

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
DAFTAR SINGKATAN	xxv
DAFTAR TERJEMAHAN	xxvii
I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan	10
1.4.2 Manfaat untuk kepentingan terapan	10
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan singkat penyakit lepra	11
2.1.1 Definisi	11
2.1.2 Perjalanan klinik penyakit lepra	11
2.1.3 Klasifikasi penyakit lepra	12
2.1.4 Imunopatologi penyakit lepra	13
a. Respon imun pada penyakit lepra	13
a) Innate immunity pada penyakit lepra	14
b) Adaptive immunity pada penyakit lepra	15
b. Respon imun humoral pada lepra	18
2.1.5 Predisposisi genetik sebagai salah satu hipotesa penyebab anergi pada lepra tipe LL	19
2.2 Major Histocompatibility Complex (MHC)	21
2.2.1 Antigen leukosit manusia	21
2.2.2 Gena HLA Kompleks	23
2.2.3 Nomenklatur sistem HLA	24
2.2.4 Struktur dan distribusi molekul HLA	25

a.	Antigen HLA klas I	26
b.	Antigen HLA klas II	28
a)	Organisasi genom gen HLA klas II	31
b)	Struktur dan fungsi molekul HLA klas II	33
c.	Antigen HLA klas III	36
2.2.5	Fungsi biologik molekul MHC	37
2.2.6	Pewarisan keturunan dari molekul HLA	39
2.2.7	Genetika populasi	39
2.2.8	Linkage disequilibrium (Timpang Rangkai)	41
2.2.9	Pemisahan jalur pemrosesan dan penyajian antigen exogen dan endogen oleh molekul MHC klas I dan klas II	42
2.2.10	Manfaat klinik sistem HLA	44
a.	Tranplantasi jaringan	44
b.	Transfusi leukosit dan trombosit	44
c.	Studi keayahan/paterniti	44
d.	Asosiasi HLA dan Penyakit	45
2.2.11	Perkembangan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk pemeriksaan gen HLA klas II	45
a.	Teknik Berdasarkan Hibridisasi Pelacak	46
b.	Teknik Berdasarkan Elektroforesis	47
2.3	Asosiasi Sistem HLA Dengan Penyakit	49
2.3.1	HLA dengan penyakit	49
2.3.2	HLA dengan penyakit lepra	54
3.	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1	Kerangka Konseptual	57
3.2	Kerangka Operasional	59
3.3	Hipotesis	60
4.	METODE PENELITIAN	
4.1	Rancang bangun penelitian	61
4.2	Populasi, sampel, besar sampel dan kriteria sampel	61
4.2.1	Populasi sampel	61
4.2.2	Lokasi	62
4.2.3	Kriteria sampel	62
4.2.4	Besar sampel	63
4.3	Variabel penelitian	64
4.3.1	Klasifikasi variabel	64
4.3.2	Karakteristik variabel yang diteliti	65
4.3.3	Definisi operasional variabel	65
a.	Dasar diagnosis lepra	65

	b. Klasifikasi penyakit lepra	66
	c. Variabel bebas	68
	d. Faktor penyerta	68
	e. Pemeriksaan bakteriologis	68
	f. Pemeriksaan lepromin	69
	g. Pemeriksaan histopatologis	70
4.3.4	Cara pengolahan data	72
4.4	Cara pemeriksaan laboratorium	74
4.4.1	Bahan pemeriksaan	74
4.4.2	Cara pemeriksaan antigen	76
	a. Metode serologi	76
	a) Isolasi limfosit	76
	b) Cara Kerja Pemisahan limfosit T & limfosit B	79
	c) Penentuan antigen HLA	80
	1. Penentuan antigen HLA-klas I (-A,-B,-C)	81
	2. Penentuan antigen HLA-klas II (-DR,-DQ)	82
	3. Cara pembacaan/penilaian hasil test	83
	4. Pemantapan mutu	85
	5. Sumber-sumber kesalahan	87
	b. Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Oligonucleotide (PCR-SSO)	88
	a. Ekstraksi DNA	89
	b. Gen HLA-klas II	89
	c. Pemeriksaan gen HLA-DRB	90
4.5	Protokol penelitian	95
5.	HASIL PENELITIAN	
5.1	Karakteristik sampel kasus dan kontrol yang diteliti	96
5.1.1	Distribusi umur	97
5.1.2	Jenis Kelamin	97
5.1.3	Suku	97
5.2	Frekuensi antigen / gen HLA pada populasi	97
5.2.1	Frekuensi antigen / gen HLA-A	98
5.2.2	Frekuensi antigen / gen HLA-B	99
5.2.3	Frekuensi antigen / gen HLA-C	101
5.2.4	Frekuensi antigen / gen HLA-DR	101
5.2.5	Frekuensi antigen / gen HLA-DQ	103
5.3	Hubungan antara HLA klas I dan klas II dengan kerentanan lepra....	103
5.3.1	Hubungan antigen HLA-A dengan timbulnya lepra	104
5.3.2	Hubungan antigen HLA-B dengan timbulnya lepra	105

5.3.3	Hubungan antigen HLA-C dengan timbulnya lepra	108
5.3.4	Hubungan antigen HLA-DRB dengan timbulnya lepra	108
5.3.5	Hubungan antigen HLA-DQ dengan timbulnya lepra	110
5.4	Hubungan antar alel HLA-DRB berdasarkan organisasi genom	110
5.5	Antigen / gen kerentanan dan protektif untuk timbulnya lepra atau tipe lepra	111
6.	PEMBAHASAN	
6.1	Karakteristik penderita lepra yang diteliti	120
6.1.1	Umur penderita	120
6.1.2	Jenis kelamin	121
6.1.3	Suku	122
6.1.4	Penelitian Hasil analisis genetika populasi	122
6.2	Analisis frekuensi antigen / gen HLA pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	123
6.2.1	Frekuensi antigen / gen HLA-A	123
6.2.2	Frekuensi antigen / gen HLA-B	124
6.2.3	Frekuensi antigen / gen HLA-C	124
6.2.4	Frekuensi antigen / gen HLA-DR	125
6.2.5	Frekuensi antigen / gen HLA-DQ	127
6.3	Hubungan antigen / gen HLA-A, -B, -C, -DRB, -DQ dengan kerentanan lepra	127
7.	SIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Simpulan	133
7.2	Saran	134
	DAFTAR PUSTAKA	135
	RINGKASAN	xi
	ABSTRACT	xvi

DAFTAR TABEL

1.	Tabel 2.1	: Asosiasi antara antigen HLA dan penyakit	49
2.	Tabel 4.1	: Aspek klinik-klasifikasi Ridley-Jopling	67
3.	Tabel 4.2	: Sistem scoring bacterial index	69
4.	Tabel 4.3	: Patokan pemeriksaan histologis sesuai klasifikasi	71
5.	Tabel 5.1	: Analisis perbedaan antara kelompok kasus dan kontrol berdasarkan jenis kelamin, umur dan suku	96
6.	Tabel 5.2	: Hasil frekuensi antigen / gen HLA-A pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	98
7.	Tabel 5.3	: Hasil frekuensi antigen / gen HLA-B pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	99
8.	Tabel 5.4	: Hasil frekuensi antigen / gen HLA-C pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	101
9.	Tabel 5.5	: Hasil frekuensi antigen / gen HLA-DR pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	102
10.	Tabel 5.6	: Hasil frekuensi antigen / gen HLA-DQ pada populasi suku Bugis-Makassar di Ujung Pandang	103
11.	Tabel 5.7	: Perbedaan frekuensi antigen HLA-A pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing antigen (OR)	105
12.	Tabel 5.8	: Perbedaan frekuensi antigen HLA-B pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing antigen (OR)	107
13.	Tabel 5.9	: Perbedaan frekuensi antigen HLA-C pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing antigen (OR)	108
14.	Tabel 5.10	: Perbedaan frekuensi antigen HLA-DRB (dengan PCR) pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing antigen (OR)	109

15. Tabel 5.11	: Perbedaan frekuensi antigen HLA-DQ pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing antigen (OR)	110
16. Tabel 5.12	: Perbedaan frekuensi kombinasi alel HLA-DRB1* 15 - DRB5* dan HLA-DRB1* 12 - DRB3* pada kelompok kasus dan kontrol serta besarnya resiko timbulnya lepra dari masing-masing kombinasi alel (OR)	111
17. Tabel 5.13	: Daftar antigen / gen HLA yang rentan terhadap lepra	112
18. Tabel 5.14	: Daftar antigen / gen HLA yang protektif terhadap lepra	113
19. Tabel 5.15	: Frekuensi dan Odd's Ratio antigen/gen HLA klas I dan klas II yang rentan terhadap lepra tipe TT serta kontrol sehat	114
20. Tabel 5.16	: Frekuensi dan Odd's Ratio antigen/gen HLA klas I dan klas II yang rentan terhadap lepra tipe LL serta kontrol sehat	115

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Skema perjalanan klinis penyakit lepra	12
Gambar 2.2	: Konsep klasik kerjasama makrofag dan sel T	15
Gambar 2.3	: Perkembangan konsep hipotesis respons imun pada Penyakit lepra	16
Gambar 2.4	: Hubungan HLA dengan tipe lepra	21
Gambar 2.5	: HLA Kompleks	24
Gambar 2.6	: Skema molekul HLA klas I	27
Gambar 2.7	: Skema molekul HLA klas II	30
Gambar 2.8	: Peta regio dan organisasi HLA pada lengan pendek Kromosom 6	32
Gambar 2.9	: Molekul HLA klas II secara skematik	33
Gambar 2.10	: Diagram struktur molekul HLA klas I	35
Gambar 2.11	: Model pemisahan jalur pemrosesan dan penyajian antigen exogen dan endogen oleh molekul MHC klas I dan klas II ...	43
Gambar 3.1	: Kerangka konseptual penelitian	58
Gambar 3.2	: Kerangka operasional penelitian	59
Gambar 4.1	: Pelaksanaan teknis penentuan antigen HLA cara mikrolimfositotoksitas	86
Gambar 4.2	: Prinsip pemeriksaan gen HLA-DRB dengan metode PCR-SSO reverse dot blot	92
Gambar 4.3	: Hasil HLA-DRB typing dengan teknik PCR-SSO Reverse dot blot	93
Gambar 4.4	: Protokol Penelitian	95

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Proses pencarian (Thawing)	145
Lampiran 2 : Cara isolasi DNA dengan metode salting out	146
Lampiran 3 : Penilaian kualitas DNA	148
Lampiran 4 : Cara pemeriksaan gen HLA-DRB dengan metode PCR-SSO reverse dot blot	149
Lampiran 5 : Prosedur kerja pewarnaan LAM-B	152
Lampiran 6 : Hasil pewarnaan imunohistokimia LAM-B untuk Diagnosis lepra	154
Lampiran 7 : Complete listing of recognized HLA specificities	156
Lampiran 8 : Broad specificities : Splits, Associated antigens and Inclusions	157
Lampiran 9 : HLA-DR antigens and DRB* alleles	158
Lampiran 10 : Cross-reactivity HLA-A Locus	159
Lampiran 11 : Cross-reactivity HLA-B Locus	160
Lampiran 12 : Organisasi genom HLA-DR	161
Lampiran 13 : Daftar pemicu dan pelacak HLA-DRB Resolusi Rendah ...	162
Lampiran 14 : Formulir persetujuan	166
Lampiran 15 : Formulir pemeriksaan HLA-Lepra (penderita)	167
Lampiran 16 : Formulir pemeriksaan HLA-Lepra (kontrol)	169
Lampiran 17 : Chart pemeriksaan HLA-typing (serology)	171
Lampiran 18 : Formulir pemeriksaan histopatologi lepra	173

DAFTAR SINGKATAN

dATP	=	Deoxyadenosinetriphosphate
dCTP	=	Deoxycytosinetriphosphate
dGTP	=	Deoxyguaninetriphosphate
dUTP	=	Deoxyuraciltriophosphate
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
EL buffer	=	Erythrocyte Lysis buffer
ELISA	=	Enzyme Linked Immunosorbant Assay
EP	=	Electrophoresis
MHC	=	Major Histocompatibility Complex
HLA	=	Human Leucocyte Antigen
HRP-SA	=	Horseradish Peroxidase - Streptavidine
IFN	=	Interferon
IgG	=	Immunoglobulin G
IgM	=	Immunoglobulin M
KD	=	Kilo Dalton
NK	=	Natural Killer
OR	=	Odds Ratio
PBS	=	Phosphate Buffer Solution
PCR	=	Polymerase Chain Reaction
RFLP	=	Restriction Fragment Length Polymorphism
RIA	=	Radioimmunoassay

RNA	=	Ribonucleic acid
SDS	=	Sodium dodecylsulphate
SSO	=	Sequence Specific Oligonucleotide
SSP	=	Sequence Specific Primers
SW	=	Stringent Wash
TCR	=	T Cell Receptor
TE	=	Tris EDTA
WCB	=	Wash Citrate Buffer
WHO	=	World Health Organization

DAFTAR TERJEMAHAN

Association	=	hubungan
Bands	=	pita
Blank	=	kosong
Cleft	=	celah
Clone	=	keluarga
Closely related	=	sangat mirip
Concordance	=	kesesuaian / konkordansi
Copy	=	salinan
Defect	=	kecacatan
Haplotype	=	haplotipe
HLA-typing	=	penetapan HLA
Human Leucocyte Antigen	=	antigen lekosit manusia
Informed consent	=	lembar persetujuan
Linkage	=	keterpautan
Linkage analysis	=	analisis keterpautan
Linkage disequilibrium	=	ketidakseimbangan keterpautan
Major Histocompatibility Complex	=	kompleks histokompatibilitas mayor
Polymerase Chain Reaction	=	reaksi rantai polimerase
Primer	=	pemicu
Probe	=	pelacak
Repertoire	=	perkembangan

Reverse transcription	=	transkripsi terbalik
Sequence	=	urutan
Sequencing	=	penetapan urutan
Sequestered antigen	=	antigen terkurung
Target	=	sasaran
Template	=	acuan
Water bath	=	pemanas air