

## **Ringkasan Disertasi**



# **PENGARUH SUPLEMENTASI BESI PADA TUBERKULOSIS PARU DENGAN ANEMIA DEFISIENSI BESI**

**(Kajian Respon Kesembuhan, Respon Imun, dan Resistensi)**

**Oleh:**

**Djoko Trihadi Lukmono Subagyo  
NIM. G5A000003**

**Promotor: Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI**

**Ko-Promotor: Prof. dr. Hadiarto Mangunegoro, SP-K**

Program Doktor Ilmu Kedokteran  
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro  
Semarang, 20 Oktober 2009

## **Majelis Penguji Ujian Promosi Doktor**

**Ketua:**

**Rektor: Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, Sp Andr, MS Med.**

**Sekretaris:**

**Prof. Dr. Ir. Lachmudin Sya'rani.**

**Anggota:**

- 1. Prof. Dr. dr. H. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI (Promotor).**
- 2. Prof. dr. Hadiarto Mangunegoro, SP-K, FCCP (Ko-promotor).**
- 3. Prof. Dr.dr. Prof RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD, KEMD.**
- 4. Prof. dr. H. Pasiyan Rachmatulah, SpPD-KP.**
- 5. Prof. Dr. dr. Ignatius Riwanto, SpB-KBD.**
- 6. Prof. Dr. dr. H. Hertanto Wahyu Subagyo, MSc, SpG-K.**
- 7. Prof. Drs. Yopi Warela, MPA, PhD.**

## DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih .....	4
Abstrak .....	9
Abstract .....	10
I. PENDAHULUAN .....	11
II. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS.....	12
III. METODA .....	14
IV. HASIL .....	15
V. BAHASAN .....	24
VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	26
VII. DAFTAR PUSTAKA .....	27
VIII. BIODATA .....	30

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji bagi Allah, yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Salam dan shalawat semoga selalu tercurah kepada junjungan kita nabi besar Rasullulah Muhammad SAW, keluarganya, dan sahabatnya. Tiada kekuatan selain atas izin Allah serta hanya atas rakhmat dan ridho Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan ini.

Dengan selesainya penelitian dan penulisan naskah disertasi ini, peneliti mengucapkan puji syukur atas segala kemurahan Allah Swt yang telah memberi kenikmatan, kesehatan, kesempatan, dan kemampuan sejak dari awal sampai akhir. Pada kesempatan yang sangat berharga ini peneliti mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak:

- Pemerintah Republik Indonesia melalui Menteri Pendidikan Nasional beserta jajaran pimpinan Universitas Diponegoro Semarang yang memberi dana Bantuan Pendidikan Pascasarjana, Menteri Kesehatan, dan jajaran pimpinan Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah yang memberi izin melanjutkan pendidikan ke jenjang lebih tinggi.
- Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS Med, Sp Andrologi, Rektor UNDIP dan Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc – Rektor UNDIP sebelumnya, yang telah memberi izin untuk menuntut ilmu yang lebih tinggi di lingkungan UNDIP.
- Prof. Dr. dr. H. Soeharyo Hadisaputro, SpPD–KTI, Direktur Program Pasca sarjana UNDIP sebelumnya dan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana UNDIP, sekaligus Promotor peneliti dalam penulisan disertasi ini. Tidak ada ucapan apa lagi yang harus peneliti sampaikan, mengingat sangat besarnya jasa beliau, baik ketika di bangku SMP dan SMA saat berkenalan dengan beliau maupun pada saat pendidikan Dokter Umum di Fakultas Kedokteran UNDIP, Program Pendidikan Dokter Spesialis I, dan Program Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana UNDIP atas kesediaan beliau menjadi promotor. Beliau memberi dorongan dan semangat saat peneliti merasa lelah, pengarahan, dan bimbingan saat mengalami kebuntuan dan kesulitan. Dengan sangat sabar dan teliti beliau memberi petunjuk perbaikan yang sangat berguna.

Semoga beliau beserta keluarganya terampuni segala dosanya, dan diberi kebahagiaan di dunia dan akhirat oleh Allah Swt. Amin.

- Prof. dr. H. Hadiarto Mangunnegoro, SP-K, Guru Besar Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Di tengah kesibukan yang sangat padat, waktu yang sangat sempit, beliau masih bersedia menjadi kopromotor, memberi arahan dengan penuh kesabaran sampai sekarang. Semoga beliau dan keluarganya senantiasa diberi kesehatan, hidayah, qaromah, dan usia yang panjang oleh Allah Swt. Amin.
- Almarhum Prof. Dr. dr. H. Satoto, SpGM - Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana UNDIP dan kopromotor peneliti sebelumnya. Beliau selalu memberi semangat untuk tetap bertahan, mengatasi semua hambatan baik dari diri sendiri maupun dari luar. Semoga arwah beliau tenang di sisi-Nya, diampuni semua dosanya, dan keluarga yang ditinggalkan tetap sabar dan tawakal. Amin.
- Dokter Suyoto, SpKK-K, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP dan Prof. dr. Kabulahman, SpKK-K, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP sebelumnya, yang memberi kesempatan melanjutkan pendidikan di lingkungan Fakultas Kedokteran UNDIP.
- Secara khusus kami menundukkan kepala untuk Almarhum Prof. dr. R. Boedhi Darmojo, SpPD, SpJP, KKV, K-Ger, mantan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP – Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang. Sebagai Guru Besar dan panutan, beliau sering menasehati, bahwa profesi dokter adalah panggilan, bukan pekerjaan semata.
- Para Guru Besar dan staf senior di Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP – Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang : Almarhum dr. Siti Suratmi, SpPD-KP, Almarhum Prof. dr. Soenarto, SpPD-KHOM, KR, Prof. Dr. dr. H. Imam Parsudi, SpPD-KGH, Prof. Dr. dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD-KEMD, Prof. dr. H.Pasiyan Rachmatulah, SpPD-KP, Prof. Dr. dr. Darmono, SpPD-KEMD, Prof. Dr. dr. Sugiri, SpPD, SpJP, beliau mengajarkan cara menghargai dan melayani orang yang sedang sakit.
- Para Guru Besar, dosen, dan narasumber pada Program Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana UNDIP: Prof. dr. H. Ariawan Soeyoenoes, SpOG-K, Prof. Dr. Dr. Ag Soemantri, SpA-K, Prof. Dr. dr. Ig Riwanto, SpB-KBD, Prof. Drs. Moeljono Djojomartono, MA, Prof. Dr. Liek Wilardjo, Prof. Dr. dr. Tjahyono, SpPA, Prof. Dr. dr. Sarjadi, SpPA, Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS Med, SpAndr, Dra.Norma Alfianti, PhD, Prof. Dr. dr.

Hertanto Wahyu Subagio, MSc, SpGK, Prof. dr. Eddy Darmana, SpParK, PhD yang memberikan ilmu pengetahuan, etika, dan moral akademisi untuk menyelesaikan pendidikan.

- Para Guru Besar dan dosen Kursus Defisiensi Biomolekuler dan Imunologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta : Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, MSc, PhD, Prof. Dr. dr. Noerhajati Suropto, DTMH, Prof. Drh.I Wayan Tunas Artama, PhD, dr. Yanri Wijayanti Subronto, SpPD, PhD yang telah memberi bekal ilmu dasar dan arahan untuk memulai penelitian.
- Kepala Laboratorium Ilmu Hayati, sekarang Laboratorium Pengembangan dan Pengujian Terpadu Unit III Universitas Gadjah Mada Yogyakarta: Prof. Hj.Sismindari Soedjadi, Apt, PhD, dan stafnya: Prof. Drh. Widya Asmara, PhD, ibu Soemaryatin, dan ibu Dra. Ruliyati yang sangat berjasa membantu kelancaran teknis penelitian imunologi.
- Prof. Dr. Endang Ekowarni, Psi, Guru Besar Fakultas Psikologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Dr Hadyana Sukandar, MSc, konsultan statistik Program Pascasarjana Universitas Padjadjaran Bandung, dan dr. Dharminto, MKes – dosen Biostatistik Magister Kesehatan Masyarakat Pascasarjana UNDIP yang membantu pengolahan dan analisis data secara teliti.
- Prof. Dr. B. Karno Ekowardono, Bapak Drs Suharyanto-Dosen Bahasa Indonesia Fakultas Bahasa dan Seni Universitas Negeri Semarang, dan Bapak Drs Sulikhan Umar – Kepala Biro Penyajian Naskah Balai Bahasa Provinsi Jawa Tengah yang mengoreksi bahasa Indonesia dan tata tulis naskah disertasi ini. Sejawat dr. Hj. Retno Indrastiti, SpKK yang mengoreksi terjemahan bahasa Inggris.
- Prof. Dr. dr. Roem Sudoko, SpPA, Prof. dr. Yuliati, SpPA, PhD, Prof. dr. Rahmad Santoso, SpPA di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas bimbingan selama mengikuti kursus Dasar dan Tingkat Lanjut Sitopatologi-Imunopatologi.
- Prof. dr. H. Menaldi Rasmin, SP-K, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Prof. dr. H. Anwar Jusuf, SP-K, Prof. dr. H. Faisal Yunus, SP-K, PhD, Prof. dr. H. Tjandra Yoga Aditama, SP-K, MARS, dr. Hj Rita Rogayah, SP-K, staf akademik Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Indonesia atas bantuan kepustakaan dan berbagi pengalaman penelitian.

- Prof. Dr. dr. H. Suradi, SP-K, Dr. dr. Eddy Suryanto, SP-K, staf akademik bagian Paru Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Rumah Sakit Dokter Muwardi Surakarta yang memberi dukungan rasa kekeluargaan.
- dr. H. Hartanto, MSc PH, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah yang memberi izin untuk melanjutkan pendidikan lebih tinggi.
- dr. Hj. Niken Widayah Hastuti Suharto, MKes, Direktur RSUD Kota Semarang yang memberi izin pada saat terpaksa meninggalkan tugas.
- dr Roy Harjo Lukito, SpPD dan dr Pujo Hendriyanto, SpPD, dr. H. Suwignyo Siswomihardjo, MKes, SpOG-Ketua Komite Medik, dr Mintarti, Sp Saraf-Sekretaris Komite Medik, Ketua dan anggota Staf Medis Fungsional, Kepala Seksi Keperawatan dan jajaran paramedis keperawatan maupun non-keperawatan RSUD Kota Semarang .
- Almarhum ayah tercinta Bapak Soeroto Wiryosewoyo dan almarhumah Ibu RA Siti Rochani Singosewojo yang telah mengukir jiwa raga peneliti serta mendidik dengan cinta agar menjadi manusia sederhana, berpendidikan, bermartabat, menyediakan ruang di hati bagi orang lain, dan rukun dengan keluarga. Dalam kesederhanaan bahkan seringkali dalam kekurangan mereka membanting tulang, memberi dorongan kepada putra-putri mereka agar mencari ilmu setinggi-tingginya. Semoga mereka menjadi penghuni sorga yang kekal, putra-putrimu selalu berdoa, semoga cinta dan kasih sayang diantara kita tidak akan terputus. Amin.
- Almarhum Ibu Rustamsrini Wiryosarono, almarhum Prof. Drs. Wuryanto dan almarhum Ibu Suprapti Wiryosarono yang mengasuh sejak kecil. Almarhum ayah mertua KRMT. Drs. Rookmoyono Prawirodiningrat dan ibu mertua Hj. Soedjati Rookmoyono yang memberi teladan untuk hidup sederhana. Semoga Allah Swt senantiasa melimpahkan kasih sayangNya kepada mereka. Amin.
- Almarhum Mas Sutrisno Danu, almarhum Ir. H. Soebiyanto, kakak peneliti, dan almarhum Gunawan Subari SH, adik peneliti. Ketiganya pengikat hati dan tautan rindu keluarga besar kami.
- Saudara-saudara peneliti: Mas Bambang Dwiwarno dan Mbak Ririn, Dra Anjali Retno dan Djoko Prawito, Dra. Retno Kumolo dan Drs Sriadi Witjitra, Yuni Kusniati, SH, MHum, Sri Rahayu dan Drs Oetomo Aman, MBA, Yanik dan Amrizal, SE masing-masing dengan anak, cucu, dan mantu. Juga Mbak Tjondrowatie Soebiyanto, Tjondrosari dan Wahyu Purnomo,

Drs. Kresno Sediarsi, MM dan Dra Lukitaningsih, MM, Kresnanda dan Euis, Ir. Kresno Aji, Dra. Tjondrodewi dan Ir. Basuko Trilesdjono serta anak-anak.

- Kepada Tjondrorini Rookmoyono (istri), Widya Ishwara Danardana (Doni) dan Widya Ishwara Nararya (Niko), anak-anakku, tidak ada kata yang pantas untuk mengucapkan terima kasih untukmu. Tanpa pengertian, dukungan, dan pengorbanan yang ikhlas dari kalian, saya tidak akan mampu menyelesaikan program pendidikan. Kalian telah menjadi bagian penting dari perjuangan yang sulit. Subhanallah, Allah Swt telah menganugerahi istri yang solehah, menitipkan anak-anak yang soleh dan baik. Kerelaan kalian untuk tidak mengganggu kesibukan saya dan pengorbanan kalian dalam bentuk apa saja, sungguh menjadi semangat bagi saya.
- Semua pasien dan keluarganya yang bersedia menjadi responden dalam penelitian ini. Atas kerja samanya yang baik, peneliti menyampaikan penghargaan yang tinggi. Tanpa bantuan dan dukungan yang sangat berharga dari mereka, peneliti tidak dapat melaksanakan penelitian ini.
- Kepada semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung peneliti mengucapkan terima kasih dan permohonan maaf apabila selama berinteraksi dengan bapak, ibu, dan saudara dalam rangka penyelesaian pendidikan melakukan kesalahan baik berupa ucapan maupun tindakan. Semoga sumbangsih bapak, ibu, dan saudara apapun wujudnya mendapat imbalan pahala yang berlimpah dari Allah Swt. Amin.

Semarang, 20 Oktober 2009

Peneliti



## ABSTRAK

**Latar belakang.** Prevalensi Tuberkulosis Paru (TBP) di Indonesia sekitar 0,15%-0,26%. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan anemia defisiensi besi (ADB) mempunyai efek antara lain mengaktivasi *macrophage derived monocyte* (MDM), dan interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), dengan mekanisme umpan balik positif memacu interleukin-12 (IL-12). Tujuan penelitian ialah untuk mengetahui pengaruh suplementasi besi terhadap respon kesembuhan, respon imun, dan resistensi pada pasien TB dengan ADB tanpa anemia penyakit khronis, tidak ada infeksi akut atau khronis, dan status gizi baik.

**Metode.** *Randomized Clinical Trial* dengan *Simple randomized the Pre test-Post test Control Group Design* pada 252 responden secara tersamar ganda (*triple blind*). Responden yaitu penderita TBP aktif kategori 1 dengan ADB sesuai dengan standar *World Health Organization* (WHO) yang mendapat pengobatan strategi *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS). Kelompok eksperimen 126 responden diterapi 2 RHZE / 4 R3H3 dan sulfas ferrosus 3 x 200 mg yang mengandung ferro-sulfat heptahidrat 60 mg selama 2 bulan pertama, dan 3 kali seminggu selama 4 bulan selanjutnya. Kelompok kontrol 126 responden diterapi 2 RHZE / 4 R3H3 dan plasebo. Variabel bebas adalah suplementasi besi, variabel tergantung adalah konversi Bakteri Tahan Asam(BTA), IFN- $\gamma$ , IL-12, Multi Drug-Resistant TB (MDR-TB), hemoglobin, *serum Transferrin Receptor* (sTfR), dan Indeks Massa Tubuh (IMT). Analisis data dengan uji-t SPSS Version 15.0 (2007).

**Hasil.** Uji normalitas data praterapi dilakukan terhadap umur, IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, sTfR, dan IMT dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Hanya data IL-12 yang berdistribusi normal baik pada kelompok kontrol maupun kelompok eksperimen ( $p > 0,05$ ). Analisis selanjutnya digunakan statistik non-parametrik kecuali IL-12. Demikian pula data pascaterapi menunjukkan bahwa semua variabel menunjukkan minimal salah satu kelompok (kontrol atau eksperimen) berdistribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ). Hasil analisis data delta variabel penelitian antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok eksperimen adalah: 1) peningkatan konversi BTA dahak pada kelompok eksperimen sebesar +100% ( $p < 0,05$ ). 2) peningkatan IFN- $\gamma$  pada kelompok eksperimen sebesar +324,84% ( $p < 0,05$ ). 3) peningkatan IL-12 pada kelompok eksperimen sebesar +364,42% ( $p < 0,05$ ). 4) penurunan MDR-TB pada kelompok eksperimen sebesar -100% ( $p < 0,05$ ). 5) peningkatan hemoglobin pada kelompok eksperimen sebesar +47,96% ( $p < 0,05$ ). 6) Penurunan kadar sTfR pada kelompok eksperimen sebesar -68,54% ( $p < 0,05$ ). 7) peningkatan IMT pada kelompok eksperimen sebesar +45,63% ( $p < 0,05$ ). 8) menghambat mutasi basa-tunggal CCT-Arginin, dan mutasi basa-berganda histidin-leusin GGC TGA DNA MTB. 9) batas nilai ambang risiko terjadi MDR-TB pada kadar hemoglobin 9,5 gr%, sTfR 60,26 pg/ml, IFN- $\gamma$  14,58 pg/ml, IL-12 15,56 pg/ml, dan IMT kurang 18,5 kg/m<sup>2</sup>. 10) batas nilai ambang kadar hemoglobin tertinggi 15 gr% untuk mencegah makin beratnya infeksi MTB.

Hasil uji test data logaritma semua variabel berbeda sangat bermakna ( $p < 0,00$ ), kecuali IMT meningkat bermakna ( $p < 0,05$ ), dan pada uji Mann-Whitney data delta didapatkan perbedaan sangat bermakna ( $p < 0,00$ ). Pada kelompok kontrol didapatkan 9 mutasi basa-ganda sebagai penyebab MDR-TB.

**Simpulan.** Suplementasi besi pada TB dengan ADB pada kelompok eksperimen meningkatkan: konversi BTA sputum, IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, IMT, menurunkan sTfR, dan MDR-TB. Pada kelompok kontrol didapatkan 9 mutasi basa-ganda sebagai penyebab MDR-TB.

**Kata kunci:** interferon-gama, interleukin-12, resistensi, suplementasi besi, tuberkulosis.

## ABSTRACT

**Background.** Prevalence of Lung Tuberculosis (TB) in Indonesia is about 0.15% - 0.26%. Iron supplement on the TB patients with iron deficiency anemia (IDA) has several effects such as activating macrophage derived monocyte (MDM) and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), with a positive feed-back mechanism pushing interleukin-12 (IL-12). The objective of this research is to find out the influence of iron supplement on recovery responses, immune responses, and resistance on the TB patients with IDA without chronic disease anemia, no acute or chronic infections, and good nutrition status.

**Method.** Randomized Clinical Trial with Simple Randomized Pre-test – Post-test Control Group Design on 252 respondents in a triple blind manner. The respondents are those having the category I active pulmonary TB with IDA according the World Health Organization (WHO) standard, receiving the Directly Observed Treatment Shortcourse (DOTS) strategy treatment. The experimental group consists of 126 respondents, treated with a therapy of 2 RHZE / 4 R3H3 and 3 x 200 mg sulfate ferrosus containing 60 mg ferro-sulfate hepta-hydrate for the first 2 months, and 3 times a week for the next 4 months. The control group consists of 126 respondents, treated with a therapy of 2 RHZE / 4 R3H3 and placebo. Independent variable was iron supplementation, while dependent variable were Acid Fast Baccili (AFB) smears, IFN- $\gamma$ , IL-12, MDR-TB, hemoglobin, serum transferrin Receptor (sTfR), and Body Mass Index (BMI). Data analysis is conducted with SPSS t-test Version 15 (2007).

**Results.** The pre-therapy data normality test is executed to find out the ages, IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, sTfR, and BMI by using the Kolmogorov-Smirnov test. Only the normally-distributed IL-12 data on both control and experimental groups ( $p > 0.05$ ). Further analysis used the non-parametric analytic except for IL-12. Thus, the post-therapy data show that all variables showed at least one of the groups (control group or experimental group) is not normally-distributed ( $p < 0.05$ ). The analysis results of delta data of study variables between the control group vs. experimental group are: 1) increased sputum AFB conversion in the experimental group +100% ( $p < 0,05$ ). 2) increased IFN- $\gamma$  in the experimental group +324,84% ( $p < 0,05$ ). 3) increased IL-12 in the experimental group +364,42% ( $p < 0,05$ ). 4) decreased MDR-TB in the experimental group -100% ( $p < 0,05$ ). 5) increased haemoglobin in the experimental group +47,96% ( $p < 0,05$ ). 6) decreased sTfR in the experimental group -68,54% ( $p < 0,05$ ). 7) increased BMI in the experimental group +45,63% ( $p < 0,05$ ). 8) inhibited single - basa mutation CCT-Arginin, and multiple - basa mutation histidin-leusin GGC TGA DNA MTB. 9) haemoglobine threshold for MDR-TB risk was 9,5gr%, sTfR 60,26 pg/ml, IFN- $\gamma$  14,58 pg/ml, IL-12 15,56 pg/ml, and BMI less than 18,5 kg/m<sup>2</sup>. 10) haemoglobine highest risk threshold was 15 gr% to prevent infection MTB worsening. The results of logarithmic data t-test of all variables are highly significant ( $p < 0.00$ ), except BMI was significantly increases ( $p < 0.05$ ); Mann-Whitney test of delta data, highly significant differences were found ( $p < 0.00$ ). In the control group 9 multiple-basa mutations as the causes of MDR-TB were found.

**Conclusions.** Iron supplement on the TB with IDA in the experimental group increases: sputum AFB conversion, IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, BMI, decreases sTfR and MDR-TB. In the control group, there are 9 multiple-basa mutations as the causes of MDR-TB.

**Keywords:** interferon-gamma, interleukin-12, iron supplementation, tuberculosis

## I. PENDAHULUAN

Tuberkulosis Paru (TBP) telah menyebabkan angka kematian lebih dari 1,97 juta orang per tahun. *Case Fatality Rate* : 27%; kasus baru tahun 2005 sebesar 10,4 juta. Angka *Multidrug-resistant* (MDR) bervariasi antara 1,2 – 8,7%. Populasi yang telah terinfeksi antara lain di Afrika 35%; Amerika 18%; Asia Tenggara, termasuk Indonesia 44% (prevalensi TB di Indonesia 0,15% - 0,26%)<sup>1</sup>. Salah satu faktor risiko TB adalah anemia defisiensi besi (ADB). Diperkirakan tahun 2020 TB menyerang 1 miliar populasi dengan 70 juta kematian, kalau tidak dilakukan usaha pengendalian<sup>2,3</sup>.

Pengaruh ADB pada TB antara lain adalah. 1) menurunkan respon imun seluler. Aktivitas interleukin-12 (IL-12) dan interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) adalah memacu makrofag yang mempunyai dua efek, yaitu membunuh MTB dan memacu produksi IL-12, atau disebut umpan-balik positif (*positive-feed back*)<sup>4,5</sup>. 2) menurunkan konversi bakteri tahan asam (BTA) dahak. 3) meningkatkan re-infeksi dan kejadian kasus baru. 4) meningkatkan prevalensi MDR-TB<sup>6,7</sup>.

Penelitian meta-analisis melaporkan masih ada beda pendapat tentang suplementasi besi pada TBP dengan ADB. Kelompok yang setuju suplementasi besi pada infeksi MTB dengan alasan yaitu. 1) infeksi laten MTB menimbulkan defisiensi Magnesium (Rv 1811, *mgtc*), dan menyebabkan afinitas Fe-Mg-S berkurang<sup>8</sup>, 2) *Mycobactin* (Mbt-RV 2383c) dan *carboxymycobactin* yang berfungsi sebagai penyandi protein MTB aktivitasnya berkurang<sup>9</sup>, 3) inang membutuhkan monosit lebih banyak dari suplementasi besi untuk membentuk *macrophage derived monocyte* (MDM) sehingga diharapkan fagositosis lebih baik<sup>10</sup>.

Kelompok yang tidak setuju suplementasi besi pada TBP dengan ADB beralasan: 1) virulensi MTB karena faktor Sigma A (Rv 2703, sig A) yang menimbulkan mutasi arginin-histidin pada kodon 515 terminal C<sup>11</sup>, 2) TBP dengan ADB terjadi hipereksresi TNF<sup>12</sup>, 3) *Overblown-infection* TBP disebabkan oleh *Streptomycin resistant*<sup>13</sup>. Selain TBP keadaan yang harus diperhatikan didalam suplementasi besi adalah infeksi malaria, diare khronis, meningitis, anemia infeksi khronis, dan status gizi<sup>14</sup>. Dilaporkan bahwa pada infeksi MTB yang sangat berat, kadar IFN- $\gamma$  sangat rendah. Disisi lain, IFN- $\gamma$  dengan IL-12 berperan sangat penting pada pematangan hematopoisis<sup>15</sup>. Secara umum hanya 7% zat besi atau 1 mg yang dapat memasuki plasma dari perkiraan asupan sehari 15 mg. Pengukuran ADB menggunakan parameter sTfR dengan pertimbangan: tidak menyakitkan, tidak membahayakan, tidak memerlukan tenaga khusus, dan tidak mahal bila dibandingkan dengan biopsi sumsum tulang<sup>16</sup>.

Penelitian terdahulu menemukan bahwa MDR-TB dapat disebabkan oleh adanya mutasi basa-tunggal pada gen *rpoB* pada Rif, gen *katG* pada resistensi INH<sup>17,18</sup>.

Rumusan masalah penelitian adalah: ” Apakah terapi standar Obat Anti TB (OAT) dan suplementasi besi akan meningkatkan respon kesembuhan, respon imun, hemoglobin, IMT, menurunkan MDR-TB dan sTfR pada pasien Tuberkulosis Paru (TBP) dengan ADB yang tidak mengalami anemia penyakit khronis, inflamasi akut, dan status gizi masih cukup baik? ”

Perbedaan penelitian ini dibandingkan dengan penelitian lain adalah memberikan gambaran tentang pengaruh suplementasi besi terhadap adanya: 1) mutasi basa - ganda pada TBP dengan ADB yang mengalami MDR - TB, 2) mekanisme resistensi genotip MDR-TB, dan 3) titik potong ( *cutoff point* ) kadar hemoglobin, sTfR, IFN- $\gamma$ , dan IL-12 sebagai deteksi dini resistensi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) <sup>6,7</sup> .

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh suplementasi besi terhadap respon kesembuhan, respon imun, dan resistensi pada pasien TBP dengan ADB. Tujuan khusus penelitian adalah untuk menentukan pengaruh suplementasi besi terhadap respon kesembuhan yang diukur dengan konversi BTA dahak, respon imun yang diukur dengan IFN- $\gamma$  dan IL-12, kadar hemoglobin, sTfR, MDR-TB yang diukur dengan skuensing urutan DNA MTB, dan IMT.

## II. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS

TBP disebabkan oleh MTB yaitu kuman berbentuk batang bersifat fakultatif intraseluler, dan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi TB. Sebanyak 95% merupakan kasus baru, 98% kematian terjadi di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, dan 75% kasus menyerang usia produktif <sup>2, 3, 4</sup> .

Beberapa penelitian melaporkan bahwa penderita TB dengan ADB menyebabkan antara lain a) Kegagalan konversi BTA dahak <sup>9</sup>; b) Meningkatkan re-infeksi setelah BTA dahak menjadi negatif <sup>10,11</sup>; c) Kejadian kasus baru meningkat pada pengangguran, nara pidana, pekerja dengan penghasilan rendah, usia lanjut, dan wanita hamil; d) Kekekaran resistensi obat meningkat bermakna yaitu berkisar antara 34,9% sampai 57,9% <sup>12, 13</sup> . Suplementasi sulfas ferrosus 300 mg dua kali seminggu selama 20 minggu pada penderita TB dengan ADB menghasilkan konversi BTA meningkat secara bermakna dan kejadian MDR-TB sangat rendah <sup>19, 20</sup> . Kelebihan parameter biokimia ADB menggunakan sTfR terbukti lebih akurat dibandingkan biopsi aspirasi sumsum tulang <sup>6</sup> . Infeksi MTB intraseluler mengaktifasi makrofag dan memproduksi IL-12, kemudian memicu IFN- $\gamma$ , menyebabkan respon kesembuhan meningkat. Efek itu disebut umpan balik positif <sup>4, 5</sup> . IFN- $\gamma$  merupakan parameter respon imun dan efek imunoproteksi terpenting pada infeksi TB.

Disimpulkan bahwa zat besi memengaruhi hematopoisis secara tidak langsung melalui aktivitas Progenitor Limfosit , IL-3, IL-6, dan IL-11. Efek IL-12 pada hematopoisis antara lain meningkatkan jumlah eritrosit dan fungsi imunitas sel NK, memacu pertumbuhan sel B, dan differensiasi eosinofil pada infeksi TB. Zat besi juga berperan pada fungsi fagosit melalui *Mannose Receptor*, *fragment crystalin factor* dan *Toll-like receptor* sehingga aktivitas membunuh MTB lebih tinggi <sup>21</sup>. Respon kesembuhan diukur dengan parameter konversi BTA dahak, respon imun diukur dengan parameter IFN- $\gamma$  dan IL-12, dan MDR-TB diukur dengan parameter hasil kultur standar proporsional dilanjutkan sekuensing DNA MDR-TB.

Hipotesis mayor penelitian ini yaitu suplementasi besi pada pasien TBP dengan ADB yang tidak mengalami anemia penyakit khronis, inflamasi akut atau khronis, dan status gizi cukup baik akan meningkatkan respon kesembuhan, respon imun, dan menurunkan MDR-TB.

Hipotesis minor penelitian adalah:

1. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap peningkatan respon kesembuhan yang diukur dengan peningkatan konversi BTA dahak.
2. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap respon imun yang diukur dengan kadar IFN- $\gamma$ .
3. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap respon imun yang diukur dengan kadar IL-12.
4. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap penurunan MDR-TB.
5. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap peningkatan kadar hemoglobin.
6. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap penurunan sTfR.
7. Suplementasi besi pada penderita TBP dengan ADB berpengaruh terhadap peningkatan indeks massa tubuh .

### III. METODA

Desain yang digunakan adalah Uji Klinis *Randomized Clinical Trial* dengan *Simple randomized The Pre test-Post test Control Group*, tersamar ganda (*triple blind*) terhadap 126 penderita TBP dengan ADB yang diterapi OAT dan suplementasi besi sebagai kelompok eksperimen, dan 126 penderita TBP dengan ADB yang diterapi OAT dan plasebo sebagai kelompok kontrol.

Sampel ditentukan dengan cara acak sederhana, objektivitas penelitian pemberian obat dilakukan dengan teknik buta-berganda. Kelompok eksperimen diterapi dengan OAT standar 2RHZE/4R3H3 dan sulfas ferrosus besi 3x200 mg mengandung ferro-sulfat heptahidrat 60 mg selama 2 bulan pertama-fase awal, dilanjutkan 3 kali seminggu selama 4 bulan-fase lanjutan. Kelompok kontrol diterapi dengan OAT standar 2RHZE/4R3H3 dan plasebo. Tempat penelitian di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Semarang, waktu penelitian antara 3 Januari 2003 sampai 31 Mei 2007. Kriteria inklusi yaitu: 1) TBP kategori 1-BTA dahak positif, 2) pria atau wanita usia 15-55 tahun, 3) bersedia menjadi responden sampai penelitian selesai, 4) belum pernah mendapat OAT dan suplementasi besi, 5) anemia ringan sampai sedang sesuai jenis kelamin: hemoglobin antara 8 sampai 11 gr%; sTfR lebih dari 50 pg/ $\mu$ l; CRP negatif, 6) IMT antara 18 sampai 25 Kg/m<sup>2</sup>, 7) patuh minum OAT dan suplementasi besi minimal 90% obat yang ditentukan. Kriteria eksklusi yaitu : 1) DM, 2) gagal ginjal akut atau gagal ginjal khronis, 3) gagal jantung/ aritmia kordis, 4) penyakit hati akut atau khronis, 5) tumor paru atau keganasan lain, 6) Thalasemia, leukemia, koagulasi intravaskuler disseminata, dan anemia penyakit khronis, 7) penyakit degeneratif, 8) menghentikan terapi, 9) penyakit saluran cerna, 10) hamil atau laktasi, dan kontrasepsi hormonal. Variabel tergantung adalah tingkat konversi BTA dahak, kadar IFN- $\gamma$ , kadar IL-12, MDR-TB, hemoglobin, sTfR, dan IMT sedangkan variabel bebas yaitu suplementasi besi.

Analisis data menggunakan SPSS 15.0 untuk membuktikan pengaruh suplementasi besi terhadap respon kesembuhan, respon imun, dan resistensi. Dilakukan analisis parametrik dengan uji Manova terhadap data delta antara kedua kelompok yang berdistribusi normal, sedangkan data yang tidak berdistribusi normal dianalisis dengan uji non-parametrik menggunakan uji Mann-Whitney. Untuk membuktikan hipotesis dilakukan uji t tes data delta konversi BTA sputum, IFN- $\gamma$ , dan IL-12 sedangkan hemoglobin, sTfR, dan IMT kedua kelompok dengan uji Mann-Whitney.

#### IV. HASIL

##### Hasil Uji Normalitas

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 1276 orang tersangka TBP didapatkan 843 orang dengan BTA dahak +3. Setelah pemeriksaan hemoglobin dan sTfR didapatkan 347 sampel memenuhi kriteria, karena beberapa faktor penyulit 74 sampel dikeluarkan dari penelitian. Sampel yang memenuhi kriteria sebesar 273 orang, pada akhir 6 bulan terapi 21 sampel dikeluarkan dari penelitian. Sampel yang benar diteliti adalah 252 orang yang terdiri dari kelompok eksperimen 126 orang dan kelompok kontrol 126 orang. Hasil analisis uji Normalitas praterapi dan pascaterapi pada kedua kelompok sesuai tabel 1 dan tabel 2 berikut.

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas data variabel penelitian praterapi kelompok kontrol (n = 126) dan kelompok eksperimen (n = 126)

Variabel	Kolmogorov-Smirnov	
	Kemaknaan (p)	
	Kontrol	Eksperimen
Umur	0,000	0,000
IFN- $\gamma$	0,200	0,002
IL-12	0,200	0,200
Hemoglobin	0,000	0,000
sTfR	0,001	0,001
IMT	0,000	0,011

Demikian pula hasil yang diperoleh dari data pascaterapi menunjukkan bahwa semua variabel menunjukkan minimal salah satu kelompok (kontrol atau eksperimen) berdistribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ). Sehingga selanjutnya akan digunakan analisis non parametrik.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas data variabel penelitian pascaterapi kelompok kontrol (n = 126) dan kelompok eksperimen (n = 126)

Variabel	Kolmogorov-Smirnov	
	Kemaknaan (p)	
	Kontrol	Eksperimen
IFN- $\gamma$	0,000	0,023
IL-12	0,000	0,000
Hemoglobin	0,000	0,000
sTfR	0,001	0,001
IMT	0,000	0,200

### Hasil Uji Homogenitas

Untuk meyakinkan bahwa sampel kelompok kontrol dan eksperimen berasal dari populasi dengan kondisi homogen dilakukan uji homogenitas. Uji homogenitas dilakukan dengan menggunakan Levene test. Variabel yang diuji adalah IL-12 karena pada uji normalitas menunjukkan distribusi normal, sedangkan untuk variabel lain yang berbentuk kategori jenis kelamin menggunakan uji Chi Square. Dari kedua variabel tersebut menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ) antara kedua kelompok, sedangkan variabel IL-12 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Dengan demikian keadaan sampel untuk IL-12 dari kedua kelompok tidak homogen. Penghitungan uji statistik selanjutnya menggunakan hasil sesuai koreksi yang dilakukan. Data lengkap dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Uji signifikansi homogenitas jenis kelamin dan IL-12 kelompok kontrol (n = 126) dan kelompok eksperimen (n = 126) pada kondisi praterapi

Variabel	Kontrol	Eksperimen	p
1. Kelamin			
Pria	66	67	0,509
Wanita	63	62	!
2. IL-12 (pg/ml)			
Rata-rata	15,85	15,16	0,000
SD	3,27	2,25	@

Keterangan : ! Chi Square test

@ Levene test



## Hasil pengujian data penelitian antara kelompok kontrol dan kelompok eksperimen

Tabel 4. Uji signifikansi data praterapi antara kelompok kontrol (n = 126) dan kelompok eksperimen (n = 126)

Variabel	Kontrol	Eksperimen	p
1. Umur (tahun)			
Rata-rata	26,90	32,65	0,009 <sup>+</sup>
SD	3,83	14,18	
Median	25,00	29,00	
2. Kelamin			
Pria	66	67	0,509 <sup>^</sup>
Wanita	63	62	
3. IFN- $\gamma$ (pg/ml)			
Rata-rata	15,06	13,97	0,000 <sup>+</sup>
SD	2,41	2,42	
Median	15,20	13,80	
4. IL-12 (pg/ml)			
Rata-rata	15,85	15,16	0,053 <sup>#</sup>
SD	3,27	2,25	
5. Hemoglobin (gr%)			
Rata-rata	9,22	8,99	0,017 <sup>+</sup>
SD	0,76	0,65	
Median	9,40	8,80	
6. STfR (pg/ml)			
Rata-rata	59,2	61,5	0,006 <sup>+</sup>
SD	8,7	6,4	
Median	58,3	60,3	
7. IMT (kg/m <sup>2</sup> )			
Rata-rata	17,4	18,1	0,000 <sup>+</sup>
SD	1,4	1,5	
Median	17,3	18,3	

Keterangan : <sup>#</sup> Indept test

<sup>+</sup> Mann Whitney test

<sup>^</sup> Chi Square test

Tabel 5. Uji signifikansi data **pascaterapi** antara kelompok kontrol (n = 126) dan kelompok eksperimen (n = 126)

Variabel	Kontrol	Eksperimen	p
1. IFN- $\gamma$ (pg/ml)			
Rata-rata	33,01	58,12	0,000 <sup>+</sup>
SD	12,18	15,01	
Median	31,3	56,7	
4. IL-12 (pg/ml)			
Rata-rata	33,04	77,92	0,000 <sup>+</sup>
SD	14,58	30,19	
Median	31,5	64,1	
5. Hemoglobin (gr%)			
Rata-rata	11,55	14,50	0,000 <sup>+</sup>
SD	1,53	0,75	
Median	11,2	14,3	
6. STfR (pg/ml)			
Rata-rata	33,23	18,54	0,000 <sup>+</sup>
SD	14,20	4,47	
Median	30,1	18,4	
7. IMT (kg/m <sup>2</sup> )			
Rata-rata	21,23	27,08	0,000 <sup>+</sup>
SD	3,06	1,97	
Median	20,5	26,8	

Keterangan : <sup>+</sup> Mann Whitney tes

Tabel 6. Hasil analisis data delta variabel penelitian antara kelompok kontrol (n=126) dan kelompok eksperimen (n=126)

Variabel	Delta antara data praterapi dan pascaterapi						Uji Statistik
	Kelompok Kontrol (n = 126)			Kelompok Eksperimen ( n = 126 )			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	p
IFN- $\gamma$	17,94	10,99	15,85	44,15	15,07	42,70	0,000 <sup>+</sup>
IL-12	17,19	12,59	14,30	55,76	29,44	47,35	0,000 <sup>+</sup>
Hemoglobin	1,59	8,51	2,00	5,51	0,88	5,40	0,000 <sup>+</sup>
IMT	3,90	2,96	3,10	8,95	1,74	8,90	0,000 <sup>+</sup>
sTFR	-25,93	13,67	-21,1	-42,93	6,77	-43,00	0,000 <sup>+</sup>

Keterangan : <sup>+</sup> Mann Whitney test

Tabel 6 tersebut di atas terlihat bahwa secara keseluruhan terdapat perbedaan yang bermakna pada setiap variabel antara kelompok kontrol dan kelompok terapi ( $p < 0,05$ ). Bila dikonfirmasi dengan data deskriptif (Mean atau Median) menunjukkan bahwa nilai yang jauh lebih besar pada kelompok eksperimen dibandingkan pada kelompok kontrol.

Tabel 7 menunjukkan bahwa konversi BTA (+) yang berhasil yaitu dari keadaan BTA(+) ke BTA(-) lebih banyak terdapat pada kelompok eksperimen dibandingkan pada kelompok kontrol. Sebaliknya konversi BTA (+) yang tidak berhasil lebih banyak terdapat pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok eksperimen, dan secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna tentang keberhasilan konversi BTA (+) antara kedua kelompok.

Tabel 7. Hasil analisis data delta variabel penelitian antara kelompok kontrol (n=126) dan kelompok eksperimen (n=126)

Variabel	Delta antara data praterapi dan data pascaterapi				Uji Statistik
	Kelompok Kontrol (n = 126)		Kelompok Eksperimen (n = 126)		
	f	%	f	%	p
Konversi BTA (+)					
- Berhasil	96	76,2	126	100,0	0,000 <sup>^</sup>
- Tidak berhasil	30	23,8	0	0,0	

Keterangan : <sup>^</sup> Chi Square test

### Hasil Uji Statistik Multivariat

Untuk mengetahui variabel yang menjadi penyebab perbedaan diantara dua kelompok subyek dilakukan analisis multivariat yaitu Analisis Deskriminan. Adapun variabel yang diduga menjadi pembeda adalah perubahan (delta) IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, IMT dan sTFR.

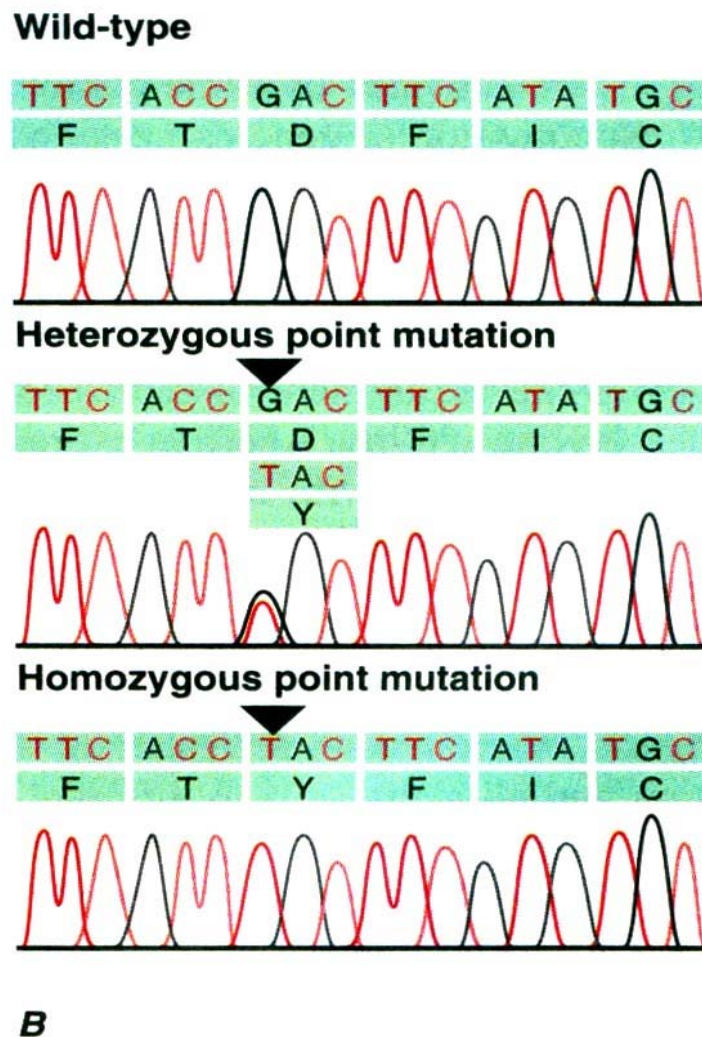
Tabel 8. Hasil uji kesamaan kelompok rerata

	Wilk' Lambda	F	df1	df2	Sig.
delta IFN- $\gamma$	0,501	248,606	1	250	0,000
delta IL-12	0,578	182,814	1	250	0,000
delta Hb	0,904	26,501	1	250	0,000
delta IMT	0,480	271,324	1	250	0,000
delta sTFR	0,616	156,172	1	250	0,000

Tabel 8 menunjukkan bahwa semua variabel yang diduga telah terbukti menjadi pembeda pengelompokan kelompok subyek. Jadi variabel perubahan IFN- $\gamma$ , IL-12, hemoglobin, IMT, sTFR secara bersama-sama menunjukkan perbedaan di antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Keadaan dalam kelompok sebagian besar sangat bervariasi kecuali hemoglobin yang relatif homogen (Wilk's Lambda mendekati 1).

### Hasil Reaksi PCR DNA-MTB

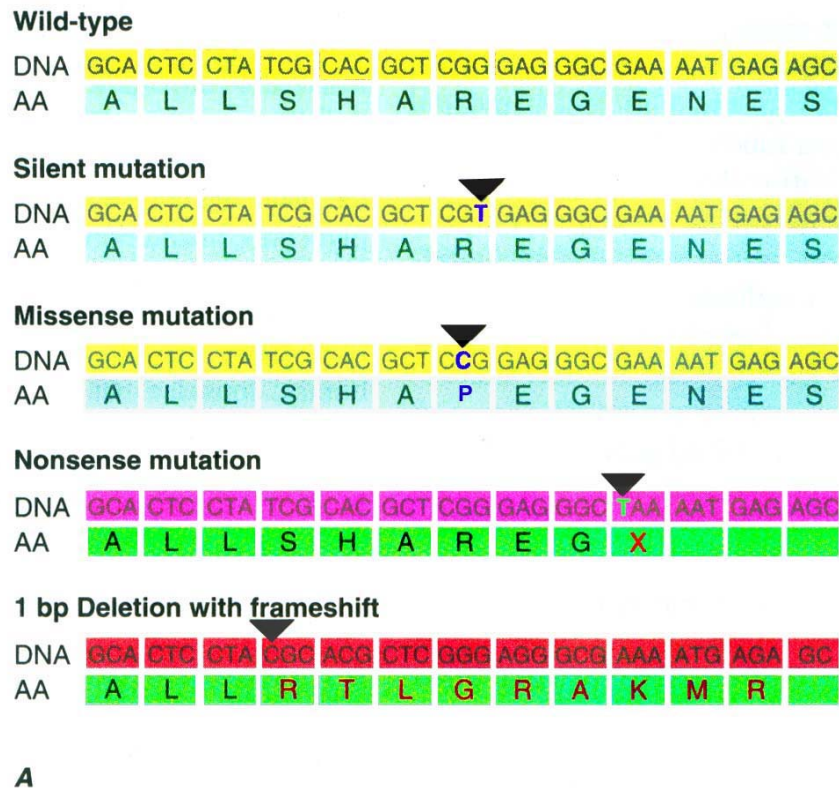
Hasil PCR pada 22 ekstrak dilusi dari suspensi kultur galur MTB, 9 dari 22 pemeriksaan (9/22) dapat dideteksi satu pita DNA spesifik dengan ukuran molekul 157-bp yang disesuaikan dengan standar ukuran molekul marka digesti DNA pUC 19 Hae III, pada gel elektroforesis. Pada isolat 7B posisi + 19 diisi C, sedangkan nukleotida seharusnya Arginin. Isolat 13A dan 13B posisi + 4 nukleotida G menggantikan Timin dan Sitosin, juga isolat 15A dan 15B nukleotida G dan T menggantikan susunan Histidin. Hal ini sebagai akibat mutasi basa tunggal DNA – MDR TB sesuai gambar 1 berikut.



Gambar 1. Hasil analisis titik mutasi basa – ganda pada MDR – TB

Keterangan :

Hasil analisis homologi urutan nukleotida gen KatG isolat 5, 8, 10, dan 12 ditemukan adanya perubahan urutan nukleotida (mutasi titik) pada daerah regulasi gen, dari nukleotida G pada isolat 7A menjadi C pada isolat 7B pada posisi +28 daerah urutan RBS sebelum ATG (awal translasi pada posisi +36). Dibandingkan *wild-type* sebagai pembanding standar MDR-TB, pada penelitian ini didapatkan mutasi basa-ganda ACC GAC TTC ATA TGC pada area kodon *heterozygous point mutation*. Mutasi basa-tunggal terdapat pada TAC area kodon *homozygous point mutation*.



Gambar 2. Hasil analisis perubahan nukleotida DNA – MTB yang mengalami MDR – TB

Keterangan :

Hasil analisis perubahan urutan nukleotida DNA MDR-TB yang menyebabkan mutasi basa-ganda, yaitu insersi-basa TGC CAT, delesi-basa CGG TGA, dan transkripsi-basa TGC GGA. *Silent mutation* didapatkan pada area kodon CGT, *missense mutation* pada kodon CCG, *nonsense mutation* pada kodon TCG, dan *deletion with frameshift* pada kodon CGC.

Pembuktian hipotesis dari masing-masing variabel penelitian diuraikan di bawah ini.

### **1. Pengaruh suplementasi besi terhadap peningkatan konversi BTA dahak**

Delta konversi BTA dahak kedua kelompok yang diteliti, didapatkan peningkatan konversi BTA dahak kelompok eksperimen (+100%) lebih besar daripada kelompok kontrol (+76,2%). Dengan uji Chi Square didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ), maka hipotesis nomor 1 terbukti.

### **2. Pengaruh suplementasi terhadap peningkatan IFN- $\gamma$ dan IL-12**

Delta IFN- $\gamma$  dan IL-12 kedua kelompok yang diteliti didapatkan peningkatan pada kelompok eksperimen IFN- $\gamma$  (+324,84%) dan IL-12 (+364,42%), lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol IFN- $\gamma$  (+117,27%) dan IL-12 (+103,51 %). Menggunakan uji Mann Whitney terhadap IFN- $\gamma$  dan IL-12 didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ), maka hipotesis nomor 2 dan nomor 3 terbukti.

### **3. Pengaruh suplementasi besi terhadap peningkatan hemoglobin dan IMT**

Delta hemoglobin dan IMT kedua kelompok yang diteliti didapatkan peningkatan pada kelompok eksperimen yaitu hemoglobin (+47,96 %) dan IMT (+45,63 %), lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu hemoglobin (+22,69 %) dan IMT (+22,68 %). Menggunakan uji Mann-Whitney terhadap hemoglobin dan IMT didapatkan perbedaan bermakna pada variabel hemoglobin dan IMT ( $p < 0,05$ ), maka hipotesis nomor 5 dan nomor 7 terbukti.

### **4. Pengaruh suplementasi besi terhadap penurunan MDR-TB dan sTfR**

Delta sTfR dan MDR-TB pada kedua kelompok yang diteliti didapatkan penurunan pada kelompok eksperimen yaitu sTfR (-68,54%) dan MDR-TB (-100 %) lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sTfR (-43,45%) dan MDR-TB (-76,40%). Menggunakan uji Mann Whitney terhadap sTfR dan MDR-TB didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ), maka hipotesis nomor 4 dan nomor 6 terbukti.

## V. BAHASAN

Angka konversi BTA kelompok eksperimen pada penelitian ini sebesar 100% lebih tinggi dibandingkan dengan target P2TB Nasional tetapi pada kelompok kontrol hanya 76,2%. Hal ini berarti masih ada sekitar 23,8% kasus yang berpotensi menjadi sumber penularan aktif dan sulit untuk memutus rantai penularan<sup>21, 22</sup>. Suplementasi besi meningkatkan konversi BTA sputum dengan mekanisme sebagai berikut. 1) Menghambat *delayed hypersensitivity* yang memicu aktivitas seluler MTB, sehingga banyak MTB *dorman* dan *semi-dorman* yang mati<sup>23</sup>. 2) Meningkatkan Monocyt Derived Macrophage sehingga fagositosis terhadap MTB lebih kuat<sup>24</sup>. Peningkatan IFN- $\gamma$  pascaterapi 74% pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan peneliti terdahulu. Suplementasi besi meningkatkan IFN- $\gamma$  dengan mekanisme yaitu. 1) Memacu IFN- $\gamma$  mengurangi ketersediaan besi intraseluler yang digunakan MTB<sup>25</sup>. 2) Mengaktivasi MDM pada reaksi dengan IL-12 secara umpan balik positif<sup>26</sup>. Batas ambang terjadi MDR-TB adalah bila kadar IFN- $\gamma$  lebih kecil dari 14,46 pg/ml. Peningkatan IL-12 pascaterapi pada penelitian ini sebesar 61% lebih tinggi dibandingkan peneliti lain<sup>27</sup>. Pengaruh suplementasi besi terhadap IL-12 yaitu. 1) Mengaktivasi pematangan, jumlah dan fungsi MDM, sehingga jumlah IL-12 meningkat. 2) Mengubah fase tenang menjadi fase aktif IL-12<sup>28</sup>. Batas nilai ambang terjadi MDR-TB adalah bila kadar IL-12 lebih kecil dari 15,56 pg/ml. Penurunan MDR-TB sebesar 12,4% pada penelitian ini lebih tinggi dari penelitian terdahulu<sup>29</sup>. Pengaruh suplementasi besi terhadap penurunan resistensi MTB yaitu. 1) Menghambat fungsi *mannose-receptor*, maka fagositosis terhadap MTB *semi dorman* dan *dorman* lebih aktif. 2) Memperkuat daerah rawan mutasi sehingga menghambat mutasi basa-tunggal maupun basa-berganda<sup>30</sup>. 3) Mengaktifkan NRAMP 1 yang bermuatan makrofag pada fase "*immune-macrophage cell-line*", sehingga efek fagositosis lebih kuat. Fenomena baru penelitian ini adalah didapatkannya mutasi basa-ganda DNA MTB yang belum pernah dilaporkan di Indonesia selama ini dengan beberapa bentuk mutasi. Pengaruh suplementasi besi terhadap perubahan urutan nukleotida yaitu. 1) Mengubah sifat genomik dan fenomik MTB yang patogen melalui proses "*host extra cellular iron chelates accesible*" sehingga urutan nukleotida DNA tidak berubah<sup>31</sup>. 2) Menghambat virulensi MTB yang bersifat "*non-viable strains*" sehingga dimensi sel yang tersusun oleh nukleotida tertentu menjadi lebih kuat. 3) Memperkuat ikatan awal intraseluler pada asam amino AAT GCG atau AAT CGT, sehingga menghambat terjadinya mutasi basa-tunggal maupun basa-ganda<sup>32</sup>.



Peningkatan hemoglobin pascaterapi sebesar 54%, lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Hal ini disebabkan oleh pengaruh suplementasi terhadap 2 hal yaitu. 1) Meningkatkan jumlah eritrosit, besi simpanan, dan besi fungsional<sup>33</sup>. 2) Meningkatkan hematopoisis. Batas nilai ambang risiko terjadi MDR-TB pada kadar hemoglobin 9,5gr%. Sedangkan batas nilai ambang hemoglobin tertinggi 15 gr% untuk mencegah makin beratnya infeksi TB.

Penurunan sTfR pascaterapi sebesar 69,7%, lebih tinggi dibandingkan penelitian terdahulu. Hal ini merupakan efek peningkatan simpanan besi enterosit akibat suplementasi besi dan berkurangnya reseptor di plasma membran<sup>34</sup>. Batas nilai ambang risiko terjadi MDR-TB bila kadar sTfR lebih besar dari 60,26 pg/ml.

Peningkatan IMT pascaterapi sebesar 64,2%, lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya. Hal ini disebabkan oleh 3 hal yaitu. 1) Meningkatkan afinitas dan volume ikatan mioglobin, sehingga massa otot bertambah besar melalui aktivasi *RAB 5 -Recycling-antigen-binding* dan *Lamp-12 - lipid associated macrophage protein-1*. 2) Mengaktifkan *Reactive Oxygen Intermediate* sehingga terjadi penimbunan masa otot tubuh. 3) Meningkatkan ekspresi *Inducible Nitric Oxid Syntethase (INOS)* sehingga metabolisme intraseluler karbohidrat, lemak, protein meningkat, dan menimbulkan penambahan jaringan lemak tubuh (anabolik). Batas nilai ambang terjadi MDR-TB adalah bila IMT lebih kecil dari 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

## VI. SIMPULAN DAN SARAN

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 252 responden TBP dengan anemia defisiensi besi, tanpa anemi penyakit khronis, dengan staus gizi baik, kelompok eksperimen diterapi OAT standar strategi DOTS 2 RHZE / 4 R3 H3 dan sulfas ferrosus heptahydrat 3 × 200 mg zat besi elemental standar hayati, kelompok kontrol diterapi 2 RHZE / 4 R3 H3 dan plasebo, masing-masing selama 6 bulan, maka disimpulkan bahwa suplementasi besi:

- 1) Meningkatkan konversi BTA dahak pada kelompok eksperimen sebesar +100% dibandingkan dengan kelompok kontrol +76,2% ( $p < 0,05$ ).
- 2) Meningkatkan IFN- $\gamma$  pada kelompok eksperimen sebesar +324,84% dibandingkan dengan kelompok kontrol +117,27% ( $p < 0,05$ ).
- 3) Meningkatkan IL-12 pada kelompok eksperimen sebesar +364,42% dibandingkan dengan kelompok kontrol +103,51% ( $p < 0,05$ ).
- 4) Menurunkan MDR-TB pada kelompok eksperimen sebesar -100% dibandingkan dengan kelompok kontrol -76,4% ( $p < 0,05$ ).
- 5) Meningkatkan hemoglobin pada kelompok eksperimen sebesar +47,96% dibandingkan dengan kelompok kontrol +22,69% ( $p < 0,05$ ).
- 6) Menurunkan kadar sTfR pada kelompok eksperimen sebesar -68,54% dibandingkan dengan kelompok kontrol -43,45% ( $p < 0,05$ ).
- 7) Meningkatkan IMT pada kelompok eksperimen sebesar +45,63% dibandingkan dengan kelompok kontrol +22,68% ( $p < 0,05$ ).
- 8) Menghambat mutasi basa-tunggal CCT-Arginin, dan mutasi basa-berganda histidin-leusin GGC TGA DNA MTB pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- 9) Batas nilai ambang risiko terjadi MDR-TB pada kadar hemoglobin 9,5 gr%, sTfR 60,26 pg/ml, IFN- $\gamma$  14,58 pg/ml, IL-12 15,56 pg/ml, dan IMT kurang 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- 10) Batas nilai ambang kadar hemoglobin tertinggi 15 gr% untuk mencegah makin beratnya infeksi MTB.

## SARAN

Atas dasar simpulan di atas dikemukakan saran sebagai berikut.

Untuk klinisi perlu mempertimbangkan menyingkirkan faktor anemia penyakit khronis, infeksi akut, dan inflamasi khronis sebelum memberikan suplementasi besi pada pasien TBP dengan ADB. Hal ini mengingat prevalensi TBP di masyarakat masih tinggi, cara pemberian sederhana, harga murah, tetapi indikasi kontra harus diperhatikan.

## VII. DAFTAR PUSTAKA

1. Achmadi UF. The Global Burden of Tuberculosis and Current Control Strategies in Indonesia. Simposium Nasional TB Update. Eds: Palilingan JF. Surabaya, Maret 2004: 164 – 69.
2. Soemantri S, Senewe FP, Tjandrarini DH, Day R, Basri C, Manissero D et al. Three-fold reduction in the prevalence of Tuberculosis over 25 years in Indonesia and Risk Factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* 2007, 11(4): 398-404.
3. Lemery G, Ferguson BJ, Skine BS, Simpson KM, Baynes RD, Look JD. Correlation between Anemia of Chronic Disease With Iron Deficiency Anemia. *Journal of Laboratory And Clinical Medicine* 2004; 119: 385 – 90.
4. Viane KW, Smith GF, Bruce R, Hamilton K. Interferon-gamma and Il-12: Positive-Feedback Mechanism in Tuberculosis Infection. *Infection and Immunity*, January 2005: 327-36
5. Johnson B, Catherine G, Brook R, Viery P. Nutritional Status, Comorbidity, And Influencing Factors In Human Tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2005; 37: 76 – 82.
6. Ravligione MC, Maher D. Hyperexpression of rpoB gene Associated with Single-Basa Mutation in Pulmonary Tuberculosis. *TUBERCLE*, 2006; 10 (3): 240-42.
7. Voskuill M, Garther HF, Smith C. Oxygen-bridged Iron in Mycobacterium tuberculosis in Iron –dependent gene expresión, iron metabolism, and Argynine mutation. *Infection and Immunity*, 2006; 70: 3371 -79.
8. Kuhn MG, Goebel W, Philpot DJ, Sansonetti PJ. Overview of the Bacterial Pathogens : Mycobacterium tuberculosis and Magnesium Deficiency. In: *Immunology of Infectious Diseases*. Eds: Kaufmann SHE, Sher A, Ahmed R. ASM Press, Washington DC 2005:16-18.
9. De Voss JJ, Rutter K, Schroder BG, Clifton. Iron Acquisition and Mycobactin (Mbt-Rv 2383c) Hyper expresión. *Journal of Bacteriology*, August, 2004: 443-51.

10. Matos EB, Lemos AC, Moreirera H. Association Between Tuberculosis and Macrophage Derived Monocyt. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. March, 2006; 10 (12): 1360 – 66.
11. Yang HK, Shiou LM, Kimoto FJ, Lie YT. Rv 2703, sigA Recognition And Single Mutation in MDR-TB: Focus on Alternated Iron Level. *Infection and Immunity*, April 2007: 17 – 23.
12. Washent GF, Gross B, Armadoz HG, Cecilia N. TNF Hyper Expresión Along C Terminal Codon in Latency Tuberculosis. *TUBERCLE*, 2006;25: 148 – 54.
13. Richardson F, Nelly T, Hubert C, Luang L. Overblown Severity Lung Tuberculosis Precipitated By Streptomycin Resistant Strains: Risk Factor For MDR-TB? *CHEST*, May 2007: 69 – 76.
14. Gerraldino T, Wolkow D, van Syss G, Lung K, Schultz R. Limitation of Iron Intake In Acute And Chronic Diseases: Prospects And Warning on IL-12 and IFN- $\gamma$ . *CHEST*, May 2006: 247 – 54.
15. Smulders MJ, Keer J, Speight RA, Williams HD. Adaptation of Mycobacterium tuberculosis to Iron Acquisition, Interferon- $\gamma$  and IL-12 in MDR-TB Basa Mutation Pattern. *Infection and Immunity*, December 2005;5: 914 – 19.
16. Fitzsimon EJ, Brock JH. Serum Transferrin receptor in The Anemia of Chronic Disease. Remains Hard to Distinguís. *BLOOD*, May 2003; 17(24): 39 - 43.
17. Word D, Snack RC, Meter JF. Bacterial Pathogenicity: Iron Acquisition And Pattern of Basa-mutation in MDR-TB: A Guide to Microbial Infections. In: *Patogénesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control*. Churchil Livingstone, Edinburg, 2006: 3th Eds: 138 – 43.
18. Qunnonew K, Irjala M. Iron deficiency is Associated with High Concentration of Transferrin Receptor in serum and MDR-TB Multiple-Basa Mutation. *Clinical Chemistry* 2004: 74 – 76.
19. Amin M. Imun Protektif dan Suplementasi Besi pada infeksi Tuberculosis. *Simposium Nasional TB Update*. Eds: Palilingan JF. Surabaya 2004: 14 – 18.
20. Sumarmi S, Adi AC, Moekono. Anemia Defisiensi Besi : Surveilens Epidemiologi Gizo di Indonesia. *Proyek Pengembangan Kesehatan dan Gizi*. Media Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, 2003: 16-23.
21. van Klose A, Klapper F, Heinke NM, Bald MS. Iron Mediated Plasmids to Mannose Receptor Surface and targeting of sTfR Stimulation. *BLOOD*, May 2007; 92: 68 – 72.
22. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Program Penanggulangan Tuberculosis. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis Terpadu*, 2002; 1 – 16.

23. Wu Y, Cotes RM. Cytokines Stimulations: IL-12, TNF, and IFN-gamma Related to Immune responses of Tuberculosis Infection. *Journal of Bacteriology*, March 2007: 1380 – 87.
24. Marshal KJ, Bates JF. An Essential Macrophage Activity: Positive-Feedback Mechanism Between IFN-gamma and IL-12 in Active Tuberculosis. *TUBERCLE*, May 2006: 536 – 43.
25. Ambrosino FG, Palzkill T, Charles F. Systematic Mutagenesis of IL-12 and IFN-gamma Associated with MDR-TB: In vitro Mycobacterium tuberculosis. *CHEST*, 2008;38: 182 – 87.
26. Cockeril FR, Vardeniz K, van Lakkens D. IL-12 and IFN-gamma Genetic Methods for Assessing Resistance-Focusing in Mycobacterium tuberculosis. *TUBERCLE*, May 2006: 45 – 52.
27. Bellamy R, Cuwende C, Mc Adam KP. Variations in the NRAMP 2, IL-12, Iron-gene, and Susceptibility to Tuberculosis in West Africans. *The New England Journal of Medicine*, August 2007; 19: 640 – 44.
28. Piatek AS, Tyagi S, Pol AC, Tellenti A, Miller LP. Molecular Beacon Sequence Analysis for Detecting Drugs Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *NATURE*, March, 2008: 27 – 35.
29. Aisen H, Resnick MW, Leibold H. Role of Mannose Receptor Focusing in Iron Alternate and Acquisition for Tuberculosis Resistance : From Facts and Acts? *Circulation*, April 2007: 5 – 9.
30. Xematery H, Stroganoff W, Pernott K. Characterization of New Multiple Basa Mutation in Pyrazinamide and Rifampicin Resistant Strains of Severe Pulmonary Tuberculosis. *TUBERCLE*, June 2007; 43: 95 – 100.
31. Chin KL, Grace Y, Haley T. Correlations of Host Extra-Cellular Iron chelates with treatment of Iron Deficiency Anemia in Active and MDR-TB Patients. *CHEST*, 2007;53: 146 – 53.
32. Willner JJ, Hirsech CS, Whallen K. Impacts of Secondary Hemoglobinopathies In Severity And MDR-TB Strains: Obsession for Preventive cases. *TUBERCLE*. October 2006; 85: 25 – 31.
33. Hansen S, Loo B, Evans D, Neophyton K. Surfactant Protein-D interconection with Serum Transferrin Receptor: In vivo Case in resistance MDR-TB. *NATURE*, 2007; 74: 149 – 53.
34. Dennerry G, Visner T, Weng YH, Nguyen XL. Increasing Recycling-Antigen Binding 5 (RAB-5) Activity in Myoglobin Expression : Role in Body Mass Index Tuberculosis Patients. *American Journal of Respiratory Cell And Molecule Biology*, 2008; 95: 47 – 53.

## **BIODATA**

Nama : dr. H. Djoko Trihadi LS, SpPD, FCCP  
Tempat/tgl lahir : Solo, 21 Agustus 1952.  
Alamat : Jl. Kelud Utara V/10 Semarang 50237  
Nama Istri : Dra. Hj. Tjondrorini, MKes  
Anak : 1. Widya Iswara Danardana (Donny)  
2. Widya Iswara Nararya (Niko)

### **Pendidikan :**

1. SR Negeri Jl Ungaran - di Yogyakarta.
2. SMP St Yoris Semarang.
3. SMAN I - II Semarang.
4. Fakultas Kedokteran Undip, Lulus 6 Januari 1980.
5. PPDS Penyakit Dalam FK Undip, Lulus 11 Juni 1991.
6. Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Undip 2000.

### **Pekerjaan :**

1. Dokter PKM Muara Uya, Kabupaten Tabalong, Kalimantan Selatan.
2. Internist di RSUD RA Kartini Jepara 1991.
3. Internist di Balai Pengobatan Pencegahan Penyakit Paru -BP4 Semarang 1993.
4. Kepala Instalasi ICU-CCU RSUD Kota Semarang 1995 – 2006.
5. Ketua SMF Interna RSUD Kota Semarang 2006 – sekarang.
6. Staf Pengajar Luar Biasa FK UNDIP, FK UNISSULA, FK UNTAR, FK UNIMUS.
7. Kepala Instalasi Pendidikan Latihan RSUD Kota Semarang 1996 – 2009.
8. Ketua Tim Akreditasi RSUD Kota Semarang 1999 – 2002.
9. Ketua Komite Medik RSUD Kota Semarang 1998 – 2004.
10. Ketua Majelis Takmir Mesjid As Ikhlas RSUD Kota Semarang 1998 – 2004.
11. Ketua Tim VCT HIV-AIDS RSUD Kota Semarang 2005-sekarang.
12. Konsulen Tim CST HIV-AIDS RSUD Kota Semarang 2005 – sekarang.
13. Ketua Tim Pemeriksa Kesehatan Dinas Kesehatan Kota Semarang 2007 – sekarang.
14. Koordinator Program Penanggulangan TBC Kota Semarang 2001 – sekarang.
15. Pembimbing Penelitian Klinik FKM UNDIP-FKM UDINUS-STIKES Karya Husada.

### **Keanggotaan Dalam Organisasi Profesi :**

1. Anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI).
2. Anggota Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam (PAPDI).
3. Anggota Perhimpunan Gerontologi Medis (PERGEMI).
4. Anggota Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI).
5. Anggota Perhimpunan Alergi Imunologi (PERALMUNI).
6. American Chest College of Physician (ACCP).
7. American Thoracic Society ( ATS ).
8. Japan Thoracic Society (JTS).
9. Asian Pacific Society of Respirologi (APSR).
10. Western Pacific Congress for Infectious Diseases (WPCID).
11. Perhimpunan Respirologi Indonesia (PERPARI).
12. Asosiasi Kesehatan Haji Indonesia (AKHI).
13. Perhimpunan Donor Darah Indonesia ( PDDI ) Jawa Tengah.
14. Yayasan Asma Indonesia Jawa Tengah.
15. Perhimpunan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia (PPTI) Jawa Tengah.

**Penghargaan :**

1. Sazakawa Japan Foundation – PKK (Pembinaan Kesejahteraan Keluarga) 1976 : Motivator Terbaik I Bidang Perbaikan Kesehatan Lingkungan-Kategori Mahasiswa.
2. Anugrah Rektor Undip 1978: Penulis Opini Kesehatan Masyarakat Nelayan Miskin.
3. PWI Jateng 1979 : Penulis Terbaik Peningkatan Gizi - Pelayanan Nelayan Miskin.
4. Yayasan Super Semar : Mahasiswa Kedokteran, 1980.
5. HUT Harian Suara Merdeka 1981 : Penulis Terbaik I Bidang Humaniora Kesehatan.
6. Palang Merah Indonesia 1984 : Donor Darah ( Pin Emas).
7. Yayasan Asma Indonesia Pusat 1996 : Pelopor Sosialisasi Senam Asma Indonesia.
8. American College of Chest Physician 2000: Pioneer for Environment Improvement.
9. Departemen Kesehatan RI 2001 : Fasilitator TKHI Terbaik 2001.
10. PPTI 2001 : Relawan P2 TB – daerah Binaan Kampung Kumuh Jawa Tengah.
11. Suroso Award 2002 : Makalah Terbaik I Konas VIII PDPI Medan.
12. Japanese Association for Disaster Medicine 2003 : Pilgrimage – Makkah.
13. PT Garuda Indonesia 2003 : The Most Outstanding Performance for Hajj Service.
14. Walikota Semarang 2006 : Motivator Partisipasi Masyarakat Bidang Olahraga.
15. Ketua Umum PSIS Semarang 2006 : Kelompok Suporter Sportif.
16. Departemen Agama RI : Petugas TKHI Terbaik PPIH 2007.

**Prestasi Ilmiah**

1. Juara III Presentasi Oral KOPAPDI 1990 Yogyakarta.
2. Juara I Presentasi Oral PIT FK UGM – PAPDI DIY 1992.
3. Juara II Presentasi Oral KOPAPDI 1993 Denpasar.
4. Juara II Presentasi Oral PIT FK UNAIR – PAPDI Surabaya 1994.
5. Juara I Presentasi Oral PIT FK UI – PAPDI Jakarta 1995.
6. Juara II Presentasi Oral KOPAPDI 1996 Padang.
7. Juara I Presentasi Poster International Respiratory Indonesia (RESPINA) 1997.
8. Juara II Presentasi Oral International Respiratory Indonesia (RESPINA) 1998.
9. Juara I Presentasi Oral PIT FK UNPAD – PAPDI Bandung 1998.
10. Juara II Presentasi Oral PIT Gastro-enterohepatologi FK UI 1999.
11. Juara I Presentasi Oral Konas VIII PDPI 2002 Medan.
12. Juara II PIT Endokrinologi PAPDI DIY – FK UGM 2003.
13. Juara I Presentasi Oral PIK PDPI 2003 Makassar.
14. Juara III Presentasi Poster PIT PAPDI VII Semarang 2003.
15. Juara I Presentasi Oral International Respiratory Indonesia (RESPINA) 2003.
16. Juara II Presentasi Poster Seminar Nasional Transisi Gizi FKM - PS UNDIP 2004.
17. Juara II Presentasi Oral 11<sup>th</sup> International Symp Shock & Critical Care, Bali 2004.
18. Juara I Presentasi Oral Asia Pacific of Atherosclerosis Disease, Bali, 2004.
19. Juara II Presentasi Oral PIT VIII PAPDI Semarang 2004.
20. Juara I Presentasi Oral Liver Up-date Jakarta 2004.
21. Juara II Presentasi Oral Konas X PDPI Solo 2005.
22. Juara I Presentasi Poster PIT IX PAPDI Semarang 2005.
23. Juara I Presentasi Oral Konferensi Kerja XI PDPI 2007, Bali.
24. Juara II Presentasi Poster PIT PERGEMI Semarang 2008.

### **Pelatihan/Kursus/ Narasumber**

1. Sitopatologi – Immunokimia FK UNAIR-Royal Melbourne Hospital 1978.
2. Penataran TBC Dasar & Lanjut Tingkat Nasional, Ciloto 1984.
3. Pelatihan Pengelola TBC Nasional, Jakarta 1986.
4. Pelatihan koordinator P2 TBC Nasional 1988.
5. Lung Function Assist Shortcourse National University Hospital Singapore 1989.
6. Metodologi Penelitian Dasar Kedokteran FK UGM 1989.
7. Analisis Statistika Kesehatan Masyarakat FK UI – LIPI 1990.
8. Koordinator P2 TBC di BP4-RS Pemerintah/ Swasta, Dep. Kesehatan RI, 1994.
9. Bronskopi Medis, Universitas Tokyo, 1997.
10. Basic Ventilation Procedure, Universitas Mahidol, Bangkok 1997.
11. Penyegaran PPGD Petugas Haji, Depkes RI, Jakarta 1998.
12. Management of Lung Disorders, ACCP, San Fransisco, 1998.
13. English for TOEFL, SEU UNDIP 1999.
14. Pengelola ICCU/CCU Integrated Tingkat Lanjut, Dep. Kesehatan RI, Jakarta 2000.
15. Defisiensi Bio Molekular Immunologi FK – PAU UGM 2000.
16. PCR – Bio Molekular PAU UGM 2001.
17. Lokakarya Penulisan Proposal Riset Unggulan Terpadu IX Undip, 2001.
18. Medical Evidence Based, FK UI, Jakarta 2002.
19. Fasilitator Nasional Petugas Haji Dep. Agama RI, Jakarta 2002.
20. Hospital Safety of Waste Disposal, Salzburg, Austria, 2002.
21. PPGD Khusus Lung Emergency Dep. Kesehatan RI, Jakarta 2003.
22. Refreshing Program P2 TBC Paru, Depkes RI, Jakarta 2004.
23. Instruktur Nasional Petugas Haji, Dep. Agama RI, Jakarta 2004.
24. Pelatihan Nasional Tingkat Lanjut Petugas Haji, Dep. Kesehatan RI, Jakarta 2005.
25. Bimbingan Teknis PPGD Untuk Dokter Umum-UGD Se Jawa Tengah 2005.
26. Workshop Pendidikan Klinis yang Inovatif, Fakultas Kedokteran UGM 2005.
27. Bimbingan Teknis PPGD Paru Tingkat Nasional, Dep Kes RI, Ciloto, 2006.
28. Pengelola CST/VCT HIV-AIDS Nasional, Dep. Kes. RI, Pekanbaru 2006.
29. Pengelola P2 TBC III Nasional, Jakarta, 2006.

### **Publikasi Karya Ilmiah**

1. Analisis Isolasi DNA gen Pasien TBC Paru menggunakan PCR-SSCP dengan kadar status besi berbeda.
2. Comparison of the Tolerability and Efficacy of Amlodine and Lisinopril in Elderly Hypertensives.
3. Correlation Between Propionate Inhalation with Diurnal Cortisol in Asthmatic Patients.
4. Detection of regio rpoB gene Mutation Mycobacterium tuberculosis Resistant RIF in elderly.
5. Efficacy and Safety of Mono and Dual Therapy of NIDDM Patients with Lung TB.
6. Environmental Influence in Urban TB Program: Semarang Experience.
7. Evaluasi dan Optimalisasi Strategi DOTS pada Keluarga Miskin Perkotaan.
8. FDC for Preventing MDR-TB : Fact in Slum – Poor Community.
9. Fluid Balance, IFN- $\gamma$ , IL-12, and Tumor Necrosis Factor as a Prediction Factors in Severe Sepsis.
10. High Plasma IFN- $\gamma$  Level and Its Relationship with IL-12 Mediated Type 1 T-Helper Cell Response in Lung Tuberculosis.
11. Hubungan Interferon-Gamma dan Interleukin-12 dengan kejadian mutasi Nukleotida MTB.
12. Hyperexpression of TNF-Stimulated Gene 6 (TSG-6) of Human Tracheal Aspirate and Bronchial Alveolar Lavage from Heavy Smoker and Lung Tuberculosis.



13. IL-12 and IL-10 at Site-infection of Disease in MDR-TB.
14. IL-12 Receptor Deficiency in a Patient with Abdominal Tuberculosis.
15. Influencing factors For Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP) Treatment with Ceftriaxone and Cyprofloxacin.
16. Influencing Factors of Ceftriaxon and Cyproflocalin treatment in Severe CAP Elderly Patients.
17. Laryngeal Tuberculosis : an Important Issue.
18. Lung Diturbances in Semarang Street Children.
19. MDR-TB and Intersecting HIV/AIDS Epidemic.
20. Mutasi Nukleotida ATTC pada Multidrug Resistant TBC dengan Anemia Defisiensi Besi dibanding Galur Beijing.
21. Pengaruh Suplementasi Besi terhadap Respon Imun Protektif TBC pada Usia Lanjut.
22. Pengaruh suplementasi besi terhadap IFN- $\gamma$  pada pasien NIDDM dengan TBC Paru.
23. Pengaruh Suplementasi Besi terhadap kadar Gula darah dan respon imunproteksi pada pasien DM dengan TBC Paru.
24. Pengaruh Trias-Lipid terhadap Immuno Proteksi pada NIDDM dengan TBC Paru.
25. Polimorfisme Gene rpoB pada MDR-TB usia lanjut.
26. Radiological Lesion of Pulmonary TBC with NIDDM.
27. Specific Interferon-Gamma Response Against the 23-Valent immuno Local Vacine in Elderly with Alfa-1 Antritripsin Deficiency with Bronchiectasis.
28. The Comparison of Dual - therapy: Acarbose-Metformin with Glibenclamide –Gliquidone For Prevention of NIDDM Complications.
29. The Effect of Iron Supplementation with IFN- $\gamma$ , IL-12 in NIDDM Patients with Pulmonary TBC and Iron Deficiency Anemia.
30. The Effect of Symbiotic Treatment with IFN- $\gamma$ , IL-12 in Acute Viral Hepatitis.
31. The Effect of Vitamin A and Adjuvant Therapy in Lung Tuberculosis with Far-Advanced Lesion.
32. The effects of Iron supplementation with prevalence of MDR-TB in Elderly.
33. The effects of Rivastigmine VS Donepezil in Simple Partian Sezure (SPS) and Cognitive Benefits In Elderly Patients with Alzheimer's Disease.
34. The Role of Nitric Oxide (NO) in Airway Epithelial Remodelling Through Enhanced Interferon-Gamma Activation.
35. Cystatin C dan Tumor Necrosis Factor sebagai Prediktor Komplikasi Serius NIDDM pada Lanjut Usia.
36. The Effect of Vildagliptin in DMT2 with Inadequate Metformin Monoherapy over 24 Weeks in Elderly.
37. Influence Factors in Lung Tuberculosis Severity : Focus on IL-12 and IFN- $\gamma$ .
38. Correlation of IFN- $\gamma$  and IL-12 in DNA Mutation in Tuberculosis with Iron Deficiency Anaemia in Elderly Patient.
39. Level of IFN- $\gamma$  and IL-10 in Severe Septicaemia: Predictor and Risk Factor?.