

DAFTAR PUSTAKA

- Action on Smoking and Health*. 2006. What's in a cigarette? *Factsheet* no:12. www.oldash.org.uk/html/factsheets/html/fact12.html
- Ahijevych K. 2006. Nicotine Metabolism Variability and Nicotine Addiction in Nicotine Conference Summary
- Ambrose JA, Barua RS, 2004. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 43:1731-1737
- Ando M, Hamajima N, Ariyoshi N, Kamataki T, Matsuo K, Ohno Y. 2003. Association of CYP2A6 gene deletion with cigarette smoking status in Japanese adults. *J Epidemiol* 13:176-181
- Ariyoshi N, Takahashi Y, Miyamoto M, Umetsu Y, Daigo S, Tateishi T, et al. 2000. Structural characterization of a new variant of the CYP2A6 gene (CYP2A*1B) apparently diagnosed as heterozygotes of CYP2A6*1A and CYP2A6*4C. *Pharmacogenetics* 10:687-693
- Ariyoshi N, Miyamoto M, Umetsu Y, Kunitoh H, Dosaka –Akita H, Sawamura Y, et al. 2002. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-included lung cancer risk in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:890-894
- Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. 2001. Dysfunctional Endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 104:1905-1910
- Barua RS, Ambrose JA, Srivasta S, DeVoe MC, Eales-Reynolds L-J. 2003. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107:2342-2347
- Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. 2003. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 138:891-897
- Benowitz NL, Jacob P 3rd. 2001. Trans-3'-hydroxycotinine: disposition kinetics, effect and plasma levels during cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol*. 51:53-59
- Benowitz NL, Jacob P 3rd, Perez-Stable E. 1996. CYP2D6 phenotype and the metabolism of nicotine and cotinine. *Pharmacogenetics* 6:239-242

- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Christoph B, Smieja M, Hafner G, *et al.* 2003. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 107:1579-1585
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. 2003. Endothelial Dysfunction: A marker of Atherosclerotic Risk. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 23:168-175
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. 2003 Inflammatory Cytokines Stimulated C-reactive protein by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108:1930-1932
- Carter B, Long T, Cinciripini P. 2004. A meta-analytic review of the CYP2A6 genotype and smoking behavior. *Nicotine Tob Res* 6:221-227
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, *et al.* 1993. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88:2149-2155
- Changeux J-P. 2010. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nature Neurosci.* 11: 389-401
- Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smits JFM, Daemen MJAP. 2001. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. *Circ Res* 89:201-210
- Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. 2003. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 17:27-41
- Day INM, Wilson DI. 2001. Clinical review Science, medicine, and the future. Genetics and cardiovascular risk. *BMJ* 323:1409-1412
- Ding S, Lake BG, Friedberg T, Wolf CR. 1995. Expression and alternative splicing of the cytochrome P450 CYP2A7. *Biochem J* 306:161-166
- Du Clos TW. 2000 Function of C-reactive protein. *Ann Med* 32:274-278
- Emamghoreishi M, Bokae HR, Keshavarz M, Ghaderi A, Tyndale RF. 2008. CYP2A6 allele frequencies in an Iranian population. *Arch Iranian Med* 11:613-617
- Enzyme Immunoassay for 15-Isoprostan F_{2t}. Package insert 2006 Oxford Biomedical Research. USA.

- Erhardt L. 2009. Cigarette smoking: An undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 205:23-32
- Esmatjes E, Flores L. 1999. Smoking Increases Serum Levels of Transforming Growth Factor- β in Diabetic Patients. *Diab. Care* 22:1915-1916
- Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. 1995. The CYP2A6 gene subfamily: species differences, regulation, catalytic activities and role in chemical carcinogenesis. *Pharmacogenetics* 5: S123-S128
- Funabashi N, Asano M, Komuro I. 2007. Predictors of non-calcified plaques in the coronary arteries of 242 subjects using multislice computed tomography and logistic regression models. *Int J Cardiol* 117:191-197
- Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P. 2008. *Hurst's The Heart*. Twelfth edition. Mc Graw Hill Medical: New York
- Gambier N, Batt AM, Marie B, Pfister M, Siest G, Visvikis-Siest S. 2005. association of CYP2A6*1B genetic variant with the amount of smoking in french adults from the Stanislas cohort. *Pharmacogenomics J* 5:271-275
- Gemici G, Erdim R, Tokay S, Tezcan H, Fak AS, Oktay A. 2007. Interaction between C-Reactive Protein and Endothelin-1 in Coronary Artery Disease. *Cardiology* 107:340-344
- Goldhammer E, Moshe YB, Lubovich A, Rivlin Y, Maor I, Zeina R, *et al.* 2008. Serum Endothelin-1, MMP-9, and Myeloperoxidase and Coronary Artery Morphology as Detected by Multi-Slice CT Angiography in Intermediate and High Risk Asymptomatic Subjects, *The Open Biomarkers J*, 3, 7-12.
- Griendling KK, FitzGerald GA. 2003. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: Basic Mechanism and in Vivo Monitoring of ROS. *Circulation* 108:1912-1916
- Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J. 1996. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation* 9:1346-1353
- Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. 2005. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev* 57:79-115
- Immulite 2000 high sensitivity CRP. Package insert 2008. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Lianberis, Gwynedd, UK

- Jaimes E.A., Demaster E.G., Tian R.X., Raji L. 2004. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 24:1031-1036
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification. 2002. *Am J Kidney Dis.* 39 (suppl 1):S17-S31
- Kiyotani K, Fujieda M, Yamazaki H, Shimada T, Guengerich FP, Parkinson A, *et al.* 2002. Twenty one novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CYP2A6 gene in Japanese and Caucasians. *Drug metab Pharmacokinet* 17:482-487
- Kwon J-T, Nakajima M. 2001. Nicotine metabolism and CYP2A6 allele frequencies in Koreans. *Pharmacogenetics* 11:317-323
- Li MD. 2006. The genetics of nicotine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2:158-164
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143
- Mahavorasirikul W, Tassaneeyakul W, Satarug S, Reungweerayut R, Na-Bangchnag C, Na-Bangchang K. 2009. CYP2A6 genotypes and coumarin-oxidation phenotypes in a Thai population and their relationship to tobacco smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 65:377-384
- Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. 2005. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 77:145-158
- Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. 2002. Perkiraan besar sampel. Dalam: *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Penyunting: Sastroasmoro S., Ismael S, CV Sagung Seto, Jakarta. 269, 273
- Mayhan WG, Sharpe GM. 1996. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* 81:1996-2003
- Mayhan WG, Patel KP. 1997 . Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 272:2337-2342
- Milne GL, Sanchez S, Musiek ES, Morrow JD. 2007. Quantification of F2-isoprostanes as a biomarker of oxidative stress. *Nature Protocols*. 2:221-226

- Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S. 2003. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 58:623-628
- Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H *et al.* 2006. Limitation of cigarette consumption by CYP2A6 *4, *7 and *9 polymorphisms. *Eur Respir J* 27:289-292
- Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y *et al.* 1995. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 332:1198-1203
- Mwenifumbo JC, Myers MG, Wall TL, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. 2005. Ethnic variation in CYP2A6*7, CYP2A6*8 and CYP2A6*10 assessed with a novel haplotyping method. *Pharmacogenetics and Genomics* 15:189-192
- Mwenifumbo JC, Lessov-Schlaqqar CN, Zhou Q, Krasnow RE, Swan GE, Benowitz NL, *et al.* 2008. Identification of novel CYP2A6*1B variants: the CYP2A6*1B allele is associated with faster in vivo nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 83:115-121
- Nakajima M, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. 2000a. Improved highly sensitive method for determination of nicotine and cotinine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 742:211-215
- Nakajima M, Yamagishi S, Yamamoto H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. 2000b. Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther* 67:57-69
- Nakajima M. 2001. Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 68:72-78
- Nakajima M, Yoshida R. 2004. Novel human CYP2A6 alleles confound gene deletion analysis. *FEBS Lett* 569:75-81
- Nakajima M, Fukami T, Yamanaka H, Higashi E, Sakai H, Yoshida R, *et al.* 2006. Comprehensive evaluation of variability in nicotine metabolism and CYP2A6 polymorphic alleles in four ethnic populations. *Clin Pharmacol Ther.* 80:282-297
- Nakajima M. 2007. Smoking behaviour and related cancers: The role of CYP2A6 polymorphisms. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 9:538-544

- Nurfadhlina M, Foong K, The LK, Tan SC, Mohd Zaki S, Ismail R. 2006. CYP2A6 polymorphisms in Malays, Chinese, Indians. *Xenobiotica* 36:684-692
- O'Loughin J, Paradis G, Kim W, DiFranza JR, Meshefedijan G, McMillan E, *et al.* 2004. Genetically decreased CYP2A6 and the risk of tobacco dependence: a prospective study in novice smokers. *Tob Control* 13:422-428
- Oscarson M, Mc Lellan RA, Gullsten H, Yue Q-Y, Lang MA, Bernal ML, Hirnoven A, *et al* 1999. Characterisation and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population. *FEBS Letters* 448:105-110
- Oscarson M, Mc Lellan RA, Gullsten H, Agundez JAG, *et al* 1999. Identification and characterization of novel polymorphisms in the CYP2A6 locus: implications for nicotine metabolism. *FEBS Letters* 460:321-327
- Oscarson M, McLellan RA, Asp V, Ledesma M, Ruiz ML, Sinues B, *et al.* 2002. Characterization of a novel CYP2A7/CYP2A6 hybrid allele (CYP2A6*12) that causes reduced CYP2A6 activity. *Hum Mutat* 20:275-283
- Osaki S, Oyama T, Isse T, Kagawa N, Uramoto H, Sugio K, Yasumoto K, Kono K, Kawamoto T. 2006. Smoking cessation program and CYP2A6 polymorphism. *Front Biosci* 11:2590-2597
- Patterson F, Benowitz N, Shields P, Kaufmann V, Jepson C, Wileytop, *et al.* 2003. Individual differences in nicotine intake per cigarette. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:468-471
- Peamkrasatam S, Sriwatanakul K, Kiyotani K, Fujieda M, Yamazaki H, Kamataki T, *et al* 2006. In vivo evaluation of coumarin and nicotine as probe drugs to predict metabolic capacity of CYP2A6 due to genetic polymorphism in Thais. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 21:475-484
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511
- PERKENI 2006: Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesia.
- PERKENI 2004: Penuntun Penatalaksanaan Dislipidemia, Petunjuk Praktis.

- Perlstein TS, Lee RT. 2006. Smoking, Metalloproteinases, and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:250-256
- Pickening TG, Hall JE, Appel LJ, Bonita EF, Graves J, Hill MN, *et al.* 2005. Recommendation for blood pressure measurement in human, and experimental animals. AHA scientific statement. *Hypertension* 45:142-147
- Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M. 2001. Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene: Impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun* 284:455-460
- Quantikine Human MMP-9(total). *Package insert* 2007. R&D System USA & Canada
- Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. 1996. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 94:19-25
- Ridker P, Rifai N, Pfeffer MA. 1998. Inflammation, pravastatin, and the risk of patients with average cholesterol levels, cholesterol and recurrent Events (CARE) Investigators, *Circulation* 98:839-844
- Rifai N, Ridker PM. 2001. High-sensitivity C-Reactive Protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 47:403-411
- Robert R, Morris D, Pratt CM. 1994. Pathophysiology, recognition and treatment of acute myocardial infarction and its complication. In: *The Heart.* 8th edition. Schlant RC, Alexander RW (Eds), Wilkins, Baltimore 117
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. 1999. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 84:1018-1022
- Sackett DL. 1979. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 32:51-63
- Scott DA, Poston RN, Wilson RF, Coward PY, Palmer RM. 2005. The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflamm.res.* 54:138-144
- Schoedel KA, Hoffmann EB, Rao Y, Sellers EM, Tyndale RF. 2004. Ethnic variation in CYP2A6 and association of genetically slow nicotine

metabolism and smoking in adult Caucasians. *Pharmacogenetics* 14:615-626

Sellers EM, Tyndale RF, Fernandes LC. 2003. Decreasing smoking behaviour and risk through CYP2A6 inhibition. *DDT* 8:487-493

Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de almeida JR, Anderson TJ, Verma S. 2003. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. Part I *Circulation* 108:1917-1923

Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. 2003. biomarkers of vascular disease linking in inflammation to endothelial activation. Part II. *Circulation* 108:2041-2048

The Asia-Pasific perspective. Redefining obesity and its treatment. 2000. WHO Western Pasific Region. International Association for The Study of Obesity.

Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. 2006. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Col Cardiol* 47:19-31

Vassalle C, Botto N, Andreassi MG, Berti S, Biagini A. 2003. Evidence for enhanced 8-isoprostane plasma levels, as index of oxidative stress in vivo, in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 14:213-218.

Vasconcelos GM, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. 2005 CYP2A6 genetic polymorphisms and correlation with smoking status in Brazilians. *The Pharmacogenomics J* 5:42-48

Veiga MI, Asimus S, Ferreira PE, Martins JP, Cavaco I, Ribeiro V, *et al.* 2009. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol* 65:355-363

Wallach J. 1996. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Sixth Edition. Little, Brown and Company: Boston. Halaman 179-180

Wang J, Pitarque M, Ingelman-Sundberg M. 2006. 3'UTR polymorphism in the human CYP2A6 gene affects mRNA stability and enzyme expression. *Biochem Biophys Res Commun* 340:491-497

What's in Cigarette factsheet no:12. 2006. *Action on smoking and health*.

Winkelmann BR, von Holt K, Unverdorben M. 2009. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: Part II: Role of cigarette

smoking in cardiovascular disease development. *Biomarkers Med* 3:617-653

- Xu C, Rao YS, Xu B, Hoffmann E, Jones J, Seller EM, *et al.* 2002. An in vivo pilot study characterizing the new CYP2A6*7, *8, and *10 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 290:318-324
- Xu P, Huang S-L, Zhu R-H, Han X-M, Zhou H-H. 2002. Phenotypic polymorphism of CYP2A6 activity in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 58:333-337
- Yamanaka H, Nakajima M. 2004. Metabolic profile of nicotine in subjects whose CYP2A6 gene is deleted. *Europ J Pharmaceut Sc* 22:419-442
- Yoshida R, Nakajima M, Wanatabe Y, Kwon JT, Yokoi T. 2002. Genetic polymorphisms in human CYP2A6 gene causing impaired nicotine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 290:318-324
- Yoshida R, Nakajima M, Nishimura K, Tokudome S, Kwon JT, Yokoi T. 2003. Effects of polymorphism in promoter region of human CYP2A6 gene (CYP2A6*9) on expression level of messenger ribonucleic acid and enzymatic activity in vivo and in vitro. *Clin Pharmacol Ther* 74:69-76
- Yusof W, Gan SH. 2009. High prevalence of CYP2A6*4 and CYP2A6*9 alleles detected among a Malaysian population. *Clin Chem Acta* 403:105-109

Lampiran 1

Tabel Konsentrasi Nikotin, Kotinin, dan Rasio Kotinin/Nikotin pada subyek sehat, penderita PJK dan total subyek penelitian

Populasi (n)	Konsentrasi Nikotin (ng/mL)				Konsentrasi Kotinin (ng/mL)				Rasio Kotinin / Nikotin			
	Rentang	Rerat a	±	SB	Rentang	Rerat a	±	SB	Rentang	Rera ta	±	SB
Subyek Sehat (90)	0.40 – 14.71	2.56	±	2.10	1.93 – 50.58	15.47	±	8.39	0.36 – 25.76	7.92	±	4.79
Penderita PJK (94)	0.13 – 13.98	2.23	±	3.00	0.56 – 40.19	11.29	±	9.24	0.05 – 50.07	8.33	±	7.93
Total (184)	0.13 – 23.98	2.40	±	2.55	0.56 – 50.58	13.52	±	9.	0.05 – 50.07	8.11	±	6.43

Lampiran 2

Tabel Rasio konsentrasi kotinin/nikotin plasma pada populasi Indonesia yang tinggal di Makassar dan Jakarta dibandingkan dengan populasi Jepang dan Korea

Genotipe	Rasio konsentrasi kotinin/nikotin plasma			
	Sehat	Indonesia	Jepang*	Korean*
CYP2A6*1A / CYP2A6*1A	7.29 ± 3.60 (n=28)	PJK 9.51 ± 4.24 (n=4)	4.13 ± 3.00 (n=22)	7.42 ± 6.56 (n=41) **
CYP2A6*1A / CYP2A6*1B	9.55 ± 5.01 (n=17)	12.14 ± 7.64 (n=6)	6.05 ± 3.99 (n=14)	10.34 ± 16.89 (n=79)*
CYP2A6*1B / CYP2A6*1B	9.71 ± 6.70 (n=13)	10.54 ± 6.59 (n=3)	4.94 ± 3.49 (n=12)	12.53 ± 9.70 (n=27)*
CYP2A6*1A / CYP2A6*4 ^a	6.32 ± 0.31 (n=2)	3.02 ± 1.65 (n=3)	2.55 ± 1.22 (n=15)	4.79 ± 3.17 (n=19)*
CYP2A6*1B / CYP2A6*4A	10.97 ± 7.55 (n=6)	3.22 (n=1)	4.49 ± 2.66 (n=10)	8.10 ± 4.85 (n=16)*
CYP2A6*4A / CYP2A6*4A	2.72 (n=1)	0.35 (n=1)	0.00 ± 0.00 (n=3)	0.00 ± 0.00 (n=4)*
CYP2A6*1A / CYP2A6*7	6.37 (n=1)	6.47 ± 1.06 (n=2)	1.47 ± 0.92 (n=3)	6.27 ± 4.76 (n=7)*
CYP2A6*1B / CYP2A6*7	9.65 ± 1.48 (n=3)		3.74 (n=1)	13.35 (n=1)
CYP2A6*7 / CYP2A6*7	5.61 (n=1)		1.10 (n=1)	0.92 (n=2)
CYP2A6*1A / CYP2A6*9	3.75 ± 0.84 (n=2)	5.21 ± 2.23 (n=2)		
CYP2A6*1B / CYP2A6*9	6.25 ± 3.82 (n=3)	12.02 ± 1.08 (n=3)		
CYP2A6*7 / CYP2A6*9		7.81 (n=1)		
CYP2A6*9 / CYP2A6*4A	4.68 (n=1)	0.50 (n=1)		
CYP2A6*9 / CYP2A6*10	7.34 (n=1)			
CYP2A6*1A / CYP2A6*10		6.0 (n=1)		
CYP2A6*8 / CYP2A6*9		15.56 (n=1)		
CYP2A6*8 / CYP2A6*10		5.93 (n=1)		

* Yoshida 2002

Lampiran 3

Tabel Rasio kotinin/nikotin plasma kelompok genotipe CYP2A6 pada penderita PJK bukan perokok, mantan perokok dan perokok

Genotipe	Rasio Kotinin/Nikotin									p
	BP			MP			P			
	n	Rerata	± SB	n	Rerata	SB	N	Rerata	SB	
CYP2A6*1A/CYP2A6*1A	4	6,68	2,55	5	8,25	7,33	5	11,18	11,94	0,958
CYP2A6*1A/CYP2A6*1B	4	16,16	6,58	2	6,07	0,61	2	4,20	.	0,090
CYP2A6*1B/CYP2A6*1B	3	17,51	28,20	8	12,51	5,85	4	10,23	8,85	0,726
CYP2A6*1A/CYP2A6*4A	1	4,90	.	2	7,27	5,98	5	2,11	1,03	0,206
CYP2A6*1B/CYP2A6*4A	4	11,49	.	6	4,95	3,06	2	3,22	.	0,287
CYP2A6*1A/CYP2A6*9	3	5,12	0,47	2	2,33	1,84	3	7,38	2,26	0,069
CYP2A6*9/CYP2A6*4A	1	4,73	.	3	4,77	6,04	0	.	.	1,000
CYP2A6*4A/CYP2A6*4A	1	0,35	.	0	.	.	0	.	.	

BP : Bukan Perokok

MP : Mantan Perokok

P : Perokok

Lampiran 4

Tabel Konsentrasi Biomarkers pada PJK bukan Perokok, PJK Mantan Perokok dan PJK Perokok menurut Genotipe CYP2A6

Biomarker	Genotipe	Konsentrasi Biomarker pada:									p
		PJK bukan perokok			PJK mantan perokok			PJK perokok			
		N	Rerata	SD	N	Rerata	SD	N	Rerata	SD	
F2 Isoprostan	CYP2A6*1A/CYP2A6*1A	4	0,045	0,041	5	0,055	0,043	5	0,077	0,042	0,419
	CYP2A6*1A/CYP2A6*9	3	0,037	0,021	2	0,201	0,153	3	0,011	0,008	0,069
	CYP2A6*1A/CYP2A6*1B	4	0,079	0,073	2	0,630	0,464	2	0,610	0,805	0,293
	CYP2A6*1A/CYP2A6*4A	1	1,425	.	2	0,041	0,008	5	0,165	0,123	0,072
	CYP2A6*9/CYP2A6*4A	1	0,069	.	3	0,229	0,294	0	.	.	0,655
	CYP2A6*1B/CYP2A6*1B	3	0,130	0,060	8	0,331	0,656	4	0,236	0,216	0,808
	CYP2A6*1B/CYP2A6*4A	4	0,176	0,268	6	0,069	0,095	2	0,120	0,035	0,685
	CYP2A6*4A/CYP2A6*4A	1	0,041	.	0	.	.	0	.	.	
	CYP2A6*4A/CYP2A6*1A	4	9,263	9,908	5	22,355	36,255	5	23,161	34,417	0,943
hs-CRP	CYP2A6*1A/CYP2A6*9	3	1,712	2,130	2	1,810	1,004	3	1,655	0,361	0,779
	CYP2A6*1A/CYP2A6*1B	4	5,359	4,201	2	4,340	4,045	2	29,930	40,687	0,920
	CYP2A6*1A/CYP2A6*4A	1	0,400	.	2	0,970	0,354	5	3,644	3,460	0,122
	CYP2A6*9/CYP2A6*4A	1	0,580	.	3	4,133	2,157	0	.	.	0,180
	CYP2A6*1B/CYP2A6*1B	3	1,964	1,627	8	1,502	1,080	4	21,400	20,019	0,036
	CYP2A6*1B/CYP2A6*4A	4	7,692	11,634	6	0,992	0,935	2	76,950	27,648	0,050
	CYP2A6*4A/CYP2A6*4A	1	2,400	.	0	.	.	0	.	.	
	CYP2A6*1A/CYP2A6*1A	4	480,7	270,6	5	548,2	374,0	5	692,2	275,3	0,215
	CYP2A6*1A/CYP2A6*9	3	767,2	245,5	2	489,6	1,0	3	760,1	232,9	0,133
MMP9	CYP2A6*1A/CYP2A6*1B	4	383,1	168,3	2	546,4	253,8	2	1046,9	71,5	0,027
	CYP2A6*1A/CYP2A6*4A	1	.	.	2	384,8	38,1	5	657,5	562,1	0,699
	CYP2A6*9/CYP2A6*4A	1	545,9	.	3	733,1	228,7	0	.	.	0,655
	CYP2A6*1B/CYP2A6*1B	3	642,5	84,5	8	741,6	442,8	4	890,8	374,2	0,984
	CYP2A6*1B/CYP2A6*4A	4	798,6	283,8	6	609,5	326,8	2	1079,0	232,6	0,111
	CYP2A6*4A/CYP2A6*4A	1	303,0	.	0	.	.	0	.	.	

Kruskal
Wallis
Test

Lampiran 5

Tabel Analisis regresi logistik ganda dan logistik ordinal antara variabel tergantung stres oksidatif (F2-Isoprostan), inflamasi vaskuler (hs-CRP), dan perubahan matriks ekstraseluler/difungsi endotel (MMP-9), dengan polimorfisme genetik CYP2A6, fenotipe metabolisme nikotin (rasio kotinin/nikotin), konsumsi rokok (ringan-sedang-berat), PJK perokok-mantan perokok-bukan perokok (P-MP-BP).

F2 Isoprostan	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Polimorfisme genetik CYP2A6	-0,176	0,172	0,678	0,838	0,364	1,929
Rasio kotinin/nikotin	-0,364	0,542	0,462	0,695	0,264	1,830
Konsumsi rokok ringan-sedang-berat	-1,099	1,525	0,217		-2,843	0,645
P-MP-BP	-0,596	1,288	0,256		-1,627	0,434

hsCRP	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Polimorfisme genetik CYP2A6	-0,758	2,664	0,103	0,469	0,189	1,164
Rasio kotinin/nikotin	0,212	0,150	0,698	1,236	0,423	3,613
Konsumsi rokok ringan-sedang-berat	0,916	0,813	0,367		-1,076	2,909
P-MP-BP	-1,806	7,772	0,005		-3,075	-0,536

MMP9	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Polimorfisme genetik CYP2A6	0,630	2,112	0,146	1,877	0,803	4,389
Rasio kotinin/nikotin	0,184	0,130	0,718	1,202	0,443	3,262
Konsumsi rokok ringan-sedang-berat	-0,693	0,558	0,455		-2,512	1,126
P-MP-BP	-1,249	5,054	0,025		-2,338	-0,160

Lampiran 6

Tabel Analisis regresi logistik ganda dan logistik ordinal antara polimorfisme genetik CYP2A6 dengan metabolisme nikotin (rasio kotinin/nikotin); Rasio kotinin/nikotin dengan konsumsi rokok (ringan-sedang-berat); Rasio kotinin/nikotin dengan PJK perokok-mantan perokok-bukan perokok (P-MP-BP).

Hubungan variasi genetik dengan rasio kotinin/nikotin

Rasio kotinin/nikotin	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Polimorfisme genetik CYP2A6	-0,742	3,997	0,046	0,476	0,230	0,986

Hubungan rasio kotinin/nikotin dengan konsumsi rokok (logistik ordinal)

Konsumsi rokok ringan-sedang-berat	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Rasio kotinin/nikotin	0,158	0,032	0,858		-1,573	1,889

Hubungan rasio kotinin/nikotin dengan PJK perokok, mantan perokok, bukan perokok (logistik ordinal)

P-MP-BP	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Rasio kotinin/nikotin	1,145	9,028	0,003		0,398	1,892


Lampiran 7

Tabel Analisis logistik ordinal antara polimorfisme genetik CYP2A6, rasio kotinin/nikotin, konsumsi rokok (ringan-sedang-berat) dan PJK perokok-mantan perokok-bukan perokok (P-MP-BP), dengan gabungan biomarker PJK (F2-Isoprostan, hs-CRP, dan MMP-9 di bawah dan di atas nilai cut off/median)

Gabungan Biomarker PJK	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
Polimorfisme genetik CYP2A6	1.817	24.940	0.000		1.104	2.530
Rasio kotinin/nikotin	1.898	15.395	0.000		0.950	2.846
Konsumsi rokok ringan-sedang-berat	0.643	1.185	0.276		-0.515	1.801
P-MP-BP	0.813	4.235	0.040		0.039	1.587

Lampiran 8. Rekomendasi Persetujuan Etik

*Attn: Ibu Dewi Muliaty
dari: Agus.*



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245
Telp. (0411)586010, Fax (0411) 586297, email: baedahm@yahoo.com.

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 0214/H04.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2008

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **18 Juni 2008**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

Hubungan Polimorfisme Genetik CYP246 dan Penyakit Jantung Koroner pada Penderita yang Merokok

dengan Peneliti Utama: **Dra. Dewi Muliaty, M.Si**

No. Register

U	H	0	8	0	6	0	0	5	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal: **10 Juni 2008**
Perbaikan diterima tanggal: **15 Agustus 2008**

dapat disetujui untuk dilaksanakan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium Klinik Prodia Makassar, Laboratorium Kesehatan Dasar Jakarta, mulai pada Juni 2008 – Juni 2010.

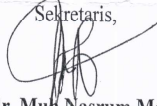
Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, peneliti **harus menyerahkan laporan perkembangan dan laporan akhir penelitian** kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan/atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian.


Makassar, 15 Agustus 2008

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Unhas


Sekretaris,



dr. Muh Nasrum Massi, PhD
NIP 132 149 501



Ketua



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK
NIP 131 569 703

Lampiran 9

ALAT DAN BAHAN YANG DIPAKAI PADA PENELITIAN

Alat:

1. Elisa reader (ex Organon / Biorad)
2. Immulite 2000 (immunochemiluminiscent assay DPC)
3. Chemistry analyzer Hitachi 912 dan P800 (Roche)
4. Sphygmomanometer merk Nova, stetoskop Litmann

Alat untuk pemeriksaan gen CYP2A6:

5. Thermal cycler Perkin elmer 2400
6. Micropipet set (0.5 – 1000 uL)
7. Electrophoresis Set (Biorad)
8. UV Transluminator
9. Kamera Polaroid
10. Gelas Ukur 100 mL dan 25 mL
11. Neraca analitik
12. Microwave
13. Sentrifuge
14. Erlenmeyer 250 mL

Bahan:

1. Reagen Ellisa:
 - a. Enzyme Immunoassay Isoprostane Kit
Oxford Biomedical Research. Cat No.EA 84
 - b. Human MMP-9 (Total) Kit
R&D Systems. Cat No. DMP900
 - c. High Sensitivity CRP
Immulite 2000 Siemens Healthcare Diagnostics. Cat No. L2KCR2
2. Reagen untuk pemeriksaan gen CYP2A6:
 - a. Primer CYP2A6 F (Eurogentec AIT)
 - b. Primer CYP2A6 R (Eurogentec AIT)
 - c. Primer CYP2A6 F nested (Eurogentec AIT)
 - d. Primer CYP2A6 R nested (Eurogentec AIT)
 - e. Enzyme Platinum Taq Polymerase (Invitrogen)
 - f. dNTP set (Invitrogen)
 - g. 100 bp DNA Ladder (Promega)
 - h. Agarose (Promega)
 - i. sybr DNA gel stain
 - j. Enzyme restriksi Stu I (Takara)
 - k. Enzyme restriksi Acc II (FnuD II) (Takara)
 - l. Enzyme restriksi Eco B1 I (Sau I, Bsu 361) (Takara)
 - m. Qiagen extraction DNA Blood (Qiagen)
 - n. TAE Buffer (Promega)
 - o. Blue Orange Loading Dye 6X (Promega)
 - p. Etanol 96% (Sigma)

- q. ddH₂O
- r. DNA ladder (Promega)

3. Bahan Pembantu

- a. Jarum pengambilan darah
- b. Tabung vacutainer 9 ml (*plain*), tabung EDTA 3 ml
- c. Tips (kuning dan biru)
- d. Eppendorf tube 1,5 ml
- e. Tabung PCR 0.2 mL
- f. Barrier Tip set (0,5-1000 uL)
- g. Tip 0.5 – 1000 uL
- h. Polaroid film
- i. Tabung 10 mL
- j. Sarung tangan non powder
- k. Tissue
- l. Tabung berulir 1.5 mL
- m. Parafilm

Lampiran 10

Tabel Primer yang digunakan untuk pendeteksian alel CYP2A6

Primer	urutan	Lokasi
2A6int8F	5'-CAAGTGTACCTGGCAGGAAA-3'	Intron 8
2A7int8F	5'-CAAGTGTATCTGGCAAGAAG-3'	Intron 8
2A6reverse	5'-TAATTGGGTTGTTTTCTATTGAGT-3'	3'Flanking region
2A6*7-wt	5'-CTCCCAGTCACCTAAGGACAT-3'	Exon 9
2A6*7-mut	5'-CTCCCAGTCACCTAAGGACAC-3'	Exon 9
2A6R1	5'GCACTTATGTTTTGTGAGACATCAGAGACAA-3'	3'Flanking region
2A6R2	5'-AAAATGGGCATGAACGCC-3'	3'Flanking region
2A6ex8F	5'-CCAGCACTTCCTGAATGAG-3'	Exon 8
2A6 ¹ 8-wt	5'-CTTTGCCACGATCCCACG-3'	Exon 9
2A6 ¹ 8-mut	5'-CTTTGCCACGATCCCAC-3'	Exon 9
2A6*9-wt-S	5'-TCCCTCTTTTTTCAGGCAGGCAGTAG-3'	5'Flanking region
2A6*9-mut-S	5'-TCCCTCTTTTTTCAGGCAGGCAGTAG-3'	5'Flanking region
2A6int1AS	5'-TCCTGTCTTTCTGATGCTGA-3'	Intron 1

Fukami et al 2006

Yoshida et al 2002

Ariyoshi et al 2001

Nakajima et al 2006

Lampiran 11

NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)

Selamat pagi, saya Dewi Muliaty akan melakukan penelitian tentang pengaruh genetik dan penyakit jantung koroner (PJK) pada perokok.

Merokok merupakan salah satu faktor risiko utama pada penyakit jantung koroner, kontribusinya sekitar 36% dari semua populasi yang berisiko terkena serangan jantung. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa merokok ikut berperan pada terjadinya aterosklerosis yaitu suatu proses penyumbatan pembuluh darah oleh adanya timbunan lemak di pembuluh darah. Ketergantungan pada rokok diakibatkan oleh nikotin yang terkandung di dalam tembakau, dan telah diketahui adanya peran genetik pada ketergantungan ini. Proses aterosklerosis selain dikaitkan dengan paparan nikotin, juga dikaitkan dengan paparan asap rokok yang mengandung radikal bebas. Hingga saat ini belum diketahui secara pasti faktor yang mempengaruhi timbulnya penyakit jantung koroner pada perokok.

Faktor genetik yang mempengaruhi ketergantungan pada rokok dapat meningkatkan paparan radikal bebas dari asap rokok, yang pada gilirannya dapat menimbulkan risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Oleh karenanya kami bermaksud melakukan suatu penelitian yang berjudul: **Hubungan Faktor Pembawa Keturunan (Genetik) dan Penyakit Jantung Koroner pada Penderita yang Merokok.**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara faktor pembawa keturunan (genetik) dengan penderita penyakit jantung koroner yang merokok dibandingkan dengan penderita penyakit jantung koroner yang tidak merokok. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan mekanisme terjadinya penyakit jantung koroner pada perokok dan dapat digunakan untuk menambah kewaspadaan terhadap bahaya rokok, terutama pada individu yang memiliki tipe gen tertentu.

Apabila Bapak setuju untuk berpartisipasi didalam penelitian ini, maka kami akan menanyakan beberapa hal yaitu data pribadi Bapak, kebiasaan merokok selama ini, serta riwayat penyakit jantung yang dialami. Kami juga akan melakukan beberapa pemeriksaan antara lain pemeriksaan tekanan darah dan keadaan umum Bapak saat ini.

Selanjutnya seorang staf laboratorium Prodia akan melakukan pengambilan darah sebanyak 10 ml (kira-kira 1 sendok makan) dari pembuluh darah di lipatan siku, dan akan diminta pula untuk menampung air seni di pagi hari. Pengambilan darah akan menimbulkan sedikit rasa sakit sebagaimana rasanya bila disuntik. Kemungkinan juga bisa timbul memar ringan atau terjadi infeksi, namun risiko ini dapat diminimalkan dengan prosedur pengambilan darah yang bebas hama dan dilakukan oleh petugas yang telah terlatih. Namun bila terjadi hal yang tidak diharapkan akibat pengambilan darah ini, maka Bapak akan ditangani sebagaimana mestinya. Seluruh tindakan pengambilan darah ini, tidak akan membahayakan atau memperberat kondisi penyakit Bapak.

Darah dan air seni yang diambil tadi akan digunakan untuk beberapa pemeriksaan, yaitu pemeriksaan darah untuk melihat risiko yang menimbulkan penyakit jantung Bapak, dan pemeriksaan factor pembawa keturunan (genetik) yang menimbulkan ketergantungan merokok.

Satu bulan setelah keadaan Bapak stabil dan sedang menghentikan kebiasaan merokok, kami akan melakukan pengambilan darah kembali untuk mengetahui bagaimana nikotin (zat yang terkandung di dalam rokok) diolah oleh tubuh Bapak. Untuk itu Bapak diharapkan berpuasa 12 jam (dari pk.08.00) di malam hari. Pada pagi hari pk.08.00 Bapak akan diambil darah yang pertama (5 ml), kemudian akan diberikan permen karet berisi nikotin (Nicorette) untuk dikunyah dengan cara tertentu selama 30 menit. Kandungan nikotin di dalam permen karet ini adalah 2 mg, kira-kira sama dengan sebatang rokok bernikotin rendah. Efek samping yang mungkin timbul dari mengunyah permen karet ini adalah sama dengan menghisap 1 batang rokok (tetapi bukan berupa

efek merokok yang berkepanjangan) dan tidak akan menimbulkan ketagihan, karena permen karet ini digunakan untuk penanganan kasus individu yang ingin menghentikan kebiasaan merokoknya. Cara mengunyah yang kurang tepat dapat menimbulkan iritasi pada tenggorokan, oleh karenanya diharapkan Bapak dapat memperhatikan petunjuk mengunyahnya yang akan dijelaskan oleh kami. Setelah itu Bapak akan diambil darah yang ke dua (5 ml). Sampel darah yang pertama untuk melihat apakah masih ada sisa nikotin di dalam darah Bapak dari efek merokok yang lalu.

Keuntungan mengikuti penelitian ini adalah dapat mengetahui status kesehatan dan faktor-faktor risiko pada penyakit jantung koroner yang dialami. Biaya-biaya yang berkaitan dengan penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti. Penelitian ini juga bermanfaat bagi para perokok lain untuk mewaspadaai bahaya merokok dalam menimbulkan penyakit jantung koroner. Dan bagi ilmu pengetahuan akan diperoleh manfaat bahwa faktor genetik kemungkinan berpengaruh terhadap kejadian penyakit jantung koroner. Oleh karenanya kami sangat menghargai keikut-sertaan dan kepedulian Bapak terhadap pengembangan ilmu kesehatan dan kedokteran.

Semua pemeriksaan dan penanganan yang ada hubungannya dengan prosedur penelitian ditanggung oleh peneliti. Semua biaya yang dikeluarkan untuk *adverse event* (cedera) akibat prosedur penelitian, mulai dari yang ringan sampai yang berat, harus ditanggung oleh peneliti.

Keikut-sertaan di dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan dengan menjamin kerahasiaan data kesehatan Bapak, sehingga Bapak mempunyai hak untuk menolak ikut di dalam penelitian ini. Demikian pula bila terjadi hal-hal yang tidak memungkinkan bagi Bapak untuk terus ikut di dalam penelitian ini, atau merasa tidak lagi bersedia ikut, maka Bapak berhak untuk mengundurkan diri. Penolakan atau pengunduran diri Bapak tidak akan mempengaruhi pelayanan kesehatan yang seharusnya diberikan bagi Bapak.

Bila masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka Bapak dapat meminta penjelasan lebih lanjut kepada Dr. Idar Mappangara (HP no. 081586024114) atau kepada saya: Dewi Muliaty (0811192792).

Kami juga meminta ijin dari Bapak untuk melaporkan hasil penelitian kami ini pada :

- Forum ilmiah Program Pasca sarjana (S3) Universitas Hasanuddin.
- Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri.

Jika Bapak setuju untuk berpartisipasi, maka diharapkan agar dapat menanda tangani surat persetujuan setelah penjelasan untuk mengikuti penelitian ini. Atas kesediaan dan kerja samanya diucapkan terima kasih.

Identitas peneliti

Nama : Dra. Dewi Muliaty M.Si
 Alamat Rumah : Jatinegara Baru – Jl.Gn.Merbabu no.23, Jakarta 13940
 Telepon : Kantor 021- 3144182 / HP 0811192792

**DISETUJUI OLEH
 KOMISI ETIK PENELITIAN
 KESEHATN
 FAK. KEDOKTERAN UNHAS
 Tgl.**

Lampiran 12**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan oleh, baik mengenai tujuan, manfaat apa yang akan diperoleh pada penelitian ini, serta risiko yang mungkin terjadi, maka dengan ini saya menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya mengerti bahwa pengambilan darah dan pemberian permen karet nikotin dapat menimbulkan ketidak nyamanan, namun saya percaya hal ini dapat diminimalkan dengan tata cara yang benar dan dilakukan oleh petugas yang terlatih.

Saya mengerti bahwa keikut sertaan saya ini bersikat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, dan kemungkinan terjadinya hal-hal yang tidak diinginkan, menjadi beban peneliti.

Apabila terjadi perselisihan akan diselesaikan secara musyawah untuk mencapai mufakat.

Makassar,2008

(Subyek penelitian)

	NAMA	TANDA TANGAN	TG./BLN/THN
Saksi 1
Saksi 2

Identitas peneliti

Nama : **Dra. Dewi Muliaty M.Si**
 HP. : **0811192792**

Dokter penggung jawab medis:

Nama : **Dr. Idar Mappangara (081586024114)**

DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAK. KEDOKTERAN UNHAS Tgl.
--

Lampiran 13

FORM KUESIONER PENELITIAN POLIMORFISME GENETIK CYP2A6 PADA PJK

Nama Responden :
 No. HP aktif :
 Umur / Tanggal Lahir :
 Jenis Kelamin :
 Pekerjaan / Bidang :
 Suku :
 Suku Ibu / Nenek :
 Suku Bapak / Kakek :
 Pendidikan terakhir :
 Berat Badan : kg
 Tinggi Badan : cm
 Tekanan Darah : / mmHg
 Lingkar Perut : cm

A. Kebiasaan Merokok

- A.1. Apakah anda merokok ? 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
 Bila ya : lanjut ke pertanyaan A.2, tapi kalau tidak lanjut ke pertanyaan A.7
- A.2. Usia berapa anda mulai merokok ? 1. thn 2. Lupa
- A.3. Berapa batang rokok anda isap per hari?
 1. 1-5 batang 2. 5-10 batang
 3. 10-20 batang 4. > 20 batang
- A.4. Rokok jenis apa yang biasa anda isap?
 1. Kretek 2. Filter 3. Kretek filter 4. Putih
 Sebutkan merk rokok yang biasa dihisap:
- A.5. Dalam setahun terakhir ini, pernahkan anda mencoba berhenti merokok?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
- A.6. Apakah anda mau berhenti merokok sekarang?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
- A.7. Apakah anda pernah mendengar tentang produk pengganti nikotin yang dipakai untuk dalam program pemberhentian merokok ?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
- A.8. Apakah anda bersedia melakukan puasa merokok selama 2 minggu untuk mengikuti penelitian ini ?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

A.9. Berapa lama jarak antara waktu bangun tidur dan saat anda mulai merokok pada hari itu?

1. dalam 10 menit 2. 10-30 menit
3. 31-60 menit 4. > 1 jam

A.10. Pernahkah anda merasa tidak enak/tidak nyaman pada saat anda merokok ?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

A.11. Bila anda tidak merokok, pernahkah anda merokok?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

Bila jawabannya ya: lanjutkan ke A.12, bila jawabannya tidak lanjutkan ke A.13

A.12. Bila ya, Sudah berapa lamakah anda berhenti merokok?

1. 1-5 bulan 2. 6-11 bulan 3. 1 tahun
4. 2 tahun 5. 3 tahun 3. >3 tahun

A.13. Bila anda tidak pernah merokok, pernahkan anda mencoba merokok?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab/lupa

A.14. Apakah dirumah anda ada orang yang merokok?

1. Ya 2. Tidak

A.15. Bila ya, siapa diantara anggota keluarga serumah yang merokok?

1. Suami 2. Istri 3. Anak
4. Ayah 5. Ibu 6. Saudara

A.16. Berapa harikah dalam 7 hari terakhir anda berada didekat seorang yang merokok?

1. Tidak pernah 2. 1-2 hari 3. 3-4 hari
4. 5-6 hari 5. setiap hari

A.17. Dimanakah anda berada saat itu? (jawaban bisa lebih dari satu)

1. Di rumah 2. Di jalan 3. Di Tempat kerja

B. Obat

B.1. Apakah anda saat ini sedang mengkonsumsi obat atau vitamin?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

Bila ya, sebutkan nama obat/vitamin/herbal yang dikonsumsi:

.....

B.2. Apakah anda alergi terhadap obat?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

Bila ya, terhadap obat apa?

C. Riwayat Penyakit

- C.1. Apakah anda baru pertama kali dinyatakan menderita penyakit jantung?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab/tidak tahu
- C.2. Bila ya, sejak kapan anda merasakan gejala penyakit jantung ini?
 1. 1 bulan yang lalu 2. > 1 – 3 bulan yang lalu
 3. > 3 bln – 1 thn yang lalu 4. > 1 tahun yang lalu
- C.3. Adakah penyakit lain yang menyertai penyakit jantung anda?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab/tidak tahu
- C.4. Bila ya, sebutkan nama penyakit tersebut:
 1. Kencing manis 2. Penyakit jantung
 3. Tekanan darah tinggi 4. Asma
 5. Kanker 6. Flu/pilek menahun
 7. Penyakit lain:

D. Riwayat Penyakit Pada Keluarga

- D.1. Adakah diantara keluarga anda yang menderita penyakit dibawah ini:
 a. Kencing manis 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 b. Penyakit jantung 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 c. Tekanan darah tinggi 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 d. Asma 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 e. Kanker 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 f. Flu/pilek menahun 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
 g. Penyakit lain..... 1. ya 2. tidak 3. Tidak tahu
- D.2. Bila ya, sebutkan hubungan keluarga dengan anda

E. Riwayat Konsumsi Kopi

- E.1. Apakah anda biasa minum kopi?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
- E.2. Sejak kapan anda mulai minum kopi?
 1. < 1 tahun 2. 2 tahun 3. > 3 tahun
- E.3. Berapa gelas kopi anda konsumsi setiap hari?
 1. 1 gelas 2. 2-3 gelas 3. 3-4 gelas 4. >4 gelas

F. Riwayat Konsumsi Alkohol

- F.1. Apakah anda biasa mengkonsumsi alkohol?
 1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab
- F.2. Sejak kapan anda mulai mengkonsumsi alkohol?

1. < 1 tahun 2. 2 tahun 3. > 3 tahun

F.3. Berapa banyak alkohol anda konsumsi setiap hari

1. 1 gelas 2. ½ botol 3. 1 botol 4. >1
botol

G. Aktivitas Olah Raga

G.1. Apakah anda berolah raga secara teratur?

1. Ya 2. Tidak 3. Tidak menjawab

G.2. Bila ya, sebutkan jenis olah raganya.....

G.3. Berapa kali dalam seminggu anda berolah raga?

1. 1 kali 2. 2 kali 3. 3 kali 4. setiap hari

H. Aktivitas Fisik

H.1. Dalam 24 jam, berapa lamakah kegiatan berikut ini anda lakukan?

Berbaring : jam

Duduk : jam

Berdiri : jam

Berjalan : jam

Keterangan *

- Rokok kretek : mengandung cengkeh, tanpa filter.
- Rokok filter : tidak mengandung cengkeh, menggunakan filter
- Rokok kretek filter : mengandung cengkeh, dan menggunakan filter.
- Rokok putih : merupakan rokok impor (kretek/mild)

Lampiran 14

Lembar Permintaan Pemeriksaan

Kepada Yth,

Laboratorium Klinik Prodia

Bagian Penelitian

Jl. G. Batu Putih no. 12

Makassar 90113

Telp. 0411-447611

LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN

PENELITIAN DEWI MULIATY(S3 UNHAS)

(Studi Polimorfisme genetik CYP2A6 PJK)

No. Pasien :		Nama Dokter Pengirim :	
Nama Pasien :	<input type="checkbox"/>	Telepon :	
Jenis Kelamin :	L / P	Tgl. Pengambilan/Jam :	
Umur :	th	Tgl. Penerimaan/Jam :	
Alamat & Telp :			

PEMERIKSAAN KE 1

- | | |
|--------------------|--------------------|
| - Kreatinin | - Glukosa puasa |
| - LDL | - Hematologi rutin |
| - HDL | - hs-CRP |
| - Kolesterol Total | - SGOT |
| - Trigliserida | - SGPT |
| - Apo B | |

Data pendukung & Riwayat Kesehatan

Tekanan Darah :	/	mmHg	Tinggi Badan :	cm
Berat Badan :		kg	Lingkar Perut :	cm

(Tekanan darah diukur sebanyak 3 kali dimana rata-rata dari 2 kali pengukuran terakhir yang diambil)

PENANGANAN SAMPEL GEN CYP2A6 DAN BIOMARKER PJK

Persyaratan pasien : puasa 12 jam

- 1 Ukur **Berat Badan, Tinggi Badan, Tekanan Darah dan Lingkar Perut**, catat.
- 2 Lakukan **pengambilan darah**, yaitu :
 1. **1 tabung plain 5 cc** (Px. Kimia dan sampel simpan (MMP9))
 Untuk pemeriksaan kimia, darah beku yang telah disentrifuge 3000 rpm 15 menit kemudian dialiquot ke dalam 1 tabung plain @ 1 cc serum.
 Untuk sampel simpan, darah beku yang telah disentrifuge 3000 rpm 15 menit kemudian dialiquot ke dalam 3 sampel cup @ 0.3 cc serum. Segera
 2. **1 tabung plain 9 cc** (Px. sampel simpan (Isoprostan))
 Diamkan selama 30-45 menit hingga darah beku, segera sentrifuge 3000 rpm 15 menit. Segera, masukkan serum ke dalam 2 sampel cup khusus isoprostan (bertanda "BHT" yang telah berisi 5 ul BHT & 5 ul indometacin) @ 1.2 cc serum, beri identitas dan segera bekukan dan simpan di -80°C
 3. **2 tabung EDTA 3 cc** (Px. Hematologi Rutin, dan sampel simpan (CYP2A6))
 Bolak-balik perlahan-lahan semua tabung hingga homogen. 1 tabung EDTA untuk px. Hematologi.
 Untuk *sampel simpan*, 1 tabung darah EDTA yang telah homogen disentrifuge 3000 rpm 15 menit kemudian pisahkan seluruh plasma dan masukkan ke dalam 1 sampel cup. Sisa eritrosit darah EDTA tetap disimpan. Baik plasma maupun sisa eritrositnya segera dibekukan dalam freezer -80°C .
- 3 Setiap **1 minggu** sekali mohon agar dapat **dikirimkan** menggunakan dryice ke :
 Bagian Penunjang Penelitian
 Up. Wiwik/Shanny/Lia/Aesah
 Jl. Kramat Sentiong no. 1
 Jakarta Pusat
Beri catatan : mohon disimpan dalam freezer -80°C

Kepada Yth,

- Laboratorium Klinik Prodia**
 Bagian Penelitian
 Jl. G. Batu Putih no. 12
 Makassar 90113
 Telp. 0411-447611

**LEMBAR PERMINTAAN PEMERIKSAAN
 PENELITIAN DEWI MULIATY(S3 UNHAS)
 (Studi Polimorfisme genetik CYP2A6 PJK)**

No. Pasien : Nama Pasien : Jenis Kelamin : L / P Umur : th Alamat & Telp :	Nama Dokter Pengirim : Telepon : Tgl. Pengambilan/Jam : Tgl. Penerimaan/Jam:
PEMERIKSAAN KE 2	
<input checked="" type="checkbox"/> Nikotin dan Kotinin (visit 1) <input checked="" type="checkbox"/> Nikotin dan Kotinin (visit 2) <i>(Hanya menanganan sampel untuk sampel simpan saja)</i>	
Data pendukung & Riwayat Kesehatan	
Tekanan Darah : / mmHg Berat Badan : kg	Tinggi Badan : cm Lingkar Perut : cm <i>(Tekanan darah diukur sebanyak 3 kali dimana rata-rata dari 2 kali pengukuran terakhir yang diambil)</i>
PENANGANAN SAMPEL NIKOTIN, KOTININ PLASMA	
<p>Persyaratan pasien : puasa 12 jam dan selama 2 minggu tidak merokok dan tidak minum kopi</p> <ol style="list-style-type: none"> Ukur Berat Badan, Tinggi Badan, Tekanan Darah dan Lingkar Perut, catat. Lakukan pengambilan darah pertama, yaitu : <ol style="list-style-type: none"> 2 tabung EDTA 3 cc (Px. Sampel simpan (Nikotin & Kotinin (Visit 1))) Bolak-balik perlahan-lahan semua tabung hingga homogen. 2 tabung darah EDTA yang telah homogen disentrifuge 3000 rpm 15 2 tabung darah EDTA yang telah homogen disentrifuge 3000 rpm 15 menit kemudian pisahkan plasma dan masukkan ke dalam 1 sampel cup @ 2.5 cc plasma. beri identitas sampel dan tambah note "visit 1" dan jam & tgl pengambilan. simpan dan bekukan dalam freezer -80°C. Subyek diminta mengunyah 1 permen karet (Nicorette, J & J, yang mengandung 2 mg nikotin) 	

selama 30 menit (dikunyah 10 detik, didiamkan diantara mukosa mulut selama 20 detik). Buang sisa permen karet.

4 Lakukan **pengambilan darah ke dua**, yaitu :

1. **Selang 2 jam** setelah mengunyah permen nikotin ambil kembali **2 tabung EDTA 3 cc**

(Px. Sampel simpan (Nikotin & Kotinin (**Visit 2**))

Bolak-balik perlahan-lahan semua tabung hingga homogen.

2 tabung darah EDTA yang telah homogen disentrifuge 3000 rpm 15 menit kemudian pisahkan plasma dan masukkan ke dalam 1 sampel cup @ 2.5 cc plasma.

beri identitas sampel dan tambah note "**visit 2**" dan jam & tgl pengambilan simpan dan bekukan dalam freezer -80°C.

3 Setiap **1 minggu** sekali mohon agar dapat **dikirimkan** menggunakan dry ice ke :

Bagian Penunjang Penelitian

Up. Wiwik/Shanny/Lia/Aesah

Jl. Kramat Sentiong no. 1

Jakarta Pusat

Beri catatan : mohon disimpan dalam freezer -80°C