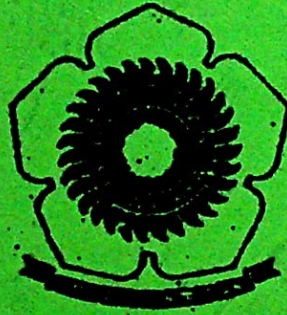


**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Ile105Val* GEN *Glutathione*
S-Transferase P1-1 (GSTP1) PADA EMPAT ETNIS MAYOR
PENDUDUK KOTA PALEMBANG**

Skripsi

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



**Oleh:
Agusdianto
04091001077**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2013

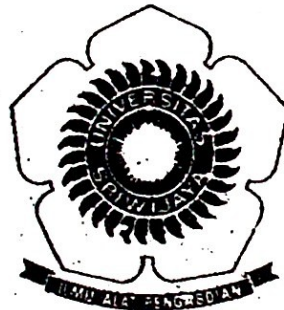
S
615.07
Agus
1
2013



**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Ile105Val* GEN *Glutathione*
S-Transferase Pi-1 (GSTP1) PADA EMPAT ETNIS MAYOR
PENDUDUK KOTA PALEMBANG**

Skripsi

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



**Oleh:
Agusdianto
04091001077**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2013

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Ile105Val* GEN *Glutathione S-Transferase Pi-1* (GSTP1) PADA EMPAT ETNIS MAYOR
PENDUDUK KOTA PALEMBANG**

Oleh:
Agusdianto
04091001077

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 18 Januari 2013

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 1966 0929 199601 1 001



Pembimbing II
Merangkap Penguji II

Dr. dr. H. Yuwono, M.Biomed
NIP. 1971 1010 199802 1 001



Penguji III

dr. Nvayu Fauziah Zen, M.Kes
NIP. 1951 0128 198303 2 001



Mengetahui,
Pembantu Dekan I

dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
NIP. 1952/0107 198303 1 001

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



Agusdianto

04091001077

*Coret yang tidak perlu

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Ile105Val* GEN *Glutathione S-Transferase Pi-1* (GSTP1) PADA EMPAT ETNIS MAYOR PENDUDUK KOTA PALEMBANG

(Agusdianto, 44 halaman, 2013)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Ketidakseragaman respon yang diperlihatkan penderita terhadap pemberian obat masih menjadi permasalahan dalam farmakoterapi. Salah satu faktor penyebab terjadinya fenomena tersebut adalah adanya perbedaan kemampuan antar individu dalam memetabolisme obat. Enzim *glutathione S-transferase* (GST) merupakan enzim yang ikut berperan dalam proses metabolisme fase II dengan salah satu komponen utamanya yaitu *glutathione S-transferase Pi-1* (GSTP1). Polimorfisme pada gen penyandi enzim GSTP1 ini dapat mempengaruhi kemampuan detoksifikasi enzim GST terhadap berbagai senyawa xenobiotik yang berpotensi sebagai karsinogenik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme *Ile105Val* gen GSTP1.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium yang juga merupakan penelitian deskriptif terhadap 69 subjek dari empat etnis mayor penduduk kota Palembang, yaitu etnis Melayu, Cina, Arab, dan India. Identifikasi polimorfisme *Ile105Val* gen GSTP1 dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan RFLP (*restriction fragmen length polymorphism*) menggunakan enzim *BsmAI*.

Hasil: Genotip AA ditemukan sebanyak 68,1%, genotip AG sebanyak 31,9%, dan tidak ditemukan genotipe GG. Genotip AA sebanyak 36,2% pada laki-laki dan 31,9% pada perempuan. Sedangkan genotip AG ditemukan sebanyak 20,3% pada laki-laki dan 11,6% pada perempuan. Genotip AA ditemukan sebanyak 14,5% pada etnis Melayu, 27,5% pada etnis Cina, 14,5% pada etnis Arab, dan 11,6% pada etnis India. Sedangkan genotip AG ditemukan sebanyak 11,6% pada etnis Melayu, 5,8% pada etnis Cina, 11,6% pada etnis Arab, dan 2,9% pada etnis India.

Kesimpulan: Gambaran genotip AA (*wild type*) lebih banyak ditemukan pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang (68,1%).

Kata kunci: *detoksifikasi xenobiotik, polimorfisme, gen GSTP1*

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE PI-1 (GSTP1) GENE *Ile105Val* POLYMORPHISM IN FOUR MAJOR ETHNICS OF PALEMBANG

(Agusdianto, 44 pages, 2013)
Medical Faculty of Sriwijaya University

Background: Patients demonstrated response variability on drug delivery is still a problem in pharmacotherapy. One important factor that led to the phenomenon of occurrence is the difference between the ability of individuals to metabolize the drug. The enzyme glutathione S-transferase (GST) is enzyme that play a role in the process of phase II metabolism with one of the main components is glutathione S-transferase Pi-1 (GSTP1). Polymorphism in the coding gene for the enzyme GSTP1 may affect the ability of GST enzyme to detoxify xenobiotics that have potency as carcinogenic. The purpose of the study is to indentify the *Ile105Val* polymorphism of GSTP1 gene.

Methods: This study is a laboratory research, is also an observasional descriptive study of 69 subjects from four major ethnics of Palembang population, are Melayu, China, Arab, and India ethnics. Identification of *Ile105Val* polymorphism GSTP1 gene was done by using PCR amplification and RFLP (restriction fragment length polymorphism) technique using enzyme *BsmAI*.

Results: The genotype AA was found as much as 68,1%, 31,9% genotype AG, and not met genotype GG. Genotype AA as many as 36,2% in men and 31,9% in women. While the genotype AG was found as much as 20,3% in men and 11,6% in women. Genotype AA was found as much as 14,5% in the ethnic of Melayu, 27,5% in the ethnic China, 14,5% in the ethnic Arab, and 11,6% in the ethnic India. While genotype AG was found as much as 11,6% in the ethnic of Melayu, 5,8% in the ethnic China, 11,6% in the ethnic Arab, and 2,9% in the ethnic India.

Conclusion: The overview of genotype AA (wild type) were more common in four of mayor ethnics of Palembang population (68,1%).

Key words: *xenobiotic detoxfication, polymorphism, GSTP1 gene*

KATA PENGANTAR

Sungguh segala puji hanya milik Allah, zat Yang Maha Mulia, yang dengan rahmat dan karunia-Nya penulis senantiasa dimudahkan dan dikuatkan dalam menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme *Ile105Val* Gen *Glutathione S-Transferase Pi-1* (GSTP1) pada Empat Etnis Penduduk Kota Palembang” ini dengan baik. Salawat teriring salam selalu penulis sampaikan kepada sang tauladan terbaik, baginda Nabi Muhammad SAW, yang semoga ketauladanan yang ada pada beliau dapat tercerminkan pada pribadi kita.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang setulus dan sebesar-besarnya kepada :

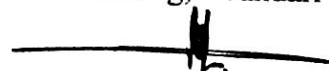
- Dr. dr. H. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing I yang telah memberikan kepercayaan untuk melakukan penelitian di bidang biomolekuler ini, serta atas bimbingan, masukan, dan kemudahan dalam menyelesaikan skripsi ini. Dr. dr. H. Yuwono, M.Biomed selaku pembimbing II yang selalu memberi nasehat agar terus belajar menjadi lebih baik. Serta teruntuk dr. Nyayu Fauziah Zen, M.Kes selaku penguji III yang telah memberikan masukan untuk perbaikan skripsi ini, serta ibu yang selalu terlihat ramah saat penulis meminta masukan.
- Keluarga tercinta, ayahanda Abdul Hadi dan Ibunda Ratnawati, yang tiada pernah terputus do'anya dalam setiap sholat wajib, dhuha, bahkan di tengah malam saat kebanyakan orang masih tertidur lelap. Kepada kedua kakek (Alm.) dan nenek yang selalu mengirimkan do'a agar penulis selalu mendapatkan kemudahan dan perlindungan selama menuntut ilmu. Kepada ayukku tersayang Agustiani dan adikku yang membanggakan Sebrianto, “Belajar yang rajin ox, yuk, dik”, teruslah berjuang demi masa depan yang lebih baik. Serta seluruh keluarga besar yang ada di kampung halaman yang senantiasa menyayangi dan mendo'akan.
- Keluarga kedua, yang telah meninggalkan sepenggal kisah dan pengalaman indah, yang telah membuka wawasanmu tentang dunia dan hidup yang lebih. KATOMZ (Keluarga Angkatan Tujuh Oh ManiZZZ), sahabat-sahabat hebat yang menjadi semangat dalam menggapai mimpi

dan cita. Terkhusus untuk sahabat terbaikku Ahmad Mukhtari, yang membuatku merasakan indahny makna persahabatan. Juga untuk anek Dam (Khoti Mulya Damyati) dan Rika Maulida, sahabat seperjuangan yang telah banyak mengisi kisah dalam perjalananku menuntut ilmu, "makaseh ox".

- Ulil Albab, kalian sahabat-sahabat yang tidak hanya hebat, namun mulia karena ilmu dan akhlak. Jazakallah khairan katsiron atas pelajaran hidup yang kalian pesankan lewat pribadi kalian dengan masing-masing karakter, yang menjadi semangat untuk terus meningkatkan kualitas diri. Adalah sebuah keberkahan bisa menjadi bagian dari kalian, dan sebuah karunia bisa mendapat sahabat sebelah kamar kosan.:)
- Teman-teman PDU angkatan '09, senang bisa menuntut ilmu bersama kalian, orang-orang cerdas dengan semangat dan ketekunan tinggi. Semoga kita semua menjadi dokter-dokter yang dido'akan oleh banyak orang karena ilmu, ketulusan, dan kemanfaatan kita bagi sesama. O ya, maaf ya atas amanah yang belum dijalankan dengan baik. Kalaupun ada sedikit yang ternyata berkenan, mohon do'akan agar menjadi amal yang senantiasa membawa kemudahan dalam setiap urusanku.
- Untuk tim penelitian biomolekuler, terima kasih untuk setiap bantuannya. Saya menyimpulkan satu hal tentang tim ini, "*The latest team, but the best*".
- Terima kasih juga kepada seluruh pihak, yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas setiap hal yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan, penulis mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, mohon saran dan masukan dari semua pihak demi kesempurnaan karya ini di masa yang akan datang. Semoga bermanfaat, sehingga dapat menjadi amal yang tak terputus.

Palembang, Januari 2013


Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I : PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Geografis dan Demografis Kota Palembang.....	5
2.8.1 Keadaan Geografis.....	5
2.8.2 Keadaan Demografis.....	5
2.2 Mutasi dan Polimorfisme	7
2.2.1 Definisi Mutasi	7
2.2.2 Macam-macam Mutasi	7
2.2.3 Definisi Polimorfisme.....	9
2.2.4 Polimorfisme dalam Farmakogenetik.....	9
2.3 Mekanisme Xenobiotik	10
2.3.1 Definisi Xenobiotik.....	10
2.3.2 Mekanisme Metabolisme Xenobiotik.....	10
2.3.3 Peranan Enzim GST dalam Detoksifikasi Obat.....	12

2.4 Polimorfisme Genetik Pada Glutathion S-Transferase	14
2.4.1 Polimorfisme Pada GST Sitosol	14
2.4.2 Pengaruh Polimorfisme Gen GST dalam Detoksifikasi Obat	16
2.5 Polimorfisme Gen GSTP1	16
2.6 Kerangka Teori.....	18
BAB III : METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian.....	19
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	19
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	19
3.3.1 Populasi.....	19
3.3.2 Sampel	19
3.3.3 Kriteria Inklusi.....	20
3.3.4 Kriteria Eksklusi	20
3.4 Variabel Penelitian	20
3.5 Definisi Operasional.....	20
3.5 Kerangka Operasional	22
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	22
3.7.1 Cara Pengambilan Darah	22
3.7.2 Isolasi DNA	22
3.7.3 Desain Primer yang Spesifik.....	23
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	24
3.7.5 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarose	25
3.7.6 Deteksi Polimorfisme Gen GSTP1 dengan Teknik RFLP.....	26
3.7.7 Rencana Pengolahan dan Penyajian Data.....	27
3.8 Personalia Penelitian	27
BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil dan Penelitian.....	28
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	28
4.1.1.1 Distribusi Subjek Berdasarkan Usia	28
4.1.1.2 Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	29
4.1.1.3 Distribusi Subjek Berdasarkan Etnis	29

4.1.2 Visualiasi Elektroforesis Produk PCR Gen GSTP1	30
4.1.3 RFLP Menggunakan Enzim <i>BsmAI</i> terhadap Gen GSTP1	31
4.1.4 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1 pada Penelitian.....	33
4.1.4.1 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1	33
4.1.4.2 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1 Berdasarkan Usia	34
4.1.4.3 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1 Berdasarkan Jenis Kelamin	35
4.1.4.4 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1 Berdasarkan Etnis.....	37
4.2 Pembahasan Penelitian	38
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	38
4.2.2 Polimorfisme <i>Ile105Val</i> Gen GSTP1 pada Subjek Penelitian.....	39
BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan dan Saran.....	42
5.2.1 Kesimpulan	42
5.2.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	48
BIODATA PENULIS	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Data Penduduk Kota Palembang	7
2. Substrat Enzim Glutathion S-Transferase	14
3. Polimorfisme dalam GST Sitosol	15
4. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme gen GSTP1 dan banyak produk PCR yang dihasilkan	24
5. Kondisi PCR untuk Masing-masing Analisis	25
6. Distribusi subjek berdasarkan kelompok usia	28
7. Distribusi subjek berdasarkan kategori usia	29
8. Distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin	29
9. Distribusi subjek berdasarkan etnis	30
10. Distribusi genotipe polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 pada subjek penelitian	34
11. Distribusi alel polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 pada subjek penelitian	34
12. Distribusi genotipe polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan kelompok usia <40 tahun dan >40 tahun pada subjek penelitian	35
13. Distribusi alel polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan kelompok usia <40 tahun dan >40 tahun pada subjek penelitian	35
14. Distribusi genotipe polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan jenis kelamin pada subjek penelitian	36
15. Distribusi alel polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan jenis kelamin pada subjek penelitian	36
16. Distribusi genotipe polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan etnis pada subjek penelitian	37
17. Distribusi alel polimorfisme <i>Ile105Val</i> gen GSTP1 berdasarkan etnis pada subjek penelitian	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Peta Kota Palembang	5
2. Reaksi Fase I Metabolisme Xenobiotik	11
3. Reaksi Konjugasi Glutathion	12
4. Reaksi metabolisme konjugat glutathion	12
5. Kerangka Operasional	22
6. Kondisi PCR	25
7. Visualisasi elektroforesis hasil ekstraksi/isolasi DNA dan PCR gen GSTP1 terlihat pada posisi 176 bp pada media gel agarose 2% yang mengandung ethidium bromide	31
8. Hasil elektroforesis gen GSTP1 setelah direstriksi menggunakan enzim <i>BsmAI</i>	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian.....	48
2. Data Hasil Penelitian	50
3. Lembar <i>Informed consent</i>	57
4. Hasil Visualisasi	62
5. Gambar Penelitian	64
6. Surat Izin Pengambilan Data	67
7. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian	68
8. Lembar Konsul	69

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenine
Bp	: Basepair
BsmAI	: Enzim restriksi BsmAI
C	: Cytosine
DNA	: Deoxyribonucleic acid
EDTA	: Ethylene diamine tetraacetic aci
ILE	: Isoleusine
G	: Guanine
GSH	: Glutathine
GSTP1	: Glutathine S-Transferase Pi-1
MAPEG	: Membrane associated protein in eicosanoid and glutathione metabolism
PAH	: Polycyclic aromatic hydrocarbon
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
RFLP	: Restriction fragment lenght polymorphism
SNPs	: Single nucleotide polymorphism
T	: Thymine
TBE	: Tris-boric acid EDTA
VAL	: Valine



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Permasalahan dalam farmakoterapi yang sampai saat ini masih dihadapi oleh dokter di klinik adalah ketidakseragaman respon yang diperlihatkan penderita terhadap pemberian obat. Obat dengan jenis dan dosis yang sama bila diberikan pada sekelompok penderita dengan diagnosis penyakit dan tingkat keparahan yang sama, hanya memberikan efek terapi pada sebagian penderita saja. Sedangkan pada kelompok penderita lainnya tidak memperlihatkan efek sama sekali bahkan justru sebaliknya menimbulkan efek toksik. Variasi respon ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti tingkat kepatuhan pasien, faktor lingkungan, interaksi antar-obat serta faktor genetik (Ingelman *et al.*, 2007).

Dewasa ini diketahui bahwa salah satu faktor penting yang menyebabkan terjadinya fenomena tersebut adalah adanya perbedaan kemampuan antar individu dalam memetabolisme obat, sehingga mengakibatkan perbedaan yang besar pada kadar obat pada kondisi *steady state* dalam plasma antar individu (Ingelman *et al.*, 2007). Semua obat dan xenobiotic lainnya yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme di hati melalui dua fase reaksi biotransformasi. Reaksi pertama diperankan oleh suatu *super family enzyme* yaitu Sitokrom P-450 (CYP) yang mengubah *prodrug* menjadi metabolit reaktif yang larut dalam lemak dan umumnya bersifat toksik. Sedangkan reaksi fase dua akan mengubah metabolit tersebut menjadi metabolit yang lebih polar atau larut dalam air sehingga mudah dieksresikan. 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-asetil transferase (NAT), Metiltransferase dan glutathion S-transferase (GST) (Omiecinski, 2010).

Glutathion merupakan suatu tripeptida yang terdiri atas *glycine*, *glutamic acide*, dan *cysteine*. GST berperan untuk mengatalisis reaksi konjugasi glutathion menjadi senyawa elektrofilik yang merupakan konjugat glutathion yang kurang

reaktif dan mudah diekskresikan. Beberapa substrat yang dimediasi oleh GST antara lain pre-karsinogen seperti *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH), obat-obatan termasuk paracetamol dan kemoterapi seperti radikal bebas yang terbentuk oleh stres oksidatif (Smith *et al.*, 1995; Strange and Fyer, 1999). Akhir-akhir ini, GST juga diketahui menghambat *jun kinase pathway*, yang berperan dalam pemberian sinyal pada aktivasi gen sitoprotektif (Hayes, 2005; Gao, 2011; Stoehlmacher, 2002, Srivastava, 2005).

GST merupakan suatu *super family enzim* yang terdiri atas tujuh *isozyme*; GST- μ , GST- θ , GST- π , GST- α , GST- Ω , GST- ζ , dan GST- κ . Komponen utama dari enzim GST ini adalah GST- μ (GST-M), GST- θ (GST-T), GST- π (GST-P). Enzim-enzim ini menempelkan glutathione tereduksi (GSH) kepada kelompok senyawa elektrofilik toksik sehingga melindungi makromolekul terhadap kerusakan. Selain itu GST juga berfungsi sebagai sistem pertahanan untuk melawan senyawa yang merupakan produk dari proses stres oksidatif. (Hirnoven, 1999). Dengan demikian, enzim GST berperan penting dalam sistem pertahanan seluler, sehingga bila menurunnya fungsi atau hilangnya aktivitas enzim ini akan berakibat terjadinya intosikasi atau beresiko terhadap terjadinya kanker. Enzim-enzim ini merupakan suatu protein yang pembentukannya disandi oleh GST- μ , GST- θ , GST- π . Enzim GST bersifat polimorfik dan beberapa alel varian/polimorfik gen penyandi GST tertentu berhubungan dengan perubahan aktivitas enzim, sensitifitas terhadap kemoterapi, dan terhadap kemampuan bertahan pasien sendiri (Strange and Fyer, 1999; Cotton, 2000)

Polimorfisme genetik didefinisikan sebagai adanya variasi genetik pada suatu populasi dengan frekuensi lebih dari satu persen. Polimorfisme ini merupakan defek genetik yang diturunkan melalui kromosom. Pada genom manusia terdapat lebih dari tiga juta polimorfisme yang beberapa di antaranya dapat menyebabkan seseorang tidak memiliki respon terhadap obat, bahkan menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti peningkatan terjadinya kanker. (Brockmolrer, 2008). Polimorfisme pada suatu gen didapatkan selama perkembangan evolusi melalui berbagai kejadian seperti mutasi titik (*missense*, *nonsense* atau *frameshift*), konversi gen, delesi dan insersi (Nebert, 1997). Pada

manusia adanya polimorfisme enzim metabolisme senyawa asing (*xenobiotic metabolizing enzyme*) diketahui dari pengamatan adanya gangguan pada metabolisme obat tertentu atau kegagalan terapi suatu obat (Linder *et al.*, 1997).

Salah satu isoform GST-P adalah GSTP1 yang diketahui bersifat polimorfik. Polimorfisme gen penyandi GSTP1 mempengaruhi kemampuan detoksifikasi enzim GST terhadap berbagai senyawa yang berpotensi karsinogenik seperti *hydrocarbon diol-epoxide*, steroid dan senyawa produk peroksidase terhadap lemak yang bersifat genotoksik (Ketterer, 1998). Polimorfisme *Ile105Val* sebagai akibat adanya substitusi A→G pada ekson 5 gen GSTP1. Substitusi A→G secara *in vitro* akan mengubah aktivitas katalitik enzim ini sehingga akan mempengaruhi stabilitas terhadap panas dan aktivitas produk alel polimorfik atau *Val105* (Ali Osman *et al.*, 1997). Polimorfisme gen GSTP1 telah dikenal sebagai faktor resiko sebagai predisposisi untuk terjadinya berbagai jenis kanker seperti kanker paru, buli-buli, payudara, kolorektal, gaster, liver, laring dan kulit (d'Errico *et al.*, 1999; Dunning *et al.*, 1999).

Penelitian Watson *et al.*, (1998) di Amerika Serikat memperlihatkan polimorfisme ini cukup banyak ditemui pada ras Kaukasoid dan Afrika dan rendah pada etnis Cina. Sejauh ini, belum ada data mengenai gambaran genotipe dan alel polimorfik GSTP1 pada populasi Indonesia. Adanya perbedaan etnis, pola hidup, dan makan serta faktor geografis lainnya di Indonesia mungkin dapat mempengaruhi ekspresi gen GSTP1.

Identifikasi polimorfisme ini sangat diperlukan mengingat sejumlah besar obat-obat penting dalam pengobatan dan xenobiotiknya dimetabolisme melalui enzim GST. Sampai saat ini, pemberian dosis obat-obat tersebut masih didasari hasil studi pada populasi bangsa lain yang tentunya mempunyai perbedaan (variabilitas) genetik yang besar dengan populasi bangsa Indonesia, termasuk di kota Palembang yang merupakan ibukota dari salah satu provinsi yang ada di Indonesia. Hal ini tentu akan mempengaruhi efektivitas pengobatan dan resiko timbulnya efek samping. Oleh karena itu penelitian untuk mengidentifikasi polimorfisme gen GSTP1 akan sangat diperlukan untuk mengetahui distribusi frekuensi polimorfisme gen tersebut di kota Palembang guna menunjang

pengobatan yang rasional dan aman yang sesuai dengan ragam genetik bangsa Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana distribusi polimorfisme gen GSTP1 yang berperan dalam detoksifikasi obat yang dimetabolisme oleh enzim GST pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme gen GSTP1 sebagai gen penyandi enzim GST pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengidentifikasi mutasi *Ile105Val* gen GSTP1 sebagai gen penyandi enzim GST pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan landasan teoritis tentang polimorfisme gen GSTP1 yang berhubungan dengan kemampuan detoksifikasi obat yang dimetabolisme oleh enzim GST pada empat etnis mayor penduduk kota Palembang.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang distribusi polimorfisme gen GSTP1 di Indonesia
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi bagi klinis dalam menentukan dosis obat yang dimetabolisme oleh enzim GST agar dapat mencegah terjadinya efek samping obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular Cloning, Characterization and Expression in *Escherichia coli* of Full-length cDNAs of Three Human Glutathion S-transferase Pi gene variants. Evidence for Deferential Catalytic Activity of The Encoded Proteins. *J Biol Chem* 1997; 272:10004-10012.
- BPS Kota Palembang. Hasil Sensus Penduduk 2010 Kota Palembang. *sp2010.bps.go.id/files/ebook/1671.pdf*. Diakses pada 13 September 2012
- Brockmolrer Jorgen. 2008. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* 2nd Edition. New York : Springer. Halaman 947
- Cotton SC, Sharp L, Little I and Brockton N. Glutathione S-transferase polymorphism and colorectal: A Huge review. *Am J Epidemiol* 2000; 151:7-32.
- d'Errico A, Malats N, Vineis P, Malats and Boffetta P. Review of study of selected polymorphism and cancer. In Vineis P (ed), *Metabolic polymorphism and cancer susceptibility* 1999. IARC Scientific Publications No. 148. IARC, Lyon pp 323-445
- Dinkes Kota Palembang. Data Dasar Kesehatan Kota Palembang 2011. <http://www.dinkes.palembang.go.id>. Diakses pada tanggal 12 September 2012
- Dumache R, Miclea F, Bumbacila B, Puiu M. Roles of Glutathione-S-Transferase P1 (GSTP1) Gene, in Prostate Cancer Detection. *Pediatric Journal* 2009; 12:47-48
- Dunning A, Healey C, Pharoah P, Teare M, Ponder B and Easton D. A systematic review of genetic polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:843-854
- Eijkman Institute (Irawan *et al*). Distribution of CYP2C2 variant alleles between Indonesian population. Hasil diskusi.
- Gao H, He R, He X, Zhang Z, Wang D, Ly L, Wang W and Huang W. Correlating of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genetic polymorphism with the risk and expressions in children with isolated Hirschsprung disease. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:117-125

- Gilberti KT, Daniela BL, Michele GJ, Luiz AF, Ismael DC, Fausto FB. Assessment of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and its polymorphisms GSTM1 null in the response to treatment with chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Einstein*. 2011; 9:367-71
- Hayes JD, Flanagan JU, and Jowsey IR. Glutathione Transferase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 51-88
- Hirvonen Ari. Polymorphism of xenobiotic-Metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environ Health Perspect*, 1999; 107:37-47
- Hu X, Herzog C, Zimniak P and Singh S. Differential protection against benzo(a)pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-induced DNA damage in HepG2 cell stably transfected with allelic variants of class human glutathione S-transferase. *Cancer Res* 1999; 59:2358-2362
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, and Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 enzymes polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496-526
- Jiraporn G, Samart P, Sunsiree M, Wanida P. Glutathione S-Transferase P1 Genotypes, Genetic Susceptibility and Outcome of Therapy in Thai Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 8:294-96
- Ketterer B. Glutathione S-transferase polymorphisms and prevention of cellular free radicals damage. *Free Radic Res* 1998; 28:647-58
- Lawrence SE, Emanuela T, Ruth P, Montserrat GC, Pamela MM, Qing L, Paolo B, Paolo V, Herman A, Douglas AB, Robert AB, Jurgen B, Ann KD, Susan RH, Ivan K, Daehee K, Linder MW, Prough RA, Valdes Jr R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43:254-66
- Munaf, Syamsuir, dkk. 2008. Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2, Prinsip Dasar Farmakogenetik. Jakarta : EGC
- Murray, Robert K, dkk. 2006. Biokimia Harper Edisi 27. Jakarta : EGC
- Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: What is their clinical relevance and why do they exist. *Am J Hum Genet* 1997; 60:265-271
- Omicinski CJ, Heuvel John PV, Perdew GH, and Peters JM. Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities. 2010; 50-51
- Regislaine VB, Renata C, Candolo AL, Martinelli and Takahashi CS. Polymorphisms in glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1

- and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics. *Mutagenesis* 2004; 4:291-98
- Rossini A, Davy CM, Rapozo, Lidia MF. Amorim, Jacyara MB. Macedo, Raquel M, Jose FN, Claudia VM, Gallo and Luis FR. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population. *Genetics and Molecular Research* 2002; 3:233-40
- Setiabudy R, Kusaka M, Chiba K, Darmansjah I, and Ishizaki T. Metabolic disposition of proguanil in extensive and poor metabolisers of S-mephenytoin 4-hydroxylation recruited from an Indonesian population. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:297-303
- Smith G, Stanley LA, Sim E. Strange RC and Wolf RC. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995; 25:27-65
- Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Denice D, Wei T, Mimi C, Lenz HJ. Association Between Glutathione S-Transferase P1, T1, and M1 Genetic Polymorphism and Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94:936-41
- Strange RC and Fryer AA. The glutathione S-transferase: influence of polymorphism on cancer susceptibility. In Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Coparaso N, Cuzick J and Boffetta P. *Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility* 1999. IARC Scientific Publications No. 148. IARC, Lyon 231-249
- Srivastava DS, Mishra DK, Mandhania A, Mittal B, Kumara A, Mittal RD. Association of Genetic Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1, T1, P1 and Susceptibility to Bladder Cancer. *European Urology* 2005; 48:339-44
- Stephanie Rhuang, Peixian C, Steve W, Shiwei D, Wei Z, Edwin HC, Soma D, Nancy JC and Eileen D. Population-specific GSTM1 copy number variation. *Human Molecular Genetics* 2009; 48:366-72
- Takahiko K, Amalia L, Henry JL, Marjorie R, Jack AT, and Nathaniel R. Pooled Analysis and Meta-analysis of Glutathione S-Transferase M1 and Bladder Cancer : A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2002; 156:96-105
- Vlaykova T., Gulubova M., Yovchev Y., Dimov D., Vlaykova D., Chilingirov P. and Zhelev N., 2012. *Glutathione-S-Transferases in Development, Progression and Therapy of Colorectal Cancer, Colorectal Cancer Biology - From Genes to Tumor*, Dr. Rajunor Ettarh (Ed.), ISBN: 978-953-51-0062-1, InTech
- Zimniak P, Nandur B, Pikula S, Bandorowicks-Pikula J, Singhal S, Srivastava S, Awashti S and Awashti Y. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoform with isoleucine and valine in position 105 differ in enzymatic properties. *Eur J Biochem* 1994; 224:839-899.