

**PREVALENSI POLIMORFISME GEN GSTM1 NULL ALLELE
PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

Skripsi

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



Oleh:

**Sheisa Marinka
04011381419174**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

S
Sta. 0607.

She

P

2018

**PREVALENSI POLIMORFISME GEN GSTM1 NULL ALLELE
PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

Skripsi

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



Oleh:

Sheisa Marinka

04011381419174

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN

PREVALENSI POLIMORFISME GEN GSTM1 NULL ALLELE PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN

Oleh:
Sheisa Marinka
04011381419174

SKRIPSI

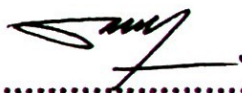
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Palembang, 19 Januari 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 199601 1001



.....

Pembimbing II

dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed, Sc
NIP. 199008302 01404 2001



.....

Penguji I

Prof. Dr. dr. HMT. Kamaluddin, M.Sc, SpFK
NIP. 199008302 01404 2001



.....

Penguji II

dr. Ella Amalia, M.Kes
NIP. 198410142 01012 2007



.....

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter


dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



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

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 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, 18 Januari 2018

Yang membuat pernyataan

(Sheisa Marinka)

ABSTRAK

PREVALENSI POLIMORFISME GEN *GSTM1 NULL ALLELE* PADA SUKU MELAYU DI SUMATERA SELATAN

(Sheisa Marinka, 45 halaman, 2017)

Latar Belakang: Glutathione S-Transferase (GST) merupakan suatu kelompok enzim yang berperan penting pada fase II dalam proses biotransformasi obat dan detoksifikasi xenobiotik yang merupakan suatu senyawa asing bagi tubuh. Dalam hal ini, keterlibatan polimorfisme yang diinduksi oleh mutasi delesi gen dapat mempengaruhi tingkat detoksifikasi xenobiotik dalam tubuh. *GSTM1* merupakan salah satu *subclass* dari gen GST yang memiliki tingkat polimorfisme yang tinggi. Sehingga apabila terdapat defisiensi terhadap *GSTM1* maka akan merujuk terhadap resiko terpajannya penyakit kanker. Kekurangan *GSTM1* telah menunjukkan terjadinya peningkatan kerusakan formasi DNA dan sitogenik yang memiliki potensi mutagenik dan karsinogenik secara signifikan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi polimorfisme gen *GSTM1 null allele* yang berperan penting dalam detoksifikasi senyawa-senyawa berbahaya atau racun dan bersifat karsinogen pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium, yang juga merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap subjek penelitian yang terdiri dari 40 sampel yang ada di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Identifikasi polimorfisme *null allele* gen *GSTM1* dilakukan dengan teknik PCR.

Hasil: Distribusi genotipe *wild type* dan delesi *null allele* pada subjek penelitian adalah 33 (94,3%) dan 2 (5,7%).

Kesimpulan: Gambaran genotipe *wild type* atau normal ditemukan pada sampel sejumlah 33 sampel (94,3%), sedangkan delesi *null allele* pada 2 sampel (5,7%).

Kata kunci: *Glutathione S-Transferase, polimorfisme, null allele, gen GSTM1*

ABSTRACT

PREVELANCE OF GSTM1 *NULL ALLELE* GENE POLYMORPHISMS OF THE MALAY IN SOUTH SUMATRA

(Sheisa Marinka, 45 pages, 2017)

Background: Glutathione S-Transferases (GSTs) are phase II metabolizing enzymes that play a main role in biotransformation of drugs and detoxifying potentially xenobiotic compounds in our body. The genetic polymorphism GSTs that induced by gene deletion mutations may be contribute in detoxifying various toxic xenobiotics. GSTM1 is one of GSTs subclass that has a high percentage of polymorphism in general population. So if there is a deficiency of GSTM1 it will refer to the high risk exposure to cancer. The deficiency of GSTM1 has been shown to increase the susceptibility to DNA formation and cytogenic damage which are generally thought to possess considerable mutagenic and carcinogenic potential.

Objective: This study aims to know the prevelance of GSTM1 *null allele* gene polymorphism that plays an important role in detoxification of various toxic compounds like carcinogen of the Malay in South Sumatera.

Methods: This study is a laboratory research, which is also an observational descriptive study. The subject of this research are 80 blood sampels in the Biomolecular Laboratory of the Faculty of Medicine Sriwijaya University. GSTM1 null allele gene polymorphism was genotype using the multiplex PCR.

Results: The distribution of genotype wild type and null allele on the subject of the study is 33 (94,3%) and 2 (5,7%).

Conclusion: Overview of the wild type genotype were found in the samples, which is 33 samples (94,3%), while the null allele was 2 (5,7%).

Key words: *Glutathione S-Transferase, polymorphism, null allele, GSTM1*

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya maka penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul: “Prevalensi Polimorfisme Gen GSTM1 *Null Allele* pada Suku Melayu di Sumatera Selatan”.

Masukan, kritik serta saran atas segala kekurangan dan ketidaksempurnaan dalam skripsi ini sangatlah diharapkan. Tentunya banyak kesulitan-kesulitan yang dihadapi selama proses penulisan skripsi ini, namun Alhamdulillah hal ini dapat diatasi dan skripsi ini terselesaikan dengan baik.

Terima kasih kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed dan dr. Ayesah Augusta Rosdah, M. Biomed. Sc, yang telah banyak membimbing selama ini, kepada penguji Prof. Dr. dr. HMT. Kamaluddin, M. Sc, SpFK dan dr. Ella Amalia, M. Kes yang telah banyak memberikan masukan.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua, keluarga, dan teman-teman PSPD 2014 yang telah memberi semangat, serta tim bimbingan Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed dan teman-teman lainnya yang banyak sekali membantu memberikan dorongan.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan semoga amal baik semua pihak kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT.

Palembang, 18 Januari 2018

Penulis,

Sheisa Marinka

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
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 Metabolisme Obat.....	5
2.2 Polimorfisme.....	8
2.2.1 <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>	9
2.2.2 Insersi-delesi	9
2.2.3 <i>Simple Sequence Repeat</i>	10
2.2.4 <i>Copy Number Variations dan Copy Number</i> <i>Polymorphisms</i>	10

2.3	Polimorfisme <i>Null Allele</i>	10
2.4	<i>Glutathione S-Transferase</i>	11
2.5	Polimorfisme dalam GST Sitosol	13
2.6	Polimorfisme Gen GSTM1	15
2.7	Suku Melayu di Sumatera Selatan	16
2.8	Kerangka Teori	18
BAB III	METODE PENELITIAN	19
3.1	Jenis Penelitian	19
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.2.1	Waktu.....	19
3.2.2	Tempat	19
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
3.3.1	Populasi.....	19
3.3.2	Sampel.....	19
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	19
3.3.3.1	Kriteria Inklusi	19
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi	20
3.4	Variabel Penelitian.....	20
3.5	Definisi Operasional Penelitian	20
3.6	Cara Pengumpulan Data	21
3.6.1	Pengambilan Sampel	21
3.6.2	Isolasi DNA	21
3.6.3	Desain Primer.....	23
3.6.4	Polymerase Chain Reaction (PCR).....	23
3.6.5	Visualisasi dengan Elektroforesis Gel Agarosa	25
3.6.6	Deteksi Gambaran Genotipe Gen GSTM1	25
3.7	Rencana Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	26
3.8	Kerangka Operasional.....	27
BAB IV	HASIL	28
4.1	Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	28
4.2	Hasil PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>).....	28

4.2.1	Optimasi Suhu	29
4.2.2	Identifikasi Polimorfisme GSTM1	31
4.2.3	Identifikasi Gen GSTM1 <i>Null Allele</i> disertai Gen β -Globin	31
4.3	Distribusi Genotip Polimorfisme <i>Null Allele</i> Gen GSTM1 pada Penelitian	34
4.3.1	Distribusi Genotip Polimorfisme <i>Null Allele</i> Gen GSTM1	34
4.3.2	Distribusi Genotip Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Jenis Kelamin	34
BAB V	PEMBAHASAN	35
5.1	Polimorfisme Gen GSTM1 <i>Null Allele</i>	35
5.2	Keterbatasan Penelitian.....	37
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
6.1	Kesimpulan	38
6.2	Saran	38
	DAFTAR PUSTAKA	39
	LAMPIRAN	42
	BIODATA	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Reaksi Fase II	7
2.2 Jenis-jenis Polimorfisme	9
2.3 <i>Human Glutathione S-Transferase</i> (GST)	12
2.4 <i>Polymorphic Human Cytosolic GST</i>	13
2.5 Jumlah Penduduk Menurut Provinsi dan Suku Bangsa	16
3.1 Pasangan Primer untuk Identifikasi Polimorfisme Gen GSTM1	23
3.2 Kondisi PCR Gen GSTM1 dan Gen β -globin	24
4.1 Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin	28
4.2 Distribusi Genotip Polimorfisme <i>Null Allele</i> Gen GSTM1	34
4.3 Distribusi Genotip Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Jenis Kelamin	34
5.1 Perbandingan Distribusi Genotip Polimorfisme Gen GSTM1 <i>Null Allele</i> dengan Penelitian Sebelumnya.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Reaksi Fase I, II dan Eliminasi Obat	6
2.2 Kerangka Teori.....	18
3.1 Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen GSTM1 dan Gen β -globin	24
3.2 Kerangka Operasional	27
4.1 Visualisasi Elektroforesis Suhu Optimasi GSTM1	30
4.2 Kondisi Optimal PCR Amplifikasi Gen GSTM1	30
4.3 Hasil Elektroforesis Gen GSTM1 pada PCR Pertama	31
4.4 Hasil Elektroforesis Gen GSTM1 pada PCR Kedua.....	32
4.5 Hasil Elektroforesis Gen GSTM1 pada PCR Ketiga	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian	42
2. Alat-alat yang Digunakan dan Prosedur Penelitian.....	43
3. Visualisasi Hasil Elektroforesis pada Sampel Penelitian	44
4. Sertifikat Etik	45
5. Surat Izin Penelitian	46
6. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	47
7. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi	48
8. Lembar Persetujuan Revisi Skripsi	49
9. Artikel.....	50
10. Lembar Konsultasi	58

DAFTAR SINGKATAN

bp	: <i>Base pair</i>
CNP	: <i>Copy Number Polymorphisms</i>
CNV	: <i>Copy Number Variations</i>
ddH ₂ O	: <i>Double-distilled water</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GST	: <i>Glutathione S-Transferase</i>
GSTM1	: <i>Glutathione S-Transferase Mu-1</i>
MAPEG	: <i>Membrane Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SSR	: <i>Simple Sequence Repeat</i>
SULT	: <i>Sulfotransferase</i>
UGT	: <i>Glukuronosyltransferase</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sebagian besar obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami reaksi modifikasi kimia atau disebut sebagai biotransformasi, istilah lain dari metabolisme. Proses ini bertujuan untuk mengurangi atau menghilangkan aktivitas biologis obat dan pajanan dari senyawa asing (xenobiotika) dengan cara meningkatkan hidrofilitasnya sehingga lebih larut air dan lebih mudah diekskresikan oleh ginjal (Katzung, 2012). Sehingga dengan kata lain, reaksi biotransformasi merupakan peristiwa detoksifikasi. Proses detoksifikasi seluler dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu fase I dan fase II (Roncalli *et al.*, 2015). Pada fase I diperankan oleh enzim sitokrom P-450 (CYP) yang mengubah *parent drug* menjadi metabolit yang lebih polar melalui proses oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Sedangkan fase II berperan dalam mengubah metabolit tersebut menjadi metabolit yang lebih polar atau larut dalam air melalui konjugasi dengan substrat endogen (misalnya asam glukuronat, asam sulfat, asam asetat dan asam amino) sehingga mudah untuk diekskresikan. Pembentukan konjugat memerlukan enzim transfer spesifik seperti; *uridin 5'difosfo-glukuronosyltransferase* (UGT), *glutathione S-transferase* (GST), *glutathione* (GSH) dan *sulfotransferase* (SULT). Reaksi detoksifikasi pada fase II ini terjadi melalui reaksi glukoronidasi, sulfasi, asetilasi, metilasi dan konjugasi glutation (Katzung, 2012).

Glutathione S-transferase (GST) merupakan suatu kelompok enzim yang dikode oleh gen GST. Enzim GST berperan penting pada fase II dalam proses biotransformasi obat dan detoksifikasi xenobiotik elektrofilik yang merupakan senyawa asing bagi tubuh. Aktivitas GST akan diaktifkan sebagai respons dari kerusakan oksidatif dan paparan berbagai macam toksin berupa senyawa endogen maupun eksogen (Klusek, Głuszek dan Klusek, 2014; Roncalli *et al.*, 2015). Enzim GST akan menginaktivasi senyawa endogen berupa α,β *unsaturated aldehydes*, kuinon, epoksida, dan hipoperoksida, dan juga senyawa eksogen seperti zat karsinogenik, polutan dari lingkungan luar dan agen kemoterapi

(Hayes, Flanagan dan Jowsey, 2005; Klusek, Głuszek dan Klusek, 2014). GST bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi konjugasi senyawa kimia yang bersifat toksik dengan *glutathione* atau GSH. Konjugasi xenobotik dengan GSH akan meningkatkan kelarutan toksin, sehingga memudahkan ekskresinya melalui urin (Roncalli *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian, gen GST digolongkan menjadi delapan *subclass* yaitu Alpha, Mu, Pi, Theta, Sigma, Kappa, Omega, dan Zeta (Liu dan Xu, 2012). Tiga dari gen tersebut yaitu GSTM1, GSTP1 dan GSTT1 telah dibuktikan memiliki tingkat polimorfisme yang sering terjadi pada beberapa populasi (Hashemi *et al.*, 2012). GSTM1 merupakan salah satu isoform GST-M yang terletak pada kromosom 1 (1p13.3). Individu yang mengalami delesi homozigot, dikategorikan sebagai GSTM1 *null*, yang memperlihatkan hilangnya aktivitas enzimatis. Enzim GSTM1 ini berfungsi untuk mendetoksifikasi sejumlah zat elektrofilik, termasuk karsinogen seperti *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH), oksida etilana, epoksida dan stirena. Sehingga kekurangan enzim GSTM1 dapat mengganggu metabolisme pembuangan senyawa karsinogenik dari tubuh sehingga akan meningkatkan resiko kanker, seperti; kanker paru-paru, kanker *colorectal*, kanker prostat, kanker esofagus dan kanker payudara (Huang *et al.*, 2009; García-González *et al.*, 2012; Hashemi *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian mengenai kontribusi polimorfisme genetik pada beberapa populasi sering menunjukkan hasil yang berbeda (Ada *et al.*, 2012). Di Amerika dan Brazil ditemukan angka kejadian polimorfisme GSTM1 sebesar 46% dan 42,1%. Namun hasil berbeda ditemukan di Asia yang memiliki tingkat polimorfisme yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan negara di bagian barat, seperti di China dan Indonesia dengan tingkat polimorfisme masing-masing sebesar 63% dan 60,5% (Rossini *et al.*, 2002; Amtha *et al.*, 2009). Dari data di atas, diduga bahwa angka kejadian polimorfisme genetik dapat didasari oleh etnis. Interaksi antar gen dan interaksi gen dengan lingkungan dapat menyebabkan angka kejadian polimorfisme yang berbeda pada setiap populasi, hal ini disebabkan karena adanya perbedaan dari lingkungan setiap populasi etnis (Ada *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2012).

Indonesia merupakan sebuah negara yang memiliki etnis dan suku yang beragam. Berdasarkan Sensus Penduduk Tahun 2010, jumlah suku bangsa yang ada di Indonesia secara keseluruhan mencapai lebih dari 1.300 suku bangsa. Maka dari itu, kemungkinan frekuensi kejadian polimorfisme pun dapat berbeda pada tiap etnis dan suku di berbagai wilayah Indonesia. Salah satu suku yang terdapat di Indonesia adalah suku Melayu dengan populasi mencapai sebesar 5,3 juta jiwa atau sekitar 2,27 persen dari total populasi penduduk di Indonesia. Suku Melayu sebagian besar mendiami provinsi Jambi, Sumatera Selatan, Sumatera Utara, Kepulauan Riau, Riau, Jawa Barat dan Kalimantan Barat (Badan Pusat Statistik, 2010).

Sebagian besar masyarakat di Provinsi Sumatera Selatan terdiri dari populasi suku Melayu dengan jumlah populasi sebesar 602.741 jiwa. Oleh karena itu, diperlukan penelitian mengenai polimorfisme pada gen GSTM1 yang berperan dalam proses biotransformasi obat dan detoksifikasi xenobiotik, sehingga dapat dilakukan penelitian awal yang bersifat deskriptif untuk mengidentifikasi polimorfisme gen GSTM1 *null allele* pada populasi suku Melayu di Sumatera Selatan.

1.2 Rumusan Masalah

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

Berapakah prevalensi polimorfisme gen GSTM1 *null allele* pada suku Melayu di Sumatera Selatan?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1.3.1 Tujuan Umum

Berikut merupakan tujuan umum dari penelitian ini ialah untuk:

Mengetahui prevalensi genotipe polimorfisme gen GSTM1 *null allele* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Sementara tujuan khusus dari penelitian ini ialah untuk:

Mengidentifikasi polimorfisme gen GSTM1 *null allele* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu:

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian yang akan diteliti ialah untuk:

Memberikan informasi prevalensi polimorfisme gen GSTM1 *null allele* pada suku Melayu di Sumatera Selatan.

1.4.2 Manfaat Terapan

Berikut merupakan manfaat terapan dari penelitian yang akan diteliti:

Hasil penelitian mengenai prevalensi genotipe gen GSTM1 *null allele* pada suku Melayu dapat digunakan sebagai data awal melakukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik. 2010. Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-hari Penduduk Indonesia. Badan Pusat Statistik: Jakarta-Indonesia
- Hartwell, L. H. *et al.* 2011. From Genes to Genomes. Edisi 4. New York: McGraw Hill Companies
- Katzung, B. G. 2012. Basic & Clinical Pharmacology. Edisi 12. USA: McGraw Hill Companies
- Nugroho, E. D. dan Rahayu, D. A. 2016. Penuntun Praktikum Bioteknologi. Yogyakarta: Deepublisher
- Ada, A. O. *et al.* 2012. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms and Lung Cancer Risk in a Turkish Population. *Molecular Biology Reports*. 39(5): 5985–5993
- Amtha, R. *et al.* 2009. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 Polymorphisms and Risk of Oral Cancer: a Case-control Study in Jakarta, Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 10: 21–26
- Angelucci, F. *et al.* 2005. Minireview of Glutathione S-Transferase: The Lesson from *Schistosoma haematobium* Department of Biochemical Sciences. *Structure*. 13: 1241–1246
- Chen, J. *et al.* 2012. A Meta-Analysis of the Relationship between Glutathione S-Transferases Gene Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma in Asian Population. *Molecular Biology Reports*. 39(12): 10383–93
- Dhameja, K. *et al.* 2013. Therapeutic Effect of Yoga in Patients with Hypertension with Reference to GST Gene Polymorphism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 19(3): 243–249
- Gallegos-Arreola, M. P. *et al.* 2012. The Association Between The 844ins68 Polymorphis in the CBS Gene and Breast Cancer. *Arch Med Sci*. 10(6): 1214-1224
- García-González, M. A. *et al.* 2012. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Gene Polymorphisms to Gastric Cancer Susceptibility and Phenotype. *Mutagenesis*. 27(6): 771–777
- Hashemi, M. *et al.* 2012. Association Between Polymorphisms of Glutathione S-Transferase Genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and Breast Cancer Risk

- in a Sample Iranian Population. *Biomarkers in Medicine*. 6(6): 797–803
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U. dan Jowsey, I. R. 2005. Glutathione Transferases. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45: 51–88
- Huang, R. S. *et al.* 2009. Population Specific GSTM1 Copy Number Variation. *Human Molecular Genetics*. 18(2): 366–372
- Karam, R. A. *et al.* 2012. Impact of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms on Enzyme Activity, Lung Function and Bronchial Asthma Susceptibility in Egyptian Children. *Gene. Elsevier BV*. 497(2): 314-319
- Klusek, J., Głuszek, S. dan Klusek, J. 2014. GST Gene Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer Development. *Contemporary Oncology (Poznań, Poland)*. 18(4): 219–21
- Liu, K. *et al.* 2013. Association of GST Genetic Polymorphisms with the Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Chinese Population Evaluated by an Updated Systematic Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 8(2)
- Liu, Y. dan Xu, L. Z. 2012. Meta-Analysis of Association Between GSTM1 Gene Polymorphism and Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 5(6): 480–484
- Mitrunen, K. *et al.* 2001. Association Between Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Carcinogenesis*. 22(5): 827-9
- Nebert, D. W. 2004. Analysis of the Glutathione S-transferase (GST) Gene Family. *Human Genomic*. 1(6): 460-464
- Parkin, D. M. *et al.* 2005. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 55: 74-108
- Roncalli, V. *et al.* 2015. Glutathione S-transferase (GST) Gene Diversity in the Crustacean *Calanus finmarchicus* - Contributors to Cellular Detoxification. *PLOS ONE*: 10(5)
- Rossini, A. *et al.* 2002. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms in a Brazilian Population. *Genet Mol Res*. 1(3): 233-40
- Saprasetya, A. *et al.* 2015. Efek Polimorfisme Gena GSTP1 terhadap Aktivitas Glutathion S-Transferase (GST) pada Individu Terpapar Logam Berat Timbal. *J. Manusia dan Lingkungan*. 22(3): 305–309

- Sharma, A. *et al.* 2012. Genetic Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 Genes in Delhi and Comparison with other Indian and Global Populations. *Asia Pacific J Cancer Prev.*13(11): 5647–5652.
- Simarani, K., Yusof, W. H. A. C. dan Alias, Z. 2016. Purification of Glutathione Transferases (GSTs) from Identified Rhizospheric Bacteria. *Sains Malaysiana.* 45(7): 1057–1062
- Sireesha, R. *et al.* 2012. Total Activity of Glutathione-S-Transferase (GST) and Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 Genes Conferring Risk for the Development of Age Related Cataracts. *Experimental Eye Research.* 98(1): 67–74
- Watson, M. A. *et al.* 1998. Human Glutathione S-Transferase P1 Polymorphisms: Relationship to Lung Tissue Enzyme Activity and Population Frequency Distribution. *Carcinogenesis.* 19(2): 275–280
- Wright, A. F. 2005. Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2: 1–10