

DAFTAR ISI

Sampul.....	i
Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Ucapan Terima Kasih.....	v
Lembar Persetujuan.....	viii
Penetapan Panitia Penguji.....	ix
Abstrak.....	x
Daftar Isi.....	xii
Daftar Singkatan.....	xv
Daftar Tabel.....	xvii
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Lampiran.....	xix
Bab 1 Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.2 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	4
1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan.....	5
1.4.3 Manfaat untuk pasien.....	5
Bab 2 Tinjauan Pustaka.....	6
2.1 Tuberkulosis paru resisten obat.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Alur pengobatan TB resisten obat.....	8
2.1.4 Penggolongan obat TB resisten obat.....	9
2.1.5 Paduan pengobatan standar jangka pendek Tb resisten obat.....	9
2.1.6 Dosis Obat pada paduan standar jangka pendek Tb resisten obat.....	9
2.1.7 Efek samping obat regimen TB resisten obat.....	9
2.1.8 Monitoring pengobatan regimen STR.....	10
2.2 Interval QT.....	11
2.2.1 Pengukuran interval QT.....	11
2.2.2 Cara Pengukuran interval QT.....	12
2.3 Potensi aksi pada jantung.....	13
2.4 Pemanjangan interval QT.....	14
2.4.1 Sindroma pemanjangan QT herediter.....	15
2.4.2 Pemanjangan interval QT terkait obat.....	16
2.4.3 Faktor risiko predisposisi pemanjangan interval QT.....	17
2.5 Saluran gen terkait human <i>ether-a-go-go</i> (hERG).....	20
2.6 Waktu perekaman EKG untuk menilai efek obat terhadap interval QT.....	21
2.7 Mekanisme obat menginduksi pemanjangan interval QT.....	22
2.8 Imunopatogenesis TB.....	24

2.8.1 Sitokin pro-inflamasi TNF- α	26
2.8.2 Efek dan jalur pensinyalan TNF- α	27
2.8.3 Aktivasi produksi sphingolipid oleh TNF- α	27
2.8.4 Peranan sphingolipid dalam kematian sel yang diinduksi TNF- α	28
2.8.5 Sinyal jalur pengendali kematian sel dimediasi stress oksidatif.....	29
2.8.6 Sitokin pro-inflamasi TNF- α pada infeksi Mtb.....	29
2.9 Peranan TNF- α dalam Sistem Kardiovaskular.....	31
2.10 Mekanisme Sitokin Inflamasi Menginduksi Pemanjangan interval QT.....	33
2.11 Moxifloxacin.....	38
2.11.1 Farmakokinetik farmakodinamik Moxifloxacin.....	38
2.11.1.1 Absorpsi Moxifloxacin.....	38
2.11.1.2 Distribusi Moxifloxacin.....	39
2.11.1.3 Metabolisme dan transportasi Moxifloxacin.....	39
2.11.1.4 Interaksi Moxifloxacin dengan makanan dan obat-obatan.....	40
2.11.2 Moxifloxacin pada terapi TB-RO.....	41
2.11.3 Pemanjangan interval QT akibat Moxifloxacin.....	42
2.11.3.1 Prevalensi pemanjangan interval QT akibat Moxifloxacin.....	43
2.11.3.2 Faktor risiko pemanjangan QT akibat Moxifloxacin.....	44
2.11.3.3 Mekanisme Moxifloxacin dan pemanjangan interval QT.....	44
2.12 Moxifloxacin, Sitokin Pro-Inflamasi TNF- α dan Pemanjangan QT.....	46
2.13 Manajemen Pemanjangan Interval QT.....	48
Bab 3 Kerangka konseptual dan hipotesis penelitian.....	51
3.1 Kerangka Konseptual.....	52
3.2 Hipotesis Penelitian.....	53
Bab 4 Metode Penelitian.....	54
4.1 Desain penelitian.....	54
4.2 Populasi, sampel, dan teknik pengambilan sampel.....	54
4.2.1 Populasi Penelitian.....	54
4.2.2 Sampel Penelitian.....	54
4.2.3 Sampling dan besar sampel.....	55
4.2.4 Teknik pengambilan sampel.....	56
4.3 Variabel Penelitian.....	56
4.4 Definisi Operasional.....	56
4.5 Instrumen Penelitian.....	58
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	59
4.6.1 Cara kerja.....	59
4.7 Cara pengolahan dan Analisa Data.....	62
4.8 Alur Penelitian.....	63
4.9 Biaya Penelitian.....	64
4.11 Organisasi Penelitian.....	64
BAB 5 Hasil Penelitian.....	65
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	65
5.2 Distribusi Interval QTc pada Kelompok TB-RO.....	68
5.2.1 Distribusi pemanjangan interval QTc pada <i>baseline</i>	69
5.2.2 Distribusi pemanjangan interval QTc pada jam ke 48 + 2 jam.....	70
5.2.3 Distribusi pemanjangan interval QTc pada jam ke 72.....	71
5.2.4 Distribusi kenaikan interval QTc.....	71
5.2.5 Distribusi interval QTc berdasarkan riwayat diabetes mellitus.....	72
5.3 Distribusi Kadar TNF- α Serum pada Kelompok TB-RO.....	73
5.3.1 Distribusi kadar TNF- α serum berdasarkan <i>cut off point</i>	74

5.3.2 Distribusi kadar TNF- α serum berdasarkan riwayat OAT.....	75
5.3.3 Distribusi kadar TNF- α serum berdasarkan riwayat diabetes mellitus...	76
5.4 Hubungan Kadar TNF- α Serum dan Interval QTc.....	76
5.4.1 Hubungan kadar TNF- α serum dan delta QTc.....	77
5.4.2 Hubungan kadar TNF- α serum, delta QTc dan riwayat DM.....	78
BAB 6 Pembahasan.....	80
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	80
6.2 Hubungan antara Interval QTc pada kelompok TB-RO.....	82
6.3 Hubungan antara Interval QTc dan Riwayat Diabetes Mellitus.....	83
6.4 Hubungan antara Kadar TNF- α TNF- α Serum dan Kelompok TB-RO.....	85
6.4.1 Hubungan kadar TNF- α serum dan riwayat diabetes mellitus	89
6.5 Hubungan Kadar TNF- α Serum dan Interval QTc.....	91
6.5.1 Hubungan kadar TNF- α serum, delta QTc dan riwayat DM.....	93
6.6 Keterbatasan Penelitian.....	93
BAB 7 Kesimpulan dan Saran.....	95
7.1 Kesimpulan.....	95
7.2 Saran.....	96
Daftar Pustaka	98
Lampiran	106

DAFTAR SINGKATAN

QTc	: QT <i>correction</i>
QTv	: QT varibilitas
HRv	: HR varibilitas
TB	: Tuberkulosis
TB-RO	: Tuberkulosis resisten obat
WHO	: <i>World Health Organization</i>
hERG	: <i>Human Ether a-go-go</i>
TNF-α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
Tdp	: <i>Torsade de pointes</i>
MDR	: <i>Multi drugs resistance</i>
XDR	: <i>Extensively drug resistance</i>
TB-RR	: Tuberkulosis resistan Rifampisin
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
FQ	: <i>Floroquinolon</i>
SLI	: <i>Second line injection</i>
DST	: <i>Drug sensitivity test</i>
LPA	: <i>line probe assays</i>
TCM	: Tes cepat molekuler
Km	: Kanamisin
Mfx	: Moxifloxacin
Eto	: Etionamid
Pto	: Protionamid
H	: Isoniazid
Cfz	: Clofazimin
E	: Etambutol
Z	: Pirazinamid
Bdq	: Bedaquiline
Lzd	: linezolid
Cs	: Cycloserine
Trd	: Terizidone
Mpm	: Meropenem
PAS	: <i>P-aminosalicylic acid</i>
BTA	: Basil tahan asam
ESO	: Efek samping obat
EKG	: Elektro kardiogram
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
AP	: Potensial aksi
ADP	: Durasi Potensial aksi
Cmax	: Konsentrasi maksimum
PM	: Poor metabolism
VSD	: <i>Voltage sensor domain</i>
Tyr	: <i>Tyrosine</i>
Phe	: <i>Phenylalanine</i>
EAD	: <i>Early after depolarization</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
NF-KB	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NK	: <i>Natural kill cell</i>

IL	: <i>Interleukin</i>
CD	: <i>Cluster differentiation</i>
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
IFN	: <i>Interferron</i>
TNFR	: <i>tumor necrosis factor receptor</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminase kinase</i>
Smac	: <i>Second mitochondrial-derived activator of caspase</i>
CAPP	: <i>Ceramide activated protein phosphatase</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
ERK	: <i>Extracellular regulated kinase</i>
S1P	: <i>Sphingosine 1-phosphate</i>
SMC	: <i>Smooth muscle cell</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen species</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
PLD	: <i>Phospholipidase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
AUC	: <i>Area under the curve</i>
MIC	: <i>Minimum inhibitory concentration</i>
AERS	: <i>Adverse event report system</i>
LPS	: <i>lipopolisakarida</i>
SPHK1	: <i>Sphingosine kinase 1</i>
ANF	: <i>Atrial natriuretic factor</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Penggolongan obat TB resistan obat.....	9
Tabel 2.2 Paduan pengobatan standar jangka pendek TB resistan obat	9
Tabel 2.3 Dosis OAT TB-RO pengobatan jangka pendek.....	10
Tabel 2.4 Efek samping obat regimen TB resistan obat	10
Tabel 2.5 Metode untuk mengoreksi interval Qt berdasarkan detak jantung	13
Tabel 2.6 Faktor risiko Tdp akibat pemanjangan QT karena obat.....	18
Tabel 2.7 Daftar obat-obatan yang dapat menginduksi pemanjangan QT	18
Tabel 5.1 Kriteria subyek penelitian.....	65
Tabel 5.2 Distribusi interval QT pada kelompok TB-RO.....	68
Tabel 5.2.1 Tabulasi silang interval QTc <i>baseline</i>	70
Tabel 5.2.2 Tabulasi silang interval QTc jam ke 48+ 2 jam.....	70
Tabel 5.2.3 Tabulasi silang interval QTc jam ke 72.....	71
Tabel 5.2.4 Delta QTc berdasarkan kelompok TB-RO	71
Tabel 5.2.5 Distribusi interval QTc berdasarkan riwayat diabetes mellitus.....	72
Tabel 5.3 Distribusi kadar TNF- α serum pada kelompok TB-RO.....	74
Tabel 5.3.1 Tabulasi silang TNF- α serum berdasarkan <i>cut off point</i>	74
Tabel 5.3.2 Distribusi kadar TNF- α serum berdasarkan riwayat OAT.....	75
Tabel 5.3.3 Distribusi kadar TNF- α serum berdasarkan riwayat DM.....	76
Tabel 5.4 Hubungan kadar TNF- α serum dan Interval QTc.....	77
Tabel 5.4.1 Hubungan kadar TNF- α serum dan delta QTc.....	78
Tabel 5.4.2 Hubungan kadar TNF- α serum, delta QTc dan riwayat DM.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Grafik potensial aksi dan hubungannya dengan kanal ion	14
Gambar 2.2 Efek TNF- α pada sel dalam sistem kardiovaskular	33
Gambar 2.3 Mekanisme sitokin pro-inflamasi menginduksi pemanjangan QT.....	35
Gambar 2.4 Mekanisme pemanjangan QT melalui ROS dan Ceramide.....	37
Gambar 2.5 Struktur dan situs pengikatan moxifloxacin pada saluran K ⁺ hERG.....	45
Gambar 2.6 Mekanisme blokade saluran K ⁺ hERG oleh Moxifloxacin.....	46
Gambar 2.7 Algoritma A Pemanjangan Interval QTc > 500 ms.....	49
Gambar 2.8 Algoritma B Pemanjangan Interval QTc < 500 ms.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar perjanjian kerahasiaan.....	106
Lampiran 2. Lembar <i>Information for consent</i>	107
Lampiran 3. Lembar persetujuan menjadi subjek penelitian	111
Lampiran 4. Lembar persetujuan menjadi subjek penelitian usia 18-21 tahun.....	112
Lampiran 5. Lembar pengunduran mengikuti penelitian	113
Lampiran 6. Lembar persetujuan pemeriksaan EKG	114
Lampiran 7. Lembar Persetujuan pemeriksaan TNF- α	115
Lampiran 8. Lembar pengumpulan data.....	116
Lampiran 9. Lembar sertifikat etik penelitian.....	121
Lampiran 10. Lembar tabulasi data subjek penelitian.....	122
Lampiran 11. Lembar data statistic penelitian.....	125