

**PROPORSI POLIMORFISME GEN *NAT2\*6A* PADA  
SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Essy Avida Tholibiyah**

**04011381419158**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2018**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PROPORSI POLIMORFISME GEN *NAT2\*6A* PADA  
SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

Oleh:  
**Essy Avida Tholibiyah**  
**04011381419158**

**SKRIPSI**  
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran

Palembang, 19 Januari 2018

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**  
**Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed.**  
**NIP. 19660929 199601 1 001**

  
.....

**Pembimbing II**  
**dr. Theodorus, M. Med. Sc.**  
**NIP. 19600915 198903 1 005**

  
.....

**Penguji I**  
**dr. Ayesah Augusta Rosdah, M. Biomed. Sc.**  
**NIP. 19900830 201404 2 001**

  
.....

**Penguji II**  
**dr. Debby H. Harahap, M. Kes.**  
**NIP. 19831228 201504 2 001**

  
.....

**Ketua Program Studi**  
**Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M. Kes.**  
**NIP. 197802272010122001**

**Mengetahui,**  
**Wakil Dekan 1**



**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M. Kes.**  
**NIP. 197207172008012007**



## PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2018  
Yang membuat pernyataan

Essy Avida Tholibiyah  
04011381419158

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Essy Avida Tholibiyah  
NIM : 04011381419158  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### PROPORSI POLIMORFISME GEN *NAT2\*6A* PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Palembang  
Pada tanggal: 19 Januari 2018

Yang Menyatakan,

Essy Avida Tholibiyah

## ABSTRAK

### PROPORSI POLIMORFISME GEN *NAT2\*6A* PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN

(*Essy Avida Tholibiyah*, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 41 Halaman)

**Latar belakang:** Polimorfisme gen *NAT2\*6A* merupakan perubahan pasangan basa C menjadi T pada basa 282 dan G menjadi A pada basa 590 yang terletak di ekson 2 lokus lengan pendek kromosom 8. Perubahan basa ini menyebabkan aktivitas enzim NAT menjadi lambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi polimorfisme gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

**Metode:** Subjek penelitian terdiri dari 40 sampel yang ada di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Genotip gen *NAT2\*6A* dilakukan dengan teknik Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism.

**Hasil:** Ditemukan 3 variasi genotip dari 1 titik mutasi C282T. Genotip terbanyak (35,3%) adalah genotip TT. Pada titik G590A, genotip GG, GA, dan AA tidak teridentifikasi.

**Kesimpulan:** Pada titik mutasi C282T, genotip TT merupakan genotip paling banyak pada subjek penelitian. Pada titik mutasi G590A, genotip GG, GA, dan AA tidak teridentifikasi sehingga distribusi alel gen *NAT2\*6A* tidak dapat diketahui.

**Kata Kunci:** *Polimorfisme, gen NAT2\*6A*

## ABSTRACT

### PROPORTION OF *NAT2\*6A* GENE POLYMORPHISM OF THE MALAY IN SOUTH SUMATERA

(*Essy Avida Tholibiyah*, Medical Faculty of Sriwijaya University, 41 Pages)

**Background:** *NAT2\*6A* gene polymorphism is the change of base pair C to T in base 282 and G to A on base 590 located in exon 2 of 8<sup>th</sup> chromosomes short-sleeve locus. This change of base causes the activity of NAT enzyme to be slow. This study aims to determine the proportion of *NAT2\*6A* gene polymorphism in Malay tribe in South Sumatra.

**Method:** The research subjects consisted of 40 samples in the Biomolecular Laboratory of Faculty of Medicine, Sriwijaya University. The genotype of *NAT2\*6A* gene was performed by the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism technique.

**Results:** Three genotypes variation were found from 1 point of mutation C282T. The highest genotype (35.3%) was TT genotype. At point G590A, the genotypes of GG, GA, and AA are not identified.

**Conclusion:** At the point of C282T mutation, TT genotype is the most common genotype in the research subjects. At the point of G590A mutation, the genotypes of GG, GA, and AA are not identified so that the distribution of *NAT2\*6A* gene alleles is unknown.

**Keywords:** *Polymorphism, NAT2\*6A gene*

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah atas rahmat Allah SWT, skripsi yang berjudul “Proporsi Polimorfisme Gen *NAT2\*6A* pada Suku Melayu di Sumatera Selatan” dapat diselesaikan.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pembimbing I Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed. dan pembimbing II dr. Theodorus, M. Med. Sc. yang telah bersedia membimbing, kepada dr. Ayesyah Augusta Rosdah, M. Biomed. Sc. dan dr. Debby H. Harahap, M. Kes atas kesediaannya menjadi dosen penguji I dan II serta atas kritik dan saran yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orangtua, keluarga, sahabat, tim bimbingan Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed. dan rekan-rekan PSPD 2014 yang selalu memberikan doa, motivasi, dan semangat sehingga penulisan skripsi ini dapat penulis lalui dengan lancar.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan akibat keterbatasan penulis. Maka, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan semoga kebaikan semua pihak kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT.

Palembang, 19 Januari 2018

Essy Avida Tholibiyah  
04011381419158

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Terapan.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Suku Melayu .....	5
2.1.1 Suku Melayu Di Sumatera Selatan.....	7
2.2 Metabolisme Obat.....	8
2.3 Polimorfisme.....	11
2.3.1 <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> .....	12
2.3.2 Insersi-delesi.....	12
2.3.3 <i>Simple Sequence Repeat</i> .....	13
2.3.4 <i>Copy Number Variations dan Copy Number Polymorphisms</i> .....	13
2.4 Gen NAT2.....	13
2.5 Polimorfisme Gen <i>NAT2*6A</i> .....	14
2.6 Kerangka Teori.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Jenis Penelitian.....	17
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	17
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
3.3.1 Populasi.....	17
3.3.2 Sampel.....	17



3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	18
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	18
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi.....	18
3.4	Variabel Penelitian.....	18
3.5	Definisi Operasional Penelitian.....	18
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	20
3.6.1	Isolasi DNA.....	20
3.6.2	Desain Primer.....	21
3.6.3	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	21
3.6.4	Deteksi Polimorfisme Gen <i>NAT2*6A</i> dengan RFLP.....	23
3.6.5	Visualisasi Produk RLFP dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	24
3.7	Rencana Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	24
3.8	Alur Penelitian.....	25
3.9	<i>Dummy Table</i> .....	26
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
4.1	Hasil Penelitian.....	27
4.1.1	Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	27
4.1.2	Hasil PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> ).....	28
4.1.3	RFLP Menggunakan Enzim <i>TaqI</i> .....	29
4.1.4	RFLP Menggunakan Enzim <i>FokI</i> .....	30
4.1.5	Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Genotip Gen <i>NAT2*6A</i> .....	31
4.1.5	Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Alel Polimorfisme Gen <i>NAT2*6A</i> .....	31
4.2	Pembahasan.....	32
4.2.1	Polimorfisme Gen <i>NAT2*6A</i> .....	32
4.2.2	Keterbatasan Penelitian.....	33
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN.....	34
5.1	Simpulan.....	34
5.2	Saran.....	34
	DAFTAR PUSTAKA.....	35
	LAMPIRAN.....	40
	BIODATA.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Jumlah dan Persentase Jumlah Penduduk Menurut Kelompok Suku Bangsa .....	6
2.2 Jumlah Penduduk Berdasarkan Provinsi dan Suku Bangsa.....	7
2.3 Reaksi Fase II.....	10
2.4 Kategori Variasi Genetik.....	12
2.5 Hubungan Antara Genotip, Perubahan Nukleotida, Alel, dan Fenotip Gen <i>NAT2</i> .....	15
3.1 Pasangan Primer Untuk Identifikasi Polimorfisme Gen <i>NAT2*6A</i> .....	22
3.2 Kondisi PCR.....	22
3.3 Enzim Restriksi Endonuklease yang Digunakan Untuk Mendeteksi Variasi SNP Pada Gen <i>NAT2*6A</i> .....	23
3.4 <i>Dummy Table</i> Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	26
3.5 <i>Dummy Table</i> Distribusi Genotip Gen <i>NAT2*6A</i> .....	26
3.6 <i>Dummy Table</i> Distribusi Alel Gen <i>NAT2*6A</i> .....	26
4.1 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	27
4.2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Genotip.....	31
4.3 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Alel.....	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Reaksi Fase I, II dan Eliminasi Obat dan Senyawa Xenobiotika.....	9
2.2 Letak Gen <i>NAT2</i> Pada Kromosom 8p22.....	13
2.3 Struktur Gen <i>NAT2</i> Terdiri dari 2 Ekson dan 1 Intron.....	14
3.1 Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen <i>NAT2*6A</i> .....	23
4.1 Kondisi suhu PCR optimal untuk amplifikasi gen <i>NAT2*6A</i> dengan suhu <i>annealing</i> optimal 55,5°C.....	28
4.2 Visualisasi Hasil PCR Gen <i>NAT2*6A</i> dengan Marker DNA <i>Ladder</i> 100 bp .....	28
4.3 Visualisasi Gen <i>NAT2*6A</i> setelah Didigesti Menggunakan Enzim <i>TaqI</i> dengan Marker DNA <i>Ladder</i> 100 bp.....	29
4.4 Visualisasi Gen <i>NAT2*6A</i> setelah Didigesti Menggunakan Enzim <i>FokI</i> dengan Marker DNA <i>Ladder</i> 100 bp.....	30

## DAFTAR SINGKATAN

BP	: <i>Base pair</i>
CNP	: <i>Copy Number Polymorphisms</i>
CNV	: <i>Copy Number Variations</i>
CYP	: <i>Cytochrome P</i>
ddH <sub>2</sub> O	: <i>Double-distilled water</i>
dNTPs	: <i>Deoxynucleotide</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GST	: <i>Glutathione S-Transferase</i>
INH	: <i>Isoniazid</i>
IA	: <i>Intermediet Acetylator</i>
SA	: <i>Slow Acetylator</i>
RA	: <i>Rapid Acetylator</i>
NAT	: <i>N-Asetiltransferase</i>
NAT1	: <i>N-asetiltransferase 1</i>
NAT2	: <i>N-asetiltransferase 2</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
PBS	: <i>Phospate Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SSR	: <i>Simple Sequence Repeat</i>
ST	: <i>Sulfat Transferase</i>
TBE	: <i>Tris-Boric acid-EDTA</i>
UGT	: <i>Glukuronosyltransferase</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian.....	40
2. Alat-Alat yang Digunakan dan Prosedur Penelitian.....	42
3. Visualisasi Hasil PCR.....	43
4. Visualisasi Hasil RFLP dengan Enzim <i>TaqI</i> .....	43
5. Visualisasi Hasil RFLP dengan Enzim <i>FokI</i> .....	45
6. Sertifikat Persetujuan Etik.....	46
7. Surat Izin Penelitian.....	47
8. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	48
9. Lembar Konsultasi Skripsi.....	49

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Respon manusia terhadap obat akan bervariasi dari satu individu ke individu lain. Keberagaman respon ini dipengaruhi oleh banyak faktor, baik dari faktor obat maupun dari faktor individu. Salah satu faktor individu yang mempengaruhi variasi respon terhadap obat adalah faktor genetik. Pada beberapa individu, obat tertentu dapat memberikan efek yang kuat sehingga timbul efek samping ataupun efek toksik. Sebaliknya, pada individu lain, obat tersebut akan memberikan efek ringan sehingga terapi obat gagal (Rahardjo, 2008).

Semua obat dan xenobiotik lainnya yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme melalui reaksi biotransformasi. Sebagian besar biotransformasi obat terjadi pada suatu tahap antara penyerapan obat ke dalam sirkulasi umum dan eliminasinya di ginjal. Secara umum, reaksi-reaksi ini dapat digolongkan menjadi dua kelompok utama, yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II (Katzung, 2013). Reaksi fase I diperankan oleh suatu *super family enzyme* yaitu P-450 (CYP) yang mengubah prodrug menjadi metabolit aktif yang larut dalam lemak dan umumnya bersifat toksik. Pada reaksi fase II (reaksi detoksifikasi), metabolit aktif dari fase I akan diubah menjadi metabolit yang lebih polar atau larut dalam air sehingga mudah direaksikan. Reaksi detoksifikasi ini terjadi melalui reaksi glukoronidasi, sulfasi, asetilasi, metilasi, dan konjugasi glutathion. Reaksi-reaksi tersebut dibantu oleh peranan enzim uridin glukoronat transferase (UGT), sulfat transferase (ST), N-asetiltransferase (NAT), metiltransferase dan glutathion S-transferase (GST) (Omiecinski *et al.*, 2010).

N-asetiltransferase (NAT) adalah enzim metabolisme fase II yang mengatalisis N- atau O-asetilasi dari obat dan xenobiotika yang mengandung amina aromatik, amina heterosiklik, atau gugus hidrazin (misalnya, isoniazid dan sulfametoxazol). NAT juga berperan dalam katalisis transformasi amine heterosiklik dan aromatik yang berasal dari lingkungan (Fuselli *et al.*, 2007). Enzim N-Asetiltransferase (NAT) disandi oleh gen N-asetiltransferase 1 (NAT1) dan 2 (NAT2) (Katzung, 2013). Polimorfisme gen NAT2 menyebabkan N-asetiltransferase tidak dapat diinduksi sehingga terdapat perbedaan dalam aktivitas enzim individu (Rahardjo, 2008). Berdasarkan genotip NAT, fenotip individu (aktivitas asetilasi) dibagi menjadi asetilator lambat (*slow-acetylator/SA*), intermediet (*intermediate-acetylator/IA*), dan cepat (*rapid-acetylator/RA*) (Umamaheswaran *et al.*, 2014).

Polimorfisme gen N-asetiltransferase 2 (NAT2) terbukti memiliki asosiasi dengan toksisitas obat dan/atau karsinogenesis pada beberapa jaringan. Polimorfisme pada asetilasi ini dapat mempengaruhi dosis pemberian obat, dan resiko yang dapat ditimbulkan akibat konsumsi obat (Rahardjo, 2008). Penelitian yang dilakukan Adole *et al.* (2014) menyimpulkan bahwa alel homozigous mutan pada gene NAT2 kemungkinan berperan sebagai faktor predisposisi intoksikasi fenitoin pada pasien tuberculoma yang mengalami kejang. Penelitian Dubinskaya *et al.* (2014) menyatakan polimorfisme gen NAT2 telah terbukti berasosiasi dengan keefektifan pengobatan wanita infertil dengan peritoneal endometriosis. Polimorfisme gen NAT2 dapat digunakan sebagai kriteria tambahan dalam memprediksi keefektifan pengobatan wanita infertil dengan peritoneal endometriosis. Pasien diabetes mellitus dengan fenotip asetilator lambat yang terinfeksi *M. tuberculosis* memiliki risiko menderita *drug induced hepatitis* sebagai efek dari metabolisme INH yang lebih lambat (Serap *et al.*, 2007). Individu dengan fenotip asetilator lambat telah dilaporkan memiliki risiko tinggi terjadi hepatotoksitas dan *drug induced hepatitis* akibat metabolisme obat yang lebih lambat (Shimizu *et al.*, 2007).

Distribusi global NAT2 telah menunjukkan bahwa 15–40% penduduk dunia diketahui memiliki haplotip *NAT2\*6A* (282C>T, 590G>A), *NAT2\*6B* (590G>A), *NAT2\*6C* (282C>T, 590G>A, 803A>G), yang adalah fenotip asetilator lambat (Sabbagh *et al.*, 2008). Pada regio Asia Tenggara, dapat ditemukan bahwa mayoritas dari bangsa Thailand adalah asetilator cepat (Kukongviriyapan *et al.*, 2002).

Indonesia merupakan negara yang terdiri dari suku yang beragam. Jumlah suku bangsa yang ada di Indonesia secara keseluruhan mencapai lebih dari 1.300 suku bangsa. Selain jenisnya yang beragam, jumlah atau ukuran populasi dari setiap jenis suku bangsa juga sangat bervariasi. Berdasarkan data hasil Sensus Penduduk 2010, suku Jawa yang berasal dari Pulau Jawa merupakan kelompok suku bangsa yang terbanyak dengan populasi sekitar 40,2 persen dari populasi penduduk Indonesia, suku Sunda dengan jumlah sebanyak 15,5 persen, suku Batak sebanyak 3,6 persen, suku asal Sulawesi lainnya sebanyak 3,2 persen, dan Melayu sebanyak 2,27 persen. Suku Melayu di Indonesia tersebar di berbagai wilayah terutama Riau, Kalimantan, dan Sumatera. Penelitian mengenai polimorfisme gen NAT2 telah dilakukan pada populasi Jawa dan Sunda. Dari penelitian tersebut, diketahui sebanyak 35% merupakan fenotip asetilator lambat (Yuliwulandari *et al.*, 2008).

Berdasarkan pertimbangan beragamnya suku bangsa di Indonesia dan pengaruh besar NAT2 fenotip asetilator lambat terhadap keefektifan pengobatan serta korelasinya dengan risiko intoksikasi dan perkembangan beberapa penyakit, maka identifikasi polimorfisme gen NAT2 fenotip asetilator lambat sangat penting dilakukan. Dengan demikian, dapat diketahui resiko genetik pada populasi kelompok suku bangsa serta dapat digunakan sebagai penunjang pengobatan yang sesuai dengan ragam genetik populasi. Oleh karena itu, penelitian mengenai asetilator lambat, gen *NAT2\*6A*, dilakukan pada suku Melayu yang berdomisili di Provinsi Sumatera Selatan.



## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah sebagai berikut:

Berapa proporsi polimorfisme gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini dapat dibagi menjadi dua, yaitu:

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui proporsi polimorfisme gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi proporsi alel polimorfisme gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.
- b. Mengetahui proporsi genotip polimorfisme gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini dapat dibagi menjadi dua, yaitu:

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberi informasi teoritis mengenai proporsi genotip dan alel gen *NAT2\*6A* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

### 1.4.2 Manfaat Terapan

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi mengenai proporsi polimorfisme gen *NAT2\*6A* suku Melayu di Indonesia.
- b. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai data penunjang untuk melakukan penelitian lain yang serupa pada suku bangsa lain di Indonesia dan sebagai data awal untuk penelitian lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adole, Prashant S., P.S. Kharbanda, S. Sharma. 2016. N-acetyltransferase 2 (NAT2) Gene Polymorphism as a Predisposing Factor for Phenytoin Intoxication in Tuberculous Meningitis or Tuberculoma Patients Having Seizures - A Pilot Study. *Indian J Med Res*: 581-590. doi:10.4103/0971-5916.187106.
- Bisso-Machado, R., V. Ramallo, V.R Paixão-Côrtes, V. Acuña-Alonzo, D.A .Demarchi, J.R.S. Sandoval, A.A.S. Granara, F.M. Salzano, T. Hünemeier, M.C Bortolini. 2015. NAT2 Gene Diversity and Its Evolutionary Trajectory in the Americas. *The Pharmacogenomics Journal*: 1-7. doi:10.1038/tpj.2015.72.
- Blum, M., D.M. Grant, W. McBride, M. Heim, U.A. Meyer. 1990. Human Arylamine N-Acetyltransferase Genes: Isolation, Chromosomal Localization, and Functional Expression. *DNA and cell biology* (9): 193-203. doi: 10.1089/dna.1990.9.193.
- Cai, Yu., J. Yi, C. Zhou, X. Shen. 2012. Pharmacogenetic Study of Drug-Metabolising Enzyme Polymorphisms on the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis. doi:10.1371/journal.pone.0047769
- Cascorbi, I., N. Drakoulis, J. Brockmoller, A. Maurer, K. Sperling, I. Roots. 1995. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) Mutations and Their Allelic Linkage in Unrelated Caucasian Individuals: Correlation with Phenotypic Activity. *The American Journal of Human Genetics* 57: 581-592.
- Dubinskaya, Ekaterina D., A.S. Gasparov, T.A. Fedorova, N.V. Lapteva. 2014. N-acetyltransferase 2 (NAT2) Gene Polymorphisms and the Effectiveness of Infertility Treatment in Patients with Peritoneal Endometriosis. *International Journal of BioMedicine* 4(1): 26-31.
- Fuselli, S., R.H. Gilman, S.J. Chanock, S.L. Bonatto, G.De. Stefano, C.A. Evan, D. Labuda, D. Luiselli, F.M. Salzano, G. Soto, G. Vallejo, A. Sajantila, D. Pettener, E. Tarazona-Santos. 2007. Analysis of Nucleotide Diversity of NAT2 Coding Region Reveals Homogeneity Across Native American Populations and High Intra-Population Diversity. *Pharmacogenomics J* 7(2): 144–152. doi:10.1038/sj.tpj.6500407.
- Fernandes, Marianne Rodrigues., D.C.D. Cavarvalho, A.K.C.R.D. Santos, S.M.B.D. Santos, P.M.D. Assumpcao, R.M.R. Burbano, N.P.C.D. Santos. 2013. Association of Slow Acetylation Profile of NAT2 with Breast and Gastric Cancer Risk in Brazil. *Anticancer Research* 33: 3683-3690.

- Groslier, Bernard Phillipe. 2007. *Indocina: Persilangan Kebudayaan*. KPG (Kepustakaan Populer Gramedia). Jakarta.
- Gunawan, Sulistia Gan. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Ed 5. Badan Penerbit FK UI. Jakarta. Indonesia.
- Harris, Harry. 1994. *Dasar-Dasar Biokemis Manusia*. Ed 3. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta, Indonesia.
- Hartwel, Leland H. 2011. *Genetics: From Gene to Genome*. Ed 4. McGraw-Hill. New York, Amerika.
- Katzung, Betram G., M. Susan B., T. Anthony J. 2013. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12 Volume 1*. EGC, Jakarta, Indonesia, hal: 57-58.
- Khan, Naazneen., V. Panee, A. Das. 2013. NAT2 Sequence Polymorphisms and Acetylation Profiles in Indians. *Pharmacogenomics*: 289-300. doi: 10.2217/pgs.13.2.
- Kukongviriyapan, Veerapol., A. Prawan, W. Tassaneyakul, J. Aiemsard, B. Warasiha. 2003. Arylamine N-acetyltransferase-2 Genotypes in the Thai Population. *Blackwell Publishing Ltd Br J Clin Pharmacol* 55: 278–281.
- Lee, Mi-Sun., L. Su, D.C. Christiani. 2010. Synergistic Effects of NAT2 Slow and GSTM1 Null Genotypes on Carcinogen DNA Damage in the Lung. *American Association for Cancer Research* 19(6): 1492-1497. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1195.
- Lilla, Carmen., E. Verla-Tebit, A. Risch, B. Jager, M. Hoffmeister, H. Brenner, J. Chang-Claude. 2006. Effect of NAT1 and NAT2 Genetic Polymorphisms on Colorectal Cancer Risk Associated with Exposure to Tobacco Smoke and Meat Consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(1): 99-106.
- Ma, Chong., L. Gu, M. Yang, Z. Zhang, S. Zeng, R. Song, C. Xu, Y. Sun. 2016. rs1495741 as a Tag Single Nucleotide Polymorphism of N-acetyltransferase 2 Acetylator Phenotype Associates Bladder Cancer Risk and Interacts with Smoking A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 95(31). doi: 10.1097/MD.0000000000004417.
- Mahasneh, Amjad., A. Jubaili, A. El-Bateiha, M-Al-Ghazo, I. Matalka, M. Malkawi. 2012. Polymorphisms of Arylamine N-Acetyltransferase2 and Risk of Lung and Colorectal Cancer.
- Neelam, Chauhan., H. Padh. 2014. Variants of NAT2 Polymorphiss: Intra and Inter-ethnic Differences. *African Journal of Biotechnology* 13(51): 4639-4646. doi: 10.5897/AJB2013.13226.

- Ng, Ching-Soon., A. Hasnat, A.A. Maruf, M.U. Ahmed, M. Pirmohamed, C.P. Day, G.P. Aithal, A.K. Daly. 2014. N-acetyltransferase 2 (NAT2) Genotype as a Risk Factor for Development of Drug-Induced Liver Injury Relating to Antituberculosis Drug Treatment in a Mixed-Ethnicity Patient Group. *European Journal of Clinical Pharmacology*. doi: 10.1007/s00228-014-1703-0
- Nesa, A., M.T. Rahman, Y. Kabir, F.A. Rupam. 2014. Genetic Polymorphism of NAT2 Gene and its Association with Prostate Cancer. *AKMMC J* 5(2): 39-42.
- Omicinski, Curtis J., J.P.V. Heuvel, G.H. Perdew, J.M. Peters. 2010. Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities. *Toxicological Sciences*: S49–S75. doi:10.1093/toxsci/kfq338
- Pesch, Beate., T. Bruening, P. Vineis. 2013. NAT2 and Bladder Cancer-Response. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. doi: 10.1158/1055-9965.
- Pietro, Giuliano Di., S.R. Gadelha, S.M.B. Sousa, P.R.S. de Melo, F.R. Santos. 2012. N-acetyltransferase 2: Slow, Intermediate or Fast? A Booming Question of the Molecular Epidemiology in Cancer Research. *Open Journal of Genetics* 2: 221-235. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028.
- Pramono, Alvinsyah Adhityo., S. Penggoam, E. Sahiratmadja, N.V. Utami, T.H. Achmad, R. Panigoro. 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.
- Ruiz, Jhon D., M. Carmen, A. Kristin, G. Myron, L. Nicholas, G.M Elena, A. Jose. 2012. The Differential Effect of NAT2 Variant Alleles Permits Refinement in Phenotype Inference and Identifies a Very Slow Acetylation Genotype. doi: 10.1371/journal.pone.0044629.
- Sabbagh, Audrey., P. Darlu, B. Crouau-Roy, E.S. Poloni. 2008. Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey. doi:10.1371/journal.pone.0018507
- Santos, Elaine Cristina Lima Dos., Amanda Chaves Pinto, Evandro Mendes Klumb. Jacyara Maria Brito Macedo. 2015. Polymorphisms in NAT2 (N-Acetyltransferase 2) Gene in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.015>
- Serap, Yalin., R. Hatungil, L. Tamer, N.A. Ates, N. Dogruer, H. Yildirim, S. Karakas, U. Atik. 2007. N-acetyltransferase 2 Polymorphism in Patients

- with Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Funct* 25(4): 407–11. doi: 10.1027/cbf.1314.
- Shimizu, Yasuo., K. Dobashi, M. Mori. 2007. Relationship between N-acetyltransferase-2 Gene Polymorphism and Isoniazid-Induced Hepatotoxicity. Dalam: Sahu, Saura C (Editor). *Hepatotoxicity: From Genomics to in vitro and in vivo Models* (Hal. 531-536). John Wiley & Sons Ltd, England.
- Sim, E., A Abuhammad, A Ryan. 2014. Arylamine N-acetyltransferases: from Drug Metabolism and Pharmacogenetics to Drug Discovery. *British Journal of Pharmacology* 171: 2705–2725. doi: 10.1111/bph.12598.
- Simanjuntak, Bungaran Antonius. 2010. *Melayu Pesisir dan Batak Pegunungan (Orientasi Nilai Budaya)*. Yayasan Obor Indonesia anggota IKAPI DKI Jakarta. Jakarta.
- Srivastava, Daya SL., R.D. Mittal. 2005. Genetic Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 Gene, and Susceptibility to Prostate Cancer: a Pilot Study in North Indian Population. *BMC Urology* 12(5). doi:10.1186/1471-2490-5-12.
- Rahardjo, Rio. 2008. *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Ed 2. EGC. Jakarta. Hal: 306. Online. <https://books.google.co.id/books?id>.
- Subdirektorat Publikasi dan Kompilasi Statistik. 2011. *Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-hari Penduduk Indonesia: Hasil Sensus Penduduk 2010*. Badan Pusat Statistik. Jakarta, Indonesia.
- Umamaheswaran, Gurusamy., D.K. Kumar, C. Adithan. 2014. Distribution of Genetic Polymorphisms of Genes Encoding Drug Metabolizing Enzymes & Drug Transporters - A Riview with Indian Perspective. *Indian J Med*: 27-65.
- Teixeira, Raquel Lima de Figueiredo., R.G. Morato, P.H. Cabello, L.M.K. Muniz, A.S.R. Moreira, A.L. Kritski, F.C.Q Mello, P.N. Suffys, A.B. de Miranda, A.R Santos. 2011. Genetic Polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST Enzymes and the Occurrence of Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis in Brazilian TB Patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 106(6): 716-724.
- Yuliwulandari, Rika., Q. Sachrowardi, N. Nishida, M. Takasu, L. Batubara, T.P. Susmiarsih, J.T. Rochani, R. Wikaningrum, R. Miyashita, T. Miyagawa, A.S.M. Sofro, K. Tokunaga. 2008. Polymorphisms of Promoter and Coding Regions of The Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) Gene in The Indonesian Population: Proposal for A New Nomenclature. *Japan Society of Human Genetics* 53: 201–209. doi 10.1007/s10038-007-0237-z.

Zabost, Anna., S. Brzezińska, M. Kozińska, M. BBachnio, J. Jagodziński, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kope. 2013. Correlation of N-Acetyltransferase 2 Genotype with Isoniazid Acetylation in Polish Tuberculosis Patients. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2013/853602.