

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *CYP2A6*
ALEL VARIAN *CYP2A6*2* DAN *CYP2A6*3*
PADA EMPAT ETNIS MAYOR
PENDUDUK KOTA
PALEMBANG**

SKRIPSI

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh :

**ENGGAR SARI KESUMA WARDHANI
04091001013**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2013

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *CYP2A6*
ALEL VARIAN *CYP2A6*2* DAN *CYP2A6*3*
PADA EMPAT ETNIS MAYOR
PENDUDUK KOTA
PALEMBANG**

Oleh:
ENGGAR SARI KESUMA WARDHANI
04091001013

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui oleh pembimbing

Palembang, Januari 2013

Pembimbing I

Pembimbing II

Dra. Lusia Hayati, M.Sc
NIP. 1957 0630 198503 2001

Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 1966 0929 199601 1001

PERNYATAAN

Dengan ini saya 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 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.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2013

Yang membuat pernyataan

Enggar Sari Kesuma Wardhani

04091001013

*Coret yang tidak perlu

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan:

untuk Ayah dan Ibunda, atas segala peluh dan doa

untuk nenek yang kini terbaring dalam pusaranya yang wangi
nenek tercantik di dunia
Almh. Syamsiar

untuk Papa (Kakek) *M. Yasin Thoyib*, dan Mama (Nenek) *Masnun*

untuk *petrichor*
atas aroma wangi tanah yang basah karena hujannya
atas malaikat Mikail yang membagikan rahmat di kala kekeringan.

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *CYP2A6* ALEL VARIAN *CYP2A6*2* DAN *CYP2A6*3* PADA EMPAT ETNIS MAYOR PENDUDUK KOTA PALEMBANG

Enggar Sari Kesuma Wardhani, 57 halaman, 2013
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Variasi respon obat dapat mengakibatkan kegagalan terapi dan/atau efek samping pada individu dan subpopulasi. Faktor genetik mempunyai pengaruh paling besar sebagai penyebab variasi ini. Enzim sitokrom P450 2A6 (*CYP2A6*) merupakan enzim yang terlibat dalam reaksi fase satu metabolisme xenobiotik pada sel hati. *CYP2A6* berperan dalam metabolisme koumarin, nikotin tembakau, dan nitrosamin. Penelitian *in vitro* pada mikrosom hati manusia dan penentuan fenotip secara *in vivo* memperlihatkan adanya variasi aktivitas *CYP2A6* yang bersifat individual. Penelitian fenotip memperlihatkan populasi manusia terbagi menjadi kelompok *extensive metabolizer* (EM) dan *poor metabolizer* (PM) yang dihubungkan adanya polimorfisme pada gen *CYP2A6*. Alel *wild type* akan memberikan fenotip EM, sedangkan alel varian *CYP2A6*2* dan *CYP2A6*3* memberikan gambaran PM. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran genotip dan alel gen *CYP2A6* alel varian *CYP2A6*2* dan *CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk Kota Palembang, yaitu: etnis Melayu, Tionghoa, Arab, dan India

Metode: Penelitian ini berjenis deskriptif observasional kepada 69 partisipan penelitian yang terdiri dari 4 etnis mayor penduduk Kota Palembang. Data yang diambil merupakan data primer dan dilakukan konfirmasi kemurnian etnis melalui pengisian kerangka *pedigree* tiga generasi berturut-turut. Identifikasi polimorfisme *CYP2A6* dilakukan dengan metode *single-step* PCR (*Polymerase Chain Reaction*) amplifikasi dan dilanjutkan dengan RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *XcmI* untuk deteksi alel varian *CYP2A6*2* dan enzim *DdeI* untuk deteksi alel varian *CYP2A6*3*.

Hasil: Distribusi genotip *CYP2A6*1*1* pada partisipan penelitian menghasilkan sebaran 69/69(100%) pada keempat etnis. Frekuensi genotip *CYP2A6*1*2*, **1*3*, **2*2*, **2*3*, **3*3* pada keempat etnis bernilai 0/69 (0%). Distribusi alel *CYP2A6*1* sebesar 69/69(100%), *CYP2A6*2* 0/69(0%), dan *CYP2A6*3* 0/69(0%).

Kesimpulan: Tidak ditemukan mutasi alel varian *CYP2A6*2* dan *CYP2A6*3* gen *CYP2A6* pada partisipan penelitian etnis Melayu, Tionghoa, Arab, dan India penduduk Kota Palembang.

Kata kunci: *CYP2A6*, Polimorfisme, Genotip, Alel, Melayu, Tionghoa, Arab, India

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF *CYP2A6* GENETIC POLYMORPHISMS VARIANT ALLELES *CYP2A6*2* AND *CYP2A6*3* IN FOUR MAJOR ETHNIC OF PALEMBANG POPULATION

Enggar Sari Kesuma Wardhani, 57 pages, 2013
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background: Variations in drug response may lead to treatment failure and/or adverse effects on individuals and subpopulations. Genetic factors have the greatest influence as the cause of this variation. The enzyme cytochrome P450 2A6 (*CYP2A6*) is an enzyme involved in xenobiotics metabolism phase in liver cells. *CYP2A6* plays a role in the metabolism of coumarin, nicotine, and nitrosamine. In vitro studies with human liver microsomes and determination of phenotype in vivo shows the variation of the individual's *CYP2A6* activity. Phenotype studies show the human population is divided into groups of extensive metabolizer (EM) and poor metabolizer (PM) associated polymorphisms in the *CYP2A6* gene. Wild-type allele will provide EM phenotype, whereas the variant allele *CYP2A6*2* and *CYP2A6*3* provides PM. This study aims to reveal the genotype and allele gene variant *CYP2A6*2* and *CYP2A6*3* of *CYP2A6* gene on four major ethnic of Palembang population, that is: ethnic Malay, Chinese, Arab, and Indian population in Palembang.

Method: This study is a descriptive observational approach to 69 participants that consist of 4 major ethnic populations in Palembang. The data were taken are the primary data and confirmation of ethnic was done by filling the pedigree form of three generations. Identification of *CYP2A6* polymorphisms was conducted by single-step PCR (Polymerase Chain Reaction) amplification and continued by RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) detection using *XcmI* enzyme for variant alleles *CYP2A6*2* and *DdeI* enzyme for the detection of variant alleles *CYP2A6*3*.

Result: The distribution of genotype *CYP2A6*1/*1* on participants were founded 69/69 (100%) in the four ethnic groups. The frequency of genotype *CYP2A6*1/*2*, **1/*3*, **2/*2*, **2/*3*, **3/*3* in all four ethnics are 0/69 (0%). Frequencies of *CYP2A6*1* allele founded 69/69 (100%), *CYP2A6*2* 0/69 (0%), and *CYP2A6*3* 0/69 (0%).

Conclusion: Allele variant *CYP2A6*2* and *CYP2A6*3* mutation was not found in the study participants' ethnic Malay, Chinese, Arab, and Indian of Palembang population.

Key words: *CYP2A6*, *Polymorphism*, *Genotype*, *Allele*, *Malay*, *Chinese*, *Arab*, *Indian*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim..

Saya melewati beberapa halaman kata pengantar dari para kolega, baik angkatan senior maupun teman satu angkatan, sebelum akhirnya memutuskan untuk berhenti pada halaman putih tulisan ini. Mengawali tulisan ini dengan *basmalah* berarti mengawali segalanya, dan tugas akhir ini adalah simbol dari segala perjuangan keras yang telah saya lewati selama mengenyam pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Maka, menuliskan barisan kalimat dalam lembar putih ini seperti meretas kembali *milestone* kehidupan yang diawali dengan menyandang gelar “maha”siswi hingga akhirnya berhasil menyelesaikan tugas akhir yang berjudul “**Identifikasi Polimorfisme Gen CYP2A6 Alel Varian CYP2A6*2 dan CYP2A6*3 pada Empat Etnis Mayor Penduduk Kota Palembang**”.

Karya ini tercipta karena dogma yang melekat begitu kuat pada diri saya sejak kecil bahwa: *everyone is unique* – setiap orang itu unik. Sebagai seorang yang akan menghabiskan sebagian besar usia sebagai pengabdian masyarakat, saya memimpikan memperlakukan semua orang sesuai dengan keunikan mereka, sesuai dengan kapasitas dan kebutuhan mereka, termasuk dalam memberikan mereka obat-obatan yang tepat. Seringkah kita melihat seseorang, dengan penyakit yang sama, diberikan obat yang sama, namun efeknya berbeda? Seringkah kita melihat orang mengeluh setelah mengonsumsi obat, karena merasakan sensasi yang tidak nyaman pada tubuhnya? Bukan malpraktik yang terjadi pada orang-orang tersebut, namun memang terdapat variasi dalam interaksi obat dengan tubuh seseorang. Kembali lagi pada dogma bahwa setiap orang itu unik, saya mencoba menelisik ke unit terkecil dalam kehidupan seseorang, mengapa mereka berbeda-beda. Lalu saya menemukan jawabannya. Kita memiliki komponen unik yang disebut *faktor genetik*, yang tidak bisa ditukar-tukar, diganti, atau ditiru sesukanya antarorang perorang. Skripsi ini bertujuan memberikan gambaran seberapa besar *keunikan* itu terjadi pada penduduk terdekat di kehidupan saya: penduduk Kota Palembang.

Ada yang mengatakan, kata pengantar merupakan satu-satunya lembar paling manusiawi dalam sebuah tulisan ilmiah. Oleh karena itu, dalam “lembar paling manusiawi” ini saya pun ingin mencurahkan beberapa untaian terima kasih atas terselesaikannya tugas akhir ini.

Pertama, kepada sang Khalik, Allah SWT, Dzat Yang Maha Memberi Kemampuan, Maha Memudahkan, Maha Memberi Kesempatan, puji dan syukur tiada terkira saya sampaikan. Tanpa napas yang diizinkan untuk dihela, persambungan sinaps antarneuron yang diizinkan untuk bertaut, atau hormon adrenalin yang dipersilahkan untuk terstimulasi oleh kuasa-Nya, saya tidak akan mampu menyelesaikan karya ini.

Selanjutnya saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. H. M. Zulkarnaen, M.Med.Sc, PKK beserta segenap dosen dan karyawan atas segala bimbingan dan *gemblengan* ilmu yang telah diberikan selama ini. Terkhusus kepada Dra. Lusya Hayati,

M.Sc selaku pembimbing I (pembimbing substansi) dan Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing II (pembimbing metodologi) yang telah membimbing, memberi masukan, kritik, dan perbaikan, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Terima kasih juga kepada Mbak Venny Patricia, S.Pd, M.Kes dan dr. Nova Magdalia yang turut membantu penyelesaian penelitian ini. Ucapan terima kasih tak lupa disampaikan kepada dr. Sutomo Tanzil, M.Sc selaku dosen penguji dalam skripsi ini atas masukan dan kritik dokter yang bersifat sangat konstruktif. Terima kasih atas kesabaran yang tiada terkira kepada Ibu dan Bapak yang selalu menyediakan waktu.

Ucapan terima kasih pun turut disampaikan kepada keluarga, rekan-rekan sahabat dan teman sejawat, hingga pada penulis literatur-literatur yang telah menjadi sumber referensi tugas akhir ini.

Saya menyadari skripsi ini masih banyak kekurangan dan kesalahan. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

Pada akhirnya, saya merasa karya ini tidaklah pantas mencantumkan hanya satu nama penulis. Ada begitu banyak pihak yang berkontribusi di dalamnya. Nama-nama tersebut akan diukir dalam hati saya. Akhir kata, semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca.

Palembang, Januari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR ISTILAH	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Variasi Respon Obat.....	7
2.2 Metabolisme Obat Tahap 1	9
2.2.1 Sitokrom P450.....	10
2.3 Gen <i>CYP2A6</i>	
2.3.1 Karakteristik Gen <i>CYP2A6</i>	13
2.3.2 Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i>	14
2.3.3 Alel Varian <i>CYP2A6</i> *2 dan <i>CYP2A6</i> *3.....	17
2.4 Kota Palembang	
2.4.1 Geografis	18
2.4.2 Kependudukan.....	18
2.4.2.1 Etnis Penduduk Kota Palembang	19
2.5 Kerangka Teori.....	21

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Jenis Penelitian.....	22
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.3	Populasi dan Sampel	
3.3.1	Populasi	22
3.3.2	Sampel dan Besar Sampel	22
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	24
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi.....	24
3.4	Variabel Penelitian	25
3.5	Definisi Operasional.....	25
3.6	Kerangka Operasional.....	28
3.7	Cara Pengumpulan Data	
3.7.1	Pengisian Kuesioner	28
3.7.2	Pengambilan Darah	28
3.7.3	Isolasi DNA	
3.7.3.1	Alat dan Bahan	29
3.7.3.2	Cara Kerja	29
3.7.4	Desain Primer yang Spesifik	30
3.7.5	<i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	30
3.7.6	Deteksi Produk PCR Dengan Elektroforesis <i>Gel Agarose</i>	32
3.7.7	Deteksi Polimorfisme Gen <i>CYP2A6</i> dengan Teknik RFLP	33
3.7.8	Rencana Pengolahan dan Penyajian Data.....	34
3.8	Personalia Penelitian	34

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1	Karakteristik Partisipan Penelitian.....	35
4.1.1	Distribusi Partisipan Penelitian Berdasarkan Usia	36
4.1.2	Distribusi Partisipan Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin.....	37
4.1.3	Distribusi Partisipan Penelitian Berdasarkan Kebiasaan Merokok	37
4.2	Visualisasi Elektroforesis Produk PCR Gen <i>CYP2A6</i>	38
4.3	Visualisasi Elektroforesis Produk RFLP Menggunakan Enzim <i>XcmI</i> dan <i>DdeI</i> pada Gen <i>CYP2A6</i>	
4.3.1	Visualisasi Elektroforesis Produk RFLP Menggunakan Enzim <i>XcmI</i> pada Gen <i>CYP2A6</i>	40
4.3.2	Visualisasi Elektroforesis Produk RFLP Menggunakan Enzim <i>DdeI</i> pada Gen <i>CYP2A6</i>	41
4.4	Distribusi Frekuensi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i> Alel Varian <i>CYP2A6</i> *2 dan <i>CYP2A6</i> *3 pada Penelitian	
4.4.1	Distribusi Frekuensi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i> Varian <i>CYP2A6</i> *2 dan <i>CYP2A6</i> *3	42

4.4.2	Distribusi Frekuensi Genotip dan Alel Gen <i>CYP2A6</i> Berdasarkan Kebiasaan Merokok	45
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	
5.1	Simpulan.....	49
5.2	Saran.....	50
	DAFTAR PUSTAKA	51
	LAMPIRAN	58
	BIODATA	75

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Variasi antarindividu dalam memetabolisme obat.....	7
2. Contoh respon obat tubuh dalam kaitannya dengan faktor genetik	8
3. Sifat sitokrom P450 manusia	12
4. Berbagai isoform P450 dan fungsinya	13
5. Karakteristik gen <i>CYP2A6</i>	13
6. Pengaruh <i>CYP2A6</i> terhadap berbagai senyawa	15
7. Beberapa alel varian dan tipe polimorfisme gen <i>CYP2A6</i>	16
8. Lokasi pemukiman tiga etnis penduduk kota Palembang	20
9. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme <i>CYP2A6</i> , panjang primer, dan banyak produk yang dihasilkan	32
10. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen <i>CYP2A6</i>	32
11. Distribusi partisipan penelitian peretnis berdasarkan usia.....	36
12. Distribusi partisipan penelitian peretnis berdasarkan jenis kelamin	37
13. Distribusi partisipan penelitian peretnis berdasarkan kebiasaan merokok	38
14. Distribusi frekuensi genotip gen <i>CYP2A6</i> alel varian <i>CYP2A6</i> *2 dan <i>CYP2A6</i> *3	42
15. Distribusi frekuensi alel gen <i>CYP2A6</i> varian <i>CYP2A6</i> *2 dan <i>CYP2A6</i> *3	43
16. Frekuensi distribusi alel gen <i>CYP2A6</i> pada berbagai populasi	44
17. Distribusi frekuensi genotip gen <i>CYP2A6</i> berdasarkan kebiasaan merokok	46
18. Distribusi frekuensi alel <i>CYP2A6</i> berdasarkan kebiasaan merokok	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Reaksi katalisis oleh sitokrom P450.....	10
2. Jenis dan proporsi <i>drug metabolizing enzyme</i> (DME) CYP.....	12
3. Proses <i>crossing over</i> gen <i>CYP2A6</i> dan <i>CYP2A7</i> sehingga membentuk alel varian <i>CYP2A6*3</i>	17
4. Kerangka Teori.....	21
5. Kerangka Operasional.....	28
6. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen <i>CYP2A6</i>	32
7. Strategi PCR-RFLP untuk genotip <i>CYP2A6</i>	33
8. Hasil PCR partisipan penelitian peretnis.....	40
9. Hasil elektroforesis gen <i>CYP2A6</i> setelah direstriksi menggunakan Enzim <i>XcmI</i>	40
10. Hasil elektroforesis gen <i>CYP2A6</i> setelah direstriksi menggunakan Enzim <i>DdeI</i>	42
11. Mekanisme metabolisme nikotin di hati.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data partisipan penelitian	58
2. Distribusi partisipasi penelitian berdasarkan domisili.....	62
3. Komparasi hasil visualisasi restriksi	63
4. Paket kuesioner.....	64
5. Hasil BLAST primer	69
6. Foto kegiatan	70
7. Surat izin penelitian.....	73
8. Surat keterangan selesai penelitian.....	74

DAFTAR SINGKATAN

BLAST	: <i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
dATP	: <i>Deoxyadenosine Triphosphate</i>
dCTP	: <i>Deoxycystidine Triphosphate</i>
dGTP	: <i>Deoxyguanine Triphosphate</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DME	: <i>Drug Metabolizing Enzyme</i>
dNTP	: <i>Deoxynucleotide Triphosphate</i>
dTTP	: <i>Deoxythymine Triphosphate</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
EM	: <i>Extensive Metabolizer</i>
NADP	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen</i>
NNAL	: <i>4-(Metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol</i>
NDEA	: <i>N-Nitrosodiethylamine</i>
NNK	: <i>4'-(Nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1-butanon</i>
NNN	: <i>N-Nitrosornikotin</i>
NSAID	: <i>Non Steroid Antiinflammatory Drug</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PM	: <i>Poor Metabolizer</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSRI	: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
TBE	: <i>Tris-Boric acid-EDTA</i>
UTR	: <i>Untranslated Regions</i>

DAFTAR ISTILAH

Alel	: satu dari dua atau lebih bentuk alternatif gen yang menempati lokasi sesuai pada kromosom homolog; yang menentukan sifat alternatif yang diturunkan
Biomarker	: indikator fisik, fungsional, atau biokimia dari proses fisiologis atau penyakit
<i>Crossing over</i>	: peristiwa bertukarnya bagian berkas kromatid dengan bagian berkas kromatid lain dari kromosom yang homolog
Detoksifikasi	: proses menghilangkan racun dari tubuh
Enzim restriksi	: endonuklease restriksi; enzim yang memotong molekul DNA pada rangka gula-posfat tanpa merusak basa
<i>Extensive metabolizer</i>	: kemampuan enzim memetabolisme xenobiotik dengan baik
Fenotip	: susunan genetik individu yang terekspresikan dan dapat diamati
Genotip	: susunan genetik individu yang tidak dapat diamati (prototip)
Farmakokinetik	: ilmu yang mempelajari bagaimana tubuh mengolah obat, kecepatan penyerapan obat (absorpsi), jumlah obat yang diserap tubuh (<i>bioavailability</i>), jumlah obat yang beredar dalam darah (distribusi), jumlah obat yang dimetabolisme tubuh, hingga akhirnya dieksresikan
Farmakodinamik	: ilmu yang mempelajari efek-efek biokimia dan fisiologi serta mekanisme kerja obat dalam tubuh, meliputi interaksi molekular antarobat dan unsur-unsur tubuh setelah melalui serentetan kejadian dan menghasilkan respons farmakologik
Imunoreaktivitas	: reaksi imun sebagai pertahanan tubuh; kemampuan antigen untuk berikatan dengan antibodi

In vitro	: dalam lingkup lingkungan buatan
Kodon	: deret nukleotida pada mRNA yang terdiri atas kombinasi tiga nukleotida berurutan yang menyandi suatu asam amino tertentu
<i>Mutant</i>	: mutan; fenotip dari bentuk atipikal yang menggambarkan sifat selain dari <i>wild type</i>
Mutasi	: peristiwa perubahan sifat gen atau kromosom sehingga menyebabkan perubahan sifat yang diturunkan, tetapi bukan sebagai akibat dari persilangan atau perkawinan
Polimorfisme	: perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein, melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein
<i>Poor metabolizer</i>	: kemampuan enzim metabolisme xenobiotik yang lemah
Primer	: sepasang DNA untai tunggal atau oligonukleotida pendek yang menginisiasi reaksi polimerisasi DNA
Promotor	: urutan DNA spesifik yang berperan dalam mengendalikan transkripsi gen struktural dan terletak disebelah hulu (<i>upstream</i>) dari bagian struktural suatu gen
Sosiodemografi	: komponen variabel penelitian yang meliputi keadaan sosial dan kependudukan di suatu wilayah. Variabel ini meliputi komponen pendidikan, pekerjaan, usia, jenis kelamin, agama, kelahiran, kematian, perkawinan, dan lain-lain
<i>Steady state</i>	: keadaan tunak; kondisi sewaktu sifat-sifat atau sistem tak berubah dengan berjalannya waktu
Subpopulasi	: sebagian atau satu fraksi dari suatu populasi yang dapat mempertahankan atau melangsungkan sifat genetiknya
<i>Universal coverage</i>	: Program Jaminan Kesehatan Masyarakat Umum (PJMU); upaya pemerintah nasional untuk menjamin pemeliharaan kesehatan bagi masyarakat umum dengan

	tujuan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat setinggi-tingginya
Varian	: variasi; ekspresi sifat suatu gen yang berbeda dengan umumnya
<i>Wild type</i>	: fenotip dari bentuk tipikal yang menggambarkan sifat umum
Xenobiotik	: senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh manusia, baik berupa obat, karsinogen kimia, zat aditif makanan, radikal bebas, polutan, dan lain-lain

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Variasi respon obat antarindividu merupakan masalah utama dalam praktik kedokteran dan perkembangan obat di dunia. Hal ini mengakibatkan kegagalan terapi dan/atau efek samping pada individu dan subpopulasi (Meyer, 2000). Penelitian meta-analisis pada 39 studi di rumah sakit Amerika Serikat tahun 1998 menyebutkan, 6-7% pasien rawat inap mengalami efek samping obat yang serius dan 0,32% berakibat fatal. Kejadian ini merupakan penyebab kematian 100.000 jiwa setiap tahunnya di Amerika (Lazarou, Pomeranz, dan Corey, 1998).

Di Indonesia, negara yang belum menerapkan sistem kesehatan *universal coverage*, perbedaan efektivitas obat antarindividu juga menjadi beban ekonomi tersendiri (Tabrany, 2007). Variasi efektivitas obat ini membuat satu pasien dapat berganti-ganti mengonsumsi obat yang sama, dengan dosis berbeda, dan mengeluarkan biaya yang tidak sedikit. Hal ini menghasilkan fenomena *Sadikin: sakit sedikit jadi miskin* yang menjadi wacana kesehatan serius di semua strata ekonomi Indonesia (Tabrany, 2007).

Variasi respon obat terjadi karena adanya perbedaan kemampuan dalam memetabolisme obat, sehingga mengakibatkan perbedaan besar kadar obat dalam plasma antarindividu pada kondisi *steady state* (Ingelman-Sundberg *et al*, 2007). Menurut Nebert (1997), faktor genetiklah yang mempunyai pengaruh paling besar sebagai penyebab variasi ini. Senada dengan hal tersebut, Maksom (2005) mengungkapkan, faktor genetik menyebabkan variasi metabolisme obat karena adanya proses mutasi dan seleksi informasi genetik yang disandi oleh DNA yang diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya.

Variasi genetik metabolisme xenobiotik, salah satunya obat, bisa disebabkan oleh satu gen (monogenik) maupun beberapa gen (multigen). Variasi antarindividu yang disebabkan oleh monogenik menghasilkan polimorfisme gen atau terbentuknya fenotip yang langka. Penelitian polimorfisme pada dekade

terdahulu memfokuskan pembahasan pada fenotip yang memengaruhi variasi interindividu dalam memetabolisme obat –*drug metabolizing enzyme* (DME)– bukan pada genotip. Padahal, pembahasan faktor genetik pada tingkat fenotip dapat dibiarkan oleh variabel perancu seperti usia, jenis kelamin, musim, gaya hidup, dan interaksi antarobat (Bourian, Gullsten, dan Legrum, 2000).

Dari sedemikian banyak gen yang bertanggung jawab memetabolisme xenobiotik tahap I, lebih dari limapuluh persennya merupakan peran dari sitokrom P450 (CYP) (Paschke *et al*, 2001). Salah satu sub famili enzim CYP adalah CYP2A6. Gen *CYP2A6* menyandi enzim CYP2A6 yang berperan dalam memetabolisme beberapa obat-obatan penting seperti reaksi 7-hidroksilasi antikoagulan coumarin, nikotin, obat antagonis reseptor *platelet-activating factor* SM012502, obat neuroprotektif *chlormethiazone*, obat-obatan narkose seperti *methoxyflurane* dan *halothane*, obat antikejang seperti asam valproat, dan disulfiram. Gen *CYP2A6* juga berperan dalam aktivasi zat-zat prekarsinogen seperti 1,3-butadien-2,6-diklorobenzonitril, nitrosamin NNK, NNAL, NDEA dan NNN (Oscarson, 2001, Crespi *et al*, 1990, Yamazaki *et al*, 1992). Enzim CYP2A6 juga berperan dalam aktivasi atau inaktivasi beberapa prokarsinogen dalam asap rokok, yang dapat menyebabkan seseorang menderita kanker paru. Adanya polimorfisme pada enzim CYP2A6 juga dikaitkan dengan kebiasaan merokok (Malaiyandi *et al*, 2006). Selain itu, penggunaan jamu yang tidak diproses secara baik di Indonesia dapat menyebabkan kontaminasi toksin aflatoksin B1 yang diperkirakan dapat memengaruhi perjalanan penyakit kanker hati di kemudian hari. Toksin aflatoksin B1 juga merupakan salah satu senyawa yang dimetabolisme enzim CYP2A6 (Rautio *et al*, 1998).

Penelitian Fernandez-Salguero *et al* (1995) menyatakan, bila enzim CYP2A6 dibuat sebaran frekuensi kecepatan metabolisme obat-obatan tadi dalam suatu populasi, maka akan diperoleh ciri khas yang mengejutkan. Hasil menyebutkan adanya distribusi dengan dua modus (bimodal). Modus yang satu menggambarkan sebaran *extensive metabolizer* (EM) yang menghasilkan enzim dengan aktivitas normal, sedangkan modus lainnya menggambarkan sebaran *poor metabolizer* (PM) yang mengalami defek aktivitas. Perbedaan sebaran ini

membuktikan bahwa terdapat polimorfisme genetik pada gen *CYP2A6* (Oscarson, 2001).

Adanya polimorfisme gen *CYP2A6* dibuktikan dengan adanya alel-alel varian selain alel normal (*wild type*) *CYP2A6*1*. Sampai saat ini telah diidentifikasi 41 alel varian yang dimulai dari *CYP2A6*2* sampai rs8192726 (PharmGKB, 2012). Alel varian *CYP2A6*2* dilaporkan menyandi protein dengan substitusi *Leu160His* sehingga menyebabkan enzim menjadi inaktif (Hadidi *et al*, 1997), sedangkan alel varian *CYP2A6*3* merupakan alel hibrid yang dihasilkan akibat konversi multipel dengan gen inaktif *CYP2A7* (Fernandez-Salguero *et al*, 1995).

Studi *in vitro* dengan menggunakan mikrosom hati dari populasi Jepang memperlihatkan aktivitas dan imunoreaktivitas yang sangat rendah pada enzim *CYP2A6* pada 8 dari 30 sampel yang diperiksa (Shimada, 1996) sehingga diduga adanya delesi sebagian atau seluruh gen *CYP2A6* ini memberikan kontribusi tingginya fenotip PM pada etnis Jepang. Studi pada populasi juga memperlihatkan adanya perbedaan aktivitas antaretnis. Pada etnis Kaukasia dijumpai hanya 1% fenotip PM sedangkan lebih dari 20% etnis Asia memiliki fenotip PM (Rautio *et al*, 1992, Shimada *et al*, 1996, Ingelman-Sundberg *et al*, 2007).

Sejauh ini data mengenai gambaran fenotip dan genotip gen-gen yang berperan dalam metabolisme obat di Indonesia masih terbatas dan tidak lengkap. Penentuan serentak fenotip enzim *CYP2C9* dan *CYP2C19* dilakukan oleh Setiabudi *et al* (1996) dengan jumlah sampel terbatas dan tidak memperhatikan asal etnis subjek penelitian. Penelitian lainnya oleh Irsan Saleh (2011) mengenai gambaran genotip gen *CYP2C19* pada berbagai suku di Indonesia memperlihatkan alel varian yang berhubungan dengan terbentuknya fenotip PM cukup tinggi, yaitu 32%. Data tentang fenotip dan genotip *CYP2A6* di Indonesia belum tersedia.

Palembang merupakan salah satu ibukota di Indonesia dengan tingkat kepadatan penduduk tinggi dan beretnis beragam. Populasi mayoritas dari etnis Melayu, Arab, Tionghoa, dan India menjadikan keanekaragaman genetik yang berbeda pula. Dengan diketahui adanya polimorfisme gen *CYP2A6* pada populasi

masyarakat Palembang, dapat digunakan sebagai acuan menentukan dosis obat yang diketahui merupakan substrat enzim ini yang didasari data bangsa Indonesia sendiri. Hal ini membuat efek samping, toksisitas, dan penyakit yang berhubungan dengan efek samping obat dapat dicegah. Selain itu, pencegahan aktivasi prekarsinogen paru akibat paparan asap rokok dan prekarsinogen hati akibat konsumsi jamu pun dapat dihindari.

1.2 Rumusan Masalah

Setelah mempertimbangkan latar belakang penelitian di atas, maka dirumuskan masalah yang akan diteliti adalah:

Bagaimana polimorfisme gen *CYP2A6* alel varian *CYP2A6*2* dan *CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen *CYP2A6* alel varian *CYP2A6*1*, *CYP2A6*2*, dan *CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang, yaitu Melayu, Tionghoa, Arab, dan India.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip *wild type* (*CYP2A6*1*) gen *CYP2A6* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
2. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip heterozigot *CYP2A6*1/CYP2A6*2* dan *CYP2A6*1/CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
3. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip homozigot mutan *CYP2A6*2/CYP2A6*2* dan *CYP2A6*3/CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.

4. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip heterozigot mutan *CYP2A6*2/CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
5. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *wild type (CYP2A6*1)* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
6. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *CYP2A6*2* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
7. Mengetahui pola distribusi frekuensi alel *CYP2A6*3* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.
8. Mengetahui pola distribusi frekuensi genotip dan alel *CYP2A6* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang masing-masing etnis berdasarkan sosiodemografi yaitu usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Memberi informasi teoritis mengenai distribusi frekuensi genotip dan alel gen *CYP2A6* pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.

1.4.2 Aspek Terapan

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal pola distribusi alel varian *CYP2A6*1*, *CYP2A6*2*, dan *CYP2A6*3* populasi mayor kota Palembang. Diharapkan data ini dapat menjadi dasar teori untuk melakukan penelitian serupa di kabupaten/kota lain di provinsi Sumatera Selatan. Hasil penelitian seluruh kabupaten dan kota di Sumatera Selatan ini dapat dihimpun dan dipublikasikan sebagai gambaran polimorfisme gen *CYP2A6* etnis mayor penduduk provinsi Sumatera Selatan.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan menentukan dosis obat yang diketahui merupakan substrat enzim *CYP2A6*, sehingga efek samping, toksisitas, dan penyakit yang berhubungan dengan efek samping obat dapat dicegah.

3. Digunakan sebagai informasi untuk meramalkan atau memprediksi seorang perokok berkemungkinan menderita kanker di kemudian hari. Pemberian inhibitor enzim CYP2A6 pada perokok dengan aktivitas enzim yang tinggi diduga dapat mengurangi kebiasaan merokok.
4. Digunakan sebagai bahan pertimbangan pemberian obat-obatan maupun jamu yang merupakan substrat enzim CYP2A6 pada etnis dengan tingkat polimorfisme tinggi. Pencegahan dapat dilakukan lebih awal sehingga biaya pengobatan dapat diefisienkan.
5. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan sarana diagnostik (*biomarker*) secara cepat dan tepat mengenai alel individu, sekaligus menjadi prediktor secara genetik risiko yang akan terjadi akibat adanya polimorfisme gen *CYP2A6*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou-Donia MB, Elmasry EM, Abu-Qare AW. 2002. *Metabolism and Toxicokinetics of Xenobiotics. In: Handbook of Toxicology 2nd edition.* Ed. Dreilanko MJ, Hollinger MA. Florida: CRC Press; p234-44
- Apinan, Roongnapa., Tassaneeyakul, Wichitra., Mahavorasirikul, W., Satarug, S., Kajanawart, S. *et al.* 2009. *The Influence of CYP2A6 Polymorphisms and Cadmium on Nicotine Metabolism in Thai Population.* *Env. Toxicology and Pharmacology* 28, p420-24
- Ariyoshi N, Miyamoto M, Umetsu Y, Kunitoh H, Dosakaakita H, *et al.* 2001. *Genetic Polymorphism of CYP2A6 Gene and Tobacco-induced Lung Cancer Risk in Male Smokers.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 890-4
- Benowitz NL, Jacob P dan Sachs DPL. 1995. *Deficient C-oxidation of Nicotine.* *Clin Pharmacol Ther.* 57:590-4
- Benowitz NL, Jacob P III. 1994. *Metabolism of Nicotine to Cotinine Studied by A Dual Stable Isotope Method.* *Clin Pharmacol Ther;* 56:483 – 93.
- Bourian M., Gullsten H., Legrum W. 2000. *Genetic Polymorphism of CYP2A6 in the German Population.* *Toxicology* 144; p129-137
- Camus, A.-M., Geneste, O., Honkakoski, P., Bereziat, J.-C., *et al.* 1993. *High Variability of Nitrosamine Metabolism Among Individuals: Role Of Cytochromes P450 2A6 And 2E1 In The Dealkylation Of N-Nitrosodimethylamine and N-Nitrosodietylamine in Mice and Humans.* *Mol. Carcinog.* 7, 268–275.
- Cashman, J.R., Park, S.B., Yang, Z.-C., Wrighton, S.A., Jacob, P., Benowitz, N.L., 1992. *Metabolism Of Nicotine By Human Liver Microsomes: Stereoselective Formation Of Transnicotine N-Oxide.* *Chem. Res. Toxicol.* 5, 639–646.
- Chen, S.C., Wang, X., Xu, G., Zhou, L., Vennerstrom, J.L., Gonzalez, F., Gelboin, H.V., Mirvish, S.S., 1999. *Depentylation Of [3H-Pentyl]Methyl-N-Amylnitrosamine By Rat Esophageal And Liver Microsomes And By Rat And Human Cytochrome P450 Isoforms.* *Cancer Res.* 59, 91–98.
- Crespi CL, Penman BW, Leakey JA, *et al.* 1990. *Human Cytochrome P450IIA3: Cdna Sequence, Role Of The Enzyme In The Metabolic Activation Of Promutagens, Comparison To Nitrosamine Activation By Human Cytochrome P450IIE1.* *Carcinogenesis;* 11: 1293–300.

- Daigo S., Takahashi Y., Fujieda M., Ariyoshi N., Yamazaki H., et al. 2002. *A Novel Mutant Allele of the CYP2A6 Gene (CYP2A6*11) Found in a Cancer Patient Who Showed Poor Metabolic Phenotype Toward Tegafur*. *Pharmacogenetics* 12, 299-306
- Ding, X., Spink, D.C., Bhama, J.K., Sheng, J.J., Vaz, A.D.N., Coon, M.J., 1996. *Metabolic Activation Of 2,6-Dichlorobenzonitrile, An Olfactory-Specific Oxidant, By Rat, Rabbit And Human Cytochromes P450*. *Mol. Pharmacol.* 49, 1113–1121.
- Ding S, Lake BG, Friedberg T dan Wolf CR. 1995. *Expression And Alternative Splicing Of The Cytochrome P450 CYP2A7*. *Biochem J*; 306: 161-66
- Duescher, R.J., Elfarra, A.A., 1994. *Human Liver Microsomes Are Efficient Catalysts Of 1,3-Butadiene Oxidation: Evidence For Major Roles By Cytochromes P450 2A6 And 2E1*. *Arch. Biochem. Biophys.* 311, 342–349.
- Evans W.E., Relling M.V. 1999. *Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics Into Rational Therapeutics*. *Science* 286: 487-491
- Ghodke Yogita et al. 2012. PharmGKB summary: zidovudine pathway. *Pharmacogenetics and genomics*. (available at www.pharmGKB.org)
- Gonzalez FJ dan Nebert DW. 1990. *Evolution Of The P450 Gene Superfamily: Animal-Plant “Warfare” Molecular Drive And Human Genetic Differences In Drug Oxidation*. *Trends Genet*; 6: 182-86
- Fernandez-Salguero P, Hoffman SMG, Cholerton S, et al. 1995. *A Genetic Polymorphism In Coumarin 7-Hydroxylation: Sequence Of Human CYP2A Genes And Identification Of Variant CYP2A6 Alleles*. *Am J Hum Genet.* 57: 651-660
- Hadi, Abdurrahman. 2013. *Identifikasi Polimorfisme Gen CYP2A6 pada Penderita Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang*. Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan
- Hadidi H, Irshaid Y, Vagbo CB, et al. 1998. *Variability Coumarin 7 And 3-Hydroxylation In A Jordanian Population In Suggestive If A Functional Polymorphism In Cytochrome P450 CYP2A6*. *Eur J Clin Pharmacol.* 54: 437-441
- Hadidi H, Zahlsen K, Idle JR, et al. 1997. *A Single Amino Acid Substitution (Leu160His) In Cytochrome P450 CYP2A6 Causes Switching From 7-Hydroxylation To 3-Hydroxylation Of Coumarin*. *Food Chem Toxicol.* 35: 903-907

- Heberl M, Anwald B, Klein K *et al.* 2005. *Three Haplotypes Associated With CYP2A6 Phenotypes In Caucasians.* Pharmacogenet Genomics; 15: 609-624
- Hesler J. A., Estabrook R., Murray M., Pikuleva I., Waterman M., Capdevila J. 1999. *Human Cytochrome P450.* Mol Aspect Med; 20: 100-137
- Ho MK, Mwenifumbo JC, Zhao B, *et al.* 2008. *A Novel CYP2A6 Allele, CYP2A6*23, Impairs Enzyme Function In Vitro And In Vivo And Decreases Smoking In A Population Of Black-African Descent.* Pharmacogenet Genomics; 18: 67-75
- Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. 2005. *Metabolism And Disposition Kinetics Of Nicotine.* Pharmacol Rev; 57:79 – 115.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Pickens RW, Krahn D, Malin S, Luknic A. 1984. *Effect Of Nicotine On The Tobacco Withdrawal Syndrome.* Psychopharmacology (Berl); 83:82 – 7.
- Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW. 2012. CYP2A6 allele nomenclature. In: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2a6.htm>.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, dan Rodriguez-Antona C. 2007. *Influence Of Cytochrome P450 Enzymes Polymorphisms On Drug Therapies: Pharmacogenetics, Pharmacoeigenetic And Clinical Aspects.* Pharmacol Ther; 116: 496-526
- Kamataki, Tetsuya., Fujieda, Masaki., Kiyotani, Kazuma., Iwano, Shunsuke., Kunitoh, Hideo. 2005. *Genetic Polymorphism of CYP2A6 as One of the Potential Determinants of Tobacco-related Cancer Risk.* Biochemical and Biophysical Research Communication 228; p306-10
- Kharasch, E.D., Hankins, D.C., Thummel, K.E., 1995. *Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity.* Anesthesiology 82, 689–699.
- Lazarou, Pomeraz, dan Corey. 1998. *Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies.* JAMA 279(15): 1200-5
- M. Whirl-Carrillo *et al.* 2012. *Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine.* Clinical Pharmacology & Therapeutics 92: 414-
- Malaiyandi Viba, Shari D. Goodz, Edward Seller, dan Tyndale. 2006. *CYP2A6 Genotyping, Phenotyping, And The Use Of Nicot417ine Metabolites As Biomarkers During Ad Libitum Smoking.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(10): 1812-18

- Maksum Radji. 2005. *Pendekatan Farmakogenomik dalam Penemuan Obat Baru*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. II; p1-11
- Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM. 1997. *A Major Role For CYP2A6 In Nicotine C-Oxidation By Human Liver Microsomes*. J Pharmacol Exp Ther; 282: 1608 – 14.
- Meyer UA. 2000. *Drugs In Special Patient Groups: Clinical Importance Of Genomics In Drug Effects*. In: Carruthers GS, Hoffmann BB, Melmon KL, Nierenberg DW, eds. New York: McGrawHill, p 1179–205.
- Miles, J.S., McLaren, A.W., Forrester, L.M., *et al.* 1990. *Identification Of The Human Liver Cytochrome P-450 Responsible For Coumarin 7-Hydroxylase Activity*. Biochem. J. 267, 365–371.
- Miyuki, *et al.* 2005. *CYP2A6 Is A Principal Enzyme Involved In Hydroxylation Of 1,7-Dimethylxanthine, A Main Caffeine Metabolite, In Humans In Drug Metabolism And Disposition: The Biological Fate Of Chemicals*. Pubmed (available at www.pubmed.com)
- Nakajima M. dan Yokoi T. 2005. *Novel Human CYP2A6 Alleles Confound Gene Deletion Analysis*. FEBS Lett; 569: 75-81
- Nakajima, M., Yamagashi, S., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Kuroiwa, Y., Yokoi, T. 2000. *Deficient Cotinine Formation From Nicotine Is Attributable To The Whole Deletion Of The CYP2A6 Gene In Humans*. Clin. Pharmacol. Ther. 67, p57-69
- Nakajima, M., Kwon, J-T, Tanaka, N., Zenta T., Yamamoto, Y., Yamamoto H., *et al.* 2001. *Relationship Between Interindividual Differences In Nicotine Metabolism And CYP2A6 Genetic Polymorphism In Humans*. Clin. Pharmacol. Ther. 68, 72-78
- Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, *et al.* 1996. *Characterization Of CYP2A6 Involved In 3-Hydroxylation Of Cotinine In Human Liver Microsomes*. J Pharmacol Exp Ther; 277:1010 – 5.
- Nakajima, M., Yamamoto, T., Nunoya, K.-I, *et al.* 1996. *Role Of Human Cytochrome P4502A6 In C-Oxidation Of Nicotine*. Drug Metab. Dispos. 24, 1212–1217.
- Natasa. Djordjevic *et al.* 2010. *In Vivo Evaluation Of CYP2A6 And Xanthine Oxidase Enzyme Activities In The Serbian Population*. European journal of clinical pharmacology. Pubmed (available at www.pubmed.com)
- Nebert, D.W. 1997. *Polymorphisms In Drug-Metabolizing Enzymes: What Is Their Clinical Relevance And Why Do They Exist?* Am. J. Hum. Genet. 60: 265-271

- Nunoya, K.-I., Yokoi, T., Kimura, K., *et al.* 1998. *A New Deleted Allele In The Human Cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) Gene Found In Individuals Showing Poor Metabolic Capacity To Coumarin And (–)-Cis-3,5-Dimethyl-2-(3-Pyridyl)Thiazolidin-4-One Hydrochloride (SM-12502).* Pharmacogenetics 8, 239–249.
- Oscarson M. 2001. *Genetic Polymorphism In The Cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) Gene: Implication For Interindividual Differences In Nicotine Metabolism (Mini Review).* Drug Metab Dispos. 29: 91-95
- Owens, K. dan King, M. C. 1999. *Genomic Views On Human History.* Science 286: 451–455.
- Paschke *et al.* 2001. *Comparison Of Cytochrome P450 2A6 Polymorphism Frequencies In Caucasians And African-American Using A New One-Step PCR-RFLP Genotyping Method.* Toxicology 168: 259-268
- Pelkonen, Olavi, Arja Rautio, Hannu Rautio, Markku Pasanen. 2000. *CYP2A6: A Human Coumarin 7-Hydroxylase.* Toxicology Elsevier 144; p139-147
- Pianezza, M. L., Sellers, E. M., Tyndale, R. F., 1998. *Nicotine Metabolism Defect Reduces Smoking.* Nature 393, p750
- Rao, Y., Hoffmann, E., Zia, M., Bodin L., Zeman, M., Sellers, E. M., Tyndale, R. F., 2000. *Duplications And Defects In The CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping And In Vivo Effect On Smoking.* Mol. Pharmacol. 58, p747-55
- Rautio A, Ktaul H, Kojo A, Salmela E, *et al.* 1992 *Interindividual Variability Of Coumarin 7-Hydroxylation In Healthy Individuals.* Pharmacogenetics. 2: 227-233
- Reigh, G., McMahon, H., Ishizaki, M., *et al.*, 1996. *Cytochrome P450 Species Involved In The Metabolism Of Quinoline.* Carcinogenesis 17, 1989–1996.
- Sadeque, A.J.M., Fisher, M.B., Korzekwa, K.R *et al* 1997. *Human CYP2C9 And CYP2A6 Mediate Formation Of The Hepatotoxin 4-Ene-Valproic Acid.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 698–703
- Saleh, Muhammad Irsan. 2009. *Hubungan Mutasi Gen Voltage Dependent Anion Channel Isoform 3 (VDAC3) dan Ekspresi Protein VDAC3 pada Sperma Pasien Infertil Astenozoospermia.* Disertasi Universitas Indonesia. Tidak dipublikasikan
- Saleh, Muhammad Irsan. 2010. *Penentuan Genotip Gen CYP2A6 sebagai Biomarker Keberhasilan Terapi Obat yang Dimetabolisme Melalui Enzim CYP2A6.* Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan
- Setiabudy R, Kusaka M, Chiba K, *et al.* 1995. *Metabolic disposition of proguanil in extensive and poor metabolizer of S-mephenytoin 4-hydroxylation*

- recruited from an Indonesian population. Br J Clin Pharmacol. 39: 297-303*
- Shimada T., Yamazaki H., Guengerich F. P. 1996. *Ethnic-related differences in coumarin 7-hydroxylation activities catalyzed by cytochrome P4502A6 in liver microsomes of Japanese and Caucasian population. Xenobiotica 26: 395-403*
- Spracklin, D.K., Thummel, K.E., Kharasch, E.D., 1996. *Human Reductive Halothane Metabolism In Vitro Is Catalyzed By Cytochrome P4502A6 And 3A4. Drug Metab. Dispos. 24, 976–983.*
- Thorn Caroline F, Aklillu Eleni, McDonagh Ellen M, Klein Teri E, Altman Russ B. 2012. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenetics and genomics. (available at www.pharmGKB.org)*
- Thorn Caroline F, Leckband Susan G, Kelsoe John, Steven Leeder J, Müller Daniel J, Klein Teri E, Altman Russ B. 2011. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenetics and genomics (available at www.pharmGKB.org)*
- Thornton-Manning, J., Appleton, M.L., Gonzalez, F.J., Yost, G.S., 1996. *Metabolism Of 3-Methylindole By Vaccinia-Expressed P450 Enzymes: Correlation Of 3-Methyleneindolenine Formation And Protein-Binding. J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 21–29.*
- Yamanaka, Hiroyuki, Nakajima, Miki, Nishimura, Kiyoko., Yoshida, Ryoko., *et al.* 2004. *Metabolic Profile On Nicotine In Subjects Whose CYP2A6 Gene Is Deleted. European Journal of Pharmaceutical Sciences 22; p419-425*
- Yamano, S., Tatsuno, J., Gonzalez, F.J., 1990. *The CYP2A3 Gene Product Catalyzes Coumarin 7-Hydroxylation In Human Liver Microsomes. Biochemistry 29, 1322–1329.*
- Yamazaki H, Inui Y, Yun CH, Guengerich FP, Shimada T. 1992. *Cytochrome P450 2E1 And 2A6 Enzymes As Major Catalysts For Metabolic Activation Of N-Nitrosodialkylamines And Tobacco-Related Nitrosamines In Human Liver Microsomes. Carcinogenesis; 13: 1789–94.*
- Yamazaki, H., Inui, Y., Yun, C.-H., Guengerich, F.P., Shimada, T., 1992. *Cytochrome P4502E1 And 2A6 Enzymes As Major Catalysts For Metabolic Activation Of N-Nitrosodialkylamines And Tobacco-Related Nitrosamines In Human Liver Microsomes. Carcinogenesis 13, 1789–1794.*
- Yamazaki, H., Inui, Y., Yun, C.-H., Guengerich, F.P., Shimada, T., 1992. *Cytochrome P4502E1 And 2A6 Enzymes As Major Catalysts For Metabolic Activation Of N-Nitrosodialkylamines And Tobacco-Related*

Nitrosamines In Human Liver Microsomes. Carcinogenesis 13, 1789–1794.

Yun, C.-H., Shimada, T., Guengerich, F.P., 1991. *Purification And Characterization Of Human Liver Microsomal Cytochrome P4502A6.* Mol. Pharmacol. 40, 679–685.