

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL DISERTASI.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR BAGAN.....	xi
ABSTRAK.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Perumusan masalah.....	8
C. Tujuan penelitian.....	9
D. Keaslian dan kedalaman.....	9
E. Manfaat penelitian.....	12
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	13
A. Alkohol.....	13
B. Polimorfisme genetik.....	33
C. Teknik identifikasi polimorfisme genetik.....	49
D. Analisis aktivitas enzim ADH.....	61
E. Analisis kerusakan sel hati.....	64
F. Landasan teori.....	66
G. Kerangka teoritis.....	68
H. Kerangka konsep.....	69
I. Hipotesis.....	69
BAB III. METODE PENELITIAN.....	70
A. Rancang Penelitian.....	70
B. Populasi dan Sampel.....	70
C. Kriteria inklusi dan eksklusi.....	71
D. Waktu dan Tempat Penelitian.....	73
E. Variabel Penelitian.....	73
F. Definisi Variabel Operasional.....	73
G. Prosedur pelaksanaan.....	75
H. Bagan alur Penelitian.....	84
I. Analisis Statistik.....	85
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	86
A. Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	86

1. Karakteristik subyek.....	86
2. Frekuensi distribusi polimorfisme gen <i>ADH3</i>	97
3. Frekuensi distribusi polimorfisme gen <i>ALDH2</i>	101
4. Aktifitas enzim ADH.....	106
5. Pengaruh polimorfisme gen <i>ADH3</i> terhadap kerusakan sel hati.....	112
6. Pengaruh polimorfisme gen <i>ALDH2</i> terhadap kerusakan sel hati.....	116
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	125
A. Kesimpulan.....	125
B. Saran.....	126
BAB VI. DAFTAR PUSTAKA	127
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	137
LAMPIRAN	139
A. Lampiran 1. Distribusi <i>alel ADH3</i> pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol, gambar 26-44.....	139
B. Lampiran 2. Distribusi <i>alel ALDH2</i> pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol, gambar 45-63.....	146
C. Lampiran 3. Data analisa statistik antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol berdasar umur dan jenis kelamin.....	153
D. Lampiran 4. Data analisa statistik Regresi Logistik antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol berdasar umur dan jenis kelamin.....	154
E. Lampiran 5. Data analisa statistik hubungan antara umur dengan lama minum alkohol.....	155
F. Lampiran 6. Data analisa statistic hubungan antara umur dengan nilai persentil kimia darah SGOT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	156
G. Lampiran 7. Data analisa statistik hubungan antara umur dengan nilai persentil kimia darah SGPT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	157
H. Lampiran 8. Data analisa statistik hubungan antara umur dengan nilai persentil kimia darah GGT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	158
I. Lampiran 9. Data analisa statistik tipe gen <i>ADH3</i> antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	159
J. Lampiran 10. Data analisa statistik tipe gen <i>ALDH2</i> antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	160
K. Lampiran 11. Data analisa statistik tipe gen <i>ADH3</i> dengan jenis kelamin antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	161
L. Lampiran 12. Data analisa statistik tipe gen <i>ALDH2</i> dengan jenis kelamin antara peminum alkohol dan bukan peminum	

alkohol.....	163
M. Lampiran 13. Data konsentrasi etanol berdasarkan aktivitas ADH (mM) pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	165
N. Lampiran 14. Data analisa statistik tipe gen <i>ADH3</i> dengan aktivitas ADH pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	167
O. Lampiran 15. Data analisa statistik tipe gen <i>ADH3</i> dengan aktivitas ADH berdasar nilai mean pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	168
P. Lampiran 16. Data analisa statistik uji normalitas antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	170
Q. Lampiran 17. Data analisa statistik tipe gen <i>ADH3</i> dengan kerusakan sel hati (nilai kimia darah: SGOT, SGPT dan GGT).....	171
O. Lampiran 18. Data analisa statistik gen tipe <i>ALDH2</i> dengan kerusakan sel (nilai kimia darah: SGOT, SGPT dan GGT).....	177
P. Lampiran 19. Data analisa nilai mean kimia darah SGOT, SGPT, dan GGT antara peminum alkohol dan bukan peminum Alkohol.....	183
Q. Lampiran 20. Nilai persentil SGOT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	184
R. Lampiran 21. Nilai persentil SGPT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	185
S. Lampiran 22. Nilai persentil GGT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	186
T. Lampiran 23. Data analisis Regresi Logistik secara bersama-sama...	187
U. Lampiran 24. Ethical Clearance.....	188

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jalur metabolisme etanol di hati	16
Gambar 2. Reaksi oksidasi etanol dalam tubuh ⁺	18
Gambar 3. Pada metabolisme etanol NADH dioksidasi kembali menjadi NAD ⁺	18
Gambar 4. Tahapan penyakit hati	28
Gambar 5. Skema PCR DNA ADH3 dengan menggunakan forward dan Reverse primer	38
Gambar 6. Skematik penentuan gen <i>ADH3</i> (Vidal <i>et al.</i> , 2004)	39
Gambar 7. Skema sekuens primer untuk amplifikasi DNA <i>ALDH2</i> dengan menggunakan PCR ..	46
Gambar 8. Skema pemotongan sekuens DNA oleh Ksp 6321	46
Gambar 9. Skema pemotongan sekuens DNA <i>ALDH2</i> dengan enzim Ksp 6321	47
Gambar 10. Penampakan persebaran gen <i>ALDH</i> pada media agarose dengan pembacaan Elektrophoresis (Takeshita <i>et al.</i> , 1994)	48
Gambar 11. Polimorfisme gen <i>ALDH2</i> di agarose gel dengan elektroforesis setelah di RFLP menggunakan enzim Ksp 632I	49
Gambar 12. Metode ekstraksi organik pada DNA	53
Gambar 13. Polimorfisme Chain Reaction	55
Gambar 14. Sebaran lama minum alkohol	89
Gambar 15. Hubungan umur dan lama minum alkohol	90
Gambar 16. Gambaran nilai kimia darah SGOT dengan lama minum alkohol	95
Gambar 17. Gambaran nilai kimia darah SGPT dengan lama minum alkohol	95
Gambar 18. Gambaran nilai kimia darah GGT dengan lama minum alkohol	96
Gambar 19. Digesti ADH3 dengan enzim SSP1	98
Gambar 20. Digesti ALDH2 dengan enzim Ksp 6321 (1)	103
Gambar 21. Digesti ALDH2 dengan enzim Ksp 6321 (2)	103
Gambar 22. Aktivitas ADH pada peminum alkohol	109
Gambar 23. Aktivitas ADH pada bukan peminum alkohol	109
Gambar 24. Jumlah sebaran aktivitas ADH pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol	110
Gambar 25. Aktivitas ADH berdasar karakteristik subyek	111
Gambar 26. Digesti ADH3 12 Maret 2015	139
Gambar 27. Digesti ADH3 13 Maret 2015 (1)	139
Gambar 28. Digesti ADH3 13 Maret 2015 (2)	139
Gambar 29. Digesti ADH3 13 Maret 2015 (3)	140
Gambar 30. Digesti ADH3 17 Maret 2015	140
Gambar 31. Digesti ADH3 19 Maret 2015 (1)	140

Gambar 32. Digesti ADH3 19 Maret 2015 (2).....	141
Gambar 33. Digesti ADH3 24 Maret 2015 (1).....	141
Gambar 34. Digesti ADH3 24 Maret 2015 (2).....	141
Gambar 35. Digesti ADH3 10 April 2015 (1).....	142
Gambar 36. Digesti ADH3 10 April 2015 (2).....	142
Gambar 37. Digesti ADH3 20 Mei 2015	142
Gambar 38. Digesti ADH3 17 Juni 2015 (1).....	143
Gambar 39. Digesti ADH3 17 Juni 2015 (2).....	143
Gambar 40. Digesti ADH3 17 Juni 2015 (3).....	143
Gambar 41. Digesti ADH3 17 Juni 2015 (4).....	144
Gambar 42. Digesti ADH3 25 Juni 2015 (1).....	144
Gambar 43. Digesti ADH3 25 Juni 2015 (2).....	144
Gambar 44. Digesti ADH3 24 Juni 2015.....	145
Gambar 45. Digesti ALDH2 27 Maret 2015.....	146
Gambar 46. Digesti ALDH2 31 Maret 2015 (1).....	146
Gambar 47. Digesti ALDH2 31 Maret 2015 (2).....	146
Gambar 48. Digesti ALDH2 6 Maret 2015.....	147
Gambar 49. Digesti ALDH2 7 April 2015.....	147
Gambar 50. Digesti ALDH2 30 September 2015.....	147
Gambar 51. Digesti ALDH2 10 April 2015.....	148
Gambar 52. Digesti ALDH2 5 Agustus 2015(1).....	148
Gambar 53. Digesti ALDH2 5 Agustus 2015(2).....	148
Gambar 54. Digesti ALDH2 10 Agustus 2015.....	149
Gambar 55. Digesti ALDH2 14 Agustus 2015.....	149
Gambar 56. Digesti ALDH2 12 Agustus 2015(1).....	149
Gambar 57. Digesti ALDH2 12 Agustus 2015(2).....	150
Gambar 58. Digesti ALDH2 25 Agustus 2015.....	150
Gambar 59. Digesti ALDH2 26 Agustus 2015.....	150
Gambar 60. Digesti ALDH2 27 Agustus 2015.....	151
Gambar 61. Digesti ALDH2 30 September 2015.....	151
Gambar 62. Digesti ALDH2 7 Oktober 2015(1).....	151
Gambar 63. Digesti ALDH2 7 Oktober 2015(2).....	152

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Efek level alkohol dalam darah dalam keadaan tidak adanya toleransi.....	24
Tabel.2. Klasifikasi Sirosis hati menurut criteria Child-Turcotte-Pugh.....	27
Tabel 3. Faktor risiko penyakit hati alkoholik	30
Tabel 4. <i>Nomenclature</i> alkohol dehidrogenase dalam tubuh ^a	34
Tabel 5. Jumlah genotip dan frekuensi alel (%) ADH3, berdasarkan kebiasaan meminum alkohol dan tipe penyakit hati.....	40
Tabel 6. Frekuensi genotip dan alel ADH3.....	41
Tabel 7. Klasifikasi individu alkoholik dan non alkoholik berdasarkan genotip ADH3.....	41
Tabel 8. Persentase genotip ADH3 di berbagai etnis di Asia terhadap polimorfisme genetik ADH3 di Asia.....	41
Tabel 9. Polimorfisme ALDH pada manusia.....	42
Tabel 10. Distribusi genotip dan frekuensi gen ALDH2 pada berbagai variasi populasi Mongoloids dan Caucasoids origin (Nayak <i>et al.</i> , 2008).....	45
Tabel 11. Sifat kinetik protein ADH	63
Tabel 12. Umur dan Jenis Kelamin peminum alkohol dan bukan peminum alkohol suku Jawa di Yogyakarta.....	86
Tabel 13. Karakteristik Subyek Peminum alkohol.....	88
Tabel 14. Data umur dan nilai mean kimia darah (SGOT, SGPT dan GGT).....	90
Tabel 15. Hubungan umur dengan nilai persentil SGOT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	92
Tabel 16. Hubungan umur dengan nilai persentil SGPT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	93
Tabel 17. Hubungan umur dengan nilai persentil GGT pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	94
Tabel 18. Data analisis statistic <i>Receiver Operating Character Curve</i> kerusakan sel hati pada subyek peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	96
Tabel 19. Data perbedaan tipe polimorfisme gen <i>ADH3</i> dengan jenis kelamin antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol....	97
Tabel 20. Data perbedaan tipe polimorfisme gen <i>ALDH2</i> dengan jenis kelamin antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol... ..	102
Tabel 21. Aktivitas ADH pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol suku Jawa di Yogyakarta (konsentrasi etanol mM).....	106
Tabel 22. Data tipe polimorfisme gen <i>ADH3</i> dengan aktivitas ADH pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol suku Jawa di Yogyakarta.....	107

Tabel 23. Tipe polimorfisme gen <i>ADH3</i> dengan aktivitas ADH (rendah dan tinggi) pada peminum alkohol dan bukan peminum alkohol...	108
Tabel 24. Data polimorfisme gen <i>ADH3</i> dengan kerusakan sel hati antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol suku Jawa.....	113
Tabel 25. Nilai mean kimia darah antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol pada gen <i>ADH3</i>	116
Tabel 26. Data polimorfisme gen <i>ALDH2</i> dengan kerusakan sel hati antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol suku Jawa.....	117
Tabel 27. Nilai mean kimia darah antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol pada gen <i>ALDH2</i>	121
Tabel 28. Nilai persentil mean kimia darah SGOT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol	122
Tabel 29. Nilai persentil mean kimia darah SGPT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	123
Tabel 30. Nilai persentil mean kimia darah GGT antara peminum alkohol dan bukan peminum alkohol.....	124

DAFTAR BAGAN

1. Kerangka Teoritis.....	68
2. Kerangka Konsep.....	69
3. Bagan Alur Penelitian.....	84