

BAB 6**PEMBAHASAN**

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah studi asosiasi dengan pendekatan rancangan "kasus-kontrol". Tujuan dari penelitian ini adalah menetapkan dasar genetik penderita lepra pada populasi Indonesia, yang akan dilakukan dengan menilai hubungan (association) antigen / gen HLA klas I & klas II (sebagai faktor resiko) dengan kerentanan timbulnya lepra. Di dalam kaidah penelitian genetik, kuatnya hubungan tersebut dapat dinyatakan dengan menghitung besarnya resiko timbulnya lepra pada individu-individu dengan antigen / gen HLA klas tertentu (Svejgaard and Ryder, 1994).

Rancangan yang paling tepat dalam mengkaji hubungan antara faktor resiko dengan penyakit sebenarnya adalah rancangan "Kohort". Keunggulan rancangan Kohort memungkinkan pengaruh faktor resiko terhadap efek (dalam hal ini penyakit) dipelajari dengan lebih cermat dengan pendekatan longitudinal ke depan. Mengingat keunggulan tersebut, rancangan Kohort merupakan rancangan yang paling powerful diantara rancangan survei epidemiologik. Namun demikian, rancangan ini juga tidak terlepas dari keterbatasan antara lain membutuhkan waktu, saran dan subyek penelitian yang cukup besar, sehingga secara ekonomi lebih mahal. Berdasarkan adanya keterbatasan-keterbatasan tersebut maka pada penelitian ini dipilih rancangan kasus-kontrol.

Pada rancangan kohort, angka resiko berupa resiko relatif yang menggambarkan insidensi penyakit dalam populasi sehubungan dengan faktor resiko yang

dipelajari. Sementara pada rancangan kasus-kontrol penetapan resiko relatif tidak secara langsung oleh karena pada rancangan ini tidak dipakai populasi total, sehingga kelompok kasus dan kelompok kontrol tidak representatif menggambarkan populasi. Resiko representatif pada rancangan kasus kontrol dihitung secara tidak langsung yaitu dengan mencari Odds Ratio (OR). Walaupun OR tidak menunjukkan secara tepat resiko relatif (RR) suatu penyakit, tetapi di dalam praktek amat membantu. Pada keadaan-keadaan tertentu misalnya insidens penyakit yang kecil/jarang, maka besar OR dipandang sama dengan RR (Sastroasmoro dan Ismael, 1995).

Pada penelitian-penelitian genetik ada empat macam strategi yang telah lazim digunakan untuk menetapkan hubungan (asosiasi) gen HLA dengan suatu penyakit, yaitu : (1). Analisis keterpautan, (2). Haplotype sharing, (3). Studi Asosiasi, (4). Studi Eksperimental. Keempat strategi ini memberikan hasil yang saling melengkapi (Rowlinson, 1998; Handono, 1998).

Analisis keterpautan yaitu cara statistik yang akan menghitung model pewarisan penyakit. Model ini menentukan lokasi locus yang berkaitan dengan penyakit, frekuensi antigen / gen dan pewarisannya pada anggota keluarga penderita. Haplotype sharing menentukan seberapa sering salinan tertentu regio khromosomal (haplotype) diturunkan secara identik dari orangtuanya kepada anaknya. Hal tersebut dibandingkan dengan kejadian acak yang seharusnya dari kemiripan haplotype (*haplotype sharing*) (Handono, 1998).

Studi asosiasi atau studi kasus-kontrol yaitu membandingkan antigen / gen HLA tertentu pada individu-individu yang tak bertalian keluarga yang terkena dan tidak terkena suatu penyakit pada populasi yang sama. Kemaknaan perbedaan

frekuensi antigen / gen HLA natar penderita dan kontrol ditentukan oleh fischer's exact atau chi-square dengan tabel 2 x 2 dan kuatnya hubungan dapat ditetapkan dengan resiko relatif. Strategi ini dapat digunakan baik untuk meneliti kaitan haplotipe HLA, antigen / gen HLA maupun nukleotida yang spesifik dengan suatu penyakit (Handono, 1998).

Penelitian yang dilakukan saat ini menggunakan strategi studi asosiasi karena kemungkinan tingkat keberhasilannya lebih baik dengan mengingat sulitnya menelusuri keluarga penderita, alamat yang sulit dijangkau dan terbatasnya kemampuan peneliti. Sebagian besar penelitian mengenai asosiasi HLA dengan penyakit, khususnya lepra juga dilakukan dengan cara serupa (Rea, 1980; De Vries, 1980; Izumi, 1982; Serjeantson, 1983; Van Eden, 1985; Kim, 1987; Fine, 1988; George, 1993; Dessoukey, 1996; Langrange, 1996; Soebono, 1997).

Sebagian pemeriksaan antigen / gen HLA pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode Microlymphocytotoxicity Test dengan memakai Oriental Terasaki's Trays dari UCLA, USA sesuai standar prosedur yang ditetapkan oleh National Institute of Health (NIH). Teknik ini dipilih karena sampel yang akan diteliti banyak (lebih dari 200 sampel), peralatan laboratorium yang diperlukan sederhana, reagens yang dipakai harganya cukup terjangkau dan tehnik ini sudah umum dilakukan pada penelitian populasi di banyak negara.

Kendala utama tehnik ini adalah viabilitas (hidup) sel limfosit yang akan diperiksa haruslah minimal 90% dan kebersihan sel harus prima, tidak boleh ada kontaminasi oleh jamur atau bakteri.

Hasil akhir penelitian ini memberi dua hal yang berbeda, yaitu identifikasi antigen / gen HLA klas I (HLA A, -B, -C) dalam populasi dapat dilakukan dengan sukses pada lebih 80% sampel sedang kegagalan hanya sekitar kurang dari 20 % yang digambarkan sebagai gen blank. Tetapi pada identifikasi antigen / gen HLA klas II (HLA-DR, -DQ) pada populasi memberikan hasil yang agak mengecewakan. Sebab angka kegagalan dalam mendeteksi antigen / gen HLA-DR adalah 41,60% (Tabel 5.5), yang artinya hampir separuh dari sampel tidak bisa diidentifikasi antigen / gen HLA-DR-nya. Demikian juga keadaannya pada identifikasi antigen / gen HLA-DQ, tercatat keberhasilan mencapai lebih 65%, sedangkan gen blank yang dihasilkan adalah 34,09% (Tabel 5.6). Dengan besarnya prosentase gen blank yang muncul pada HLA klas II ini, membuat tujuan utama penelitian ini yaitu menemukan pola HLA-Lepra khusus bagi populasi Indonesia menjadi kabur. Sebab penelitian dasar genetik seperti ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Sedangkan untuk jangkauan jangka panjangnya adalah usaha pengembangan vaksin yang berpijak pada pola dasar HLA yang dimiliki oleh masing-masing suku bangsa (Alessandra, 1997). Kegagalan ini diperkirakan disebabkan oleh sulitnya memperoleh sel limfosit B yang harus tetap hidup, dengan konsentrasi $1 - 2 \times 10^6/\text{ml}$, seperti syarat baku bagi HLA-typing klas II. Disamping adanya *human error* dalam pelaksanaan penelitian ini.

Untuk menyempurnakan penelitian ini, dan agar tercapai tujuan awalnya, maka pemeriksaan antigen / gen HLA-klas II diulangi lagi dengan sampel yang sama dengan menggunakan metode paling mutakhir yaitu secara molekuler; PCR-SSO, yang diawali dengan metode ELISA, yang sudah teruji spesifitas maupun sensitifitasnya. Teknik ini menjadi pilihan utama karena dapat menetapkan diversitas alel (subtipe)

HLA yang sangat penting untuk menilai hubungannya dengan suatu penyakit. Hal ini tidak dapat ditetapkan bilamana kita menggunakan metode serologi - Microlymphocytotoxicity test. Lagi pula dengan metode ini tidak diperlukan sel limfosit hidup dalam jumlah yang banyak, sementara pada penderita lepra acapkali menggunakan obat-obat sejenis Corticosteroid yang menyebabkan jumlah limfosit yang hidup cenderung menurun. Obat-obatan sejenis sitostatika dan imunosupresan juga diketahui dapat mengurangi viabilitas sel limfosit (Dyer, 1993; Lee, 1994; Rafi, 1995; Santos, 1997).

6.1 Karakteristik Penderita Lepra Yang Diteliti

6.1.1 Umur Penderita

Umur sangat bervariasi pada penyakit lepra, dimana angka tertinggi dijumpai pada dewasa muda. Hal ini mungkin karena masa inkubasi yang bervariasi atau karena perbedaan resiko paparan dalam kelompok umur yang berbeda. Angka insidens yang rendah dalam kelompok umur 0-14 tahun mewakili kasus yang terinfeksi dalam kontak serumah dengan masa inkubasi yang pendek. Angka insidens yang lebih tinggi pada usia 15-50 tahun mewakili kasus yang terinfeksi dalam kontak serumah dengan masa inkubasi yang panjang atau kasus terinfeksi dalam populasi (sumber infeksi tidak jelas). Angka insidens yang rendah pada umur lebih 50 tahun mungkin mencerminkan suatu resiko yang menurun terhadap paparan atau dengan masa inkubasi yang sangat panjang (Hastings, 1994; Jopling, 1996; Amiruddin, 1996).

Pada penelitian ini rata-rata umur penderita 34,53 dengan simpangan baku sebesar 12,16. Menurut penelitian **Noordeen, 1995**, kebanyakan penderita berumur 10-14 tahun kemudian menurun pada kelompok umur berikutnya dan akan meningkat kembali pada umur 30-60 tahun. Diperkirakan faktor umur dipengaruhi oleh kontak yang rapat dengan penderita yang kerentanan (susceptibilitas) terhadap penyakit lepra pada umur tertentu, dimana pengaruh kontak yang rapat lebih menonjol pada umur muda dan kerentanan lebih menonjol pada umur dewasa (**Fine, 1979; Amiruddin, 1996**). Yang jelas bahwa anak-anak yang berumur kurang dari 15 tahun dilaporkan lebih rentan dibandingkan orang dewasa. Angka insidensi pada anak sebesar 7,8/1000 dibandingkan 5,9/1000 pada dewasa. Bagaimana hubungan umur dengan kerentanan terhadap infeksi *M Leprae* kiranya masih perlu diteliti (**Soebono, 1996**).

Pada penelitian ini ditemukan penderita dewasa tua lebih banyak daripada dewasa muda, yang kemungkinan besar kesadaran berobatnya lebih tinggi.

6.1.2 Jenis Kelamin

Pada penelitian ini diperoleh data, bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan (2 : 1) (tabel 5.1). Hal ini sesuai dengan berbagai laporan dari penelitian yang serupa, yang menyatakan bahwa laki-laki mempunyai resiko lebih besar untuk menderita lepra dibanding wanita (**Hasting, 1994**). Hal ini kemungkinan karena situasi budaya setempat dimana laki-laki lebih banyak bekerja di luar, sehingga pemaparan dengan faktor penyakit lepra lebih besar. Adat kebiasaan di belahan dunia bagian timur adalah kaum wanitanya berpakaian lebih banyak yang menutupi tubuhnya, sehingga kontak dengan faktor penyakit lebih sedikit dibanding

pria. Tetapi diduga ada 2 faktor penting yang ikut menunjang hal ini, yaitu faktor lingkungan dan faktor biologis (Hasting, 1994).

Namun apakah perbedaan jenis kelamin ini juga menunjukkan adanya perbedaan kerentanan terhadap infeksi *M Leprae*, sampai saat ini masih belum jelas (Soebono, 1996).

6.1.3 Suku

Jumlah penderita serta baik yang berasal dari suku Bugis maupun dari suku Makassar tampak berimbang 46,80% : 48,0% (tabel 5.1). Hal ini kemungkinan karena penempatan lokasi pengambilan sampel cocok pada jalur lalu lintas kedua suku tersebut saat berobat (Kandouw, 1998).

6.1.4 Penelitian Hasil Analisis Genetika Populasi

Analisis genetika pada populasi merupakan langkah awal yang mendasar untuk mengetahui proporsi gen / alel di dalam suatu populasi.

Pada penelitian genetik secara biologis perhatian awal sebenarnya terpusat pada individu, namun karena tujuan akhir penelitian ini adalah memperbaiki derajat kesehatan masyarakat, maka diperlukan ukuran yang berkaitan dengan populasi.

Alasan mendasar yang lebih luas adalah untuk memahami distribusi gen HLA dalam populasi tertentu yang akan diteliti yaitu berupa frekuensi gen serta ekspresinya (antigen), sekaligus data tersebut dapat dimanfaatkan untuk mempermudah analisis asosiasi dan mendapatkan kemaknaan statistik antara sistem HLA dan lepra.

6.2 Analisis Frekuensi antigen / gen HLA pada populasi Suku Bugis - Makassar di Ujung Pandang.

6.2.1 Frekuensi antigen / gen HLA-A

Hasil analisis frekuensi antigen HLA pada Tabel 5.2. menunjukkan bahwa antigen (fa) HLA-A2 tertinggi (58,40%) dan frekuensi gen (fg) sebesar 29,20% pada populasi Bugis-Makassar di Ujung Pandang.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh **Moeslichan (1990)** pada populasi Indonesia di Jakarta menunjukkan bahwa HLA-A2 menduduki frekuensi kedua tertinggi setelah HLA-A9, yaitu sebesar 53,1%. Sedang pada populasi Jawa di Surabaya oleh **Judajana (1994)**, frekuensi HLA-A2 sebesar 34,2%. Sejalan dengan tingginya frekuensi HLA-A2 ini di dalam negeri, maka sesuai laporan **Ishikawa, 1995** yang dikutip dari buku proceeding HLA, 12th Internasional Histocompatibility Workshop and Conference, 1996, ditemukan frekuensi HLA-A2 yang paling tinggi, yaitu > 5% dari seluruh populasi di belahan Asia Timur bagian Utara, yang meliputi 14 ras suku bangsa (Cina-Singapura, Jepang, Korea, Mongol, Turki, Sardinia, Caucasia, Buryat, Nairobi, Uganda, dan Gambia). Menyusul berturut-turut frekuensi HLA-A24 dan HLA-A11 yang cukup tinggi dalam populasi tersebut di atas. Dari data-data tersebut bisa disimpulkan bahwa HLA-A2 adalah antigen/allel yang paling dominan bagi populasi Asia dan Turki. Kesimpulan tersebut sesuai dengan pendapat para ahli antropologi bahwa terdapat pengaruh yang besar dari ras oriental (Cina) terhadap populasi penduduk di Indonesia (**Rusdi, 1992**).

Frekuensi gen HLA-A blank sebesar 13,71% menandakan adanya spesifitas HLA yang belum dapat dideteksi atau terdapat variant baru yang khas yang belum diketahui pada populasi penelitian ini.

6.2.2 Frekuensi antigen / gen HLA-B

Dari Tabel 5.3 terbukti frekuensi antigen HLA-B15 tertinggi dari 20 antisera yang diteliti, yaitu (fa = 4,36%, fg = 21,68%). Penemuan ini sejalan dengan hasil penelitian Rusdi, 1992, pada populasi Sumatra sebesar 11,3%. Demikian pula laporan Chandanayingyong, 1995, seperti yang dikutip dalam buku HLA, *Proceeding of the 12th Internasional Histocompatibility Workshop and Conference, 1996*, bahwa HLA-B15 frekuensinya tinggi pada semua ras / suku bangsa yang diteliti yaitu Jepang, Korea Thailand dan Cina-Singapore, disekitar 18-20%. Keadaan seperti ini sesuai pula populasi Caucasia, sekitar 13-15%. Tapi sebaliknya frekuensi rendah terdapat pada ras Negroid, yaitu 8,8% (Lester, 1994), seperti yang dikutip dari buku yang sama.

Frekuensi gen blank antigen HLA-B sebesar 19,05% menunjukkan masih adanya spesifitas HLA-B yang baru yang belum diketahui pada populasi yang diteliti.

6.2.3 Frekuensi antigen / gen HLA-C

Dari Tabel 5.4 terbukti bahwa frekuensi HLA-CW3 menduduki tempat tertinggi, yaitu sebesar 53,98% (fa) dan fg = 26,99%. Hasil ini agak berbeda dengan hasil penelitian Rusdi, (1992) yang melaporkan frekuensi HLA-CW3 yang rendah, yaitu 29,9% pada populasi Sumatra yang diteliti. Sebaliknya laporan Moeslichan

(1990), sejalan dengan hasil penelitian ini, yaitu HLA-CW3 frekuensinya tertinggi diantara 5 jenis antigen HLA-C yang diperiksa, yaitu sebesar 32,5%.

Dari hasil penelitian kelompok Allele and Haplotype Societies (AHS) tahun 1994 yang dikutip dari buku HLA : Proceeding 12th International Histocompatibility Workshop and Conference, pada ras oriental, didapat frekuensi HLA-CW3 yang paling tinggi diantara 27 alel yang diperiksa secara kombinasi metode serologis dan molekular, yaitu sebesar 47,1%. Dari hasil data ini bisa disimpulkan bahwa HLA-CW3 spesifik untuk ras oriental. Populasi Indonesia ternyata menunjukkan adanya pengaruh ras oriental yang besar, yang bisa di perkuat dengan hasil penelitian ini. Adanya gen blank HLA-C, sebesar 17,26% menunjukkan adanya spesifitas HLA-C yang belum bisa dideteksi pada populasi ini, dan mungkin pula hal ini disebabkan kurangnya jenis antigen / gen HLA-C yang diperiksa yaitu 7 jenis dari 22 jenis yang diketahui.

6.2.4 Frekuensi antigen / gen HLA-DR

Dari tabel 5.2.4. terbukti bahwa HLA-DR2 mempunyai frekuensi tertinggi diantara 21 jenis spesifitas antigen HLA yang diperiksa, yaitu 45,13% (fa) dan 22,57 (fg). Hasil dari ke-3 peneliti Indonesia terdahulu (**Moeslichan, 1990; Rusdi, 1992; Panigoro, 1995**), sepakat bahwa frekuensi HLA-DR2 untuk populasi Indonesia adalah tertinggi, diantara jenis spesifitas antigen HLA yang ada, masing-masing melaporkan sebesar 47,9% 38,8% dan 85,6%. Pendapat ini juga diperkuat oleh penelitian-penelitian kelompok AHS, yang salah satunya oleh **Maeda, 1995**, melaporkan frekuensi HLA-DR2 yang tinggi, sebesar 13% pada populasi ras oriental

(7 suku bangsa) dan sebesar 6% pada ras Caucasoid (5 suku bangsa) data ini dikutip dari buku **HLA; Proceeding 12th International Histocompatibility Workshop and Conference, 1996.**

Sejalan dengan fenomena pada kelompok HLA-DR yang diteliti, maka bisa disimpulkan bahwa HLA-DR2 merupakan antigen / gen yang spesifik untuk populasi Indonesia. Data dari hasil penelitian ini memperkuat asumsi tersebut.

Besarnya antigen blank pada HLA-DR (serologi), yaitu sebesar 41,60% atau hampir separuh dari antigen / gen HLA-DR yang belum dapat diidentifikasi, menunjukkan bahwa masih banyak spesifitas HLA-DR yang belum bisa ditentukan dalam populasi ini. Hal ini mungkin disebabkan oleh :

1. Sulitnya mendapat limfosit yang harus tetap hidup dengan patokan nilai $1-2 \times 10^6$ /ml untuk standard pemeriksaan HLA-DR.
2. Sedikitnya jenis antigen HLA-DR yang diperiksa yaitu 21 jenis spesifitas dari 78 jenis yang diketahui saat ini.

Untuk mengetahui peranan HLA klas II (HLA-DR, -DQ) pada kerentanan terhadap penyakit lepra sesuai tujuan penelitian semula, maka metode pemeriksaan diganti dengan metode molekuler yang paling mutakhir yaitu Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Oligonucleotide (PCR-SSO) reverse dot blot (resolusi rendah). Teknik ini dipilih karena mempunyai banyak keunggulan. yaitu : 1) tidak memerlukan limfosit hidup dalam jumlah banyak, 2) dapat menetapkan diversitas alel (sub-tipe HLA) yang sangat penting untuk menilai hubungannya dengan suatu penyakit.

6.2.5 Frekuensi antigen / gen HLA-DQ

Dari Tabel 5.6 tercatat HLA-DQW3 mempunyai frekuensi tertinggi 48,67% (fa) dan 24,34% (fg). Hal ini tersebut sesuai dengan laporan dari Moeslichan (1990) bahwa HLA-DQW3 menduduki frekuensi yang sangat tinggi (72,9%). Dari hasil tersebut di atas tampak kemiripan pola HLA-DQW yang terdapat pada populasi oriental (HLA-DQW3 = 55,6%).

Frekuensi gen blank pada HLA-DQ sebesar 34,09% yang artinya lebih sepertiga dari spesifitas antigen HLA-DQ belum dapat diidentifikasi pada populasi yang diteliti.

Sesuai kondisinya dengan HLA-DR maka metode pemeriksaan juga sebenarnya akan diganti dengan metode PCR-SSO reverse dot blot. Tetapi karena situasi ekonomi yang tidak mendukung saat ini, maka terpaksa data serologis yang ada, tetap dipakai dalam menganalisa hasil statistik tentang asosiasi kerentanan dengan penyakit lepra.

6.3 Hubungan antigen / gen HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB, HLA-DQ dengan kerentanan lepra.

Adanya hubungan kerentanan antara HLA klas I (HLA-A1, -B8, -CW2) yang lebih menonjol terhadap lepra seperti yang bisa dibuktikan dalam penelitian ini secara bermakna ($OR > \text{klas II}$), amat bertentangan dengan penelitian-penelitian terdahulu (de Vries, 1984, 1988; Fine, 1988; Soebono, 1996). Menurut pendapat para peneliti tersebut bahwa tidak adanya / kurangnya konsistensi hubungan antara HLA klas I dan lepra kemungkinannya disebabkan karena :

1. *Immune response gene* (gen yang merespons reaksi imun) yang disebut "ir-gene", yang diduga berperan penting terhadap terjadinya respons imun berada di regio - D di daerah lokasi HLA klas II (Browning, 1996).
2. HLA klas I bukan merupakan petanda yang tepat untuk gen respons imun atau gen immunosupresi terhadap *M Lepra* (Ottenhoff, 1986; Soebono, 1996).

Data yang lebih meyakinkan dan konsisten justru berhubungan dengan HLA klas II (de Vries, 1981; Izumi, 1982).

Dengan bukti yang diperoleh melalui penelitian ini maka timbul dugaan bahwa antigen / gen HLA-A1, -B8, -CW2, -DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (-DR2), dan -DQW1 (Tabel 5.13), merupakan kelompok locus HLA klas I yang mengontrol kerentanan lebih besar daripada klas II. Hal ini diduga karena proses aktivasi antigen presenting pathways bagi antigen yang endogenous dan exogenous oleh MHC klas I dan klas II berjalan tidak seimbang. Molekul HLA klas I yang berinteraksi / pengikatan dengan *antigenic peptides* yang dibawa ke dalam *endoplasmic reticulum* oleh transporter protein ke arah plasma membran melalui *apparatus golgi* mengalami ketidakstabilan, sehingga mempengaruhi route proses phagolysosome bagi antigen exogen, yang selanjutnya mengganggu proses *endosomal processing pathway* oleh molekul HLA klas II. Sebagai akibatnya terjadilah suatu proses imun yang lebih patogenik, sehingga molekul HLA klas I diduga mampu mencetuskan respons imun yang lebih cepat dengan kecenderungan kerentanan yang lebih besar (Kuby, 1992). Untuk membuktikan hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan studi asosiasi yang melibatkan keluarga penderita.

Dari hasil analisis data (Tabel 5.13) membuktikan bahwa HLA-DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (=DR2) (OR = 2,891), sebagai alel yang mempunyai hubungan kerentanan terhadap lepra sangatlah sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu, terutama hubungan DR2 dengan lepra / tipe lepra (Izumi, 1982; Serjeantson, 1983; Van Eden, 1984; de Vries, 1992; Rani 1993; Soebono 1996). Seperti telah dibicarakan pada pembahasan sebelumnya (Tabel 5.5 dan 5.10) bahwa HLA-DR2 merupakan alel yang paling sering frekuensinya baik pada kelompok kasus maupun pada kelompok kontrol sehat. Secara statistik hubungan kerentanan antara HLA-DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (DR2) baik terhadap tipe TT maupun tipe LL adalah bermakna (OR = 3,409; $P < 0,05$) (Tabel 5.15 dan 5.16), sehingga dapat disimpulkan bahwa HLA-DR2 benar-benar berhubungan dengan kerentanan terhadap timbulnya lepra secara keseluruhan dan merupakan faktor resiko terhadap lepra tipe TT dan tipe LL. Sedangkan alel lainnya yang juga menunjukkan hubungan kerentanan terhadap timbulnya lepra, seperti HLA-DRB5* 0101 mungkin karena pengaruh *linkage disequilibrium* (ketidakseimbangan keterpautan). Hasil laporan ini sesuai dengan hasil penelitian Soebono, 1996 yang menyatakan HLA-DR2 merupakan faktor resiko untuk timbulnya lepra tipe lepromatosa. Hasil penelitian ini didukung pula oleh penelitian terdahulu atas studi populasi berbagai suku di Indonesia, yang menyimpulkan bahwa HLA-DR2 merupakan antigen / gen yang spesifik untuk populasi Indonesia (Moeslichan, 1990; Rusdi, 1992; Panigoro, 1995).

Sesuai data tabel 5.14, terdapat 11 jenis antigen / gen yang bersifat melindungi terhadap lepra. Menurut penelitian terdahulu, di Thailand (Shauf, 1985) terdapat

hubungan protektif yang tidak konsisten antara antigen HLA-DQW1, -DQW2 dengan lepra. Hasil penelitian ini belum bisa dibandingkan dengan hasil penelitian lain, karena kurangnya penelitian yang melaporkan mengenai hal ini.

Dari kelompok HLA-B, ternyata tidak satupun ditemukan antigennya yang bersifat protektif terhadap lepra, semuanya bersifat rentan. Hal ini harus membuat kita waspada terhadap setiap individu yang mempunyai predisposisi genetik HLA-B tertentu yaitu HLA-B8, -B18, -B7, -B14, -B38(16), -B39(16), -B45(12), -B54(12), -B51(5), -B53(5), -B27, -B17, -B44 dan -B40, yang secara sendiri-sendiri, sangat beresiko tinggi terhadap timbulnya lepra. Dengan dasar ini timbul asumsi bahwa HLA-B yang mayoritas rentan terhadap tipe lepra, adalah merupakan suatu gen yang dominan dengan daya penetrasi tinggi, sehingga manifestasi genetik yang berkaitan dengan kontrol terhadap kerentanan lebih menonjol dibandingkan gen lainnya. Hal ini pernah dibuktikan pada hewan coba oleh **Greiner, 1988**. Melihat besarnya resiko yang bisa diakibatkan, maka perlu analisa khusus tentang HLA-B ini.

Berdasarkan tabel 5.15, terdapat 25 jenis antigen / gen dari kelompok HLA klas I dan klas II yang mempunyai hubungan kerentanan dengan lepra tipe TT.

Ke 25 antigen HLA yang dimaksud adalah HLA-A3, -A2, -A31(19), -A26(10), -A32(19), -A28, -B27, -B17, -B5, -B56, -B15, -B35, -B7, -B39(16), -B54(22), -B44(12), -B40, -B37, -CW1, -CW2, -DQW3, -DQW1, -DRB1* 0701, -DRB3* 0301, -DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606. Tetapi setelah dianalisa lebih lanjut ternyata yang memenuhi persyaratan statistik, hanya 19 jenis antigen / gen yang bermakna kerentanan terhadap lepra tipe TT/BT. Bila diambil satu contoh

antigen yang mewakili HLA klas I, maka terpilih, masing-masing HLA-A32(19), - B17, -CW2 (OR 20,00; 22,70 dan 17,672). Dan sebagai wakil HLA klas II adalah hanya DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (DR2) (OR 3,409). Sehingga secara lengkap dapat disimpulkan bahwa HLA-A32(19), - B17, -CW2, -DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (DR2) merupakan faktor resiko terhadap lepra tuberculoid. Hasil tersebut mendukung hipotesis pertama penelitian ini.

Dari hasil tabel 5.16, terdapat 3 jenis antigen yang beresiko tinggi terhadap lepra tipe LL/BL, yaitu masing-masing HLA-A28, -B7, -DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (DR2) dengan OR berturut-turut 4,282; 3,406 dan 2,781. Antigen / gen tersebut dapat disimpulkan sebagai faktor resiko terhadap lepra lepromatosa, Hasil ini mendukung hipotesis kedua penelitian ini.

Sebaliknya dari data yang sama dijumpai 4 jenis antigen / gen yang frekuensinya lebih rendah dalam kelompok lepra tipe LL/BL dibanding dalam kelompok kontrol, yaitu masing-masing HLA-A2, -B5, -B15 dan -CW1 (OR berturut-turut adalah 0,103; 0,182; 0,319 dan 0,729). Dengan kata lain antigen-antigen tersebut bersifat melindungi timbulnya lepra tipe LL (antigen protektif).

Dari hasil analisis tabel 5.15 dan 5.16, dapat dibuktikan adanya perbedaan resiko relatif (OR) bagi masing-masing jenis antigen HLA baik terhadap lepra tuberculoid maupun lepra lepromatosa pada populasi suku Bugis - Makassar. Maka dengan hasil ini hipotesis ketiga penelitian ini dapat diterima.

Sebagai hasil analisa organisasi genom HLA-DRB (Tabel 5.12) maka apabila terjadi kombinasi antara alel DRB1* 1501-1505, 1601-1603, 1605, 1606 (DR2) dengan DRB5* 0101 atau dengan DRB5* 0102, 0103, 0203 justru akan lebih

meningkatkan resiko timbulnya lepra, dibandingkan resiko yang timbul dari masing-masing alel. Keadaan yang sama juga timbul pada kombinasi antara alel DRB1* 1201, 1202 dengan DRB3* 0301. Keadaan sebaliknya, berupa penurunan resiko timbulnya lepra dapat terjadi pada kombinasi antara alel DRB1* 1201, 1202 dengan DRB3* 0201-0204. Untuk dapat menjelaskan peran dari masing-masing alel tersebut diperlukan penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan semua uraian pembahasan tersebut terdahulu, dapat disarikan temuan pokok yang perlu dikemukakan sebagai berikut.

1. Adanya perbedaan konsep hipotetik tentang peran dari antigen / gen HLA pada patogenesis lepra tipe TT dan tipe LL yang dikemukakan oleh para peneliti terdahulu. Pada penelitian ini terbukti dengan adanya perbedaan hasil jenis antigen / gen HLA yang berasosiasi dengan lepra tipe TT dan tipe LL pada suku Bugis-Makassar.
2. Terbukti HLA klas I memainkan peranan yang lebih penting daripada HLA klas II dalam hal kerentanan terhadap timbulnya lepra atau tipe lepra. Hal ini dibuktikan dengan OR yang dihasilkan oleh kelompok HLA klas I rata-rata lebih besar dibandingkan dengan HLA klas II, yang bermakna secara statistik.
3. Kuatnya daya kerentanan antigen / gen HLA dengan lepra atau tipe lepra terjadi bila antigen / gen tersebut berdiri sendiri-sendiri. Tetapi bila mereka bergabung / berkombinasi antar sesamanya, justru melemahkan kekuatan tersebut.