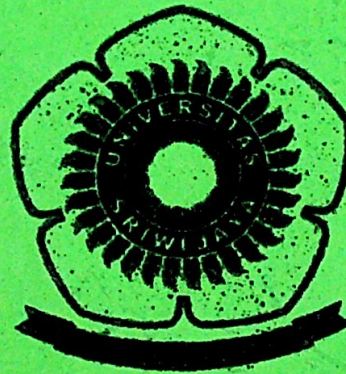


**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Null Allele*
GEN *Glutathion S-Transferase Mu-1* (GSTM1)
PADA EMPAT ETNIS MAYOR
DI KOTA PALEMBANG**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (SKed)**



Oleh:

AGUS MAHENDRA

04091001068

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2012

S
615.107
AgU
i
2012

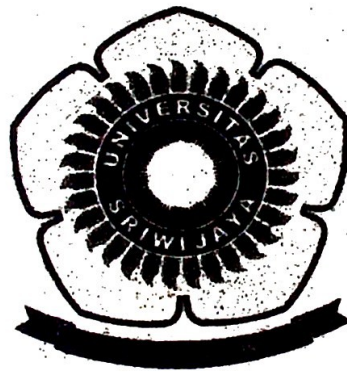
DEL: 22192 / 22656



**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Null Allele*
GEN *Glutathion S-Transferase Mu-1 (GSTM1)*
PADA EMPAT ETNIS MAYOR
DI KOTA PALEMBANG**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (SKed)**



**Oleh:
AGUS MAHENDRA
04091001068**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Null Allele*
GEN *Glutathion S-Transferase Mu-1* (GSTM1)
PADA EMPAT ETNIS MAYOR
DI KOTA PALEMBANG**

Oleh:

AGUS MAHENDRA
04091001068

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (SKed)

Palembang, 16 Januari 2013

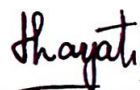
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Merangkap penguji I

Dra. Lusia Hayati, MSc

NIP. 1957 0630 198503 2 001

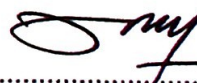


Pembimbing II

Merangkap penguji II

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed

NIP. 1966 0929 199601 1 001



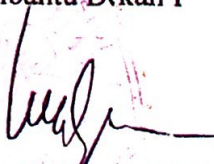
Penguji III

dr. Nyayu Fauziah Zen, MKes

NIP. 1951 0128 198303 2 001



Mengetahui,
Pembantu Dekan I



dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc

NIP. 1952 0107 198303 1 001

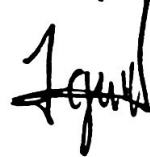
PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik (~~sarjana, magister, dan/atau~~ doktor*), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan peneliian 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 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 diperguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2013

Yang membuat pernyataan



Agus Mahendra

04091001068

*Coret yang tidak perlu

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME *Null Allele* GEN *Glutathion S-Transferase Mu-1* (GSTM1) PADA EMPAT ETNIS MAYOR DI KOTA PALEMBANG

(Agus Mahendra, 45 halaman, 2013)

Latar Belakang: Salah satu permasalahan dalam farmakoterapi yang sering dihadapi oleh dokter adalah ketidakseragaman respon terhadap pemberian terapi obat. Dalam hal ini keterlibatan polimorfisme yang diinduksi oleh mutasi delesi pada gen GSTM1 menjadi faktor yang menentukan dalam keberhasilan terapi pasien. Adanya kelainan genetik tersebut menunjukkan kecurigaan terjadinya efek toksik atau racun terhadap konsumsi obat tadi yang mengandung senyawa *xenobiotic*. GSTM1 adalah salah satu jenis dari kelas *Glutathione S-Transferases (GSTs)*. *Glutathione S-Transferases (GSTs)* memiliki peran penting dalam detoksifikasi senyawa-senyawa berbahaya atau beracun yang mengandung unsur-unsur karsinogenik dimana apabila terjadi defisiensi terhadap GSTM1 maka akan merujuk kepada 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 mengidentifikasi polimorfisme *null allele* gen GSTM1 yang berperan penting dalam detoksifikasi senyawa-senyawa berbahaya atau racun dan bersifat karsinogen pada penduduk empat etnis mayor di kota Palembang (Arab, India, Cina/Tiong hoa, dan Melayu).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium, yang juga merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap 69 subjek di berbagai wilayah kota Palembang. Identifikasi polimorfisme *null allele* gen GSTM1 dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan perbandingan hasil visualisasi PCR.

Hasil: Distribusi genotipe *wild type* and delesi *null allele* pada subjek penelitian adalah 69 (100%) and 0 (0%). Berdasarkan usia distribusinya adalah 48 (69,6 %) dan 0 (0%) untuk usia di bawah 50 tahun kemudian 21 (30,4%) dan 0 (0%) untuk usia di atas 50 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, distribusinya adalah 39 (56,5%) dan 0 (0%) pada laki-laki kemudian 30 (43,4%) dan 0 (0%) pada perempuan. Berdasarkan empat etnis mayor (Arab, India, Cina/Tiong hoa, dan Melayu) distribusinya adalah 69 (100%) dan 0 (0%).

Kesimpulan: Gambaran genotipe *wild type* atau normal ditemukan pada semua subjek yang menjadi partisipan pada periode November 2012 sampai Januari 2013 yaitu berjumlah 69 subjek (100%) sedangkan delesi *null allele* tidak ditemukan satupun pada penelitian ini (0%).

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

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF *Null Allele Glutathion S-Transferase Mu-1 (GSTM1)* GENE POLYMORPHISM IN FOUR MAYOR ETHNICS OF PALEMBANG CITY

(Agus Mahendra, 45 pages, 2013)

Background: One of the Farmacoterapy problems that often faced physicians is common cause of the response to therapeutic treatment. In this case The genetic polymorphism induced by GSTM1 deletion may be a factor determining the succeded therapeutic given to the patient and it has been shown the susceptibility to the toxic effects of various xenobiotics. GSTM1 is kind of Glutathion S-Transferases (GSTs) class. Glutathion S-Transferases (GSTs) play an important role in detoxification of various toxic compounds like carcinogens by conjugating to toxic compounds and inactivating their hazardous effect where the deficiency of GSTM1 leading to potential increase in cancer. The deficiency of GSTM1 has been shown to increase the susceptibility to DNA formation and cytogenetic damage which are generally thought to possess considerable mutagenic and carcinogenic potential, may be of particular significance.

Objective: This study aims to identify the deletion of GSTM1 *null allele* polymorphism that plays an important role in detoxification of various toxic compounds like carcinogens in subject of four mayor ethnics of Palembang City (Arabian, India, Chinese/ Tiong hoa, and Melayu).

Methods: This study is a laboratory research, which is also an observational descriptive study. The subject came from four ethnics. The study was conducted of 68 subjets approach to collected from Palembang city in different districts. Identification of null allele GSTM1 gene Polymorphism performed with PCR amplification

Results: The distribution of genotypes wild type and homozygote mutant on the subject of the study is 69 (100%) and 0 (0%). Based on age, the distribution is 48 (69,6 %) and 0 (0%) for the aged under 50 years and then 21 (30,4%) and 0 (0%) for the aged over 50 years. Based on sex, the distribution is 39 (56,5%) and 0 (0%) in males and then (43,4%) and 0 (0%) in females. Based on four mayor ethnics City (Arabian, India, Chinese/ Tiong hoa, and Melayu). concluded 69 (100%) and 0 (0%)

Conclusion: Overview of the wild type genotype is common results in this experiment of all subjects participant of four mayor ethnics in Palembang City in the period of November to January 2013 (100%) amounts 69 subjects including meanwhile no one is having *null allele* deletion.

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

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat, karunia, dan kehendak-Nya jualan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme *null allele* Gen *Glutathion S- Transferase Mu 1* (GSTM1) pada Empat Etnis Mayor di Kota Palembang” ini dibuat untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (SKed) di Universitas Sriwijaya.

Pada Kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan sebesar-besarnya kepada yang terhormat Dra. Lusia Hayati, M. Sc selaku pembimbing I dalam memberikan bimbingan, masukan, kemudahan, dan perbaikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang tiada tara kepada Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing II yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis untuk melakukan penelitian di bidang biomolekuler serta bimbingan dan pembelajaran yang sangat berarti dalam langkah awal yang penuh makna pembelajaran terutama di bidang biomolekuler. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Nyayu Fauziah Zen, M. Kes selaku dosen pembimbing III dalam skripsi ini. Terima kasih atas masukan dan bimbingan dokter yang bersifat sangat konstruktif bagi penulis.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya

Palembang, Januari 2013



Penulis

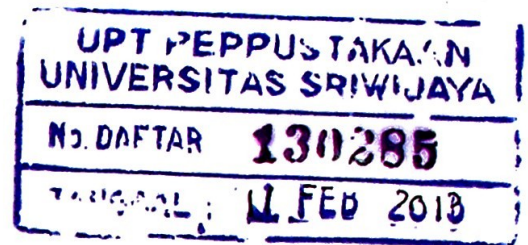
HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucap syukur Alhamdulillah, kupersembahkan Skripsi ini untuk orang-orang yang kusayangi :

- *Ayah bunda tercinta dan wak mas sebagai ibu kedua dalam kehidupanku, kalian adalah motivator terbesar dalam hidupku yang tak pernah jemu mendo'akan dan menyayangiku, atas semua pengorbanan dan kesabaran mengantarku sampai kini. Tak pernah cukup ku membalas cinta ayah bunda padaku.*
- *Keluarga besar Mahendra Family dan Balot Family yang telah memberikan koreksi dan bimbingan penulisan skripsi yang selalu memberikan semangat untuk tumbuh dan berjaya tetapi tetap mempertahankan ramping*
- *Dra Lusia Hayati, MSc; Dr.dr. Irsan Saleh MBiomed; dan dr Nyayu Fauziah Zen, MKes yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan pembelajaran yang sangat berarti bagi saya dalam penulisan skripsi ini. Deep within my heart, that's the most worthwhile lesson and experience ever inspiring my life.*
- *Sahabat-sahabat seperjuangan tim PCR (Mbak Venny, Enggar, Agusdianto, hadi dkk) yang selama ini saling berbagi jurnal, bahan-bahan, informasi-informasi penting lainnya, dan juga candaan saat bimbingan, semuanya sangat berkesan, for u all I miss u forever*
- *Tim-tim super (BB/ Belajar bareng) yang namanya mohon maaf tidak bisa saya sebutkan satu persatu karena jujur lebih dari 20 orang yang telah berbagi cerita klasik dalam menggapai cita dan asa*
- *dr. Nova, pak juju, staff lain Puskesmas dan Posyandu Palembang yang sangat ramah dan membantu saya selama penelitian, sekaligus memberikan banyak pengalaman untuk berinteraksi langsung dengan masyarakat.*
- *Dosen-dosen pengajar dan staff FK UNSRI yang telah memberikan banyak ilmu dan mengurus kami sejak awal.*
- *Teman-teman sepermainan, seperjuangan dan sepenggalauan selama ini Voo, cha, mizu,...Ahaha A billion thanks 4 motivator, kritik dan saran yang benar-benar priceless the whole my life Big n sist :D*
- *Semua teman-teman seangkatan 2009 Layo dan Bukit, congratulations for us*

Best regard
AGUS MAHENDRA



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Geografis dan Demografis Kota Palembang	6
2.1.1 Keadaan Geografis	6
2.1.2 Keadaan Demografis	6
2.2. Mutasi dan Polimorfisme Gen	8
2.2.1 Mutasi	8
2.2.2 Polimorfisme <i>Null Allele</i>	9
2.3. Metabolisme Obat.....	10
2.4. Peran GST dalam Detoksifikasi Obat	11
2.5. Variasi Genetik pada <i>Glutathion S-Transferase</i>	14
2.5.1 Polimorfisme dalam GST Sitosol.....	14
2.5.2 Pengaruh Polimorfisme Gen GST dalam Detoksifikasi Obat.....	16

2.6. Polimorfisme Gen GSTM 1.....	16
2.7. Kerangka Teori	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian.....	19
3.2. Waktu dan Tempat 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 Penelitian	20
3.6. Cara Pengumpulan Data.....	22
3.6.1 Pengambilan Darah	22
3.6.2 Isolasi DNA.....	23
3.6.3 Desain Primer yang Spesifik.....	24
3.6.4 Amplifikasi DNA Gen GSTM1 dengan Teknik PCR (Polymerase Chain Reaction)	24
3.6.5 Visualisasi Amplifikon dengan Elektroforesis Gel Agarose	27
3.6.6 Deteksi Gambaran Genotif Gen GSTM1.....	28
3.7. Rencana Pengolahan dan Analisis Data	28
3.8. Kerangka Operasional	29
3.9. Personalia Penelitian	30
3.10. Jadwal Kegiatan Penelitian.....	30
3.11. Anggaran Biaya Penelitian	31
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	32
4.1.1 Distribusi Subjek Berdasarkan Umur.....	32
4.1.2 Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin	33
4.1.3 Distribusi Subjek Berdasarkan Etnis.....	33
4.2. Visualisasi Elektroforesis Produk PCR Gen GSTM1	33
4.3. Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 pada Penelitian.....	37
4.3.1 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1	37
4.3.2 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Etnis.....	38
4.3.3 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Usia.....	38
4.3.4 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	39
4.3. Kelemahan Penelitian.....	40
BAB V PEMBAHASAN PENELITIAN	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	41
5.1. Polimorfisme Gen GSTM1 pada Subjek Penelitian	42

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1. Kesimpulan.....	44
6.2. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
DAFTAR LAMPIRAN.....	50
BIODATA	80

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Data Penduduk Kota Palembang.....	8
2. Senyawa Substrat Enzim <i>Human Glutathione Transferase (GST)</i>	13
3. <i>Polymorphic Human Cystolic GST</i>	15
4. Pasangan Primer Gen GSTM1 dan Banyak Produk PCR yang Dihasilkan.....	25
5. Pasangan Primer yang Digunakan untuk Primer β -aktin dan Optimasi Suhu Maksimal.....	26
6. Rencana dan Jadwal Kegiatan.....	30
7. Anggaran Dana.....	31
8. Distribusi Subjek Berdasarkan Usia.....	32
9. Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	33
10. Distribusi Subjek Berdasarkan Etnis.....	33
11. Distribusi genotipe polimorfisme <i>null allele gen GSTM1</i> pada subjek penelitian.....	37
12. Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Etnis.....	38
13. Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Usia.....	39
14. Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen GSTM1 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	39

DAFTAR GAMBAR

Tabel	Halaman
1. Peta Kota Palembang.....	6
2. Kerangka Teori.....	18
3. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen GSTM1.....	26
4. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen β -aktin.....	27
5. Kerangka Operasional	29
6. Visualisasi Elektroforesis Suhu Optimasi.....	34
7. Hasil Visualisasi PCR 1.....	35
8. Hasil Visualisasi PCR 2.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Tabel	Halaman
1. Data Subjek Penelitian.....	50
2. Data Hasil Penelitian.....	53
3. Hasil BLAST primer.....	60
4. Dokumentasi Penelitian.....	61
5. Surat Pernyataan Persetujuan Penelitian	64
6. Lembar <i>Informed Consent</i>	65
7. Formulir Penelitian.....	66
8. Perbandingan Pengulangan Hasil PCR 1 dan 2 Gen GSTM1 pada Subjek Penelitian.....	69
9. Surat Izin Penelitian Dekanat.....	75
10. Surat Izin Penelitian Departemen Mikrobiologi RSMH.....	76
11. Surat Izin Pengambilan Data.....	77
12. Surat Keterangan Sudah Melakukan Penelitian.....	79

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenine
AT	: Annealing Temperature
AT	: Asetil transferase
Bp	: Basepair
BPS	: Badan Pusat Statistik
C	: Cytosine
CYP	: Cytochrome P
DNA	: Deoxyribonucleic acid
EDTA	: Ethylene diamine tetraacetic acid
G	: Guanine
GST	: Glutathion S- Transferase
GSTM	: Glutathion S- Transferase Mu
GSTP	: Glutathion S- Transferase Pi
GSH	: Glutathione peroxidase
HNE	: Hydroxynonenal
JNP	: Jun kinase pathway
JNK	: Jun amino-terminal kinase
MAPEG	: Membrane associated protein in eicosanoid and glutathione metabolism
PAH	: Polycyclic aromatic hydrocarbon
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
SNP	: Single nucleotide polymorphism
SP	: Sensus penduduk
ST	: Sulfat transferase
T	: Thyamine
TBE	: Tris-boric acid EDTA
UGT	: Uridin glukoronat transferase
UDP	: Uridin difospat

DAFTAR PUSTAKA

- Ali Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization and expression in *Escherichia coli* of fulllengthcDNAs 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.
- 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
- 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.
- 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
- 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, Dahee K, Linder MW, Prough RA, Valdes Jr R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43:254-66
- 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

- 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
- 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 difer in enzymatic properties. *Eur J Biochem* 1994; 224:839-899
- 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
- Hirvonen Ari. Polymorphism of xenobiotic-Metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environ Health Perspect*, 1999; 107:37-47
- Brockmolrer Jorgen. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* 2nd Edition. Springer. New York. 2008. Halaman 947
- Steven, T.K. and M.L. Taper. 2006. Maximum likelihood estimation of the frequency of null alleles at microsatellite loci. *Conservation Genetics*. DOI 10.1007/s10592-006-9134-9: 1-5.
- Suryadinata, Leo (2003). *Indonesia's Population, Ethnicity and Religion in a Changing Political Landscape*. Institute of Southeast Asian Studies. ISBN 981-230-212-3.
- Badan Pusat Statistika. Diakses pada 27 Agustus 2012