

## DAFTAR ISI

Tesis .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I.....	1
A. Latar belakang .....	1
B. Perumusan Masalah.....	6
C. Keaslian penelitian .....	6
D. Pertanyaan penelitian .....	8
E. Manfaat penelitian.....	8
F. Tujuan penelitian.....	9
BAB II.....	10
A. Landasan Teori .....	10
B. Metabolisme Alkohol.....	12
C. Kelompok Peminum Dari Segi Ilmu Psikologi.....	30
D. Polimorfisme Gen Aldehyde Dehidrogenase.....	31
E. Penentuan Polimorfisme gen.....	38
1. Ekstraksi DNA .....	39
2. Mengukur kadar dan kemurnian DNA.....	40
3. Amplifikasi Polymerase Chain Reaction (PCR).....	42
4. Elektroforesis dan Staining.....	46
5. Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP).....	48
F. Tes Fungsi Liver.....	49
G. Kadar Transaminase .....	50
H. Ggt.....	51
I. Albumin.....	52
J. Globulin.....	52
K. Bilirubin .....	53
L. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> (MELD) .....	54
M. <i>Child-Turcotte-Pugh Score</i> (CTP) .....	54
N. Patofisiologi Alkohol dan Sirosis.....	55
O. Profil Provinsi Nusa Tenggara Timur .....	57
P. Adat istiadat dan budaya di NTT .....	59
Q. Kerangka Teori.....	61
R. Kerangka Konsep .....	62
S. Hipotesis.....	62
BAB III .....	63

A.	Desain Penelitian .....	63
B.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	63
C.	Populasi Sampel Penelitian .....	63
D.	Besar Sampel Penelitian .....	64
E.	Kriteria Subjek Penelitian .....	65
1.	Kriteria Inklusi .....	65
2.	Kriteria Eksklusi .....	66
F.	Identifikasi Variabel Penelitian .....	66
H.	Cara Penelitian .....	68
I.	Analisis Data .....	74
J.	Pengendalian Penyimpangan Protokol .....	75
K.	Keterbatasan Penelitian .....	76
L.	Etika Penelitian .....	76
M.	Alur Penelitian .....	78
BAB IV	.....	79
A.	Karakteristik Umum dan Frekuensi Distribusi Alel .....	79
B.	Proporsi ALDH2 Dengan Status Fungsi Hati .....	86
C.	Proporsi ALDH2 Dengan Perilaku Minum dan Tingkat Konsumsi Alkohol .....	88
D.	Proporsi Polimorfisme ALDH2 Pada Peminum Alkohol, Bukan Peminum Alkohol, dan sgot .....	89
E.	Proporsi Polimorfisme ALDH2 Pada Peminum Alkohol, Bukan Peminum Alkohol, dan sgpt .....	90
F.	Proporsi Polimorfisme ALDH2 Pada Peminum Alkohol, Bukan Peminum Alkohol, dan ggt .....	91
BAB V	.....	93
A.	Kesimpulan .....	93
B.	Saran .....	94
DAFTAR PUSTAKA	.....	96
LAMPIRAN	.....	102

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kurva alkohol darah (Stark dan Norfolk, 2005). .....	14
Gambar 2.	Jalur Metabolisme Alkohol (Bardale, 2011).....	15
Gambar 3.	Tiga jalur utama metabolisme alkohol. <i>Alcohol dehydrogenase</i> (ADH); <i>Cytochrome P450 2E1 subfamily</i> (CYP2E1); <i>Aldehyde dehydrogenase</i> (ALDH). Metabolisme oksidatif alkohol. ADH, <i>Cytochrome P2E1</i> (CYP2E1), ALDH2 dan Katalase ( <i>Mitochond aldehyde dehydrogenase</i> ) enzim yang memiliki kontribusi metabolisme oksidatif alkohol. ....	17
Gambar 4.	Skema sekuens primer untuk amplifikasi DNA ALDH2 dengan menggunakan PCR .....	36
Gambar 5.	Penampakan persebaran gen ALDH pada media agarose dengan pembacaan Elektrophoresis (Takeshita <i>et al.</i> , 1994) .....	37
Gambar 6.	Kartu FTA (Goodwin, 2007) .....	39
Gambar 7.	Proses ekstraksi DNA (Rapley dan Whitehouse, 2007). .....	40
Gambar 8.	Mengukur kemurnian DNA (Rapley dan Whitehouse, 2007). .....	41
Gambar 9.	Skema siklus PCR sederhana (Rapley dan Whitehouse, 2007).....	44
Gambar 10.	Lokasi primer PCR (Rapley dan Whitehouse, 2007). .....	44
Gambar 11.	Proses PCR (Goodwin, 2007).....	45
Gambar 12.	Standar Ukuran Internal-lane untuk mengukur nilai produk PCR (Goodwin, 2007).....	46
Gambar 13.	Proses Elektroforesis (Rapley dan Whitehouse, 2007).....	48
Gambar 14.	Hasil Elektroforesis DNA (Rapley dan Whitehouse, 2007). .....	48
Gambar 15.	Hasil PCR-RFLP. M adalah <i>marker</i> yang menandai setiap 100 bp. U adalah DNA hasil PCR yang tidak dilakukan RFLP ( <i>uncut</i> ). Jalur 1, 10, 20, 23, 45, 53, 60, dan 63 adalah ALDH2*1 <i>Wild type</i> terpotong menjadi 125 bp dan 10 bp (tidak terlihat). .....	80
Gambar 16.	Hasil PCR-RFLP. M adalah <i>marker</i> yang menandai setiap 100 bp. U adalah DNA hasil PCR yang tidak dilakukan RFLP ( <i>uncut</i> ). Jalur 7, 12, 16, 31, 43, 48, 49, 59, dan 118 adalah ALDH2*1 <i>Wild type</i> terpotong menjadi 125 bp dan 10 bp (tidak terlihat). .....	81
Gambar 17.	Hasil PCR-RFLP. M adalah <i>marker</i> yang menandai setiap 100 bp. U adalah DNA hasil PCR yang tidak dilakukan RFLP ( <i>uncut</i> ). Jalur 8, 34, 73, 75, 77, 79, 85, 93, adalah ALDH2*2 tipe homozigot polimorfisme pada 135 bp. Jalur 70, 82, 104, 114, 115, 124, 136, 143, dan 158 adalah ALDH2*1/*2 tipe heterozigot polimorfisme pada 135 bp, 125 bp, dan 10 bp (tidak terlihat). .....	81
Gambar 18.	Hasil PCR-RFLP. M adalah <i>marker</i> yang menandai setiap 100 bp. U adalah DNA hasil PCR yang tidak dilakukan RFLP ( <i>uncut</i> ). Jalur 27, 37, 44, 46, 55, 56, 57, 74, dan 83 adalah ALDH2*1 <i>Wild type</i> terpotong menjadi 125 bp dan 10 bp (tidak terlihat). Jalur 54, 65, 84, 87, 94, 96, 107, 119, dan 125 adalah ALDH2*2 tipe homozigot polimorfisme pada 135 bp. ....	82

Gambar 19. Hasil PCR-RFLP. M adalah *marker* yang menandai setiap 100 bp. U adalah DNA hasil PCR yang tidak dilakukan RFLP (*uncut*). Jalur 67, 68, dan 76 adalah ALDH2\*1 *Wild type* terpotong menjadi 125 bp dan 10 bp (tidak terlihat)..... 82

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Kriteria Diagnostik Intoksikasi Alkohol ( Stark dan Norfolk, 2005).	18
Tabel 2.	Daftar standar mutu minuman beralkohol, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No.14 tahun 2016 tentang Standar Keamanan dan Mutu minuman beralkohol. ....	23
Tabel 3.	Polimorfisme gen ALDH pada manusia.....	31
Tabel 4.	Distribusi genotip dan frekuensi gen ALDH2 pada berbagai variasi populasi Mongoloids dan Caucasoids origin (Nayak <i>et al.</i> , 2008). ...	34
Tabel 5.	Kriteria <i>Staging Child-Pugh</i> (Villanueva, <i>et al.</i> , 2019).....	55
Tabel 6.	Karakteristik umum .....	79
Tabel 7.	Frekuensi Distribusi Alel ALDH2 .....	83
Tabel 8.	Proporsi karakteristik subyek dengan alel (Korelasi Spearman untuk data ordinal dan numeric, Mann Whitney untuk data nominal).....	85
Tabel 9.	Jenis kelamin peminum alkohol .....	85
Tabel 10.	Proporsi ALDH2 dengan sgot .....	86
Tabel 11.	Proporsi ALDH2 dengan sgpt .....	87
Tabel 12.	Proporsi ALDH2 dengan ggt.....	87
Tabel 13.	Proporsi <i>genotype</i> ALDH2 dengan perilaku minum.....	88
Tabel 14.	Proporsi <i>genotype</i> ALDH2 dengan tingkat konsumsi alkohol pada subyek peminum alkohol. ....	88
Tabel 15.	Proporsi polimorfisme ALDH2 pada peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan sgot. ....	90
Tabel 16.	Proporsi polimorfisme ALDH2 pada peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan sgpt. ....	91
Tabel 17.	Proporsi polimorfisme ALDH2 pada peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan ggt.....	92
Tabel 18.	Proses pengambilan dan analisis sampel.....	92

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Mesin PCR .....	102
Lampiran 2.	Proses PCR ALDH2. ....	102
Lampiran 3.	Hasil PCR-RFLP ALDH2 .....	102
Lampiran 4.	Formulir penelitian. ....	103
Lampiran 5.	Data deskriptif karakteristik umum. ....	104
Lampiran 6.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan jenis kelamin pada etnis NTT.....	105
Lampiran 7.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan kategori BMI pada etnis NTT. ....	105
Lampiran 8.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2, peminum, dan bukan peminum alkohol pada etnis NTT. ....	106
Lampiran 9.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan tingkat konsumsi alkohol pada etnis NTT.....	106
Lampiran 10.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan frekuensi minum alkohol pada etnis NTT.....	107
Lampiran 11.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2, melakukan olahraga, dan tidak olahraga pada etnis NTT.....	107
Lampiran 12.	Data analisa statistik Uji Chi-Square dan Kruskal-Wallis antara polimorfisme gen ALDH2, umur, durasi minum, sgot, sgpt, dan ggt pada etnis NTT.....	108
Lampiran 13.	Data analisa statistik uji Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan sgpt pada etnis NTT. ....	108
Lampiran 14.	Data analisa statistik Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan sgot pada etnis NTT. ....	109
Lampiran 15.	Data analisa statistik Chi-Square antara polimorfisme gen ALDH2 dan ggt pada etnis NTT. ....	110
Lampiran 16.	Data analisa statistik uji Chi-Square dan Fisher antara jenis kelamin, peminum, dan bukan peminum alkohol pada etnis NTT. ....	110
Lampiran 17.	Data analisa statistik uji Chi-Square dan Fisher antara jenis kelamin dan tingkat minum alkohol pada etnis NTT.....	111
Lampiran 18.	Data analisa uji Chi-square dan Fisher antara polimorfisme gen ALDH2, peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan sgot pada etnis NTT.....	112
Lampiran 19.	Data analisa uji Chi-square dan Fisher antara polimorfisme gen ALDH2, peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan sgpt pada etnis NTT.....	114
Lampiran 20.	Data analisa uji Chi-square dan Fisher antara polimorfisme gen ALDH2, peminum alkohol, bukan peminum alkohol, dan sgpt pada etnis NTT.....	116

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
A	Adenin
Acetyl CoA	Acetyl coenzyme A
ADH	Alcohol Dehydrogenase
ADH1C	Alcohol Dehydrogenase 1C
ADH2	Alcohol Dehydrogenase 2
ADH3	Alcohol Dehydrogenase 3
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, & Excretion
ALC	Alcohol Liver Cirrhosis
ALD	Alcoholic Liver Disease
ALDH	Aldehyd Dehydrogenase
ALDH2	Aldehyde Dehydrogenase 2
ApoE	Apolipoprotein E
Arg	Arginin
ATP	Adenosine triphosphate
AWLD	Alcoholic Without Liver Disease
BAC	<i>Blood Alcohol Concentration</i>
Bp	Base pairs
C	Sitosin
CI	Confidence Interval
CLD	Alcoholic Chronic Liver Disease
CO <sub>2</sub>	Carbon Dioxide
CO <sub>2</sub>	Karbondioksida
CTP	Cytidine triphosphate
CYP2E1	Catalase and cytochrome P450 2E1
Dntp	Deoksinukleotida trifosfat
DsDNA	Double strain DNA
DSM-V	<i>Applying Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder</i> edisi ke-5
<i>EcoRI</i>	Restriction endonuclease enzyme dari bakteri E. coli
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EtG	etil glucuronide
EtS	ethyl sulfate
FAEE	Fatty Acid Ethyl Esters
FFA	Free Fatty Acids
FPM	First-Pass Metabolism
G	Guanin
g/kg	Gram per kilogram
g/L	Gram per liter
GERMAS	Gerakan Masyarakat Sehat
Ggt	Gamma Glutamyl Transferase
GST	Glutathione S Transferase
GSTM1	Glutathione S-Transferase Mu 1
GTP	Guanosine-5'-triphosphate

H <sub>2</sub> O	One Oxygen & Two Hydrogens Atom / Air
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrogen peroksida
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
His	Histidin
HSCs	Hepatic Stellate Cells
Kartu FTA	Kartu Flinders Technology Associates
kb DNA	Kilobase DNA
kkal/g	Kilo kalori per gram
Km	Konstanta Michaelis
LM	Lower Marker / Penanda Bawah
MEOS	Microsomal Ethanol Oxidizing System
mg%	Miligram persen
mg/dL	Milligram per desiliter
mL	Mililiter
Mm	Milimeter
mtDNA / mtG	Genom mitokondria
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NAD+	Nicotinamide Adenine Dinucleotide +
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen
nDNA	Genom inti
Nm	Nanometers
NTT	Nusa Tenggara Timur
OR	Odd Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
Peth	Phosphatidylethanol
Peth	Phosphatidylethanol
pg DNA	Picograms DNA
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
ROS	Reactive Oxygen Species
sgot	Serum Glutamin Oxaloacetic Transaminase
sgpt	Serum Glutamin Pyruvate Transaminase
SMA	Sekolah Menengah Atas
SMP	Sekolah Menengah Pertama
SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
ssDNA	Single strain DNA
T	Timin
Tabung PST	Tabung Plasma Separator Tube
TTP	Thymidine Triphosphate
UM	Upper Marker / Penanda Atas
UV	Ultraviolet
Vd atau rho-factor	Volume distribusi
μL	μ Liter