



34

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

Jalan Mayjen.Prof.Dr.Moestopo 47 Surabaya 60132 Telp. (031) 5030255, Fax (031) 5020256 Website : <http://www.fkg.unair.ac.id> – E-mail : fgk@unair.ac.id

FORM 15

**FORMULIR HASIL VALIDASI DAN PENILAIAN
KARYA ILMIAH DOSEN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA
(MEDIA PUBLIKASI KARYA ILMIAH : PATEN (HAKI)
NOMOR : 4954 /UN3.1.2/ KP/2021**

A. Identitas Karya Ilmiah :

Judul Karya Ilmiah (Paten) : **Varian HLA-DRB 1 pada Populasi Jawa di Surabaya**

Jumlah Penulis : 1 (satu) penulis, Pratiwi Soesilawati,
 Status Pengusul : Penulis ke 1
 Identitas Jurnal
 a. Nomor Paten : IDP000064817
 b. Tanggal Penerimaan : 22 Desember 2016
 c. Tanggal Pemberian : IDP000064817
 d. Pemberi Paten : KEMENHUM DAN HAM
 e. Nama dan Alamat : Universitas Airlangga
 Pemegang Paten : Kampus C Unair Jl. Mulyorejo Surabaya
 f. Alamat web / Repositori Jurnal:

B. Kategori Publikasi Karya Ilmiah
(beri pada kategori yang tepat)

- : Paten Internasional (Implementasi Industri)
 Paten Internasional
 Paten Nasional (Implementasi Industri)
 Paten Nasional
 Paten Nasional Sederhana (Sertifikat HakI)
 Karya Ciptaan / Desain Industri (Sertifikat HaKI)

C. Rekapitulasi Hasil Penilaian Angka Kredit

Komponen yang dinilai	Reviewer I	Reviewer II	Nilai Rata-rata
a. Kelengkapan unsur isi Jurnal Ilmiah (10%)	3	3	3
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan (30%)	9	9	9
c. Kecukupan dan kemutakhiran data/informasi dan metodologi (30%)	9	9	9
d. Kelengkapan unsur dan kualitas terbitan (30%)	9	9	9
Total = (100%)	30	30	30

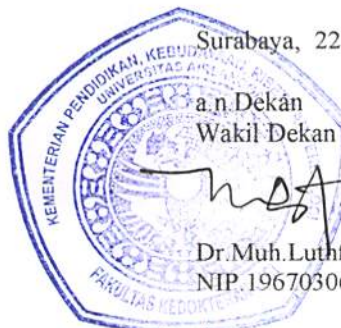
D. Hasil Validasi Ketua Departemen

Telah diperiksa dan divalidasi dengan baik, dan sampai pernyataan ini dibuat sebagai karya ilmiah **original / ~~plagiat~~**, sehingga kami turut bertanggung jawab bahwa karya ilmiah tersebut telah memenuhi syarat kaidah ilmiah, norma akademik, dan norma hukum, sesuai dengan Peraturan Menteri Pendidikan Nasional Nomor 17 Tahun 2010 tanggal 16 Agustus 2010 tentang Pencegahan dan Pananggulangan Plagiat di Perguruan Tinggi.
 Namun demikian, apabila di kemudian hari ternyata terbukti bahwa karya ilmiah tersebut merupakan karya Ilmiah Plagiat, maka akan menjadi tanggung jawab mutlak penulis tersebut di atas, baik secara perdata maupun pidana.
 Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya

Surabaya, 22 Desember 2021

a.n. Dekan
Wakil Dekan II,

Dr. Muh. Luthfi, drg., M. Kes
NIP. 196703061996011001



LEMBAR
HASIL PENILAIAN SEJAWAT SEBIDANG ATAU PEER REVIEW
KARYA ILMIAH : PATEN (HaKI)

FORM 12

Identitas Reviewer

Nama : Prof. Dr. drg. Juni Handajani, M.Kes., Ph.D
 NIP : 197203221998032001
 Bidang Ilmu : Biologi Oral
 Pangkat (Gol.Ruang) : Pembina Tk.I (gol.IV/b)
 Jabatan : Guru Besar
 Unit Kerja : Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi
 Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Judul Karya Ilmiah (Paten)	: Varian HLA-DRB 1 pada Populasi Jawa di Surabaya
Jumlah Penulis	: 1 (satu) penulis
Status Pengusul	: Ke 1
Identitas Jurnal Ilmiah	a. Nomor Paten : IDP000064817
	b. Tanggal Penerimaan : 22 Desember 2016
	c. Tanggal Pemberian : 20 Desember 2019
	d. Pemberi Paten : KEMENHUM DAN HAM
	e. Nama dan Alamat : Dr. Pratiwi S, drg.,M.Kes, PA(K), ID
	f. Alamat repositori PT/ web :
Kategori Publikasi Jurnal Ilmiah (beri ✓ pada kategori yang tepat)	<input type="checkbox"/> Paten Internasional (Implementasi Industri) <input type="checkbox"/> Paten Internasional <input type="checkbox"/> Paten Nasional (Implementasi Industri) <input type="checkbox"/> Paten Nasional <input checked="" type="checkbox"/> Paten Nasional Sederhana (Sertifikat HaKI) <input type="checkbox"/> Karya Ciptaan / Desain Industri (Sertifikat HaKI)

Hasil Penilaian Peer Review :

Komponen Yang Dinilai	Nilai Maksimal Paten						Nilai Akhir yang Diperoleh
	Internasional (Implementasi Industri)	Internasional	Nasional (Implementasi Industri)	Nasional	Nasional Sederhana	Karya Ciptaan / Desain Industri	
	Nilai Maks: 60	Nilai Maks: 50	Nilai Maks: 40	Nilai Maks: 30	Nilai Maks: 20	Nilai Maks: 15	
a. Kelengkapan unsur isi artikel (10%)				3			3
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan (30%)				9			9
c. Kecukupan dan kemutahiran data/informasi dan metodologi (30%)				9			9
d. Kelengkapan unsur dan kualitas terbitan (30%)				9			9
Total = (100%)				30			30
Nilai Pengusul =							

Yogyakarta, 12 Desember 2021

Peer Reviewer



Prof. Dr. drg. Juni Handajani, M.Kes., Ph.D
 NIP. 197203221998032001

Judul Karya Ilmiah : Varian HLA-DRB 1 pada Populasi Jawa di Surabaya
Jumlah Penulis : 1 (satu) penulis
Status Pengusul : Ke 1

Catatan Peer Reviewer :

1. Tentang Kelengkapan Unsur Isi :

Komponen isi penulisan lengkap. Paten telah menggambarkan Metode untuk penemuan varian-varian baru HLA-DRB1 pada populasi jawa di Surabaya.

2. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan :

Ruang lingkup sesuai dengan bidang keilmuan peneliti. Belum ada data pemanfaatan dari produk yang dipatenkan. Pengambilan data sampel sejumlah 60 subjek belum ada penjelasan keterwakilan populasi.

Catatan : Metode dan pembahasan pada paten ini mirip dengan publikasi yang berjudul Examining Caries Risk With the Characteristic of HLA-DRB1 Gene (Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences 16 (SUPP4): 67-70, July 2020

3. Kecukupan dan Kemutakhiran data / informasi dan metodologi :

Data/informasi varian baru HLA-DRB1 telah dituliskan cukup jelas menggunakan metode isolasi DNA dengan PCR-RFLP dan pengukuran kadar sIgA menggunakan uji Elisa.

4. Kelengkapan unsur dan kualitas terbitan

Sertifikat Paten telah dikeluarkan oleh Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia.

Yogyakarta, 12 Desember 2021

Peer Reviewer

Prof. Dr. drg. Juni Handajani, M.Kes., Ph.D
NIP. 197203221998032001
Unit Kerja : Dep.Biologi Oral FKG UGM
Bidang Ilmu : Biologi Oral
Jabatan/Pangkat : Guru Besar/Pembina
Tk.I (gol.IV/b)

LEMBAR
HASIL PENILAIAN SEJAWAT SEBIDANG ATAU PEER REVIEW
KARYA ILMIAH : PATEN (HaKI)

FORM 12

Identitas Reviewer

Nama : Prof.Dr.Retno Indrawati R.,drg.,M.Kes
 NIP : 195911121987012001
 Bidang Ilmu : Biologi Oral
 Pangkat (Gol.Ruang) : Pembina Utama Muda (gol.IV/c)
 Jabatan : Guru Besar
 Unit Kerja : Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR

Judul Karya Ilmiah (Patent) : **Varian HLA-DRB 1 pada Populasi Jawa di Surabaya**

Jumlah Penulis : 1 (satu) penulis
 Status Pengusul : Ke 1
 Identitas Jurnal Ilmiah : a. Nomor Paten : IDP000064817
 b. Tanggal Penerimaan : 22 Desember 2016
 c. Tanggal Pemberian : 20 Desember 2019
 d. Pemberi Paten : KEMENHUM DAN HAM
 e. Nama dan Alamat : Dr.Pratiwi S,drg.,M.Kes
 Pemegang Paten :
 f. Alamat repositori PT/ web :

Kategori Publikasi Jurnal Ilmiah (beri ✓ pada kategori yang tepat) :
 Paten Internasional (Implementasi Industri)
 Paten Internasional
 Paten Nasional (Implementasi Industri)
 Paten Nasional
 Paten Nasional Sederhana (Sertifikat HaKI)
 Karya Ciptaan / Desain Industri (Sertifikat HaKI)

Hasil Penilaian Peer Review :

Komponen Yang Dinilai	Nilai Maksimal Paten						Nilai Akhir yang Diperoleh
	Internasional (Implementasi Industri)	Internasional	Nasional (Implementasi Industri)	Nasional	Nasional Sederhana	Karya Ciptaan / Desain Industri	
	Nilai Maks: 60	Nilai Maks: 50	Nilai Maks: 40	Nilai Maks: 30	Nilai Maks: 20	Nilai Maks: 15	
a. Kelengkapan unsur isi artikel (10%)				3			3
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan (30%)				9			9
c. Kecukupan dan kemutakhiran data/informasi dan metodologi (30%)				9			9
d. Kelengkapan unsur dan kualitas terbitan (30%)				9			9
Total = (100%)				30			30
Nilai Pengusul =							

Surabaya, 25 Maret 2021

Peer reviewer



Prof.Dr.Retno Indrawati R.,drg.,M.Kes
 NIP. 195911121987012001
 Bagian .Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR

Judul Karya Ilmiah : **Varian HLA-DRB 1 pada Populasi Jawa di Surabaya**
Jumlah Penulis : 1 (satu) penulis
Status Pengusul : Ke 1

Catatan Peer Reviewer :

1. Tentang Kelengkapan Unsur Isi :

Kelengkapan unsur isi lengkap . Draft Paten telah menggambarkan Metode baru yang ditemukan untuk isolasi DNA dari Materi Stain Saliva.

2. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan :

Ruang lingkup sangat sesuai dengan bidang keilmuan peneliti .

3. Kecukupan dan Kemutakhiran data / informasi dan metodologi :

Data/informasi cukup jelas, sistematis dan masakini.

4. Kelengkapan unsur dan kualitas terbitan

Unsur dan kualitas terbitan lengkap, sertifikat Paten. Draf paten sangat jelas menggambarkan metode yang di patenkan.

Surabaya, 25 Maret 2021

Peer reviewer



Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M. Kes
NIP. 195911121987012001
Bagian .Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR


REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : **UNIVERSITAS AIRLANGGA**
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo,
Surabaya, Jawa Timur 60115

Untuk Invensi dengan Judul : **VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA**

Inventor : **Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K)**

Tanggal Penerimaan : **22 Desember 2016**

Nomor Paten : **IDP000064817**

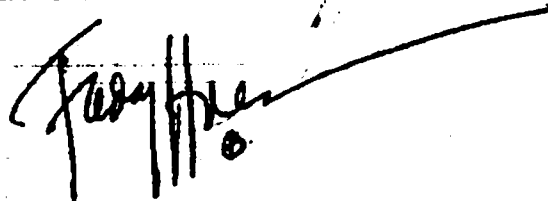
Tanggal Pemberian : **20 November 2019**

Perlindungan Paten untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL



Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000064817 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 20 November 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : C 12N 15/00

(71) No. Permohonan Paten : P00201608899

(72) Tanggal Penerimaan: 22 Desember 2016

Data Prioritas :

(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018

Dokumen Perbandingan:

NO9836091 (A1)

U2651038 (C1)

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo,
Surabaya, Jawa Timur 60115

(72) Nama Inventor :
Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K), ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Sri Sulistiyani, M.Si.

Jumlah Klaim : 1

Judul Invensi : VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA

Abstrak :

Invensi ini mengenai varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC
GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC
CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG
AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

adanya invensi ini maka dapat dibuat kit diagnostik simptomatik karies gigi. Kit diagnostik tersebut nantinya bermanfaat untuk rapi karies gigi pada anak pada populasi Jawa di Surabaya



INFORMASI BIAYA TAHUNAN

Nomor Paten : IDP000064817 Tanggal diberi : 20/11/2019 Jumlah Klaim : 1
 Nomor Permohonan : P0201608899 IPAS Filing Date : 22/12/2016 Entitlement Date : 22/12/2016

Berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 28 tahun 2019 tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan negara Bukan Pajak Yang Berlaku Pada Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia, biaya tahunan yang harus dibayarkan adalah sebagaimana dalam tabel di bawah.

Blaya Tahunan Ko-	Periode Perlindungan	Batas Akhir Pembayaran	Blaya Dasar	Jml Klaim	Blaya Klaim	Total	Terbambat (Bulan)	Total Denda	Jumlah Pembayaran
1	22/12/2016-21/12/2017	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
2	22/12/2017-21/12/2018	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
3	22/12/2018-21/12/2019	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
4	22/12/2019-21/12/2020	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
5	22/12/2020-21/12/2021	23/11/2020	0	1	0	0	0	0	0
6	22/12/2021-21/12/2022	23/11/2021	1.500.000	1	1.500.000	1.500.000	0	0	1.500.000
7	22/12/2022-21/12/2023	23/11/2022	2.000.000	1	2.000.000	2.200.000	0	0	2.200.000
8	22/12/2023-21/12/2024	23/11/2023	2.000.000	1	2.000.000	2.200.000	0	0	2.200.000
9	22/12/2024-21/12/2025	23/11/2024	2.500.000	1	2.500.000	2.750.000	0	0	2.750.000
10	22/12/2025-21/12/2026	23/11/2025	3.500.000	1	3.500.000	3.750.000	0	0	3.750.000
11	22/12/2026-21/12/2027	23/11/2026	5.000.000	1	5.000.000	5.250.000	0	0	5.250.000
12	22/12/2027-21/12/2028	23/11/2027	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
13	22/12/2028-21/12/2029	23/11/2028	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
14	22/12/2029-21/12/2030	23/11/2029	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
15	22/12/2030-21/12/2031	23/11/2030	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
16	22/12/2031-21/12/2032	23/11/2031	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
17	22/12/2032-21/12/2033	23/11/2032	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
18	22/12/2033-21/12/2034	23/11/2033	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
19	22/12/2034-21/12/2035	23/11/2034	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
20	22/12/2035-21/12/2036	23/11/2035	5.000.000	1	5.250.000	5.250.000	0	0	5.250.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 16/12/2019 (tahun ke-1 s.d 5) adalah sebesar 0,-

- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali wajib dilakukan paling lambat 6 (enam) bulan terhitung sejak tanggal diberi paten
- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali meliputi biaya tahunan untuk tahun pertama sejak tanggal penerimaan sampai dengan tahun diberi Paten ditambah biaya tahunan satu tahun berikutnya dengan Tanggal Penerimaan pada periode perlindungan tahun berikutnya.
- Pembayaran biaya tahunan selanjutnya dilakukan paling lambat 1 (satu) bulan sebelum tanggal yang sama dengan Tanggal Penerimaan pada periode perlindungan tahun berikutnya.
- Pemohonan penundaan pembayaran biaya tahunan akan diterima apabila diajukan paling lama 7 hari kerja sebelum tanggal jatuh tempo pembayaran biaya tahunan berikutnya, dan bukan merupakan pembayaran biaya tahunan pertama kali.
- Dalam hal biaya tahunan belum dibayarkan sampai dengan jangka waktu yang ditentukan, Paten dinyatakan dihapus

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000064817 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 20 November 2019

(51) Klasifikasi IPC ⁸ : C 12N 15/00	(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten : UNIVERSITAS AIRLANGGA Kampus C Unair Jl. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60115
(21) No. Permohonan Paten : P00201608899	(72) Nama Inventor : Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K), ID
(22) Tanggal Penerimaan: 22 Desember 2016	(74) Nama dan Alamat Kncsultan Paten :
(30) Data Prioritas : (31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara	Pemeriksa Paten : Dra. Sri Sulistiyani, M.Si.
(43) Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018	Jumlah Klaim : 1
(56) Dokumen Perbandingan: WO9836091 (A1) RU2651038 (C1)	

(54) Judul Invensi : VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA

(57) Abstrak :

Invensi ini mengenai varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut
Suatu varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC
GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC
CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG
AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

Dengan adanya invensi ini maka dapat dibuat kit diagnostik simptomatik karies gigi. Kit diagnostik tersebut nantinya bermanfaat untuk desain terapi karies gigi pada anak pada populasi Jawa di Surabaya

Deskripsi**VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA****5 Bidang Teknik Invensi**

Invensi ini secara umum berkaitan dengan varian baru HLA-DRB1. Secara lebih spesifik invensi ini berkaitan dengan varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang dapat digunakan sebagai kandidat penyusunan kit deteksi simptomatik karies gigi pada anak.

Latar Belakang Invensi

Karies gigi merupakan penyakit infeksi yang menimbulkan masalah kesehatan di beberapa negara maju dan berkembang. Risiko karies gigi salah satunya dikendalikan oleh saliva karena keberadaan *Secretory Immunoglobulin A (sIgA)* sebagai substansi anti bakteri. Faktor genetik dan lingkungan diduga berperan pada peningkatan risiko karies gigi melalui pengenalan antigen, respon imunitas dan pola diet. *Major Histocompatibility Complex (MHC)* berperan dalam imunitas seluler untuk merangsang sistem imunitas melalui presentasi antigen kepada reseptor sel T. MHC pada manusia dikenal dengan *Human Leucocyte Antigen (HLA)*. HLA klas II adalah rangkaian lokus genetik yang terdiri dari 3 lokus polipeptida yaitu DP, DQ dan DR. Lokus DR terdiri dari satu rantai alfa dan dua rantai beta. Lokus HLA-DRB1 menyandi rantai beta fungsional dan bersifat sangat polimorfik.

Imunitas rongga mulut dikendalikan oleh sIgA, *immunoglobulin G (IgG)* dan *immunoglobulin A (IgA)*. Peran sIgA meliputi netralisasi virus, netralisasi toksin, serta hambatan pertumbuhan dan kolonisasi mikroorganisme di epitel atau permukaan gigi.

Variasi genotip HLA-DRB1 disebabkan oleh mutasi pada ekson 2. Mutasi adalah perubahan sekuen nukleotida dari suatu gen. Sebagian besar mutasi berupa mutasi titik yaitu substitusi satu nukleotida dengan nukleotida lain atau delesi satu nukleotida.

Mutasi ini disebut *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Penggantian ini menyebabkan perubahan susunan pasangan basa sehingga menimbulkan perubahan susunan asam amino.

Mutasi regio ekson 2 lokus HLA-DRB1 berkaitan dengan patogenesis karies gigi, karena perubahan susunan asam amino pada regio ekson 2 lokus HLA-DRB1 menyebabkan perubahan presentasi peptida antigen kepada reseptor sel T. Terdapat hubungan polimorfisme lokus HLA dengan jumlah CD4 sebagai indikator infeksi dan pertahanan humoral. Mutasi pada HLA-DRB1 adalah salah satu faktor genomik dari karies gigi yang memiliki peran penting dalam jalur imunogenetik pada patogenesis karies gigi.

Penetapan profil risiko karies pada anak-anak diharapkan mampu memperkirakan risiko seorang anak terhadap karies. Identifikasi faktor risiko genetik adalah langkah potensial untuk pengembangan peranti pemeriksaan yang sensitif. Pemahaman tentang genetika kerentanan atau ketahanan seseorang terhadap karies akan mengembangkan pandangan baru tentang proses karies secara individual dan mendasari pengembangan strategi pencegahan karies. Identifikasi faktor risiko karies gigi secara genetik selanjutnya dimanfaatkan untuk pengembangan alat deteksi risiko karies dengan sensitifitas tinggi.

Oleh karena itu masih diperlukan penelitian untuk menentukan varian HLA-DRB1 sebagai kandidat kit diagnostik simptomatik karies gigi.

Ringkasan Invensi

Invensi ini menyediakan varian-varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut. Suatu varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT
 AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG
 GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG
 AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA
 CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, adalah Elektrophoresis amplikon PCR lokus HLA-DRB1 pada 266 bp. Lajur 1 adalah marker DNA 100 bp. Lajur 2-6 adalah sampel.

5

Uraian Lengkap Invensi

Mutasi titik di regio ekson 2 HLA-DRB terkait erat dalam patogenesis karies gigi. Hal ini diduga terjadi karena perubahan susunan pasangan basa regio ekson 2 pada gen ini
10 menyebabkan perbedaan ikatan peptida antigen. Berbagai sitokin bekerja di jalur ini yaitu IL-2, IL-4, IL-10 dan TGF- β . TCR dan ko-reseptor bekerja secara simultan untuk inisiasi respon sel T agar terjadi aktivasi sel B sehingga menghasilkan sekresi sIgA pada permukaan mukosa.

15 Berikut diuraikan tahapan invensi yang dilakukan. Analisa DNA pada kelompok sampel dengan kadar sIgA rendah dan tinggi berdasar uji ELISA. Polimorfisme HLA-DRB1 diteliti melalui isolasi DNA untuk PCR-RFLP dilanjutkan dengan sekuensing. Hasil sekuensing digunakan untuk penentuan tata-nama varian HLA-DRB1
20 dan analisis homologi melalui bioinformatik.

Dari total 60 subjek penelitian, 30 subjek penelitian di kelompok kasus terdiri dari 11 laki-laki dan 19 perempuan dengan rerata usia 93,3 bulan (7,7 tahun). 30 subjek penelitian pada kelompok kontrol terdiri dari 11 laki-laki dan 19 perempuan
25 dengan rerata usia 95,33 bulan (7,9 tahun).

Penentuan sampel pada kelompok kasus dan kontrol berdasar pemeriksaan kadar sIgA pada saliva tiap subjek penelitian. Pengelompokan ini selanjutnya digunakan sebagai dasar analisis lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh polimorfisme HLA-DRB1
30 terhadap jalur imunogenetik sekresi sIgA.

sIgA pada 30 sampel dari kelompok kasus menunjukkan rerata 168,50 ng/ml. Rerata tersebut berada pada nilai di bawah 300 ng/ml, sedangkan sIgA pada 30 sampel dari kelompok kontrol menunjukkan rerata sIgA 491,33 ng/ml dan berada di atas 300

ng/ml. Rerata pada kelompok kasus dan kontrol sesuai dengan sumber pustaka Rashkova *et al.*, (2009).

Pemeriksaan polimorfisme HLA-DRB1 dilakukan melalui isolasi DNA dari sampel darah. Isolasi DNA menggunakan metode *simple and rapid genomic DNA* (Suhartati, 2006) Hasil isolasi DNA dilakukan pemeriksaan kemurnian dan konsentrasi DNA, selanjutnya pemeriksaan ini digunakan sebagai acuan penentuan jumlah DNA yang digunakan pada amplifikasi DNA melalui PCR. Elektrophoresis dilakukan untuk mengetahui letak ampikon HLA-DRB1 pada 266 bp dengan marker DNA sebesar 100 bp, tampak pada gambar 1.

Ampikon DNA dianalisis melalui RFLP untuk menentukan titik potong nukleotida yang mengalami polimorfisme. Enzim restriksi menggunakan BseRI, BsaJI, RsaI, dan Sau96I dari *New England Biolabs*. Distribusi sampel pada tiap varian HLA-DRB1 berdasar analisis PCR-RFLP tampak kelompok sampel kasus terdiri dari tiga varian HLA-DRB1 dan kelompok sampel kontrol terdiri dari dua varian HLA-DRB1.

Pada 5 kelompok hasil PCR-RFLP dilakukan sekuensing menggunakan primer DRB1: 5' CAC GTT TCT TGG AGT ACT CT 3'. Sekuensing menggunakan metode langsung (*Direct Sequencing*) untuk memperoleh hasil yang cepat dan akurat, menggunakan sekuenser ABI PRISM 310. Susunan nukleotida dan asam amino lokus HLA-DRB1 pada 4 kelompok varian tampak pada Tabel 1 di bawah ini.

25 Tabel 1. Varian HLA- DRB1

No	Varian HLA-DRB1	Susunan Nukleotida
1	DRB1*1209(1)	TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG
2	DRB1*1209(2)	TTT CTC ATG CGA CGG ACG GGT GCG GTT ACT GGA GAG ACA CTT CCA TAA CCA GGA GGA GCT CCT GCG CTT CGA CAG CGA CGT GGG GGA GTT CCG GGC GGT GAC GGA GCT GGG GCG GCC TGT CGC CGA GTC CTG GAA CAG CCA GAA GGA CTT

		CCT GGA AGA CAG GCG CGC CGC GGT GGA CAC CTA TTG CAG ACA CAA CTA CGG GGC TGT GGA GAG CTT CAC AGT GCA GCG
2	DRB1*1209(3)	TTT CTC ATG CGA CGG AAC GGT GCG GTT ACT GGA GAG ACA CTT CCA TAA CCA GGA GGA GCT CCT GCG CTT CGA CAG CGA CGT GGG GGA GTT CCG GGC GGT GAC GGA GCT GGG GCG GCC TGT CGC CGA GTC CTG GAA CAG CCA GAA GGA CTT CCT GGA AGA CAG GCG CGC CGC GGT GTT CAC CTA TTG CAG ACA CAA CTA CGG GGC TGT GGA GAG CTT CAC AGT GCA GCG G
4	DRB1*1209(4)	TTT TTT TCA TGG GAC GGA ACG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG AAG GAC TTC CTG GAA GAC AGG CGC GCC GCG GTT GTC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG TTT TTT AGT GCA GCG GAG AGC TTC ACA GTG CAG GCC AAA GCT TCC AAG TGC ACC CCC CCC CCC CCG TGC AGC GG

Analisis selanjutnya dilakukan *submission* untuk mengetahui *nomenclature* HLA-DRB1 pada tiap kelompok sampel berdasar hasil PCR-RFLP pada *European Bioinformatics Institute (EBI)* pada <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>. Analisis bioinformatik menghasilkan tata nama kelompok varian 1 adalah DRB*1209, kelompok varian 2 adalah DRB*1209(1), kelompok varian 3 adalah DRB*1209(2), kelompok varian 4 adalah DRB*1209(3) dan kelompok varian 5 adalah DRB*1209(4).

Pada kelompok kontrol terdapat dua nomenklatur varian HLA-DRB1 yaitu DRB*1209 dengan ketepatan homologi 100% dan DRB*1209(1) dengan ketepatan homologi 99% terhadap DRB*1209. Nomenklatur varian HLA-DRB1 pada kelompok kasus terdiri dari tiga nomenklatur yaitu DRB*1209(2) dengan ketepatan homologi 97%, DRB*1209(3) dengan ketepatan homologi 96% dan DRB*1209(4) dengan ketepatan homologi 72% terhadap DRB*1209..

Kelompok sampel dengan ketepatan kurang dari 100% yaitu varian DRB*1209(1), DRB*1209(2), DRB*1209(3) dan DRB*1209(4)

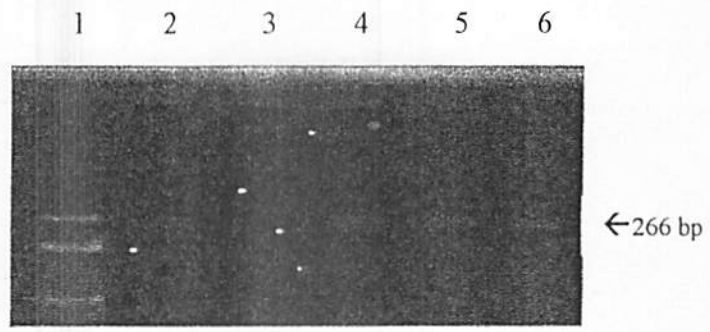
selanjutnya dilakukan *submission* pada *Gene Bank* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) untuk memperoleh *accession number*. Tata nama untuk varian DRB*1209(1), DRB*1209(2), DRB*1209(3) dan DRB*1209(4) akan diketahui melalui *submission accession number* dari *Gene Bank* pada situs <http://www.anthony.nolan.org.uk/HIG>.

Hasil sekuensing dilakukan *multiple alignment* dengan pembandingan gen HLA-DRB1 dari kelompok kontrol dengan persentase ketepatan homologi tertinggi (100%). Hasil *multiple alignment* tampak di bawah ini.

```

15          140          150          160          170          180          190
C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      TTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTTCGGTTACTGGAGAGACACTTCCATAACCAGGAGGAG
      F F N G T E R V R L L E R H F H N Q E E
C-03  .....
      F F N G T E R V R L L E R H F H N Q E E
20 C-019 ..T..TC.....-AC.....
      F F H G T E R C G Y W R D T S I T R R S
C-12  -.T.CTC...C.....-AC.....
      F L M R R N G A V T G E T L P * P G G
C_02  -.T.CTC...C.....-.....
      F L M R R T G A V T G E T L P * P G G
25
          200          210          220          230          240          250
C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      CTCCTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGCAGTTCCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCT
      L L R F D S D V G E F R A V T E L G R P
C-03  .....
      L L R F D S D V G E F R A V T E L G R P
30 C-019 .....
      S C A S T A T W G S S G R * R S W G G L
C-12  .....
      A P A L R Q R R G G V P G G D G A G A A
C_02  .....
      A P A L R Q R R G G V P G G D G A G A A
40
          260          270          280          290          300          310
C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      GTCGCCGAGTCCTGGAACAGCCAGAAGGACTTCCTGGAACACAGCGGGCCGCGGTGGAC
      V A E S W N S Q K D F L E H R R A A V D
C-03  .....G.....C.....
      V A E S W N S Q K D F L E D R R A A V D
C-12  .....G.....C.....TT.
      C R R V L E Q P E G L P G R Q A R R G V
50 C_02  .....G.....C.....
      C R R V L E Q P E G L P G R Q A R R G G
C-019 .....G.....C.....T.T.
      S P S P G T A R R T S W K T G A P R L S

```



Gambar 1.

↩