

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Urgensi Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Penyakit Tuberkulosis.....	9
1. Definisi dan Sumber Penularan.....	9
2. Insidensi	9
3. Patogenesis dan Gejala.....	10
4. Klasifikasi Tuberkulosis Paru	12
a. Tuberkulosis Paru BTA Positif	12
b. Tuberkulosis Parus BTA Negatif.....	13
B. Pengobatan Tuberkulosis	13
1. Algoritma Pengobatan Tuberkulosis	13
2. Regimen Pengobatan.....	15
3. Obat Anti Tuberkulosis	19
a. Isoniazid	19
i. Definisi dan Struktur Kimia	19
ii. Mekanisme Kerja	20
iii. Farmakokinetika.....	21
b. Rifampisin.....	23
c. Etambutol	24
d. Pirazinamid	24
e. Streptomisin	25
C. Kepatuhan Pengobatan.....	25
D. Evaluasi Pengobatan	27
E. Enzim <i>N-Acetyltransferase (NAT)</i>	29
F. <i>Adverse Drug Reaction (ADR)</i>	34
1. Analisis Kausalitas WHO	35
2. Algoritma Naranjo	35

G. ADR Isoniazid	36
1. ADR Hepatotoksik	36
2. ADR Dermatologi	40
3. ADR Neurologi	40
H. Farmakogenetika Isoniazid	41
I. Landasan Teori.....	42
J. Kerangka Konsep	45
K. Hipotesis.....	45
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	46
B. Alat dan Bahan	46
1. Identifikasi Polimorfi	46
2. Monitoring ADR dan <i>Outcome</i> Klinis	47
C. Populasi dan Sampel	48
D. Variabel dan Definisi Variabel Operasional	50
E. Jalannya Penelitian.....	54
F. Analisis.....	60
G. Tempat Penelitian	62
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	63
A. Deskripsi Sampel	63
B. Karakteristik Responden	65
1. Berdasar Umur	65
2. Berdasar Jenis Kelamin.....	66
3. Berdasar Tingkat Pendidikan	66
4. Berdasar pemeriksaan BTA	67
C. Identifikasi Polimorfisme	70
1. Hasil Cek Isolasi DNA.....	70
2. Hasil Cek PCR Produk.....	71
3. Hasil Digesti Enzim	72
D. Identifikasi <i>Adverse Drug Reaction</i> (ADR).....	82
1. Analisis Naranjo	82
2. Jenis ADR	85
a. ADR Hepatotoksisitas.....	85
b. ADR Gastrointestinal	87
c. ADR Dermatologi	88
d. ADR Neurologi	90
E. Hubungan Antara Genotip dengan ADR	91
F. Identifikasi Outcome Klinis Pengobatan	95
G. Hubungan Genotipe dengan Outcome Klinis	96
H. Hubungan Parsial Antara Variabel Genotip serta Variabel <i>Con-</i> <i>founding</i> dengan Outcome Klinis	101
I. Pembahasan Umum.....	103
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	108
B. Saran	109

DAFTAR PUSTAKA	110
LAMPIRAN.....	119
RINGKASAN DISERTASI	152
SUMMARY	158

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Penelitian Genetika NAT2 yang Telah Dilakukan	7
Tabel 2	Panduan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia	16
Tabel 3	Dosis dan Aturan Pemakaian OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) kategori I	18
Tabel 4	Dosis dan Aturan Pakai FDC kategori II	19
Tabel 5	Hubungan Fenotip <i>NAT2</i> terhadap profil farmakokinetika INH dalam darah.....	22
Tabel 6	Definisi hasil pengobatan.....	28
Tabel 7	Distribusi Genotip dan Fenotip <i>NAT2</i> pada populasi dunia.....	33
Tabel 8	Skala Naranjo	36
Tabel 9	Penelitian tentang pengaruh variasi <i>NAT2</i> terhadap terjadinya hepatotoksik	39
Tabel 10	Penelitian tentang pengaruh Genotip <i>NAT2</i> terhadap Farmakokinetika Isoniazid.....	41
Tabel 11	Distribusi Responden Berdasar Usia	65
Tabel 12	Distribusi Responden Berdasar Jenis Kelamin	66
Tabel 13	Distribusi Responden Berdasar Tingkat Pendidikan	66
Tabel 14	Distribusi responden berdasar konfirmasi BTA di awal Pemeriksaan	68
Tabel 15	Distribusi Responden berdasar Indek Masa Tubuh	69
Tabel 16	Distribusi 3 Polimorfi pada 33 Sampel DNA	77
Tabel 17	Persentase Variasi Allel pada 31 Sampel DNA	78
Tabel 18	Perbandingan Frekuensi Allel <i>NAT2</i> pada Beberapa Penelitian.....	79
Tabel 19	Persentase Genotip <i>NAT2</i> Berdasar Tipe Asetilator	80
Tabel 20	Hasil Analisa ADR dengan Algoritma Naranjo.....	83
Tabel 21	Hasil pemeriksaan SGPT dan SGOT	85
Tabel 22	Distribusi ADR Pada Varian Genotip.....	92
Tabel 23	Hubungan Genotip dengan <i>Outcome</i> Klinis	97
Tabel 24	Data Tingkat Kepatuhan Subyek, n=33	98
Tabel 25	Tabel Hubungan Sosiodemografi Dengan Tingkat Kepatuhan Pengobatan.....	99
Tabel 26	Hubungan Antara Tingkat Kepatuhan dengan <i>Outcome</i> Klinis.....	100
Tabel 27	Hubungan variabel umur, BTA, Indeks Masa Tubuh, dan Tipe Genotip secara Parsial Terhadap <i>Outcome</i> Klinis.....	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Insiden Tuberkulosis tahun 2018 di berbagai Negara	10
Gambar 2	Algoritma pengobatan Tuberkulosis	14
Gambar 3	Struktur INH	19
Gambar 4	Struktur <i>NAT</i> pada manusia	29
Gambar 5	Posisi <i>NAT2</i> pada kromosom manusia	30
Gambar 6	Jalur asetilasi Isoniazid <i>NAT2</i>	31
Gambar 7	Kerangka konsep	45
Gambar 8	Bagan alur penelitian	59
Gambar 9	Penetapan jumlah subyek berdasar kriteria inklusi	63
Gambar 10	Hasil Elektroforesis pengecekan isolasi DNA	70
Gambar 11	Hasil PCR produk	71
Gambar 12	Gambar ukuran panjang <i>basepair</i> Pada Identifikasi <i>NAT2</i> ...	73
Gambar 13	Hasil digesti enzim Kpn I	74
Gambar 14	Hasil digesti enzim Tag I	75
Gambar 15	Hasil digesti enzim Bam HI	76
Gambar 16	Diagram persentase Genotip <i>NAT2</i> berdasar tipe asetilator ...	80
Gambar 17	Diagram Persentase macam jumlah pasien berdasar kelompok ADR Yang timbul	84
Gambar 18	Diagram Grafik persentase ADR pada variasi genotip	92
Gambar 19	Diagram Grafik Persentase ADR pada masing-masing allele..	93
Gambar 20	Diagram persentase outcome klinis	96

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Ethics Commite Approval.....	119
Lampiran 2	Surat Ijin Penelitian	122
Lampiran 3	Surat Penjelasan Kepada Calon Subyek.....	124
Lampiran 4	Surat Keikutsertaan Dalam Penelitian.....	126
Lampiran 5	Lembar Skrining Kriteria Elligibility Subyek Penelitian	127
Lampiran 6	Form Wawancara ADR	129
Lampiran 7	Form Identifikasi ADR.....	130
Lampiran 8	Kuesioner MMAS.....	131
Lampiran 9	Hasil Analisis ADR NARANJO ALGORITMA.....	132
Lampiran 10	Contoh Hasil Pemeriksaan SGPT dan SGOT.....	135
Lampiran 11	Contoh Kartu Pengobatan TB.....	136
Lampiran 12	Gambar digesti enzim Tag I.....	137
Lampiran 13	Hasil Uji Statistik.....	141