# Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia

English title: Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences
ISSN: 1693-1831 (print), 2614-6495 (online)
DOI: 10.35814
Website: http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id (http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id)
Publisher: n/d
Country: ID
Language of publication: EN ID

Deposited publications: 33 > Full text: 100% | Abstract: 100% | Keywords: 100% | References: 100%

Issues and contents

Journal description () Details () Scientific profile () Editorial office ()

Publisher () The Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences or Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, ISSN (p-ISSN:1693-1831, e-ISSN: 2614-6495), is a scientific journal published by Faculty of Pharmacy, Universitas Pancasila, Jakarta. JIFI has been publishing since 2003, twice a year in April and October. JIFI was first accredited in 2007 in accordance decree of DIKTI No. 167/DIKTI/KEP/2007 with predicate B. Based on the 2nd Scientific Periodical Accreditation in 2013, JIFI was set as accredited Periodical Scientific Issues by decree of the Minister of Education and Culture of Republic Indonesia No. 040/P/2014 on February 14, 2014. In 2019, JIfI has been accredited SINTA 2, quoted from the decision of the Director General of RISTEKDIKTI in 7th Scientific Periodical Journal Accreditation with decree No. 36/E/KPT/2019 on December 13, 2019. on December 13, 2019. Since September 2023, the journal has collaborated with PAFI (Persatuan Ahli Farmasi Indonesia, or Indonesian Pharmacy Experts Association) No. 036/FF-UP/PKS-PAFI/IX/2023 and only receives manuscripts in English.

Non-indexed in the ICI Journals Master List 2024

Not reported for evaluation Archival ratings

MSHE points: n/d

Archival ratings

Main page (http://jml.indexcopernicus.com) .

Rules (http://indexcopernicus.com/images/PDF/Regulamin_serwisu_internetowego.pdf) .

Privacy policy (http://indexcopernicus.com/images/PDF/Polityka_prywatnosci.pdf) .

Return policy (http://indexcopernicus.com/images/PDF/Polityka_zwrotow.pdf)

© 2025 Index Copernicus Sp. z o.o.

As part of our website we use cookies to provide you with services at the highest level , including in a manner tailored to individual needs . Using the site without changing the settings for cookies results in saving them in your device . You can change cookies' settings any time you want in your web browser. More details in our Cookies Policy

Got it!

JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

UNIVERSITAS PANCASILA

P-ISSN : 16931831 E-ISSN : 26146495 Subject Area : Health

2.5
Impact

3624
Google Citations

Sinta 2
Current Acreditation

Google Scholar Garuda Website Editor URL

History Accreditation

2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028

Garuda Google Scholar

Post-Market in vitro bioequivalence study of innovator and generic Gefitinib tablets: evaluation of JKN medicine quality

Faculty of Pharmacy, Universitas Pancasila JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA Vol 22 No 1 (2024): JIFI 137-146

2024 DOI: 10.35814/jifi.v22i1.1593 Accred : Sinta 2

Optimization of sodium starch glycolate and maltodextrin in chlorpheniramine maleate Fast Disintegrating Tablet (FDT) by factorial design

Faculty of Pharmacy, Universitas Pancasila JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA Vol 22 No 1 (2024): JIFI 169-178

2024 DOI: 10.35814/jifi.v22i1.1493 Accred : Sinta 2

Toxicity of Sida rhombifolia L. 96% ethanol extract based on LD50 and macropathological examination of mice's organs

Faculty of Pharmacy, Universitas Pancasila JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA Vol 22 No 1 (2024): JIFI 21-27

2024 DOI: 10.35814/jifi.v22i1.1463 Accred : Sinta 2

Public perception of COVID-19 vaccination in Banjar District, Indonesia: the role of sociodemographic factors

Faculty of Pharmacy, Universitas Pancasila JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA Vol 22 No 1 (2024): JIFI 61-69

2024 DOI: 10.35814/jifi.v22i1.1565 Accred : Sinta 2

Ionic liquid-based ultrasound-assisted extraction: a novel insights of green extraction techniques for bioactive compounds from herbal plants

Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences ISSN 1693 – 1831

# JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

Volume 15. Nomor 1. April 2017

JIfI | Volume 15 | No. 1 | Halaman 1-119 | Jakarta, April 2017

JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA
Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences
JIFI
ISSN p-ISSN 1693-1831 (Print) e-ISSN 2614-6495 (Online) PUBLISHER : Faculty of Pharmacy Universitas Pancasila



# Editorial Team

**Editor in Chief**

Prof. Dr. apt. Shirly Kumala, M. Biomed
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

**Editorial Board**

Prof. Dr. Syed Abdul Azeez Basha
Darussalam, Aghapura, Nampally, Hyderabad, India

Prof. Arshad Mahmood, PhD
Collage of Pharmacy Al Ain University Abu Dhabi

Prof. Dr. Erwin Martinez Faller
San Pedro College, Davao City. Philliphine

Uttam Budhathoki, BPharm, MPharm, PhD
Kathmandu University, Dhulikhel, Kavre, Nepal

Prof. Dr. Taifo Mahmud, PhD., M.Sc
Oregon State University, Corvallis, United States

Prof. Dr. Deny Susanti
International Islamic University Malaysia, Malaysia

apt. Diah Kartika Pratami, M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Safira Nafisa, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Lusiana Ariani, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Anarisa Budiati, S.Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Reise Manninda, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Rahmatul Qodriah, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Zainur Rahman Hakim, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

apt. Intan Permata Sari, S. Farm., M. Farm
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

Muhammad Ichwan Hamzah

STIE Bisnis Indonesia, Indonesia

**Managing Editor**

Dwi Fajar Saputra S.Sos,. MM

**Website Management**

Ahmad Munadi, S.Kom
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

Rofiqoh Hadiyati, S.Kom., S.Pd.
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

Amipriyadi Gerha Permana, SIP
Universitas Pancasila, Faculty of Pharmacy, Jakarta, Indonesia

**Publisher**

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS PANCASILA

**In Collaboration with:**

JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA
Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences
ISSN p-ISSN 1693-1831 (Print) e-ISSN 2614-6495 (Online) PUBLISHER : Faculty of Pharmacy Universitas Pancasila

PUBLISHED: 2017-04-12

## ARTICLES

Bioguided-Fractionation of Butanolic Extract of Banjarmasin Soil Fungus Biomcc-F.T.3762 Fermentative Broth Against Plasmodium falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase

AMILA PRAMISANDI, HARMITA HARMITA, ANIS HERLIYATI MAHSUNAH 1-6

PDF

Molecular Modeling of Human 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2: Combined Homology Modeling, Docking and QSAR Approach

BAMBANG SULISTYO ARI SUDARMANTO, AGUSTINUS YUSWANTO, RATNA ASMAH SUSIDARTI, SRI NOEGROHATI 7-16

PDF

Efficacy Methanol Extract of Torbangun Leaves (Plectranthus amboinicus) in Epithelial Cell of Mammary Gland MCF-12A

FITRY TAFZI, NURI ANDARWULAN2, PUSPO EDI GIRIWONOB, FITRIYA NUR ANISA DEWID 17-24

PDF

The Effectiveness of Garcinia Mangostana Peel Extract toward The Number of NK Cell and The Level of IFN-γ in HIV Patient General Hospital Cirebon

MARIA DYAH KURNIASARI, EDI DHARMANA, MUHAMAD HUSEIN GASSEM 25-30

PDF

Anti–Platelet Aggregation Effect from Ethanol Extract of Salam Leaves (Syzygium polyanthum (Wight) Walp.) on Mice

RIKA SARI DEWI, NI MADE DWI SANDHIUTAMI, SULISTYO RAHARJO 31-37

PDF

The Role of Pharmacist in Increase on Medication Adherence of Tuberculosis Outpatients
LUNGGUK HUTAGAOL, MITA RESTINIA, SESILIA ANDRIANI KEBAN 38-42
PDF

Evaluation of Drug Related Problems (DRPs) Antibiotic in Sepsis Patients in Hospital X at Yogyakarta
SAMUEL BUDI, ZULLIES IKAWATI, IWAN DWIPRAHASTO, TITIK NURYASTUTI 43-49
PDF

Genotyping Study of Cytochrome P450 2A6 Alel CYP2A6*1 and CYP2A6*9 among Javanese Indonesian Smokers
CHRISTINE PATRAMURTI, FENTY FENTY 50-56
PDF

Positive Impact of Ethyl Acetate Fraction of Kalanchoe pinnata on Anti-Smith Antibody and T Reg in Lupus Mice
NIKEN INDRIYANTI, JUNAIDI KHOTIB, JOEWONO SOEROSO 57-62
PDF

Physical Quality Evaluation Of Body Butter Formulation From Etanol Extract Of Mangosteen (Garcinia Mangostana L.) Rind
NI MADE DHARMA SHANTINI SUENA, NI PUTU UDAYANA ANTARI, ERNA CAHYANINGSIH 63-69
PDF

Evaluation of CDOB Implementation as Quality Assurance System at PBF in Surabaya
VANNINA AGUSTINI, WAHYU UTAMI, WAHONO SUMARYONO, UMI ATHIYAH, ABDUL RAHEM 70-76
PDF (BAHASA INDONESIA)

Isolation and Identification of Chemical Compounds as Anticancer from Leaves of Kopasanda (Chromolaena odorata (L.))
MUHAMMAD FITRAH, HENDIG WINARNO, PARTOMUAN SIMANJUNTAK 77-81
PDF (BAHASA INDONESIA)

Ensemble Protein-Ligand Interaction Fingerprints in Construction and Validation of Virtual Screening Protocol Targeting C-X-C Chemokine Receptor Type 4
ENADE PERDANA ISTYASTONO, MUHAMMAD RADIFAR 82-88
PDF (BAHASA INDONESIA)

Facial Wash Gel Product Development from Averrhoa bilimbi L. Fruits and Kalanchoe pinnata (Lam.) Per. Leaves Extract as An Antibacterial Causes of Acne
ANARISA BUDIATI, ANNY VICTOR PURBA, SHIRLY KUMALA 89-95
PDF (BAHASA INDONESIA)

Combination extracts of Pandan Wangi Leaves (Pandanus amaryllifolius Roxb.) and Mengkudu Fruits (Morinda citrifolia) as Antifungal Against Fungi Causes Dandruff
AMBARWATI AMBARWATI, TANTI AZIZAH SUJONO, RETNO SINTOWATI 96-101
PDF (BAHASA INDONESIA)

Antihyperglycemic Combination of Mahogany Seed Oil (Swietenia mahogany(L.) Jacq)-Glibenklamid in Alloxan- Induced Rats

DIONYSIUS ANDANG ARIF WIBAWA, KETUT WIRIANA, LUCIA VITA INANDHA DEWI, RATNA AGUNG SAMSUMAHARTO 102-108

PDF (BAHASA INDONESIA)

Validation of A New Questionnaire Assessing Knowledge and Perceptions about Combination between Herbal and Conventional Medicine

I. N. FARIDAH, M.N. C. PUTRI, D. A. PERWITASARI 109-113

PDF (BAHASA INDONESIA)

Subchronic Toxicity Test of Combination of Soybean and Jati Belanda Extract towards Wistar Rat Hematology

MEILINAH HIDAYAT, SIJANI PRAHASTUTI, ESTHEROLITA DEWI, DEWI SAFITRI, SITI FARAH, ANDREANUS A. SOEMARDJI 114-119

PDF (BAHASA INDONESIA)

SUBMIT AN ARTICLE



**In Collaboration with:**

Mobirise

Tools

JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA, April 2017, hlm. 50-56 Vol. 15, No. 1
ISSN 1693-1831

# Studi Genotipe Sitokrom P450 2A6 Alel CYP2A6*4 dan CYP2A6*9 pada Subyek Uji Perokok Suku Jawa Indonesia

# (Genotyping Study of Cytochrome P450 2A6 Alel CYP2A6*1 and CYP2A6*9 among Javanese Indonesian Smokers)

CHRISTINE PATRAMURTI[1*], FENTY[2]

**[1]Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma**
**[2]Bagian Farmakologi Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma**

**Diterima 19 Desember 2016, Disetujui 21 Februari 2017**

**Abstrak:** CYP2A6 merupakan salah satu enzim golongan sitokrom P450 yang memiliki bentuk polimorfi. Bentuk aktif enzim ini adalah CYP2A6*1, sedangkan bentuk alel CYP2A6*9 merupakan enzim yang memiliki penurunan aktivitas dan bentuk tidak aktif enzim ini adalah CYP2A6*4. Adanya bentuk polimorfi enzim ini dapat dideteksi menggunakan metode *polymerase chain reaction technique* (PCR). Pada penelitian ini, identifikasi CYP2A6*9 dilakukan terhadap subjek uji yang pernah terlibat pada penelitian terdahulu dan telah teridentifikasi memiliki genotipe CYP2A6*1/*4. Primer yang digunakan pada penelitian ini adalah primer *forward* 2A6*9S dan primer *reverse* 2A6*9AS-*wild type*. Proses amplifikasi DNA pada posisi -395 sampai -28 dari gen CYP2A6 dilakukan menggunakan enzim Promega *Go Taq Green Master Mix*. Subjek uji berasal dari suku Jawa Indonesia yang terdiri dari 20 orang perokok dengan *Cigarrete per-Day* (CPD) <10 dan 13 smoker dengan CPD 11-20. Hasil penelitian menunjukkan frekuensi alel CYP2A6*1, CYP2A6*4, and CYP2A6*9 berturut-turut sebesar 48,5%; 48,5%; dan 3%. Bentuk genotipe CYP2A6*1/*4 diantara subjek uji sebesar 63,9%, sedangkan genotipe CYP2A6*1/*4/*9 sebesar 6,1%. Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa adanya bentuk polimorfi CYP2A6 diantara subjek uji bersuku Jawa Indonesia yang diteliti tidak mempengaruhi perilaku merokok subjek uji.

**Kata kunci:** CYP2A6*4, CYP2A6*9, PCR.

**Abstract:** CYP2A6 belongs to the CYP2 family of P450 cytochromes were highly polimorphy. CYP2A6*1 (wild type) was an active allele, CYP2A6*9 was agen decreased allele and the CYP2A6*4 was an inactive allele. By using the polymerase chain reaction technique (PCR), the CYP2A6 polymorphism was studied among Javanese Indonesian smokers. In the process of genotyping the CYP2A6*9 allele, some subjects who had been genotyped as CYP2A6*1/*4 in our previous studies were regenotyped as CYP2A6*9 in this study. The primer forward 2A6*9S and the primer reverse 2A6*9AS-wild type were used in these study. The Promega Go Taq Green Master Mix reagent were used to amplifly the allele CYP2A6*1 in the positions at -395 to -28 of the CYP2A6 gene. The sample studied consisted of 20 smokers with Cigarrete per-Day (CPD) <10 and 13 smoker with CPD 11-20 from Javanese Indonesian population. In theses research, the subjects had been genotyped as CYP2A6*1/*4 in our previous studies. The allele frequencies of CYP2A6*1, CYP2A6*4, and CYP2A6*9 were 48.5%, 48.5%, and 3%, respectively. When these allele were considered simultaneously, among the subject, 63.9% were genotyped for CYP2A6*1/*4 and 6.1% were genotyped for CYP2A6*1/*4/*9. Based on the data collected, it could be concluded that the polymorphism of CYP2A6 among Javanese population sample study was not affected on smoking behavior.

**Keywords**: CYP2A6*4, CYP2A6*9, PCR.

* Penulis korespondensi, Hp. 08129800913
email: patra@usd.ac.id

## PENDAHULUAN

MEROKOK merupakan kebiasaan yang memiliki dampak merusak yang cukup besar terhadap kesehatan, namun demikian ketergantungan terhadap rokok tidak dapat begitu saja dihilangkan. Lingkungan asap rokok adalah penyebab berbagai penyakit, baik pada perokok aktif maupun pasif. Pada dasarnya, ada dua macam faktor yang mempengaruhi ketergantungan fisik individu terhadap rokok, yaitu faktor lingkungan dan genetik. Menurut Boardman dkk[1]. faktor genetik memiliki kontribusi sebesar 50-70%. Diantara banyak gen kandidat yang berperan atau diduga berperan dalam ketergantungan fisik terhadap nikotin, terdapat gen CYP2A6, yaitu gen yang mengkode enzim sitokrom P450 2A6. Enzim ini bertanggungjawab terhadap 70-90% metabolisme nikotin, suatu senyawa kimia yang dianggap paling bertanggungjawab terhadap timbulnya efek ketergantungan terhadap rokok adalah nikotin[2]. Disamping itu CYP2A6 juga berperan pada metabolisme beberapa senyawa obat dan dapat mengaktivasi beberapa senyawa prokarsinogen, misalnya aflatoksin B1, N-nitrosodietilamin, 1,3-butadien serta beberapa senyawa nitrosamin yang terdapat dalam rokok, misalnya N-*Nitrosonornicotine* (NNN) dan 4-(*methylnitrosamino*)-1-(3-*pyridyl*)-1-*butanone* (NNK)[3–5].

Enzim CYP2A6 merupakan salah satu enzim sitokrom P450 yang diketahui memiliki bentuk polimorfi yang tinggi[6]. Polimorfisme ini memiliki efek berupa menurunkan, menghilangkan atau justru meningkatkan aktivitas enzim. Saat ini terdapat 80 jenis alel CYP2A6 yang sudah berhasil diidentifikasi (www.cypalleles.ki.se/cyp2a6.htm). Bentuk polimorfi enzim CYP2A6 banyak ditemukan pada orang-orang Asia, dengan frekuensi alel nonaktif tinggi[7–11]. Menurut Nakajima dan Yokoi[12] bentuk alel non aktif CYP2A6 pada populasi Asia adalah CYP2A6*4 (11-20%), CYP2A6*7 (4-7%), CYP2A6*9 (20%). Bentuk alel CYP2A6*4 merupakan bentuk tidak aktif, sedangkan adanya alel CYP2A6*7 dan alel CYP2A6*9 akan menurunkan aktivitas enzim[6].

Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya alel-alel ini akan menurunkan risiko seorang perokok terhadap efek ketergantungan pada nikotin dibandingkan dengan perokok yang mempunyai gen CYP2A6 normal (*wild type*/CYP2A6*1)[13–16] serta dapat mengurangi risiko terjadinya berbagai jenis penyakit kanker yang disebabkan oleh asap rokok[14,15,17–20]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui frekuensi alel CYP2A6*4 dan alel CYP2A6*9 diantara subyek uji perokok suku Jawa Indonesia. Adanya informasi tentang frekuensi dan genotipe enzim CYP2A6 ini diharapkan dapat memberikan masukan tentang strategi pencegahan berbagai penyakit yang ditimbulkan oleh nikotin serta senyawa lain yang jalur metabolismenya diperantarai oleh enzim CYP2A6. Selain itu melalui penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan pada pengobatan yang menggunakan obat-obatan dengan jalur metabolisme melalui CYP2A6, sehingga tujuan pemberian dosis yang tepat pada pasien tercapai.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Promega *Go Taq Green Master Mix*, primer *forward* 2A6*9S (5'-GATTCCTCTCCCCTGGAAC-3'), primer *reverse* 2A6*9AS-*wild type* (5'-GGCTGGGGTGGTTTGCCTTTA-3'), Tris-Borate-EDTA Buffer (10x), gel agarose, larutan ethidium bromid (0,44 mg/mL), 100 bp *DNA Ladder* (Geneaid), *blue orange DNA loading dye* (Geneaid), etanol 96% (*Sigma Chemical Co., St. Louis*), aqua bidestilata steril (Ikapharmindo).

**METODE. Penyiapan Gel Agarose 1%.** Sebanyak 1 gram agarose dilarutkan ke dalam 100 mL *aquadest* dengan dibantu pemanasan. Setelah agarose larut, maka ke dalam larutan ditambahan 1 µL ethidium bromid 0,44 mg/mL. Larutan ini dimasukan ke dalam cetakan untuk membuat gel agarose yang di bagian salah satu ujung cetakan telah dipasang sisir untuk membuat sumuran. Gel ditunggu sampai dingin, sehingga siap untuk digunakan sebagai fase diam pada sistem elektroforesis.

**Identifikasi Isolat DNA.** Uji kualitas isolat DNA dilakukan dengan tehnik elektroforesis. Sebanyak 3 µL isolat DNA ditambah 2 µL aquabidest dan 1 µL *loading dye*, kemudian dicampur sampai homogen. Lima mikroliter larutan ini kemudian dimasukkan ke dalam sumuran gel agarose 1% yang sebelumnya sudah dimasukkan ke dalam bejana elektroforesis yang berisi fase gerak TBE 0,5%. Baku pembanding yang digunakan adalah DNA ladder 100 bp. Setelah isolat DNA dan DNA *ladder* dimasukkan ke dalam sumuran gel agarose, maka elektroforesis dijalankan pada kecepatan 100 Volt/cm selama 30 menit, molekul DNA yang bermuatan negatif pada pH netral akan bergerak ke arah positif. Gel agarose yang telah selesai dilakukan elektoforesis kemudian diambil untuk melihat panjang pita DNA dengan menggunakan sinar ultraviolet dalam *trans illuminator* serta didokumentasikan menggunakan kamera polaroid. Panjang pita DNA dapat diketahui dengan cara menarik garis lurus masing-masing pita sampel DNA dengan posisi pita DNA *marker*.

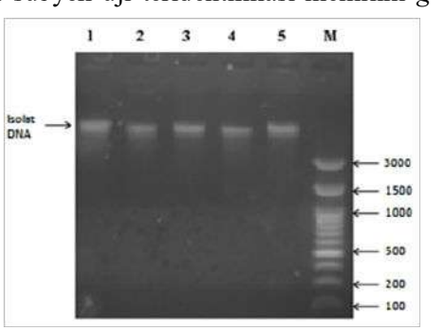
**Amplifikasi alel CYP2A6 *Wild Type* Menggunakan Teknik PCR**. Amplifikasi dilakukan dengan mesin PCR (*Thermal cycler* Perkin Elmer 2400) menggunakan Promega *Go Taq Green Master Mix* dengan kadar genomik DNA masing-masing larutan kira-kira 50 ng dengan volume akhir 25 µL. Kondisi PCR digunakan adalah sebagai berikut: *initial* denaturasi pada suhu 95 ˚C (5'); dilanjutkan dengan denaturasi pada suhu 98 ˚C (20"); *annealing* pada suhu 64 ˚C (15") dan ekstensi pada suhu 72 ˚C (30"). Siklus amplifikasi tersebut dilakukan sebanyak 25 kali dan selanjutnya diakhiri dengan *final* ekstensi pada suhu 72 ˚C (5'). Produk PCR dianalisis menggunakan elektroforesis (seperti pada tahap 2). Alel CYP2A6 *wild type* akan terdeteksi pada pita 368 bp, sedangkan adanya alel CYP2A6*9 tidak akan menghasilkan produk PCR.

**Perunutan Produk PCR (Sekuensing).** Analisis perunutan dilakukan di Laboratorium Macrogen, Singapore. Sekuen DNA dibaca menggunakan program BioEdit. Runutan nukleotida yang dihasilkan kemudian disejajarkan dengan runutan baku nukleotida CYP2A6 dari Genbank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) menggunakan program Clustal W yang terdapat pada program BioEdit.

**Analisis Data.** Berdasarkan data yang didapat pada elektroforesis, maka dilakukan identifikasi alel CYP2A6*9 pada masing-masing isolat DNA yang digunakan dan penghitungan frekuensi alel CYP2A6*9 diantara subyek uji. Selain itu juga dilakukan analisis pengaruh alel CYP2A6*9 terhadap perilaku merokok pada subyek uji.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Isolat DNA yang digunakan pada penelitian ini merupakan hasil isolasi DNA yang pernah dilakukan pada penelitian terdahulu, dimana pada penelitian ini semua subyek uji teridentifikasi memiliki *genotype* CYP2A6*1/*4[21]. Isolat DNA berasal dari sampel darah subyek uji perokok suku Jawa Indonesia. Semua subyek uji berjenis kelamin laki-laki dan berumur 18-46 tahun. Subyek uji dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok perokok yang menghisap rokok 1-10 batang rokok perhari (20 orang) dan kelompok perokok yang menghisap rokok 11-20 batang rokok perhari (13 orang). Hasil uji kemurnian isolat DNA adalah sebagai berikut: Hasil identifikasi DNA menggunakan teknik elektroforesis menunjukkan adanya pita tunggal dan tebal dengan ukuran lebih dari 3000 bp (Gambar 1). Identifikasi kualitas isolat DNA yang dilakukan terhadap 30 sampel isolat DNA menunjukkan bahwa semua sampel isolat DNA masih dalam keadaan murni, oleh karena itu isolat DNA ini dapat digunakan sebagai sampel identifikasi alel CYP2A6*9.



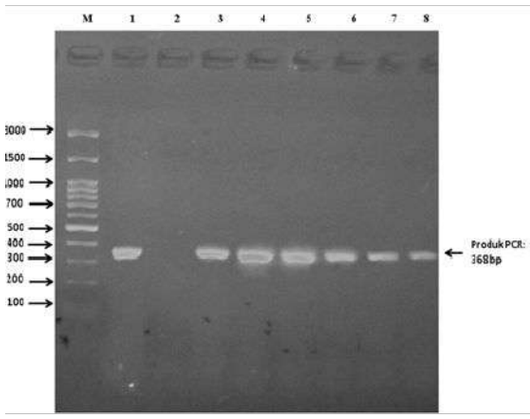

**Gambar 1. Isolat DNA dari sampel darah menggunakan tehnik elektroforesis.**
**M : Marker (100 bp DNA *Ladder Geneaid*); 1-5: Isolat DNA dari sampel darah subyek uji. (Kondisi Elektroforesis: Fase diam Agarose 1%; Fase Gerak larutan TBE 0,5%; Kecepatan 100V/cm; Vol. Injeksi 5 µL).**

Hasil penelitian terdahulu pada isolat DNA yang digunakan pada penelitian ini menunjukkan bahwa semua sampel isolat DNA memiliki bentuk genotype CYP2A6*1/CYP2A6*4[21]. Reaksi PCR pada penelitian ini dilakukan menggunakan primer yang dapat mengamplifikasi gen CYP2A6*1 pada posisi -395 sampai dengan -28 sebelum daerah inisiasi kodon. Primer *forward* 2A6*9S (5'-GATTCCTCTCCCCTGGAAC-3') bertanggungjawab pada posisi -395 sampai -376, sedangkan primer *reveserse* 2A6*9AS-*wild type* (5'-GGCTGGGGTGGTTTGCCTTTA-3') akan bertanggungjawab pada posisi -48 sampai -28[22].

Pada gen alel CYP2A6*9 terjadi mutasi pada posisi TATA *box* (-48T>G), oleh karena itu primer *reverse* yang digunakan tidak mempu mengamplifikasi gen ini. Mutasi pada gen CYP2A6 pada posisi ini akan menyebabkan penurunan aktivitas enzim CYP2A6[6]. Amplifikasi DNA menggunakan primer ini akan menghasilkan produk PCR yang memiliki panjang pita sebesar 368 bp[22]. Hasil amplifikasi isolat DNA pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.

Kondisi optimum reaksi PCR yang digunakan pada penelitian ini menggunakan Promega *Go Taq Green Master Mix* adalah sebagai berikut: *initial* denaturasi pada suhu 95 ˚C (5'); dilanjutkan dengan denaturasi pada suhu 98 ˚C (20"); *annealing* pada suhu 64 ˚C (15") dan ekstensi pada suhu 72 ˚C (30"). Siklus amplifikasi tersebut dilakukan sebanyak 25 kali dan selanjutnya diakhiri dengan *final* ekstensi pada suhu 72 ˚C (5').

Pada gambar 2 nampak bahwa tujuh dari delapan sampel isolat DNA yang diamplifikasi semuanya menghasilkan produk PCR dengan pita tunggal pada panjang pita sebesar 368 bp. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi PCR yang digunakan sudah optimum serta reprodusibel dan dapat menghasilkan produk

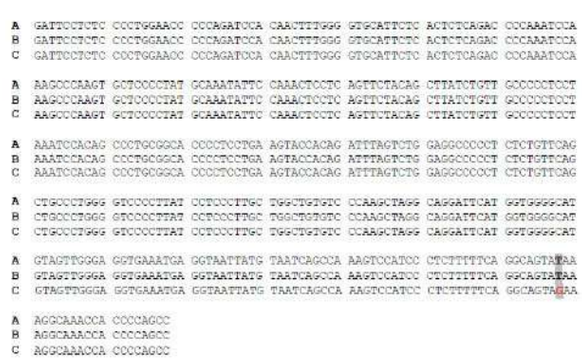



**Gambar 2. Identifikasi produk PCR alel CYP2A6*9 menggunakan tehnik elektroforesis.**
**M: Marker (100 bp DNA *Ladder Geneaid*); 1-5: Isolat DNA dari sampel darah subyek uji. (Kondisi Elektroforesis: Fase diam Agarose 1%; Fase Gerak larutan TBE 0,5%; Kecepatan 100V/cm; Vol. Injeksi 5 µL)**

PCR murni, sehingga dapat dilakukan sekuensing terhadap produk PCR tersebut untuk melihat urutan basa dari produk tersebut. Satu dari delapan isolat DNA tidak menghasilkan produk PCR, hal ini menandakan isolat DNA mengalami mutasi, sehingga tidak dapat diamplifikasi menggunakan primer yang digunakan. Hasil sekuensing urutan basa nukleotid produk PCR jika ditumpangtindihkan dengan potongan urutan basa gen CYP2A6*1 (*wild type*) dan gen alel CYP2A6*9, yang diambil dari genbank http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ dipaparkan pada gambar 3.

Pada gambar 3 terlihat bahwa urutan basa nukleotid produk PCR yang dihasilkan mempunyai urutan basa yang sama dengan potongan basa gen CYP2A6*1 pada daerah -395 sampai dengan -28 sebelum daerah inisiasi kodon. Pada gen alel CYP2A*9 terjadi mutasi pada posisi TATA *box* (-48T>G), oleh karena pada subyek uji yang mempunyai alel CYP2A6*9, primer yang digunakan tidak akan menghasilkan produk PCR.

Hasil reaksi PCR terhadap semua sampel isolat DNA pada penelitian ini menunjukkan bahwa dari sampel isolat DNA yang berasal dari subyek uji dengan jumlah rokok perhari <10, semua subyek uji




**Gambar 3. Sekuen basa nukleotid gen (A) CYP2A6 *wild type*, (B) produk PCR dan (C) gen CYP2A6*9.**

**Tabel 1. Frekuensi genotipe CYP2A6 Alel CYP2A6*1, CYP2A6*4 dan CYP2A6*9 pada suku Jawa Indonesia berdasarkan status perokok.**

| Genotipe | Frekuensi (n=33) | | Total |
|---|---|---|---|
| | CPD < 10 (n=20) | CPD 11-20 (n=13) | |
| CYP2A6*1/*1 | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| CYP2A6*1/*4 | 60,6% (20) | 33,3% (11) | 63,9% (31) |
| CYP2A6*1/*9 | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| CYP2A6*1/*4/*9 | 0% (0) | 6,1% (2) | 6,1% (2) |
| CYP2A6*4/*4 | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| CYP2A6*4/*9 | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| CYP2A6*9/*9 | 0% (0) | 0% (0) | 0% (0) |
| **Alel** | **Frekuensi (n=68)** | | |
| CYP2A6*1 | 29,4% (20) | 19,1% (13) | 48,5% (33) |
| CYP2A6*4 | 29,4% (20) | 19,1% (13) | 48,5% (33) |
| CYP2A6*9 | 0 | 3 % (2) | 3% (2) |

tidak memiliki bentuk alel CYP2A6*9; sedangkan pada sampel isolat DNA yang berasal dari subyek uji dengan jumlah rokok perhari 11-20, hanya dua sampel isolat DNA yang memiliki bentuk alel CYP2A6*9. Jika data ini digabungkan dengan data penelitian terdahulu, yang menunjukkan bahwa semua sampel yang diidentifikasi memiliki genotipe CYP2A6*1/*4[21], maka genotipe keseluruhan subyek uji dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1 di atas, nampak bahwa sebanyak 63, 9% dari keseluruhan subyek uji memiliki genotipe CYP2A6*1/*4 dan sebanyak 6,1% subyek uji memiliki genotipe CYP2A6*1/*4/*9. Hal ini mengindikasikan bahwa pada populasi yang diteliti terdapat bentuk polimorfi enzim CYP2A6. Menurut Mwenifumbo[23] dan Schoedel[24], berdasarkan pengelompokkan genotipe dari CYP2A6, maka aktivitas enzim ini dapat dibagi menjadi tiga kelompok , yaiut *normal metabolizers* (genotipe CYP2A6*1/*1), *slow metabolizers* (genotipe CYP2A6*1/*4; CYP2A6*1/*9, CYP2A6*1/*9/*4, CYP2A6*9/*9) aktivitas metabolismenya 50% lebih lambat dibandingkan dengan *normal metabolizers*) dan *poor metabolizers* (genotipe CYP2A6*4/*4, CYP2A6*4/*9); aktivitas metabolismenya 25% lebih lambat dibandingkan dengan *normal metabolizers*). Berdasarkan pengelompokkan ini, maka semua subyek uji pada penelitian ini dikategorikan sebagai *slow metabolizers*.

Alel CYP2A6*4 dan *9 merupakan jenis alel yang sangat penting pada penelitian-penelitian yang mempelajari perilaku merokok, aktivitas senyawa karsinogen atau metabolisme obat yang diperantarai oleh enzim CYP2A6, utamanya pada populasi di Asia[25]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelompok perokok *slow metabolism*, akan mempunyai kemampuan untuk memetabolisme nikotin yang rendah, serta memiliki kecenderungan untuk menghisap rokok dalam jumlah yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok perokok katagori *normal metabolism*[13,15,16,24,26]. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua subyek uji perokok

temasuk dalam kategori *slow metabolizer*, hal ini menunjukkan bahwa genotipe CYP2A6 tidak mempunyai pengaruh pada jumlah rokok yang dihisap pada ketiga kelompok subyek uji perokok. Hasil ini konsisten dengan peneletian yang dilakukan oleh Gambier dkk.[27], yang menyatakan bahwa bentuk alel tidak aktif CYP2A6 tidak mengurangi jumlah rokok yang dihisap oleh seorang perokok. Frekuensi dari genotipe pada kedua kelompok subyek uji yang mempunyai jumlah rokok perhari berbeda ini merupakan hal yang sangat menarik, utamanya dalam studi yang mempelajari hubungan antara genotipe CYP2A6 dengan beberapa penyakit yang disebabkan oleh perilaku merokok, sebab adanya alel CYP2A6*4 dan CYPP2A6*9 tidak menutup kemungkinan seseorang menjadi perokok aktif. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa variasi genetik CYP2A6 hanya merupakan salah satu faktor dari efek ketergantungan nikotin. Menurut Martini[28] serta Wismanto dan Sarwo[29], perilaku perokok selain dipengaruhi oleh faktor genetik juga dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: faktor lingkungan dan sosial serta faktor psikologis. Namun di lain pihak, menurut Ray dkk.[30] dan Chenoweth dkk.[31], perokok yang dikategorikan sebagai *slow metabolizer*, akan lebih mudah untuk meninggalkan kebiasaan merokok dibandingkan dengan *normal metabolizers*.

Enzim CYP2A6 selain berperan dalam metabolisme nikotin juga merupakan enzim yang bertanggungjawab pada aktivasi beberapa senyawa nitrosamin yang terdapat dalam tembakau serta metabolisme beberapa senyawa obat[4]. Oleh karena itu, pengetahuan tentang polimorfisme enzim ini menjadi sangat penting, utamanya pada studi metabolisme beberapa senyawa toksik maupun senyawa karsinogen serta metabolisme senyawa obat. Pada studi metabolisme obat secara *in vitro* yang dilakukan oleh Ikeda dkk.[32], ditemukan bahwa metabolisme tegafur (suatu obat kemoterapi) menjadi bentuk aktifnya (5-fluorourasil) diperantarai oleh enzim CYP2A6. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Daigo dkk.[33] yang menemukan bahwa pasien kanker lambung yang mempunyai status *poor metabolizer* CYP2A6 jika diberikan tegafur (suatu obat antikanker) tidak mampu menghasilkan bentuk aktif metabolit obat pada konsentrasi yang cukup tinggi, sehingga efek terapi yang diharapkan tidak tercapai.

Beberapa obat lain yang metabolismenya diperantarai oleh CYP2A6 antara lain adalah kafein, asam valproat, pilokarpin, SM-12502, efavirenz, letrosole, karbamazepin dan halotan. Adanya bentuk polimorfi dari enzim CYP2A6, terutama dalam bentuk alel tidak aktif akan menyebabkan penurunan aktivitas

**Tabel 2. Efek polimorfi gen CYP2A6 pada beberapa obat.**

| Jenis Alel | Obat | Efek | Pustaka |
|---|---|---|---|
| *4, *9 | Kafein | Menurunkan kecepatan metabolisme paraxantin menjadi asam 1,7-dimetilurat | [34,35] |
| *2, *4, *5, *7, *9,*10,*12, *13, *15, *17, *19, *34 | Efavirenz (EFV) | Menurunkan kecepatan hidroksilasi EFV menjadi 7-OH-EFV | [36,37] |
| *4 | Asam Valproat (VPA) | Menurunkan kecepatan hidroksilasi VPA menjadi 3-OH VPA; 4-OH VPA dan 5-OH VPA | [38] |
| *7, *9, *4A, *7, *10 | Pilokarpin | Menurunkan kecepatan hidroksilasi Pilokarpin menjadi 3-OH Pilokarpin | [39,40] |
| *4 | SM-12502 | Menurunkan kecepatan oksidasi SM-12502 menjadi bentuk S-oksid SM-12502 | [41] |
| *4E, *9, *12, *17, *23, *26, *35 | Letrosole | Menurunkan kecepatan oksidasi letrosole menjadi karbinol (4,4'-methanol-bisbenzonitrile) | [42] |

CYP2A6 dalam memetabolisme obat-obat tersebut sehingga kadar obat dalam plasma meningkat dan selanjutnya dapat mengakibatkan penumpukan obat dalam tubuh (Tabel 2).

Berdasarkan tabel 2 nampak bahwa bentuk polimorfi gen CYP2A6 akan mempengaruhi nasib obat dalam tubuh yang pada akhirnya juga akan berpengaruh pada respon obat terhadap pasien. Oleh karena itu, informasi tentang status CYP yang dimiliki oleh pasien sangat diperlukan agar target terapi yang optimal pada pasien tercapai. Pada saat ini, bidang ilmu farmakogenetik yang melakukan studi tentang polimorfi enzim CYP sangat berperan di bidang pengobatan pada layanan klinis.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa bentuk alel CYP2A6*4 dan CYP2A6*9 ditemukan diantara subyek uji perokok suku jawa Indonesia. Frekuensi alel CYP2A6*4 pada subyek uji yang diteliti sebesar 48,53%, sedangkan frekuensi alel CYP2A6*9 pada subyek uji yang diteliti sebesar 3%. Adanya bentuk alel CYP2A6*4 dan CYP2A6*9 tidak berpengaruh terhadap jumlah rokok perhari yang hisap oleh seorang perokok.

## DAFTAR PUSTAKA


1. Boardman JD, Blalock CL, Pampel FC, Hatemi PK, Heath AC, Eaves LJ. Population composition, public policy, and the genetics of smoking. Demography. 2011.48(4):1517–33.
2. Karaconji IB. Facts about nicotine toxicity. Arh Hig Rada Toksikol. 2005.56(4):363–71.
3. Oscarson M. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nicotine metabolism. Drug Metab Dispos. 2001.29(2):91–5.
4. Raunio H, Rautio A, Gullstén H, Pelkonen O. Polymorphisms of CYP2A6 and its practical consequences. Br J Clin Pharmacol. 2001.52(4):357–63.
5. Yoshida R, Nakajima M, Watanabe Y, Kwon J-T, Yokoi T. Genetic polymorphisms in human CYP2A6

gene causing impaired nicotine metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2002.54(5):511–7.
6. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Pharmacol Rev. 2005.57(1):79–115.
7. Kwon JT, Nakajima M, Chai S, Yom YK, Kim HK, Yamazaki H, *et al*. Nicotine metabolism and CYP2A6 allele frequencies in Koreans. Pharmacogenetics. 2001.
8. Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N, Zenta T, Yamamoto Y, Yamamoto H, *et al*. Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. Clin Pharmacol Ther. 2001.69(1):72–8.
9. Oscarson M, McLellan RA, Gullstén H, Yue QY, Lang MA, Bernal ML, *et al*. Characterisation and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population. FEBS Lett. 1999.448(1):105–10.
10. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, *et al*. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. Mol Pharmacol. 2000.58(4):747–55.
11. Yusof W, Gan SH. High prevalence of CYP2A6*4 and CYP2A6*9 alleles detected among a Malaysian population. Clin Chim Acta. 2009.403(1–2):105–9.
12. Nakajima M, Yokoi T. Interindividual variability in nicotine metabolism: C-oxidation and glucuronidation. Drug Metab Pharmacokinet. 2005.20(4):227–35.
13. Ando M, Hamajima N, Ariyoshi N, Kamataki T, Matsuo K, Ohno Y. Association of CYP2A6 gene deletion with cigarette smoking status in Japanese adults. J Epidemiol. 2003.13(3):176–81.
14. Ariyoshi N, Miyamoto M, Umetsu Y, Kunitoh H, Dosaka-Akita H, Sawamura Y-I, *et al*. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers. Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol. 2002.11(9):890–4.
15. Fujieda M, Yamazaki H, Saito T, Kiyotani K, Gyamfi MA, Sakurai M, *et al*. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers. Carcinogenesis. 2004.25(12):2451–8.
16. Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, *et al*. Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. Eur Respir J. 2006.27(2):289–92.
17. Kadlubar S, Anderson JP, Sweeney C, Gross MD, Lang NP, Kadlubar FF, *et al*. Phenotypic CYP2A6 variation and the risk of pancreatic cancer. JOP. 2009.10(3):263–70.
18. Liu Y, Xu Y, Li F, Chen H, Guo S. CYP2A6 deletion polymorphism is associated with decreased susceptibility of lung cancer in Asian smokers: a meta-analysis. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. 2013.34(5):2651–7.
19. Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, *et al*. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. Thorax. 2003.58(7):623–8.
20. Wang L, Zang W, Liu J, Xie D, Ji W, Pan Y, *et al*. Association of CYP2A6*4 with susceptibility of lung cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013.8(4):e59556.
21. Patramurti C, Nurrochmad A, Martono S, Science P, Mada G, Chemistry P. Polymorphism of cytochrome P450 2A6 (CYP2A6*1 and CYP2A6*4 ) among Javanese Indonesian Smoker. 2015.26(1):11–9.
22. Yoshida, R., Nakajima, M., Nishimura, K., Tokudome, S., Kwon, J.-T., dan Yokoi T. Effects of polymorphism in promoter region of human CYP2A6 gene ( CYP2A6 * 9 ) on expression level of messenger ribonucleic acid and enzymatic activity in vivo and in vitro. 2003.9236(3):69–76.
23. Mwenifumbo JC, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism and CYP2A6 activity in a population of black African descent: Impact of gender and light smoking. Drug Alcohol Depend. 2007.89(1):24–33.
24. Schoedel K a, Hoffmann EB, Rao Y, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6 and association of genetically slow nicotine metabolism and smoking in adult Caucasians. Pharmacogenetics. 2004.14(9):615–26.
25. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, Daly a K, Garte S, Nebert DW. Human cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001.10(12):1307–8.
26. Liu T, Chen W-Q, David SP, Tyndale RF, Wang H, Chen Y-M, *et al*. Interaction between heavy smoking and CYP2A6 genotypes on type 2 diabetes and its possible pathways. Eur J Endocrinol. 2011.165(6):961–7.
27. Gambier N, Batt a-M, Marie B, Pfister M, Siest G, Visvikis-Siest S. Association of CYP2A6*1B genetic variant with the amount of smoking in French adults from the Stanislas cohort. Pharmacogenomics J. 2005.5(4):271–5.
28. Martini S. Makna merokok pada remaja putri perokok. 2014.3(2):119–27.
29. Wismanto, B. Sarwo B. Strategi Penghentian Perilaku Merokok. Semarang: Unika Soegijapranata. 2007;21–2.
30. Ray R, Tyndale RF, Lerman C. Nicotine dependence pharmacogenetics: role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. J Neurogenet. 2009.23(3):252–61.
31. Chenoweth MJ, O'Loughlin J, Sylvestre M-P, Tyndale RF. CYP2A6 slow nicotine metabolism is associated with increased quitting by adolescent smokers. Pharmacogenet Genomics. 2013.23(4):232–5.
32. Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, Nagayama S, Kobayashi K, Tyson CA, *et al*. Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro. Clin Cancer Res. 2000.6(11):4409–15.
33. Daigo S, Takahashi Y, Fujieda M, Ariyoshi N, Yamazaki H, Koizumi W, *et al*. A novel mutant allele of the CYP2A6 gene (CYP2A6*11 ) found in a cancer patient who showed poor metabolic phenotype towards

tegafur. Pharmacogenetics. 2002.12(4):299–306.
34. Djordjevic N, Carrillo JA, Gervasini G, Jankovic S, Aklillu E. In vivo evaluation of CYP2A6 and xanthine oxidase enzyme activities in the Serbian population. Eur J Clin Pharmacol. 2010.66(6):571–8.
35. Kimura M, Yamazaki H, Fujieda M, Kiyotani K, Honda G, Saruwatari J, *et al*. Cyp2a6 is a principal enzyme involved in hydroxylation of 1,7-dimethylxanthine, a main caffeine metabolite, in humans. Drug Metab Dispos. 2005.33(9):1361–6.
36. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, *et al*. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. Clin Pharmacol Ther. 2009.85(5):485–94.
37. Iulio J di, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, *et al*. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. Pharmacogenet Genomics. 2009.19(4):300–9.
38. Tan L, Yu J-T, Sun Y-P, Ou J-R, Song J-H, Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. Clin Neurol Neurosurg. 2010.112(4):320–3.
39. Endo T, Nakajima M, Fukami T, Hara Y, Hasunuma T, Yokoi T, *et al*. Genetic polymorphisms of CYP2A6 affect the in-vivo pharmacokinetics of pilocarpine. Pharmacogenet Genomics. 2008.18(9):761–72.
40. Endo T, Ban M, Hirata K, Yamamoto A, Hara Y, Momose Y. Involvement of CYP2A6 in the formation of a novel metabolite, 3-hydroxypilocarpine, from pilocarpine in human liver microsomes. Drug Metab Dispos. 2007.35(3):476–83.
41. Nunoya KI, Yokoi T, Kimura K, Kainuma T, Satoh K, Kinoshita M, *et al*. A new CYP2A6 gene deletion responsible for the in vivo polymorphic metabolism of (+)-cis-3,5-dimethyl-2-(3-pyridyl)thiazolidin-4-one hydrochloride in humans. J Pharmacol Exp Ther. 1999.289(1):437–42.
42. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT, Li L, Skaar T, Kamdem LK, *et al*. Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. Clin Pharmacol Ther. 2011.90(5):693–700.