

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRACT.....	ix
INTISARI.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Penelitian Utama.....	5
2. Tujuan Penelitian Tambahan	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
E. Keaslian Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Epilepsi	11
1. Definisi epilepsi.....	11
2. Epidemiologi epilepsi.....	11
3. Bentuk bangkitan epilepsi.....	11
4. Faktor molekular yang mempengaruhi epilepsi.....	12
B. Terapi Epilepsi.....	13
1. Tujuan Terapi Epilepsi.....	13
2. Monoterapi.....	13
3. Monoterapi resistan.....	14
4. Etiologi resistansi obat.....	17
5. Peran gen terhadap respons obat anti-epilepsi.....	18
6. Peran Target Obat pada Respons Terapi.....	19

C. Gen SCN1A dan Polimorfisme	21
1. Struktur utama <i>voltage-gated sodium channel α subunit 1</i> (SCN1A).....	21
2. Fungsi Gen SCN1A.....	23
3. Fase-fase pada <i>voltage-gated sodium channel α</i> (VGSC).....	24
4. Kelainan pada Gen SCN1A.....	27
5. Polimorfisme Gen SCN1A.....	28
D. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Respons terapi OAE	36
1. Onset awal bangkitan.....	36
2. Frekuensi bangkitan sebelum terapi.....	36
3. Bentuk bangkitan.....	37
4. Etiologi epilepsi	37
5. Riwayat kejang demam.....	38
6. Riwayat status epileptikus.....	38
7. Riwayat meningoensefalitis/ensefalitis.....	39
8. Riwayat <i>stroke</i>	39
9. Riwayat trauma kepala.....	40
10. Efek samping obat.....	40
11. Faktor Genetik Lain.....	41
E. Fenitoin	43
F. Fenitoin dan polimorfisme SCN1A.....	45
G. Mekanisme Fenitoin pada VGSC.....	46
H. Hubungan antara polimorfisme gen SCN1A dengan dosis dan resistansi Fenitoin.....	48
I. Kerangka Teori.....	54
J. Kerangka Konsep.....	55
K. Hipotesis	56
1. Hipotesis penelitian utama.....	56
2. Hipotesis penelitian tambahan.....	56
BAB III. METODE PENELITIAN	57
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	57

B. Subjek Penelitian	58
1. Batasan Populasi.....	58
2. Lokasi Penelitian.....	59
3. Besar Sampel.....	59
4. Cara Pengambilan Sampel.....	59
5. Identifikasi Variabel Penelitian.....	60
6. Alat Ukur Penelitian.....	64
7. Alur Penelitian.....	73
C. Analisis Statistik	74
D. Etika Penelitian.....	75
1. <i>Ethical Clearance</i>	75
2. <i>Informed Consent</i>	75
3. <i>Confidentiality</i>	75
4. <i>Benefit</i>	75
5. <i>Justice</i>	75
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	76
A. Hasil.....	76
1. Hubungan antara polimorfisme SCN1A rs3812718 dan rs2298771 dengan respons terhadap Fenitoin	76
2. Hubungan antara polimorfisme SCN1A rs3812718 dan rs2298771 dengan dosis Fenitoin.....	88
B. Pembahasan.....	89
1. Hubungan antara polimorfisme SCN1A rs3812718 dan rs2298771 dengan respons terhadap Fenitoin.....	89
2. Hubungan antara polimorfisme SCN1A rs3812718 dan rs2298771 dengan dosis Fenitoin.....	108
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	114
SUMMARY.....	116
DAFTAR PUSTAKA.....	122
LAMPIRAN.....	146

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Klasifikasi Bangkitan Epilepsi menurut <i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) 2017 berdasarkan tipe bangkitan (Fisher <i>et al.</i> , 2017)	12
Gambar 2. Skema ilustrasi topologi <i>sodium channel</i>	23
Gambar 3. Fase aktivasi dan inaktivasi dari <i>sodium channel</i>	25
Gambar 4. Peta polimorfisme untuk protein Nav1.1 (Escayg <i>et al.</i> , 2000).	29
Gambar 5. Skema ekson 4-6 dari gen SCN1A (Heinzen <i>et al.</i> , 2007).	33
Gambar 6. Bukti kontrol genetik ekson 5 SCN1A pada <i>alternative splicing</i> pada pembentukan minigen (Heinzen <i>et al.</i> , 2007).	34
Gambar 7. Bukti kontrol genetik SCN1A pada ekson 5 <i>alternative splicing</i> pada jaringan otak manusia (Heinzen <i>et al.</i> , 2007).	35
Gambar 8. Struktur kimia Fenitoin (Jones <i>et al.</i> , 1983).	43
Gambar 9. Mekanisme kerja Fenitoin pada Voltage-gate Sodium Channel (Smith <i>et al.</i> , 2018).	50
Gambar 10. Kerangka Teori	54
Gambar 11. Kerangka Konsep	55
Gambar 12. Rancangan Penelitian	57
Gambar 13. Gambaran hasil uji <i>genotyping</i> dengan prosedur TaqMan	73
Gambar 14. Alur Penelitian	74
Gambar 15. Hasil scatter plot Real-time PCR dengan software TaqMan.	78
Gambar 16. (A) Hasil pemotongan RFLP pada penelitian ini (B) hasil RFLP penelitian Bhat <i>et al.</i> , 2018.	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Penelitian Yang Berkaitan Dengan Polimorfisme SCN1A dengan Terapi OAE	7
Tabel 2. Pemilihan OAE berdasarkan bentuk bangkitan	14
Tabel 3. Perubahan target OAE/ transporter obat pada model hewan epilepsi dan jaringan epilepsi manusia (Remy & Beck, 2006).	20
Tabel 4. Variabel Bebas	61
Tabel 5. Variabel Terikat	62
Tabel 6. Variabel Perancu	63
Tabel 7. Pengaturan mesin PCR.....	68
Tabel 8. Komposisi campuran larutan uji TaqMan.....	71
Tabel 9. Pengaturan mesin PCR pada prosedur TaqMan.....	72
Tabel 10. Karakteristik subjek penelitian.....	77
Tabel 11. Distribusi pola genetik polimorfisme gen rs3812718.....	78
Tabel 12. Distribusi pola genetik polimorfisme gen rs2298771.....	80
Tabel 13. Hubungan variabel perancu dengan gen rs3812718.....	80
Tabel 14. Hubungan variabel perancu dengan gen rs2298771.....	81
Tabel 15. Analisis haplotipe antara pola genotipe rs2298771 dan rs3812718 dengan respons terapi Fenitoin.....	82
Tabel 16. Hubungan genotipe rs3812718 (dikategorikan) dengan respons terapi Fenitoin.....	83
Tabel 17. Hubungan antara alel rs3812718, rs2298771 dengan respons terapi Fenitoin.....	84
Tabel 18. Analisis bivariat dan multivariat hubungan antara variabel perancu dengan respons terapi.....	85
Tabel 19. Analisis stratifikasi gen rs3812718 terhadap respons terapi pada tiap kelompok variabel perancu.....	86
Tabel 20. Analisis stratifikasi gen rs2298771 terhadap respons terapi pada tiap kelompok variabel perancu.....	87

Tabel 21. Hubungan antara pola genotipe rs2298771, rs3812718 dengan dosis monoterapi Fenitoin.....	89
Tabel 22. Distribusi genotipe rs3812718 berdasarkan etnis.....	91
Tabel 23. Distribusi genotipe rs2298771 berdasarkan etnis dan lokasi.....	92

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: Protein <i>ATP-Binding Cassete</i>
ABCB1	: <i>ATP-Binding Cassete Subfamily B member 1</i>
GABA	: <i>γ-Aminobutyric Acid</i>
GEFS	: <i>Generalized Epilepsy with Febrile Seizure</i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
INa	: <i>Inward Natrium</i>
INaP	: <i>Inactivating Persistent Inward Natrium</i>
INaT	: <i>Inactivating transient inward natrium</i>
OAE	: Obat Anti-epilepsi
SCB-AED	: <i>Sodium Channel Blocker-Anti Epileptic Drug</i>
SCN1A	: <i>Sodium Voltage-gated Channel Alpha Subunit 1</i>
SMEI	: <i>Severe Myoclonic Epilepsy in Infant</i>
SMEB	: <i>Borderline Myoclonic Epilepsy in Infant</i>
SNP	: <i>Single-nucleotide Polymorphism</i>
VGSC	: <i>Voltage-gated Sodium Channel</i>