

DAFTAR ISI

PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	16
1.1 Latar Belakang.....	16
1.2 Masalah Penelitian.....	20
1.3 Rumusan Masalah.....	21
1.4 Tujuan Penelitian.....	22
1.5 Manfaat Penelitian	22
BAB II	23
TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN	23
2.1 Kajian Pustaka	23
2.1.1 Lupus Eritematosus Sistemik	23
2.1.2 Hubungan LES dan TB	27
2.1.3 Isoniazid (INH).....	31
2.1.4 Farmakologi Isoniazid	32
2.2 Kerangka Pemikiran	43

BAB III METODE PENELITIAN	47
3.1 Desain Penelitian	47
3.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	47
3.2.1 Populasi.....	47
3.2.2 Besar Sampel.....	49
3.2.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	49
3.3 Definisi Operasional dan Pengukuran Variabel	51
3.4 Instrumen Penelitian	55
3.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	55
3.6 Teknik Pengumpulan Data	56
3.7 Analisis Data	70
3.8 Etik Penelitian	70
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	73
4.1 Hasil Penelitian.....	73
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	73
4.1.2 Hasil Farmakokinetik.....	75
4.1.3 Hasil Farmakogenetik	78
4.2 Pembahasan.....	87
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	87
4.2.2 Farmakokinetik pada pasien LES yang mendapat INH preventif ...	88
4.2.2.1 Hubungan Obat Penyerta dan Farmakokinetik INH.....	92
4.2.3 Farmakogenetik pada pasien LES yang mendapat INH preventif ..	94
4.2.3.1 Hubungan Farmakogenetik dengan SGOT dan SGPT	98
4.2.3.2 Hubungan Farmakogenetik dengan Farmakokinetik.....	98
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	99

5.1	Kesimpulan.....	99
5.1.1	Kesimpulan Umum.....	99
5.1.2	Kesimpulan Khusus	99
5.2	Saran	101
	DAFTAR PUSTAKA.....	102
	LAMPIRAN	111

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 SLEDAI SKOR 2K	24
Tabel 3. 1 Definisi operasional dan Pengukuran Variabel.....	51
Tabel 3. 2 Daftar SNP yang berpotensi untuk diuji.....	62
Tabel 3. 3 Primer desain untuk mendeteksi SNP rs3813867 dan rs2031920.....	64
Tabel 3. 4 Primer yang didesain untuk mendeteksi SNP rs2515641.....	65
Tabel 4. 1 Karakteristik Subjek Penelitian	73
Tabel 4. 2 Perbandingan SGOT/SGPT pre-treatment dan post-treatment	75
Tabel 4. 3 Hasil Farmakokinetik Isoniazid 300 mg/hari	76
Tabel 4. 4 Hubungan Karakteristik Subjek dan Farmakokinetik Isoniazid.....	77
Tabel 4. 5 Distribusi Genotipe CYP2E1 rs 2031920, rs3813867, dan rs2515641 Pada Pasien LES	78
Tabel 4. 6 Perbandingan Distribusi Genotype CYP2E1 rs2031920, rs3813867, dan rs2515641 Pada Populasi Negara – Negara Asia.....	80
Tabel 4. 7 Perbandingan Distribusi Gen CYP2E1 Terhadap SGOT Pre-treatment dan Post-treatment.....	83
Tabel 4. 8 Perbandingan Distribusi Gen CYP2E1 Terhadap SGPT Pre-treatment dan Post treatment	85
Tabel 4. 9 Perbandingan Distribusi Gen CYP2E1 Terhadap C_{maks} dan AUC_{0-8}	85
Tabel 4. 10 Perbandingan Profil Farmakokinetik Kelompok LES dan Kelompok Lain.....	90
Tabel 4. 11 Interaksi Obat Penyerta dan INH	93
Tabel 4. 12 Variasi Gen dan Penjelasan Klinis Setiap SNP	966

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Metabolisme INH yang dikaitkan dengan hepatotoksisitas	39
Gambar 2. 2 Bagan Kerangka Pemikiran	46
Gambar 3. 1 Rancangan Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. 2 Skema gen CYP2E1 beserta posisi dan jarak SNP	62
Gambar 3. 3 Skema posisi SNP rs3813867 dan rs2031920 di antara kedua primer	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. 4 Skema posisi SNP rs2515641 di antara kedua primer.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 1 Konsentrasi dari setiap titik waktu pengambilan.....	76
Gambar 4. 2 Kurva Rerata (SEM) AUC ₀₋₈ INH pada pasien LES	77
Gambar 4. 3 Perbandingan SGOT Pre-treatment dan Post-treatment Pada Setiap Genotipe	82
Gambar 4. 4 Perbandingan SGPT <i>Pre-treatment</i> dan <i>Post-treatment</i> Pada Setiap Genotipe	84
Gambar 4. 5 Perbandingan C _{maks} dan AUC ₀₋₈ pada setiap genotipe.....	86
Gambar 4. 1 Konsentrasi dari setiap titik waktu pengambilan.....	76
Gambar 4. 2 Kurva Rerata (SEM) AUC ₀₋₈ INH pada pasien LES	77
Gambar 4. 3 Perbandingan SGOT Pre-treatment dan Post-treatment Pada Setiap Genotipe	82
Gambar 4. 4 Perbandingan SGPT <i>Pre-treatment</i> dan <i>Post-treatment</i> Pada Setiap Genotipe	84
Gambar 4. 5 Perbandingan C _{maks} dan AUC ₀₋₈ pada setiap genotipe.....	86

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>ATP binding cassette</i>
AcHz	: <i>Acetyl hydrazine</i>
AcINH	: <i>N-acetylisoniazide</i>
ADME	: <i>Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi</i>
ANA	: <i>Antinuclear antibodies</i>
AUC	: <i>Area under curve</i>
BBT	: <i>Bahan biologis tersimpan</i>
Cl	: <i>Clearance</i>
C _{maks}	: <i>Konsentrasi maksimum</i>
CR	: <i>Complement receptor</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
CYP2E1	: <i>Cytochrome P450 2E1</i>
DiAcHz	: <i>Diacetylhydrazine</i>
DILE	: <i>Drug induced lupus eritematous</i>
DILI	: <i>Drug induced liver injury</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
ENR	: <i>Enoyl acyl carrier protein reductase</i>

FcγR	: <i>Fc gamma receptor</i>
GST	: <i>Glutation S-transferase</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
HSPs	: <i>Heat Shock Proteins</i>
IL8	: <i>Interleukin 8</i>
INH	: <i>Isonicotinic acid hydrazide</i>
KasA	: <i>β-ketoacyl acyl carrier protein synthase</i>
LES	: <i>Lupus eritematosus sistemik</i>
MAF	: <i>Minor Allele Frequency</i>
MIC	: <i>Minimum inhibitory concentration</i>
MMF	: <i>mycophenolate mofetil</i>
MTB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAT2	: <i>N-acetyl transferase2</i>
NFW	: <i>Nuclease free water</i>
NTB	: <i>Mycobacterium non tuberculosis</i>
OAT	: <i>Obat anti tuberkulosis</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PD	: <i>Pharmacodinamics</i>
PG	: <i>Pharmacogenomic / Pharmacogenetics</i>
PK	: <i>Pharmacokinetics</i>
PMN	: <i>Polymorfonuklear</i>
RA	: <i>Reumatoid arthritis</i>

SB	: Simpang Baku
SEM	: <i>The standard error of the mean</i>
SLEDAI	: <i>Systematic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>
T _a	: <i>Anneling temperature</i>
TB	: Tuberkulosis
T _m	: <i>Melting temperature</i>
T _{maks}	: Waktu mencapai konsentrasi maksimum
T _½	: Waktu paruh
UPLC	: <i>Ultra High Performance Liquid Chromatograph</i>
VBA	: <i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Jadwal Penelitian	111
Lampiran 2 Perincian Anggaran Biaya	112
Lampiran 3 Persetujuan Etik	114
Lampiran 4 Curriculum Vitae	115