

Table Of Content

Journal Cover	2
Author[s] Statement	3
Editorial Team	4
Article information	5
Check this article update (crossmark)	5
Check this article impact	5
Cite this article	5
Title page	6
Article Title	6
Author information	6
Abstract	6
Article content	7

ISSN (ONLINE) 2598-9936



INDONESIAN JOURNAL OF INNOVATION STUDIES
PUBLISHED BY
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SIDOARJO

Originality Statement

The author[s] declare that this article is their own work and to the best of their knowledge it contains no materials previously published or written by another person, or substantial proportions of material which have been accepted for the published of any other published materials, except where due acknowledgement is made in the article. Any contribution made to the research by others, with whom author[s] have work, is explicitly acknowledged in the article.

Conflict of Interest Statement

The author[s] declare that this article was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright Statement

Copyright © Author(s). This article is published under the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) licence. Anyone may reproduce, distribute, translate and create derivative works of this article (for both commercial and non-commercial purposes), subject to full attribution to the original publication and authors. The full terms of this licence may be seen at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

EDITORIAL TEAM

Editor in Chief

Dr. Hindarto, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Managing Editor

Mochammad Tanzil Multazam, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Editors

Fika Megawati, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Mahardika Darmawan Kusuma Wardana, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Wiwit Wahyu Wijayanti, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Farkhod Abdurakhmonov, Silk Road International Tourism University, Uzbekistan

Bobur Sobirov, Samarkand Institute of Economics and Service, Uzbekistan

Evi Rinata, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

M Faisal Amir, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Dr. Hana Catur Wahyuni, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

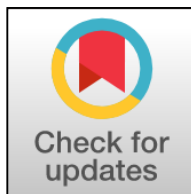
Complete list of editorial team ([link](#))

Complete list of indexing services for this journal ([link](#))

How to submit to this journal ([link](#))

Article information

Check this article update (crossmark)



Check this article impact (*)



Save this article to Mendeley



(*) Time for indexing process is various, depends on indexing database platform

Identification of Genes in Positive Alleles Marking Type 2 Diabetes Mellitus Using Primer A18

Identifikasi Gen pada Alel Positif Penanda Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Primer A18

Aminatul Firda, aminatulfirda29@gmail.com, (0)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Miftahul Mushlih, mif.mushlih@umsida.ac.id, (1)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

⁽¹⁾ Corresponding author

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DMT2) is a disorder characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion and insulin resistance. The purpose of this study was to identify the gene involved in the positive allele of DMT2 marker using A18 primer and is a type of exploratory descriptive study. The samples used were 2 samples of DMT2 patients from the villages of Taman and Balongbend, and 8 samples of DNA collection at the Molecular Biology Laboratory, Muhammadiyah University of Sidoarjo. Based on the genetic analysis carried out, the GATB gene (Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub Unit B) was identified in the positive allele with a homology value of "percentage identity" between the sample sequence and the sequence data in the NCBI Genbank of 80 and 88%. This research hypothesizes that the GATB gene has a relationship with the emergence of DMT2 as evidenced by the relationship between the gene and the performance of mitochondria to produce ATP which is needed by pancreatic beta cells to produce insulin.

Published date: 2021-07-31 00:00:00

Pendahuluan

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Menurut International Diabetes Federation, terdapat sekitar 463 juta orang dewasa (usia 20-79 tahun) menderita Diabetes Melitus dan diperkirakan pada tahun 2024 penderita diabetes melitus akan meningkat menjadi 700 juta jiwa [1]. Diabetes Melitus Tipe II adalah suatu kelainan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin Diabetes Melitus Tipe II sendiri bisa disebabkan karena genetik dan juga gaya hidup atau lingkungan.

Analisa genetik penanda Diabetes Melitus Tipe 2 dibutuhkan untuk mengetahui keterlibatan genetik sebagai faktor resiko penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 yang berguna untuk strategi pencegahan terhadap keturunan penderita Diabetes Melitus Tipe 2 sehingga faktor- faktor pemicu penyakit dapat dihindari sejak dini. Dalam penelitian Zahid, melakukan analisis untuk menemukan penanda DNA yang terkait dengan Diabetes Melitus tipe 2 dengan menggunakan 16 primer (A10, A13, A18, C5, C19, E2, E7, E13, F13, N16, O20, R1, R2, R3, dan R4) dengan metode PCR-RAPD [2]. Didapatkan hasil pada primer A18 menghasilkan pita DNA polimorfik dan memiliki nilai diskriminatif sebesar 25%. Hal ini menandakan bahwa primer A18 merupakan primer yang dapat menunjukkan polimorfisme.

Penelitian Sari, mampu menganalisis perbedaan polimorfisme pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 menggunakan metode RAPD [3]. Didapatkan perbedaan signifikan antara sampel Diabetes Melitus Tipe 2 dengan non Diabetes menggunakan primer A18 menghasilkan beberapa fragmen yang berbeda, yaitu terlihat polimorfisme pada panjang band 319 bp (p: 0.035) bpd an 18434 (p: 0.004) bp dengan p value <0.05. metode RAPD tidak menunjukkan gen yang terlibat, sehingga belum diketahui gen yang spesifik. Oleh karena itu pada penelitian ini untuk menganalisis lebih lanjut agar dapat mengidentifikasi gen apa yang terlibat pada alel positif penanda Diabetes Melitus Tipe 2 yaitu pada band 319 bp menggunakan primer A18 metode *Sequencing* DNA.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif eksploratif yang dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, sedangkan untuk proses *sequencing* dilakukan di Genetika Science Indonesia kota Tangerang. Sampel yang digunakan adalah 2 sampel darah penderita Diabetes Melitus Tipe II dari desa Taman dan Balongbendo Sidoarjo, dan 8 sampel koleksi isolasi DNA yang memiliki penanda molekuler pada *band* 319 bp di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo. Teknik pengambilan sampel dengan teknik *Purposive Sampling* yaitu menggunakan kriteria khusus penderita diabetes melitus tipe 2 yang dibuktikan dengan surat dokter, pasien bersedia sebagai subjek penelitian, dan sampel hasil isolasi DNA penderita Diabetes Melitus Tipe II dengan penanda molekuler pada *band* 319 bp.

Pengambilan sampel penderita Diabetes Malitus Tipe 2 dilakukan dengan cara makrosampling pada pembuluh darah vena, darah diambil sebanyak 3cc. sampel darah yang sudah disiapkan dilakukan proses isolasi DNA untuk didapatkan DNA murni dengan menggunakan Genomic DNA Mini Kit Blood dengan protokol standart GeneAid. Kemudian dilakukan pengukuran kualitas DNA secara kualitatif dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa 2% yang kemudian divisualisasikan dengan menggunakan uv transiluminator untuk dilihat pita DNA nya. Setelah itu dilakukan uji kualitas DNA secara kuantitatif dengan menggunakan spektrofotometer UV Vis *Double Beam* untuk didapatkan konsentrasi dan kemurnian DNA hasil isolasi. Proses PCR dilakukan dengan volume total 35 µL dengan komposisi 5 µL DNA genom, 3 µL primer A18 (5'- AGGTGACCGT-3'), 9 µL ddH₂O, dan PCR mix 18 µL. Proses PCR RAPD dilakukan dengan menggunakan Biorad T100 thermocycler dengan pengaturan program reaksi PCR meliputi, pre- denaturasi 95°C selama 5 menit; denaturasi 95°C 1 menit; *annealing* 36°C selama 1 menit; *elongasi* 72°C selama 2 menit; dan *post elongasi* 72°C selama 2 menit sebanyak 45 siklus. Produk PCR kemudian dilakukan proses elektroforesis gel agarosa 2% untuk diketahui *band* target nya yaitu pada *band* 319 bp. Selanjutnya dilakukan perhitungan untuk memperoleh *band* target dengan menggunakan Ms.Excel. Hasil pita DNA target dilakukan proses *sequencing* untuk dilakukan penerjemahan basa nukleotida yang kemudian dilakukan pencarian kesamaan urutan DNA (*homology alignment*) dengan gen yang terkait diabetes melitus tipe II dengan menggunakan BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) pada data *GenBank* dalam *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Hasil dan Pembahasan

A. Identifikasi Alel

Gambar 1. Hasil Visualisasi Elektroforesis

Keterangan : A1= sampel kode A1; A2= sampel kode A2; 1= F2; 2= F4; 3= F6; 4= F8; 5=10Q; 6= 2(4); 7= 13Q; 8= 14Q; M= Marker

Gambar 1 hasil visualisasi pada sampel A1, A2, F2, F4, F6, F8, 10Q, 2(4), 13Q, 14Q terlihat pita DNA yang menandakan hasil isolasi sudah benar dan dapat dilakukan uji selanjutnya. Namun hasil masih terlihat *smear* atau noda yang terbentuk karena adanya kontaminasi, terjadinya degradasi atau fragmentasi DNA pada saat isolasi [4]. Kualitas dan kuantitas DNA dipengaruhi oleh proses pengolahannya yakni proses isolasi DNA [5]. Kualitas DNA yang rendah menandakan bahwa masih adanya komponen lain selain DNA pada hasil DNA *template*. Namun hasil elektroforesis tersebut sudah cukup menandakan keberadaan DNA pada sampel hasil isolasi.

Kode Sampel	A($\lambda=260$ nm)	A($\lambda=280$ nm)	Konsentrasi DNA (ng/ μ L)	Kemurnian
A1A213(Q)F2F8F62(4)10Q14QF4	0,5700,5820,3840,4480,6761,3040,5350,6210,870,615	0,3780,3780,2340,2940,4491,0870,3270,4110,5440,426	256,568261,843173,006201,495304,044586,817240,894279,303391,566276,77	1,5071,5411,641,5221,5051,21,6391,5081,5981,443
Rata-rata	297, 23	1,5103		

Table 1. Hasil Uji Kuantitatif DNA

Berdasarkan Tabel 2, didapatkan rata-rata nilai konsentrasi sampel sebesar 297,23ng/ μ L, banyak atau sedikitnya konsentrasi DNA dipengaruhi oleh rusaknya DNA pada saat isolasi atau adanya kontaminasi [6]. Syarat konsentrasi DNA yang baik yaitu minimal 50 ng/ μ L, hal ini menandakan bahwa hasil konsentrasi DNA yang diperoleh telah memenuhi syarat. Nilai kemurnian yang baik adalah yang memiliki nilai perbandingan A260/A280 berkisar antara 1,8- 2,0. Dalam Tabel 2, diperoleh rata-rata kemurnian DNA sebesar 1,5103, hal ini berarti DNA yang telah diperoleh masih terdapat kontaminasi berupa protein yang dibuktikan dengan didapatkan perbandingan nilai absoransi kurang dari 1,8. Adanya kontaminasi dipengaruhi pada saat proses isolasi DNA, baik saat proses pelisisan sel ataupun pada saat ekstraksi. Dengan hasil kemurnian tersebut, DNA hasil isolasi masih bisa digunakan untuk proses selanjutnya, yaitu proses PCR-RAPD (*Polymerase Chain Reaction- Random Amplified Polymorphic DNA*) karena pada proses PCR-RAPD tersebut tetap akan melakukan amplifikasi atau perbanyak DNA oleh primer A18 walaupun dengan kemurnian yang rendah.

Proses PCR-RAPD (*Polymerase Chain Reaction-Random Amplified Polymorphic DNA*) menggunakan primer A18 dengan urutan nukleotida 5'-AGGTGACCGT-3'. Hasil proses PCR berupa pita DNA yang divisualisasikan dengan menggunakan uv transiluminator.

Gambar 2. Hasil Visualisasi Elektroforesis Pita DNA Produk PCR Primer A18

Keterangan :M = Marker DNA Ladder 100-1000 bp; A1 = Sampel kode A1; A2 = Sampel kode A2; 1= 13(Q); 2 = F2; 3= F8; 4= F6; 5= 2(4); 6= 10Q; 7= 14Q; 8= F4

Gambar 2 terlihat pita DNA produk PCR pada 8 sampel koleksi isolasi lebih samar daripada pita DNA yang terlihat pada sampel A1 dan A2 (sampel baru). Hal ini bisa terjadi karena sampel yang disimpan terlalu lama. Oleh karena itu, maka 8 sampel isolasi DNA tersebut tidak dilakukan proses lanjutan untuk *sequencing*.

B. Identifikasi Alel

Sequencing DNA dilakukan dengan melakukan pemotongan band target 319 bp untuk selanjutnya diterjemahkan basa nukleotidanya. Hasil *sequencing* berupa kromatogram dilakukan proses *editing* ke dalam format fasta lalu dilakukan pencarian kesamaan gen (*Homology Alignment*) di BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) pada GenBankNCBI (*National Center For Biotechnology Information*).

Kromatogram sampel A1 (Gambar 3) dilakukan *editing* pada dua wilayah *peak* yaitu antara 70-130 dan pada wilayah 180-270. Pemilihan wilayah tersebut dilakukan berdasarkan kualitas *peak* yang didapatkan, yaitu yang memiliki *peak* lebih tertata dan tidak timpang tindih serta memiliki puncak yang tinggi (tidak landai) dan saling terpisah dengan yang lain.

Gambar 3. Kromatogram hasil *Sequencing* sampel A1 Primer A18

Ket : = sekuen nukleotida yang dilakukan pemotongan/ *editing* pada wilayah *peak* 70-130; = sekuen nukleotida yang dilakukan pemotongan/ *editing* pada wilayah 180-270

Gambar 4. Hasil keselarasan urutan basa yang signifikan antara sekuen sampel penelitian dan sekuen dari data GenBank.

Berdasarkan Gambar 4 menjelaskan bahwa sekuen sampel A1 memiliki kemiripan dengan gen GATB (Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub Unit B). Total *score* merupakan jumlah dari nilai yang diperoleh dari sekuen yang memiliki kesamaan [7]. Dari hasil *score* tersebut didapatkan sebesar 71,6 untuk wilayah sekuen 70-130, hal ini menandakan bahwa hasil BLAST pada sekuen sampel tersebut *reliable* karena memiliki total *score* lebih dari 50 [8]. Sedangkan untuk total *score* pada wilayah sekuen 70-130 didapatkan sebesar 45,4. *Query convergence* merupakan

nilai presentase sekuen yang memiliki kesamaan ketika disejajarkan dengan data sekuen di *GenBank*. Pada sekuen sampel ini didapatkan nilai *query converence* masing- masing wilayah sekuen sebesar 81% dan 58%. Selanjutnya didapatkan nilai *percentage of identity* masing- masing sebesar 88,89% dan 80%, dari hasil tersebut dapat diartikan bahwa hasil *reliable*. Batas nilai dikatakan memiliki kemiripan adalah jika nilai % identitasnya tidak kurang dari 25%. Semakin tinggi nilai *e-value* maka semakin rendah pula tingkat kesamaan antar sekuen, begitupun sebaliknya [9]. Dalam hasil BLAST pada wilayah sekuen 70-130 diperoleh nilai *e-value* $4e-11$, hal tersebut menunjukkan nilai yang rendah artinya hasil penjajaran identik. Sedangkan pada wilayah sekuen 180- 270 diperoleh nilai *e-value* 0,009, hal ini menunjukkan hasil penjajaran dengan hasil BLAST semakin signifikan karena memiliki nilai mendekati 0,0.

C. Hubungan Gen Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub Unit B (GATB) dengan Diabetes Melitus Tipe 2

GATB merupakan gen yang terletak pada kromosom 4, GRCH 38.P13 dengan lokasi gen 4q13.3, dengan panjang 2369 pasang basa (bp) dan merupakan tipe gen pengkode protein. Gen GATB memiliki fungsi untuk pembentukan ATP, aktivitas sintesis glutamyl-tRNA dan sintesis protein. GATB merupakan sub unit dari Glutamyl-tRNA Amidotransferase yang memiliki aktivitas kinase yang bergantung pada tRNA [10].

Gen GATB (Glutamyl-tRNA Amidotransferase sub unit B) merupakan produk dari genom yang berfungsi untuk melakukan sintesis glutamyl-tRNA yang digunakan untuk mengisi molekul mt-tRNA spesifik pada proses translasi mitokondria. Jika terjadi mutasi gen GATB maka akan terjadi kegagalan sintetase glutamyl mt-tRNA (mt-tRNA Glu) yang nantinya dapat menyebabkan gangguan translasi mitokondria yang pada akhirnya akan berpengaruh terhadap sintesis protein rantai respirasi sistem OXPHOS [11]. Pada penelitian Nagao, et al menyatakan bahwa gen GATB memiliki peranan penting dalam proses translasi mitokondria [10]. Gangguan sintetase glutamyl t-RNA pada penelitian Webb, et al tersebut dapat menyebabkan kardiomiopati dan asidosis laktat [11]. Sedangkan pada penelitian lain, yaitu penelitian Friederich, et al terdapat sembilan pasien kardiomiopati memiliki glutamyl-tRNA yang rusak [12].

Berdasarkan penelitian ini, telah ditemukan gen GATB (Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub unit B) pada alel positif penanda Diabetes Melitus Tipe II menggunakan Primer A18. Penelitian ini berhipotesis bahwa terdapat keterkaitan gen GATB terhadap pembentukan ATP yang diperlukan oleh sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Karena secara umum, jika gen GATB mengalami mutasi, maka akan menyebabkan terjadinya kegagalan sintetase glutamyl-tRNA yang kemudian dapat menyebabkan gangguan translasi mitokondria. Apabila terdapat cacat translasi mitokondria, maka akan mengganggu aktivitas kompleks rantai respirasi dalam proses fosforilasi oksidatif (OXPHOS), sehingga terjadi gangguan pada pembentukan ATP mitokondria. Jika produksi ATP terdapat gangguan maka mitokondria tidak akan memproduksi ATP, hal ini akan berpengaruh buruk pada sel beta pankreas. Karena pada dasarnya mitokondria merupakan sumber ATP bagi sel beta pankreas dalam memproduksi insulin [13]. Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) pada DNA mitokondria akan menyebabkan beberapa gangguan kompleks. Gangguan mitokondria dapat dikatakan sebagai penyebab paling signifikan penyakit metabolisme dan degeneratif, penuaan dan kanker [14].

Namun keterkaitan gen GATB dengan Diabetes Mellitus Tipe II masih belum ada penelitian lebih lanjut. Hal ini dikarenakan belum ada penelitian tentang deteksi mutasi gen GATB pada beberapa titik mutasi tertentu, karena mutasi pada titik yang berbeda dalam tRNA mitokondria yang sama dapat mengakibatkan penyakit yang berbeda pula. Misalnya terjadi mutasi titik m.14709T > C pada gen MTTE (gen yang mengkode glu tRNA mitokondria) dapat menyebabkan Diabetes Mellitus dan tuli. Sedangkan mutasi pada titik m.14674T > G atau m. 14674T > C pada gen MTTE menyebabkan miopati mitokondria [11].

Kesimpulan

Ditemukan gen GATB (Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub Unit B) sebagai gen yang teridentifikasi pada alel positif penanda Diabetes Melitus tipe II menggunakan Primer A18. Penelitian ini berhipotesis bahwa gen GATB (Glutamyl-tRNA Amidotransferase Sub Unit B) memiliki keterkaitan terhadap munculnya Diabetes Mellitus tipe II. Hal ini dibuktikan dengan adanya hubungan kompleks antara gen tersebut dengan pembentukan ATP oleh mitokondria. Terjadinya mutasi pada gen GATB akan memberikan gangguan kompleks pada mitokondria yang akhirnya berdampak pada gangguan dalam pembentukan ATP yang merupakan komponen yang diperlukan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin.

References

1. Internasional Diabetes Federation. (2019). IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019. Belgia : Avenue Herrmann-Debroux 54 B-1160 Brussels
2. Zahid, R.A., Bilal, K. M., Baydaa, A.Abd. (2011). Molecular Investigation of Genetic Polymorphisms in Type 2 Diabetic Patients Using Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD-PCR). Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics, 4(2), 47-5. Retrieved from <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=56172>
3. Sari, F. K. (2020). Analisa Polimorfisme Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Metode

- Random Amplified Polimorphic DNA Berdasarkan Primer R4, D20 dan A18 (Undergraduate's thesis). Universitas Muhammadiyah Sidoarjo
4. Suparnintyas J. F., Okky D. P., Devit P., Teuku T. (2008). Phylogenetic Analysis of Rubber Tree Clones Using AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) Marker. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia (JBBi)*, 5(1): 8. <http://doi.org/10.29122/jbbi.v5i1.2544>
 5. Septiaputri A. A., Giri R. B., Muh. Alserre B. S., Rahma D. A., Nadia F.,, Asadatuun A. (2020). Comparison of DNA Isolation Methods For Fresh and Processed Seafood. *Indonesian Fisheries Processing Journal*, 23(3). <https://doi.org/10.17844/jphpi.v23i3.32314>
 6. Healey A., Agnelo F., Tal C., Robert J.H. (2014). Protocol : A Simple Method for extracting Next- Generation Sequencing Quality Genomic DNA From Recalcitrant Plant Species. *Plant Methods*, 10(21). <https://doi.org/10.1186/1746-4811-10-21>
 7. Bagus I. W., Wirawan P. G. I., Adiartayasa W.I. (2019). Analisis Homologi Fragmen DNA CVPD dari Jeruk Kinkit *Trophasia trifolia* Menggunakan BLAST Protein Dan BLAST Nukleotida. *Jurnal Agroteknologi Tropika*, Vol 8 No. 4, 381-387, Retrieved from <https://ojs.unud.ac.id/index.php/JAT/article/view/54479>
 8. Suyono, yoyon. (2010). Determination of Pseudomonas Bacteria Spesies and Analysis of Phylogenetic Tree using Bioinformatics Method. *Jurnal Biopropal Indonesia*, Vol 9 No.2, Retrieved from <http://lib.kemenperin.go.id/neo/detail.php?id=178667>
 9. Ihsan N.Y., Fellatami K., Permana R., Mulyani Y., Pribadi K. D.T. (2020). Analysis of Bacteria in The Reduction of The Concentration of Lead Metal Pb(CH3COO)2 Using Gen 16S Rrna. *Indonesian Journal of Merine Science and Technology*, Vol 13 No.2, 2476-9991. <https://doi.org/10.21107/jk.v13i2.7285>
 10. Nagao, A., Suzuki, T., Katoh, T., Sakaguchi, Y., Suzuki, T., (2009). Biogenesis of Glutaminyl-mt tRNA Gln in Human Mitochondria. *Proceedings of the National Academy os Sciences of the United States of America*, Vol 106 No.38 113-8656. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907602106>
 - 11.
 12. Webb, D. B., Diaz, A. G., Prasun, P., (2020). Mitochondrial Translation Defect and Human Disease. *National Library of Medicine NCBI*, Vol 4, 71-80, <https://doi.org/10.20517/jtgg.2020.11>
 13. Friederich, W. M., Timal, S., Powell, A. C., Dallabona, C., Kurolap, Zambrano, P.S. (2018). Pathogenic Variants in Glutamyl-tRNA Gln Amidotransferase subunits Cause a Lethal Mitochondrial Cardiomyopathy Disorder. *National Library of Medicine*, Vol 9 No.1. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06250-w>
 14. Yuliana, Dewi. (2012). Kajian Mutasi Gen Pada DNA Mitokondria (mtDNA) Sebagai Predisposisi Diabetes Mellitus. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. Vol 4 N0 1, Retrieved from <https://jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa/article/view/146>
 15. Azizah, I.M. (2020). Penyakit Mitokndria: Review. *Research Gate Universitas Padjajaran*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/346678225_Penyakit_Mitokondria_Review