



Faktor HLA-DRB pada Penderita Tuberkulosis Paru dengan Pengobatan Strategi DOTS

Sri Andarini Indreswari *, Suharyo Hadisaputro **, Marsetyawan HNE Soesatyo ***, Kusworini Handono ****

ABSTRACT

HLA-DRB factor in pulmonal tuberculosis with DOTS strategic treatment

Background: Tuberculosis remains one of the world's greatest public health problems, especially in developing countries. In Indonesia the results of DOTS strategic treatment and conversion have not been fruitful results. Many factors play important roles in the success of DOTS strategic treatment, but a little attention was given to the immuno genetics aspects. This study was aimed at the association between HLA-DRB factors and clinical output on DOTS strategic treatment (after first 2 months of treatment): conversion of sputum smear positive.

Method: A nested case control study was carried out. The exposure variables were alleles of HLA-DRB (result of PCR examination), while the independent variables were sputum smear positive and negative (result of laboratories examination with Ziehl Neelsen staining, Niacin test). Body mass index (BMI) and sex were confounding variables. Odds ratio (OR) was calculated using bivariate and logistic regression for multivariate analysis.

Result: A total sample of 73 new patients with active tuberculosis (sputum smear positive) in developing treatment with DOTS strategic treatment, consist of 34 cases and 39 controls. The odds ratio (OR) of HLA-DRB1*1502 and HLA-DRB5*01 were 3.2 (95% CI: 1.103-9.287). The OR of HLA-DRB1*1201 was 0.305 (95% CI: 0.117-0.798), OR of HLA-DRB3*01 was 0.214 (95% CI: 0.077-0.592). The PAR (population attributable rate) of HLA-DRB1*1502 and HLA-DRB5*01 were 42.64%. While confounding variables were analyzed, only allele HLA-DRB1*1502 was significant, OR 4.9 (95% CI: 1.234-15.617), the probability was 70.57%.

Conclusion: HLA-DRB1*1502 is an allele is a risk factor for the conversion of sputum smear positive after 2 months of treatment.

Keywords: Tuberculosis, human leukocyte antigen (HLA)

ABSTRAK

Latar belakang: Di Indonesia hasil pengobatan tuberkulosis paru belum optimal. Penyebab kekurangberhasilan pengobatan ini belum diketahui, khususnya yang berkaitan dengan faktor imunogenetika. Penelitian bertujuan menjelaskan hubungan faktor HLA-DRB dengan kesembuhan klinis, dalam hal ini terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan dengan strategi DOTS.

Metoda: Rancangan penelitian adalah nested case control, pada penderita baru tuberkulosis paru dengan pemeriksaan sputum BTA positif yang mendapat pengobatan strategi DOTS selama 2 bulan. Jenis alel (HLA-DRB) yang ditemukan dengan pemeriksaan PCR dinyatakan sebagai variabel paparan, variabel efek adalah hasil pemeriksaan sputum (BTA) dengan pengecatan Ziehl Neelsen yang diteruskan dengan tes Niacin pasca 2 bulan pengobatan. Sebagai variabel perancu ditetapkan BMI dan jenis kelamin. Analisis dilakukan dengan menghitung rasio odds dengan chi-square dan regresi logistik.

Hasil: Jumlah sampel 73, diperoleh dari 158 penderita baru berobat jalan yang diikuti selama 2 bulan, terdiri dari 34 kasus (BTA tetap positif pasca 2 bulan pengobatan) dan 39 kontrol (BTA menjadi negatif). Penelitian dilakukan di BP4, 12 puskesmas dan RSUD di Kota Semarang. Hasil penelitian adalah besar risiko (OR) HLA-DRB1*1502 dan HLA-DRB5*01 untuk tidak terjadinya konversi BTA 3,2 (95% CI: 1,103-9,287). Alel HLA-DRB1*1201 dan alel HLA-DRB3*01 merupakan alel yang bersifat protektif dengan OR 0,305 (95% CI: 0,117-0,798), sedangkan HLA-DRB3*01 dengan OR 0,214 (95% CI: 0,077-0,592). PAR untuk alel HLA-DRB1*1502 dan HLA-DRB5*01 sebesar 42,64%. Apabila variabel perancu dimasukkan dalam analisis, maka hanya alel HLA-

* Fakultas Kesehatan Universitas Dian Nuswantoro, Jl. Nakula I/5-11 Semarang

** Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

*** Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Jl. Sekip Utara Yogyakarta

**** Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Jl. Veteran Malang

DRB1*1502 yang secara signifikan merupakan faktor risiko untuk tidak terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan awal pengobatan dengan strategi DOTS. OR 4,9 (95% CI:1,234-15,617). Probabilitas untuk HLA-DRB1*1502 adalah sebesar

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru merupakan salah satu penyakit yang sangat perlu diperhatikan karena merupakan penyebab kematian nomor satu dari golongan penyakit infeksi di dunia, dengan jumlah kasus baru sekitar 539.000 per tahun. Meskipun telah dilakukan upaya peningkatan pencegahan dan pengobatan, tuberkulosis masih menjadi masalah utama di seluruh dunia, khususnya di negara sedang berkembang. Diperkirakan sekitar 2 milyar penduduk dunia telah terinfeksi kuman Mikobakterium tuberkulosis. Kurang lebih terdapat 8-12 juta kasus baru dan sekitar 2-3 juta manusia meninggal karena tuberkulosis setiap tahunnya. Angka kesakitan di seluruh dunia diperkirakan mencapai 16 sampai 20 juta, 40% dari jumlah tersebut terdapat di Asia Tenggara. Menurut laporan *world health organization* (WHO), estimasi mortalitas tuberkulosis sebesar 170.000 setiap tahunnya.¹⁻⁴

Di Indonesia belum terdapat gambaran secara pasti angka kesakitan dan kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis. Tuberkulosis dipandang sebagai penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit kardiovaskuler, dan merupakan penyebab utama dari penyakit infeksi. Hal ini sesuai dengan data dari hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT 1992) yang dilakukan di Indonesia. Prevalensi adalah 120 (1999-2002), 115 (2003-2004), 107 per 100.000 penduduk (2005). Insidens penderita baru dengan kriteria BTA (basil tahan asam) positif adalah 2,7 per 100.000 penduduk.^{2,5} Laporan WHO menyebutkan sesuai prevalensi tersebut Indonesia merupakan negara dengan urutan ketiga di dunia setelah Cina dan India, dan merupakan salah satu dari lima negara di dunia dengan akses penduduk untuk memperoleh pengobatan terendah. Estimasi kasus baru di Cina, India dan Indonesia masing-masing 1.848.000, 1.414.000 dan 591.000 pada tahun 1998.^{1,6} Walaupun program pemberantasan tuberkulosis telah dilaksanakan sejak awal Pelita I (tahun 1969), tetapi belum memberikan hasil yang bermakna.⁵

Penanggulangan penyakit telah dimulai sejak tahun 1950 dengan penggunaan paduan obat jangka panjang 12 bulan (*long course*). Tujuan utama program pemberantasan penyakit tuberkulosis nasional adalah untuk mencapai angka kesembuhan sekurang-kurangnya 85%, untuk ini dilakukan penggantian paduan obat jangka panjang 12 bulan bagi kasus BTA positif dengan paduan obat jangka pendek yaitu *directly observed treatment short course chemotherapy* (DOTS). Sesuai dengan

70,57%.

Simpulan: Alel HLA-DRB1*1502 merupakan faktor risiko untuk tidak terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan, dengan probabilitas cukup besar.

rekomendasi WHO sejak sekitar tahun 1986 regimen pengobatan diganti dengan pengobatan selama 6-9 bulan.⁷ Cakupan pengobatan dengan strategi DOTS tahun 2000 baru 28% dengan perhitungan populasi 26 juta.⁵ Hasil penelitian di Indonesia (Provinsi Sumatera Selatan, Jawa Barat, Jawa Tengah dan Sulawesi Tengah) tentang evaluasi kinerja pengobatan program pemberantasan tuberkulosis dengan strategi DOTS melaporkan, tingkat kesembuhan tidak mencapai target di kabupaten/kota masing-masing 60,0% dan 50,2%. Di Jawa Tengah angka konversi sudah cukup baik yaitu 81% (2003), 80,81% (2004), 84,75% (2005), 86,74% (2006), tetapi di Kota Semarang pencapaian angka konversi belum optimal yaitu 74% (2003), 82,38% (2004), 81,82% (2005), 74,66% (2006 s.d. tribulan 3).^{2,8} Telah dicanangkan program Gerdunas (Gerakan Terpadu Nasional) TB, yang cakupan pelayanannya diperluas sampai dengan tingkat rumah sakit, dengan melengkapi rumah sakit dengan Pojok TB yang mempunyai fungsi melayani konsultasi sampai dengan pengobatan gratis kepada penderita serta melakukan monitoring, di samping penerapan sistem pengawas minum obat secara efektif.¹

Telah diketahui bahwa respon pengobatan pada penderita bervariasi karena terdapatnya beberapa faktor yang melatarbelakangi, di antaranya perbedaan individual, yakni imunitas atau respon imun individu, imunopatologi, kecepatan metabolisme dan eliminasi obat. Perbedaan ini dapat juga ditentukan oleh faktor-faktor genetik dan non-genetik seperti umur, jenis kelamin, fungsi hati.⁹ Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa malnutrisi mempengaruhi respon imun pada tuberkulosis paru di Indonesia (Jakarta), ditemukan status gizi pada penderita kurang dibanding kontrol sehat.^{10,16} Penderita dengan diabetes mellitus diketahui lebih rentan terhadap tuberkulosis.^{11,12} Demikian pula stres psikologi dapat menimbulkan berbagai aspek respon imun individu^{13,14}, penyakit lain misalnya HIV/AIDS juga mempengaruhi keadaan imunitas.¹⁵

Pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat pengobatan dapat mengalami keadaan yang berlawanan dari yang diharapkan, yaitu suatu gejala eksaserbasi yang lebih buruk, apabila terdapat infeksi HIV/AIDS.^{17,18}

Di dalam tubuh manusia dikenal sistem HLA (*human leucocyte antigen*) yang diketahui bahwa gena-gena HLA terkait dengan respon imun. Gena HLA bersifat kompleks dan polimorfik.¹⁹⁻²¹

Di beberapa negara di dunia (Cina, India, Korea dan Iran) hubungan HLA kelas II khususnya HLA-DRB telah dibuktikan berhubungan dengan kerentanan penyakit tuberkulosis paru.²²⁻²⁸

Sebuah studi meta analisis telah membuktikan bahwa kerentanan terhadap tuberkulosis paru sebagai akibat dari modulasi antigen HLA baik kelas I maupun kelas II.²⁹

Dijelaskan bahwa variasi mekanisme modulasi dari ekspresi gen dan sistem regulasi dari MHC kelas II berperan di dalam keadaan resistensi suatu penyakit.³⁰

Asosiasi HLA dengan penyakit telah banyak dilaporkan, terdapat lebih dari 500 asosiasi, meskipun tidak semuanya merupakan asosiasi yang kuat. Faktor HLA-DR15(DR2) ditemukan pada penelitian di Indonesia (Surabaya) berhubungan dengan insidensi tuberkulosis paru dan kadar antibodi, manifestasi tuberkulin yang lebih berat dan bentuk multibasiler yang lebih hebat.³¹ Penelitian di negara berbeda menunjukkan subtipe alel yang berbeda dalam menunjukkan hubungannya dengan kerentanan maupun kekebalan terhadap tuberkulosis paru. Hal ini menunjukkan peranan latar belakang etnis.

Pemetaan tentang alel, genotip dan haplotip telah dilakukan pada etnik Han di Cina dimana hasil penelitian tersebut telah digunakan sebagai dasar transplantasi dan pengetahuan tentang hubungannya dengan penyakit.³² Di Indonesia belum pernah dilakukan pemetaan tentang hal tersebut, sehingga belum diketahui frekuensi alel, genotip maupun haplotip dari masing-masing suku yang ada.

Pemilihan Etnis Deutro Melayu oleh karena populasi suku terbesar yang terdapat di Jawa Tengah adalah suku Jawa yang termasuk etnis Deutro Melayu.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya telah menyebutkan hubungan HLA-DRB dengan tuberkulosis paru.²²⁻²⁸ Penelitian bertujuan menganalisis bagaimana hubungan HLA-DRB dengan tuberkulosis paru khususnya pada proses pengobatan DOTS.

METODE

Subyek penelitian adalah penderita baru tuberkulosis paru dengan pemeriksaan BTA⁺ yang berobat jalan, diikuti selama 2 bulan pengobatan dengan strategi DOTS. Penelitian dilaksanakan di BP4 (Balai Pengobatan dan Pencegahan Penyakit Paru) Semarang, Puskesmas Banget Ayu, Mangkang Wetan, Lebdosari, Krobokan, Bandarharjo, Candi Lama, Ngesrep, Ngaliyan, Tambak Aji, Tlogosari Kulon, dan Karang Doro, di Semarang serta Poliklinik Bagian Penyakit Dalam RSUD Ketileng Semarang. Penemuan kasus baru terbanyak didapatkan di BP4, beberapa penderita melanjutkan pengobatannya di Puskesmas dengan

alasan dekat dengan tempat tinggalnya. Temuan kasus baru di puskesmas masih rendah. Banyaknya jumlah kasus yang diikuti tidak sebanding dengan jumlah sampel, oleh karena banyak yang dianggap sebagai kasus *drop-out*.

Rancangan penelitian adalah *nested case control*, merupakan penelitian kasus-kontrol yang bersarang di dalam rancangan penelitian kohort.³³ Dapat diperoleh subyek dengan efek yang positif maupun negatif dari kelompok terpapar maupun tak terpapar yang dapat ditelusuri. Kasus adalah penderita baru tuberkulosis paru dengan BTA positif yang menjalani pengobatan dengan strategi DOTS dan tidak mengalami konversi BTA (BTA tetap positif) setelah pengobatan selama 2 bulan. Kontrol adalah penderita yang mengalami konversi BTA (menjadi BTA negatif) pasca 2 bulan pengobatan. Penderita dieksklusi, apabila tipe Mikobakterium *non human*, penderita dengan diabetes mellitus, keadaan hamil, gangguan fungsi hati, infeksi dengan HIV/AIDS, sedang dalam pengobatan dengan kortikosteroid, bukan etnis Deutro Melayu (penelusuran 3 generasi).

Variabel bebas adalah alel HLA-DRB yang ditemukan, sedang variabel efek adalah hasil pemeriksaan sputum BTA pasca 2 bulan pengobatan. Pemeriksaan HLA-DRB dilakukan dengan PCR, sedangkan pemeriksaan sitokin dengan teknik ELISA setelah dilakukan kultur limfosit dan stimulasi dengan PPD 0,5 µg/mL, PPD 5 µg/mL, PHA 50 µg/mL, dan tanpa stimulasi. Pemeriksaan BTA dengan pengecatan Ziehl Neelsen diteruskan dengan tes Niacin untuk menentukan jenis Mikobakterium adalah *human type*.

Analisis dilakukan untuk menghitung rasio odds (OR) dengan tes *chi-square* untuk mengkaji hubungan HLA-DRB dengan konversi BTA, diteruskan dengan analisis regresi logistik setelah memperhitungkan variabel perancu yaitu jenis kelamin dan indeks masa tubuh (IMT).

Pemeriksaan HLA dilakukan setelah 2 bulan pengobatan untuk mengetahui alel-alel yang terdapat pada masing-masing individu. Pemeriksaan dilakukan dengan memeriksa absorbansi DNA dengan spektrofotometer, dilanjutkan dengan PCR dan kemudian dilakukan *typing*. Pemeriksaan dan pencatatan HLA dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, isolasi DNA di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LP2T) Unit III Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Pemeriksaan HLA, dipersiapkan serum darah 3 cc yang dimasukkan ke dalam tabung *vacuette EDTA*. Dilakukan isolasi DNA, kemudian DNA disimpan di dalam almari pendingin -20°C sampai dipergunakan. Sebelum dilakukan pemeriksaan dengan PCR, konsentrasi DNA

dibaca dengan *spektrofotometer UV* pada panjang gelombang 260 nm. Pemeriksaan HLA-DRB dilakukan dengan menggunakan *Dynal Reli SSO HLA-DRB test. Product code 810.45* dan *Reli SSO detection reagent kits required from dynal. Product code 802.01, 802.250, 802.999*.

Dilakukan amplifikasi PCR, dengan cara DNA ditambah $MgCl_2$ dan *master mix*. Kemudian dimasukkan ke dalam PCR siklus program 15 detik 95°C, 45 detik 60°C, 15 detik 72°C, sebanyak 35 siklus. Setelah amplifikasi dilakukan denaturasi dengan menambahkan *denaturation solution*. Kemudian dilakukan hibridisasi dan persiapan pembuatan *buffer*. Hibridisasi *probe* dan *strip detection assay* siap dilaksanakan. Setelah ditambah *hybridization buffer*, ditambahkan *amplikon*. Inkubasi dilakukan pada *shaking water bath* pada suhu 50°C±1°C sebanyak 9 kali dengan sebelumnya selalu dilakukan aspirasi isi *tray* pada masing-masing tahap. *Typing strips* yang telah diberi label dimasukkan ke dalam *tray* dengan garis-garis *probe* menghadap ke atas. Terakhir ditambahkan *citrate buffer* pada masing-masing *well, strip* siap dibaca dengan mempergunakan HLA-DRB *overlay* dan HLA-DRB *score sheets*. Jumlah masing-masing alel yang terdapat pada kasus dan kontrol dapat dihitung.³⁴

HASIL

Jumlah subyek penelitian yang dapat dianalisis adalah 73 sampel, kasus 34 dan kontrol 39. Jumlah penderita yang diikuti selama pengobatan 2 bulan sejumlah 158 orang, penderita yang dilakukan isolasi DNA 113 sampel, dilakukan pemeriksaan HLA terhadap 80 sampel penderita (sesuai kapasitas Kit), rusak atau terkontaminasi sejumlah 7 sampel. Perolehan kontrol sebanyak 39 dengan cara acak.

Secara keseluruhan fenotip yang ditemukan pada penelitian adalah 19 alel HLA-DRB. Frekuensi alel HLA-DRB1*1502, HLA-DRB1*1501 dan HLA-DRB1*1602 sebesar 49,51%. Alel-alel tersebut merupakan alel HLA-DR2 apabila pemeriksaan dilakukan dengan *low resolution*. Frekuensi alel HLA-DRB1*1201 50,68%, HLA-DRB1*1202 50,68%. Frekuensi alel HLA-DRB3*01 sebesar 42,46%, HLA-DRB3*03 sebesar 79,45%, HLA-DRB5*01 sebesar 28,76%. Alel-alel tersebut merupakan alel dengan frekuensi tinggi yang didapatkan, dan merupakan alel yang secara haplotip berpasangan pada organisasi genom dengan alel HLA-DRB1*12 dan HLA-DRB1*15.

Besar OR untuk alel HLA-DRB1*1502 adalah 3,2 (95%

Tabel 1. Persentase sampel menurut frekuensi fenotip

Antigen HLA	% frekuensi fenotip kasus (n=34)	% frekuensi fenotip kontrol (n=39)	Total (n=73)
HLA-DRB1*1501	2 (5,88)	3 (7,69)	5 (6,84)
HLA-DRB1*1502	14 (41,17)	7 (17,94)	21 (28,76)
HLA-DRB1*1602	1 (2,94)	0	1 (1,36)
HLA-DRB1*03	3 (8,82)	3 (7,69)	6 (8,21)
HLA-DRB1*04	5 (14,70)	1 (2,56)	6 (8,21)
HLA-DRB1*1201	12 (35,29)	25 (64,10)	37 (50,68)
HLA-DRB1*1202	15 (44,11)	22 (56,41)	37 (50,68)
HLA-DRB1*1204	0	1 (2,56)	3 (4,10)
HLA-DRB1*1208	2 (5,88)	0	2 (2,73)
HLA-DRB1*07	4 (11,76)	5 (12,82)	9 (12,32)
HLA-DRB1*08	1 (2,94)	2 (5,12)	3 (4,10)
HLA-DRB1*09	1 (2,94)	1 (2,56)	2 (2,73)
HLA-DRB1*10	2 (5,88)	0	2 (2,73)
HLA-DRB3*01	8 (23,52)	23 (58,97)	31 (42,46)
HLA-DRB3*02	3 (8,82)	0	3 (4,10)
HLA-DRB3*03	24 (70,58)	34 (87,17)	58 (79,45)
HLA-DRB4*01	9 (26,47)	6 (15,38)	15 (20,54)
HLA-DRB5*01	14 (41,17)	7 (17,94)	21 (28,76)
HLA-DRB5*02	2 (5,88)	3 (7,69)	5 (6,84)

n=jumlah sampel, jumlah fenotip positif untuk masing-masing alel (antigen)

Tabel 2. Rangkuman persentase frekuensi fenotip HLA-DRB, rasio odds, *confidence interval*, *p value* pada penderita tuberculosis paru (kasus dan kontrol)

Alel HLA-DRB	% frekuensi fenotip kasus=34	% frekuensi fenotip kontrol=39	Rasio odds	<i>Confidence interval (CI)</i>	<i>p value</i>
HLA-DRB1*1501	2 (5,9)	3 (7,7)	0,750	0,118-4,777	1,000
HLA-DRB1*1502	14 (41,2)	7 (17,9)	3,200	1,103-9,287	0,054 *
HLA-DRB1*1602	1 (2,9)		3,53	Td	0,945
HLA-DRB1*03	3 (8,8)	3 (7,7)	1,161	0,218-6,174	1,000
HLA-DRB1*04	5 (14,7)	1 (2,6)	6,552	0,725-59,174	0,145
HLA-DRB1*1201	12 (35,3)	25 (64,1)	0,305	0,117-0,798	0,026 *
HLA-DRB1*1202	15 (44,1)	22 (56,4)	0,610	0,241-1,541	0,416
HLA-DRB1*1204		1 (2,6)	0,37	Td	1,000
HLA-DRB1*1208	2 (5,9)		6,0	Td	0,414
HLA-DRB1*07	4 (11,8)	5 (12,8)	0,907	0,223-3,689	1,000
HLA-DRB1*08	1 (2,9)	2 (5,1)	0,561	0,049-6,470	1,000
HLA-DRB1*09	1 (2,9)	1 (2,6)	1,152	0,069-19,141	1,000
HLA-DRB1*10	2 (5,9)		6,07	Td	0,414
HLA-DRB3*01	8 (23,5)	23 (59,0)	0,214	0,077-0,592	0,005 *
HLA-DRB3*02	3 (8,8)		8,77	Td	0,192
HLA-DRB3*03	24 (70,6)	33 (84,6)	0,436	0,139-1,365	0,245
HLA-DRB4*01	9 (26,5)	6 (15,4)	1,980	0,623-6,293	0,379
HLA-DRB5*01	14 (41,2)	7 (17,9)	3,200	1,103-9,287	0,054 *
HLA-DRB5*02	2 (5,9)	3 (7,7)	0,750	0,118-4,777	1,000

CI: 1,103-9,287), HLA-DRB5*01 adalah 3,2 (95% CI: 1,103-9,287), HLA-DRB1*1201 adalah 0,305 (95% CI: 0,117-0,798), sedangkan alel HLA-DRB3*01 adalah 0,214 (95% CI: 0,077-0,592). PAR untuk alel HLA-DRB1*1502 dan HLA-DRB5*01 masing-masing sebesar 42,46%.

Setelah memperhitungkan variabel perancu IMT dan jenis kelamin, maka hanya alel HLA-DRB1*1502 yang secara signifikan merupakan alel yang bersifat risiko untuk tidak terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan dengan strategi DOTS. OR 4,39 (95% CI: 1,234-15,617) *p value* 0,022. Probabilitas sebesar 70,57%.

Rangkuman persentase fenotip, OR, CI, dan *p value* dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada kasus dan kontrol terdapat penderita dengan katagori kurus (17-18,4 kg/m²) dan kurus sekali sebesar 63% (<17 kg/m²), normal 35,6%.

Tabel 3. Distribusi sampel menurut IMT (n=73)

IMT (kg/m ²)	Kasus (%)	Kontrol (%)	Jumlah (%)
Sangat kurus (<17)	12 (16,43)	15 (20,54)	27 (37,0)
Kurus (17-18,4)	11 (15,06)	8 (10,95)	19 (26,0)
Normal (18,5-25)	11 (15,06)	15 (20,54)	26 (35,6)
Gemuk (≥25,1)	0	1 (1,36)	1 (1,4)
Total	34 (46,6)	39 (53,4)	73 (100)

(X±1SB) kasus=17,64±2,07 (X±1SB) kontrol=17,97±3,14
p value=0,604

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Jakarta yang menyebutkan IMT pada penderita tuberculosis paru (18,1±3,1 kg/m²), 20% lebih rendah dibandingkan dengan subyek sehat. Penelitian lain juga menyebutkan IMT penderita tuberculosis subnormal, mempunyai status nutrisi kurang.³⁵

Sampel penelitian rata-rata berumur 35,5±11,64 tahun, dengan umur termuda 18 tahun dan tertua 60 tahun. Penderita sebagian besar terdapat rata-rata pada umur muda.

Tabel 4. Distribusi subyek penelitian menurut kelompok umur (n=73)

Umur (tahun)	Kasus (%)	Kontrol (%)	Jumlah (%)
18-23	5 (6,8)	7 (9,5)	12 (16,4)
24-29	6 (8,2)	8 (10,9)	14 (19,2)
30-35	7 (9,5)	8 (10,9)	15 (20,5)
36-41	7 (9,5)	6 (8,2)	13 (17,8)
42-47	4 (5,4)	3 (4,1)	7 (9,6)
48-53	1 (1,3)	3 (4,1)	4 (5,5)
54-60	4 (5,4)	4 (5,4)	8 (11,0)
Jumlah	34 (46,57)	39 (53,43)	73 (100)

(X±1SB) kasus=37,76±11,14 (X±1SB) kontrol=39,90±12,19
p value=0,752

Jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada penderita perempuan dengan ratio 54:45. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan gena x

kromosom berperan sebagai gena pembawa kerentanan terhadap tuberkulosis paru.³⁶

DISKUSI

Hasil penelitian dari aspek genetika apabila memperhitungkan variabel perancu, maka hanya alel HLA-DRB1*1502 secara signifikan merupakan alel yang bersifat risiko untuk tidak terjadinya konversi BTA 2 bulan pasca pengobatan dengan strategi DOTS. OR 4,39 (95% CI: 1,234-15,617) *p value* 0,022. Probabilitas sebesar 70,57%.

Penelitian terdahulu di Surabaya (Indonesia), Cina, Korea dan India menyebutkan alel HLA-DR2 berhubungan dengan insidensi yang tinggi pada TBC paru.³¹ Penelitian lain menyebutkan HLA-DRB1*1501 merupakan subtype alel HLA-DR2 yang berhubungan dengan kerentanan terhadap tuberkulosis paru. Penelitian di Iran menyebutkan alel HLA-DRB1*07 berhubungan dengan kerentanan terhadap tuberkulosis paru. Penelitian di luar Asia menyebutkan terdapat frekuensi yang tinggi pada HLA-B8 di Kanada, di Amerika Utara terdapat frekuensi tinggi pada alel HLA-B5, B15 dan DR5. Pada populasi Egypt ditemukan alel HLA-A2 dan B5, di Greek B27. Terdapat hubungan negatif pada HLA-DR6 pada penduduk kulit hitam di Amerika.³⁷

Lebih tingginya secara signifikan alel HLA-DR2 pada penderita tuberkulosis paru dibanding kontrol sehat telah dibuktikan oleh peneliti-peneliti lain.²¹⁻²⁸ Disimpulkan bahwa HLA-DR2 secara sendiri atau berkombinasi dengan gen HLA lain atau non HLA berhubungan dengan kerentanan terhadap tuberkulosis paru.

Penelitian di India menyebutkan HLA-DR2 dan DQ1 secara signifikan berhubungan dengan kerentanan tuberkulosis secara sendiri atau berkombinasi dengan HLA lain.²² HLA-DRB1*1502 pada penderita HIV dengan tuberkulosis paru secara signifikan mempunyai frekuensi lebih tinggi dibanding kontrol sehat.²⁴ HLA-DRB1*1502, DQB1*0601, dan DPB1*0201 secara signifikan berhubungan dengan kerentanan penderita tuberkulosis paru.²⁵

Penelitian lain menyebutkan HLA-DQA*0101, DQB1*0501, DRB1*1501 secara signifikan menunjukkan terdapat lebih tingginya frekuensi pada penderita tuberkulosis dibanding kontrol sehat.²³

Penelitian di Iran menyebutkan HLA-DRB1*07 dan HLA-DQA1*0101 merupakan alel yang menunjukkan predisposisi kerentanan terhadap tuberkulosis, sedangkan alel HLA-DQA1*0301 dan 0501 merupakan alel yang bersifat protektif.²⁶ Penelitian lain menyebutkan alel yang bersifat risiko terhadap perkembangan penyakit TBC adalah HLA-DRB1*16, sedangkan alel HLA-DRB1*13 merupakan alel yang bersifat resisten.²⁷

Penelitian di Cina menyebutkan alel HLA-DRB1*15 merupakan alel yang bersifat *susceptible* sedangkan HLA-DRB1*11 merupakan alel yang bersifat *resistance*.²⁸

Penelitian tentang regulasi dari *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, ekspresi gen, variasi genetik hubungannya dengan penyakit, membuktikan bahwa MHC kelas II mempunyai peran penting di dalam mekanisme terdapatnya kerentanan terhadap suatu penyakit.^{30,38}

Dapat disimpulkan faktor genetika berhubungan dengan kerentanan dan kekebalan terhadap tuberkulosis paru, latar belakang etnis mendasari terdapatnya perbedaan alel-alel yang berperan terhadap hal ini.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan alel HLA-DRB1*1502 merupakan faktor risiko terhadap konversi BTA pada pengobatan fase intensif dengan probabilitas sebesar 70,57%.

Ucapan terima kasih

Terima kasih kepada semua pihak yang telah mengijinkan peneliti menggunakan lokasi untuk penelitian. (Kepala dan staf BKPM/BP4 Semarang, 12 puskesmas di Kota Semarang yaitu Puskesmas Banget Ayu, Mangkang Wetan, Lebdosari, Krobokan, Bandar Harjo, Candi Lama, Ngesrep, Ngaliyan, Jatingaleh, Tambak Aji, Tlogosari Kulon, Karang Doro, RSUD Ketileng Semarang). Juga kepada pihak-pihak yang membantu sehingga pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan, Kepala dan staf Labkesda Semarang, Kepala dan staf LPPT Unit III UGM, Kepala Dinas Kota Semarang dan staf, Kepala Bagian dan staf Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). 2000. Global tuberculosis control. WHO Report 2000, WHO. Geneva.
2. Kantor Wilayah Departemen Kesehatan/Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil kesehatan. Semarang; 2000-6.
3. Singh MM. Immunology of tuberculosis an update. New Delhi: Ind J Tub 1999;46:167-9.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman penanggulangan tuberkulosis. Jakarta;2006:5-25.
5. Chackerian AA, Perera TV, Behar SM. Gamma interferon-producing CD4⁺ T lymphocytes in the lung correlate with resistance to infection with mycobacterium tuberculosis. American Society of Microbiology: Infect and Imm 2001;69(4):2666-74.
6. Ribeiro-Rodrigues R, Resende Co T, Johnson JL, Ribeiro RR, Palaci M, Ricardo TS, et al. Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. American Society of Microbiology: Clinical and diagnostic laboratory immunology 2002;9:818-23.

7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular. Modul pelatihan program pemberantasan penyakit tuberculosis tingkat puskesmas. Depkes RI. Jakarta; 1997.
8. Kodim N. Kinerja pengobatan program pemberantasan TBC strategi DOTS di Provinsi Sumatra Selatan, Jawa Barat, Jawa Tengah & Sulawesi Tengah 1998-1999. *Medika*. 2000;8:493-510.
9. Katzung BG, Azwar Agus, editor. Basic & clinical pharmacology (terjemahan). Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta; 1997:53-63.
10. Chan J, Tian YY, Tanaka KE, Tsang MS, Yu K, Salgame P, et al. Effects of protein calorie malnutrition on tuberculosis in mice. USA: Proc. Natl. Acad. Sci. 1996;93:14857-61.
11. Tan ST. Infectious complications in patients with diabetes mellitus. *Internat Diabetes Mon*. 2000;12(2):1-6.
12. Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Pulmonary tuberculosis in spontaneously diabetic Goto kakizaki rats. *Tohoku J Exp Med* 2004;204:135-45.
13. Anisman H. Stress, immunity, cytokines and depression. Denmark: Blackwell Munksgaard. *Acta neuropsychiatrica* 2002;14(6):251-61.
14. Alonzo AA. The experience of chronic illness and post-traumatic stress disorder: the consequences of cumulative adversity. *Soc Science and Med* 2000;50:1475-84.
15. Morehead RS. Tuberculosis of the pleura. *Sout Med J* 1996;91(7):630-5.
16. Kariadi E, Dolmans WMV, West CE, van Grevel R, Nelwan RHH, Amin Z, et al. Tuberculosis in Indonesia: nutrition, immune response and social aspects. Grafisch Bedrijf Ponsen & Looijen BV, Wageningen. The Netherlands; 2001.
17. Wendel KA, Sterling TR. HIV and worsening of tuberculosis. *HIV report*; 2001.
18. Endel KA, Sterling TR. HIV and paradoxical worsening of tuberculosis. *HIV report John Hopkins University*; 2000:1-4.
19. Brodsky FM, Phill D. Antigen presentation & histocompatibility complex. Dalam: a lange medical book. *Medical immunology*. The McGraw-Hill Companies. USA; 2001:82-95.
20. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, WB Saunders Company. USA, 1997;267-69,348.
21. Hedge NR, Srikumaran S. Reverse immunogenetic and polyepitopic approaches for the induction of cell-mediated immunity against bovine viral pathogens. *CAB International* 2000. *Animal Health Reasearch Reviews* 1(2);103-18.
22. Selvaraj P, Uma H, Reetha AM, Kuran SM, Xavier T, Prabhakar R, et al. HLA antigen profile in pulmonary tuberculosis patients & their spouses. *Indian J. Med. Res.* 1998;107:155-8.
23. Escandon DT, Ortiz LT, Olvera AC, Avila GG, Marin MA, Granador J, et al. Human leucocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis. *chest*. Pebr. 1999;115(2):428-33.
24. Raghavan S, Selvaraj P, Swaminathan S, Alagarasu K, Narind G, Narayanan PR. Haplotype analysis of HLA-A, -B antigens and DRB₁ alleles in South Indian HIV-1-infected patients with and without pulmonary tuberculosis. *Int. J. Immunogenet*. 2009;36(3):129-33.
25. Selvaraj P, Raghavan S, Swamithan S, Alagarasu K, Narendran G, Narayanan PR. HLA-DQB and DPB₁ allele profile in HIV infected patients with and without pulmonary tuberculosis of South India. *Infect. Genet. Evl*. 2008 Sept; 8(5):664-71. Epub 2008 Jul 5.
26. Amirzakar AA, Yalda A, Hajabolbaghi M, Kosravi F, Jabbari H, Rezazi N, et al. The association of HLA-DRB, DQA, DQB, alleles and haplotypes frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 2004; 8(8):1017-021.
27. Dubainewics A, Lewko B, Moszhowsha G, Zmorzka B, Stepinski J. Molecular subtypes of HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis*. 2004;4(3):129-33.
28. Wang J, Song J, Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2001;24(5):302-5.
29. Kettaneh A, Sing L, Tier KP, Toledano C, Fabre B, Cabane J. Human leucocyte antigens and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis of case-control studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(7):717-25.
30. Handunnethi L, Ramagopalan SV, Ebers GC, Knight JC. Regulation of major histocompatibility complex class II gene expression, genetic variation and disease. *Genes Immun*. 2010 Mar; 11(2):99-112.
31. Bothamley GH, Beck JS, Gezienna M, Schreuder TH, D Amaro J, de Vries RRP, et al. Association of tuberculosis and m. tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *The J of Infect Dis* 1989;159:3.
32. Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, Hsu YM, Hontchens K, Erlich H, et al. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB₁, DQA₁, DQB₁, DPB₁) alleles and haplotypes in Han from Southern China. *Tissue antigens*, 2007;70(6):455-63.
33. Gordis L. *Epidemiology*. Case-control and cross-sectional studies. Baltimore: WB Saunders Co. 1996; 125-37.
34. Pemeriksaan HLA-DRB. Dynal Reli SSO-HLA-DRB typing Kit product No. 800.45. Dynal Reli SSO strip Detection reagent Kit product No. 802.01.
35. Karyadi E. Status mikronutrien penderita tuberculosis paru. *Gizi Medik Indonesia*. Jakarta, 2002;1:4.
36. Bellamy R. Identifying genetic susceptibility factors for tuberculosis in Africa: a combined approach using a candidate gene study and a genom-wide screen. *Clinical Science, Great Britain* 2000;98:245-50.
37. Leading article. Role of human leucocyte antigen (HLA) and non-HLA genes in susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Ind. J. Tub*. 2000; 47:133.
38. Lie KW, Oh DH, Yang SY. Allelic and haplotype diversity of HLA-A,-B,-C,-DRB₁ and-DQB₁ genes in the Korean population. *Tissue antigens*, 2005;655:437-47.

