

**PENGARUH POLIMORFISME ENZIM N-ACETYLTRANSFERASE 2  
DAN CYP2E1 TERHADAP ISONIAZID SEBAGAI INDUKTOR  
HEPATOTOKSIK**

**SKRIPSI**

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)  
Program Studi S1 Farmasi



**Diajukan oleh:**

**Puji Umi Chabibah**

**NIM: 16.0605.0008**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG  
MAGELANG**

**2020**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia oleh agen infeksi yaitu. Dari segi geografis kasus sebaran kasus TB terbanyak wilayah *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 adalah Asia Tenggara sebesar 44%, kemudian Afrika 24%, Pasifik Barat 18%, Mediterania Timur 8 %, Amerika dan Eropa sebesar 3% (WHO, 2019). Sedangkan estimasi global terbaru tahun 2018 ada sekitar 500.000 merupakan kasus baru *multidrug-resistant* atau *rifampicin-resistant TB* (MDR/RR-TB) (WHO, 2020). Di Indonesia kasus TB tahun 2017 sebanyak 420.994 (Pusdatin RI, 2018).

Isoniazid (INH) menjadi obat penting dalam pengobatan tuberkulosis sejak pertama kali dikenalkan tahun 1952. Isoniazid merupakan agen terapi yang ideal dengan sifat esensial yaitu sangat efektif, cukup spesifik dalam aksinya melawan basil tuberculum, toksisitas minimal dan tidak mahal (Geetha Ramachandran & Swaminathan, 2012). Penelitian lain mengungkapkan bahwa isoniazid adalah obat kunci dari regimen yang direkomendasikan untuk pasien tuberkulosis, yang dimetabolisme oleh polimorfisme genetik *N-acetyltransferase 2* (Azuma et al., 2013).

Penelitian meta-analisis menunjukkan genotip NAT2 lambat secara signifikan berpengaruh terhadap resiko *anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity* (ATDH) (Du et al., 2013). Ada hubungan yang kuat status

asetilator ultra lambat dengan resiko kerusakan hati, NAT2 \*6A/6A merupakan alel yang berpengaruh besar terhadap resiko tersebut (Suvichapanich et al., 2018). Penelitian meta analisis tahun 2019 menunjukkan asetilator lambat/ sedang secara signifikan lebih mungkin mengalami hepatotoksisitas dibandingkan asetilator cepat (Richardson et al., 2019).

Resiko hepatotoksik akibat pemberian obat antituberkulosis juga meningkat signifikan pada individu yang memiliki NAT2 asetilator lambat, CYP2E1 RsaI/PstI c1/c2, dan genotip null GSTM1 (Yang et al., 2019). Dalam pengamatan meta analisis juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara RsaI dan 96-bp dengan kejadian delesi-insersi dari polimorfisme CYP2E1 dengan hepatotoksisitas (Richardson et al., 2018). Penelitian lain menunjukkan genotip CYP2E1 c1/c1 memiliki peningkatan resiko hepatotoksik (Deng et al., 2012).

Pengobatan TB yang ada hingga saat ini berdasarkan pada berat badan. Respon klinis yang berbeda pada setiap pasien bisa disebabkan oleh faktor genetik, banyak penelitian yang memaparkan bahwa ada resiko peningkatan hepatotoksisitas pada pasien TB yang mengkonsumsi isoniazid yang disebabkan oleh polimorfisme enzim NAT2 dan CYP2E1. Penelitian ini akan memaparkan varian polimorfisme NAT2 dan CYP2E1 dan menyajikan poin-poin penting dalam penelitian pengaruh polimorfisme enzim NAT2 dan CYPE21 dalam aktivitas metabolisme isoniazid dalam satu dekade terakhir di dunia.

### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh polimorfisme NAT2 terhadap isoniazid dalam menginduksi hepatotoksik?
2. Bagaimana pengaruh polimorfisme CYP2E1 terhadap isoniazid dalam menginduksi hepatotoksik?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh polimorfisme NAT2 terhadap isoniazid dalam menginduksi hepatotoksik.
2. Mengetahui pengaruh polimorfisme CYP2E1 terhadap isoniazid dalam menginduksi hepatotoksik.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi teori dalam pengembangan penelitian farmakogenomik pada tuberkulosis.

2. Manfaat praktis

Penelitian ini menyajikan data polimorfisme enzim pemetabolisme isoniazid NAT2 dan CYP2E1 dalam menginduksi hepatotoksik yang dapat membantu pengembangan penelitian farmakogenomik pada tuberkulosis.

## E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1. Keaslian Penelitian**

<b>Penulis (Tahun), Publikasi</b>	<b>Judul</b>	<b>Mesin pencari</b>	<b>Hasil</b>
(Sampurno, 2015)  Jurnal Biotek Medisiana Indonesia	Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin Dalam Pengobatan Tuberkulosis Paru	Internet: Selanjutnya pustaka yang relevan yaitu berupa artikel hasil penelitian, artikel hasil review, laporan, dan buku yang diterbitkan dalam jurnal 5 tahun terakhir, diunduh sebagai naskah lengkap.	Subyek Indonesia menunjukkan adanya polimorfisme gen SLCO1B1 SNP c.463C>A dengan frekuensi C 30% dan A 70%. Variasi genetik antar individu ini diduga dapat menyebabkan variasi respon rifampisin antar individu pasien TB paru baru yang berdampak adanya variasi outcome klinis,
(Richardson et al., 2018) International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: A systematic review and	Medline, PubMed, EMBASE, BIOSIS dan Web of Science	Status asetilator NAT2 secara bermakna dikaitkan dengan kemungkinan mengalami hepatotoksitas terkait obat anti tuberculosis.
(Richardson et al., 2018) BMC	CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis	MEDLINE, PubMed, EMBASE, BIOSIS and Web of Science	Kami mengamati hubungan yang signifikan antara RsaI dan SNP penyisipan-penghapusan 96-bp dari gen CYP2E1 dan hepatotoksitas terkait obat anti-tuberculosis. Kami mengamati hubungan yang signifikan antara RsaI dan SNP penyisipan-penghapusan 96-bp dari gen CYP2E1 dan hepatotoksitas terkait obat anti-tuberculosis. Kami tidak bisa mengomentari dampak etnis pada asosiasi yang diselidiki, sebagai informasi tentang etnis peserta jarang dilaporkan dalam studi yang disertakan

**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**A. Tatalaksana terapi Tuberkulosis (TB)**

1. Tahapan pengobatan TB (Depkes RI, 2016)
  - a. Pengobatan awal adalah pengobatan selama 2 bulan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pengobatan.
  - b. Pengobatan lanjutan bertujuan membunuh sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persiter sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.
2. Jenis Obat Antituberkulosis (Depkes RI, 2016)
  - a. Terapi lini pertama

**Tabel 2. Terapi TB Lini Pertama**

<b>Jenis dan Sifat</b>	<b>Efek Samping</b>
Isoniazid (H)/ Bakterisidal	Neuropati perifer (gangguan saraf tepi), psikosis toksik, gangguan fungsi hati, kejang
Rifampisin (R)/ Bakterisidal	Flu syndrome (gejala influenza berat), urine berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopeni, demam, skinrash, sesak nafas, anemia hemolitik
Pirazinamid (Z)/ Bakteisidal	Gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, gout, arthritis.
Streptomisin (S)/ Bakterisidal	Nyeri ditempat sintikan, gangguan keseimbangan dan pendengaran, renjatan anfilaktik, anemia, agranulositosis, trombositopeni.
Etambutol (E)/ Bakteriostatik	Gangguan penglihatan, buta warna, neuritis perifer.

## b. Terapi lini kedua

**Tabel 3. Terapi TB Lini Kedua**

<b>Golongan/Grup</b>	<b>Jenis Obat</b>
Fluorokuinolon/A	Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin
OAT suntik lini kedua/B	Kanamisin, Amikasin, Kapreomicin, Streptomisin
OAT oral lini kedua/C	Etionamid (Eto) / Protionamid (Pto) Sikloserin (Cs) / Terizidon (Trd) Clofazimin (Cfz) Linezolid (Lzd)
OAT lini pertama/D1	Pirazinamid (Z) Etambutol (E) Isoniazid (H) dosis tinggi
OAT baru/D2	Bedaquiline (Bdq) Delamanid (Dlm) Pretonamid (PA-824)
OAT tambahan /D3	Asam para aminosalisilat (PAS), Imipenem (Ipm), Meropenem (Mpm), Amoksilin clavulanat (Amx-Clv), Thioasetazon (T)

## 3. Resistensi

Resistensi dapat terjadi karena penderita yang menggunakan obat tidak sesuai atau patuh dengan jadwal atau dosisnya ataupun terjadi karena mutu obat yang dibawah standar. Resistensi ini menyebabkan jenis obat yang biasa dipakai sesuai pedoman pengobatan tidak lagi dapat membunuh kuman. Dampaknya, disamping kemungkinan terjadinya penularan kepada orang disekitar penderita, juga memerlukan biaya yang lebih mahal dalam pengobatan tahap berikutnya (Depkes RI, 2005).

Pengobatan yang terputus atau tidak sesuai DOTS (*Directly Observed Treatment Shortcourse*) menyebabkan resistensi sekunder atau *Multi Drug Resistance* (MDR) (Aristiana & Wartono, 2018). MDR-TB adalah *M.tuberculosis* resisten terhadap isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan sebagai terapi lini pertama terapi TB (WHO, 2020).

## B. Isoniazid

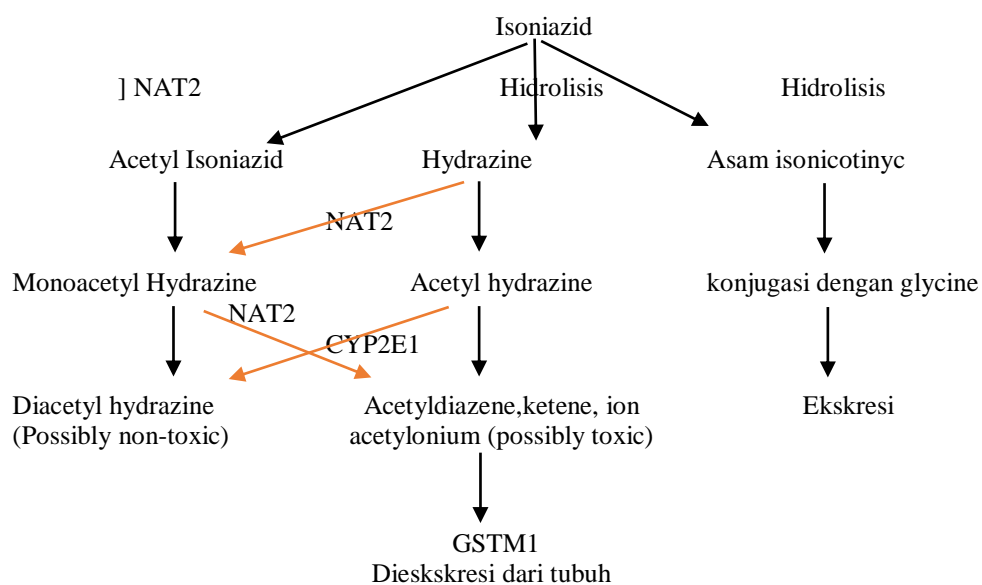
Isoniazid (INH) diindikasikan untuk terapi pada semua tuberkulosis aktif, yang disebabkan kuman yang peka dan untuk profilaksis orang berisiko tinggi mendapatkan infeksi. Dapat digunakan tunggal atau bersama-sama dengan antituberkulosis lain. Efektif terhadap kuman dalam keadaan metabolik aktif, yaitu kuman yang sedang berkembang. Mekanisme kerja berdasarkan terganggunya sintesa *mycolic acid*, yang diperlukan untuk membangun dinding bakteri (Depkes RI, 2005).

Isoniazid akan mencapai kadar plasma puncak dalam 1 – 2 jam sesudah pemberian peroral dan lebih cepat sesudah suntikan im; kadar berkurang menjadi 50 % atau kurang dalam 6 jam. Mudah difusi kedalam jaringan tubuh, organ, atau cairan tubuh; juga terdapat dalam liur, sekresi bronkus dan cairan pleura, serobrosfina, dan cairan asitik. Waktu paro plasma 2-4 jam diperlama pada insufisiensi hati, dan pada inaktivator “lambat”. Lebih kurang 75-95 % dosis diekskresikan di kemih dalam 24 jam sebagai metabolit, sebagian kecil diekskresikan di liur dan tinja. Melintasi plasenta dan masuk kedalam ASI. Interaksi isoniazid adalah inhibitor kuat untuk *cytochrome P-450* (CYP2E1) (Depkes RI, 2005).

Isoniazid dimetabolisme oleh asetilasi, terutama di hati dan mukosa usus. Reaksi konjugasi ini dikatalis oleh *N-asetil transferase* (NAT2) selama gugus asetil dari asetil koenzim A ditransfer ke akseptor amina sehingga membentuk amida. Asetilasi isoniazid menghasilkan asetil isoniazid, yang terkonjugasi dengan asam piruvat dan asam  $\alpha$ -ketoglutarat untuk membentuk hidrazon, asetil



isoniazid terhidrolisa menjadi monoasetil hidrazin dan asam isonicotinic. Hidrazin monoasetil mengalami asetilasi membentuk diasetil hidrazin, asam isonicotinic terkonjugasi dengan glisin untuk membentuk isonicotinyl glisin. Sedangkan *glutathione S-transferase* (GST) berkaitan dengan aktivitas detoksifikasi. GSTM1 dan GSTT1 dilaporkan berperan dalam metabolisme isoniazid (Geetha Ramachandran & Swaminathan, 2012).



**Gambar 1. Jalur metabolisme INH dan Metabolit melalui NAT2, CYP2E1 dan GSTMI (Geetha Ramachandran & Swaminathan, 2012)**

### C. Farmakogenomik

#### a. Polimorfisme

Campbell, D.A. et al (2000) mengungkapkan varian DNA baru saat ini dipakai sebagai penanda yang disebut *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). SNPs tersebut merupakan penanda utama variasi genom antar individu manusia. Polimorfisme setiap individu terjadi karena perubahan susunan basa-basa DNA seperti perubahan salah satu basa DNA, delesi atau *rearrangement*

DNA dalam salah satu lokus kromosomnya. Polimorfisme enzim sering kali juga dapat meningkatkan efek toksik dari obat dibandingkan dengan individu normal (Radji, 2005).

Menurut Lander, E.S. et al. dan Lawrence, R. (2001) genom manusia diperkirakan mengandung 35.000 jenis gen. Diperkirakan terdapat kira-kira 3 juta SNPs di dalam genom manusia yang erat kaitannya dengan kondisi penyakit atau berpengaruh pada profil farmakokinetik dari penggunaan obat, dan memberikan pengaruh besar terhadap keberagaman sel target obat (Radji, 2005).

Adanya polimorfisme pada gen yang mengkode target obat kemungkinan akan mengubah juga respon individu. Farmakokinetik obat terkait dengan proses absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan transport. Variasi genetik pada setiap tahap proses tersebut akan mengubah konsentrasi obat dalam plasma maka akan mengubah juga respon obat, baik respon yang dikehendaki ataupun yang tidak dikehendaki (H. I. et al., 2013). Terdapat individu yang membutuhkan dosis terapi lebih tinggi daripada individu yang lain untuk mencapai efek terapinya (Geetha Ramachandran & Swaminathan, 2012).

b. Enzim *N-acetyltransferase*

Menurut Sim E et.al (2008) dalam (Pramono et al., 2017) *N-acetyltransferase* (NAT2) merupakan enzim pemetabolisme isoniazid (INH). Berdasarkan kemampuan dari NAT2 pada metabolisme INH, fenotip dari beberapa variasi haplotip gen NAT2 dapat dikelompokkan menjadi asetilator

cepat, sedang, dan lambat. Dibutuhkan 1-4 SNPs untuk mengidentifikasi genotip NAT2 yang dapat memengaruhi fenotip asetilator tersebut. Gen NAT2 memiliki sejumlah polimorfisme dan dapat menentukan kemampuan seseorang untuk memetabolisir obat yang disebut status asetilator.

Status asetilator tersebut dipengaruhi secara genetika, laju asetilasi isoniazid setiap individu beragam, karena adanya perbedaan konsentrasi NAT2 di hati dan mukosa usus. Banyak obat dengan persepsian dosis secara umum didetoksifikasi oleh NAT2, dan itu menunjukkan tingkat polimorfisme yang tinggi (Geetha Ramachandran & Swaminathan, 2012).

Lauterburg B et.al (1985) juga mengungkapkan individu dengan asetilator NAT2 lambat memiliki konsentrasi obat dalam plasma yang lebih tinggi dan bermanfaat untuk kemanjuran terapi obat, tetapi mungkin juga dapat menyebabkan akumulasi metabolik toksik sebagai bagian dari aktivasi metabolik asetilhidrazin menjadi diasetil hidrazin tidak berbahaya. INH menekan asetilasi asetilhidrazin dimana menghasilkan lebih banyak toksik metabolit yang berkontribusi pada peningkatan resiko hepatitis. Asetilator cepat memiliki obat dalam plasma yang konsentrasinya lebih rendah yang memungkinkan pengobatan menjadi kurang efektif dan juga toksik. Sedangkan asetilator intermediate ada diantara kedua kondisi ekstrem tersebut (Richardson et al., 2019).

Individu dengan dua alel asetilasi cepat di sepasang kromosom misal NAT2\*4/NAT2\*4 merupakan asetilator cepat, dan asetilator lambat adalah individu dengan dua asetilasi lambat misal NAT2\*5/NAT2\*6B. Sedangkan

asetilator intermediate adalah individu dengan satu asetilasi alel lambat dan satu cepat misal NAT2\*4/NAT2\*5 (Wahyudi & Soedarsono, 2015).

c. Enzim Sitokrom P-450 2E1

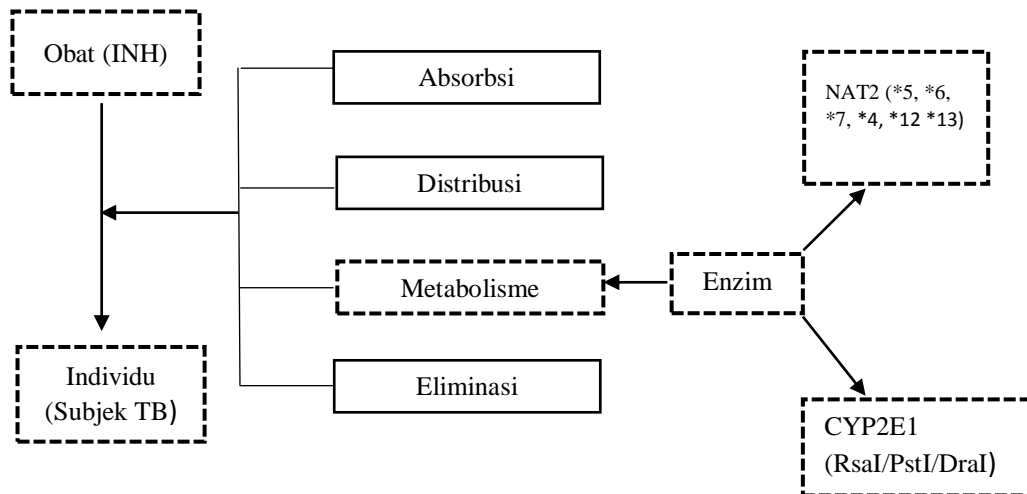
Bagian penting variabilitas dalam aktivitas Sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1) terdapat pada hubungan kerentanan individu terhadap efek toksik atau karsinogenik dari substratnya setelah aktivasi oleh enzim (Le Marchand et al., 1999).

CYP2E1 merupakan enzim kunci oksidatif dalam hati yang berperan dalam aktivasi metabolik berbagai racun dan toxisan. Hal tersebut merujuk pada respon yang merugikan berbagai variabilitas individu. Gen CYP2E1 manusia sudah diurutkan dan terdapat pada kromosom 10. CYP2E1 memiliki sembilan ekson dan beberapa polimorfisme. Dalam aktivasi isoniazid CYP2E1 mengelompokkannya menjadi metabolit hepatotoksik (Neafsey et al., 2009).

Dalam hati NAT2 memetabolisme INH pertama kali menjadi asetilisoniazid. Seterusnya dihidrolisis menjadi asetilhidrazin. Setelah itu oleh CYP2E1 asetilhidrazin dioksidasi menjadi perantara hepatotoksik (Lee et al., 2010). Penelitian lain juga mengungkapkan CYP2E1 memediasi kerusakan hati oleh hidrazin (Yue et al., 2004).

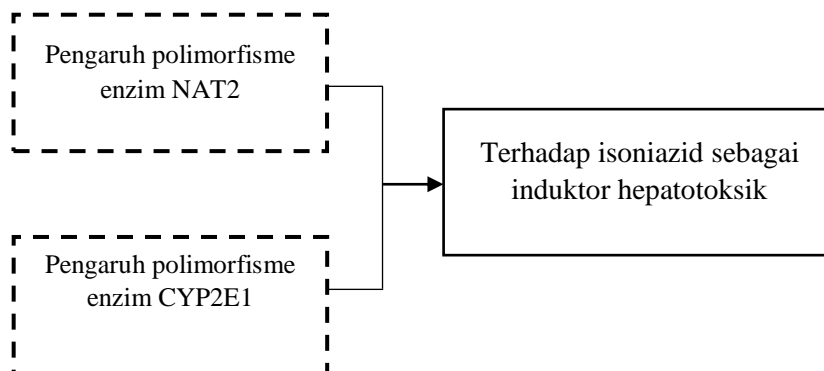
Ada kombinasi asetilator NAT2 dan polimorfisme CYP2E1 terhadap resiko kerusakan hati. Resiko kerusakan hati meningkat dari CYP2E1 c1/c2 atau CYP2E1 c2/c2 dengan asetilator cepat/menengah, ke CYP2E1 c1/c2 dengan asetilator lambat, ke CYP2E1 c1/c1 dengan asetilator lambat (Deng et al., 2012).

### D. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

### E. Kerangka Konsep



Gambar

3.

Kerangka Konsep **Gambar 3. Kerangka Konsep**

Konsep

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

##### 1. Jenis penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah narrative review. Jenis penelitian ini dilakukan karena kondisi pandemic Covid-19 saat ini yang membatasi ruang gerak peneliti dalam mengambil data secara langsung.

##### 2. Rancangan penelitian

Narrative review dilakukan dengan dua search engine yaitu Google Scholar dengan kata kunci yang disepakati. Teknik penelitian menggunakan teknik *purposive sampling* dimana memilih sampel diantara populasi sesuai yang dikehendaki peneliti. Semua jurnal hasil pencarian dilakukan penyaringan untuk mendapatkan jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi. Jurnal yang didapatkan dilakukan kajian lebih lanjut untuk mendapatkan gambaran hasil.

#### **B. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### 1. Variabel Penelitian

- a. Variabel independen: polimorfisme enzim NAT2 dan CYP2E1.
- b. Variabel dependen: metabolisme isoniazid pada pasien tuberkulosis

##### 2. Definisi Operasional

- a. Polimorfisme NAT2 : NAT2 (\*5, \*6, \*7, \*4, \*12 \*13)

- b. Polimorfisme CYP2E1 : CYP2E1 (DrsaI, RpaI, PstI)
- c. Metabolisme isoniazid : enzim NAT2 dan CYP2E1
- d. Pasien TB : pasien yang mendapat terapi INH

### C. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada narratine review ini yaitu:

- a. Studi dengan penyakit TB tanpa penyakit penyerta lain dan mendapat terapi INH
- b. *Study outcome* tentang status asetilator NAT2 dan CYP2E1
- c. Individu TB yang mendapat dosis INH 5mg/kg/day maksimal 300 mg.
- d. Merupakan Research artikel, Original artikel, studi Case-Control
- e. Tahun publikasi 2010-2020, berbahasa Inggris

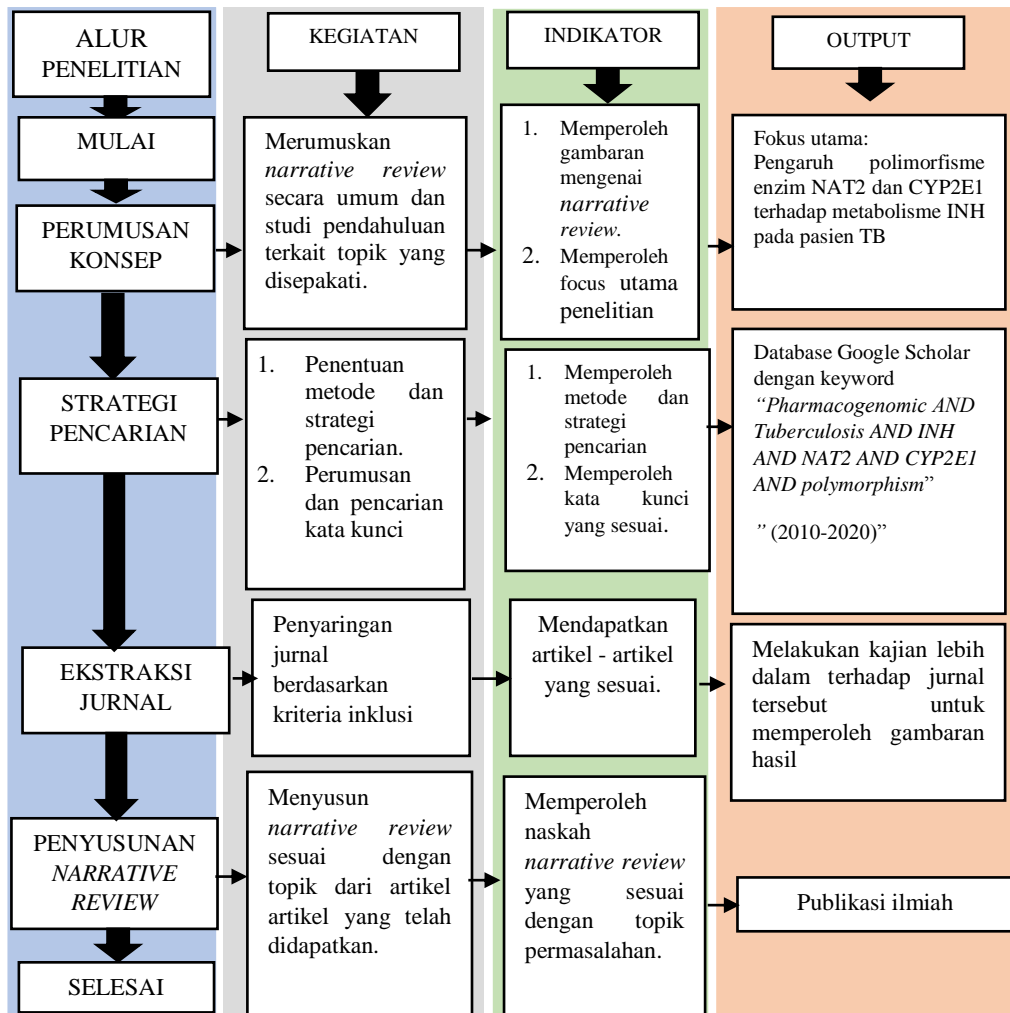
### D. Faktor Resiko

Perhitungan faktor resiko menggunakan Odd Ratio (OR). OR adalah ukuran hubungan antara ada atau tidaknya dua *properties*. Rumus menghitung odds ratio adalah  $ad/bc$  dimana:

- a adalah berapa jumlah sampel dengan polimorfisme tidak mengalami hepatotoksik (kontrol) dikurangi “c”.
- b adalah jumlah sampel dengan polimorfisme mengalami hepatotoksik (kasus) dikurangi “d”.
- c adalah kontrol di satu negara
- d adalah kasus di satu Negara

## E. Cara penelitian

Tahapan penelitian *narrative review* ini dijelaskan pada Gambar.4.



**Gambar 4. Mekanisme Penelitian**

## F. Analisis Hasil

Setelah melewati tahapan sampai ekstraksi data, analisis data dilakukan dengan menggabungkan semua data yang masuk kriteria inklusi dengan matriks kemudian dilakukan kajian hasil untuk memberikan gambaran sesuai permasalahan yang diteliti.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

1. Resiko hepatotoksik tertinggi pada individu TB yang mengkonsumsi isoniazid yang disebabkan oleh polimorfisme NAT2 adalah asetilator lambat dengan OR 0,68 (95% CI 0,58-0,81), kemudian diikuti asetilator cepat dengan OR 0,61 (95% CI 0,48-0,77), dan asetilator intermediate dengan OR 0,16 (95% CI 0,13-0,19).
2. Resiko hepatotoksik tertinggi pada individu TB yang mengkonsumsi isoniazid yang disebabkan oleh polimorfisme CYP2E1 adalah genotip c2/c2 dengan OR OR 1,17 (95% CI 0,74-1,86) kemudian alel c1/c1 memiliki OR 0,93 (95% CI 0,74-1,17) dan c1/c2 dengan OR 0,86 (95% CI 0,67-1,1).

#### B. Saran

Individu TB dengan asetilator lambat atau alel c2/c2 harus memperhatikan dosis INH karena lebih besar memiliki resiko hepatotoksik. Dapat dipertimbangkan pemilihan sampel yang lebih ketat dan ukuran sampel yang lebih besar dalam penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ambreen, K., Sharma, R., Singh, K. P., Abbas, M., & Kumar, S. (2014). Association of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 Gene Polymorphisms with Antituberculosis Drug Induced Hepatotoxicity in North Indian Population. -. *International Journal of Health Sciences and Research (IJHSR)*, 4(2), 149–160.
- An, H. R., Wu, X. Q., Wang, Z. Y., Zhang, J. X., & Liang, Y. (2012). NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(6), 535–543. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x>
- Aristiana, C. D., & Wartono, M. (2018). Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian Multi Drug Resistance Tuberkulosis (MDR-TB). *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 1(1), 65–74. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2018.v1.65-74>
- Azuma, J., Ohno, M., Kubota, R., Yokota, S., Nagai, T., Tsuyuguchi, K., Okuda, Y., Takashima, T., Kamimura, S., Fujio, Y., & Kawase, I. (2013). NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 1091–1101. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
- Bao, Y., Ma, X., Rasmussen, T. P., & Zhong, X. bo. (2018). Genetic Variations Associated with Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Current Pharmacology Reports*, 4(3), 171–181. <https://doi.org/10.1007/s40495-018-0131-8>
- Ben Fredj, N., Gam, R., Kerkni, E., Chaabane, A., Chadly, Z., Boughattas, N., & Aouam, K. (2016). Risk factors of isoniazid-induced hepatotoxicity in Tunisian tuberculosis patients. *The Pharmacogenomics Journal*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.26>
- Ben Mahmoud, L., Ghozzi, H., Kamoun, A., Hakim, A., Hachicha, H., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zalila, N., Makni, H., & Zeghal, K. (2012). Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis. *Pathologie Biologie*, 60(5), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2011.07.001>
- Cai, Y., Yi, J. Y., Zhou, C. H., & Shen, X. Z. (2012). Pharmacogenetic Study of Drug-Metabolising Enzyme Polymorphisms on the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(10), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
- Chamorro, J. G., Castagnino, J. P., Aidar, O., Musella, R. M., Frías, A., Visca, M.,

- Nogueras, M., Costa, L., Perez, A., Caradonna, F., & De Larrañaga, G. F. (2017). Effect of gene-gene and gene-environment interactions associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Pharmacogenetics and Genomics*. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000300>
- Chen, R., Wang, J., Zhang, Y., Tang, S., & Zhan, S. (2015). Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1473-1>
- Deng, R., Yang, T., Wang, Y., & Tang, N. (2012). CYP2E1 RsaI/PstI polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *16*(12), 1574–1581. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0304>
- Depkes RI. (2005). Pharmaceutical care untuk penyakit tuberkulosis. *Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan*, *18*(6), 233–235. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.30.3.524>
- Depkes RI. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Tentang Penanggulangan Tuberculosis. In *Dinas Kesehatan Republik Indonesia*.
- Du, H., Chen, X., Fang, Y., Yan, O., Xu, H., Li, L., Li, W., & Huang, W. (2013). Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, *40*(5), 3591–3596. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2433-y>
- Geetha Ramachandran, & Swaminathan, S. (2012). Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 89–98.
- Gupta, V. H., Amarapurkar, D. N., Singh, M., Sasi, P., Joshi, J. M., Baijal, R., Ramegowda, P. H., Amarapurkar, A. D., Joshi, K., & Wangikar, P. P. (2013). Association of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *28*(8), 1368–1374. <https://doi.org/10.1111/jgh.12194>
- H. I., N., D.N, A., & U, E.-U. (2013). Association of sputum conversion and outcome with initial smear grading among new smear positive Tuberculosis patients in a Tertiary Health Facility, South East Zone, Nigeria. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, *4*(6), 21–25. <https://doi.org/10.9790/0853-0112125>
- Le Marchand, L., Wilkinson, G. R., & Wilkens, L. R. (1999). Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: A phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *8*(6), 495–500.
- Lee, S. W., Chung, L. S. C., Huang, H. H., Chuang, T. Y., Liou, Y. H., & Wu, L. S. H. (2010). NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-

- line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(5), 622–626.
- Leiro-Fernandez, V., Valverde, D., Vázquez-Gallardo, R., Botana-Rial, M., Constenla, L., Agúndez, J. A., & Fernández-Villar, A. (2011). N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 15(10), 1403–1408. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0648>
- Mushiroda, T., Yanai, H., Yoshiyama, T., Sasaki, Y., Okumura, M., Ogata, H., & Tokunaga, K. (2016). Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Human Genome Variation*, 3. <https://doi.org/10.1038/hgv.2016.14>
- Neafsey, P., Ginsberg, G., Hattis, D., Johns, D. O., Guyton, K. Z., & Sonawane, B. (2009). Genetic polymorphism in CYP2E1: Population distribution of CYP2E1 activity. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 12(5–6), 362–388. <https://doi.org/10.1080/10937400903158359>
- Perwitasari, D. A., Irham, L. M., Darmawan, E., Mulyani, U. A., & Atthobari, J. (2016). CYP2E1 polymorphism, acetylator profiles and drug-induced liver injury incidence of Indonesian tuberculosis patients. *Indian Journal of Tuberculosis*, 63(3), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.08.001>
- Pramono, A. A., Penggoam, S., Sahiratmadja, E., Utami, N. V., Achmad, T. H., & Panigoro, R. (2017). Status Asetilator Gen NAT2 pada Pasien Tuberkulosis dan Tuberkulosis dengan Diabetes Melitus di Kupang, Nusa Tenggara Timur. *Majalah Kedokteran Bandung*, 49(1), 61–66. <https://doi.org/10.15395/mkb.v49n1.989>
- Pusdatin RI. (2018). InfoDatin Tuberculosis 2018. *Kementerian Kesehatan RI*, 1. <https://www.depkes.go.id/article/view/18030500005/waspadai-peningkatan-penyakit-menular.html%0Ahttp://www.depkes.go.id/article/view/17070700004/program-indonesia-sehat-dengan-pendekatan-keluarga.html>
- Radji, M. (2005). Pendekatan Farmakogenomik Dalam Pengembangan Obat Baru. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.7454/psr.v2i1.3379>
- Rana, S. V., Sharma, S. K., Ola, R. P., Kamboj, J. K., Malik, A., Morya, R. K., & Sinha, S. K. (2014). N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), 91–96. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12105>
- Richardson, M., Kirkham, J., Dwan, K., Sloan, D. J., Davies, G., & Jorgensen, A. L. (2018). CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis. *BMC*. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>

- Richardson, M., Kirkham, J., Dwan, K., Sloan, D. J., Davies, G., & Jorgensen, A. L. (2019). NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(3), 293–305. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0324>
- Sampurno, O. D. (2015). Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin Dalam Pengobatan Tuberkulosis Paru. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 4(2), 59–70. <https://doi.org/10.22435/jbmi.v4i2.5126.59-70>
- Santos, E. A., Gonçalves, J. C. S., Fleury, M. K., Kritski, A. L., Oliveira, M. M., Velasque, L. S., e Silva, J. R. L., & Estrela, R. de C. E. (2019). Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 23(6), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.003>
- Santos, N. P. C., Callegari-Jacques, S. M., Dos Santos, A. K. C. R., Silva, C. A., Vallinoto, A. C. R., Fernandes, D. C. R. O., De Carvalho, D. C., Santos, S. E. B., & Hutz, M. H. (2013). N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(4), 499–504. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0645>
- Sharma, S. K., Jha, B. K., Sharma, A., Sreenivas, V., Upadhyay, V., Jaisinghani, C., Singla, R., Mishra, H. K., & Soneja, M. (2014). Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(5), 588–593. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0344>
- Suhuyanly, N., Bakri, S., Yusuf, I., & Nasrum, M. (2017). N-Acetyl Transferase ( NAT ) 2 Polymorphisms and Susceptibility to Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity in Indonesia. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*, 33(1), 313–322.
- Suvichapanich, S., Fukunaga, K., Zahroh, H., Mushiroda, T., Mahasirimongkol, S., Toyo-Oka, L., Chaikledkaew, U., Jittikoon, J., Yuliwulandari, R., Yanai, H., Wattanapokayakit, S., & Tokunaga, K. (2018). NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenetics and Genomics*, 28(7), 167–176. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000339>
- Tang, S. W., Lv, X. Z., Zhang, Y., Wu, S. S., Yang, Z. R., Xia, Y. Y., Tu, D. H., Deng, P. Y., Ma, Y., Chen, D. F., & Zhan, S. Y. (2012). CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A nested case-control study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2012.01334.x>
- Wahyudi, A. D., & Soedarsono. (2015). Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Respirasi*, 1(3), 103–108.

- Wang, T., Yu, H. T., Wang, W., Pan, Y. Y., He, L. X., & Wang, Z. Y. (2010). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in chinese tuberculosis patients. *Journal of International Medical Research*, 38(3), 977–986. <https://doi.org/10.1177/147323001003800324>
- Wattanapokayakit, S., Mushiroda, T., Yanai, H., Wichukchinda, N., Chuchottawon, C., Nedsuwan, S., Rojanawiwat, A., Denjanta, S., Kantima, T., Wongyai, J., Suwankesawong, W., Rungapiromnan, W., Kidkeukarun, R., Bamrungram, W., Chaiwong, A., Suvichapanich, S., Mahasirimongkol, S., & Tokunaga, K. (2016). NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(10), 1364–1369. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0310>
- WHO. (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. [file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc\\_o\\_00042\\_01.pdf](file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf)
- WHO. (2020). *Consolidated guidelines on tuberculosis* (Issue June).
- Yang, S., Hwang, S. J., Park, J. Y., Chung, E. K., & Lee, J. I. (2019). Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
- Yue, J., Peng, R. X., Yang, J., Kong, R., & Liu, J. (2004). CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(5), 699–704.
- Yuliwulandari, R., Prayuni, K., Susilowati, R. W., Subagyo, S., Soedarsono, S., M Sofro, A. S., Tokunaga, K., & Shin, J. G. (2019). NAT2 slow acetylator is associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury severity in Indonesian population. *Pharmacogenomics*, 20(18), 1303–1310. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0131>
- <https://select-statistics.co.uk/calculators/confidence-interval-calculator-odds-ratio/>