



Hepatotoxicity Risk Profile of Indonesian Due to Polymorphism of NAT2 and CYP2E1 in Isoniazid Metabolism

Setiyo Budi Santoso , Puji Umi Chabibah, Prasojo Pribadi

Faculty of Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

 sb@unimma.ac.id

 <https://doi.org/10.53017/ujas.11>

Received: 10/02/2021

Revised: 25/02/2021

Accepted: 28/02/2021

Abstract

*This article presents data on drug-induced liver injury events' risk profile due to NAT2 and CYP2E1 polymorphisms in isoniazid metabolism in Indonesian populations among various populations of several countries. The research took place through a review of the literature obtained from Google Scholar. The library search uses three variants of the keyword: (1) "pharmacogenomic and tuberculosis and INH and NAT2 and CYP2E1 and polymorphism", (2) "isoniazid and hepatotoxicity and polymorphism and N-acetyltransferase", (3) "isoniazid and hepatotoxicity and polymorphism and CYP2E1". Analysis of hepatotoxic risk based on the odds ratio (confidence interval) using Stata MP 14th edition software. The study of drug-induced liver injury events' risk based on various NAT2 acetylation rates involved 2,140 populations from 8 countries, while the risk analysis based on CYP2E1 allele variety involved 1,530 populations from 5 countries. The literature review shows that the Indonesian population's isoniazid-induced liver injury events' risk with slow acetylator NAT2 enzymes and people with CYP2E1*c1/c2 is three times higher than other populations in various countries. Further, people who have the combination slow acetylator NAT2 and CYP2E1*c1/c2 have more drug-induced liver injury events' risk.*

*Keywords: NAT2-slow acetylator; CYP2E1*C1/C2; Hepatotoxic*

Resiko Hepatotoksik Populasi Indonesia Akibat Polimorfisme Enzim NAT2 dan CYP2E1 dalam Metabolisme Isoniazid

Abstract

Artikel ini menyajikan data profil resiko kejadian hepatotoksik akibat polimorfisme NAT2 dan CYP2E1 dalam metabolisme isoniazid pada populasi Indonesia di antara berbagai populasi sejumlah negara. Penelitian berlangsung melalui telaah pustaka yang diperoleh dari Google Scholar. Pencarian pustaka menggunakan tiga varian kata kunci: (1) "pharmacogenomic dan tuberculosis dan INH dan NAT2 dan CYP2E1 dan polymorphism", (2) "isoniazid dan hepatotoxicity dan polymorphism dan N-acetyltransferase", (3) "isoniazid dan hepatotoxicity dan polymorphism dan CYP2E1". Analisis resiko hepatotoksik berdasarkan nilai odd ratio (confidence interval) menggunakan software Stata MP edisi 14. Telaah resiko hepatotoksik berdasarkan ragam kecepatan asetilasi NAT2 melibatkan 2.140 populasi dari 8 negara, sedangkan telaah resiko berdasarkan ragam alel CYP2E1 melibatkan 1.530 populasi dari 5 negara. Hasil telaah pustaka menunjukkan bahwa resiko hepatotoksik akibat induksi isoniazid pada populasi Indonesia yang memiliki enzim NAT2 asetilator lambat dan orang dengan CYP2E1*c1/c2, tiga kali lebih tinggi dari populasi lain di berbagai negara. Potensi resiko akan meningkat pada orang yang memiliki kombinasi NAT2 asetilator lambat dan CYP2E1*c1/c2.

Kata-kata kunci: NAT2 asetilator lambat; CYP2E1*C1/C2; Hepatotoksik

1. Pendahuluan

Kejadian hepatotoksik pada populasi yang mendapatkan terapi anti tuberkulosis di Indonesia berkisar antara 22,5 - 43% [1]–[4]. Berdasarkan data tersebut, maka resiko hepatotoksik populasi nasional lebih tinggi daripada rata-rata populasi negara berkembang (8 - 39%) dan negara maju (3 -4%). Sehingga hepatotoksik menjadi salah satu masalah bagi pasien tuberkulosis dalam menjalani protokol terapi [1].

Kelompok enzim N-acetyltransferase 2 (NAT2) dengan kemampuan asetilasi lambat, menyebabkan kejadian hepatotoksik pada banyak populasi yang mengonsumsi isoniazid [5], [6]. Bahkan enzim NAT2*6A/6A dikenal dengan kemampuan asetilasi paling lambat, sehingga memicu resiko hepatotoksik paling tinggi [7]. Varian enzim Sitokrom P4502E1 (CYP2E1) juga terlibat sebagai pemicu masalah hepatotoksik [8]. Populasi yang memiliki CYP2E1 alel c1/c1 dan c1/c2 terbukti rentan mengalami hepatotoksik ketika mengonsumsi isoniazid [9], [10].

Sejumlah telaah pustaka sebelumnya telah menyajikan profil hepatotoksik yang berkaitan dengan polimorfisme enzim NAT2 dan CYP2E1 dalam metabolisme isoniazid. Namun belum ada publikasi yang menelaah resiko hepatotoksik akibat polimorfisme kedua enzim tersebut pada populasi nasional. Artikel ini menyajikan data profil resiko kejadian hepatotoksik akibat polimorfisme NAT2 dan CYP2E1 dalam metabolisme isoniazid pada populasi Indonesia di antara berbagai populasi sejumlah negara.

2. Metode

2.1. Penentuan sumber

Penelitian berlangsung melalui telaah pustaka. Peneliti mencari pustaka pada google scholar. Pengumpulan pustaka berlangsung selama bulan Desember 2020 hingga Januari 2021. Penelitian melibatkan 11 artikel ilmiah untuk telaah yang berkaitan dengan enzim NAT2 dan 7 artikel ilmiah berkaitan enzim CYP2E1.

Pencarian pustaka menggunakan tiga varian kata kunci. Varian pertama melibatkan kombinasi diksi “pharmacogenomic dan tuberculosis dan INH dan NAT2 dan CYP2E1 dan polymorphism”. Varian kedua melibatkan kombinasi “isoniazid dan hepatotoxicity dan polymorphism dan N-acetyltransferase”. Varian ketiga melibatkan kombinasi “isoniazid dan hepatotoxicity dan polymorphism dan CYP2E1”.



Gambar 1. Proses pencarian, seleksi dan skrining artikel sebagai sumber telaah pustaka

Kegiatan telaah pustaka hanya melibatkan sumber pustaka yang memenuhi kriteria berikut: (1) penelitian case-control yang membuktikan kejadian hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mengonsumsi isoniazid, (2) hasil penelitian menyajikan genotype polimorfisme enzim NAT2 dan/atau CYP2E1, (3) publikasi penelitian pada rentang tahun 2010-2020.

2.2. Analisis data

Penentuan resiko hepatotoksik melalui nilai odd ratio (OR) yang disertai confidence interval (CI) dari kelompok kasus dan kontrol seluruh populasi. Analisis data untuk memperoleh nilai OR (CI) menggunakan software Stata MP edisi 14.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hepatotoksik pada ragam NAT2

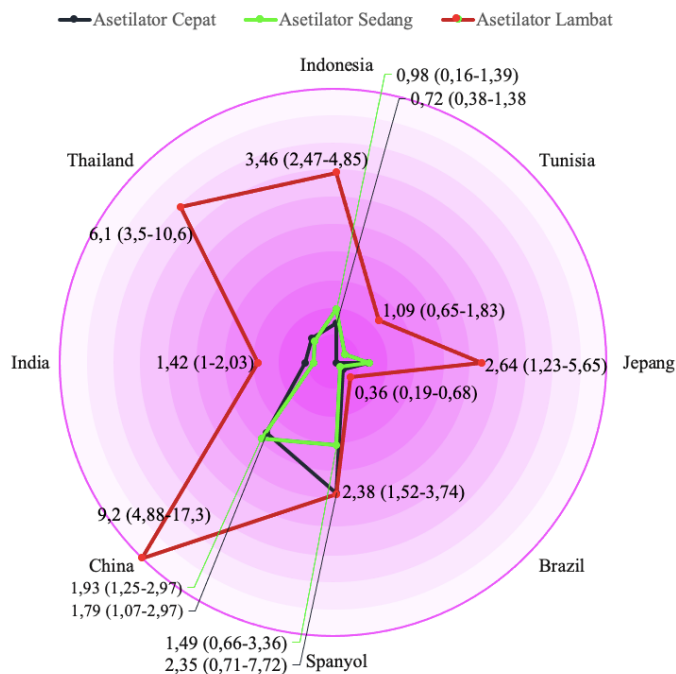
Telaah resiko hepatotoksik berdasarkan ragam kecepatan asetilasi NAT2 melibatkan 11 hasil artikel ilmiah yang mencakup populasi dari 8 negara. Sebanyak 2.140 populasi terlibat dalam penelitian ini (Tabel 1).

Tabel 1. Jumlah populasi subyek penelitian yang terlibat dalam telaah pustaka

No	Populasi (n)	Peneliti	Kasus/Kontrol		
			AC	AS	AL
1.	Indonesia (389)	[11], [12]	12/46	47/134	79/71
2.	Spanyol (117)	[13]	5/6	9/17	36/44
3.	China (208)	[14]	25/40	36/54	40/13
4.	Brazil (270)	[15]	3/50	4/119	11/83
5.	India (515)	[16], [17]	26/123	30/188	49/99
6.	Tunisia (137)	[18], [19]	0/8	4/50	21/54
7.	Jepang (366)	[20]	31/147	29/132	13/14
8.	Thailand (138)	[21]	3/13	11/53	39/19

Keterangan: asetilator cepat (AC), asetilator sedang (AS), asetilator lambat (AL).

Gambar 2 menyajikan resiko hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis yang mengonsumsi isoniazid berdasarkan varian polimorfisme enzim NAT2 pada populasi berbagai negara. Kelompok pasien dengan enzim NAT2 asetilator lambat (garis merah) memiliki resiko hepatotoksitas lebih tinggi daripada asetilator sedang (garis hijau) dan cepat (garis hitam).



Gambar 2. Nilai odd ratio (confident interval) kejadian hepatotoksik pasien tuberkulosis yang mengonsumsi isoniazid berdasarkan polimorfisme enzim NAT2 pada populasi 8 negara

Resiko hepatotoksitas paling tinggi terjadi pada populasi dengan enzim NAT2 asetilator lambat di China. Mereka rentan mengalami hepatotoksik 9 kali lebih tinggi dari semua populasi, (OR 9,2; CI 4,88-17,3). Populasi Thailand memiliki resiko 6 kali lebih tinggi

(OR 6,1; CI 3,5-10,6). Populasi Indonesia memiliki resiko 3 kali lebih tinggi (OR 3,46; CI: 2,47-4,85). Populasi lain yang memiliki resiko 1-2 kali lebih tinggi terjadi di Jepang, Spanyol, India, dan Tunisia. Adapun resiko hepatoksisitas pada populasi Brazil kurang dari 1 kali dibandingkan seluruh populasi.

Pada kelompok dengan asetilator sedang (garis hijau), populasi China dan Spanyol memiliki resiko hepatotoksisitas 1,5 hingga 2 kali daripada seluruh populasi. Kelompok asetilator cepat (garis hitam) di Spanyol memiliki resiko lebih dari 2 kali (OR 2,35; CI 0,71-7,72), sedangkan populasi China hampir 2 kali resiko kejadian (OR 1,79; CI 1,07-2,97). Selain itu, Kelompok asetilator sedang dan cepat di Indonesia, Thailand, India, Tunisia dan Jepang memiliki resiko kejadian yang rendah (OR <1).

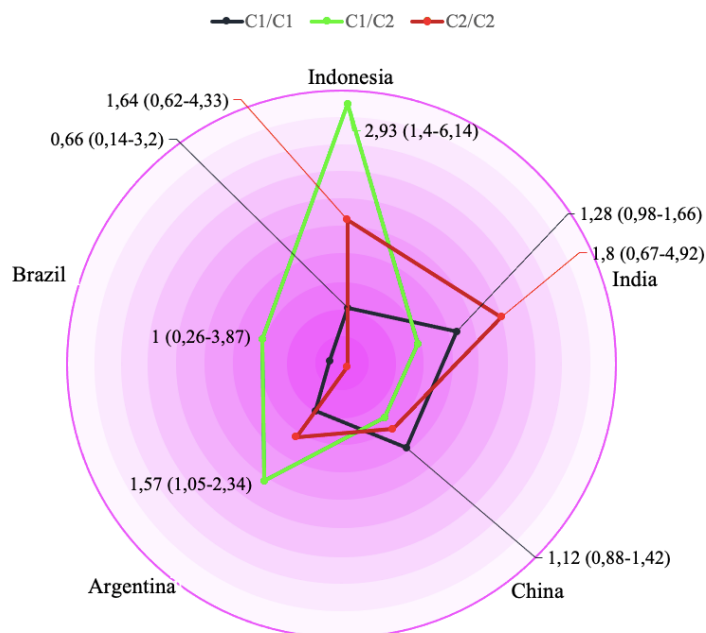
3.2. Hepatotoksik Pada Ragam CYP2E1

Telaah resiko hepatotoksik pada varian alel CYP2E1 melibatkan 7 artikel ilmiah yang mencakup populasi dari 5 negara. Sebanyak 1.530 populasi terlibat dalam penelitian ini (Tabel 2).

Tabel 2. Jumlah populasi subyek penelitian yang terlibat dalam telaah pustaka

No	Populasi (n)	Peneliti	Kasus/Kontrol		
			c1/c1	c1/c2	c2/c2
1.	India (425)	[22], [23]	109/209	24/67	7/19
2.	China (660)	[24], [25]	138/296	45/42	10/27
3.	Indonesia (55)	[26]	2/7	16/13	7/10
4.	Brazil (45)	[27]	3/32	3/7	0/0
5.	Argentina (345)	[28]	48/171	43/66	5/12

Gambar 3 menyajikan resiko kejadian hepatoksisitas pada pasien tuberkulosis yang mengonsumsi isoniazid berdasarkan varian polimorfisme enzim CYP2E1 pada populasi berbagai negara. Berdasarkan tiga jenis alel, masing-masing populasi setiap negara memiliki resiko hepatotoksisitas yang bervariasi.



Gambar 3. Nilai odd ratio (*confident interval*) kejadian hepatotoksik pasien tuberkulosis yang mengonsumsi isoniazid berdasarkan kemampuan polimorfisme enzim CYP2E1 pada populasi di 5 negara

Populasi dengan CYP2E1*c2/c2 (garis merah) yang memiliki resiko hepatotoksik tinggi terjadi pada populasi di India dengan (OR 1,8; CI 0,67-4,92) dan Indonesia dengan (OR 1,64; CI 0,62-4,33). Populasi di China, Argentina dan Brazil memiliki resiko yang rendah (OR<1).

Populasi dengan CYP2E1*c1/c1 (garis hitam) yang memiliki resiko hepatotoksitas tinggi terjadi pada populasi India dengan (OR 1,28; CI 0,98-1,66) dan populasi China dengan (OR 1,28; CI 0,88-1,42). Populasi Indonesia Argentina dan Brazil memiliki resiko lebih rendah dengan (OR<1).

Populasi CYP2E1*c1/c2 (garis hijau) yang memiliki resiko tertinggi adalah populasi Indonesia (OR 2,93; CI 1,4-6,14). Populasi lain dengan resiko kejadian lebih dari 1 kali adalah populasi Argentina (OR 1,57; CI 1,05-2,34) dan Brazil OR 1; CI 0,26-3,87). Sedangkan populasi India dan China memiliki resiko yang rendah (OR<1).

3.3. Pembahasan

Metabolisme isoniazid di dalam hepar melibatkan enzim CYP2E1 (fase 1) dan enzim NAT2 (fase 2) [29]. Enzim NAT2 terlibat dalam asetilasi di hampir seluruh tahapan metabolisme; sejak pembentukan asetil isoniazid, transformasi hidrazin menjadi monoasetil hidrazin dan asetil hidrazin, serta transformasi asetil hidrazin menjadi diasetil hidrazin. Enzim CYP2E1 mengubah monoasetil hidrazin dan asetil hidrazin menjadi senyawa pemicu hepatotoksik [29]–[31].

Asetilasi NAT2 secara lambat dalam metabolisme isoniazid menyebabkan akumulasi senyawa pemicu hepatotoksik [32]. Sebaran pemilik NAT2 asetilator lambat di Indonesia hampir setara dengan asetilator sedang [11], [12]. Meski populasi asetilator lambat di kawasan Asia Tenggara lebih tinggi daripada Asia Timur [33], namun resiko kejadian hepatotoksik pada asetilator lambat di Indonesia dan Thailand lebih rendah daripada populasi di China [11], [12], [14], [21]. Meski begitu, populasi asetilator lambat di Indonesia 3 kali lebih besar daripada seluruh populasi di negara yang diteliti [13], [15]–[20]. Berdasarkan frekuensi kejadian hepatotoksik, pemilik NAT2 asetilator lambat di Indonesia berkisar 48,9-73,9% [11], [12], [34]. Jumlah kejadian pada rentang tersebut juga terjadi pada populasi di Aljazair (53%) [35], Argentina (53,6%) [36], Iran (63,4%) [37], Maroko (70%) [38].

Resiko hepatotoksik yang tinggi juga terjadi pada orang dengan enzim CYP2E1 alel c1/c2 maupun c1/c1 [28]. Pada populasi Indonesia, orang dengan enzim CYP2E1*c1/c2 memiliki resiko hampir 3 kali dari populasi lain [26]. CYP2E1*c1/c2 memiliki potensi yang sama sebagai pemicu hepatotoksik dengan CYP2E1*c1/c1 (*wild type*) [28]. Meski begitu, sejumlah publikasi menyatakan bahwa CYP2E1*c1/c1 merupakan pemicu utama kejadian hepatotoksik [22]–[25], [27], [28], [39]–[41].

Populasi dengan kombinasi CYP2E1*c1/c1 dan NAT2 asetilator lambat memiliki resiko hepatotoksik yang paling tinggi [10], [38]. Tingkat resiko yang lebih rendah terjadi pada kombinasi CYP2E1*c1/c2 dengan NAT2 asetilator lambat. Adapun resiko yang tidak begitu mengkhawatirkan terjadi pada orang dengan CYP2E1*c1/c2 atau *c2/c2 dengan asetilator sedang atau lambat [10]. Meski begitu, kita perlu menyadari bahwa alel c2 pada CYP2E1 memiliki aktivitas transkripsi, aktivitas enzim, dan jumlah protein yang lebih tinggi dari alel c1 [28].

Pada populasi Indonesia, pemilik enzim NAT2 asetilator lambat dan orang dengan CYP2E1*c1/c2 memiliki tingkat resiko hepatotoksik 3 kali lebih tinggi dari populasi lain di berbagai negara. Lebih dari itu, potensi resiko akan meningkat pada orang yang memiliki kombinasi NAT2 asetilator lambat dan CYP2E1*c1/c2 sebagai enzim metabolisme isoniazid. Namun sayang sekali penelitian ini tidak mengungkap peran enzim *Glutathion S-transferase Mu 1* (GSTM1) sebagai agen yang mengonversi senyawa toksik hasil metabolisme CYP2E1*c1/c2 menjadi bentuk yang dapat diekskresikan dari dalam tubuh. Sehingga peneliti menyatakan perlu adanya telaah lebih lanjut tentang pengaruh ragam enzim GSTM1 dalam metabolisme isoniazid.

4. Kesimpulan

Resiko hepatotoksik populasi Indonesia yang memiliki enzim NAT2 asetilator lambat dan orang dengan CYP2E1*c1/c2 akibat induksi isoniazid, tiga kali lebih tinggi dari populasi lain di berbagai negara. Potensi resiko akan meningkat pada orang yang memiliki kombinasi NAT2 asetilator lambat dan CYP2E1*c1/c2.

Ucapan Terima Kasih

Artikel ilmiah ini merupakan bagian dari luaran penelitian revitalisasi visi institusi skema penelitian literatur review Universitas Muhammadiyah Magelang Tahun 2021.

Referensi

- [1] A. F. Sumantri, A. Djumhana, R. Wisaksana, dan R. Sumantri, "Insidensi dan Karakteristik Hepatotoksisitas Obat Antituberkulosis pada Penderita Tuberkulosis dengan dan tanpa Infeksi HIV," *Global Medical & Health Communication (GMHC)*, vol. 3, no. 2. hlm. 78, 2015, doi: 10.29313/gmhc.v3i2.1548.
- [2] I. Clarasanti, M. C. P. Wongkar, dan B. J. Waleleng, "Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado," *E-Clin.*, vol. 4, no. 1, hlm. 1–6, 2016, doi: 10.35790/ecl.4.1.2016.12102.
- [3] R. H. Lestari, W. B. Uwan, dan Widi Raharjo, "Gambaran Kadar Enzim Transaminase Pada Pasien Tuberkulosis Yang Mendapat Terapi Obat Anti Tuberkulosis Di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat," *J. Mhs. PSPD FK Univ. Tanjungpura*, vol. Vol 5, No, hlm. 2–11, 2019.
- [4] I. G. Juliarta, N. K. Mulyantari, dan I wayan Putu Sutirta Yasa, "Gambaran Hepatotoksisitas (ALT / AST) Penggunaan Obat AntiTuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014," *EJurnal Med.*, vol. 7, no. 10, 2018.
- [5] H. Du *dkk.*, "Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A meta-analysis," *Mol. Biol. Rep.*, vol. 40, no. 5, hlm. 3591–3596, 2013, doi: 10.1007/s11033-012-2433-y.
- [6] M. Richardson, J. Kirkham, K. Dwan, D. J. Sloan, G. Davies, dan A. L. Jorgensen, "NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: A systematic review and meta-analysis," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 3, hlm. 293–305, 2019, doi: 10.5588/ijtld.18.0324.
- [7] S. Suvichapanich *dkk.*, "NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A genotype-based meta-analysis," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 28, no. 7, hlm. 167–176, 2018, doi: 10.1097/FPC.0000000000000339.
- [8] M. Richardson, J. Kirkham, K. Dwan, D. J. Sloan, G. Davies, dan A. L. Jorgensen, "CYP genetic variants and toxicity related to anti-tubercular agents: a systematic review and meta-analysis," *BMC*, 2018, doi: 10.5588/ijtld.18.0324.
- [9] S. Yang, S. J. Hwang, J. Y. Park, E. K. Chung, dan J. I. Lee, "Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis," *BMJ Open*, vol. 9, no. 8, 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-027940.
- [10] R. Deng, T. Yang, Y. Wang, dan N. Tang, "CYP2E1 RsaI/PstI polymorphism and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 16, no. 12, hlm. 1574–1581, 2012, doi: 10.5588/ijtld.12.0304.
- [11] N. Suhuyanly, S. Bakri, I. Yusuf, dan M. Nasrum, "N-Acetyl Transferase (NAT) 2 Polymorphisms and Susceptibility to Antituberculosis Drug-induced Hepatototoxicity in Indonesia," *Int. J. Sci. Basic Appl. Res. IJSBAR*, vol. 33, no. 1, hlm. 313–322, 2017.

- [12] R. Yuliwulandari *dkk.*, “NAT2 slow acetylator is associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury severity in Indonesian population,” *Pharmacogenomics*, vol. 20, no. 18, hlm. 1303–1310, 2019, doi: 10.2217/pgs-2019-0131.
- [13] V. Leiro-Fernandez *dkk.*, “N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 15, no. 10, hlm. 1403–1408, 2011, doi: 10.5588/ijtld.10.0648.
- [14] H. R. An, X. Q. Wu, Z. Y. Wang, J. X. Zhang, dan Y. Liang, “NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients,” *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 39, no. 6, hlm. 535–543, 2012, doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05713.x.
- [15] N. P. C. Santos *dkk.*, “N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 17, no. 4, hlm. 499–504, 2013, doi: 10.5588/ijtld.12.0645.
- [16] S. V. Rana *dkk.*, “N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians,” *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 39, no. 1, hlm. 91–96, 2014, doi: 10.1111/jcpt.12105.
- [17] V. H. Gupta *dkk.*, “Association of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India,” *J. Gastroenterol. Hepatol. Aust.*, vol. 28, no. 8, hlm. 1368–1374, 2013, doi: 10.1111/jgh.12194.
- [18] L. Ben Mahmoud *dkk.*, “Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis,” *Pathol. Biol.*, vol. 60, no. 5, hlm. 324–330, 2012, doi: 10.1016/j.patbio.2011.07.001.
- [19] N. Ben Fredj *dkk.*, “Risk factors of isoniazid-induced hepatotoxicity in Tunisian tuberculosis patients,” *Pharmacogenomics J.*, hlm. 1–6, 2016, doi: 10.1038/tpj.2016.26.
- [20] T. Mushiroda *dkk.*, “Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients,” *Hum. Genome Var.*, vol. 3, 2016, doi: 10.1038/hgv.2016.14.
- [21] S. Wattanapokayakit *dkk.*, “NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 20, no. 10, hlm. 1364–1369, 2016, doi: 10.5588/ijtld.15.0310.
- [22] S. K. Sharma *dkk.*, “Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 18, no. 5, hlm. 588–593, 2014, doi: 10.5588/ijtld.13.0344.
- [23] K. Ambreen, R. Sharma, K. P. Singh, M. Abbas, dan S. Kumar, “Association of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 Gene Polymorphisms with Antituberculosis Drug Induced Hepatotoxicity in North Indian Population. -,” *Int. J. Health Sci. Res. IJHSR*, vol. 4, no. 2, hlm. 149–160, 2014.
- [24] S. W. Tang *dkk.*, “CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A nested case-control study,” *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01334.x.
- [25] T. Wang, H. T. Yu, W. Wang, Y. Y. Pan, L. X. He, dan Z. Y. Wang, “Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in chinese tuberculosis patients,” *J. Int. Med. Res.*, vol. 38, no. 3, hlm. 977–986, 2010, doi: 10.1177/147323001003800324.
- [26] D. A. Perwitasari, L. M. Irham, E. Darmawan, U. A. Mulyani, dan J. Atthobari, “CYP2E1 polymorphism, acetylator profiles and drug-induced liver injury incidence of Indonesian tuberculosis patients,” *Indian J. Tuberc.*, vol. 63, no. 3, hlm. 139–143, 2016, doi: 10.1016/j.ijtb.2016.08.001.
- [27] E. A. Santos *dkk.*, “Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST,” *Braz. J. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 6, hlm. 381–387, 2019, doi: 10.1016/j.bjid.2019.09.003.

- [28] J. G. Chamorro *dkk.*, “Effect of gene-gene and gene-environment interactions associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity,” *Pharmacogenet. Genomics*, 2017, doi: 10.1097/FPC.0000000000000300.
- [29] R. Chen, J. Wang, Y. Zhang, S. Tang, dan S. Zhan, “Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity,” *Arch. Toxicol.*, 2015, doi: 10.1007/s00204-015-1473-1.
- [30] Geetha Ramachandran dan S. Swaminathan, “Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis,” *Pharmacogenomics Personalized Med.*, hlm. 89–98, 2012.
- [31] D. J. Klein *dkk.*, “PharmGKB summary: Isoniazid pathway, pharmacokinetics,” *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 26, no. 9, hlm. 436–444, 2016, doi: 10.1097/FPC.0000000000000232.
- [32] S. L. Chan *dkk.*, “Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients,” *PLoS ONE*, vol. 12, no. 10, hlm. 1–16, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0186200.
- [33] R. Yuliwulandari, R. W. Susilowati, I. Razari, K. Viyati, H. Ummiyati, dan K. Prayuni, “N-acetyltransferase 2 polymorphism and acetylation profiles in Buginese ethnics of Indonesia,” *Ann. Hum. Genet.*, vol. 83, no. 6, hlm. 465–471, 2019, doi: 10.1111/ahg.12341.
- [34] D. A. Perwitasari *dkk.*, “Polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST, and HLA Related to Drug-Induced Liver Injury in Indonesian Tuberculosis Patients Dyah,” *Int. J. Mycobacteriology*, vol. 7, 2018, doi: 10.4103/ijmy.ijmy.
- [35] H. Chelouti dan M. Khelil, “Arylamine N-acetyltransferase 2 gene polymorphism in an Algerian population,” *Ann. Hum. Biol.*, vol. 44, no. 6, hlm. 531–536, 2017, doi: 10.1080/03014460.2017.1311373.
- [36] J. G. Chamorro, J. P. Castagnino, R. M. Musella, A. Frías, F. M. Aranda, dan G. F. de Larrañaga, “The distribution of allelic and genotypic frequencies of N-acetyltransferase-2 variants in an Argentine population,” *J. Infect. Dev. Ctries.*, vol. 6, no. 9, hlm. 671–674, 2012, doi: 10.3855/jidc.2111.
- [37] H. Khalili, S. Fouladdel, M. Sistanizad, M. Hajiabdolbaghi, dan E. Azizi, “Association of N-Acetyltransferase-2 Genotypes and Anti-Tuberculosis Induced Liver Injury: First Case-Controlled Study from Iran,” *Curr. Drug Saf.*, vol. 6, hlm. 17–22, 2011, doi: 10.2174/157488611794479946.
- [38] S. Guaoua *dkk.*, “Distribution of allelic and genotypic frequencies of NAT2 and CYP2E1 variants in Moroccan population,” *BMC Genet.*, vol. 15, no. 1, hlm. 1–6, 2014, doi: 10.1186/s12863-014-0156-x.
- [39] Y. S. Huang, “Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury,” *J. Chin. Med. Assoc.*, vol. 77, no. 4, hlm. 169–173, 2014, doi: 10.1016/j.jcma.2014.01.010.
- [40] Y. Bao, X. Ma, T. P. Rasmussen, dan X. bo Zhong, “Genetic Variations Associated with Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury,” *Curr. Pharmacol. Rep.*, vol. 4, no. 3, hlm. 171–181, 2018, doi: 10.1007/s40495-018-0131-8.
- [41] S. W. Lee, L. S. C. Chung, H. H. Huang, T. Y. Chuang, Y. H. Liou, dan L. S. H. Wu, “NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 14, no. 5, hlm. 622–626, 2010.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
