

ISBN : 978-979-562-034-1

# PROSIDING

## SEMINAR NASIONAL

dalam Rangka Dies Natalis ke-51  
Universitas Negeri Yogyakarta  
diselenggarakan di UNY, 20-21 April 2015



Tema  
*Penelitian dan PPM  
untuk Mewujudkan Insan Unggul*

### **Buku 3. Bidang Saintek**

*Penyunting:*

Prof. Dr. Suharti

Prof. Dr. Endang Nurhayati

Dr. Enny Zubaidah

Dr. Tien Aminatun

Dr. Giri Wiyono

Sri Harti Widyastuti, M.Hum.

Ary Kristiyani, M.Hum.

Zulfi Hendri, M.Sn.

Venny Indria Ekowati, M.Litt.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA**

# PROSIDING SEMINAR NASIONAL

dalam Rangka Dies Natalis ke-51  
Universitas Negeri Yogyakarta  
diselenggarakan di UNY, 20-21 April 2015



Tema  
*Penelitian dan PPM  
untuk Mewujudkan Insan Unggul*

## **Buku 3. Bidang Saintek**

*Penyunting:*

Prof. Dr. Suharti

Prof. Dr. Endang Nurhayati

Dr. Enny Zubaidah

Dr. Tien Aminatun

Dr. Giri Wiyono

Sri Harti Widyastuti, M.Hum.

Ary Kristiyani, M.Hum.

Zulfi Hendri, M.Sn.

Venny Indria Ekowati, M.Litt.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA**

# Prosiding Seminar Nasional

dalam Rangka Dies Natalis Universitas Negeri Yogyakarta ke-51

## Penelitian dan PPM untuk Mewujudkan Insan Unggul

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

*All right reserved*

2015

**ISBN : 978-979-562-034-1**

### Penyunting:

Prof. Dr. Suharti

Prof. Dr. Endang Nurhayati

Dr. Enny Zubaidah

Dr. Tien Aminatun

Dr. Giri Wiyono

Sri Harti Widyastuti, M.Hum.

Ary Kristiyani, M.Hum.

Zulfi Hendri, M.Sn.

Venny Indria Ekowati, M.Litt.

### Diterbitkan oleh:

Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM)

Universitas Negeri Yogyakarta

### Alamat Penerbit:

Karangmalang, Yogyakarta 55281

Telp. (0274) 550840, 555682, Fax. (0274) 518617

*Website: [lppm.uny.ac.id](http://lppm.uny.ac.id)*

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar Ketua LPPM UNY .....	i
Kata Pengantar Ketua Panitia Seminar Nasional .....	ii
Daftar Isi .....	iii

### BIDANG SAINTEK

1. Uji Lentur dan Analisis Tegangan Balok Beton Berserat Parsial dengan Tulangan Baja <b>Slamet Widodo</b> .....	<b>1</b>
2. Analisa Potensi Teknis dan Ekonomis <i>Hidro</i> Setu sebagai Energi Terbarukan untuk Pembangkit Listrik Tenaga <i>Micro-Hidro</i> Wilayah Provinsi Banten <b>Suhendar, Jaka Permana, Rian Fahrizal</b> .....	<b>14</b>
3. Uji Eksperimental Kinerja Struktural Pumice Breccia sebagai Material Utama Mortar Instant pada Pasangan Dinding <b>Agus Santoso, Faqih Ma'arif, Sumarjo H</b> .....	<b>28</b>
4. Modifikasi Sifat Bahan Bitumen Menggunakan Polypropylene Fibers untuk Meningkatkan Kinerja Agregat Bantak serta Implementasinya sebagai Smart Cementitious Materials pada Flexible Pavement <b>Faqih Ma'arif, Effendi Tanumihardja, Sumarjo H</b> .....	<b>37</b>
5. Analisis Potensi Pemanfaatan Energi Matahari Di Surabaya Menggunakan Metode Solar Updraft Tower <b>Vares Soca Elviros, Muhammad Ainur Rofiq, Erik Tridianto, Fifi Hesty Sholihah</b> .....	<b>54</b>
6. Kajian Desain dan Prototipe Lampu Berbahan Baku E-Waste dengan Pengendalian Remot Kontrol <b>Zamtinah, Herlambang SP, Ilmawan Mutaqin</b> .....	<b>72</b>
7. Perancangan Alat Bantu <i>Spindle Extension</i> untuk Pengerjaan <i>Groove Cutter</i> di Mesin Pei Ping <b>Slamet Mulya Teeputra, Paulus Wisnu Anggoro, A. Tonny Yuniarto</b> .....	<b>88</b>
8. Perancangan <i>Lightstick</i> Bertenaga Kinetik <b>Andreas Henry Candra Susanto, A. Teguh Siswanto</b> .....	<b>108</b>
9. Pengendalian Sistem Persediaan Multi Item dengan <i>Lead Time</i> dan Demend Probabilistik di Toko Oli X <b>Martinus Tega Ardi Pramarta, Slamet Setio Wigati</b> .....	<b>126</b>
10. Rancang Bangun Alat Uji Karakteristik Motor DC Servo untuk Aplikasi Robot Berkaki <b>Siswo Wardoyo, dan Anggoro Suryo Pramudyo, Jajang Saepul</b> .....	<b>145</b>
11. Perancangan Moldbase Yo-Yo String Type (1A) pada PT.Yogya Presisi Teknikatama Industri <b>Freddy Hiroaki Nakanishi Sunaryo, Tonny Yuniarto, Paulus Wisnu Anggoro</b> .....	<b>155</b>



12. Rancang Bangun <i>Roller Stationary</i> untuk Membantu Pengerjaan <i>Rubber Roller</i> di Mesin Kellenberger <b>Teodosius Rizky Fauzi, Paulus Wisnu Anggoro</b> .....	<b>172</b>
13. Perancangan Mesin <i>Punch Press Working</i> pada Produk Pintu Berprofil <b>Yosef Steven Wibowo, Paulus Wisnu Anggoro</b> .....	<b>183</b>
14. Perancangan Bridge Crane Kapasitas 10 Ton <b>Antonius Andro Anarko, Tonny Yuniarto, Paulus Wisnu Anggoro</b> .....	<b>203</b>
15. Analisa Pengaruh Temperatur Tanah dan Kedalaman Penanaman Kabel Terhadap Kemampuan Hantar Arus (KHA) dan Temperatur Lapisan Kabel N2XS <sub>Y</sub> Tegangan 20 KV <b>Herudin, H. Andri Suherman, Nofri Ardella</b> .....	<b>213</b>
16. Hubungan Antara Pengetahuan, Pelaksanaan, dan Kontinuitas Pelaksanaan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) dengan Populasi Larva <i>Aedes</i> di Desa Krakitan, Kecamatan Bayat, Kabupaten Klaten <b>Husnatun nihayah, Tien Aminatun, Tutiek Rahayu</b> .....	<b>227</b>
17. Perancangan Alat Pemantau Hasil Produksi Mesin Pengemas Bumbu Mie Instan PT. X <b>Irwanto Pria Adi, Ign. Luddy Indra Purnama, Paulus Wisnu Anggoro</b> .....	<b>243</b>
18. Simulasi Numerik Distribusi Temperatur Tangki Penyimpan Termal Stratifikasi Bertingkat dengan Model Turbulensi $k-\epsilon$ Realizable <b>Adriyan Warokka, Sugiyono, Joko Waluyo</b> .....	<b>249</b>
19. Audit Harmonik Sistem Tenaga Listrik Tiga Fasa Empat Kawat pada Pelanggan Listrik Rumah Tangga di Lingkungan Kawasan Industri <b>Sapto Nisworo</b> .....	<b>261</b>
20. Penurunan Kadar Besi (Fe) dan Mangan (Mn) Air Sumur dengan Metode Filtrasi Tanpa Aerasi <b>Ahmad Mashadi, Anis Rakhmawati, Bagus Susetyo</b> .....	<b>278</b>
21. Ragam Genetik dan Daya Waris Beberapa Sifat Jagung Putih Lokal Asal Beberapa Daerah <b>Tyastuti Purwani dan Astuti Setyowati</b> .....	<b>298</b>
22. Desain dan Implementasi Sistem Kendali <i>Switch</i> PLRT Menggunakan SMS Berbasis <i>Remote Control</i> <b>M. Khairudin, J. Supriadi</b> .....	<b>309</b>
23. Perancangan Osilator Frekuensi 110,5 MHz Menggunakan Metode <i>Colpits</i> dan Metode <i>Hartley</i> untuk <i>Localizer- Instrument Landing System</i> (ILS) <b>Teguh Firmansyah, Iga Ayu Mas Oka, Muhammad Mada Anggana</b> .....	<b>322</b>
24. Potential Use of Locally Available Filter Media in an UAFB-Reactor Coupled with “Natural Treatment” in the Treatment of Soybean Industry Wastewater <b>Satoto E. Nayono, Retna Hidayah, Didik Purwantoro and Lutjito</b> .....	<b>330</b>
25. Rancang Bangun Graphical User Interface untuk Menggerakkan Motor Servo <b>Anggoro Suryo Pramudyo, Dimas Dayyanu Kusuma, Heri Haryanto</b> .....	<b>347</b>

26. Simulasi Dinamika Molekuler Klasik Ion $Hf^{4+}$ dalam Amoniak Cair <b>Suwardi</b> .....	<b>362</b>
27. Perancangan Website untuk Mendukung Pemasaran Mainan Edukasi Anak Yayasan Penyandang Cacat Mandiri Bantul <b>Rafael Anindita W, Ririn Diar A.</b> ....	<b>378</b>
28. PENGARUH IRRADIASI SINAR X TERHADAP VARIABILITAS PLANLET ANGGREK TANAH <i>Spathoglottis plicata</i> Blume <b>Suyitno Al</b> .....	<b>397</b>
29. Komposit Epoksi Hybride Serat dan <i>Hardfacing</i> Material untuk Panel Tahan Peluru Level IIIA DAN IV <b>Mujiyono, Heri Wibwo, Alaya Fadllu Hadi Mukhammad, Eko Marsyahyo, Anang Setiawan</b> .....	<b>412</b>
30. Pemanfaatan Abu Vulkanik Gunung Kelud sebagai Bahan Bangunan <b>Sri Sumarni, Sutris Wahyu Tri Utomo</b> .....	<b>419</b>
31. Usulan Tata Letak di Pabrik CV. Tata Hydraulics Akibat Pemindahan Lokasi Pabrik <b>Randy Susanto, A.Md, V. Ariyono</b> ,.....	<b>431</b>
32. Perencanaan Tata Letak PT. Delta Presisi Indonesia Akibat Perluasan <b>Alexander Septian .P, A, V. Ariyono</b> ,.....	<b>444</b>
33. Uji Kelayakan Ahli Materi dan Media Pada Pengembangan Alat Side Step Test Modification Berbasis Digital Tech <b>Faidillah Kurniawan, Herlambang Sigit P dan Ariadie Chandra Nugraha</b> .....	<b>461</b>
34. Perancangan Ulang Tata Letak dan Fasilitas Produksi UD. Gunung Sari Surakarta <b>Handy Hartono Chandra, V. Ariyono</b> .....	<b>476</b>
35. Polimorfisme Gene Glutathions-Transferase Theta-1 dan MU-1 pada Pasien Tuberkulosis Paru <b>Ari Yuniastuti, R. Susanti</b> .....	<b>496</b>
36. DATA LOGGER ENERGI LISTRIK UNTUK pembangkit listrik tenaga Angin PRODUKSI IBIKK TE USD <b>Martanto, Petrus Setyo Prabowo, Wiwien Widyastuti, B. Wuri Harini, Tjendro</b> .....	<b>510</b>
37. Kaitan Perubahan Iklim, Ketahanan Pangan dan Kesejahteraan Rumah Tangga di Provinsi Riau <b>Fahmi W Kifli, Jangkung H Mulyo, Arini W Utami, Sugiyarto</b> .....	<b>524</b>
38. Deteksi Wajah pada Citra Berwarna Berbasis Warna dan Fitur <b>Ri Munarto, Endi Permata, Welly Anggelia</b> , .....	<b>543</b>
39. Pengaruh Metode Pengolahan terhadap Kadar Pati Resisten Tepng Kentang Hitam ( <i>Coleus tuberosus</i> ) dan Aplikasinya pada Pembuatan Crackers Kentang Hitam ( <i>Coleus Tuberosus</i> ) <b>Mutiara Nugraheni, Siti Hamidah, Windarwati</b> .....	<b>557</b>
40. Pemanfaatan Oplosan Limbah Styrofoam Serbuk Gergaji Pasir Halus dengan Perekat Semen sebagai Bahan Baku Seni Kerajinan <b>I Ketut Sunarya dan Ismadi</b> .....	<b>571</b>

41. Pemanfaatan Fly Ash untuk Bata Beton Ringan Berpengunci Moduler sebagai Inovasi Material Dinding Bangunan Gedung <b>Chundakus Habsy, Anis Rahmawati, Sri Sumarni .....</b>	<b>589</b>
---	------------

# POLIMORFISME GENE GLUTATHIONS-TRANSFERASE THETA-1 DAN MU-1 PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU

**Ari Yuniastuti, R. Susanti**

*Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang  
Gedung D6 Kampus Unnes Jl. Raya Sekaran Gunungpati, Semarang  
[ari\\_yuniastuti@yahoo.co.id](mailto:ari_yuniastuti@yahoo.co.id)  
Hp 08156615624*

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (mtb). Pertahanan tubuh terhadap mtb menimbulkan adanya radikal bebas. Peningkatan radikal bebas disertai ketidakseimbangan reaksi oksidasi-reduksi menyebabkan stress oksidatif. *Glutathione S-transferase* (GSTT1 dan GSTM1) adalah enzim fase II yang berperan melindungi saluran pernafasan dari stres oksidatif. Belum adanya data tentang hubungan polimorfisme *Glutathione S-transferase* Theta1 (GSTT1) dan *Glutathione S-transferase* Mu1 (GSTM1) dengan perkembangan penyakit tuberkulosis paru (TB paru) menjadi latar belakang dilakukannya penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme GSTT1 dan GSTM1 dengan perkembangan tuberkulosis pada pasien TB paru.

**Metode:** Penelitian kasus kontrol dilakukan pada 50 pasien TB paru dan 50 kontrol sehat. Pasien TB paru diambil sampel darahnya kemudian dianalisis gen GSTT1 dan GSTM1 dengan teknik PCR-RFLP.

**Hasil:** Frekuensi genotip GSTT1 nul adalah sebesar 52% untuk pasien TB paru dan 80% kontrol, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara TB paru dan kontrol ( $p = 0,004$ , OR: 0,462, CI: 0,034 - 0,715). Sedangkan frekuensi genotip GSTM1 nul sebesar 50% untuk pasien TB paru dan 64% untuk kontrol menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara TB paru dan kontrol signifikan ( $p = 0,145$ , OR: 1,500, CI: 0,54 - 1,86). Demikian juga, tidak terdapat hubungan antara polimorfisme GSTT1 dan GSTM1 terhadap keparahan tuberkulosis paru.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan antara genotip GSTT1 pasien TB dengan kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan antara genotip GSTM1 pasien TB dengan kontrol. Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme GSTT1 dan GSTM1 dengan keparahan penyakit tuberkulosis paru.

**Kata Kunci :** *glutathione S-transferase, polimorfisme, tuberkulosis paru*

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru (TBC) merupakan penyakit infeksi oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, sebagai penyebab kematian terbesar di dunia dan masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di negara berkembang termasuk Indonesia (WHO, 2010). Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri tuberkulosis oleh makrofag dalam proses fagositosis menyebabkan timbulnya radikal superoksida (radikal bebas). Radikal superoksid yang terbentuk kemudian diubah menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) Selanjutnya  $H_2O_2$  diubah menjadi asam hipoklorit (HOCl) yang dapat melisis membran bakteri sehingga berpotensi untuk membunuh bakteri tuberkulosis (Kaufmann,



2004; Wei, 2003). Meskipun proses ini merupakan bagian penting pertahanan tubuh terhadap bakteri *M. tuberculosis*, namun peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat memicu kejadian stres oksidatif (Pierattelli *et al.*, 2004) yaitu keadaan ketidakseimbangan sistem redoks antara oksidatif dengan antioksidan sehingga menyebabkan kerusakan jaringan, seperti kerusakan jaringan paru.

Berbagai pengobatan untuk menanggulangi penyakit TB paru telah dilakukan. Obat anti tuberkulosis (OAT) yang biasa digunakan adalah isoniazid (INH), Rifampin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EB) serta streptomisin (SM) sebagai pilihan utama. Pada tahun 2003 WHO menyatakan bahwa insiden TB-MDR meningkat secara bertahap rerata 2% per tahun. Secara keseluruhan prevalensi TB-MDR di dunia diperkirakan 4,3% (Aditama 2008). Masih tingginya probabilitas terjadinya resistensi obat TB sebagai akibat ketidakpatuhan dan tingginya tingkat drop out pengobatan karena tidak diterapkannya strategi *Directly Observe Treatment Strategy* (DOTS), menunjukkan belum tuntasnya pengendalian penyakit TB. Penderita TB dengan terapi yang tidak teratur akan menjadi sumber penularan yang berbahaya, karena kuman TB yang ditularkannya bersifat resisten terhadap dua atau lebih Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang dikenal dengan istilah *Multidrug resistant* (MDR) (Erlina, 2010; Maertz *et al.*, 2011; Munir *et al.*, 2010).

Penderita TB dengan MDR lebih sulit diobati, sehingga perlu obat lain yang lebih mahal dan akan menjadi fatal prognosisnya (Barmawi, 2004), serta memberikan hasil yang kurang memuaskan. Di Negara industri, biaya pengobatan TB sekitar US \$ 2.000 per penderita, sedangkan penderita TB dengan MDR menjadi 100 kali lipat, yaitu sampai US \$ 250.000 (WHO, 2010). *Multidrug resistant* merupakan masalah terbesar terhadap pencegahan dan pemberantasan TB. Hal ini menambah beban dalam penanggulangan penyakit TB. Ancaman MDR memunculkan wacana perlunya regulasi obat anti tuberkulosis serta menekankan urgensi ketersediaan obat lini kedua (Kemenkes RI 2011).

Regulasi obat tuberkulosis pada penderita TB perlu memperhatikan pengaruh buruk dari OAT serta aspek genetik dari pasien TB yang mengkonsumsi obat, mengingat pemberian obat secara terus menerus dan berulang dapat memberikan efek *Adverse drug reaction* bagi metabolisme dan biomolekuler tubuh. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pemberian OAT pada pasien TB diduga menghasilkan berbagai *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif (Taha dan Imad, 2010). Stres oksidatif pada TB adalah keadaan ketidakseimbangan redoks antara oksidan dan antioksidan di paru-paru.

*Glutathione S-transferase* (GST) merupakan kelompok enzim sitosolik multifungsional yang memegang peranan penting pada detoksifikasi senyawa xenobiotik elektrofilik yang masuk ke dalam tubuh dengan jalan mengkatalisis reaksi konjugasi antara senyawa-senyawa elektrofilik tersebut dengan glutathion (GSH) pada sistem detoksifikasi fase II (Simon *et al.*, 2000; Strange *et al.*, 2000).

Isoform GST adalah GSTT1 dikode oleh gen GST $\theta$  berada pada kromosom 22q11.2, sedangkan GSTM1 dikode oleh gen GST $\mu$  berada pada kromosom 1p13.3 (Hussey *et al.*, 1986; Meyer *et al.*, 1991). Delesi homozigot GSTT1 dan GSTM1 berhubungan dengan pengurangan kandungan glutathion dan menyebabkan berkurangnya aktivitas enzim sebagai antioksidan tersebut (Pemble *et al.*, 1994)

*Glutathione S-transferase* Theta1 (GSTT1) dan *Glutathione S-transferase* Mu1 (GSTM1) merupakan enzim detoksifikasi fase II yang berperan dalam melawan respon inflamasi melalui terbentuknya senyawa xenobiotik ataupun reactive oxygen species (ROS) (Goodrich *et al.*, 2009), dan berperan penting dalam melindungi saluran pernafasan dari stres oksidatif (Hayes *et al.*, 2009). *Glutathione transferase* (GST) merupakan enzim yang berperan dalam detoksifikasi ROS. *Glutathione transferase* merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi konjugasi antara glutathione tereduksi dengan beberapa macam senyawa xenobiotic seperti karsinogen, kontaminan lingkungan, agen antiaknker, antibiotik dan produk dari proses oksidatif. Oleh karena itu secara fungsional polimorfisme GST dapat digunakan sebagai kandidat marker genetik untuk faktor risiko keparahan penyakit TB akibat resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT)

Sejumlah penelitian telah mendokumentasikan bahwa polimorfisme GSTT1 dan GSTM1 berpengaruh terhadap pathogenesis penyakit pernafasan (Reddy *et al.*, 2010), seperti Asma (Freidin dan Bagina, 2002; Gattas *et al.*, 2004; Sandford *et al.*, 2004; Salam *et al.*, 2007; Mak *et al.*, 2007). Gupta *et al.* (2012) melaporkan bahwa genotip GSTM1 nul dan kombinasi GSTM1 dan GSTT1 nul merupakan faktor risiko heptotoksitas akibat induksi obat antituberkulosis. Namun, belum pernah dilaporkan hubungan polimorfisme gen GSTM1 dan GSTM1 dengan keparahan penyakit tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru.

Berdasarkan hal tersebut muncul pertanyaan peneliti Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen GSTM1 dan GSTT1 dengan keparahan penyakit tuberkulosis paru pada pasien tuberkulosis paru. Dalam menjawab pertanyaan tersebut, maka dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen GSTT1 dan GSTM1 dengan keparahan penyakit tuberkulosis paru. Hasil penelitian ini diharapkan dapat sebagai sumbangan pemikiran dan landasan penelitian selanjutnya

yang terkait dengan polimorfisme gen GSTT1 dan GSTM1 terhadap berbagai macam penyakit.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kasus kelola (*case-control*) yaitu suatu rancangan poengamatan epidemiologis untuk mempelajari hubungan tingkat keterpaparan dengan berbagai keadaan penyakit atau masalah kesehatan lainnya (Sastroasmoro, 2010). Pengamatan ini didasarkan atas pengamatan terhadap penyakit yang sudah ada (sudah terjadi) sehingga memungkinkan untuk menganalisis dua kelompok tertentu, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus adalah kelompok penderita TB berdasarkan BTA positif tanpa resisten. Sedangkan kelompok kontrol adalah kelompok penderita TB paru dengan resisten Responden adalah pasien TB paru pada saat memeriksakan dahaknya di Puskesmas yang berada di wilayah kota Semarang. Kelompok kasus adalah 50 pasien TB paru dan kelompok kontrol sebanyak 50 sukarelawan sehat. Penelitian berlangsung dari bulan Juni 2012 sampai dengan September 2012. Pemilihan pasien TB paru dilakukan secara berurutan menurut kedatangan (*consecutive admission*) sesuai criteria penerimaan. Pemeriksaan fisik meliputi keadaan umum, berat badan, tinggi badan, dan riwayat penyakit.

### **Alat Penelitian**

Sputum, tabung vacutainer, Mortar, tabung eppendorf 1,5 ml, mikropipet (Gilson, France), yellow tip, blue tip, white tip, freezer, mikrosentrifuge (Microfuge-E, Beckman, UK), mikrosentrifuge suhu 4 °C (Tomy MX-200 Refrigerated microcentrifuge, Jepang), magnetik stirer, rotary shaker (RIKO RS-12-TE), vortex (Vortec-2 Genie, Pro-natura, Nacs-J, Jepang), pH meter (TOA model HSM 10 A), aspirator (Cleanc Bench, Hitachi, Jepang), Waterbath 55°C (Aquabath, Lab-line), Waterbath 37°C (Refrigerated bath RB-%A, Techne), Spektrofotometer (DU 650 spectrophotometer, Beckman, UK), PCR, perangkat elektroforesis gel.

### **Bahan Penelitian**

Heparin, sampel darah 0.32 sukrose, 1% v/v Triton X 10,5 mM MgCl<sub>2</sub> (Merck), 10 mM Tris HCL (pH 7.4) (Sigma), 75 mM NaCl (Merck), 50 mM EDTA (pH 8.0) (Sigma), 200 mM NaCl, 50 Tris HCL, 100 mM SDTA (pH 8), 1% w/v SDS, akuades, 10 mg/ml RNAase, 10 mg/ml proteinase-K, fenol, TE, 10 mM Tris HCl, 1 mL EDTA, Agarose 1% (Difco), Loading dye (Sigma), DNA ladder (Amersham), TAE, ethidium bromide (Sigma). primer GSTT1 Forward: 5-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3 Reverse: 5-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3 dan primer GSTM1 Forward: 5-

TTCCTCACTGGTCCTCACATCTC-3 Reverse: 5- TCACCGGATCATGGCCAGCA-3,  
primer gen  $\beta$ -globulin Forward 5-GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC-3 dan Reverse 5-  
GCCCTAAAAGAAAATCGCCAATC-3

### Prosedur Penelitian

Pemeriksaan polimorfisme genotip dari gen GSTT1 dan GSTM1 melalui beberapa tahapan seperti isolasi DNA, pengukuran konsentrasi dan kemurnian DNA hasil isolasi, elektroforesis untuk mengetahui DNA total hasil isolasi.

Isolasi dan purifikasi DNA menggunakan *Metode Chelex*). Setelah dilakukan isolasi DNA, langkah selanjutnya adalah purifikasi sampel DNA, yaitu sampel DNA sebanyak 1  $\mu$ l ditambah dengan 49  $\mu$ l H<sub>2</sub>O milliQ (pengenceran 50x), dan dibaca absorbennya pada panjang gelombang 280 nm dan 260 nm. Kemurnian DNA dievaluasi dengan menghitung absorben 260/absorben 280. DNA hasil isolasi dapat dikatakan murni jika hasil penghitungan dengan rumus tersebut berkisar antara 1,8-2,0 (Sulandari dan Zein, 2003). Untuk mengetahui konsentrasi DNA dihitung dengan rumus: Absorben 260 nm x 50 x faktor pengenceran. Kemudian dilakukan pemeriksaan DNA hasil isolasi menggunakan elektroforesis, dengan cara sampel DNA sebanyak 4  $\mu$ l ditambah dengan larutan dye (sedikit) dan dimasukkan (loading) dalam sumuran gel agarose 1%. Gel dimasukkan bak elektroforesis yang telah diisi larutan TAE, sampai semua gel terendam. Running dilakukan pada 70 volt selama 30 menit. Setelah direndam dalam ethidium bromide selama 10 menit, hasilnya dilihat dengan UV dan divisualisasikan dengan kamera polaroid MP4 (Sulandari dan Zein, 2003).

Selanjutnya dilakukan amplifikasi gen GSTT1 dan GSTM1 dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang dilakukan dengan menggunakan primer

Primer GSTT1 : Forward 5-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3

Reverse 5-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3

Primer GSTM1 : Forward: 5-TTCCTCACTGGTCCTCACATCTC-3

Reverse 5- TCACCGGATCATGGCCAGCA-3,

primer gen  $\beta$ -globulin Forward 5-GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC-3

Reverse 5- GCCCTAAAAGAAAATCGCCAATC-3

Reaksi PCR dibuat sebanyak 25  $\mu$ l dengan komposisi: 2,5  $\mu$ l 10x buffer, 2  $\mu$ l 2,5 mM dNTP, primer masing-masing 2  $\mu$ l 2,5 p mol, 1  $\mu$ l BSA, 1,5 unit Taq polimerase, 2  $\mu$ l sampel DNA dan distilated water hingga volume 25  $\mu$ l. PCR diprogram dengan kondisi pre denaturasi 95<sup>o</sup>C selama 5 menit, aneling primer pada suhu 58<sup>o</sup>C selama 0,5 menit, elongasi pada 72<sup>o</sup>C selama 1 menit. Siklus amplifikasi yang digunakan adalah 40 siklus dan post elongasi 72<sup>o</sup>C selama 10 menit (Sulandari dan Zein, 2002).



PCR diprogram dengan kondisi pre denaturasi 95°C selama 5 menit, aneling primer pada suhu 58°C selama 0,5 menit, elongasi pada 72°C selama 1 menit. Siklus amplifikasi yang digunakan adalah 40 siklus dan post elongasi 72°C selama 10 menit (Sulandari dan Zein, 2002). DNA hasil PCR yang diperoleh dianalisa dengan teknik elektroforesis menggunakan *ultrapure™ agarose* (Invitrogen) 2%. Keberadaan pita-pita DNA produk PCR diamati di atas *UV transluminator* (Vilber Lourmat, France). Hasil positif ditunjukkan adanya pita berwarna jingga pada gel agarose (dimodifikasi dari Payungporn *et al.* 2004), dimana fragment 480 pb mengindikasikan keberadaan GSTT1 dan fragment 215 pb mengindikasikan keberadaan GSTM1.

Elektroforesis Hasil PCR pada Gel Agarose 2%. DNA hasil PCR yang diperoleh dianalisa dengan teknik elektroforesis menggunakan *ultrapure™ agarose* (Invitrogen) 2%. Sebanyak 2 g agarose dilarutkan dengan 100 ml Tris Buffer EDTA (TBE) 1x, kemudian dipanaskan dalam *microwave* sampai larutan menjadi jernih. Larutan didinginkan pada suhu kamar sampai dingin (hangat-hangat kuku), kemudian dimasukkan 3 µl *ethidium bromide* (10mg/ml; Invitrogen) dan dicampur sampai homogen. Agarose kemudian dituang pada cetakan gel yang telah dipasang sisir, dan dibiarkan sampai membeku. Setelah membeku, gel dimasukkan bak elektroforesis (Mupid-x, Japan) yang telah diisi larutan buffer TBE 1x sampai semua gel terendam. Sebanyak 7 µl produk PCR dicampur dengan 2 µl *loading dye* (Sigma) kemudian dimasukkan ke dalam sumur-sumur pada gel. *Running* dilakukan pada 135 volt selama 20 menit. Keberadaan pita-pita DNA produk PCR diamati di atas *UV transluminator* (Vilber Lourmat, France). Hasil positif ditunjukkan adanya pita berwarna jingga pada gel agarose (dimodifikasi dari Payungporn *et al.* 2004).

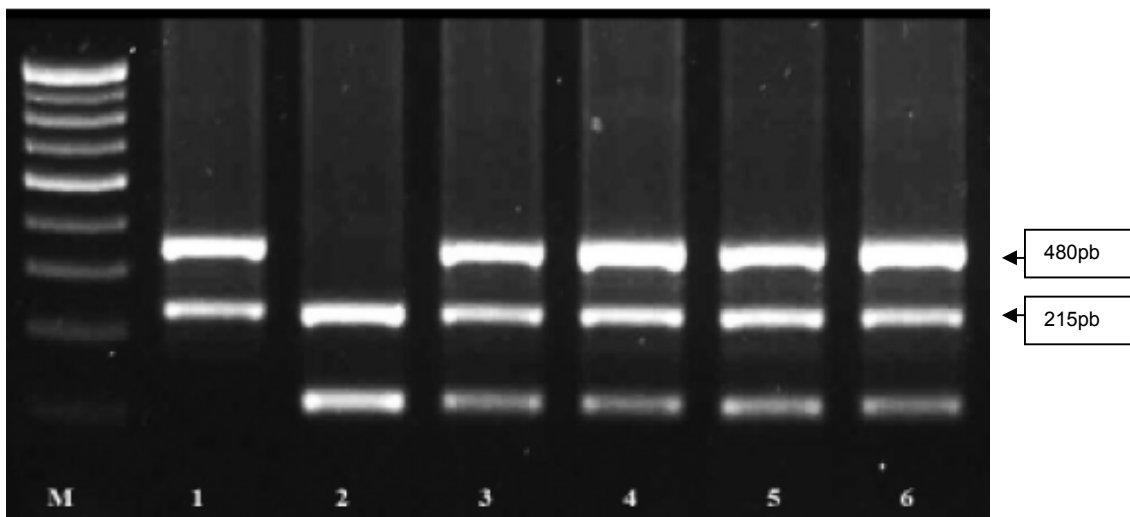
### **Analisa Statistik**

Analisis statistik dilakukan secara deskriptif dan analitik. Dalam analisis deskriptif, dihitung nilai kecenderungan sentral (*mean* dan *median*) dan sebaran (*Standard Deviasi*). Untuk mencari hubungan variasi gen GSTT1 dan GSTM1 terhadap keparahan tuberkulosis paru menggunakan uji *Chi-Square* ( $X^2$ ). Sedangkan untuk menguji perbedaan polimorfisme gen GSTT1 dan GSTM1 antara pasien tuberkulosis dan kontrol menggunakan uji *t* berpasangan. Analisis statistik dibantu dengan program SPSS 12 for windows (Dahlan, 2011). Nilai signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini adalah  $p < 0,05$ , dengan tingkat kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan terhadap 50 pasien TB paru dan 50 orang kontrol. Karakteristik subyek penelitian meliputi usia dan indeks masa tubuh pada pasien TB paru dan control. Rentang usia responden 15 sampai 60 tahun. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata usia pada pasien TB paru adalah  $38,36 \pm 11,32$  tahun dan kelompok kontrol sehat  $33,05 \pm 10,06$ . Indeks Masa Tubuh (IMT) pada kelompok kasus  $17,3 \pm 3,68$  dan kelompok kontrol sehat  $18,87 \pm 22,87$ . Prosentase responden laki-laki 60% dan perempuan 40% pada kelompok kasus dan pada kelompok kontrol 50% laki-laki dan 50% perempuan.

Hasil penelitian pada pasien TB paru menunjukkan adanya polimorfisme GSTT1 dan GSTM1. Hasil analisis Polymerase Chain Reaction (PCR) gen GSTT1 dan GSTM1 disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Analisis PCR gen GSTT1 dan GSTM1 (pita kolom M merupakan marker, kolom 1 genotip GSTT1 nul sebesar 480 pb, kolom 2 merupakan genotip gen GSTM1 nul sebesar 215pb).

Frekuensi genotip gen GSTT1 nul pasien tuberkulosis paru sebesar 52% dan gen GSTM1 nul sebesar 50%. Sedangkan pada orang sehat ditemukan frekuensi genotip gen GSTT1 nul sebesar 80% dan GSTM1 nul sebesar 64%. Data frekuensi genotip GSTT1 dan GSTM1 homozigot pasien TB paru dan kontrol sehat disajikan pada tabel 1.

Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan frekuensi genotip GSTT1 nul pasien tuberkulosis dan kontrol sehat. Sedangkan pada frekuensi genotip GSTM1 tidak ada perbedaan antara pasien TB paru dengan kontrol sehat.

Tabel 1. Frekuensi genotip GSTT1 dan GSTM1 pada pasien TB paru dan kontrol sehat

	GSTT1		GSTM1	
	Polimorfisme (%)	Null (%)	Polimorfisme (%)	Null (%)
Pasien TB Paru	24 (48)	26 (52)	25 (50)	25 (50)
Kontrol	10 (20)	40 (80)	18 (36)	32 (64)
OR (CI 95%)	0,462	0,034-0,713	1,500	0,54-1,86
Nilai p	0,004		0,145	

OR= Odd Ratio; CI ; Confidence Interval

Frekuensi genotip GSTT1 nul pada kontrol sehat secara signifikan lebih besar dibanding pasien tuberkulosis paru ( $p=0,004$ , CI = 0,034-0,713, OR=0,462). Distribusi genotip dari gen GSTT1 berbeda signifikan antara pasien tuberkulosis dan kontrol sehat. Tidak terdapat perbedaan frekuensi genotip gen GSTM1 antara pasien tuberkulosis dan kontrol sehat. Juga tidak terdapat perbedaan signifikan antara frekuensi genotip gen GSTT1 dan GSTM1 pada pasien tuberkulosis paru ( $p= 0,186$ ) maupun kontrol sehat ( $p= 0,104$ ).

Glutathione S-transferase (GST) memainkan peran dalam detoksifikasi senyawa karsinogenik terkandung dalam asap rokok dan perlindungan antioksidan. Baru-baru ini, yang GSTM1 dan polimorfisme gen GSTT1 telah berlebihan dipelajari dengan hormat untuk potensi kontribusi mereka terhadap risiko PPOK. Kekurangan dalam aktivitas GSTM1 dan GSTT1 enzim disebabkan oleh tidak adanya homozigot mewarisi dari gen GSTM1 atau GSTT1, masing-masing (yaitu, GSTM1 null atau genotipe GSTT1 nol). Sebelumnya, homozigot GSTM1 genotipe nol telah dikaitkan dengan paru-paru Kanker, emfisema, dan pengurangan dalam fungsi paru-paru pada perokok Kaukasia dengan non-sel kecil kanker paru-paru. Namun, studi lain yang dilakukan di Korea ditemukan tidak ada perbedaan dalam frekuensi polimorfik genotipe dari GSTM1 dan GSTT1 gen antara pasien dengan PPOK dan sehat perokok. Karena data terkini tentang asosiasi potensial antara risiko PPOK meningkat dan gen penyandi enzim metabolisme xenobiotik zat tidak konsisten.

Glutathione S-transferase (GST) merupakan enzim yang berperan penting dalam metabolisme obat fase II untuk membersihkan efek toksik metabolit dari obat. Enzim GST bertanggung jawab untuk menteralisir radikal bebas, maka apabila enzim GST tidak terdapat di dalam tubuh seseorang, maka seseorang menjadi lebih rentan terhadap paparan dan zat toksik.

*Glutation S-transferase (GST)* merupakan kelompok enzim sitosolik multifungsi yang berperan penting dalam detoksifikasi senyawa elektrofilik melalui konjugasi dengan glutation (GSH). Aktivitas GST dapat dipacu oleh beberapa jenis senyawa baik senyawa endogen maupun senyawa eksogen. Glutation S-transferase adalah keluarga enzim multifungsi kompleks yang berperan pada detoksifikasi senyawa elektrofilik xenobiotik (Griscelli dkk., 2004). Konjugat glutation kemudian ditransport ke ginjal untuk diekskresikan melalui urin sebagai asam merkapturat (Josephy, 1997). GST terdapat pada fraksi sitosol kebanyakan sel dan organ tubuh seperti hati, ginjal, paru, dan usus halus (Commandeur dkk., 1995). Pada mamalia, GST dalam sitosol dikelompokkan dalam enam kelas, yaitu: alpha, mu, pi, sigma, theta, dan zeta. GST kelas kappa juga ditemukan terikat pada membran dalam bentuk isoenzim dan di mitokondria (Hsieh dkk., 1999). GST kelas pi banyak ditemukan pada ginjal tikus (Hayes dan Pulford, 1995). Substrat umum untuk GST adalah 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB). GST kelas alpha memiliki aktivitas terhadap kumen hidroperoksida. Substrat spesifik untuk GST kelas mu adalah 1,2-dikloro-4-nitrobenzen (DCNB). Asam etakrinat ([2,3-dikloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoksi] asam asetat) merupakan substrat spesifik untuk GST kelas pi (Mannervik dan Danielson, 1988).

Suatu penelitian menyebutkan bahwa resiko **hepatotoksik parasetamol** meningkat pada tikus kekurangan GST pi (Henderson dkk., 2000). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa GST dapat mempengaruhi sensitivitas sel terhadap efek hepatotoksik pasien terinduksi parasetamol. Study in vitro memperlihatkan bahwa GST kelas pi sangat efektif dalam mengkonjugasi NAPQI dengan glutation pada tikus dan manusia. Oleh sebab itu, pada seseorang yang mengalami defisiensi GST kelas pi memiliki resiko tinggi terhadap toksisitas parasetamol (Kabesch dkk., 2004).

Pada penyakit kanker sering menunjukkan aktivitas GST berlebihan sehingga terapi kanker dengan obat sitostatik, yang bersifat elektrofilik, umumnya akan mengalami resistensi karena sebagian besar obat sitostatik justru dimetabolisme melalui konjugasi dengan GSH yang dikatalisis oleh GST. Sebagai akibatnya terjadilah penurunan efektivitas obat sitostatik tersebut. Namun demikian, bila obat sitostatik tersebut diberikan bersama obat lain yang bersifat sebagai inhibitor GST yang selektif, maka efektivitas obat sitostatik tersebut akan meningkat. Sedangkan dari hasil penelitian Yuniarti, N. dkk. (2005) dapat disimpulkan bahwa aspirin tidak menghambat aktivitas enzim glutation S-transferases kelas pi ginjal tikus.

Polimorfisme adalah terjadinya rangkaian DNA yang berbeda antara satu individu dengan individu yang lain karena adanya mutasi DNA. Polimorfisme pada gen yang mengkode protein yang terlibat dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan



ekskresi obat, maupun terhadap respon terhadap obat, sangat berpengaruh signifikan respon *in vivo* suatu individu terhadap obat. Namun demikian, hingga saat ini belum ada publikasi mengenai peta polimorfisme genetik pada orang asli Indonesia terkait dengan berbagai gen yang mungkin terlibat dalam respon obat.

Polimorfisme gen GST berpengaruh terhadap ekspresi kadar enzim GST dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit. Bila kadar enzim GST dalam darah rendah, maka enzim yang menetralkan radikal bebas juga menjadi rendah. Pasien TB paru yang terpapar oleh radikal bebas akibat konsumsi obat anti tuberkulosis mengalami peningkatan radikal bebas karena enzim yang digunakan untuk menetralkan radikal bebas rendah. Peningkatan radikal bebas disertai rendahnya enzim antioksidan menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan reaksi reduksi oksidasi yang dikenal sebagai kejadian stress oksidatif. Stress oksidatif menyebabkan kerentanan terhadap penyakit tetapi tidak menyebabkan keparahan penyakit.

Glutation transferase (GST) berfungsi dalam reaksi yang mencegah terjadinya karsinogenik yang bereaksi dengan DNA dan menyebabkan kerusakan genetik GSTs telah dikelompokkan ke dalam setidaknya dua belas yang berbeda kelas atas dasar spesifisitas substrat dan kekhususan. Fungsi utama enzim GST adalah konjugasi hidrofobik dan senyawa elektrofilik dengan glutation tereduksi. Reaksi pengikatan intraseluler dengan GSH dikatalisis oleh GSTs dan mengarah ke stabil konjugat GSH-senyawa xenobiotik diangkut keluar dari sel dan dikeluarkan melalui feses dan urin. Polimorfisme genetik GSTM1, GSTP1, dan GSTT1 telah dilaporkan menyebabkan penurunan atau perubahan aktivitas enzim (Strange et al, 2000). GSTT1 dan GSTM1 sangat penting, karena mereka memiliki polimorfisme delesi yang mengakibatkan gangguan aktivitas katalitik, yang berhubungan dengan sensitivitas yang besar terhadap senyawa toksik. Delesi homozigot (genotip nul) genotip GSTT1 dan GSTM1 berhubungan dengan peningkatan genotoxicity dan diyakini menjadi faktor kunci dalam menentukan kerentanan terhadap penyakit terkait dengan paparan xenobiotik seperti kanker (Gundacker *et al.*, 2007)..

Penelitian kami menunjukkan bahwa frekuensi polimorfisme genotip gen GSTT1 pada pasien TB paru adalah sebesar 48% dan kontrol sebesar 20%. Sedangkan genotip gen GSTM1 pada pasien TB paru sebesar 50% dan kontrol sebesar 36%. Hal ini menunjukkan bahwa polimorfisme genotip GSTT1 pasien TB paru lebih besar daripada kontrol. Demikian pula untuk polimorfisme genotip gen GSTM1 pasien TB paru lebih besar daripada kontrol. Namun berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara genotip GSTM1 nul pasien TB paru dengan kontrol, maka secara umum

polimorfisme genotip gen GSTT1 dan GSTM1 nul tidak berhubungan dengan kejadian keparahan penyakit pada pasien TB paru.

Hasil penelitian ini didukung oleh beberapa penelitian lain yang menunjukkan tidak ada hubungan antara genotip GSTT1 nul terhadap kejadian penyakit pada beberapa populasi yang berbeda (Holla *et al.*, 2006; Freidin *et al.*, 2002; Lima *et al.*, 2010). Meskipun beberapa hasil penelitian lain menyatakan bahwa genotip GSTT1 nul meningkatkan terjadinya risiko penyakit saluran pernafasan seperti asma (Hanene *et al.*, 2007; Ivaschenko *et al.*, 2002; Tamer *et al.*, 2004). Beberapa penelitian juga memberikan hasil yang berbeda tentang tidak ada hubungan antara genotip gen GSTM1 nul dengan penyakit (Holla *et al.*, 2006, Freidin *et al.*, 2002; Mak *et al.*, 2007; Salam *et al.*, 2007; Li *et al.* 2009) Perbedaan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hubungan genotip GSTT1 dan GSTM1 terhadap kejadian penyakit, tidak hanya disebabkan secara genetik, namun dipengaruhi pula oleh interkasi antara genetik dengan faktor lingkungan seperti paparan senyawa kimia.

Beberapa fakta menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran dalam variasi respon terhadap obat didasarkan pada adanya perbedaan fenotip enzim pemetabolisme obat pada individu yang mengalami adverse drug reaction. Berkurangnya aktivitas enzim pemetabolisme fase II di hati ternyata berkorelasi signifikan dengan terjadinya toksisitas saraf obat TBC isoniazid pada beberapa orang yang mengalaminya (Evans dan Relling, 1999). Fakta lebih baru menunjukkan bahwa berkurangnya aktivitas enzim pemetabolisme fase II tersebut disebabkan karena adanya polimorfisme pada enzim N-acetyl transferase 2 (NAT2). Hal ini membuktikan bahwa polimorfisme gen GSTT1 dan GSTM1 kemungkinan tidak selalu berhubungan dengan kejadian penyakit.

Salah satu hasil penelitian melaporkan bahwa dalam pengobatan dengan **isoniazid**, terdapat perbedaan respon dari beberapa individu berupa perbedaan dalam kecepatan proses setilasinya terhadap obat tersebut (Weber,W.W.1997). Profil asetilasi terhadap isoniazid yang merupakan obat anti tuberkulosis ini digolongkan dalam inaktivator cepat dan lambat. Individu yang tergolong dalam inaktivator lambat ternyata aktivitas enzim N-acetyltransferase-nya sangat lambat. Perbedaan tersebut ternyata disebabkan oleh adanya variasi genetik dari gen yang menyandi ekspresi dari enzim N-acetyltransferase. Bagi individu yang mempunyai kelainan yang disebabkan oleh autosomal recessive allele, berupa variasi polimorfik maka aktivitas enzim N-acetyltransferase menjadi lambat. Aktivitas enzim Nacetyltransferase ini sangat bervariasi untuk setiap suku atau ras. Bagi orang barat (Amerika dan Eropa) 50% dari penduduknya ternyata tergolong inaktivator lambat, sedangkan untuk orang Jepang sebagian besar tergolong inaktivator cepat (Mueller,R.F. and Young,I.D. 2001).

Telaah genetik untuk mempelajari hubungan antara variasi polimorfisme di dalam struktur gen dengan efeknya dalam klinik terus dikembangkan. Diharapkan melalui pendekatan ini dapat ditingkatkan pemahaman kita dalam penemuan kandidat gen yang dapat dikembangkan sebagai target obat. Salah satu hasil penelitian menunjukkan bahwa varian dari allele enzim thiopurine methyltransferase (TPMT), ternyata erat kaitannya dengan terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (adverse drug reactions, ADR). Sedangkan varian dari target obat lain yaitu enzim 5 lipoxigenase (ALOX5), yang erat hubungannya dengan fenotipe penyakit asma, juga dapat mempengaruhi respon pengobatan (Drazen, J.M. et.al. 1999), dan varian dari gen apolipoprotein E (APOE) erat kaitannya dengan inhibisi terhadap enzim kolinesterase pada penderita Alzheimer.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Terdapat perbedaan antara genotip GSTT1 pasien TB dengan kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan antara genotip GSTM1 pasien TB dengan control. Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme GSTT1 dan GSTM1 dengan keparahan penyakit tuberkulosis paru.

Saran peneliti adalah perlu dilakukan sekuensing gen untuk mengetahui letak perbedaan lokus gen yang bervariasi tersebut. Perlu kiranya dilakukan pemetaan polimorfisme genetik pada penduduk asli Indonesia, apalagi Indonesia sangat kaya dengan suku bangsa, yang sangat memungkinkan terdapatnya variasi genetik yang luas.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Kementerian Pendidikan Nasional yang telah memberikan dana penelitian hibah fundamental melalui Rektor Universitas Negeri Semarang

## **DAFTAR PUSTAKA**

Aditama TY (2008). *Tuberkulosis Masalah dan Perkembangannya*. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tetap dalam Bidang Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UI. UI Press: Jakarta. hal : 22-27.

Adriani, Hatta M, Massi N (2011). Analisis Polimorfisme Gen Nucleotida Binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) Pada Penderita Tuberculosis di Makassar. *JST kesehatan* 1(1):68-76.

- Barmawi (2004). *Tuberkulosis : Ancaman Kegawatan Dunia Aspek Imunologi dan Terapi*. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Commandeur, J.N.M., Stijntjes G., and Vermeulen N.P.E., 1995, Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates, *Pharmacol. Rev.*, 47, (2), 271-330.
- Dahlan MS (2011). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS*. Salemba Medika : Jakarta.
- Freidin MB, Bragina EI, Ogorodova LM, Puzyrev VP. 2002. Polymorphism of the theta1 and mu1 glutathione S-transferase genes (GSTT1, GSTM1) in patients with atopic bronchial asthma from the West Siberian region. *Mol Biol* 36(4):630–634.
- Gattás GJ, Kato M, Soares-Vieira JA, Siraque MS, Kohler P, Gomes L, Rigo MA, Bydlowski SP. 2004. Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 37:451–458
- Goodrich GG, Goodman PH, Budhecha SK, Pritsos CA. 2009. Functional polymorphism of detoxification gene NQO1 predicts intensity of empirical treatment of childhood asthma. *Mutat Res* 674:55–61.
- Griscelli, A. B., Bosq, J., Koscielny, S., Lefrere, F., Turhan, A., Brousse, N., Hermine, O., and Ribrag, V., 2004, High level of glutathione-s-transferase  $\pi$  expression in mantle cell lymphomas, *Clin. Cancer Res.*, 10, 3029-3034.
- Gundacker C., G. Komarnicki, P. Jagiello et al. 2007. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria," *Science of the Total Environment* 385(1–3): 37–47
- Gupta, VH., Singh M., Deepak NA., Preetha S., et al. 2013. Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian Population. *Annals of Hepatology* 12;6:959-965
- Hanene C, Jihene L, Jamel A, Kamel H, Agnès H. 2007. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Mediators Inflamm* 37:1150–1157.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. 2005. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:51–88
- Holla LI, Stejskalova A, Vasku A. 2006. Polymorphisms of the GSTM1 and GSTT1 genes in patients with allergic diseases in the Czech population. *Allergy* 61(2):265–267.
- Hsieh, C.H., Liu, L.F., Tsai, S.P., and Tam, M.F., 1999, Characterization and cloning of avian-hepatic glutathione S-transferase, *Biochem. J.*, 330, 87-93
- Hussey AJ., Stockman PK., Beckett GJ, Hayes JD. 1986. Variations in the glutathione S-transferase subunits expressed in human liver. *Biochim Biophys Acta* 874:1-12
- Ivaschenko TE, Sideleva OG, Baranov VS. 2002. Glutathione-S-transferase  $\mu$  and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. *J Mol Med* 2002, 80(1):39–43.
- Josephy, D., 1997, *Molecular toxicology*, 152-182, Oxford University Press, New York. Kabesch, M., Hoefler, C., Carr, D., Leupold, W., Weiland, S. K., and Mutius, E. V.,



- 2004, Glutathione S-transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma, *Thorax*, 59, 569-573.
- Lima CS, Néri IA, Lourenço GJ, Faria IC, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. 2010. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) and theta 1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil. *Genet Mol Biol* 33:438–441.
- Li XT, Yuan YL, Xia YY, Yu BZ, Zhang TJ, Liu O, Ly XZ, Zhan SY. 2009. Genetic polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1: a systematic review in Chinese population and a pilot study in smear-positive pulmonary tuberculosis cases of Jilin province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 30(5):502-6.
- Mak JC, Ho SP, Leung HC, Cheung AH, Law BK, So LK, Chan JW, Chao CH, Lam WK, Ip MS, Chan-Yeung M. 2007. Relationship between glutathione s-transferase gene polymorphisms and enzyme activity in Hong Kong Chinese asthmatics. *Clin Exp Allergy* 37(8):1150–1157.
- Mannervik, B. and Danielson, U.H., 1988, Glutathione transferase: structure and catalytic activity, *CRC Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 23, 3, 283-337
- Meyer DJ, Coles B, Pemble SE, Gikmore KS, Frase GM, Keteter B. 1991. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J* 274:409-4014.
- Mueller,R.F. and Young,I.D. 2001.Emery's Elements of Medical genetics. Eleventh Edition, Churchill Livengstone, London.pp. 169-175.
- Munir SM, Arifin N dan Dianiati KS (2010). Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan *Multidrug Resistant* (TB-MDR) di Poliklinik Paru RSUP Persahabatan. *J. Respir. Indo* 30(2):92-103.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer et al. 1994. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of e genetic polymorphism. *Biochem J* 300:271-276.
- Reddy P, Naidoo RN, Robins TG, Mentz G, London SJ, Li H, Naidoo R. 2010. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren. *Lung* 188:409–414
- Salam MT, Lin PC, Avol EL, Gauderman WJ, Gilliland FD. 2007. Microsomal epoxide hydrolasem glutathione Stransferase P1, traffic and childhood asthma. *Thorax* 62(12):1050–1057.
- Sandford J, Chan HW, Wong GMK, Lai CKW, Chan-Yeung M. 2004. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong. *Intern J Tuberc Lung Dis* 8(5):519–527.
- Simon T, Becquemnot L, Mary-Kruase M, de Waziers I, Beanue P et al., 2000. Combined glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 67:432-437.
- Strange RC, Jones PW, Fryer AA. 2000. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol let* 112:357-363.
- Sulandari S dan MSA Zein (2003). *Panduan Praktis Labolatorium DNA*. Puslit Biologi-Bidang Zoologi. LIPI. Bogor.

- Taha DA and Imad AJT. (2010). Antioxidant status, C-Reactive Protein and Status in Patient with Pulmonary tuberculosis. *SQU MED.J* 10 (3):361-369.
- Tamer L, MC a g, Ates NA, Yildirim H, Ercan B, Saritas E, Unlu A, Atik U. 2004. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology* 9(4):493–498.
- World Health Organisation (2010). *Global Tuberculosis Programme : Global Tuberculosis Control*. WHO Report.



# Sertifikat

No. 371 / UN34.21 / SEMNAS / 2015

Diberikan kepada

**Dr. Ari Yuniastuti, M.Kes.**

atas partisipasinya sebagai

**Pemakalah**

dalam kegiatan

**Seminar Nasional**

**“Penelitian dan PPM Untuk Mewujudkan Insan Unggul”**

diselenggarakan oleh

Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) UNY  
pada tanggal 20-21 April 2015



Ketua LPPM UNY,

Prof. Dr. Anik Ghufon, M.Pd.  
NIP. 19621111 198803 1 001



Yogyakarta, 21 April 2015

Ketua Panitia,

Sri Harti Widayastuti, M.Hum.  
NIP. 19621008 198803 2 001