

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
PERNYATAAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK.....	xv
 BAB I      PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang .....	1
1. Perumusan masalah.....	9
2. Keaslian penelitian.....	10
3. Urgensi (kepentingan penelitian).....	11
B. Tujuan Penelitian .....	12
 BAB II      TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kajian Teori	
1. Asma	
a. Definisi.....	13
b. Epidemiologi.....	13
c. Etiologi .....	14
d. Patofisiologi .....	16
e. Prognosis.....	19
f. Penatalaksanaan terapi .....	19
i. Tujuan terapi .....	19
ii. Strategi terapi .....	20
iii. Obat-obatan yang digunakan .....	24
g. Evaluasi dan pemantauan terapi .....	25
h. Kontrol asma .....	25
i. Penanganan asma pada populasi khusus .....	26
2. Pengaruh genetik dalam terapi.....	28
a. DNA sebagai materi genetic .....	28

b. Kode genetik .....	28
c. Komposisi kimia dan ikatan DNA .....	29
d. gen dan genom .....	30
e. Genotipe dan fenotipe .....	31
f. Mutasi DNA .....	31
g. Farmakogenetik.....	32
Bentuk-bentuk farmakogenetik.....	32
Implikasi klinik .....	33
Manfaat klinik .....	34
3. Obat-obat agonis $\beta$ 2	
a. Farmakologi dan Farmakokinetika obat-obat agonis $\beta$ 2	35
b. Jalur farmakodinamik agonis $\beta$ 2.....	42
c. Farmakogenomik agonis $\beta$ 2.....	43
i. Definisi .....	43
ii. Reseptor $\beta$ 2-agonis .....	43
iii. SNP reseptor $\beta$ 2-agonis .....	44
Arg16Gly; +46 A>G (rs1042713) .....	46
Gln27Glu; + 79C>G (rs 1042714) .....	47
iv. Implikasi .....	49
B. Landasan Teori.....	50
C. Kerangka Teori .....	53
D. Kerangka Konsep Penelitian .....	54
E. Hipotesis .....	55
 BAB III	
METODE PENELITIAN	
A. Rancangan dan Jenis Penelitian .....	56
B. Tempat Penelitian .....	56
C. Subjek Penelitian dan Besar Sampel.....	59
D. Variabel Penelitian.....	58
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	62
F. Alat dan Bahan.....	60
G. Jalannya Penelitian.....	63
H. Skema Jalannya Penelitian .....	69
I. Analisis Data.....	69
 BAB IV	
HASIL dan PEMBAHASAN	
A. Kriteria pasien .....	72
1. Karakteristik pasien .....	72
2. Karakteristik terapi .....	75
3. Efektivitas terapi .....	77

4. Efek samping .....	78
5. Kepatuhan .....	81
6. Polimorfisme genetika .....	82
a. Kajian frekuensi distribusi polimorfisme gen ADRB2 pada rs 1042713 .....	82
b. Kajian frekuensi distribusi polimorfisme gen ADRB2 pada rs 1042714 .....	86
c. Kajian frekuensi multipel polimorfisme .....	88
 B. Hubungan polimorfisme dengan efektivitas terapi .....	89
1. Hubungan genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas berdasar kriteria kontrol asma .....	89
2. Hubungan genotipe kodon rs 1042714 dengan efektivitas .....	91
3. Hubungan multipel polimorfi rs 1042713 (Arg16Gly) dan rs 1042714 (Gln27Glu) dengan efektivitas berdasar rerata ACT .....	93
4. Hubungan multipel genotipe dengan efektivitas berdasar kriteria kontrol asma .....	93
5. Analisis multivariate hubungan multipel polimorfi dengan efektivitas .....	95
 C. Hubungan polimorfisme dengan efek samping .....	97
1. Hubungan genotipe kodon rs 1042713 (Arg16Gly) dengan kriteria efek samping .....	97
2. Hubungan genotipe rs 1042714 (Gln27Glu) dengan kriteria efek samping .....	99
3. Hubungan genoyipe rs 1042713 (Arg1Gly) dengan skor Naranjo .....	100
4. Hubungan multipel polimorfi dengan efek samping .....	101
5. Analisis multivariate hubungan multipel polimorfi dengan efek samping .....	102
Keterbatasan penelitian .....	103
 BAB V   PEMBAHASAN UMUM .....	105
 BAB VI   KESIMPULAN DAN SARAN .....	111
 DAFTAR PUSTAKA .....	113
 LAMPIRAN .....	122

Tabel 1.	Klasifikasi derajat asma .....	18
Tabel 2.	Tatalaksana asma usia $\geq 12$ tahun .....	22
Tabel 3.	Penggolongan obat asma .....	24
Tabel 4.	Level kontrol gejala asma .....	25
Tabel 5.	Kodon beberapa asam amino .....	29
Tabel 6.	Tabel kode asam amino ADRB2 .....	45
Tabel 7.	Hasil validasi kuesioner ACT .....	61
Tabel 8.	Hasil validasi kuesioner MMAS-8 .....	62
Tabel 9.	Kuesioner efek samping yang dialami subjek penelitian .....	65
Tabel 10.	Karakteristik pasien berdasar jenis kelamin, usia, dan durasi asma	73
Tabel 11.	Data penyakit lain yang menyertai pasien asma .....	74
Tabel 12.	Gambaran terapi inhaler yang berisi agonis $\beta_2$ tunggal dan kombinasi dengan kortikosteroid .....	75
Tabel 13.	Gambaran penggunaan sediaan oral selain inhaler agonis $\beta_2$ .....	76
Tabel 14.	Banyaknya pasien laki-laki dan wanita berdasar kriteria kontrol	78
Tabel 15.	Banyaknya kejadian efek samping agonis $\beta_2$ dan kombinasi agonis $\beta_2$ +kortikosteroid berdasar kriteria Naranjo .....	79
Tabel 16.	Banyaknya kejadian efek samping agonis $\beta_2$ dan kombinasi agonis $\beta_2$ +kortikosteroid berdasar kriteria ada dan tidak .....	80
Tabel 17.	Banyaknya jenis efek samping yang muncul pada penggunaan agonis $\beta_2$ dan kombinasi agonis $\beta_2$ +kortikosteroid.....	80
Tabel 18.	Banyaknya masing-masing tingkat kepatuhan berdasar jenis kelamin .....	81
Tabel 19.	Frekuensi genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dan alel berdasar jenis kelamin .....	84

Tabel 20.	Frekuensi distribusi rs 1042714 (Gln27Glu) dan alel berdasar jenis kelamin .....	87
Tabel 21.	Tabel frekuensi multipel polimorfi dari rs 1042713 dan rs 1042714.....	88
Tabel 22	Hubungan genotipe rs 1042713 (Arg16Gly) dengan efektivitas ..	90
Tabel 23.	Tabel pengaruh genotipe Arg16Gly terhadap efektivitas .....	91
Tabel 24.	Hubungan genotipe pada rs 1042714 (Gln27Glu) dengan efektivitas .....	92
Tabel 25.	Pengaruh genotipe Gln27Glu terhadap efektivitas .....	93
Tabel 26.	Hubungan multipel polimorfi dengan rerata skor ACT .....	93
Tabel 27.	Hubungan multipel polimorfi dengan kriteria kontrol asma .....	94
Tabel 28.	Hasil uji multivariat pengaruh variabel perancu terhadap efektivitas .....	96
Tabel 29.	Hubungan hubungan tipe genom Arg16Gly dengan efek samping	97
Tabel 30.	Pengaruh genotipe Arg16Gly terhadap efek samping .....	98
Tabel 31.	Hubungan tipe genom Gln27Glu (rs 1042714) dengan kriteria efek samping .....	99
Tabel 32.	Pengaruh genotipe Gln27Glu terhadap efek samping.....	100
Tabel 33.	Hubungan multipel polimorfi dengan skor efek samping (ES) ...	101
Tabel 34.	Hubungan multipel polimorfi dengan efek samping .....	101
Tabel 35.	Hasil uji multivariate pengaruh variabel perancu terhadap efek samping .....	103

Gambar 1. <i>Stepwise approach</i> penanganan asma pada orang dewasa .....	21
Gambar 2. Algoritme penatalaksanaan asma di rumah menurut Depkes RI..	23
Gambar 3. Struktur kimia salbutamol .....	35
Gambar 4. Struktur kimia fenoterol .....	37
Gambar 5. Struktur kimia salmeterol .....	39
Gambar 6. Struktur kimia formoterol .....	41
Gambar 7. Jalur farmakodinamik agonis $\beta_2$ .....	43
Gambar 8. Lokasi pengkodean polimorfisme .....	46
Gambar 9. Kerangka teori .....	53
Gambar 10. Kerangka konsep penelitian .....	54
Gambar 11. Skema jalannya penelitian .....	69
Gambar 12. Elektroforesis hasil digesti dengan enzim NcoI pada Arg16Gly	83
Gambar 13. Frekuensi genotipe Arg16Gly berdasarkan jenis kelamin .....	85
Gambar 14. Elektroforesis hasil digesti dengan enzim BbV1 pada Gln27Glu	86
Gambar 15. Frekuensi genotipe Gln27Glu berdasarkan jenis kelamin .....	87
Gambar 16 Frekuensi polimorfisme dengan efektivitas terapi .....	89

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> . ....	121
Lampiran 2. Lembar penjelasan <i>informed consent</i> .....	122
Lampiran.3. Contoh <i>informed consent</i> yang telah disetujui .....	124
Lampiran 4. Kuesioner efek samping .....	125
Lampiran 5. Kuesioner MMAS-8 .....	126
Lampiran 6. Kuesioner ACT .....	127
Lampiran 7. Skala Naranjo .....	128
Lampiran 7. Hasil validasi dan reliabilitas kuesioner ACT dan MMAS-8.....	129