masing 16, 21, 32, 24 dan 34 anak dari kelompok I, II, III, IV dan V diambil darah vena sebanyak 3 ml untuk tes transformasi limfosit terhadap PHA (*Phytohaemagglutinin*) dan PPD (*Purified Protein Derivative*).

Pada tes transformasi limfosit  $10^5$  sel limfosit dibiakkan bersama 10 ul/ml PPD dalam 200 ul RPMI yang mengandung AB serum. Selama 2 hari pada stimulasi dengan PHA dan 6 hari pada stimulasi dengan PPD, biakan disimpan dalam inkubator 37° yang mengandung 5%CO<sub>2</sub>. Dua puluh µl (1 µCi)H—thymidine ditambahkan pada biakan dan disimpan kembali dalam inkubator selama 18 jam. Sel limfosit dari biakan tersebut dikumpulkan pada Tricarb filter, dengan menggunakan *cell harvester*. Tricarb filter tersebut dimasukkan botol yang berisi 2 ml toluene yang mengandung 0,5% BBOT untuk dihitung pancaran radioaktifnya dengan *beta scintillation counter*.

Hasil tes ini dinyatakan dengan Indeks Stimulasi (IS) yaitu hasil bagi hitungan per menit bacaan pada biakan yang dirangsang terhadap biakan tanpa rangsangan.

## HASIL

Dari 826 anak yang diteliti 25,9% menunjukkan reaksi tuberkulin > 5 mm, 12,2% bereaksi > 10 mm dan 6,3% bereaksi > 15 mm. Rata-rata indurasi adalah 4,24 mm, 3,32 mm,

3,82 mm, 4,35 mm dan 4,87 mm secara berurutan untuk kelompok 0-1, 1-2, 2-3, 3-4 dan 4-5 tahun pasca vaksinasi. Rata-rata indurasi antar kelompok ternyata tidak menunjukkan perbedaan yang berarti.

Pada **tabel 1** terlihat bahwa 25,9% dari 826 anak yang diteliti menunjukkan reaksi tuberkulin > 5 mm dengan rata-rata indurasi 11,6 mm. Tidak terlihat adanya perbedaan persentase jumlah anak yang menunjukkan reaksi tuberkulin > 5 mm antar kelompok, baik pada seluruh sampel penelitian maupun pada sampel yang juga diperiksa untuk tes transformasi limfosit ( $X^2 < 0,15$ ). Juga tidak terlihat adanya perbedaan pada besar indurasi antara kelompok-kelompok tersebut.

Tabel 1. Persentase dan anak-anak dengan indurasi > 5mm pada -1, 1-2, 2-3, 3-4 dan 4-5 tahun pasca vaksinasi BCG, dan rata-rata ukuran indurasi (mm), Jakarta, 1984.

Pasca Vaksinasi (tahun)	Seluruh sampel			+ Tes transformasi limfosit		
	N	%	mm	N	Mo	mm
- 1	190	31,5	10,2	16	12,5	11,5
1 - 2	228	21,1	10,9	21	19,0	11,3
2 - 3	154	24,7	11,0	32	21,0	10,0
3 - 4	133	23,3	14,3	24	25,0	12,3
4 - 5	121	30,6	13,4	34	32,0	11,7
- 5	826	25,9	11,6	127	23,6	11,3

Pada **tabel 2** terlihat rata-rata ukuran indurasi (mm), pada berbagai kelompok untuk ukuran indurasi 1-5, 6-10, 11-15 dan > 15 mm. Terlihat bahwa tidak ada perbedaan bermakna indurasi pada berbagai kelompok ( $p < 0,5$ ).

Tabel 2. Rata-rata ukuran indurasi tes tuberkulin pada -1, 1-2, 2-3, 3-4 dan 4-5 tahun pasca vaksinasi BCG, Jakarta, 1984.

Pasca vaksinasi tahun	Indurasi (mm)				
	0-5 (612)	6-10 (113)	11-15 (51)	> 15 (50)	0 - > 15 (826)
- 1	1,5	7,6	12,2	18,7	4,2
1 - 2	1,3	7,5	13,0	19,1	3,3
2 - 3	1,5	8,1	13,4	18,7	3,8
3 - 4	1,1	8,2	14,3	18,8	4,3
4 - 5	1,1	7,4	13,9	20,6	4,9
- 5	1,3	7,7	13,0	19,0	4,1

Hasil tes transformasi limfosit dengan rangsangan PHA menunjukkan bahwa 127 anak yang diteliti menunjukkan reaksi umum yang normal.

Dari **tabel 3** dapat diketahui bahwa tidak ada perbedaan persentase anak dengan indurasi > 5 mm, rata-rata indurasi, IS > 2 maupun rata-rata harga indeks stimulasi antar kelompok ( $p < 0,5$ ). Persentase anak yang menunjukkan IS > 2 (66,9%) lebih banyak dari persentase anak dengan indurasi > 5 mm (23,6%), yang terlihat pula pada tiap-tiap kelompok ( $p < 0,5$ ).

Tabel 3. Persentase anak dengan reaksi tuberkulin > 5 mm dan reaksi transformasi limfosit lebih>2, serta rata-rata indurasi reaksi tuberkulin dan indeks stimulasi.

Pasca vaksinasi (tahun)	N	Indurasi > 5 mm		Indeks Sdmulasi > 2	
		%	mm	%	IS
- 1	16	12,5	11,5	44,8	14,5
1 - 2	21	19,0	11,3	71,4	15,0
2 - 3	32	21,9	10,0	75,0	13,1
3 - 4	24	25,0	12,3	62,5	11,8
4 - 5	34	32,4	11,7	67,6	21,9
- 5	127	23,6	11,3	66,9	15,8

## PEMBAHASAN

Tes tuberkulin sering dipakai sebagai pedoman keberhasilan suatu vaksinasi BCG, meskipun tes ini mempunyai kelemahan sebagai pedoman adanya perlindungan terhadap *M tuberculosis*.<sup>6</sup>

Bleiker dkk' melaporkan pada tahun 1974, bahwa 83,86% dari 409 balita yang telah divaksinasi BCG; menunjukkan indurasi > 5 mm dengan 2 TU RT 23, sedangkan 34% anak yang tidak divaksinasi juga menunjukkan reaksi serupa.

Pada penelitian ini hanya 25,9 % anak menunjukkan indurasi > 5 mm. Reaksi tuberkulin pada anak yang tidak divaksinasi tidak diteliti. Perbedaan dengan basil penelitian mungkin disebabkan oleh karena vaksin yang dipakai berbeda, dan mungkin merangsang hipersensitivitas yang lebih tinggi dan vaksin BCG yang dipakai dalam penelitian ini.

Putrali melaporkan pada tahun 1982<sup>8</sup> bahwa pada 234 anak usia kurang 12 tahun, hanya 11% dari anak-anak yang telah divaksinasi menunjukkan reaksi tuberkulin. Pada penelitian vaksinasi BCG pada 40 anak usia kurang dari 1 tahun yang dilaksanakan secara prospektif, 57,5% anak menunjukkan indurasi > 5 mm pada tes tuberkulin.<sup>9</sup> Pada penelitian prospektif tersebut 28 anak telah pernah mendapatkan tes tuberkulin sebelum vaksinasi BCG, bergizi baik, *quality control* dan *cold chain* terjamin dan vaksinator terlatih.

Hasil penelitian-penelitian di atas berbeda-beda, yang dapat disebabkan oleh karena perbedaan kelompok usia yang diteliti, vaksin yang dipakai, rangsangan terjadinya hipersensitivitas, pengawasan vaksinasi BCG, prevalensi tuberkulosis, populasi yang diteliti dan populasi sampel berasal dari rumah sakit.

Dari **tabel 2** tidak dapat ditunjukkan adanya penurunan (*waning*) sensitivitas reaksi tuberkulin seperti ditemukan oleh peneliti-peneliti lain.<sup>1-4</sup> Pada penelitian dengan marmot, vaksinasi hanya dilakukan satu kali, dan tidak ada pengaruh faktor penularan dari *M. tuberculosis*. Penelitian dengan marmot menunjukkan bahwa meskipun reaksi tuberkulin menunjukkan penurunan sesuai lamanya masa pasca vaksinasi, namun dapat ditunjukkan bahwa daya lindung bertahan. Di India, ditunjukkan pula adanya penurunan, sedang pada penelitian ini tidak terlihat. Hal ini dapat disebabkan berbagai faktor, seperti keadaan epidemiologik, kemampuan imunologik, maupun populasi penelitian yang berbeda.<sup>2</sup>

Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa anak-anak yang menunjukkan reaksi positif pada tes transformasi limfosit lebih banyak daripada yang menunjukkan indurasi > 5 mm, baik untuk seluruh populasi yang diteliti maupun pada masing-masing kelompok. Tidak terlihat adanya hubungan antara meningkatnya indurasi dengan meningkatnya indeks stimulasi, bahkan sebagian besar anak yang menunjukkan indurasi < 5 mm, menunjukkan IS > 2.

Kardjito<sup>10</sup> menuliskan bahwa hipersensitivitas yang terjadi pada tes tuberkulin dapat menunjukkan bahwa hipersensitivitas sejenis mungkin terjadi pada jaringan yang malah menyebabkan kerusakan. Disebutkan pula bahwa reaksi limfosit spesifik dapat terbentuk tanpa terjadinya hipersensitivitas atau sebaliknya dan tergantung pada jenis antigen yang merangsang. Daya lindung seseorang terhadap antigen tuberkulosis yang didapat melalui vaksinasi BCG tergantung gabungan tipe reaksi imunitas yang terjadi yaitu reaksi hipersensitivitas dan reaksi imunitas yang terjadi yaitu reaksi hipersensitivitas dan reaksi yang bersifat protektif. Dapat disimpulkan bahwa meskipun reaksi hipersensitivitas rendah, kemampuan anak mengenal antigen PPD setelah vaksinasi cukup tinggi. Bila komponen lain dalam mekanisme proteksi tidak lumpuh maka 66,9% dari anak-anak pasca vaksinasi terlindung terhadap infeksi tuberkulosis.

Pada saat kuman *M. tuberculosis* menyerang pasca vaksinasi BCG, segera terjadi reaksi limfosit untuk menghancurkan kuman dengan bantuan makrofag. Bila imunitas tidak ada, maka kuman dapat menyebar cepat dan secara luas. Dilaporkan oleh Lindgren bahwa tuberkulosis primer didapat sama banyaknya pada orang yang belum dan yang telah divaksinasi BCG, namun kelainan terbatas pada paru-paru, tanpa penyebaran ke kelenjar limfe. Dan bila di luar paru, kelainan yang terjadi lebih ringan daripada yang tidak divaksinasi." Hal ini juga terlihat pada penelitian Putrali dkk di Jakarta.<sup>3</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi BCG yang dilaksanakan sesuai program dalam status epidemiologik yang tertentu seperti pada daerah yang diteliti, memberikan rangsangan baik untuk mengenal antigen *M. tuberculosis*. Hasil ini memperkuat basil penelitian prospektif yang terbatas di RSAL Mintohardjo, meskipun adanya berbagai keterbatasan seperti pelaksa-

naan vaksinasi di lapangan, tanpa *quality control* dan *cold chain* yang dapat dipantau. Kemampuan mengenal antigen *M. tuberculosis* masih terlihat pada 5 tahun pasca vaksinasi BCG.

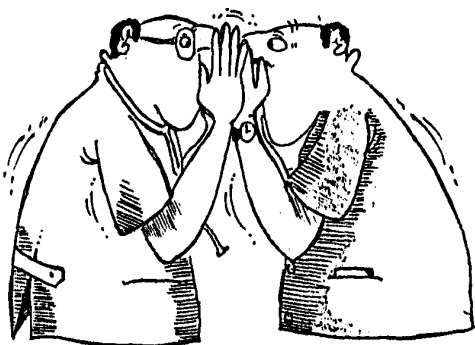
Penelitian ini dapat menunjukkan bahwa vaksinasi BCG dapat merangsang terjadinya pengenalan antigen *Mycobacteria* dan dapat diharapkan bahwa anak-anak tersebut dapat dilindungi dari tuberkulosis dan terutama dari tuberkulosis berat.

#### KEPUSTAKAAN

1. WHO trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention : first report. Bull WHO 1979; 39 : 819 - 27.
2. Vaccination against tuberculosis. WHO Tech.Rep Ser 650 - 1980.
3. Putrali J, Sutrisna B, Rahayoe N, Gunardi AS, Gunowiseso. Penelitian efektivitas vaksinasi BCG pada anak-anak di rumah sakit di Jakarta. Medika 1982; 10 : 779 - 82.
4. Tolderlund K, Bunch Christensen K, Guld J. Duration of allergy and immunity in BCG vaccinated guinea pigs. Bull WHO 1967; 36 : 759 - 69.
5. BCG vaccination policies. WHO Techn. Rep. Ser. 652 - 1980.
6. Edwards LB, Palmer CE, Magnus K. Response to BCG vaccination. In : BCG Vaccination 1953; 59 - 64.
7. Bleiker MA, Gunardi AS, Setiawan P, Sutamo. Report of a study into specific tuberculin sensitivity in school children in Indonesia 1974.
8. Putrali J. Laporan pendahuluan penelitian efektivitas vaksinasi pada anak-anak di 8 rumah sakit di Jakarta 1981.
9. Liliana Kumiawan, Lilly Zulkarnain, Indah Yuning Prapti, Basundari Sri Utami. Reaksi imunitas seluler pra dan pasca vaksinasi BCG pada bayi, usia kurang satu tahun di rumah sakit Dr. Mintohardjo Jakarta 1981-1982. Acta Medica 1984.
10. Kardjito T. Immunology of tuberculosis : humored immune responses and other serological changes in human pulmonary tuberculosis. Tesis 1983.
11. Chaparas SD. Immunity in tuberculosis. Bull WHO 1982; 60 : 447 - 62.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan pada Dr. Kendaryanti, Zr. Supanni, Sdr. Busman, Sdr. Satin dari Puskesmas Kecamatan Matraman, Ny. Suheati Tartjadi SKM, Zr. Purwandari, ~r. Atun dari Sa'al Kesehatan Masyarakat Kelurahan Paseban dari Pelayanan Kesehatan RS St. Caro/us, Dr. Sugandhi dan Dr. Hemawan dari RS Gatot Subroto, Dr. V.M. Ingkiriwang dari Puskesmas Kecamatan Senen, Dr. Lilly Zulkarnain dan Staf Ruang B1 RSAL Dr. Mintohardjo dan seluruh staf Sub Bidang Penelitian Antibodi, Puslit Penyakit Menular, Litbangkes, atas kefa sama yang sangat baik dalam pelaksanaan pane/Man ini.



TIERRY