

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D

apt. Haafizah Dania, M. Sc.


Rita Maliza, Ph.D

apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc.

Prof. Dr. apt. Dyah Aryani Perwitasari., Ph.D

**FARMAKOGENETIK-
FARMAKOGENOMIK:
MENUJU
*PRECISION MEDICINE***

UAD
P R E S S



**Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta**

1. Setiap orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk penggunaan secara komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp.100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk penggunaan secara komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk penggunaan secara komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp.1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp.4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D

apt. Haafizah Dania, M. Sc.

Rita Maliza, Ph.D

apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc.

Prof. Dr. apt. Dyah Aryani Perwitasari., Ph.D

**FARMAKOGENETIK-
FARMAKOGENOMIK:
MENUJU
*PRECISION MEDICINE***

UAD
P R E S S

Farmakogenetik-Farmakogenomik: Menuju *Precision Medicine*

Copyright © 2022 Lalu Muhammad Irham, Haafizah Dania, Rita Maliza, Imaniar Noor Faridah, Dyah Aryani Perwitasari

ISBN: 978-623-5635-46-0

16 x 24 cm, viii + 164 hlm

Cetakan Pertama, Juni 2022

Penulis: Lalu Muhammad Irham, Haafizah Dania, Rita Maliza, Imaniar Noor Faridah, Dyah Aryani Perwitasari

Editor: Budi Asyhari-Afwan

Layout: Indah Nur Amanah

Diterbitkan oleh:

UAD PRESS

(Anggota IKAPI dan APPTI)

Alamat Penerbit:

Kampus II Universitas Ahmad Dahlan

Jl. Pramuka No.42, Pandeyan, Kec. Umbulharjo,

Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55161

E-mail: uadpress@uad.ac.id

HP/WA: 088239499820

All right reserved. Semua hak cipta © dilindungi undang-undang. Tidak diperkenankan memproduksi ulang, atau mengubah dalam bentuk apa pun melalui cara elektronik, mekanis, fotocopy, atau rekaman sebagian atau seluruh buku ini tanpa izin tertulis dari pemilik hak cipta.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin dengan rahmat Allah swt. buku ajar “Farmakogenetik-Farmakogenomik: Menuju *Precision Medicine*” sebagai panduan perkuliahan Farmakogenetik untuk mahasiswa Fakultas Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Fakultas Ilmu Kesehatan terkait dapat terselesaikan. Buku ini merupakan edisi revisi dari buku Farmakogenetik: Asuhan Kefarmasian Menuju Individualisasi Terapi, yang terbit di tahun 2014. Tujuan penyusunan buku ini adalah untuk membantu pemahaman mahasiswa dalam mempelajari konsep dasar farmakogenetik, dasar-dasar genomik, sejauh mana penelitian farmakogenetik berkembang hingga saat ini, serta aplikasi hasil penelitian farmakogenetik dalam menunjang pengobatan yang tepat.

Era individualisasi terapi saat ini dalam asuhan kefarmasian menjadi masalah sangat penting, karena munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan dan respons obat yang kurang optimal pada pasien ditinjau dari perbedaan ras. Peran farmasis dalam monitoring hasil terapi, baik efek terapi maupun efek yang tidak diinginkan, perlu ditingkatkan agar pasien memperoleh efek obat yang optimal. Indonesia mempunyai lebih dari 300 suku bangsa, di mana variasi genetik antar suku bangsa saat ini belum semuanya diteliti. Hal ini menjadi tantangan tersendiri bagi peneliti untuk lebih mendalami ilmu farmakogenetik dengan adanya variasi genetik yang akan muncul, dan bagi apoteker untuk dapat meningkatkan pengobatan yang tepat dalam asuhan kefarmasian.

Buku ini diawali dengan konsep dasar genomik dan pengenalan basis data genomik, serta pemaparan terkait perkembangan keilmuan genomik di masa kini. Selanjutnya, teknik identifikasi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dipaparkan secara jelas dengan visualisasi yang menarik.

Definisi farmakogenomik dan farmakogenetik akan diperdalam di bab selanjutnya dengan aplikasi keilmuan pada bidang kefarmasian. Interpretasi data farmakogenetik akan menampilkan hasil penelitian dari tim penulis, dilengkapi dengan penjelasan mengenai hasil penelitian. Definisi individualisasi, personalisasi, dan pengobatan presisi akan dijabarkan secara lengkap, dilengkapi dengan contoh dalam bidang kesehatan dan kefarmasian. Pada bagian terakhir buku ini, dipaparkan terkait aplikasi farmakogenetik pada penyakit tertentu dengan konsep individualisasi terapi. Buku ini diterbitkan juga dalam rangka menyongsong DNA Day yang jatuh pada tanggal 25 April 2022. Setiap tahun, hari tersebut menjadi hari spesial bagi para ilmuwan bidang genetik di seluruh dunia dalam rangka memperingati *Human Genome Project* pada tahun 2003 dan penemuan DNA *Double Helix* pada tahun 1953.

Literatur yang diambil dalam penyusunan buku ini adalah literatur primer dari jurnal internasional yang bereputasi, berdasarkan bukti terkini (*evidence based*) dan juga dari penelitian yang dilakukan oleh tim penulis. Adapun masukan dan saran senantiasa kami harapkan untuk perbaikan buku ini. Semoga buku ini senantiasa dapat dimanfaatkan untuk mahasiswa yang berminat mengembangkan keilmuan farmakogenetik.

Tim Penulis

DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Isi	vii
BAB I:	
Pendahuluan.....	1
BAB II:	
Konsep Dasar Genomik dan Sejarah Penemuan di Bidang Ge- nomik.....	13
BAB III:	
Single Nucleotide Polymorphism (SNP)	35
BAB IV:	
Farmakogenomik dan Farmakogenetik.....	65
BAB V:	
Interpretasi Data Farmakogenomik.....	85
BAB VI:	
Individualisasi, Personalisasi, dan Pengobatan yang Tepat(<i>Indi- vidualized Medicine, Personalized Medicine, and Precision Medicine</i>).....	117
BAB VII:	
Aplikasi Farmakogenetik dalam Asuhan Kefarmasian.....	133
BAB VIII:	
Penutup.....	145
Daftar Pustaka	147
Tentang Penulis	161



BAB**I****PENDAHULUAN**

Tujuan Belajar:

1. Mahasiswa mengetahui dasar perkembangan ilmu farmakogenetik.
2. Mahasiswa mampu menjelaskan terminologi dalam bidang farmakogenetik.

Kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug reaction: ADR*) pada saat ini makin meningkat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa variasi genetik turut berperan dalam munculnya kejadian ADR tersebut. Sebagai contoh, adanya kontribusi dari variasi gen *HLA-B*1502* dan *HLA-B*3101* pada kasus pasien yang mengalami sindrom *Stevens-Johnson* akibat pemberian karbamazepin pada ras kaukasia. Berbagai jalur absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi mempunyai kemungkinan adanya variasi gen yang turut berkontribusi dalam munculnya efek obat. Dengan mempertimbangkan adanya ADR akibat pemberian suatu obat, maka penelitian saat ini sudah mulai mempertimbangkan *cost effectiveness analysis of genetic testing* sebelum terapi obat dimulai.

Kejadian di ruang gawat darurat akibat pemberian obat juga makin meningkat. Sejumlah 5,6% kejadian gawat darurat akibat pemberian obat terjadi di Netherland, di mana 50% di antaranya sebenarnya dapat dicegah (*preventable*). Obat yang paling berhubungan dengan kejadian ini adalah antiplatelet, antikoagulan oral, antidiabetes, dan obat yang bekerja pada susunan saraf pusat. Sementara di Indonesia, penyakit kardiovaskular dan penyakit diabetes mellitus juga makin meningkat. Penggunaan antiplatelet, antikoagulan oral, antidiabetes juga makin meningkat. Dengan demikian, berdasarkan data yang ada, seharusnya

peran farmasis dalam mencegah permasalahan yang berhubungan dengan obat-obatan tersebut juga makin ditingkatkan.

Salah satu contoh konsep aplikasi farmakogenetik adalah unsur metabolisme yang melibatkan enzim sitokrom P450. Enzim sitokrom P450 merupakan enzim pemetabolisme yang mempunyai variasi cukup tinggi. Dalam tubuh manusia terdapat 50 jenis enzim sitokrom P450, tetapi hanya ada enam di antaranya yang mempunyai variasi genetik tinggi dan berperan dalam metabolisme 90% obat, yaitu *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, dan *CYP3A5*. Beberapa obat merupakan prodrug dan akan mengalami proses aktivasi oleh enzim CYP450. Obat ini akan mengalami peningkatan efek atau mungkin menimbulkan efek toksik apabila aktivitas dari enzim CYP450 meningkat. Sebaliknya, obat akan mengalami penurunan efek apabila aktivitas enzim CYP450 menurun. Obat juga dapat mengubah aktivitas enzim CYP450, baik sebagai induktor atau sebagai inhibitor. Jika pasien mengalami efek yang berlebihan maupun resisten terhadap suatu obat, maka kemungkinan adanya interaksi obat melalui mekanisme enzim CYP450 perlu ditelusuri terlebih dahulu sebelum pertimbangan lebih lanjut ke arah faktor variasi genetik. Eritromisin merupakan salah satu contoh obat yang dapat menginhibisi enzim CYP450 dan juga dimetabolisme oleh enzim CYP450 yang sama. Sementara itu, terbinafine merupakan contoh obat yang dimetabolisme dan menginhibisi enzim yang berbeda.

Setiap enzim CYP450 merupakan hasil *encoding* dari gen spesifik. Setiap orang memperoleh turunan satu alel dari ibu dan satu alel dari ayah. Beberapa istilah dari genetika antara lain adalah "*wild type allele*" yang artinya alel yang paling sering muncul pada populasi atau alel yang paling sering mengekspresikan enzim yang aktif. Seseorang dikatakan sebagai pemetabolisme normal (*normal metabolizer*) apabila mempunyai dua kopi alel *wild type*. Jika terjadi perubahan pada salah satu atau dua alel *wild type* tersebut, maka terjadi perubahan fungsi enzim yang diekspresikan oleh gen yang bersangkutan. Pemetabolisme lambat (*poor metabolizer*) merupakan individu yang dua kopi alel *wild type*-nya

berubah, sedangkan pemetabolisme cepat (*ultrarapid metabolizer*) adalah individu yang mempunyai multi kopi alel *wild type*.

Warfarin sebagai salah satu antikoagulan yang paling sering diresepkan mempunyai potensi variasi efek akibat adanya variasi gen *CYP2C9* dan *VKORC1*. Respons pasien terhadap munculnya risiko efek perdarahan maupun nekrosis jaringan sebagai ADR dari warfarin dapat diprediksikan dengan pemeriksaan gen *CYP2C9* dan *VKORC1*. *Food and Drug Administration* (FDA) telah menetapkan penyesuaian dosis warfarin berdasarkan varian dari *CYP2C9* dan *VKORC1* (Tabel 1).

Tabel 1.
Rekomendasi Dosis Warfarin Berdasarkan Varian dari *CYP2C9* dan *VKORC1* (mg)

Varian <i>VKORC1</i>	Varian <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
AG	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

*Sumber: *Food and Drug Administration* (FDA)

Tabel 1 menjelaskan bahwa varian dengan alel *3 dari *CYP2C9* dan alel A dari *VKORC1* mengalami perubahan fungsi enzim, di mana aktivitas enzim akan menurun. Jika aktivitas enzim menurun, maka obat akan lebih lama mengalami metabolisme dari tubuh, sehingga untuk menghindari ADR, dosis warfarin sebaiknya diturunkan.

Berdasar pada konsep teori dan aplikasi teori tersebut di atas, maka perkembangan pengobatan genomik saat ini menjadi semakin pesat. Pengobatan genomik adalah penggunaan informasi genetik sebagai dasar untuk memutuskan pengobatan apa yang paling tepat untuk pasien. Dari pengobatan genomik inilah individualisasi terapi mulai dikembangkan, terutama diawali dari tahap pencegahan penyakit sampai dengan pengobatan penyakit. Individualisasi terapi ini membutuhkan kerja sama mul-

tidisipliner yang terintegrasi, terkoordinasi, dan berbasis pada bukti ilmiah terkini, karena terapi terhadap pasien akan berbeda antara satu pasien dengan pasien yang lain. Konsep individualisasi terapi ini diperkenalkan oleh Langreth dan Waldholz sejak 14 tahun yang lalu, di mana konsep *gene mapping* dan *Human Genome Project* sudah mulai membangun pusat data gen. Selanjutnya, penelitian genomik mulai berkembang pesat sejak tahun 2006, ketika konsep individualisasi terapi mulai dimasukkan dalam sistem pelayanan kesehatan di USA.

Pada tahun-tahun mendatang, diprediksikan bahwa aplikasi farmakogenetik dalam sistem pelayanan kesehatan akan mendatangkan keuntungan dari sisi pengurangan biaya akibat munculnya ADR dari terapi obat tertentu. Dengan dilakukannya sekali pemeriksaan genetik sejak bayi, maka data tersebut menjadi dasar individualisasi terapi. Namun, untuk aplikasi di Indonesia, perhitungan rasio keuntungan dan biaya masih perlu diteliti lebih lanjut, mengingat biaya pemeriksaan genetik yang tidak murah dan belum dapat diaplikasikan di lini pelayanan kesehatan primer. Pada saat ini, diharapkan penelitian mengenai ADR dan respons obat di Indonesia akan lebih maju, sehingga menjadi dasar untuk aplikasi hasil penelitian farmakogenetik.

Pendalaman mengenai farmakogenetik akan lebih baik jika diawali dengan pemahaman mengenai beberapa terminologi yang nantinya akan sering muncul dalam artikel farmakogenetik. *Biomarker genomic* merupakan hasil pengukuran suatu karakter *deoxyribonucleic acid* (DNA) atau *ribonucleic acid* (RNA) di mana merupakan indikator dari proses normal dalam tubuh, proses patogen maupun hasil terapi atau respons terhadap suatu obat. *Biomarker genomic* tidak hanya meliputi sampel manusia dan dapat merupakan hasil dari ekspresi gen, fungsi gen atau regulasi gen. Adapun yang termasuk dalam karakteristik DNA adalah *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP), variabilitas dari pengulangan sekuens, modifikasi DNA seperti metilasi, insersi, delesi, variasi jumlah pengulangan (*copy number variation*), dan *cytogenetic rearrangements* yang meliputi translokasi, duplikasi, delesi, dan inversi. Karakteristik RNA

meliputi sekuens RNA, ekspresi RNA, proses RNA seperti *splicing* dan *editing*, dan mikro RNA (mRNA).

Definisi selanjutnya adalah farmakogenomik merupakan studi terhadap variasi karakter DNA dan RNA yang berhubungan dengan respons obat. Farmakogenetik adalah bagian dari farmakogenomik di mana mempelajari tentang perubahan sekuens DNA yang dihubungkan dengan respons obat. Farmakogenomik dan farmakogenetik ini merupakan bagian dari perkembangan keilmuan penemuan obat di mana dapat diterapkan dalam praktik klinik. Respons obat yang dipelajari dalam farmakogenetik dapat mencakup disposisi obat (farmakokinetik) dan efek obat (farmakodinamik). Definisi ini tidak mencakup proteomik dan metabolomik.

Penelitian farmakogenetik tidak akan lepas dari permasalahan etik. Penelitian yang melibatkan subjek manusia, dengan mengambil informasi maupun sampel biologi, sebaiknya dikaji oleh komite etik independen. Dalam penelitian farmakogenetik, terdapat beberapa aturan terkait dengan pemberian kode sampel. Berdasarkan anjuran WHO dalam terminologi farmakogenetik, terdapat lima definisi kode sampel yang nantinya banyak digunakan dalam proses pengumpulan sampel pasien. Penggolongan kode sampel tersebut berdasarkan pada proses pengumpulan sampel, kebutuhan perlindungan privasi subjek penelitian, dan tujuan penggunaan informasi hasil penelitian yang diperoleh. Penggolongan kode sampel tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2.
Terminologi Kode Sampel

Kategori kode	Ketersediaan hubungan dengan identitas subyek dengan data farmakogenetik	Tersedia report untuk monitoring klinik	Kemungkinan perlakuan terhadap sampel jika subyek mengundurkan diri/mundur dari penelitian	Hasil dikembalikan kepada subyek	Ruang lingkup perlindungan privasi subyek
<i>Identified</i>	Langsung	Ya	Sampel dapat dikeluarkan dengan efek segera yang dapat digunakan untuk tujuan lain	Mungkin dikembalikan	Sama dengan sifat rahasia pelayanan kesehatan pada umumnya
<i>Single-coded</i>	Tidak langsung, dengan satu kunci	Ya, dengan protokol	Sampel dapat dikeluarkan dengan efek segera yang dapat digunakan untuk tujuan lain	Mungkin dikembalikan	Sesuai standard Good Clinical Practice
<i>Double-coded</i>	Tidak langsung, dengan dua kunci	Ya, dengan protokol	Sampel dapat dikeluarkan dengan efek segera yang dapat digunakan untuk tujuan lain	Mungkin dikembalikan	Sifat rahasia data lebih baik daripada <i>single coded</i>
<i>Anonymized</i>	Tidak. Kunci hanya menghubungkan dengan data farmakogenetik, namun identitas subyek tidak ada	Tidak	Sampel dan data tidak teridentifikasi dan sampel tidak dapat dikeluarkan jika kunci dihapus	Tidak mungkin dikembalikan	Data farmakogenetik tidak terhubung dengan data individu
<i>Anonymous</i>	Tidak	Tidak	Tidak tersedia	Tidak mungkin dikembalikan	Lengkap

Sumber: *World Health Organization, 2003.*

Personalized medicine/individualisasi terapi adalah praktik pengobatan yang sedang berkembang dan menggunakan profil genetik individu untuk membuat keputusan tahap preventif, diagnosis, dan terapi obat yang tepat.

Variasi gen manusia dapat berupa polimorfisme yang berarti adanya variasi antarindividu pada suatu DNA. Polimorfisme didefinisikan juga sebagai munculnya variasi dua atau lebih alel dalam suatu spesies. Alel merupakan bentuk alternatif dari suatu gen yang terjadi pada lokus tertentu. Sedangkan, lokus adalah area di sekitar *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) dalam kromosom. Terminologi yang berhubungan dengan alel, seperti *wild type*, sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya. Terminologi lain adalah heterozygot mutan, di mana terjadi perubahan hanya

pada satu alel dan homozygous mutan yang terjadi perubahan pada dua alel.

Polimorfisme dapat terjadi pada level DNA, level protein, dan level fenotipe. Polimorfisme pada level DNA yang terjadi pada basa tunggal, di mana terdapat perbedaan dengan basa tunggal biasa pada sekuens tertentu disebut dengan SNP. Definisi selanjutnya adalah varian jumlah berulang (*Copy Number Variant*=CNV) yakni bentuk polimorfisme dengan pengulangan sejumlah sekuens DNA. Sedangkan, insersi adalah bentuk polimorfisme dengan munculnya sekuens DNA pada lokasi tertentu dan delesi adalah bentuk polimorfisme di mana terjadi penghilangan sekuens DNA pada lokasi tertentu. Genotipe merupakan identitas basa dari SNP atau kombinasi alel pada lokus tertentu. Sedangkan, haplotipe merupakan kombinasi SNPs pada multi loki. Fenotipe merupakan karakter dari individu yang merupakan hasil dari interaksi gen atau interaksi gen dan lingkungan. Karakter fenotipe dapat muncul berupa perilaku, ukuran, bentuk, dan warna. Sebagai contoh fenotipe adalah karakter pemetabolisme normal, pemetabolisme cepat, dan pemetabolisme lambat. Selain tiga karakter tersebut, dalam metabolisme dikenal juga kategori sebagai berikut, *Ultrarapid metabolizer* (UM), *Extensive metabolizers* (EM), *Intermediate metabolizers* (IM) dan *Poor metabolizers* (PM). Perbedaan empat karakter tersebut adalah pada kecepatan individu sebagai pemetabolisme, di mana individu UM mengalami peningkatan aktivitas enzim pemetabolisme dan individu PM mengalami penurunan aktivitas enzim pemetabolisme. Haplotipe adalah kombinasi dari alel baik pada lokus yang sama maupun berbeda, tetapi masih terdapat pada satu kromosom.

Sekelompok SNPs dapat berada dalam satu *Linkage Disequilibrium* (LD), di mana SNP yang ada dalam satu LD dapat diturunkan dari orang tua ke anaknya. SNPs yang ada dalam satu blok LD yang sama mempunyai sifat yang sama, sehingga jika dalam pemilihan SNPs untuk analisis genotipe terdapat sejumlah SNPs dalam LD yang sama, cukup satu SNPs saja yang dipilih untuk analisis genotipe (Tag SNP). Sedangkan, SNPs

yang berada dalam blok LD yang berbeda mempunyai sifat yang berbeda pula.

SNP A,B,C,D,dan E terdapat dalam 1 blok LD, sedangkan SNP X dan SNP Y terletak pada blok LD yang berbeda, sehingga sifatnya juga berbeda. Jika dinyatakan bahwa SNPs A berhubungan dengan munculnya resistensi terhadap suatu obat tertentu, maka SNP E juga mempunyai karakter yang sama dengan SNP A. Antara blok LD dipisahkan dengan *recombination hotspot*.

Uji respon obat merupakan salah satu aplikasi dari ilmu farmakogenetik, di mana uji genotipe dilakukan sebelum pasien diterapi dengan obat. Akan ada dua kemungkinan hasil dari uji genotipe tersebut, yaitu pasien yang akan memberikan respon baik dan pasien yang akan mengalami ADR atau mungkin tidak memberikan respon optimal. Dengan adanya uji tersebut, maka keputusan pemberian obat dapat disesuaikan dengan hasil uji, apakah dengan penggantian obat atau dengan penyesuaian dosis. Selain uji respons obat, munculnya risiko penyakit juga dapat diprediksi dengan uji genotipe pada suatu populasi tertentu. Hasil dari uji genotipe ini dapat digunakan sebagai program preventif terhadap suatu penyakit atau monitoring terhadap perkembangan penyakit.

Genome Wide Association Study (GWAS), merupakan suatu studi yang dapat memprediksi hubungan antara munculnya variasi SNP dengan luaran tertentu. GWAS dapat diperhitungkan dengan menentukan akumulasi skor risiko dari varian SNP antara risiko rendah, medium, dan tinggi. Studi ini melibatkan penanda pemindai cepat yang bekerja pada set DNA atau marker lain pada populasi tertentu.

Terminologi dalam farmakogenetik akan lebih banyak dijumpai pada saat kita membaca artikel farmakogenetik. Namun, terminologi tersebut mudah dicari definisinya dengan adanya fasilitas internet untuk membuka kamus biologi atau kamus kesehatan internasional online. Sebagai dasar pemahaman aplikasi ilmu farmakogenetik, beberapa terminologi di atas diharapkan dapat membantu pemahaman sebagai awal pembelajaran ilmu farmakogenetik.

Rangkuman

Ilmu farmakogenetik berkembang dari munculnya efek yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reaction*=ADR), dari pemberian suatu obat. Dengan demikian, obat dapat menimbulkan efek terapi, efek yang tidak diinginkan (bahkan mungkin sampai toksisitas) dan obat tidak menimbulkan efek. Adanya variasi efek tersebut dipengaruhi oleh berbagai macam faktor, dari faktor karakteristik demografi, pola hidup, lingkungan, sampai variasi genetik.

Penelitian farmakogenetik, juga membutuhkan persiapan yang cukup kompleks, dari pengumpulan sampel, analisis gen, interpretasi data, dan aplikasi pada kelompok pasien tertentu. Oleh karena itu, perlu kehati-hatian dalam pengumpulan sampel sampai publikasi hasil penelitian.

Pertanyaan

1. Jelaskan keterkaitan antara *Adverse Drug Reaction* dengan farmakogenetik!
2. Jelaskan konsep pengaturan dosis pada pemberian warfarin berdasarkan polimorfisme gen *VKORC1* dan *CYP2C9*!
3. Jelaskan arti dari *anonymized* dan *double coded*!

Daftar Pustaka:

- Chadwell K., Clinical Practice in Horizon Personalized Medicine, *Clinical Nurse Specialist*, 2013, 36-43, 10.1097/NUR.0b013e318277703c.
- Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug interactions by medical specialty. In: Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins. 2nd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Pub., 2003: 167–396.
- De Graaff LCG, van Schaik RHN, van Gelder T, A Clinical Approach to Pharmacogenetic, *The Netherlands Journal of Medicine*, 2013; 71: 3; 145-152.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1890-6.
- Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *AAFP*. 2007; 76: 391-6.
- National Human Genome Research Institute, 2014, <https://www.nih.gov>.
- Ray W, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1089-96.
- Shah SH and Voora D., Warfarin Dosind and VKORC1/CYP2C9, <http://emedicine.medscape.com/article/1733331-overview>, diakses tanggal 27 Januari 2014.
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71: 89-98.

Munusuru K, Berger JS, Ginsburg GS, Personalized Cardiovascular Medicine: Where We Stand Now, and The Road Ahead, <http://assets.cardiosource.com>, diakses tanggal 21 Februari 2012.

WHO, Drug Information, 2003, Vol 17; No 1, diakses tanggal 29 Januari 2014.





BAB II

KONSEP DASAR GENOMIK DAN SEJARAH PENEMUAN DI BIDANG GENOMIK

Tujuan Belajar:

Dengan mempelajari konsep dasar genomik ini diharapkan:

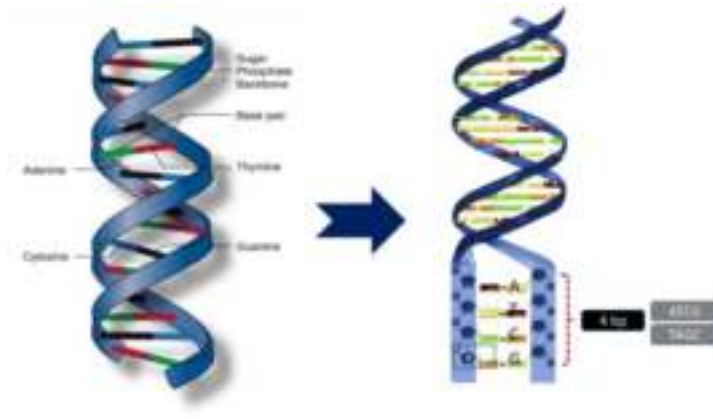
1. Mahasiswa mengetahui sejarah awal penemuan di bidang genomik dari beberapa dekade yang lalu sampai kepada penemuan-penemuan spektakuler masa kini.
2. Mahasiswa memahami dasar-dasar genomik seperti struktur DNA, pemetaan (sequencing) DNA, definisi genom dan gen serta hubungan antara DNA, genetik, dan genomik.
3. Mahasiswa mengetahui manfaat penemuan genom khususnya di bidang kesehatan dan aplikasinya di bidang asuhan kefarmasian (*from the bench to the bedside*).

Penemuan Struktur DNA dan Ilustrasi Kode Genetik

Awal mula perkembangan ilmu genomik dimulai sejak penemuan prinsip dasar hukum genetika (*law of genetic*) atau prinsip dasar genetika modern oleh Mendel, yang memiliki nama lengkap Gregor Johann Mendel, pada tahun 1865. Walaupun pada awalnya penemuan Mendel yang meneliti kacang polong (*pisum sativum*) untuk melihat ciri-ciri yang diwariskan berdasarkan sifat dan karakteristik kacang tersebut, seperti tinggi tanaman (pendek atau tinggi) dan warna biji (hijau atau kuning), tetapi dari eksperimen inilah Mendel menemukan prinsip-prinsip dasar hukum genetika atau hereditas tersebut. Penemuan tersebut awalnya sempat diabaikan karena dianggap tidak memiliki dasar yang kuat, tetapi penemuan-penemuan yang spektakuler saat ini didasarkan pada penemuan Mendel tersebut. Signifikansi manfaat penemuan Mendel tersebut dirasakan

manfaatnya setelah berpuluh tahun ia wafat. Bahkan, dalam buku Michael Hart yang judulnya “*The 100: A Ranking of the Most Influential Persons in History*” menempatkan Mendel sebagai orang ke-58 dari 100 orang paling berpengaruh dalam sejarah.

Beberapa dekade selanjutnya, penemuan DNA yang berbentuk *Double Helix* pada tahun 1953 oleh dua anak muda saat itu yang bernama Watson and Crick telah membawa angin segar bagi peneliti di bidang genetik dan molekuler. Pada tahun 1953, dua anak muda tersebut mempublikasikan hasil pengamatannya atau eksperimennya dengan judul artikel *molecular structure of nucleic acid: structure for deoxyribose nucleic acid*, yang dia publikasi di Jurnal bereputasi sampai saat ini, yaitu *Nature*. Dalam artikel tersebut, Watson dan Crick menjelaskan bahwa *deoxyribose nucleic acid* (D.N.A.) tersebut berbentuk suatu untaian, di mana untaian tersebut satu dengan lainnya berpasangan membentuk *Double Helix*. Dalam rangka mengenang penemuan spektakuler Watson dan Crick, maka tiap tanggal 25 April dirayakannya hari DNA (*DNA Day*). Pada dasarnya, DNA itu terdiri dari tiga komponen, yaitu Sugar, Phospat, dan salah satu Basa (A-T-G-C). Kode yang mengikat untaian satu dengan lainnya diikat oleh suatu basa, yaitu (*Adenine* (A) selalu berikatan dengan *Thymine* (T) dan *Guanine* (G) selalu berikatan dengan *Cytosine* (C)). Kode genetik ini ditemukan oleh tiga orang ilmuwan yang bernama Nirenberg, Khorana, dan Holley tahun 1966. Dengan demikian, penemuan Watson dan Crick tersebut disempurnakan oleh penemuan dari Nirenberg dkk. bahwa DNA yang berbentuk *Double Helix* tadi disusun oleh salah satu komponen huruf yang A-T G-C (lihat Gambar 1).



Gambar 1.

Bentuk DNA antara untaian satu dengan lainnya yang selalu berikatan membentuk DNA *Double helix*.

Pada bab ini, penulis mencoba meringkas secara umum sejarah penemuan dan perkembangan ilmu genetika dari penemuan awal sampai penemuan masa kini. Penyempurnaan penemuan di bidang genetika terus menerus dilakukan oleh para ilmuwan. Sampai pada akhirnya ditemukan metode untuk memetakan kode DNA tersebut menggunakan metode *sanger* (*sanger sequencing*) tahun 1977, metode tersebut ditemukan oleh Sanger, Maxam, dan Gilbert. Metode tersebut juga mungkin tidak asing bagi kita khususnya yang mempelajari bidang biologi molekuler karena sering memanfaatkan teknik tersebut untuk praktikum awal memetakan DNA dalam skala yang kecil. Benang merah sudah terlihat dengan penemuan metode *sequencing* tersebut. Dengan demikian, mulailah dibangun *Gen Bank* pada tahun 1982 untuk menampung informasi pemetaan DNA dalam skala yang besar. Penemuan yang spektakuler lagi dilanjutkan dengan ide luar biasa, yaitu memetakan kode gen (A-T-G-C) manusia yang dikenal dengan *Human Genome Project* (HGP).

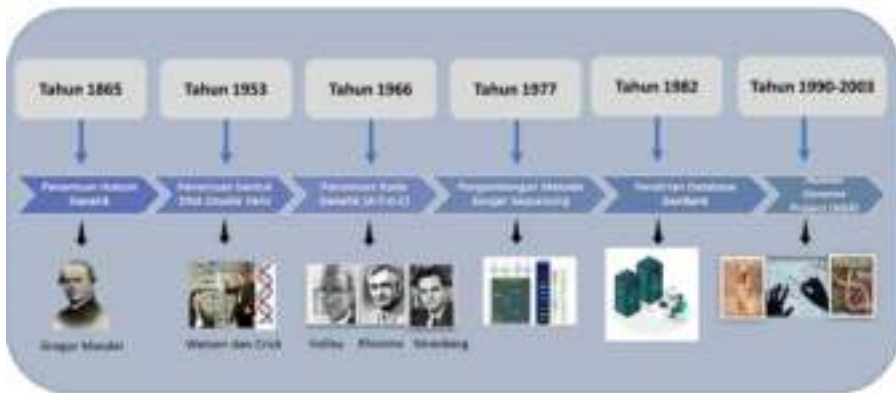
HGP merupakan harapan ilmuwan untuk dapat menjadi sumber referensi kode genetika manusia yang dapat dimanfaatkan secara luas di masa depan sebagai suatu referensi, jika ada suatu kelainan yang disebabkan oleh suatu kelainan genetika. Hal yang patut diapresiasi adalah usaha luar

biasa dari para ilmuwan saat itu, sampai melibatkan ribuan jumlah saintis di seluruh dunia untuk memperoleh sampel dan melibatkan lebih dari 50 negara. Penemuan ini membutuhkan waktu yang tidak sedikit. Sejak dimulainya proyek HGP ini pada awal tahun 1990-an sampai berakhir pada tahun 2003, kurang lebih membutuhkan waktu 13 tahun untuk memetakan kode gen pada manusia yang berjumlah 3.2 miliar pasang atau 6.4 miliar huruf yang mengkode DNA (lihat Gambar 2). Hal yang spektakuler juga terjadi selama masa *sequencing* DNA manusia tersebut. Bukan hanya menyelesaikan *sequencing* DNA manusia saja, tetapi spesies lain juga ikut di-*sequencing*. Tercatat ada empat spesies yang di-*sequencing* selama 1990-2003, yaitu *Yeast* tahun 1996, roundworm (*caenorhabditis elegans*) dan lalat buah (*drosophila melanogaster*) tahun 2000, serta tahun 2002 dipetakan genom tikus. Dan saat ini sudah kurang lebih usianya ke-25 pada tahun 2015 sejak dimulainya HGP ini oleh Eric D Green (Direktur dari *National Human Genome Research Institute* *Home* NHGRI), sebagaimana yang ia tulis dalam jurnal *Nature* yang berjudul “*Human Genome Project: twenty five years of big biology*”. Dalam proyek genomik HGP ini melibatkan kurang lebih 2.000 peneliti dari berbagai negara. Artinya, sudah lebih dari 30 tahun pemetaan kode genetik manusia tersebut jika dihitung saat tulisan ini ditulis (2022). Tanggal 25 April tiap tahun dirayakannya penemuan spektakuler bidang genetik termasuk HGP ini yang dikenal dengan istilah *DNA Day*.

Sejak pemetaan kode genetik (*blue print*) melalui HGP ini selesai, maka datanglah era baru berupa penemuan spektakuler yang merupakan *blue print* yang akan mengungkap misteri dalam genetik manusia. Dengan penemuan tersebut, dapat dikatakan perkembangan yang luar biasa dalam bidang *biology molecular*. Dengan ditemukannya *blue print* tersebut, harapan baru muncul untuk lebih mudah mengidentifikasi penyebab suatu penyakit, terutama yang disebabkan faktor genetik. Tercatat sejak proyek HGP tersebut selesai, ada beberapa basis data telah dikembangkan demi mempermudah penyimpanan data-data tentang suatu penyakit yang berhubungan dengan suatu gen. Salah satu basis data

tersebut misalnya “1000 *Genomes Project*”, basis data yang menyimpan informasi tentang variasi gen pada genom manusia. Selain itu, ada basis data yang lebih spesifik, misalnya “*The Cancer Genome Atlas*” yang memuat informasi variasi gen dan mutasi gen pada kanker, tak lain basis data tersebut bertujuan untuk menuju *personalized medicine* atau *toward personalized medicine*. Akan tetapi, dengan berkembangnya teknologi ini, tidak serta merta tidak ada hambatan ke depan, salah satunya di bidang Etik, maka dengan demikian para *Founder* HGP ini menyadari betul implikasi yang akan terjadi di kemudian hari, seperti isu *social*, isu agama, hukum, dan lain-lain yang ada kaitannya dengan pengelolaan dan pemanfaatan data genetik seseorang tersebut, hal itu dikenal dengan istilah *Ethical, Legal, and Social Implications* (ELSI). Pada tahun 2008 juga dibuat suatu aturan di Amerika Serikat yang disebut dengan istilah *Genetic Information Non-discrimination Act* (GINA) dengan tujuan untuk mengantisipasi diskriminasi dan problematika terkait penggunaan data genetik seseorang. Peraturan yang jelas tentu sangat diperlukan untuk mengantisipasi terjadinya penyalahgunaan data genetik seseorang di kemudian hari. Jika tidak dibuat rambu-rambu yang jelas, tidak menutup kemungkinan penyalahgunaan data genetik untuk merugikan seseorang dan pihak lain dapat terjadi.

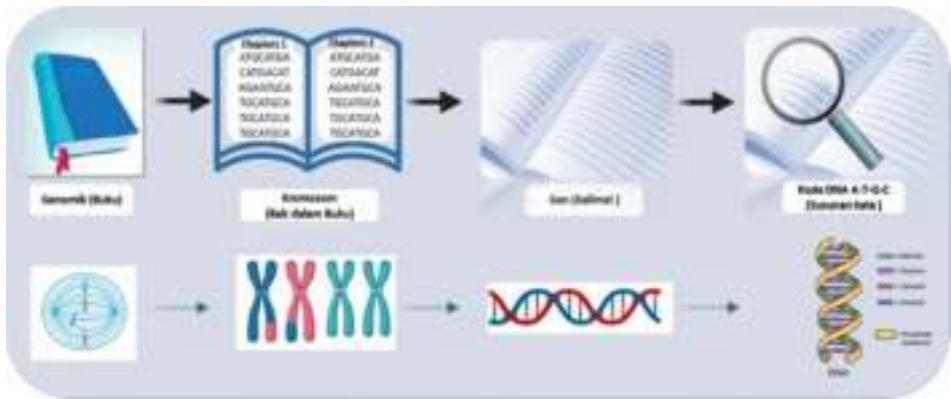
Konon jika diilustrasikan, Genom (DNA) manusia sangat panjang (6.4 miliar huruf). Seorang mahasiswa dengan kemampuan mengetik 60 kata per menit selama 8 jam sehari akan membutuhkan waktu sekitar 50 tahun untuk mengetiknya. Sebuah ilustrasi yang menarik bukan? Tak heran kemudian para ilmuwan dibuat takjub dengan penemuan spektakuler ini, seperti Francis Collin yang membuat buku dengan judul “*the Language of God: A Scientist Presents Evidence for Belief*”.



Gambar 2.
Sejarah Panjang penemuan di bidang genomik oleh para ilmuwan

Ilustrasi Genome Manusia Seperti Sebuah Buku kehidupan (*Book of Life*)

Hal yang menarik dikaji adalah kode DNA manusia yang terdiri dari 6.4 Miliar pasang. Francis Collin, selaku direktur HGP saat itu, membuat ilustrasi menarik terkait 6.4 Miliar pasang kode DNA tersebut. Kode DNA sejumlah 6.4 miliar (A-T-G-C) tersebut jika ditulis dalam sebuah kertas lalu dibuat halaman buku, maka kode DNA tersebut akan menghabiskan kertas sejumlah 2.000.000 kertas, dan jika halaman demi halaman buku tersebut dibukukan, misalnya per buku 500 halaman, maka akan menjadi 4.000 buku. Genomik itu dapat diibaratkan seperti sebuah buku yang terdiri dari 23 bab atau dapat diilustrasikan seperti kromosom manusia yang memiliki 23 kromosom. Setiap bab dalam sebuah buku tersusun dari kalimat-kalimat yang dapat diilustrasikan seperti sebuah gen. Jika diilustrasikan lebih detail lagi, suatu kalimat tersusun dari sebuah kata-kata dan banyak huruf yang dapat diilustrasikan seperti susunan kode DNA manusia (A-T-G-C) yang jika dipetakan akan tersusun rapi seperti sebuah kalimat, ilustrasi dari genomik seperti sebuah buku dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3.
 Ilustrasi Genome dan kode DNA manusia sebagai sebuah buku dalam kehidupan (*Book of life*).

Menarik untuk kita ilustrasikan jika buku tersebut diletakkan secara vertikal di sebuah tempat, maka tingginya sekitar 168 meter, tinggi gedung yang setara dengan 168 meter yaitu *Washington Monument* Amerika, hal ini dapat melebihi tinggi Monas Jakarta (132 meter) (Gambar 4).



Gambar 4.
 Ilustrasi sangat menarik antara tinggi kode DNA manusia (A-T-G-C), jika ditulis dalam sebuah buku dan buku tersebut diletakkan secara vertikal tingginya dapat setara dengan *Washington Monument* di Amerika.

Perkembangan dan Pencapaian Penelitian Bidang Genomik dari Masa ke Masa

Kata genomik pertama kali digunakan sejak tahun 1987 saat pertama kali digunakan pada artikel yang berjudul “*a new discipline, a new name and and a new journal* “. Kalimat yang menyebutkan asal kata genomik “*For the newly developing discipline of [genome] mapping/sequencing (Including the analysis of the information), we have adopted the term GENOMICS*”. Kata “genomik” itu merupakan bentuk jamak dari sebuah “gen”, di mana sebuah gen itu merupakan salah satu bagian terkecil yang terdapat pada tiap individu. Jika kita menyadari bahwa tiap kita tersusun oleh berbagai macam organ dan tiap organ tersusun oleh banyak sel, begitu juga sel tersusun oleh suatu nukleus dan tiap nukleus tersusun oleh kromosom, lalu di dalam kromosom tersebut terdapat suatu DNA dan gen. Walaupun gen ini merupakan hal terkecil dalam kehidupan suatu makhluk hidup, tetapi dapat memberikan dan menyimpan banyak informasi penting yang kita sebut dengan istilah *blue print* untuk kehidupan manusia khususnya. Pada bab selanjutnya, kita akan melihat informasi apa yang akan dapat kita eksplorasi dari suatu gen manusia, salah satunya yaitu variasi gen berupa *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Jika kita menelusuri bagaimana perkembangan keilmuan genetika ini, dapat dikatakan sangat pesat mulai dari tahun 1865 sejak Mendel menemukan hukum hereditas hingga dimulainya proyek genom yang dikenal dengan istilah HGP saat itu, sehingga hal ini akan memberikan secercah petunjuk menuju individualisasi terapi.

Era Pra-Genomik yang kita kenal dengan istilah *big Project HGP* yang membutuhkan waktu 13 tahun untuk membaca kode genetika sebagai *blue print* dalam kehidupan manusia, lalu sampai kepada era *post-genomic*. Pada era tersebut, para ilmuwan mencoba mencari jenis-jenis variasi gen yang dapat berhubungan dengan suatu penyakit tertentu, khususnya penyakit langka (*rare disease*) yang sangat dikenal susah untuk menegakkan diagnosis, demikian juga dengan *cancer disease* yang masih sulit mencari terapinya disebabkan oleh cepatnya pertumbuhan dan

proliferasi pada sel kanker tersebut. Menarik sekali kita telusuri dan ikuti sampai saat ini, bahkan sudah pada aplikasinya di bidang klinis. Inilah yang kemudian kita sebut dengan istilah *from the bench to the bedside*. Dari yang tadinya fokus pada suatu riset, lalu dipakai untuk kebaikan umat manusia melalui pemanfaatan di bidang klinis, seperti pemanfaatannya sebagai biomarker diagnostic dan prognostic atau bahkan sebagai target obat (*drug target*) yang kita kenal dengan istilah *genomic-driven drug discovery*.



Gambar 5.

Pencapaian penelitian bidang genomik yang dibagi menjadi tiga fase dari era pra-genomik, post-genomik dan aplikasinya di bidang klinis saat ini.

Berikut secara rinci penulis akan membahas apa saja pencapaian di bidang genomik, mulai dari era pra-genomik, post-genomik, dan aplikasinya saat ini di bidang klinis (*From Bench to the Bedside/ from Research to the Clinical Application*).

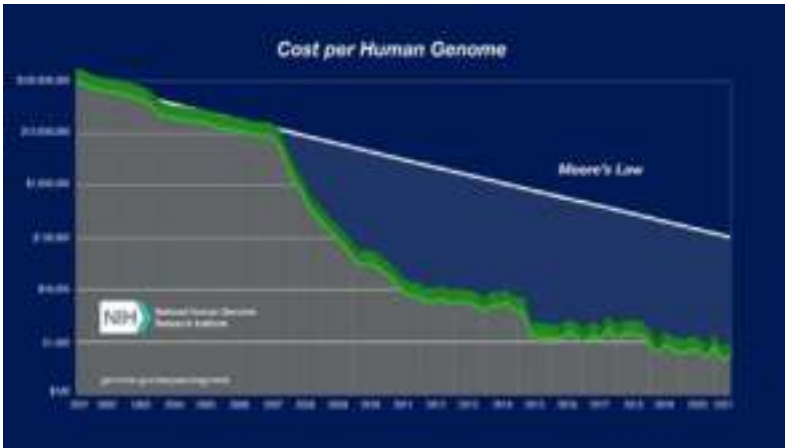
Perkembangan Era Pra-Genomik

Era pra-genomik ini, dapat dikatakan awal dimulainya secercah cahaya untuk melihat dan memetakan kode gen manusia yang berjumlah 6,4 miliar huruf kode DNA. Pada era ini membutuhkan waktu sangat lama, yaitu 13 tahun, yang melibatkan banyak sekali ilmuwan dari

mancanegara. Identifikasi genetik pada DNA manusia ini betul-betul memberikan harapan baru sebagai referensi *human genome* ke depan, sehingga dapat digunakan sebagai referensi untuk melihat kelainan *sequencing* DNA manusia. Jika kita menelusuri lebih jauh bahwa pada era pra-genomik ini juga diselesaikannya pemetaan kode DNA pada beberapa hewan, seperti spesies khamir mikroorganisme jamur bersel tunggal, atau dalam bahasa Latinnya dikenal dengan istilah *Saccharomyces Cerevisiae* (1996), *Caenorhabditis elegans* merupakan spesies nematoda tanah yang berpotensi sebagai alternatif baru hewan uji dalam pengujian senyawa di laboratorium (1998), *Drosophila melanogaster* atau lalat buah (2000), *draft genome* manusia mulai disusun *human genome* (2021), genom tikus telah selesai di *sequencing/mouse genome sequence* (2002), dan tahun 2003 HGP telah selesai dan dua jurnal, yaitu *Nature* dan *Science* memublikasikan informasi tersebut.

Perkembangan Genomik Era Post-Genomik

Sejak HGP Selesai banyak penemuan spektakuler dihasilkan oleh para Ilmuwan di seluruh dunia. Bahkan harga *sequencing* DNA manusia pun terbilang terus-menerus terjadi penurunan harga yang tadinya menghabiskan waktu 13 tahun dengan dana 100 juta USD, sekarang dapat menurun menjadi 1.000 USD, dan tidak menutup kemungkinan dapat terus turun ke depan menjadi di bawah 1.000 USD. Seperti grafik yang ditampilkan di *website* milik *National Health Institute*, terlihat bahwa penurunan harga terjadi drastis dari tahun ke tahun hingga kini sejak tahun 2004 (Gambar 6). Dengan demikian, tidak menutup kemungkinan untuk diterapkannya individualisasi terapi menuju aplikasi pengobatan yang tepat, atau *precision medicine* sangat mungkin untuk diterapkan karena harga yang terjangkau bagi semua orang yang ingin tahu tentang genomnya.



Gambar 6.

Ilustrasi penurunan harga *sequencing DNA genome* manusia terjadi penurunan harga secara berkala seiring dengan semakin majunya teknologi di berbagai bidang, khususnya di bidang *molecular* memungkinkan untuk diterapkannya individuasi terapi di masa yang akan datang. (Sumber: *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*).

Jika kita menelusuri lebih jauh lagi, pencapaian bidang genomnya pasca era HGP semakin merambah penelitian ke berbagai macam organisme, seperti pada tahun 2004 telah selesai *sequencing genome* pada tikus dan ayam. Sedangkan, *sequencing genome* pada anjing dan simpanse telah dilakukan pada tahun 2005. Dalam tahun yang sama 2005 juga dibuat *database* HapMap Project yang memuat berbagai macam informasi terkait dengan informasi *genomic*. Pada tahun 2006 telah dilakukan uji coba pelayanan tes *whole genome* kepada konsumen. Seiring dengan itu juga dibangun *database* yang kita kenal NCBI untuk *Genotype* dan *Phenotype* yang sampai saat ini kita dengan mudah memperoleh informasi tentang suatu gen dan variasi gen melalui *database* NCBI yang terintegrasi dengan PubMed *Database*. Sedangkan, tahun 2007, Han Chinese genome *sequencing* telah dilakukan, begitu juga dengan ENCODE *Database* yang dapat kita manfaatkan saat ini untuk melihat konsekuensi dari variasi gen pada protein.

Tahun 2008, dunia mulai menyadari bahwa informasi genetik sangat rentan untuk disalahgunakan, sehingga pada tahun tersebut dibentuklah komite etik yang dikenal dengan *Genetik Information Nondiscrimination*

Act (GINA), pada tahun yang sama juga dilakukan *sequencing* pada jaringan kanker Glioblastoma untuk melihat jenis mutasi gen yang terjadi, demikian juga dengan kanker *Acute Myeloid Leukemia* (AML). Sedangkan, tahun 2009, Korea mulai melakukan *sequencing* DNA sekaligus pembuatan biobanknya. Tahun 2010 tak kalah spektakulernya penemuan di bidang genomik berupa selesainya *project* 1000 genomik yang *database*-nya kita dapat memanfaatkan untuk menemukan jenis gen yang berhubungan dengan suatu penyakit tertentu dan berbagai macam fungsional anotasi dari suatu variasi gen. Pada tahun itu juga telah dilakukan *sequencing* genome pada populasi Afrika dan UK Biobank tercatat pada tahun ini telah men-*sequencing* genome manusia sebanyak 500.000 orang.

Demikianlah sekilas sejumlah penemuan dari tahun ke tahun, yang terus dilengkapi penemuan-penemuan di bidang genomik. Hal ini demi terwujudnya individualisasi terapi yang menjadi impian para ilmuwan, sehingga pengobatan yang diberikan kepada pasien dapat lebih tepat. Saking pentingnya misi ini di tahun 2015, Barack Obama, saat itu menjabat presiden Amerika, menyampaikan di hadapan para wartawan dan para ilmuwan yang dikenal dengan istilah Obama's *Precision Medicine Initiative*. Beliau menyatakan "*Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing disease like cancer and diabetes and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier*".

Era Aplikasi Genomik (*Genomic Medicine*)

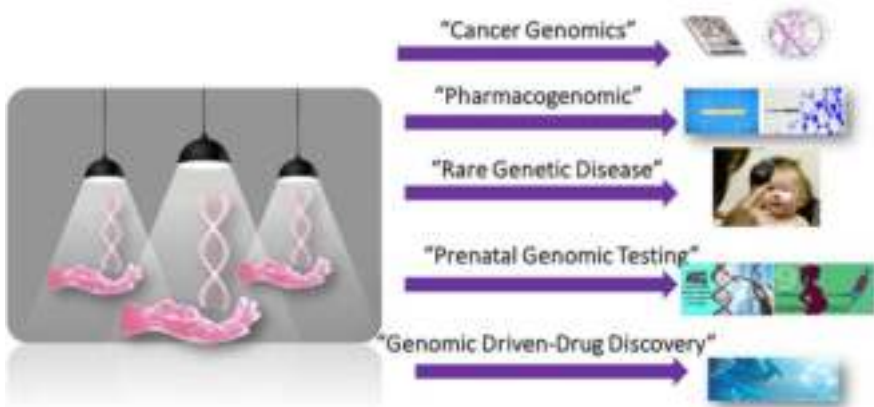
Setelah Era Post-Genomic berlalu, maka yang harus dipikirkan adalah bagaimana temuan hasil penelitian selama ini dapat dimanfaatkan di bidang klinis atau sering kita kenal istilah *genomic medicine*. Berbagai macam usaha telah dilakukan oleh para ilmuwan untuk terus-menerus mengembangkan sistem-sistem yang lebih memudahkan, seperti penyempurnaan basis data genomik berupa *big data*. Dari sini, timbullah ilmu-ilmu baru dalam rangka mengintegrasikan berbagai macam

database, seperti ilmu *bioinformatika*, *artificial intelligence*, dan masih banyak lagi istilah-istilah keilmuan yang semuanya diharapkan dapat meningkatkan upaya pemanfaatan data yang sudah tersedia dalam *big data* genomik. Beberapa basis data genomik yang masuk kategori *Big database* saat ini, seperti 1.000 *Genome database*, HapMap Project, *HaploReg*, *NCBI Database*, *ENSEMBL Database*. Pendekatan genomik juga sudah dapat diintegrasikan saat ini, sehingga pemanfaatannya di klinis sangat memungkinkan. Berikut beberapa area yang sangat *possible* pemanfaatan variasi gen dalam berbagai macam disiplin ilmu seperti terlihat pada Gambar 7.

Aplikasi Genomik yang pertama adalah terkait penyakit kanker (*Cancer Genomic*). Pertanyaannya, kenapa penyakit kanker sangat relevan untuk aplikasi bidang genomik? Jawaban dari pertanyaan tersebut adalah karena salah satu penyakit yang disebabkan oleh mutasi atau variasi gen yang dapat mengubah sifat sel normal menjadi sel yang dapat menyebabkan kanker. Mutasi pada kanker ini lebih banyak disebabkan oleh mutasi jenis somatik, hanya sebagian kecil saja yang disebabkan oleh *germ line variant*. Kanker saat ini masih menjadi kendala dalam hal terapi dan diagnosis, bahkan banyak sekali literatur yang menyampaikan bahwa kanker lebih cepat pertumbuhan selnya dibandingkan pengobatannya dan juga penemuan obatnya. Akhirnya, saat ini yang terjadi justru resisten obat terus-menerus meningkat tajam, sedangkan penemuan obat sangat terbatas karena membutuhkan waktu yang sangat lama dan biaya yang sangat besar. Konsep molekul target (*molecularly targeted therapies*) menjadi sangat mungkin untuk diterapkan melalui pemanfaatan genomik baik untuk menegakkan diagnosis melalui penemuan biomarker maupun sebagai target obat atau *genomic driven-drug discovery*. Beberapa biomarker yang telah diidentifikasi pada kanker melalui konsep *precision medicine*, seperti *EGFR*, *ALK*, and *ROS1* pada pasien *non-small-cell lung cancer* (NSCLC). Konsep *precision medicine* juga diterapkan pada terapi kanker payudara (*Breast Cancer*). Penggunaan obat Trastuzumab (Herceptin) dapat menarget over ekspresi dari gen *HER2*.

Aplikasi Genomik yang kedua saat ini masih hangat dan relevan untuk diteliti, yaitu *Pharmacogenomic* atau Farmakogenomik. Farmakogenomik ini merupakan kombinasi antara disiplin Ilmu Farmakologi dan Genomik. Jika diberikan definisi secara harfiah, maka Farmakogenomik merupakan respons seseorang terhadap suatu obat berdasarkan variasi gen dari individu yang bersangkutan, atau dapat juga didefinisikan bahwa respons obat dipengaruhi oleh jenis gen seseorang. Perbedaan respons pasien terhadap suatu obat yang dimaksud, yaitu dapat berupa respons aman untuk satu orang tetapi berbahaya bagi pasien lain. Satu orang mungkin mengalami efek samping yang parah. Mungkin pasien yang lain tidak mengalami efek samping tersebut, bahkan ketika diberi dosis yang sama. Pembahasan lebih lanjut tentang Farmakogenomik akan dibahas di bab selanjutnya, tentang Farmakogenomik dan Farmakogenetik.

Aplikasi genomik yang ketiga adalah tentang penyakit langka atau *rare genetic disease* sangat terbantu dengan banyak penemuan di bidang genomik ini. Aplikasi genomik yang keempat adalah tentang *prenatal genetic testing* dan aplikasi genomik yang kelima adalah tentang pemanfaatan suatu gen sebagai target obat (*genomic driven drug discovery*). Dengan berlimpahnya data (*Explosion data of genomic*), sangat mungkin untuk dikembangkan target obat baru berdasarkan jenis gen tertentu yang dapat memperparah suatu penyakit. Demikianlah aplikasi genomik yang saat ini sangat *possible* untuk diaplikasikan di bidang klinik atau *from the bench to the bedside*.



Gambar 7.

Aplikasi genomik di bidang kesehatan saat ini sangat diperlukan dalam rangka personalisasi terapi.

Keunikan Genom Manusia (99.9% Sama dan 0.01% Berbeda)

Keunikan susunan kode gen manusia dapat dilihat dari susunan kode DNA yang mirip 99.9% dan 0.01% yang berbeda dan cenderung kita sebut dengan istilah variasi gen (*genomic variants*). Salah satu bentuk variasi gen pada suatu individu, yaitu *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). SNP ini hanya terjadi perubahan satu kode gen saja sudah dapat membuat suatu respons berbeda pada suatu individu. Baik itu respons protektif maupun respons keganasan suatu penyakit tertentu. Satu orang tertentu dapat saja berbeda responsnya terhadap suatu pengobatan yang dapat kita sebut dengan istilah *pharmacogenomic* (lihat Gambar 8).



Gambar 8.

Variasi gen (SNP) antarindividu (5 orang) dapat berbeda antara satu orang dengan orang lain, perbedaan tersebut dapat memberikan dampak pada hubungan suatu penyakit atau bahkan perbedaan respons suatu obat.

Variasi Gen (*Genetic Variants*)

Salah satu bentuk variasi genetik yang banyak diteliti dan diaplikasikan sampai saat ini adalah SNP. Hingga saat ini, banyak sekali basis data genomik yang menyimpan informasi hasil penelitian berupa SNP yang berhubungan dengan suatu penyakit (*phenotype*) yang dihasilkan oleh para ilmuwan di seluruh dunia, seperti GWAS Catalog, ENSEMBL, NHGRI. SNP itu merupakan perubahan suatu susunan kode gen (DNA) yang dapat memberikan dampak banyak pada individu tertentu. Seperti pada Gambar 8 tertera lima orang individu yang memiliki perbedaan SNP pada spot DNA yang sama. SNP ini sangat umum terjadi pada suatu pemetaan gen. Bahkan literatur tertentu mengatakan setiap *sequencing* DNA 1.000 susunan DNA memiliki satu jenis SNP. Lalu bagaimana jika sampai 6.4 miliar huruf kode DNA manusia akan berjumlah SNP banyak sekali bukan? Inilah kenapa kemudian sangat perlu untuk diidentifikasi apa yang terjadi pada perubahan SNP tersebut.

Variasi Gen (polimorfisme) Dapat Memberikan Dampak Serius Pada Perubahan Protein

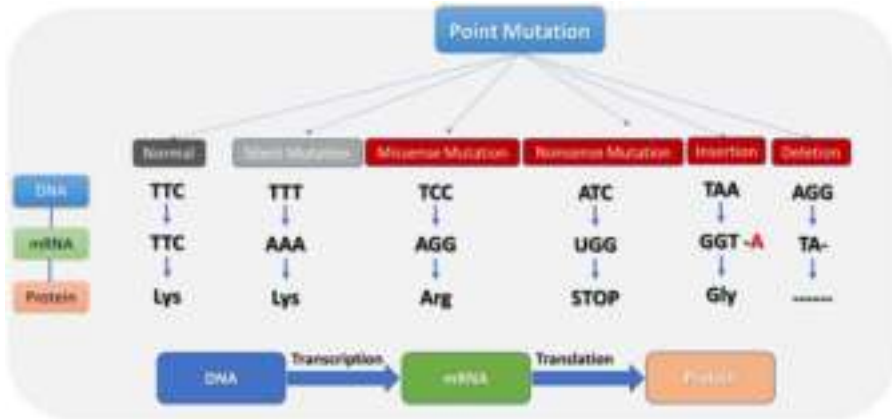
Umumnya, variasi gen itu sering disinonimkan dengan istilah variasi gen atau SNP. Jika kita ingat sentral dogma bagaimana suatu DNA itu dapat berubah menjadi mRNA melalui proses transkripsi dan akan ditranslasikan menjadi protein, sehingga suatu variasi gen tersebut dapat dilihat dampaknya ke level organ. Perubahan suatu variasi gen bervariasi juga dampaknya pada perubahan sampai ke level protein. Ada perubahan yang ditoleransi, artinya tidak sampai mengubah ke proteinnya dan translasi sampai pada level protein. Perubahan semacam itu masuk kategori perubahan normal.

Secara garis besar, perubahan sampai ke level protein dapat dibagi menjadi tiga, yaitu substitusi, insersi, dan delesi. Konsep perubahan substitusi ini adalah perubahan terjadi pada satu susunan kode DNA dengan cara adanya penggantian kode DNA, tetapi tidak berdampak pada perubahan nukleotida lainnya. Pada perubahan substitusi ini memiliki beberapa macam perubahan, seperti *silent* mutasi, yaitu perubahan yang dapat ditoleransi, kedua adanya perubahan substitusi berupa *missense* mutasi yang sangat berakibat fatal dalam hal perubahan protein, seperti terlihat pada Gambar 9, harusnya perubahan protein menjadi *lysine*, tetapi karena adanya perubahan dapat berakibat pada perubahan protein berupa *arginin*.

Perubahan yang kedua, yaitu perubahan insersi berupa adanya penambahan satu kode gen tertentu. Selain itu yang ketiga delesi, yaitu perubahan berupa adanya penghilangan satu kode DNA yang dapat berakibat fatal berupa pergeseran translasi pada level protein.

- a. **Substitution:** *Change in one base:* Perubahan salah satu susunan basa DNA yang dapat berdampak pada perubahan protein.
 - 1) *Silent Mutation*
 - 2) *Missense Mutation*
 - 3) *Nonsense Mutation*

- b. **Insertion:** Penambahan satu kode basa DNA (*Addition of one base*).
- c. **Deletion:** Penghilangan satu kode basa DNA (*Removal of one base*).



Gambar 9.

Dampak perubahan SNP pada suatu individu yang dapat berakibat fatal pada perubahan di level protein.

Rangkuman

Era genomik terbagi menjadi tiga, yaitu pra-genomik, post-genomik dan aplikasi dalam bidang klinis (*genomic medicine*). Era pra-genomik merupakan era di mana mulai dipelajari struktur genom. Era post-genomik ditandai dengan eksplorasi hubungan antara penyakit dengan gen tertentu atau hubungan antara respons obat dengan gen tertentu. Era aplikasi genomik adalah era di mana hasil penelitian genomik diaplikasikan ke bidang klinis, atau hasil penelitian genomik diaplikasikan untuk memastikan pasien akan memperoleh pengobatan yang tepat.

Variasi gen dapat menimbulkan perbedaan fungsi protein yang akan memengaruhi kerja obat dan pada akhirnya akan memengaruhi respons tubuh terhadap obat. Berbagai macam bentuk variasi gen, dapat berupa berubahnya susunan kode DNA yang dapat berakibat pada pergeseran translasi pada level pembentukan protein.

Pertanyaan

Untuk mengakhiri bab ini beberapa pertanyaan perlu untuk disampaikan supaya pembaca dapat memahami secara komprehensif apa yang sudah dibaca pada bab ini.

1. Kapan awal mula dikenalkan istilah Genomik? Sebutkan Nama Jurnal yang mengeluarkan pernyataan tersebut pertama kali!
2. Sebutkan nama ilmuwan yang menemukan bentuk DNA berupa *Double Helix*!
3. Sebutkan nama ilmuwan yang mengidentifikasi kode DNA berupa A-T-G-C!
4. Apa perbedaan antara Gen dan Genom?
5. Secara umum sebutkan tiga era dari dulu awal pemetaan kode gen manusia sampai saat ini aplikasinya bidang genomik?
6. Sebutkan tiga jenis perubahan pada variasi gen yang sering dilaporkan?
7. Apa aplikasi genomik di bidang kesehatan yang dapat dimanfaatkan oleh tenaga medis saat ini?

Daftar Pustaka:

- Berger, M.F.; Mardis, E.R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2018, *15*, 353-365, doi: 10.1038/s41571-018-0002-6.
- Collins, F.S. Language of God: A Scientist Presents Evidence for Belief. Jul 17, 2006.
- Green, E.D.; Guyer, M.S. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011, *470*, 204-213, doi: 10.1038/nature09764.
- Green, E.D.; Watson, J.D.; Collins, F.S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature* 2015, *526*, 29-31, doi: 10.1038/526029a.
- Hart, M.H.p.K.N.p.N.I., M. (penerjemah). . 100 tokoh paling berpengaruh di dunia/Michael H. Hart. *Noura Books* 2016.
- Kwak, E.L.; Bang, Y.J.; Camidge, D.R.; Shaw, A.T.; Solomon, B.; Maki, R.G.; Ou, S.H.; Dezube, B.J.; Jänne, P.A.; Costa, D.B., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010, *363*, 1693-1703, doi: 10.1056/NEJMoa1006448.
- Kohler, B.A.; Sherman, R.L.; Howlader, N.; Jemal, A.; Ryerson, A.B.; Henry, K.A.; Boscoe, F.P.; Cronin, K.A.; Lake, A.; Noone, A.-M., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2015, *107*, djv048, doi:10.1093/jnci/djv048.
- McKusick, V.A.; Ruddle, F.H. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1987, *1*, 1-2.
- Mok, T.S.; Wu, Y.L.; Thongprasert, S.; Yang, C.H.; Chu, D.T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009, *361*, 947-957, doi: 10.1056/NEJMoa0810699.

- Sirota, M.; Dudley, J.T.; Kim, J.; Chiang, A.P.; Morgan, A.A.; Sweet-Cordero, A.; Sage, J.; Butte, A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *Sci Transl Med* 2011, *3*, 96ra77, doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
- Shaw, A.T.; Ou, S.H.; Bang, Y.J.; Camidge, D.R.; Solomon, B.J.; Salgia, R.; Riely, G.J.; Varella-Garcia, M.; Shapiro, G.I.; Costa, D.B., et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014, *371*, 1963-1971, doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- Shastry, B.S. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal* 2006, *6*, 16-21, doi: 10.1038/sj.tpj.6500338.
- Watson, J.D.; Crick, F.H.C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953, *171*, 737-738, doi: 10.1038/171737a0.
- Wetterstrand, K.A. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). 2021.



BAB III

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNP)

Tujuan Belajar:

1. Mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP).
2. Mahasiswa dapat memahami langkah – langkah dalam identifikasi SNP menggunakan NCBI database.
3. Mahasiswa dapat memahami metode yang digunakan dalam mengidentifikasi SNP.

Definisi *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP)

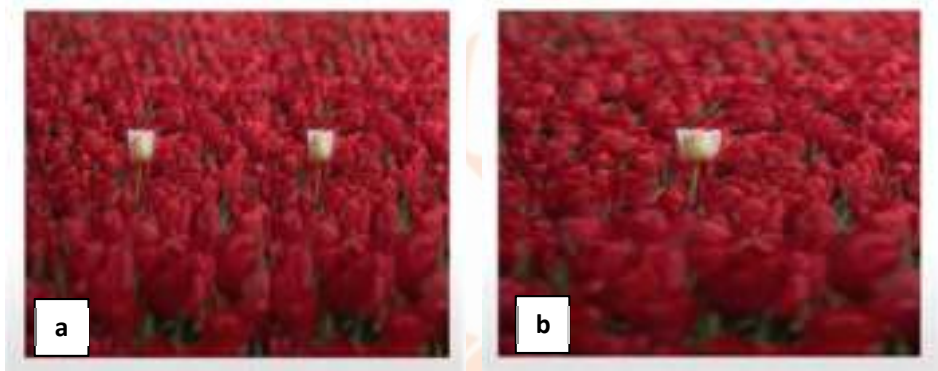
Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) menggambarkan perubahan yang disebabkan oleh mutasi titik pada basa nukleotida, sehingga menimbulkan alel berbeda dan mengandung basa alternatif pada posisi nukleotida tertentu. SNP merupakan bentuk dari variasi gen antarindividu yang paling sederhana. Perubahan basa nukleotida ini dapat terjadi di seluruh genom (lihat Gambar 10).

TAACATTTGTATGTAGAAGTACAGTACATTTGTATGTAGAAGTACAGTATACGGAGATAA
 TAACATTTGTATGTAGAAGTACAGTACATTTGTATGTAGAAGTACAGTATACAGAGATAA
 GAATTTACAATATAGTGTGTGCATCAGTAAATTTCTAACAGAGCCTTAAACAGAAACACA
 GAATTTACAATATAGTGTGTGCATCAGTAAATTTCTAACAGAGCCTTAAACAGAAACACA

Gambar 10.
SNP pada basa nukleotida G ↔ A.

SNP juga merupakan bagian dari mutasi, tetapi tidak semua mutasi adalah SNP. Kunci perbedaan antara SNP dengan mutasi adalah jika ada-

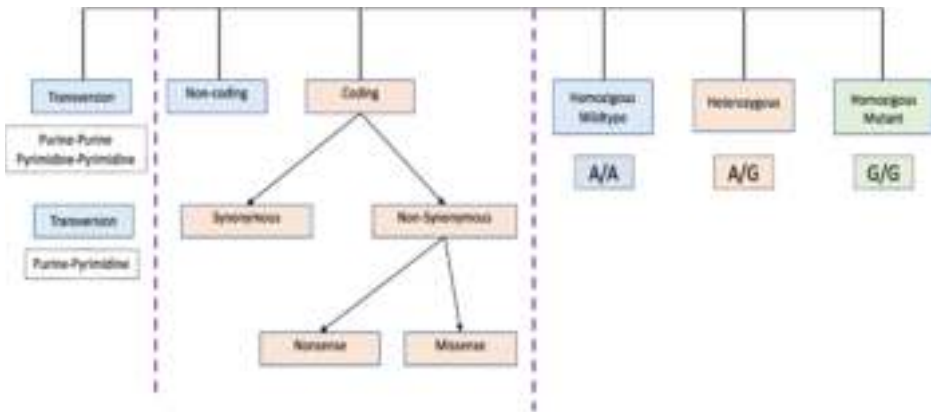
nya nilai frekuensi kejadian di seluruh populasi. Jika terjadi lebih dari 1% dari populasi atau sub populasi ini adalah SNP, tetapi jika lebih kecil dari 1% adalah mutasi. Contohnya, jika terdapat 100 tanaman mawar berwarna merah, tetapi ada SNP atau variasi kurang lebih dua mawar putih dalam populasi, hal ini dapat dikatakan SNP. Akan tetapi, jika hanya terdapat variasi satu mawar putih dalam populasi dan frekuensi kurang dari 1%, ini dikatakan mutasi (Gambar 11).



Gambar 11.

Analogi perbedaan SNP dan Mutasi, (a) SNP jika frekuensi >1% dari populasi, (b) Mutasi jika frekuensi <1% dari populasi.

Mekanisme mutasi SNP yang dihasilkan, yaitu transisi pertukaran purin-purin ($A \leftrightarrow G$) atau pirimidin-pirimidin ($C \leftrightarrow T$) atau transversi, yaitu pertukaran purin-pirimidin atau pirimidin-purin ($A \leftrightarrow C$, $A \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$). Kemungkinan transversi dua kali lebih banyak daripada transisi, rasio transisi dilaporkan lebih tinggi dari transversi dengan nilai 0,5 kali jika terjadi mutasi secara acak. SNP menyebabkan terjadinya perubahan pada daerah pengkodean gen (*coding region*), non-kode (*non-coding*) atau wilayah intergenik gen. SNP di wilayah *non-coding* kemungkinan berdampak pada proses regulasi. Contohnya, pada proses *splicing* dan *transcription binding* (Gambar 12).



Gambar 12.
Tipe *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP).

SNP di daerah *coding* dapat mengubah kode asam amino (*non-synonymous*) atau perubahan yang tidak mengubah kode asam amino itu sendiri (*synonymous*) atau perubahan dapat juga terjadi di daerah *non-coding*. Perubahan ini dapat memengaruhi aktivitas kerja promotor (ekspresi gen), konformasi stabilitas *messenger* RNA (mRNA) dan juga memberikan dampak kepada lokalisasi subseluler mRNA dan atau protein yang menyebabkan terjadinya suatu penyakit. Identifikasi berbagai variasi gen dan analisis efeknya mengarahkan ke pemahaman yang lebih baik tentang dampaknya terhadap fungsi gen dan kesehatan individu.

SNP di daerah *non-coding* dapat dijadikan sebagai *marker* untuk genetika populasi dan studi evolusi serta memiliki keterkaitan dengan penyakit kanker. SNP di daerah pengkodean gen (*coding region*) memiliki hubungan yang kuat dengan fenomena lain, seperti kaitan SNP dengan perilaku konsumsi alkohol, kanker saluran *aero-digestive*, mekanisme respon obat dalam kajian farmakogenomik, dan kelainan monogenik yang diturunkan, dan juga SNP secara rutin dianalisis untuk tujuan diagnostik.

Dengan selesainya *Human Genome Project*, memberikan banyak informasi mengenai variasi genetik di antara individu. Diperkirakan bahwa

90% variasi genetik pada manusia disebabkan oleh polimorfisme nukleotida tunggal (SNPs). Variasi dalam urutan gen bertanggung jawab atas keragaman di antara individu, evolusi genom, dan ciri-ciri keluarga yang paling umum, seperti rambut lurus, kulit putih, perbedaan antarindividu dalam respons terhadap obat, penyakit-penyakit kompleks, seperti diabetes, hipertensi, dan gangguan kejiwaan. SNP dapat digunakan untuk melihat kontribusi gen terhadap penyakit, melalui alel SNP yang merupakan varian dari sekuens dapat menyebabkan perbedaan fungsi atau regulasi gen yang secara langsung memainkan peranan penting pada proses suatu penyakit. Alel SNP dapat digunakan sebagai genetik marker yang dapat digunakan untuk melihat fungsi SNP karena adanya hubungan antara SNP sebagai *marker* dan SNP sebagai fungsinya.

NCBI Salah Satu *Database* SNP

dbSNP yang terdapat di NCBI, merupakan kumpulan *database* genom utama dan komprehensif yang tersedia, sementara *database* HapMap memiliki keterkaitan dengan dbSNP dalam menyusun data SNP pada manusia. *Database* lainnya juga menyediakan penelusuran dan pencarian data SNP genom manusia (*Ensemble and Santa Cruz*), atau daftar SNP yang dihasilkan dari sistem *browser database* itu sendiri (*Perlegen, Assays-on-Demand, and Seattle SNPs*) lihat Tabel 2.

Tabel 2.

Database Online untuk Studi SNP

No	Nama Database
1	dbSNP NCBI http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp
2	HapMap The HapMap Consortium http://www.hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/
3	Ensembl EMBL-EBI/Sanger http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/index.html
4	Santa Cruz University of California, Santa Cruz http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway

5	Perlegen Perlegen Sciences http://genome.perlegen.com/browser/index_v2.html
6	Assays-on- Applera (Applied https://products.appliedbiosystems.com/ab/en/US/adirect/ab? Demand Biosystems) cmd=ABGTKeywordSearch&catID=600769
7	SeattleSNPs US NHLBI (PGA) http://gvs.gs.washington.edu/GVS/

Luasnya basis data genomik yang terdapat di NCBI sangat mendukung penelitian yang melibatkan SNP, publikasi penelitian-penelitian sebelumnya, urutan sekuens SNP, struktur, dan fungsi gen yang teridentifikasi SNP, serta bagaimana variasi SNP diekspresikan sebagai fenotipe. Referensi SNP dalam NCBI dibuat menggunakan nomor-rs yang terdiri dari nomor yang diawali dengan “rs”. Sebagai *open database*, dbSNP menerima kiriman dari pusat data genotipe dan menyusun data ke dalam kumpulan referensi yang digabungkan. Karena pusat yang berbeda secara rutin melaporkan data SNP yang identik ke dbSNP, pengiriman dikelompokkan ke dalam SNP referensi disebut “refSNP”.

Basis data yang terkait SNP di NCBI adalah PubMed, GenBank, Gene, dan OMIM. PubMed adalah *database* bibliografi NCBI yang menyediakan informasi awal bagi peneliti mengenai publikasi topik yang diteliti. Data terdiri dari sepuluh juta artikel yang diterbitkan dari sekitar 5.000 jurnal *peer-review*. PubMed sebagian besar berorientasi teks, sehingga berfungsi dengan mencocokkan teks yang dikenali dalam kueri dengan teks dalam rekaman data, termasuk kata kunci dalam teks isi artikel itu sendiri. Pencarian dapat dicari sendiri menggunakan menu pencarian di kiri atas masing-masing halaman utama NCBI. Pencarian menggunakan *rs-numbers* dapat menjadi cara yang efisien untuk menemukan studi yang terkait dengan tujuan penelitian yang berkaitan dengan rs SNP target penelitian. Publikasi artikel dapat diperoleh dengan mengunduh langsung untuk artikel yang gratis atau tidak berbayar.

GenBank adalah *database* urutan nukleotida dari NCBI. *GenBank* memiliki kumpulan urutan yang terdiri dari 60 Giga *base* data dari lebih dari 130.000 spesies yang diperbarui setiap harinya. Untuk analisis SNP bia-

sanya peneliti hanya akan memerlukan segmen urutan konteks, khusus sekitar 120-200 nukleotida untuk merancang uji genotipe SNP yang diinginkan.

Gene adalah katalog gen dari NCBI dan seperti dbSNP menyajikan format halaman ringkasan dari informasi yang relevan untuk daerah pengodean termasuk ringkasan fungsi, struktur transkripsi, peta genom, bibliografi, data protein, urutan, dan tautan terkait ke data pendukung. NCBI menggunakan pengidentifikasi gen yang berbentuk kombinasi huruf/angka yang distandarisi oleh *Human Genome Organization* (HUGO) (<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>) atau di seluruh NCBI menggunakan nomor GeneID.

OMIM pada NCBI menyajikan data berbasis teks, *database* OMIM memiliki halaman ringkasan yang ditulis sebagai artikel yang menggambarkan fenotipe, sifat, atau kelainan dengan dasar genetik yang diketahui atau dicurigai. Pada tahap awal penelitian, data dari Gene dan OMIM paling baik dikompilasikan bersama dengan data PubMed untuk memperoleh gambaran umum tentang pemahaman proses suatu penyakit pada saat ini. OMIM sangat mudah dibaca dan dapat dijadikan sebagai buku teks *online* yang diperluas dan diperbaharui.

Cara Menelusuri SNP Pada NCBI *Database*

1. Membuka laman *website* NCBI *database* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp> (Gambar 13).

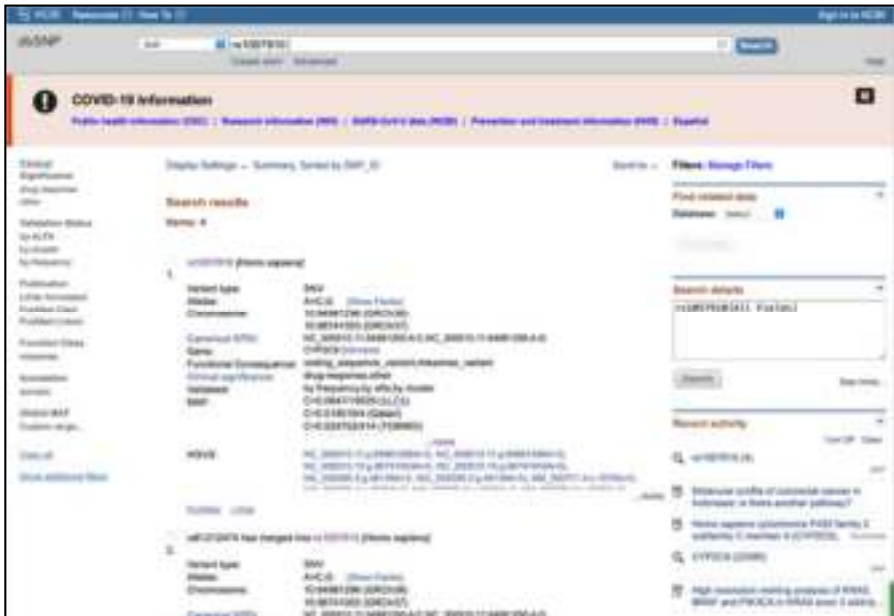


Gambar 13.
Laman dbSNP NCBI database.

2. Menuliskan nama Gen atau nomor referensi SNP (rs) Gen yang ingin dipelajari pada laman *search* (Gambar 14).



Gambar 14.
Pencarian data SNPs pada gen *CYP2C9*.



Gambar 15.
Pencarian data SNPs dengan menggunakan nomor rs.

3. Pada laman NCBI *database* akan terlihat *Reference SNP (rs) Report*. Pada laman ini memberikan informasi organisme, posisi SNP, Alel, dan tipe variasi SNP. Informasi yang lebih lengkap dapat diperoleh dengan mengklik pilihan menu pada laman *Reference SNP (rs) Report*, seperti data-data informasi mengenai *frequency*, *variant details*, *clinical significance*, *publications*, dan *flanks region* untuk melihat posisi SNP pada sekuens DNA gen target (Gambar 16).

dbSNP (Short Genetic Variations)

Welcome to the Reference SNP (rs) Report. All alleles are reported in the Forward orientation. Click on the Variant Details tab for details on Genomic Placement, Gene, and Amino Acid changes. HGVS names are in the HGVS tab.

Reference SNP (rs) Report

rs1057910

Current Build 135
Released April 9, 2012

Organism	Hydro sapiens	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr10:94981296 (GRCh38.p11)	Gene / Consequence	CYP2C9 / Missense Variant
Alleles	A<C/A>G	Publications	352 citations
Variation Type	SNP (single nucleotide variation)	Genomic View	View in genome
Frequency	C=0.00470 (1928/32088, ALFA) C=0.003796 (1725/321285, SAAC) C=0.02471 (2416/9760, 8.38 JPN) (- 20 most)		

Frequency Variant Details Clinical Significance HGVS Submissions History Publications Tracks

Gambar 16.
Laman reference SNP rs1057910 report.

rs1057910 merupakan salah satu SNP pada gen *CYP2C9* yang terdapat pada kromosom 10 posisi 94981296 dengan variasi alel A<C atau A>G. Pada Gambar 17a terlihat tabel referensi dan frekuensi alel alternatif yang dilaporkan oleh berbagai penelitian dan populasi. Pada populasi kata "Global" merujuk ke seluruh populasi penelitian, sedangkan Grup kata "Sub", merujuk ke studi tertentu subkelompok populasi (misalnya AFR, CAU, dll.) jika tersedia. Frekuensi untuk alel alternatif (*Alt Allele*) adalah rasio sampel yang diamati terhadap total, di mana pembilang (sampel yang diamati) adalah jumlah kromosom dalam penelitian dengan alel minor yang ada (ditemukan dalam "Ukuran sampel", Grup ="Sub"), dan penyebut (sampel total) adalah jumlah total semua kromosom dalam penelitian untuk varian ("*sample size*", di mana Grup="Study-wide" dan *Population*="Global").

Frequency Variant Details Clinical Significance HGVS Submissions History Publications Flags

ALFA Allele Frequency

The ALFA project provides aggregate allele frequency from dbGaP. More information is available on the project page including descriptions, data access, and terms of use.

Release Version: 2021022709000

Search:

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	21159	A=0.93808	C=0.06192, G=0.00000
European	Sub	21460	A=0.93909	C=0.06091, G=0.00000
African	Sub	990	A=0.9871	C=0.0127, G=0.0000
African Ancestry	Sub	334	A=0.987	C=0.013, G=0.000
African American	Sub	656	A=0.9869	C=0.0131, G=0.0000
Asian	Sub	676	A=0.9388	C=0.0612, G=0.0000
East Asian	Sub	488	A=0.9386	C=0.0614, G=0.0000
Other Asian	Sub	188	A=0.9111	C=0.0889, G=0.0000
Latin American 1	Sub	100	A=0.940	C=0.060, G=0.000
Latin American 2	Sub	580	A=0.9387	C=0.0613, G=0.0000

a

Frequency **Variant Details** Clinical Significance HGVS Submissions History Publications Flags

Genomic Placements

Sequence name	Change
CYP2C9 RefSeqGene (NM_1205)	NL_000001.2:g.46129A>C
CYP2C9 RefSeqGene (XM_1205)	XM_000001.2:g.46129A>C
GRCh37.p13 chr 10	NC_000010.10:g.94110336A>C
GRCh38.p13 chr 10	NC_000010.10:g.94110336A>C
VRCh38.p13 chr 10	NC_000010.10:g.94110336A>C
GRCh38.p13 chr 10	NC_000010.10:g.94110336A>C

Gene: CYP2C9, cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9 (plus strand)

Molecule type	Change	Amino acid[ConSeq]	NS Term
CYP2C9 transcript	NC_000010.10:94129A>C	I(L) I (S) I (I) I	Coding Sequence Variant
CYP2C9 transcript	XM_000001.2:46129A>C	I(L) I (S) I (I) I	Coding Sequence Variant
Cytochrome P450 2C9 protein	NP_000010.2:p.N435S	I(S)C I (S)S	Missense Variant
Cytochrome P450 2C9 protein	NP_000010.2:p.N435I	I(S)C I (S)S	Missense Variant

b

Gambar 17. Laman *reference SNP rs1057910 report*, (a) Tab frekuensi, (b) Detail varian rs1057910 gen *CYP2C9*.

Nilai *Allele Frequency Aggregator* (ALFA) dari populasi sampel dapat membantu memfasilitasi penemuan dan interpretasi varian umum dan langka dari SNP gen tertentu dengan dampak biologis atau yang menyebabkan penyakit. Pada Gambar 17b *Variant Details* memperlihatkan penempatan varian pada urutan genom, *chromosomes* (NC_), RefSeqGene,

pseudogenes atau *genomic regions* (NG_), dan pada tabel terpisah terdapat informasi *transcript* (NM_) dan *protein sequences* (NP_). Kolom amino acid (kodon) memperlihatkan perubahan basa nukleotida dengan format alel "*Reference > Alternate*", termasuk juga perubahan nukleotida kodon dan perubahan asam amino pada protein.

Pada Gambar 18a memperlihatkan laman "*Clinical Significance*" menunjukkan daftar entri signifikansi klinis dari ClinVar yang terkait dengan variasi di setiap alel. Untuk memperoleh informasi lengkap dapat diperoleh dengan mengklik akses RCV ataupun ID alel. Berdasarkan informasi pada RCV000150377, rs1057910 gen *CYP2C9* memiliki *clinical significance* terhadap *drug response*, yaitu metabolisme obat Warfarin. Laman *Publications* memberikan informasi artikel-artikel PubMed yang berkaitan dengan variasi SNP, adapun informasi yang didapat adalah nama penulis, judul, dan tahun jurnal diterbitkan (Gambar 18b).

Allele A (Allele ID: 178813)	Allele C (Allele ID: 13447)																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ClinVar Accession</th> <th>Disease Names</th> <th>Clinical Significance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCV000150377.1</td> <td>Warfarin response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.2</td> <td>Warfarin response</td> <td>Drug Response</td> </tr> </tbody> </table>	ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance	RCV000150377.1	Warfarin response	Drug Response	RCV000150377.2	Warfarin response	Drug Response	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ClinVar Accession</th> <th>Disease Names</th> <th>Clinical Significance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCV000150377.1</td> <td>Tuberculosis response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.2</td> <td>Warfarin response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.3</td> <td>Phenytoin response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.4</td> <td>Glyburide response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.5</td> <td>Warfarin response</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.6</td> <td>Salbutamol response - Toxicity/ADR</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.7</td> <td>Salbutamol response - Storage</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.8</td> <td>Anti-inflammatory agents, non-steroid response - Toxicity/ADR</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.9</td> <td>Salbutamol response - Toxicity/ADR</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.10</td> <td>acetaminophen response - Storage, Toxicity/ADR</td> <td>Drug Response</td> </tr> <tr> <td>RCV000150377.11</td> <td>not provided</td> <td>Other</td> </tr> </tbody> </table>	ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance	RCV000150377.1	Tuberculosis response	Drug Response	RCV000150377.2	Warfarin response	Drug Response	RCV000150377.3	Phenytoin response	Drug Response	RCV000150377.4	Glyburide response	Drug Response	RCV000150377.5	Warfarin response	Drug Response	RCV000150377.6	Salbutamol response - Toxicity/ADR	Drug Response	RCV000150377.7	Salbutamol response - Storage	Drug Response	RCV000150377.8	Anti-inflammatory agents, non-steroid response - Toxicity/ADR	Drug Response	RCV000150377.9	Salbutamol response - Toxicity/ADR	Drug Response	RCV000150377.10	acetaminophen response - Storage, Toxicity/ADR	Drug Response	RCV000150377.11	not provided	Other
ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance																																												
RCV000150377.1	Warfarin response	Drug Response																																												
RCV000150377.2	Warfarin response	Drug Response																																												
ClinVar Accession	Disease Names	Clinical Significance																																												
RCV000150377.1	Tuberculosis response	Drug Response																																												
RCV000150377.2	Warfarin response	Drug Response																																												
RCV000150377.3	Phenytoin response	Drug Response																																												
RCV000150377.4	Glyburide response	Drug Response																																												
RCV000150377.5	Warfarin response	Drug Response																																												
RCV000150377.6	Salbutamol response - Toxicity/ADR	Drug Response																																												
RCV000150377.7	Salbutamol response - Storage	Drug Response																																												
RCV000150377.8	Anti-inflammatory agents, non-steroid response - Toxicity/ADR	Drug Response																																												
RCV000150377.9	Salbutamol response - Toxicity/ADR	Drug Response																																												
RCV000150377.10	acetaminophen response - Storage, Toxicity/ADR	Drug Response																																												
RCV000150377.11	not provided	Other																																												

a

The image displays three panels from the NCBI SNP report for rs1057910. Panel (a) shows the 'Clinical Significance' tab, which is currently inactive. Panel (b) shows the 'Publications' tab, displaying a list of 252 citations. Panel (c) shows the 'Flanks' tab, which displays genomic context, gene models, and a detailed view of the flanking regions.

Panel (b) Publications:

PMD	Title	Author	Year	Journal
32967426	An association between the rs178857 and rs1057910 polymorphisms of CYP2C3, the rs494288 polymorphism of CYP2C3 and the prevalence rates of drug-resistant epilepsy in children.	Makowska M et al.	2021	The International journal of neuroscience
31708046	The presence of two reduced-function variants in CYP2C3 influences the acute response to glycolide.	Chen J et al.	2020	Diabetic medicine
31834358	Impact of rs-CYP2C3*1A, rs-WDR33*1A, rs-ApoE*1B and rs-ABO2*1B polymorphisms on stable warfarin dose requirements in elderly Chinese patients.	Li W et al.	2020	Pharmacogenomics
31889423	Genetic factors influencing Warfarin Dose in Black African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Ashmead G et al.	2020	Clinical pharmacology and therapeutics
32222123	Functionally Significant Coumarin-Related Variant Affects and Time to Therapeutic Range in Chinese Cardiovascular Patients.	Raja M et al.	2020	Clinical and applied (genetics,heredity)

Panel (c) Flanks region:

Genome context: chr22:46,112,112,112 (12)

Select flank length: 25 kb

Genomic regions, transcripts, and products

Chrom. plot: chr22:46,112,112,112 (12)

View rs1057910 in Variation Viewer

Gambar 18.

Laman *reference SNP rs1057910 report*, (a) *Clinical Significance*, (b) *Publications*, (c) *Flanks region*.

Laman *Flanks* memberikan informasi urutan sekuens basa nukleotida yang mengapit SNP dari arah 5' dan 3' (Gambar 18c). Dari laman NCBI

Graphical Sequence Viewer memperlihatkan wilayah *genomic*, transkrip, dan protein untuk Ref SNP yang dicari. Pada rs1057910 gen *CYP2C9* memiliki flanking region 25 basa nukleotida pada posisi 5'TGTGGTGCACGAGGTCCAGAGATAC dan pada posisi 3'TTGACCTTCTC CCCACCAGCCTGCC. Dari data sekuens *reference* gen *CYP2C9*, yaitu "Homo sapiens cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9 (*CYP2C9*), RefSeqGene (LRG_1195) on chromosome 10 NCBI Reference Sequence: NG_008385.2". Data sekuens dalam bentuk file FASTA yang diperoleh dari hasil pencarian RefSeq *CYP2C9* dilakukan identifikasi rs1057910 dengan menggunakan urutan basa *flanking region* sebagai penunjuk posisi SNP (Gambar 19). Hasil identifikasi ini dapat dilanjutkan untuk data awal dalam mendesain primer, TaqMan Probe atau enzim restriksi yang nantinya akan digunakan sebagai salah satu komponen dalam metode identifikasi SNP.

```

TTTTCAATTTCTTTPAAATCTCTTCATGGGTCCACTGTTTCATPTATGAGCATATTTTAAATTTCCATT
TATTTGTGTAGTTTCCAAAATTCCTCTTGTTATTTGGTTGCTGGTTTTATTACATTTGTTGGTTCAGAGAAGAT
GCTTGGATATTAITTCAGITTTCTTTGAATATTTAAGACTTGTTTTIGGACCTAACATACG6TCAATTCIT
GATAACAATCCATGTGCTGTGGAAAAGATGTGTATTCGTAGCAGTTGGATAAAATATCCTGCAATAT
CTATGAGATCCATTTGATCTATAGTGCAGATGAATTTCAATGTTTCTGTGTGATTTTCTATCTGGATGA
CCTGTCCAATGCTGAAAGTGGGGTGTGAAGTCTCCAGGTATTATATATTTGGGGCCTATCTCTCTCTAG
TTCTAATATATATGICTTTATATATATCTGGGTGCTGCATTATGGTTGCATATATATTTAAACTTGTGCCA
TCTTCTTGCCAAAGCTGACCACITTTATCACCAAATAGTGATCTTCTTGTGTCTCCTTATGGTPTTTGTTTT
GAAATCTACTTTGICTGTTTTAAATATAGTAACTCAATGCTCTTTTITTCATTTCCATTGGCAGGTACTGT
CTCATTTCAATTCCTTTATTTTCAGCCTATGTGTGTCTTTATAAGTGAAGTGTGTTCTTTTAGGCCAAG
ATTAATAGGTCTTGTTTTCCATCCAGGTGAGTAAACAGGTGAGTATGCTTTTGTATGGAGATTTTATTC
CATTTACATTCAGTGTATTAATGATAAGTAAGGACTTACCCATGCCCTTTGTTATTTGTTTCTGGT
GTTTTGSGGACTTCTCTTCTTCTTTCATTTCTTCTGTCTTCTTATTTGAAGAGAAITTTCTCCACTT
ATATGTTGACAGATTTTCTTAATATCTGGTTTATGGCAGTTACACATTTGTCATCTGTAAOCATCCTC
TCTTAAAGTTTGCATATACTTCCAGCACTATAATTTAAATTTATAAGTATGTTTGGATACCTTCATGAT
CATATACCCCTGAATTTCTACAAACAAATGTGCCATTTTCTCTTCTTCCATCAGTTTTFACCTTGTGCTT
ATCAGCTAAAGTCCAGGAGAGATTTGAACGTGTGATTTGCCAGAAACCGGAGCCCTGCATGCAAGACAG
AGCCACATGCCCTACACAGATGCCTGGTGTCCAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
TSCCCTATGCACTGACCTGTGACATTAATTTCAAAACTATCTCATTTCCAAAGGTAAAGTTTGTCTCTCT
ACACTGCAACTCCATGTTTTTGGAGTGTCCCAAAATTCATAGTATCATTTTTAAACCTCTACCATCACCGG
TGAGAGAAGTGCATAACTCATATGATGAGCAGTTTAACTGGACTTCTCTTGTTTCCAGTTTGGGGCTAT
AAAGTTTGTAAACAGGTCTATGTCTGCAAGTGTGTGTTCCAGATTTATATCTTCTTCAAGATG
GTTTGGCTACTCTTAGGTTCTATATTTCCAAATAATTTTTAAAGGTATAGTTTGTCAATTTCCCAAAA
CCTTGGCTTGAATTTCTGCGAGGGTGCACACTAAATTTATAGGCTAGTTTGGAAAGAACTGAATCTTGAC
ACGTTGAGGCTTTCCATTCCTGAATATAATATGCTTCCAATTTGTTTGGGGTCTCTTTTATTTAAACAG
GAATGTTGTGAATTTGTTGTGATGCTTTCOGAGTCTTTGGTTTTTCCCTAGATAAATTAATATTTTGTGT
AGAACATAAATAGTTTTTATCATTCTGATGATGTTAATCTGTCAACTTTGCTAAATTTACTATGTCACAT
TCGTAATTTATTTCTGGATTCATTTGTAATTTCTGTGATATATACTGTATCTGAGTTAATATGTTTTTA
TTCTTATTTTCCATTTCTCATGGGCTTAAATGCTCTTTATCACATTCATTTATGCAATAGCTAGAAATTT

```

Gambar 19.
Posisi SNP rs1057910 (A>C/A>G) pada sekuens gen *CYP2C9* dengan *accession number* NG_008385.

Metode Genotipe SNP

Metode genotipe yang ideal harus mudah dikerjakan dan baik untuk dikembangkan dari segi informasi, biaya, fleksibel, otomatis, dan menghasilkan data yang mudah dianalisis. Meskipun tidak ada metode genotipe yang ideal seperti yang diharapkan, sejumlah metode genotipe SNP saat ini yang tersedia dan dengan adanya pengembangan serta peningkatan lebih lanjut dalam bidang biokimia, rekayasa, dan *software* analitik akan membawa metode yang ada lebih dekat ke yang diharapkan. Evolusi teknologi genotipe SNP ditandai dengan perbaikan dalam tiga aspek proses genotipe, yaitu *allelic discrimination*, *reaction format*, dan *signal detection*.

Selama beberapa tahun terakhir banyak metode yang telah dikembangkan, baik itu metode tradisional maupun metode yang menggunakan teknologi terbaru. Contohnya, seperti *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis* (DGGE), *Chemical Cleavage of Mismatch* (CCM), *Ribonuclease Cleavage of Mismatched DNA*, *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP), *Cleavage Fragment Length Polymorphism Analysis* (CFLPA), Uji *MutS Protein-binding*, *Mismatch Repair Detection* (MRD), *T4 Endonuclease VII Cleavage of Heteroduplex DNA*, *Heteroduplex Analysis* (HA), *Denaturing High Performance Liquid Chromatography* (DHP-LC), *UNG-Mediated T-Sequencing*, MALDI-TOF Mass Spectrometry, *Sequencing by Hybridization*, *Direct DNA Sequencing*, *Next-Generation Sequencing*, *Pyrosequencing*, metode *TaqMan*, Uji *Multiplex Single Base Primer Extension*, RFLP, ARMS PCR, metode *Multiple Primer Extension* dan metode *Isothermal Smart Amplification*. Setiap metode memiliki kelebihan dan keterbatasan, terutama untuk laboratorium yang kecil, terbatas akan alat laboratorium, anggaran, dan kendala tenaga kerja.

Allele Discrimination

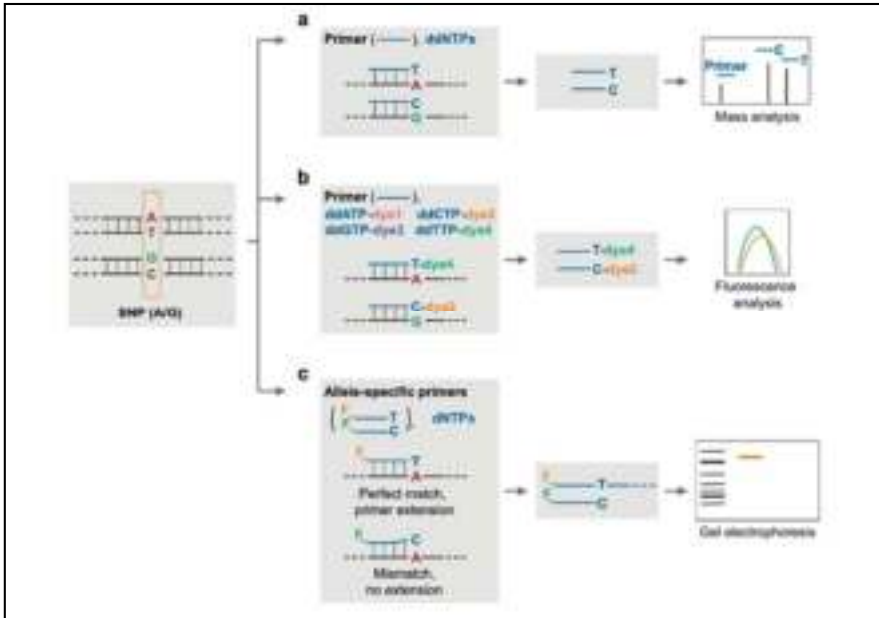
Allele discrimination suatu mekanisme umum yang menggunakan reaksi biokimia untuk identifikasi spesifik alel. Ada empat pendekatan

mekanisme yang biasanya dikenal dalam studi genotipe SNP menggunakan prinsip *Allele Discrimination*, yaitu *primer extension (nucleotide incorporation)*, *hybridization*, *ligation*, dan *enzymatic cleavage*.

Primer Extension (Nucleotide Incorporation)

Primer extension pendekatan ini menggunakan penggabungan spesifik alel nukleotida dalam reaksi primer extension dengan DNA *template*, memanfaatkan spesifisitas enzim untuk mencapai *allelic discrimination*. *Primer extension* menggunakan primer umum untuk mendeteksi kedua alel atau primer spesifik untuk mendeteksi setiap alel. Dalam reaksi *Common Primer Extension (CPE)*, primer dirancang untuk menempel dengan ujung 3' yang berdekatan dengan situs SNP dan selanjutnya diperpanjang dengan nukleotida oleh bantuan enzim polimerase. Penentuan perpanjangan basa ditentukan dengan analisis fluoresensi atau masa untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya SNP. Uji PinPoint, MassEXTENDtm, SPC-SBE, dan GOOD *assay* semuanya merupakan metode berbasis CPE yang menggunakan *matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)* untuk mendeteksi alel target. Pada metode ini, SNP-spesifik alel secara bersamaan diperpanjang dengan berbagai nukleotida yang mana menggunakan produk PCR sebagai *template* untuk menghasilkan produk ekstensi dengan massa yang berbeda. Setiap produk ekstensi sesuai dengan salah satu alel dari setiap SNP dan dilanjutkan ke analisis massa yang nantinya mengungkapkan genotipe SNP (Gambar 20a).

Pendekatan CPE yang menggunakan deteksi berbasis fluoresensi menggunakan *Single Base Extension (SBE)* primer dengan ddNTP berlabel fluoresensi (Gambar 20b). Uji SNaPshot[®] (*Applied Biosystems*, CA) dan SNAPstream (*Orchid Biosciences*, NJ) termasuk metode dengan prosedur deteksi yang menggunakan ampikon PCR untuk SBE primer dan ddNTP berlabel fluoresen. Produk ekstensi yang telah berlabel fluoresensi akan dideteksi oleh susunan kapiler elektroforesis dan digunakan untuk penentuan genotipe.



Gambar 20.

Pendekatan *Primer Extension* untuk genotipe SNP, (a) Deteksi berbasis spektrometri massa, (b) Deteksi fluoresensi menggunakan elektroforesis kapiler, (c) Primer spesifik alel dengan deteksi produk PCR.

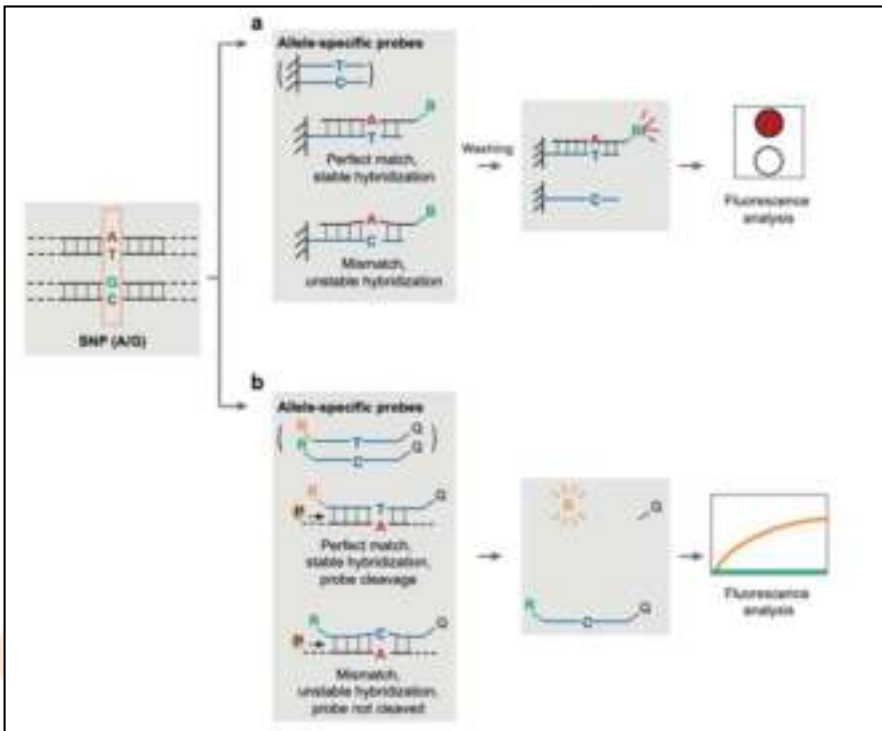
Specific primer extension (SPE) menggunakan dua primer spesifik alel yang identik, kecuali adanya ketidakcocokan pada ujung 3'-nya. Proses pemanjangan hanya dapat terjadi jika nukleotida pada ujung 3'-nya berikatan dengan basa komplementernya, yang merupakan alel target (Gambar 20c). *Allele-specific* PCR (AS-PCR) melibatkan amplifikasi PCR DNA genom menggunakan primer spesifik alel yang diberi label berbeda dan *primer reverse*. Produk PCR diperoleh hanya ketika primer spesifik alel mengikat pada situs SNP dengan komplemen sempurna dan dapat dideteksi dengan fluoresensi untuk menentukan genotipe SNP. AS-PCR juga telah digabungkan dengan PCR *real-time* dan elektroforesis susunan kapiler untuk genotipe SNP.

Hybridization

Pendekatan dengan metode *hybridization* berdasarkan atas perbedaan termal DNA untai ganda untuk membedakan antara pasangan *probe* target yang sesuai dan tidak sesuai dengan target alel. Hibridisasi hanya terjadi antara *probe* dan target alel. Pada metode ini sangat diperhatikan panjang dan urutan *probe*, lokasi SNP dalam *probe* yang didesain, dan kondisi proses hibridisasi. Pendekatan hibridisasi telah diterapkan pada metode *microarray* karena tidak memerlukan reaksi enzimatik untuk membedakan alel (Gambar 21a). Teknologi GeneChip® (Affymetrix, CA), *probe* spesifik alel yang terdiri dari oligonukleotida 25-mer disintesis secara berurutan untuk membentuk *array probe*. Daerah yang mengandung SNP diamplifikasi dari DNA genom, diputus, ditandai, dan dihibridisasi dengan *probe* dalam kondisi tertentu, dilanjutkan dengan pencucian dan diikuti pelabelan dengan fluoresen. Genotipe SNP diidentifikasi dari sinyal fluoresensi berdasarkan hibridisasi *target-probe* yang sudah didesain untuk SNP. Beberapa *probe* yang berbeda pada satu posisi digunakan untuk menganalisis setiap SNP dan meningkatkan akurasi genotipe. Dalam pendekatan ini, dapat menampung jutaan *probe* dan digunakan untuk genotipe paralel $10^4 \sim 10^5$ SNP.

Uji genotipe TaqMan® (*Applied Biosystems*, CA) menggabungkan hibridisasi dan aktivitas 5' nuklease polimerase dan dilanjutkan dengan deteksi fluoresensi (Gambar 21b). Metode ini menggunakan empat oligonukleotida, yaitu dua *probe* oligonukleotida spesifik alel yang salah satunya terdapat satu basa tunggal yang tidak cocok dan sepasang primer PCR yang mengapit wilayah gen yang terdapat SNP. *Probe* spesifik alel membawa *fluorescent dye* di satu ujung (*reporter*) dan *non fluorescent dye* di ujung lainnya (*quencher*). Untuk deteksi SNP, amplifikasi PCR DNA genom dengan adanya keempat *probe* menggunakan polimerase yang memiliki aktivitas 5' exonuclease. Selama proses ekstensi primer PCR berlangsung, enzim hanya memotong *probe* hibridisasi yang komplemen dengan DNA *template*, sehingga membebaskan *fluorescent dye reporter* dari *quencher*. *Fluorescent dye* dari *reporter* menghasilkan sinyal fluoresen, se-

dangkan *probe* yang tidak cocok tetap utuh dan tidak akan menunjukkan sinyal fluoresensi. Akibatnya, kedua alel dapat dideteksi selama reaksi berlangsung berdasarkan hibridisasi *probe* masing-masing. Metode Taq-Man® hanya membutuhkan satu langkah enzimatik dengan prosedur pengoperasian yang sederhana.



Gambar 21.

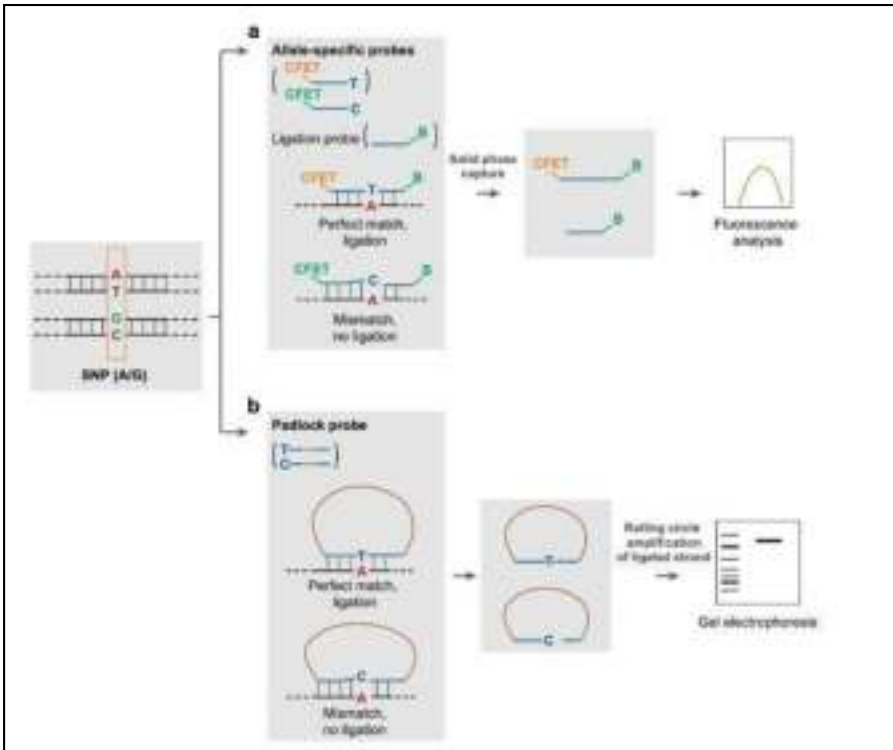
Pendekatan berbasis hibridisasi untuk genotipe SNP, (a) Target hibridisasi menggunakan *probe* spesifik alel, (b) uji TaqMan®, Pengujian menggunakan dua *probe* spesifik alel yang membawa pewarna *reporter* (R) dan *quencher* (Q).

Ligation

Pendekatan ligasi menggunakan ligase enzim untuk identifikasi alel. Terdapat dua oligonukleotida berhibridisasi menjadi untai tunggal komplemen dari DNA *template*. Enzim ligase berperan dalam menghubungkan untai komplemen DNA membentuk oligonukleotida tung-

gal. Tiga *probe* oligonukleotida digunakan dalam uji ligasi, dua di antaranya adalah spesifik alel yang akan berkomplemen dengan DNA templat di situs SNP. *Probe* ketiga (*Probe* umum) berikatan atau komplemen pada daerah DNA *template* yang berdekatan dengan posisi SNP tepat di sebelah *probe* spesifik alel. Jika *probe* spesifik alel mengikat di situs SNP dengan komplemen sempurna, DNA ligase akan bekerja menggabungkan untaian dengan *probe* umum. Produk ligasi kemudian dideteksi dengan berbagai cara untuk mengungkapkan identitas dasar pada posisi SNP.

Sebagian besar metode ligasi menggunakan *probe* spesifik alel dengan ujung 3' pada situs SNP karena ligase lebih sensitif terhadap ketidaksesuaian basa nukleotida pada ujung 3'. CFET (*Combinatorial Fluorescence Energy Transfer*) digunakan dengan penggabungan metode ligasi untuk genotipe SNP (Gambar 22a). Untuk genotipe SNP yang menggunakan *fluorescent dye* dan ligasi CFET, digunakan dua *probe* spesifik alel yang diberi label dengan tag CFET yang berbeda. Pendekatan menggunakan teknologi Padlock, *probe* oligonukleotida *linier* digunakan dengan ujungnya dirancang untuk meniru *probe* spesifik alel dan *probe* umum untuk ligasi di situs SNP (Gambar 22b). Ligasi *probe* Padlock kemudian dapat dideteksi menggunakan *rolling circle amplification* (RCA) atau amplifikasi PCR konvensional dengan primer berlabel fluoresen. MIP (ParAllele Bioscience, CA), teknik *probe* inversi molekuler, menggunakan *probe* Padlock yang dimodifikasi dan menggunakan SBE di lokasi SNP sebelum ligasi. MIP telah digunakan untuk deteksi simultan lebih dari 104 SNP dengan akurasi tinggi.



Gambar 22.

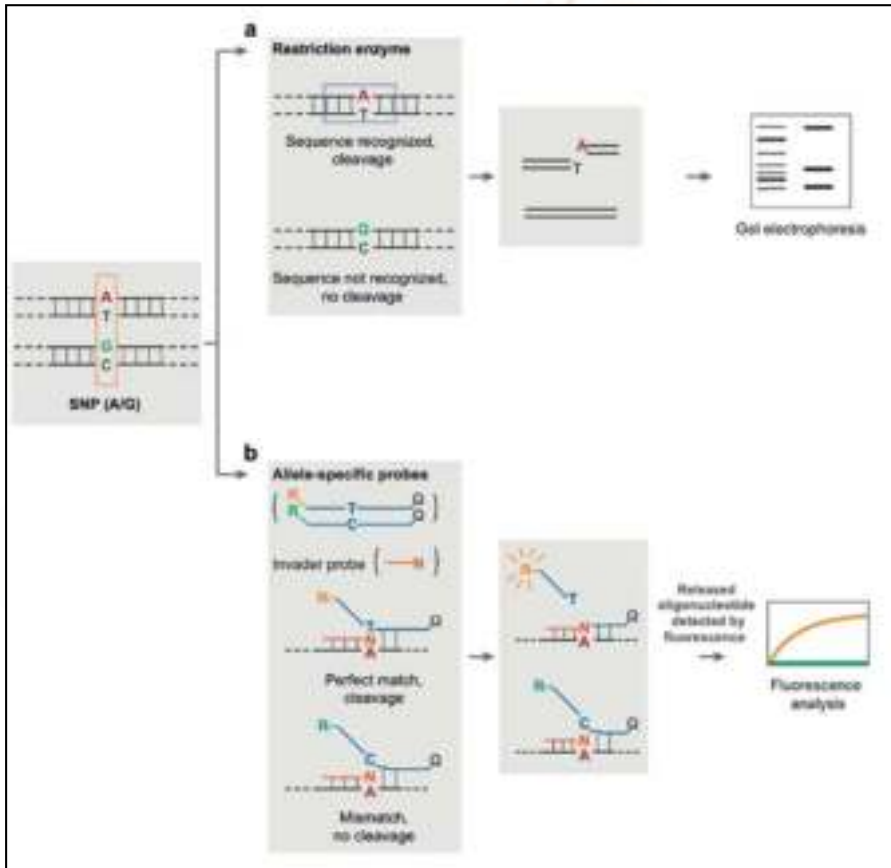
Pendekatan genotipe SNP berbasis ligasi menggunakan enzim ligase: (a) Deteksi menggunakan label CFET, (b) Ligasi *probe* Padlock.

Enzymatic Cleavage

Pendekatan genotipe SNP dengan menggunakan metode pemotongan enzimatis untuk identifikasi alel didasarkan pada kemampuan enzim tertentu untuk memotong DNA dengan mengenali urutan dan struktur tertentu. Enzim tersebut dapat digunakan untuk membedakan antara alel SNP yang merupakan urutan pengenalan enzim tersebut, apabila terjadi perbedaan alel maka akan memengaruhi sisi pengenalan enzim.

Enzim restriksi telah digunakan untuk mendeteksi variasi genetik dengan metode *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP). Enzim *endonuclease* mengenali sekuens spesifik dalam DNA untai ganda dan memotong kedua untai, sehingga terbentuklah fragmen DNA yang lebih

pendek (Gambar 23a). Untuk genotipe SNP, gen target akan melalui proses amplifikasi (PCR) dan selanjutnya dilakukan inkubasi dengan enzim restriksi yang sesuai. Genotipe SNP ditentukan berdasarkan ukuran produk fragmen yang dihasilkan oleh enzim restriksi. Untuk memvalidasi hasil PCR-RFLP, dapat dilakukan analisis *direct sequencing* dan hasil dapat dianalisa menggunakan *software bioinformatic*.



Gambar 23.

Pemotongan enzimatis untuk genotipe SNP: (a) Pemotongan dengan enzim restriksi, (b) uji Invader®. Pengujian menggunakan dua *probe* spesifik alel yang membawa *fluorescent dye* reporter (R) dan *quencher* (Q).

Uji Invader® (Third Wave™ Technologies, WI) menggunakan pemotongan spesifik struktur oleh enzim flap endonuklease (Gambar 23b).

Metode ini menggunakan tiga *probe* untuk genotipe SNP, dua *probe* spesifik alel dan *invader probe*. Pada proses hibridisasi, invader, dan spesifik alel *probe* yang komplemen membentuk struktur tiga dimensi yang dikenali oleh *cleavase*, sebuah *flap endonuclease*. Enzim akan memotong *overhang* dari *probe* spesifik alel di situs SNP yang nantinya akan memancarkan fluoresensi. *Probe* spesifik alel yang tidak sesuai atau tidak komplemen tetap utuh, oleh karena itu pengujian dapat digunakan untuk mendeteksi kedua varian alelik.

SNP merupakan penanda molekuler yang populer dalam studi farmakogenomik. Varian gen yang mengode enzim yang berperan dalam metabolisme obat atau target obat telah banyak dipelajari terkait dengan respons obat. Memahami perbedaan antarindividu dalam merespons obat, termasuk *Adverse Drug Reactions* (ADR) adalah tujuan utama dari studi farmakogenomik. Meskipun variasi genetik bukan satu-satunya penyebab perbedaan respons obat, tetapi dianggap sebagai salah satu faktor terkuat dalam ADR. SNP juga telah digunakan sebagai penanda (*marker*) molekuler dalam banyak penelitian penyakit monogenik atau penyakit yang kompleks karena tingginya frekuensi dan pola variasi (*biner*) lihat Tabel 3. Pada penyakit monogenik, variasi dalam satu gen dapat menyebabkan penyakit. Di sisi lain, penyakit kompleks, seperti diabetes, penyakit autoimun, kanker, dan penyakit Alzheimer, diyakini melibatkan sejumlah besar kerentanan genetik varian yang memberikan efek gabungan yang menyebabkan penyakit. Penyakit kompleks dan kerentanan varian umumnya diselidiki dengan studi asosiasi populasi pada beberapa gen kandidat atau dengan analisis hubungan luas genom sampel setiap keluarga pasien.

Tabel 3.
Metode Genotipe yang Digunakan dalam Identifikasi SNP

Metode genotipe	Target Gen	Penyakit	Skala genotipe
MassARRAY™	5HT1B receptor	Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	88 SNPs, 229 <i>families</i>
	Gen β -Chemokine (17q11)	Multiple sclerosis (MS)	232 SNPs, 1369 <i>subjects</i>
MassEXTEND™	LRCH1	Knee osteoarthritis	>25,000 SNPs, 670 <i>subjects</i>
	NuMA (11q13)	Kanker payudara	>25,000 SNPs, 522 <i>subjects</i>
GeneChip®	TRIM32	Bardet-Biedl syndrome	>57,000 SNPs, 4 <i>subjects</i>
	MRAP	Familial glucocorticoid deficiency type 2	>11,500 SNPs in >100 <i>families</i>
APEX	DRD2	Kanker kolon	7 SNPs, 697 <i>subjects</i>
BeadARRAY™	Genome-wide analysis	Schizophrenia	5861 SNPs, 602 <i>subjects</i>
TaqMan®	Gen Dynamin-binding protein	Alzheimer	1206 SNPs, 3192 <i>subjects</i>
	APOE	Alzheimer	60 SNPs, 220 <i>subjects</i>
Pyrosequencing™	MDM2	Kanker Payudara	1 SNP, 218 <i>subjects</i>
	AKR1B1	Nefropati diabetik	11 SNPs, >700 <i>subjects</i>
Invader®	CTLA4	Autoimmune	108 SNPs, 1036 <i>subjects</i>

RFLP	Gen PLA2 dan G protein β 3	Alzheimer	2 SNPs, >500 subjects
AS-PCR	Il4r	Rheumatoid arthritis	2 SNPs, 842 subjects
	TNF/LTA	DMT2	2 SNPs, 2115 subjects
DASH™	Gen E-cadherin	Kanker Prostat	7 SNPs, 3557 subjects
SBE-FRET/FP	PPAR γ	DMT2	2 SNPs, >3000 subjects
SSCP	PPAR γ	DMT2	2 SNPs, >1600 subjects
DS	P2RX7	Gangguan Bipolar	24 SNPs, >900 subjects

Rangkuman

Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) menggambarkan perubahan yang disebabkan oleh mutasi titik pada basa nukleotida, sehingga menimbulkan alel berbeda dan mengandung basa alternatif pada posisi nukleotida tertentu. SNP juga merupakan bagian dari mutasi, tetapi tidak semua mutasi adalah SNPs. Kunci perbedaan antara SNP dengan mutasi adalah jika adanya nilai frekuensi kejadian di seluruh populasi. Jika terjadi lebih dari 1% dari populasi atau subpopulasi ini adalah SNP, tetapi jika kecil dari 1% adalah mutase. Metode genotipe yang ideal harus mudah dikerjakan dan baik untuk dikembangkan dari segi informasi, murah, fleksibel, otomatis, dan menghasilkan data yang mudah dianalisis. Meskipun tidak ada metode genotipe yang ideal, seperti yang diharapkan, sejumlah metode genotipe SNP saat ini yang tersedia dan dengan adanya pengembangan serta peningkatan lebih lanjut dalam bidang biokimia, rekayasa, dan *software* analitik akan membawa metode yang ada lebih dekat ke yang diharapkan. Evolusi teknologi genotipe SNP ditandai dengan perbaikan dalam tiga aspek proses genotipe, yaitu *allelic discrimination*, *reaction format*, dan *signal detection*.

Selama beberapa tahun terakhir banyak metode yang telah dikembangkan, baik itu metode tradisional maupun metode yang menggunakan teknologi terbaru. Contohnya, seperti *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis* (DGGE), *Chemical Cleavage of Mismatch* (CCM), *Ribonuclease Cleavage of Mismatched DNA*, *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP), *Cleavage Fragment Length Polymorphism Analysis* (CFL-PA), *Uji MutS Protein-binding*, *Mismatch Repair Detection* (MRD), *T4 Endonuclease VII Cleavage of Heteroduplex DNA*, *Heteroduplex Analysis* (HA), *Denaturing High Performance Liquid Chromatography* (DHPLC), *UNG-Mediated T-Sequencing*, *MALDI-TOF Mass Spectrometry*, *Sequencing by Hybridization*, *Direct DNA Sequencing*, *Next-Generation Sequencing*, *Pyrosequencing*, metode *TaqMan*, *Uji Multiplex Single Base Primer Extension*, *RFLP*, *ARMS PCR*, metode *Multiple Primer Extension*, dan Metode *Isothermal Smart Amplification*.

Pertanyaan:

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan Mutasi dan *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP)!
2. Bagaimana peranan SNP dalam bidang Kesehatan dan Farmakogenomik?
3. Carilah lima data SNP gen *CYP2C9* yang terdapat pada dbSNP (NCBI) *database*!
4. Pada rs5219 merupakan data SNP gen yang berkaitan dengan DM T2, jelaskan perubahan basa nukleotida dan pengaruh terhadap regulasi sekresi hormon insulin!
5. Jelaskan perbedaan prinsip kerja metoda *TaqMan* dan *RFLP* untuk identifikasi SNP!

Daftar Pustaka:

- Botstein, D.; White, R. L.; Skolnick, M.; Davis, R. W. Construction of a genetic linkage map in man using restriction length polymorphisms. *Am. J. Hum Genet* 1980, 32:314–31.
- Braun, A.; Little, D. P.; Ko, H. Detecting CFTR gene mutations by using primer oligo base extension and mass spectrometry. *Clin Chem* 1997, 43:1151–58.
- Collins, D.W.; Jukes, T.H. Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics* 20 1994, 386–396.
- Collins, F. S.; Morgan, M.; Patrinos, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003, 300:286–90.
- Hardenbol, P.; Baner, J.; Jain, M.; Nilsson, M.; Namsaraev, E. A.; *et al.* Multiplexed genotyping with sequence-tagged molecular inversion probes. *Nat Biotechnol* 2003, 21:673–78.
- Jittikoon, J.; Mahasirimongkol, S.; Charoenyingwattana, A.; Chaikledkaew, U.; Tragulpiankit, P.; Mangmool, S.; Inunchot, W.; Somboonyosdes, C.; Wichukchinda, N.; Sawanpanyalert, P.; He, Y.; McLeod, H.L.; Chantratita, W. Comparison of genetic variation in drug ADME-related genes in Thais with Caucasian, African and Asian HapMap populations. *J Hum Genet* 2015, 61:119-127.
- Kim, S.; Edwards, J. R.; Deng, L.; Chung, W.; Ju, J. Solid phase capturable dideoxynucleotides for multiplex genotyping using mass spectrometry. *Nucleic Acids Res* 2002, 30: e85 .
- Le Hellard, S.; Ballereau, S. J.; Visscher, P. M.; Torrance, H. S.; Pinson, J.; *et al.* SNP genotyping on pooled DNAs: comparison of genotyping technologies and a semi-automated method for data storage and analysis. *Nucleic Acids Res* 2002, 30:e74.
- Livak, K. J. Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal* 1999, 14:143–49.

- Lyamichev, V.; Mast, A. L.; Hall, J. G.; Prudent, J. R.; Kaiser, M. W.; *et al.* Polymorphism identification and quantitative detection of genomic DNA by invasive cleavage of oligonucleotide probes. *Nat Biotechnol* 1999, 17:292–96.
- Marnellos, G. High-throughput SNP analysis for genetic association studies. *Curr. Opin. Drug Discov* 2003. Devel. 6, 317–321.
- McKay, J.D.; Truong, T.; Gaborieau, V., *et al.* A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet* 2011, 7:e1001333.
- Medintzi; Wong, W. W.; Bertil; Shioh, L.; Tom, J.; *et al.* High-performance multiplex SNP analysis of three hemochromatosis-related mutations with capillary array electrophoresis microplates. *Genome Res* 2001, 11:413–21.
- NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, diakses 5 Januari 2022.
- Pui-Yan Kwok, MD, PhD. *Methods in Molecular Biology, Single Nucleotide Polymorphisms Methods and Protocols* Cardiovascular Research Institute and Department of Dermatology. New Jersey: Humana Press Totowa University of California. 2003.
- Pui-Yan, Kwok and Xiangning, Chen. Detection of Single Nucleotide Polymorphisms. *Curr. Issues Mol. Biol* 2003, 5: 43-60.
- Ross, P.; Hall, L.; Smirnov, I.; Haff, L. High level multiplex genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry. *Nat Biotechnol* 1998, 16: 1347–51.
- SNP Genotyping: Technologies and Biomedical Applications Sobin Kim and Ashish Misra, *Annu. Rev. Biomed Eng* 2007, 9:289–320.
- Sokolov, B. P. Primer extension technique for the detection of single nucleotide in genomic DNA. *Nucleic Acids Res* 1990, 18:3671.
- Takeuchi, F.; Isono, M; Nabika, T.; Katsuya, T.; Sugiyama, T.; Yamaguchi, S.; Kobayashi, S.; Ogihara, T.; Yamori, Y.; Fujioka, A.; Kato, N. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking

behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J* 2011, 75:911-918.

Tong, A. K.; Li, Z.; Jones, G. S.; Russo, J.J.; Ju, J. Combinatorial fluorescence energy transfer tags for multiplex biological assays. *Nat Biotechnol* 2001, 19:756–59.

Zhanjiang, L. Single Nucleotide Polymorphism (SNP), *Aquaculture Genome Technologies*. Blackwell Publishing. 2007.





BAB IV

FARMAKOGENOMIK DAN FARMAKOGENETIK

Tujuan Belajar:

1. Mahasiswa mampu membedakan definisi farmakogenomik dan farmakogenetik.
2. Mahasiswa mampu menjelaskan pengaruh farmakogenetik terhadap proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi.
3. Mahasiswa mampu memberikan contoh mekanisme kerja obat terkait dengan polimorfisme gen yang mempunyai peran dalam proses ADME.

Farmakogenomik dan Farmakogenetik merupakan dua kata yang tidak terpisahkan. Para ilmuwan banyak berpendapat bahwa farmakogenetik merupakan akar dari farmakogenomik. Kali pertama, kata *genomic* digunakan oleh para ilmuwan pada tahun 1987. Sementara, obat yang ideal merupakan obat yang efektif dalam mengobati dan mencegah penyakit serta tidak memiliki efek samping. Bagaimana pun, obat yang efektif sangat jarang ditemukan secara menyeluruh pada semua pasien, maka para klinisi ketika mempertimbangkan tentang suatu dosis obat selalu yang jadi pertimbangannya yaitu tidak terlalu tinggi dan tidak terlalu rendah “*not too high and not too low*”.

Ketidakefektifan dari suatu obat atau bahkan toksisitas yang diakibatkan oleh suatu obat merupakan hasil interaksi dari gen dan lingkungan. Lingkungan, seperti faktor nutrisi, faktor bersamaan minum obat dengan makanan, serta faktor gaya hidup (*lifestyle*) sangat berpengaruh, seperti merokok atau mengkonsumsi alkohol. Maka, tak heran saat ini kemudian *precision medicine* (ketepatan pengobatan) lebih didefinisikan dengan istilah pendekatan pengobatan suatu penyakit atau pencegahan suatu pe-

nyakit dengan mempertimbangkan faktor perbedaan suatu gen/variasi gen pada setiap individu, lingkungan, dan gaya hidup suatu individu. Farmakogenetik lebih didefinisikan kepada bagaimana faktor gen dapat memengaruhi efikasi dan toksisitas dari suatu obat. Sebenarnya pengaruh dari faktor genetik ini sudah diidentifikasi sejak 40 tahun lalu. Seperti contoh pada kasus perpanjangan relaksasi otot setelah mengkonsumsi suxamethonium dapat dijelaskan karena kekurangan dari plasma kolines-terase. Demikian juga pada kasus hemolisis pada antimalaria diketahui adanya kaitan dengan faktor variasi pada glukosa-6-phospat dehidroge-nasi. Sama halnya juga pada kasus asetil isoniazid ditemukan efek samping *peripheral neuropathy* yang kemudian hari ditemukan karena terjadinya faktor defisiensi dari enzim pemetabolisme dari obat isoniazid ini seperti enzim P450 *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CPY2C19*. Selain itu, juga *slow acetylator* karena faktor mutasi pada enzim *NAT-2* atau karena *poor metabolizer* pada warfarin karena adanya mutasi pada *CYP2C9* atau pada Omeprazole karena terjadinya polimorfisme pada enzim *CYP2C19*.

Variasi suatu respons obat disebabkan oleh variasi dari gen-gen tertentu yang kemudian lebih dikenal dengan istilah polimorfisme. Istilah poli-morfisme ini didefinisikan variasi gen pada populasi normal dengan fre-kuensi lebih dari 1%. Mutasi ini banyak dilaporkan dengan berbagai ma-cam faktor penyebab, salah satunya karena faktor etnis. Perbedaan fak-tor etnis ini dikenal dengan istilah *gene geography*, *pharmacy anthropology* atau *ethnopharmacology*. Seperti misalnya penulis pernah melakukan pe-nelitian pada pasien TB dengan melihat faktor gen *CYP2E1* dan *NAT2* sebagai faktor penyebab terjadinya perbedaan variasi pada respons obat TB, salah satunya pada Isoniazid. Misalnya, juga penemuan gen *HLA*B 5801* penemuan pertama di Taiwan dan dimuat di jurnal bereputasi, yaitu PNAS dengan variasi pada gen tersebut dapat memberikan *adverse event* pada obat Allopurinol. Perbedaan respons karena faktor variasi gen, variasi lingkungan, dan variasi pola hidup inilah yang kemudian ingin di-satukan atau diatasi oleh farmakogenetik ini. Namun pada akhirnya, far-

makogenomik dan farmakogenetik sering digunakan dalam arti yang sama.

Secara garis besar, ada tiga aspek ruang lingkup dari Farmakogenomik, yaitu:

1. Respons obat terhadap genetik/*genetic drug response*

Faktor respons obat terhadap gen ini yang paling besar pengaruhnya, yaitu variasi genetik atau polimorfisme atau biasa disebut dengan *Single Nucleotide Polimorfisme* (SNP). Kejadian SNP ini pada suatu organisme diperkirakan sekitar 1.42 juta SNPs dari jumlah *sequence* DNA manusia sekitar 3.2 miliar pasang basa. Variasi dalam bentuk SNP ini diperkirakan terjadinya rata-rata 1 SNP per 1.250 huruf (pasangan basa) dari DNA manusia. Variasi tersebut dapat terjadi pada exon, dengan bentuk *synonymous* atau *non-synonymous* (yang dapat mengubah asam amino) atau dapat juga terjadi di luar ekson, seperti terjadi pada intronik atau *intergenic region* pada genom manusia. Akan tetapi, pada umumnya, < 1% dari keseluruhan SNP yang dapat mengubah langsung asam amino yang pada akhirnya akan mengubah protein. Pemahaman terhadap variasi pada genome dan variasi DNA ini memberikan jalan semakin luas untuk lebih dapat diaplikasikan di bidang Farmakogenetik. Misalnya, pada beberapa variasi DNA yang telah dilaporkan aplikasinya di praktik klinis dan praktik Farmakologi. Polimorfisme pada reseptor Angiotensin II dapat memberikan efek terhadap keparahan *Congestive Heart Failure* (CHF) dan terhadap respons obat *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI). Variasi B-adreno-reseptor dapat mengubah hiperaktivitas aliran udara dan respons pada *B-agonist*, dan juga variasi pada alel apolipoprotein E4 dapat memengaruhi respons pada anti-kolinergik agen pada pasien Alzheimer.

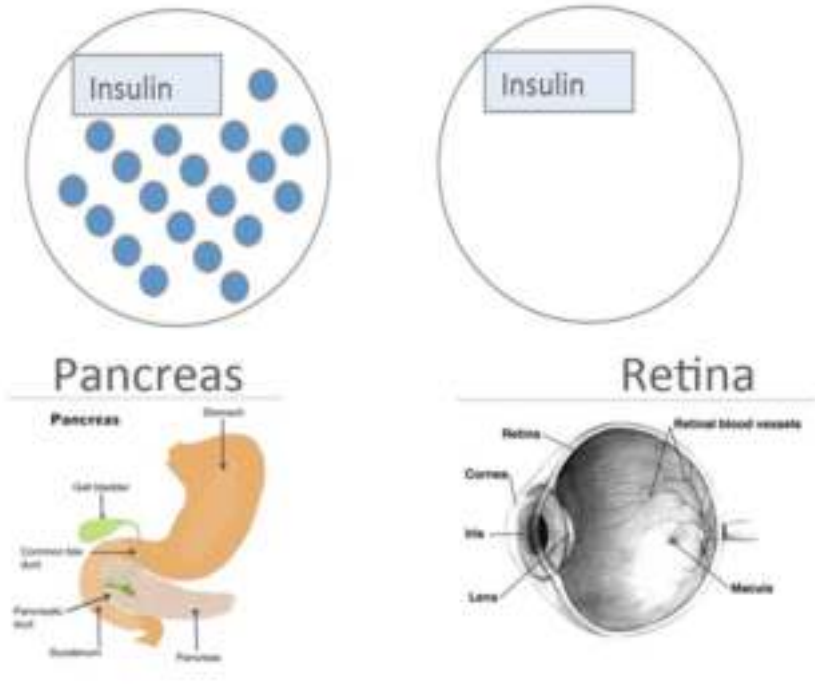
Dr Francis Collins, direktur *Human genome project* (HGP), pada tahun 2003 menyatakan bahwa 3.2 miliar pasang basa manusia tersebut jika ditulis pada suatu kertas, maka akan membutuhkan

kertas sejumlah 2 juta lembar dengan tinggi sekitar 168 meter jika diletakkan secara vertikal, dan uniknya jika dibandingkan dengan monumen di Washington Amerika hampir sama tingginya. Hal tersebut juga dinyatakan dalam bukunya yang berjudul “*The language of God*”. Respons obat terhadap variasi genetik ini juga sudah dikatalogkan seperti di PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) dan *Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium* (CPIC) yang memuat banyak tentang respons obat terhadap jenis genetik tertentu. Saat ini, beberapa negara maju sudah memiliki bank gen atau DNA Biobank yang memuat variasi gen pada populasi negara tersebut. Sebut saja misalnya, Taiwan memiliki Biobank dengan nama Taiwan biobank, Korea memiliki Korea Biobank Array, China memiliki China Kadoorie Biobank, UK memiliki UK Biobank, dan Finlandia memiliki FINNGEN biobank. Ke depan, dengan diketahuinya jenis variasi gen pada suatu individu ini, akan memungkinkan untuk lebih diketahuinya efikasi dan toksisitas dari masing-masing obat. Apalagi pada pasien dengan tingkat kerentanan tinggi terhadap efek samping suatu obat, katakanlah pada pasien yang sedang mengonsumsi obat antikoagulan, seperti warfarin yang dapat dipengaruhi oleh variasi gen *CYP2C9* dan *VKORC1*, atau berdasarkan jenis ras tertentu yang tidak menutup kemungkinan memengaruhi terhadap variasi suatu gen tertentu yang dapat mengakibatkan terhadap pengaruh efek samping suatu obat tertentu.

2. Efek suatu obat pada ekspresi gen tertentu

Saat ini juga banyak peneliti yang sedang mengembangkan ekspresi gen dengan melihatnya pada mRNA, karena kebanyakan aksi suatu obat dapat memproduksi suatu perubahan pada ekspresi suatu gen dan mengakibatkan pengaruhnya ke sel dan organ. Mengenai ekspresi gen ini, sebenarnya jenis gen kita pada semua organ kita sama. Hal yang membedakan adalah ekspresinya pada organ kita, sehingga terbentuklah mata, telinga, dan sebagainya. Pengaruh gen terha-

dap ekspresi gen mungkin dapat digambarkan “Interaksi gen dan obat” seperti di bawah ini:



Gambar 24.

Sel yang berbeda dapat mengode protein yang berbeda. Sel dengan DNA yang identik dapat terlihat dan berperilaku berbeda, karena perbedaan ekspresi gen pada organ-organ tertentu. Ekspresi gen dalam sel dan organ yang salah pada waktu yang salah atau dalam jumlah yang salah dapat mengakibatkan penyakit (*Expression of genes in wrong cell at wrong time or in wrong amount can lead to disease*).

Misalnya, gen yang ada di Sel Beta Pankreas terjadi ekspresi (*turn on gene expression*), sehingga dapat menghasilkan hormon insulin. Hormon insulin berfungsi untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Apabila kadar gula dalam darah berlebih, maka insulin akan menyimpan gula berlebih tersebut dalam hati. Sedangkan, pada organ lain, ekspresi gen sel beta tidak terjadi (*turn off gene expression*), sehingga tidak dapat menghasilkan hormon insulin. Contoh pada gambar tersebut pada retina.

3. Peran farmakogenomik pada penemuan obat baru dan perkembangan suatu obat

Dengan ditemukannya banyak variasi gen dan pengaruhnya pada ekspresi gen di berbagai macam organ, maka tentu akan sangat berpengaruh terhadap identifikasi berbagai macam jenis gen yang berbeda pada organ-organ atau *tissue* tertentu. Hal ini yang coba diungkapkan oleh *database*, seperti GTEX portal *database*. Selain itu, penemuan variasi gen ini juga dapat mempermudah identifikasi target suatu obat melalui pemanfaatan variasi gen sebagai *biological risk gen* dan akhirnya sebagai target obat baru. Maka, dengan alasan tersebut, saat ini banyak ilmuwan yang sudah menyadari potensi dari variasi gen ini yang dapat dijadikan petunjuk penemuan obat baru dengan konsep penemuan variasi gen tersebut, yang pada saat ini lebih dikenal dengan istilah “*Drug Repurposing*”, yaitu penemuan obat baru berdasarkan pengembangan dari obat lama dengan indikasi yang berbeda.

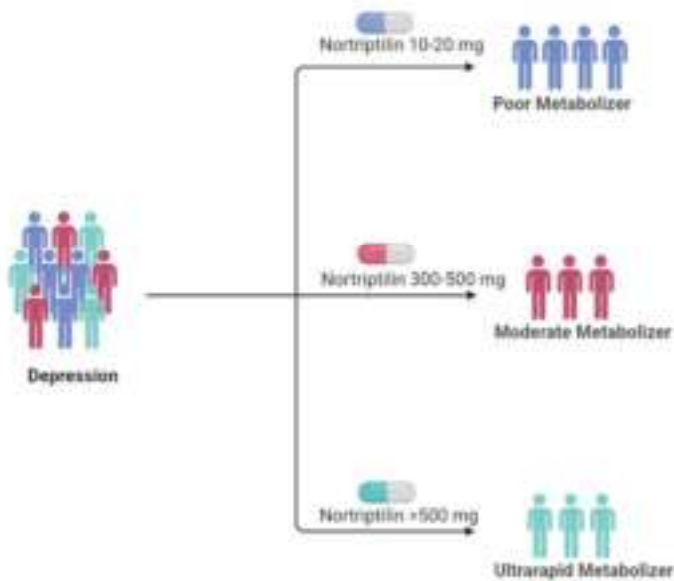
Kemanfaatan Variasi SNP untuk Digunakan Sebagai *Marker* pada Respons Obat

Tujuan dari ditemukan banyak SNP setelah DNA manusia berhasil dikatalogkan pada HGP yang selesai dilakukan pada tahun 2003 adalah kemanfaatannya di bidang klinis yang akan digunakan sebagai *marker* pada respons suatu obat. Inilah tujuan dari Farmakogenomik. Farmakogenomik merupakan sebuah interaksi antara gen dan obat yang dapat memengaruhi luaran suatu penyakit. Bahkan, saat ini, variasi SNP ini sudah merambah bukan hanya sebatas *marker* untuk respons suatu obat, melainkan sebuah hal yang menjanjikan sebagai petunjuk pada penemuan obat. Para peneliti di bidang genetik sampai saat ini sudah mengidentifikasi ribuan gen yang bermutasi pada gen-gen tertentu yang dapat menyebabkan sebuah penyakit. Mayoritas dari gen-gen tersebut adalah gen tunggal (*single gene*) pada *rare disease*. Contohnya, pada *rare disease Huntington disease, cystic fibrosis, neurofibromatosis*.

Farmakogenetik pada Metabolisme Obat

Ke depan, variasi gen ini sangat potensial untuk diaplikasikan pada bidang Farmakogenomik. Bahkan, tidak menutup kemungkinan akan menjadi hal penentu dalam pemilihan suatu obat, bahkan dalam penegakan diagnosis suatu penyakit. Pentingnya testing pada gen ini dapat diilustrasikan pada gen pemetaboliser obat antidepresan, seperti *CYP2D6*. Hal ini nanti akan dikorelasikan dengan farmakokinetik dan jenis metabolisme dari suatu pasien, misalnya apakah masuk kategori “*poor metabolizer, moderate metabolizer, dan ultrarapid metabolizer*”. Pada kasus obat Nortriptilin, “90% pasien membutuhkan dosis 75-150 mg untuk mencapai kadar *steady state* dengan konsentrasi 200-600 nmol.L-1[50-150 ng.L-1], tetapi pada pasien dengan *poor metabolizer*, dia hanya membutuhkan dosis 10-20 mg.d-1 untuk mencapai level *steady state* yang sama. Pasien yang *moderate metabolizer* membutuhkan lebih banyak dosis, yaitu 300-500 mg atau bahkan lebih dari 500 mg untuk mencapai *steady state* yang sama untuk kategori *ultrarapid metabolizer* (Gambar 25). Tentu, dengan mengetahui jenis genotipe dari suatu pasien, maka akan lebih memudahkan klinisi untuk mengatur dosis sesuai dengan jenis pemeta-bolisme pasien masing masing. Jika tidak, maka akan terjadi efek samping yang serius pada pasien *overdose* atau sebaliknya, *underdose*.

Aplikasi *Precision Medicine* pada pasien yang mendapatkan Terapi Antidepresan



Gambar 25.
Aplikasi *Precision Medicine* pada pasien Depresi yang memperoleh antidepresan.

Enzim yang berperan dalam metabolisme obat mempunyai beberapa langkah aksi. Langkah pertama adalah memetabolisme senyawa xenobiotic, seperti obat dan karsinogen, menjadi senyawa yang bersifat elektrofilik. Selanjutnya, pada fase kedua, enzim bekerja untuk mengubah senyawa elektrofilik tersebut menjadi senyawa endogen. Enzim yang bekerja pada fase pertama adalah sitokrom P450, dan enzim yang bekerja pada tahap kedua adalah UDP-glukoronosiltransferases (UGTs), N-asetiltransferases (NATs), dan glutathione-S-transferases (GSTs). Enzim pe-metabolisme ini akan mengubah xenobiotik menjadi senyawa yang lebih bersifat hidrofilik, sehingga dapat lebih mudah tereliminasi dari tubuh dengan mekanisme transfer antarsel. Sekitar 80% obat akan dimetabolisme oleh sitokrom P450. Enzim yang termasuk dalam sitokrom P450

mempunyai variabilitas, sehingga menghasilkan variabilitas dalam level dan aktivitasnya. Sebesar 40% dari variabilitas enzim ini disebabkan karena polimorfisme. Terdapat tiga bagian dari sitokrom P450, yaitu *CYP1*, *CYP2*, dan *CYP3*, yang berperan dalam sekitar 80% metabolisme obat dan sekitar 70% dalam klirens hepatika obat. Di antara tiga bagian ini, yang berperan secara dominan dalam metabolisme obat adalah *CYP3A*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, dan *CYP2C19*. Sedangkan, yang berperan utama dalam sebagian kecil obat, tetapi cukup memengaruhi efek klinik adalah *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, dan *CYP2E1*. *CYP4* lebih berperan terhadap metabolisme senyawa eksogen dan endogen, sedangkan *CYP1*, *CYP2*, *CYP3*, dan *CYP5* lebih berperan dalam metabolisme senyawa endogen, seperti sterol, asam empedu, asam lemak, dan vitamin.

Proses biotransformasi yang dikatalisis oleh enzim *CYP450* ini sebagian besar menimbulkan inaktivasi dari senyawa biologis dan meningkatkan aktivitas klirensnya. Salah satu contoh adalah *CYP2D6*, yang mempunyai peran dalam 25% obat yang digunakan di lapangan, seperti anti-depresan, antiepilepsi, antipsikotik, antiaritmia, dan opioid, yaitu munculnya varian *Poor Metabolizers* (PM). Varian PM akan menimbulkan perubahan nilai farmakokinetik dari haloperidol dan risperidone, meskipun belum secara signifikan mempunyai pengaruh pada parameter klinik pasien. Untuk mengetahui lebih lanjut hasil studi ini, diperlukan penelitian prospektif dengan jumlah sampel yang lebih besar. Namun, satu *review* sistematis telah menyimpulkan bahwa varian PM menimbulkan ADR dari penggunaan antidepresan dan varian UM memperlihatkan adanya tren efikasi yang lebih rendah. Frekuensi dari PM sendiri pada kukasia mencapai 7% dan pada populasi lain, termasuk Asia mencapai 1-2%. Pada ras Asia, frekuensi yang paling tinggi adalah IM karena tingginya allele *CYP2D6*10*. Berikut adalah model dari varian allele yang dapat digunakan sebagai acuan dari fenotipe *CYP2D6* (Tabel 4).

Tabel 4.
Fenotipe *CYP2D6*

Fenotipe	Allele
<i>Non-functional</i>	*3, *4, *4xN, *5, *6, *7, *16, *36, *40, *42, *56B
<i>Normal function</i>	*1, *2, *35, *43, *45, *46
<i>Decreased function</i>	*9, *10, *17, *29, *41, *45, *46
<i>Duplicated alleles</i>	*1xN, *2xN, *35xN

Untuk mengetahui aktivitas dari polimorfisme *CYP2D6*, maka dapat dilakukan *scoring* aktivitas berdasarkan alel *CYP2D6* (Tabel 5).

Tabel 5.
Skoring Aktivitas Fenotipe Metabolisme Kodein Berdasarkan
Diplotipe *CYP2D6* pada Ras Kaukasia
(Adopsi dari: Crews *et al*, 2012)

Pendekatan Fenotipe	Skoring aktivitas	Genotipe	Contoh Diplotipe
<i>Ultrarapid Metabolizers</i> (1-2% pasien)	>2.0	Seseorang yang membawa lebih dari dua kopi alel fungsional	*1/*1xN, *1/*2xN
<i>Extensive Metabolizers</i> (77-92% pasien)	1.0-2.0	Seseorang yang membawa dua allele fungsional atau allele yang berkurangnya fungsi ATAU satu alel fungsional dengan satu alel non fungsional atau satu allele yang tidak berfungsi	*1/*1, *2/*2, *1/*2, *1/*4, *1/*41, *2/*5, *10/*10
<i>Intermediate Metabolizers</i> (2-11% pasien)	0.5	Seseorang yang membawa satu allele yang berkurang fungsinya dan satu alel yang tidak berfungsi	*4/*10, *5/*41

<i>Slow Metabolizers</i> (5-10% pasien)	0	Seseorang yang membawa allele yang tidak berfungsi	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *5/*6
--	---	--	-------------------------------

Berdasarkan fenotipe tersebut, maka perlu penyesuaian dosis kodein atau bahkan penggantian kodein dengan alternatif obat lain. Sebagai contoh, pada pasien dengan *ultrarapid metabolizers* (UM), maka akan mengalami toksisitas kodein lebih tinggi karena pembentukan dari morfin meningkat. Oleh karena itu, alternatif obat lain sebaiknya diperhitungkan. Pasien dengan *extensive metabolizers* (EM) dan *intermediate metabolizers* (IM) dapat diberikan kodein dengan dosis 15-60 mg, tetapi jika tidak ada respons yang baik, pertimbangan analgetik lain perlu disarankan, seperti morfin. Penggunaan kodein sebaiknya juga dihindari pada pasien *poor metabolizers* (PM) karena tidak berefek dengan baik, sehingga perlu dipertimbangkan penggunaan morfin atau analgetik non opioid.

Selain enzim CYP P450, dalam proses metabolisme fase 1 terdapat pula enzim *Flavin-Containing Monooxygenase* (FMOs) yang akan mengatalisis monooksigenasi senyawa nitrogen dan sulfur. FMOs mempunyai enam famili dan yang merupakan allele dengan *non-functional allele* adalah *FMO2* dan *FMO6*. *FMO1* paling banyak ditemukan pada hati fetus, sehingga diperkirakan akan memengaruhi respons obat pada anak-anak. Polimorfisme *FMO2*1* ditemukan berhubungan dengan respons pasien tuberculosis yang memperoleh terapi etionamid dan tiaseton. Pasien dengan varian *FMO2* dan memperoleh terapi etionamid dan tiaseton akan mengalami penurunan efek antimikroba bahkan mengalami efek toksiknya. Polimorfisme *FMO3* ditemukan berhubungan dengan simtom ski-zofrenia dan munculnya ADR pada terapi dengan olanzapin. Penelitian yang lain juga menemukan adanya peningkatan keuntungan terapi sulin-dac pada pasien adenoma poliposis dengan polimorfisme *FMO3*.

Quinin oxidoreductase juga merupakan flavoprotein sitosolik yang mengatalisis metabolisme reduktase dari senyawa quinon, seperti antrasiklin dan mitomisin. Dua substrat dari *quinine oxidoreductase* telah berhasil diidentifikasi, yaitu NAD(P)H: *quinone oxidoreductase 1* (*NQO1*) dan NRH: *quinine oxidoreductase 2* (*NQO2*). *NQO1* tidak termasuk kategori *highly polymorphism*, sedangkan *NQO2* termasuk kategori *highly polymorphism*. *NQO1* mempunyai peran penting dalam metabolisme obat-obat kanker. Pada pasien dengan pembawa *NQO1**2 (*carrier*) mempunyai kesempatan untuk pengurangan aktivitas tumor *NQO1* dan pengurangan survival pada terapi mitomisin C intraperitoneal dibanding dengan pasien *non-carrier*. Polimorfisme pada *NQO2* ditemukan berhubungan dengan ADR agranulositosis akibat penggunaan klopazin pada pasien skizopren.

Esterase merupakan enzim yang menghidrolisis ester menjadi asam dan alkohol. Informasi farmakogenetik yang berhubungan dengan esterase terdapat pada *karboksilesterase*, *butirilkolinesterase*, dan *paraoksonase*. Terdapat lima famili dari karboksilesterase (*Carboxylesterase*=CES) di mana terdapat di retikulum endoplasma sel dalam tubuh. CES 1 terekspresi dalam monosit dan makrofag serta berperan dalam klirens ginjal, CES2 berperan dalam klirens obat dalam usus halus dan kolon obat yang diberikan secara oral. CES3 paling banyak terekspresi di hati, kolon, dan usus halus. Polimorfisme CES1 pada T428G>A dan 780delT ditemukan berhubungan dengan defisiensi dari aktivasi trandolapril. Sedangkan, varian -816A>C ditemukan pada pasien dengan peningkatan respons terhadap imidapril karena adanya peningkatan aktivitas transkripsi.

Butirilkolinesterase (*butyrylcholinesterase*= BChE) merupakan enzim yang selain terdapat di hati juga terdapat di plasma dan organ lain dalam tubuh. Implikasi dari polimorfisme BChE adalah ditemukannya respons obat yang adekuat pada pasien Alzheimer dalam terapi donepezil di mana pasien tersebut mempunyai defisiensi BChE.

Paraoxonase (PONs) mempunyai tiga famili yang terekspresi di hati, dan tersekresi dalam darah, serta berhubungan dengan HDL. Obat yang

berhubungan dengan polimorfisme PON1 adalah statin, di mana genotype PON1 dapat merupakan faktor prediksi dari perubahan HDL selama terapi statin.

Epokside Hidrolase (*Epoxide Hydrolases*=EHs) bagian dari hidrolase yang mengubah senyawa endogen dan eksogen menjadi senyawa diol yang lebih tidak reaktif. Terdapat lima substrat dari enzim ini, antara lain microsomal EH (EPHX1), soluble EH (EPHX2), a soluble hepoxilin A(3) hydrolase, leukotriene A(4) hydrolase, dan microsomal cholesterol 5,6-epoxide hydrolase. EPHX1 termasuk kategori *highly polymorphism* karena sejumlah 100 SNP ditemukan dalam gen ini. Implikasi klinis dari polimorfisme EPHX1 ini adalah pada terapi karbamazepin, warfarin, dan adriamisin. EPHX2 mempunyai peran dalam disposisi epoksid intermediate endogen yang berhubungan dengan homeostasis vaskuler, inflamasi, dan respons iskemia. Polimorfisme EPHX2 ini mempunyai asosiasi dengan penyakit kardiovaskuler, saraf, dan paru paru.

Metabolisme obat pada fase II bertujuan untuk memfasilitasi ekskresi senyawa endogen dan eksogen dengan membuat konjugasi dengan bagian hidrofilik dari senyawa tersebut. Enzim yang terlibat dalam metabolisme fase II ini adalah NAT – arylamine N-acetyltransferase; GST–glutathione S-transferases; ST–sulfotransferases; COMT– catecholamine O-methyltransferases; TPMT–thiopurine S-methyltransferases, UGT–UDP-glucuronosyltransferases. NAT merupakan hasil *encoding* dari *NAT1* dan *NAT2*. Polimorfisme dari *NAT1*, yaitu dengan adanya varian *NAT1*10*, menunjukkan adanya peningkatan kerentanan seseorang terhadap kanker kandung kemih dan kanker kolon. Dalam *NAT2*, terdapat 7 SNP yang merupakan SNP penting karena variasi frekuensinya pada ras yang berbeda. Ketujuh SNP tersebut adalah 191G>A (Arg63Glu), 341T>C (Ile114Thr); 590G>A (Arg197Gln); 803A<G (Lys268Arg), 857G>A (Gly286Glu), 282C>T dan 481C>T.

Pada kaukasia, frekuensi allele yang mengalami penurunan aktivitas enzim (*NAT2*5B*) adalah 40% sedangkan allele yang mempunyai peningkatan aktivitas enzim (*NAT*4*) frekuensinya sebesar 23.4%. Ras Asia

lebih banyak frekuensi asetilator lambat, yaitu *NAT*6A* dengan 23%. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan hepatotoksisitas akibat penggunaan INH. INH akan dimetabolisme menjadi asetilisoniazid, asetilhidrazin, dan diasetilhidrazin. Metabolit tersebut ada yang bersifat toksik dan sebagian lagi akan dimetabolisme menjadi metabolit yang non toksik. Pada pemetabolisme cepat, kadar area di bawah kurva untuk asetilniazid dan diasetilhidrazin meningkat, sedangkan pada pemetabolisme lambat toksisitas INH pada kulit juga ditemukan. Hal ini disebabkan mungkin karena lambatnya proses klirens dari metabolit toksik INH.

TPMT merupakan enzim yang berperan dalam detoksifikasi azathioprin. Beberapa ADR yang diduga berhubungan dengan polimorfisme dari *TPMP* dalam terapi tiopurin, seperti gangguan hematologi muncul dalam frekuensi 40%. Dengan tingginya frekuensi ADR tersebut, FDA merekomendasikan pemeriksaan genotipe *TPMT* sebelum terapi dengan golongan tiopurin seperti irinotekan diberikan.

GSTs merupakan famili dari enzim sitosol dalam famili GST A,M,P,T,Z. Enzim ini berfungsi detoksifikasi metabolit elektrofil. Semua famili tersebut mempunyai karakter polimorfisme, tetapi yang termasuk dalam kategori high polymorphism adalah *GSTM1* yang terdapat pada 50% kaukasia dan *GSTT1* yang merupakan varian dengan karakter hilangnya aktivitas enzim. Dengan munculnya dua varian tersebut, maka potensi munculnya toksisitas obat juga meningkat.

UDP merupakan enzim yang terdapat pada retikulum endoplasma yang juga berfungsi dalam proses detoksifikasi berbagai xenobiotik melalui proses konjugasi menjadi asam glukoronat yang sifatnya lebih hidrofil, sehingga akan lebih mudah diekskresikan melalui transporter efluk ke ginjal. UGT dikategorikan menjadi dua family, yaitu UGT1 dan UGT2. UGT1A1 diketahui mampu meningkatkan toksisitas dari irinotekan. Dengan adanya kejadian toksisitas tersebut, FDA merekomendasikan untuk melakukan *test genotype UGT1A1*28* yang sebelum pasien diberi terapi dengan irinotekan karena meningkatnya toksisitas hematologi.

Sulfotransferase merupakan enzim yang mengkatalisis kelompok sulfa dari koaktor 5'-phosphoadenosine-3'-phosphosulfate (PAPS) menjadi molekul yang lebih kecil. Terdapat 11 famili dari *SULT* yang telah teridentifikasi pada manusia. *SULT1A1* merupakan *subfamily* yang *highly polymorphism*. Sejumlah 5% dari kaukasia mempunyai *single CNV* dan 26% mempunyai tiga atau lebih *CNV*. Dengan adanya *CNV* ini, maka aktivitas dari *SULT1A1* juga akan berubah.

Farmakogenetik pada *Transport* Obat

Karier yang terikat pada membran berperan utama dalam disposisi obat. Beberapa transporter yang memediasi uptake seluler dan eliminasi senyawa endogen maupun eksogen telah teridentifikasi. Transporter dominan terekspresi pada hati, usus, dan ginjal. *Organic Anion Transporting Polypeptides* (OATPs) merupakan bagian dari famili solute carrier *organic anion trans-porter family* (SLCO). Polimorfisme dari *OATP1B1* berhubungan dengan perubahan profil farmakokinetik dari statin, repaglinid, feksofenadin, nateglinid di mana *OATP1B1* berperan dalam uptake seluler hati. Sementara itu, polimorfisme dari *OATP1B3* mempunyai peran dalam uptake seluler hati dosetaksel dan eritromisin.

Organic Cation Transporter (OCT) merupakan bagian dari *SLC22A* yang mampu memfasilitasi *transport* dari berbagai senyawa. OCT1 terdapat pada membran sinuisoid hepatosit dan diasumsikan mampu memfasilitasi akumulasi hepatic dari substratnya. Polimorfisme dari OCT1 dinyatakan berhubungan dengan respons terapi dari imatinib terhadap pasien leukemia karena diduga OCT1 memfasilitasi masuknya imatinib ke dalam sel kanker leukemia. OCT2 dinyatakan mampu memfasilitasi *uptake cisplatin*, sehingga mampu menimbulkan sitotoksitas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa cisplatin mampu menimbulkan nefrotoksitas karena peran OCT2 dalam uptake cisplatin ke dalam sel ginjal.

Transporter ABC (ATP Binding Casette) merupakan transporter yang memediasi penggunaan ATP pada proses *transport* menembus membran. *ABCB1* terekspresi pada usus, ginjal, hati, dan sawar otak. Beberapa obat,

seperti digoksin, feksofenadin, dan siklosporin, dinyatakan mengalami perubahan profil farmakokinetiknya karena adanya variasi dari *ABCB1*. *ABCC1* merupakan salah satu faktor dari multidrug *resistance* pada resistensi terapi doksorubisin terhadap sel line kanker paru paru. *ABCC2* banyak terekspresi di intestine dan diduga mempunyai peran dalam absorpsi di intestine. Salah satu varian dari *ABCC2*, -24C>T diduga berhubungan dengan hepatotoksisitas karena penggunaan diklofenak, karena meningkatnya konsentrasi diklofenak dalam hati yang diduga karena rendahnya eliminasi bilier yang dimediasi oleh *ABCC2*. Beberapa transporter yang lain, masih dalam penelitian lebih lanjut untuk menemukan implikasi klinik dari polimorfisme yang terjadi.

Farmakogenetik pada Target Obat

Target obat dapat berupa reseptor, enzim, dan transporter. Berdasarkan mekanisme transduksi sinyal, reseptor terbagi menjadi reseptor ionotropik, reseptor metabotropik, reseptor kinase, dan reseptor inti. Studi farmakogenetik pada umumnya berkisar pada reseptor metabotropik, yaitu reseptor protein G yang mempunyai tujuh struktur domain transmembran. Reseptor yang mempunyai sifat *highly polymorphism* antara lain reseptor dopamine, serotonin, dan adrenergic. Reseptor dopamine merupakan target obat antipsikotik, sehingga adanya polimorfisme pada reseptor D2, D3, dan D4, berhubungan dengan berkurangnya respons pasien terhadap antipsikotik atau munculnya ADR dari antipsikotik, misalnya tardive dyskinesia. Serotonin merupakan neurotransmitter yang mengatur regulasi mood, intake makanan, kecemasan, tidur, fungsi kognitif, dan fungsi reproduktori. Adanya polimorfisme dari *5HT1A*, *2A*, dan *2c* berhubungan dengan respons pasien terhadap antipsikotik dan antidepresan. Reseptor *adrenergic* yang mempunyai sifat *highly polymorphism* adalah $\beta 1$ -*adrenergic receptors* (ADRB1) yang mengatur regulasi kerja jantung dan $\beta 2$ -*adrenergic receptor* (ADRB2) yang merupakan target kerja obat asma.

Enzim yang menjadi target kerja obat dan bersifat *highly polymorphisms* adalah *vitamin K epoxide reductase (VKOR)* dan *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase*. Polimorfisme dari *VKORC1* akan mengubah respons pasien terhadap antikoagulan golongan kumarin, sedangkan polimorfisme pada *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase* akan memengaruhi respons pasien terhadap statin. Enzim yang berperan sebagai transporter, yaitu serotonin transporter (5HTT/SERT). 5HTT akan menangkap neurotransmitter dan membawa ke neuron presinaptik. Beberapa penelitian melaporkan bahwa adanya variasi pada *SLCA64* (gen yang menenkoding 5HTT) akan memengaruhi respons terhadap obat golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)*. Dopamin Transporter (DAT) merupakan regulator utama dari transmisi dopamin. *SLCA63* merupakan gen yang mengenkoding DAT. *SLCA64* dan *SLCA63* merupakan gen yang bersifat *highly polymorphisms*, sehingga variasinya akan memengaruhi efek kerja obat.

Rangkuman

Polimorfisme gen dapat mengubah respons pasien terhadap obat karena gen-gen tersebut akan terekspresi sebagai enzim yang berperan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Penggantian obat atau penyesuaian dosis perlu dilakukan untuk memperoleh efek terapi yang lebih optimal. Proses *scoring* aktivitas perlu diperlakukan untuk memperjelas fenotipe dari polimorfisme gen.

Pertanyaan

1. Jelaskan perbedaan farmakogenetik dan farmakogenomik!
2. Jelaskan konsep "*candidate of gene approach*"!
3. Jelaskan mekanisme obat pada farmakogenetik yang berpengaruh pada proses transport obat!

Daftar Pustaka:

- Andersson, B., Blange, I., & Sylven, C. (1999). Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 1(4), 363-369.
- Bertilsson, L., Dahl, M. L., & Tybring, G. (1997). Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 391, 14-21.
- Dojo, M., Azuma, T., Saito, T., Ohtani, M., Muramatsu, A., & Kuriyama, M. (2001). Effects of CYP2C19 gene polymorphism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with proton pump inhibitor (omeprazole or rabeprazole), amoxicillin and clarithromycin in Japan. *Dig Liver Dis*, 33(8), 671-675.
- Drazen, J. M., Yandava, C. N., Dube, L., Szczerback, N., Hippensteel, R., Pillari, A., Drajesk, J. (1999). Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*, 22(2), 168-170. doi:10.1038/9680.
- Johnson, M. (1998). The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(5 Pt 3), S146-153. doi: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac110.
- Meyer, U. A. (1991). Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics*, 1(2), 66-67.
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 506(7488), 376-381. doi: 10.1038/nature12873.
- Poirier, J., Delisle, M. C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D., Gauthier, S. (1995). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(26), 12260-12264.
- Sachidanandam, R., Weissman, D., Schmidt, S. C., Kakol, J. M., Stein, L. D., Marth, G., Altshuler, D. (2001). A map of human genome

- sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409(6822), 928-933. doi:10.1038/35057149.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351. doi: 10.1126/science.1058040.
- Weinshilboum, R. (2001). Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos*, 29(4 Pt 2), 601-605.
- Van der Zee AHM and Daly AK, Pharmacogenetik and Individualized Therapy, 2012, John Wiley and Sons, New Jersey.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein T, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology ology & Therapeutics*. 2012. 91(2); 321-326



**BAB
V****INTERPRETASI DATA
FARMAKOGENOMIK****Tujuan Belajar:**

1. Mahasiswa mampu menginterpretasikan data farmakogenetik dalam asuhan kefarmasian pada penyakit psikiatri.
2. Mahasiswa mampu menjelaskan peran farmakogenetik dalam proses ADME obat.
3. Mahasiswa mampu menggunakan *database* untuk merekomendasikan pilihan terapi berdasarkan *personalized medicine*.

Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Psikiatri

Antipsikotik saat ini banyak digunakan dalam penanganan gangguan psikotik dan juga penyakit jiwa yang lain, terutama pada skizofrenia. Terdapat dua macam antipsikotik, yaitu antipsikotik generasi pertama yang sering disebut dengan tipikal dan antipsikotik generasi kedua yang dikenal dengan atipikal. Antipsikotik atipikal saat ini lebih banyak digunakan dibandingkan dengan antipsikotik tipikal karena antipsikotik atipikal mempunyai risiko efek samping yang lebih kecil terjadinya ekstrapiramidal dan *tardive dyskinesia*. Namun, antipsikotik atipikal, seperti klopazin, olanzapin, risperidon, dan kuetiapin berhubungan dengan efek samping metabolik, termasuk peningkatan berat badan, diabetes mellitus, dyslipidemia, dan kelainan kardiovaskuler yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien skizofrenia.

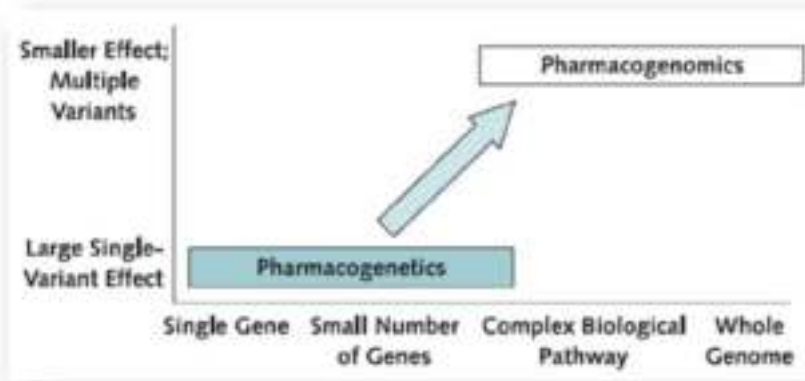
Terapi antipsikotik sangat penting, terutama dalam lima tahun setelah episode akut pertama karena terjadi perubahan terkait penyakit di otak. Ketika terjadi episode psikotik akut, terapi obat harus segera diberikan. Selama tujuh hari pertama dilakukan terapi yang bertujuan untuk me-

mengembalikan pasien ke fungsi normal (seperti tidur dan makan). Pada awal pengobatan, dosis yang tepat harus dititiasi berdasarkan respons pasien. Setelah perawatan fase akut dilakukan, kemudian dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan yang bertujuan untuk meningkatkan sosialisasi dan meningkatkan perawatan diri serta suasana hati. Terapi pemeliharaan diperlukan untuk mencegah kekambuhan. Terapi obat harus dilanjutkan setidaknya 12 bulan setelah adanya remisi dari episode psikotik pertama. Dalam pemilihan obat antipsikotik perlu mempertimbangkan respons pasien terhadap pengobatan masa lalu, profil efek samping obat (termasuk tanggapan subjektif seperti respons disforik terhadap obat), preferensi pasien untuk suatu hal tertentu mengenai obat berdasarkan pengalaman masa lalu, rute pemberian yang dituju, adanya kondisi komorbid medis, dan interaksi potensial antarobat yang diresepkan.

Penggunaan antipsikotik seringkali berdasarkan *trial and error* dengan beberapa hasil yang gagal hingga mencapai keseimbangan antara respons terapi dengan tolerabilitas efek samping. Hal tersebut akan meningkatkan risiko *adverse drug reaction* (ADR), lamanya pencapaian *outcome* terapi yang efektif, risiko ketidakpatuhan, dan kekambuhan pada pasien, sehingga dapat menurunkan kualitas hidupnya. Keragaman yang cukup besar telah dilaporkan dalam respons terapi dan insiden efek samping metabolik sindrom pada pasien yang memperoleh antipsikotik atipikal. Hal ini kemungkinan adanya pengaruh faktor klinis dan demografis, seperti usia, jenis kelamin, etnis, keparahan penyakit, diet, penggunaan tembakau/alkohol, dan penggunaan obat bersamaan. Selain itu, faktor genetik juga dapat memengaruhi variabilitas respons terapi dan efek samping, kemungkinan karena adanya perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamika obat-obatan yang dipengaruhi oleh faktor genetik.

Faktor genetik yang berpengaruh, yaitu adanya variasi gen atau polimorfisme gen, di mana polimorfisme gen dapat mengubah respons pasien terhadap obat karena gen-gen tersebut akan terekspresi sebagai enzim yang berperan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Penggantian obat atau penyesuaian dosis perlu dilakukan

untuk memperoleh efek terapi yang lebih optimal. Ilmu yang mempelajari bagaimana respons suatu individu terhadap pengobatan dipengaruhi oleh variasi gen individu tersebut dikenal dengan istilah Farmakogenomik atau *Pharmacogenomic*. Farmakogenetik/*Pharmacogenetic* dan Farmakogenomik merupakan dua istilah yang sama. Farmakogenomik adalah kata jamak dari Farmakogenetik (lihat Gambar 26).



Gambar 26.

Farmakogenomik merupakan bentuk jamak dari istilah Farmakogenetik (Diadopsi dari Altman et al. 2006. *The concept of pharmacogenetics*)

Istilah farmakogenetik digunakan ketika kita membahas tentang respons individu terhadap pengobatan dipengaruhi oleh satu variasi gen, sedangkan farmakogenomik ketika kita membahas tentang respons individu terhadap suatu pengobatan yang dipengaruhi oleh beberapa variasi gen. Intinya, farmakogenomik merupakan kombinasi dua keilmuan, yaitu farmakologi dan genomik (lihat Gambar 27).



Gambar 27.

Farmakogenomik merupakan kombinasi dua keilmuan, yaitu genomik dan farmakologi.

Berikut perbedaan profil antipsikotik generasi pertama dan kedua tersaji pada Tabel 6.

Tabel 6.

Perbedaan Profil Farmakologi dan Efek Samping Antipsikotik Generasi Pertama dan Kedua (Pouget dan Müller, 2014)

Profil	Antipsikotik generasi pertama	Antipsikotik generasi kedua
Metabolisme	<i>CYP2D6</i> ^a Klorpromazin ^a Flufenazin ^a Haloperidol ^a Perfenazin ^a Tioridazin ^a	<i>CYP2D6</i> Aripiprazol ^a Klozapin ^b Iloperidol ^a Olanzapin ^b Risperidon ^a
	<i>CYP3A4</i> Haloperidol ^a Loksapin ^a Pimozid ^a	<i>CYP3A4</i> Aripiprazol ^a Klozapin ^a Iloperidol ^a Lurasidon ^b Kuetiapin ^b Risperidon ^a Ziprasidon ^a
	<i>CYP1A2</i> Klorpromazin ^a Loksapin ^a Perfenazin ^a Tioridazin ^a	<i>CYP1A2</i> Klozapin ^a Olanzapin ^a

	Tiotiksen ^a Trifluoroperazin ^a	
Tempat Kerja Obat	DRD2: antagonis afinitas lebih tinggi	DRD2: antagonis afinitas lebih rendah
	Efek pada reseptor lain: serotogenik, adrenergik, histamine, muskarinik	HTR2: antagonis afinitas lebih tinggi
		Efek pada reseptor lain: adrenergik, histamine, muskarinik
ADR yang umum terjadi	Efek samping motorik akut	Peningkatan berat badan dan gangguan metabolisme
	<i>Tardive dyskinesia</i>	Sedasi
	Hiperprolaktinemia	<i>Agranulocytosis</i> ^c

ADR=*Adverse Drug Reaction*

^aMetabolisme primer, ^bMetabolisme sekunder, ^cADR ini terutama terkait dengan pengobatan klozapin dan terjadi pada sebagian kecil pasien.

Gen-Gen Prediktor terhadap Respons Obat dan Efek Samping Antipsikotik

Regulasi genetik mendasari respons terhadap pengobatan antipsikotik, farmakogenetik memegang potensi untuk dijadikan alasan kuat dilakukannya pengoptimalan pengobatan. Tujuan penerapan farmakogenetik pada pengobatan pasien psikiatri adalah untuk menggantikan paradigma saat ini dengan pengobatan *trial and error* menjadi pendekatan pengobatan individualisasi terapi. Pendekatan ini memungkinkan dokter untuk meresepkan dosis yang tepat dari obat yang tepat untuk episode pertama pasien skizofrenia berdasarkan profil genetik mereka.

Penelitian yang dilakukan beberapa waktu terakhir ini, sudah banyak kemajuan dengan mengidentifikasi varian genetik berhubungan dengan respons antipsikotik dan ADR. Pada mulanya, studi gen kandidat dilakukan untuk mengeksplorasi *single nucleotide polymorphism* (SNP) secara farmakokinetik yang memengaruhi ketersediaan hayati antipsikotik (me-

lalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi), dengan penekanan khusus pada enzim sitokrom P450. Kemudian penelitian mulai berkembang dengan mempelajari farmakodinamik gen yang memengaruhi mekanisme aksi obat antipsikotik (melalui transporter atau reseptor neurotransmitter). Beberapa temuan kandidat gen yang berhubungan dengan respons terapi antipsikotik secara farmakokinetik, yaitu *CYP2D6* (cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6), *CYP1A2* (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2), *CYP3A1* (cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 23-polypeptide 1), *ABCB1* (ATP binding cassette subfamily B member 1) dan secara farmakodinamik, yaitu *DRD2* (dopamine receptor D2), *DRD3* (dopamine receptor D3), *HTR1A* (5-hydroxytryptamine receptor 1A), *HTR2A* (5-hydroxytryptamine receptor 2A), *HTR2C* (5-hydroxytryptamine receptor 2C), *5 HTT/SLC6A4* (solute carrier family 6 member 4), *COMT* (catechol-O-methyltransferase), *GNB3* (G protein subunit beta 3), *BDNF* (brain derived neurotrophic factor), *ZNF804A* (a zinc-finger domain-containing protein). Sedangkan, temuan kandidat gen yang berhubungan dengan efek samping antipsikotik berupa peningkatan berat badan, yaitu *HTR2C*, *MC4R*, *LEP*, *BDNF*, untuk efek samping Tardive Dyskinesia, yaitu *CYP2D6*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *COMT*, *HSPG2*, *VMAT2*, serta efek samping Agranulocytosis, yaitu *HLA-DQB1*.

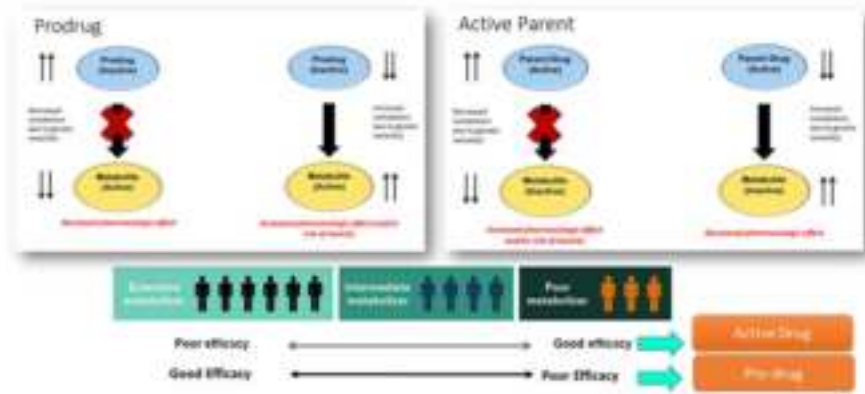
CYP2D6

Cytochrome P450 (CYP 450) berperan dalam metabolisme obat. Enzim-enzim *CYP450* bertanggung jawab dalam aktivasi prodrug suatu obat, seperti antipsikotik. Telah diketahui bahwa terdapat lebih dari 2.000 mutasi dan masing-masing *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) telah menunjukkan pengaruh besarnya terhadap aktivitas enzim ini. Oleh karena itu, *CYP450* berperan penting dalam respons obat antarindividu dan variabel genetik menjadi faktor dalam *personalized medicine*. Adanya mutasi pada gen *CYP450* akan mengakibatkan perubahan pada aktivitas enzim, yaitu dapat terjadi peningkatan atau pun penurunan aktivitas en-

zim. Adanya variasi genetik yang berpengaruh pada metabolisme akan mengakibatkan perubahan bioavailabilitas obat antipsikotik dan juga terkait toksisitas.

CYP2D6 berperan penting dalam proses metabolisme sekitar 25% dari semua obat, seperti antidepresan trisiklik, inhibitor reuptake serotonin selektif, agen neuroleptik (antipsikotik), beta-blocker, obat antiaritmia, tamoxifen, dan opioid, meskipun *CYP2D6* hanya melibatkan sekitar 1,5% dari total CYP450 di hati. *CYP2D6* merupakan enzim polimorfik yang paling penting secara klinis. Individualisasi dosis berdasarkan genotipe *CYP2D6* untuk meningkatkan efek dan keamanan pengobatan telah menjadi keinginan besar sejak lama. Fenotip metabolisme *CYP2D6* sangat tergantung pada genotipe *CYP2D6* yang baru-baru ini terbukti secara signifikan memprediksi kegagalan terapi substrat obat *CYP2D6* antipsikotik risperidone dalam kohort 1.288 pasien. Studi skala besar ini menunjukkan bahwa ada potensi dosis personal substrat obat *CYP2D6* berdasarkan genotip *CYP2D6*, dan karenanya meningkatkan hasil klinis dari banyak obat psikiatri.

Ada konsep yang berbeda ketika kita membicarakan terkait Farmakogenomik pada *Prodrug* dan *Active Parent*. *Prodrug* merupakan obat yang tidak aktif secara farmakologis sehingga harus dikonversi menjadi bentuk aktif melalui proses metabolisme. Pada proses metabolisme ini banyak dipengaruhi oleh variasi gen individu. Hal ini berbeda dengan obat biasa (*drug*), yang sudah aktif semenjak pertama kali masuk tubuh, sehingga pada obat-obatan yang *prodrug* cenderung memiliki efikasi bagus itu pada individu dengan memiliki metabolisme cepat (*extensive metabolizer*), sedangkan pada *parent drug* cenderung individu dengan *poor metabolizer* memiliki efikasi yang lebih baik (lihat Gambar 28).



Gambar 28.

Perbedaan konsep Farmakogenomik untuk *Prodrug* dan *Active Drug*.

Polimorfisme *CYP2D6* menghasilkan empat macam fenotipe meliputi (1) *Poor Metabolizer* (PM), (2) *Intermediate Metabolizer* (IM), (3) *Extensive Metabolizer* (EM), dan (4) *Ultrarapid Metabolizer* (UM). Pada mulanya skor aktivitas dari masing-masing fenotipe adalah individu dengan PM menunjukkan aktivitas enzim yang tidak ada (skor 0), IM menunjukkan aktivitas enzim *CYP2D6* berkurang, EM menunjukkan aktivitas enzim *CYP2D6* yang berfungsi penuh dan EM menunjukkan aktivitas enzim yang terduplikasi. Sistem skor aktivitas tidak distandar-disasi di seluruh laboratorium klinis atau *platform* genotipe *CYP2D6*. Oleh karena itu, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) *guideline* pada Oktober 2019 melakukan revisi terkait pedoman aktivitas fenotipe *CYP2D6* berdasarkan skor aktivitas alel agar tercapai harmonisasi. Jumlah skor aktivitas alel biasanya dalam kisaran 0–3,0. Skor aktivitas fenotipe *CYP2D6* antara lain:

- 1) *Ultrarapid Metabolizer* (UM) memiliki skor aktivitas lebih besar dari 2,25
- 2) *Normal Metabolizer* (NM) memiliki skor aktivitas 1,25 hingga 2,25

- 3) *Intermediate Metabolizer* (IM) memiliki skor aktivitas 0 hingga 1,25
- 4) *Poor Metabolizer* (PM) memiliki skor aktivitas 0

Gen *CYP2D6* sangat polimorfik, di mana lebih dari 100 alel telah dideskripsikan dan dikatalogkan di *Pharmacogene Variation Consortium* (PharmVar), dan setiap alel dikaitkan dengan fungsi enzim yang normal, menurun, atau tidak ada. Berikut status aktivitas beberapa alel *CYP2D6* disajikan dalam Tabel 7 berikut.

Tabel 7.
Status Aktifitas Alel *CYP2D6*

Tipe alel	Skor aktivitas	Alel
<i>Normal function</i>	1.0	*1, *2, *27, *33
<i>Decreased function</i>	0.25-0.5	*10, *17, *41, *49
<i>No function</i>	0	*3, *4, *5, *6, *36

Pada penelitian yang dilakukan pada pasien skizofrenia di Cina ditemukan bahwa polimorfisme *CYP2D6* (100C> T, rs1065852) kemungkinan berhubungan dengan kejadian *tardive dyskinesia* (TD) yang diinduksi oleh agen neuroleptic. Namun, faktor genetik ini memiliki pengaruh yang lebih lemah dibandingkan usia rata-rata dan durasi penyakit terhadap kerentanan TD. Frekuensi dari alel T *CYP2D6* ditemukan jauh lebih tinggi pada kelompok pasien dengan TD sebesar 64% dibandingkan pada pasien yang tidak mengalami TD sebesar 52%.

Penelitian *CYP2D6* yang lain ditemukan hubungan antara polimorfisme *CYP2D6* dan peningkatan berat badan pada 11 subjek yang menerima olanzapine. Pada penelitian Lane dkk. (2006), memberikan dukungan lebih lanjut bahwa varian pemetabolisme obat dapat berperan dalam perubahan berat badan yang disebabkan oleh antipsikotik, dikarenakan adanya peningkatan konsentrasi obat yang dapat menyebabkan peningkatan eksposur sehingga memicu penambahan berat badan. Hasil penelitiannya menunjukkan hasil bahwa pasien dengan

genotipe CC memiliki berat badan lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan genotip CT (sebesar 1.138 kg) atau TT (sebesar 0.799 kg) setelah penggunaan risperidon selama 42 hari dengan nilai $p=0.004$ dan $p=0.04$.

Pada sebuah studi terhadap 136 pasien yang diterapi dengan risperidon tunggal, polimorfisme *CYP2D6* dengan genotipe *1 dan *10 menunjukkan tidak ada hubungan dengan hasil perbaikan klinis yang dievaluasi menggunakan Skala Sindrom Positif dan Negatif. Hasil studi lain menemukan hubungan yang signifikan antara alel *CYP2D6* *10 dan penambahan berat badan pada pasien dengan pengobatan risperidon.

CYP1A2

CYP1A2 (family sitokrom P450 1 subfamili A anggota 2) adalah gen yang terletak di 15q24.1, yang dapat diinduksi oleh hidrokarbon aromatik polisiklik yang ditemukan dalam asap, (yaitu dari rokok, bahan bakar fosil, makanan yang diasap, dan lain-lain) dan kode *hemotiolate monooxygenase* terletak dalam retikulum endoplasma. Sampai saat ini, enzim ini tidak memiliki substrat endogen yang diketahui. Di antara substrat xenobiotik yang terkait dengan enzim ini adalah kafein, aflatoksin B1, asetaminofen, hidrokarbon polisiklik aromatik, dan lain-lain. Seperti kebanyakan anggota *CYP450* sistem, ekspresinya pada orang dewasa terjadi sebagian besar di hati. *CYP1A2* mempunyai peran utama pada metabolisme antipsikotik atipikal seperti olanzapine, klozapi, dan asenapin. Selain itu, *CYP1A2* juga berperan kecil dalam metabolisme levomepromazin. Haplotipe yang ditemukan pada daerah pengodean sitokrom ini sejumlah 41 sampai saat ini.

CYP3A4

CYP3A4 dianggap sebagai sitokrom yang paling banyak dalam metabolisme obat, di mana sekitar 23% antipsikotik merupakan substrat utama untuk enzim ini. Genotipe *CYP3A4* mempunyai peran kunci dalam proses farmakokinetik antipsikotik dan respons pengobatannya. Variasi

aktivitas *CYP3A4* menunjukkan setidaknya 20 kali lipat variasi dalam populasi, dan seperti *CYP1A2* sebagian besar variasi ini disebabkan oleh faktor genetik. Pada sebuah studi disebutkan bahwa polimorfisme *CYP3A4*1B* (rs2740574) meningkatkan ekspresi *CYP3A4* dan aktivitas katalitik *CYP3A4*. Polimorfisme *CYP3A4*1B* telah menunjukkan hubungan dengan respons pengobatan antipsikotik, dengan satu studi melaporkan bahwa pembawa *CYP3A4*1B* memiliki hasil pengobatan yang lebih baik dibandingkan dengan *CYP3A4*1A* homozigot. Aktivitas *CYP3A4* dapat diubah oleh obat-obatan, seperti karbamazepin yang menginduksi *CYP3A4*. *CYP3A4* ini juga diakui sebagai kontributor penting dalam interaksi obat dengan obat.

HTR2C

Reseptor serotonin 2C (*HTR2C*) terlibat dalam mekanisme efek antipsikotik pada gejala negatif dan fungsi kognitif [50]. Polimorfisme *HTR2C* yang paling banyak dipelajari adalah Cys23Ser (rs6318), yang telah menunjukkan hubungan dengan respons klopazepin, di mana individu dengan pembawa alel Cys menunjukkan respons pengobatan yang lebih buruk. Reseptor *HTR2C* berperan dalam memodulasi aktivitas norepinefrin di otak, dan ada beberapa bukti bahwa alel Cys dari Cys23Ser dikaitkan dengan tingkat norepinefrin yang lebih rendah di cairan serebrospinal.

Polimorfisme -759C/T (rs3813929) reseptor 5-HT_{2C} berpengaruh pada pengembangan penambahan berat badan yang diinduksi oleh antipsikotik pada pasien skizofrenia Korea setelah empat pekan perawatan dan alel -759T mungkin memiliki efek perlindungan terhadap penambahan berat badan fase awal penggunaan atipikal antipsikotik. Studi yang dilakukan pada pasien skizofrenia Cina Han menyatakan bahwa adanya hubungan antara polimorfisme gen *HTR2C* pada alel -759T dengan peningkatan berat badan setelah pengobatan awal selama 10 pekan dengan risperidone atau chlorpromazine dengan risiko relatif 3,45, di mana pasien-pasien yang membawa alel T minor (22% dari sampel) memiliki

keuntungan perlindungan (>7%) terhadap peningkatan berat badan. Studi lain menunjukkan bahwa polimorfisme *HTR2C* rs3813929 terkait dengan sindrom metabolik pada pasien dengan skizofrenia yang diobati dengan berbagai antipsikotik.

5-HTT

Serotonin Transporter (5-HTT) merupakan regulator di sistem neurotransmitter pada jalur serotonin, reseptor ini dikoding oleh gen *SLC6A4* atau *carrier family member 13*. Ekspresi gen *5-HTT* dipengaruhi oleh *Single-Nucleotide Polymorphism* (SNP) rs25531 A-G substitusi, di mana minor G alel yang mendominasi di fase L alel dapat mengurangi transkripsi *5-HTT* hingga ke tingkat S alel 14. 2 varian alel S dan L memengaruhi ekspresi *5-HT Transporter-Linked Polymorphic Region (5-HTTLPR)* berhubungan dengan perilaku agresif.

Serotonin (5-hydroxytryptamine (5-HT)) transporter (SLC6A4) diketahui memengaruhi suasana hati, emosi, kognitif, dan efektivitas antidepresan, terutama *selective serotonin reuptake inhibitor*. Antipsikotik atipikal bekerja sebagian melalui sistem serotonergik, sehingga variasi dalam penyerapan *5-HT* dapat memengaruhi aksi antipsikotik yang dimediasi melalui sistem serotonergik. Oleh karena itu, untuk mengetahui peran *5-HTTLPR* sebagai faktor risiko terhadap perkembangan skizofrenia dan respons terapi telah menjadi perhatian utama bagi banyak peneliti, tetapi dengan hasil yang bervariasi.

Penerapan Farmakogenetik pada Pengobatan Psikiatri

Risperidon dimetabolisme menjadi metabolit aktif 9-hidroksi risperidon oleh enzim *CYP2D6* dan pada tingkat lebih rendah oleh *CYP3A4*. Individu yang membawa dua salinan gen *CYP2D6* yang tidak aktif disebut sebagai *Poor Metabolizer* (PM) dan mungkin memiliki kapasitas yang menurun untuk memetabolisme risperidon. Individu dengan PM mungkin berada pada risiko efek samping yang lebih tinggi karena peningkatan paparan risperidone plasma, dibandingkan dengan metaboli-

zer normal, yang membawa dua salinan aktif *CYP2D6*. Individu yang merupakan *Ultrarapid Metabolizer* (UM) *CYP2D6* (yang membawa lebih dari dua salinan fungsional *CYP2D6*) mungkin memiliki respons yang menurun terhadap terapi, yang disebabkan oleh konsentrasi risperidon kondisi tunak yang lebih rendah.

Label obat yang disetujui FDA menyatakan bahwa analisis studi klinis yang melibatkan sejumlah kecil pemetabolisme yang buruk (n=70) tidak menunjukkan bahwa pemetabolisme yang buruk dan ekstensif (normal) memiliki tingkat efek samping yang berbeda (1). Selain itu, *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) baru-baru ini mengubah rekomendasi dosisnya menjadi “tidak diperlukan tindakan” untuk PM *CYP2D6* yang menggunakan risperidon.

Sampai saat ini, terdapat 10 antipsikotik yang memiliki label produk pada kemasan atau pun pedoman yang memberikan pilihan atau rekomendasi dosis berdasarkan status metabolisme *CYP2D6*. Obat-obat tersebut antara lain aripiprazol, breksipiprazol, klozapin, haloperidol, iloperidol, perfenazin, pimozid, risperidon, thioridazin, dan zuclopenthixol. Label produk pada kemasan antara lain dari *US Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, Japan (PMDA), *Health Canada Santé Canada* (HCSC). Sedangkan, pedoman berasal dari *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) dan *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG).

Pedoman atau label produk merekomendasikan untuk semua obat tersebut bahwa individu dengan *CYP2D6* PM menerima dosis awal yang lebih rendah atau obat alternatif yang tidak dimetabolisme oleh *CYP2D6*. Selain itu, pedoman DPWG merekomendasikan pengurangan dosis awal untuk pimozide dan zuclopenthixol pada individu dengan IM. Sedangkan, untuk UM direkomendasikan penggunaan obat alternatif atau titrasi dengan dosis maksimum untuk haloperidol, risperidone, dan zuclopenthixol. FDA menyarankan penggunaan klozapin pada individu dengan PM kemungkinan diperlukan pengurangan dosis, meskipun pe-

ran kecil *CYP2D6* (6%) dalam metabolisme klozapin. Pada penelitian terbaru yang menunjukkan prediksi genotipe *CYP2D6* aktivitas enzim menjelaskan jumlah varians yang minimal (3% - 7%) pada tingkat klozapin yang disesuaikan dengan dosis dan gejala keparahan psikotik. Selain itu, label produk FDA untuk pimozide menyatakan tes genetik *CYP2D6* harus dilakukan jika dosis di atas 0,05 mg/kg/hari pada anak-anak atau di atas 4 mg/hari pada orang dewasa akan digunakan. Namun, regulasi yang lain tampaknya tidak menyebutkan pengujian untuk *CYP2D6* pada label pimozide.

Pada sebuah studi lain ditemukan bahwa rekomendasi dosis risperidon pada individu dengan fenotipe *CYP2D6 Poor Metabolizer* dan *Ultra-rapid Metabolizer* untuk orang Asia berbeda dibandingkan dengan individu PM dan UM pada orang kulit putih. Penyesuaian dosis risperidon pada individu PM sekitar 45% untuk orang kulit putih, sedangkan untuk orang Asia dosis risperidon harus dikurangi sebesar 26%. Pada individu UM, dosis risperidone harus ditingkatkan sekitar 33% untuk orang kulit putih dan 30% untuk orang Asia.

Pada Tabel 8 dan 9 dapat dilihat rekomendasi penyesuaian dosis dari FDA dan DPWG terkait penggunaan aripiprazol.

Tabel 8.

Rekomendasi FDA untuk Penyesuaian Dosis Aripiprazole

Faktor	Penyesuaian Dosis Aripiprazol
<i>Poor Metabolizer</i> (PM) <i>CYP2D6</i>	Berikan setengah dari dosis biasa
Diketahui <i>CYP2D6 Poor Metabolizer</i> yang menggunakan inhibitor <i>CYP3A4</i> kuat secara bersamaan (misalnya, itrakonazol, klaritromisin)	Berikan seperempat dari dosis biasa
<i>Strong CYP2D6</i> (misalnya, quinidine, fluoxetine, paroxetine) atau inhibitor <i>CYP3A4</i> (misalnya, itrakonazol, klaritromisin)	Berikan setengah dari dosis biasa

<i>Strong CYP2D6</i> dan menggunakan obat- obat inhibitor <i>CYP3A4</i>	Berikan seperempat dari dosis biasa
Penginduksi <i>CYP3A4</i> yang kuat (misalnya, Karbamazepin, rifampisin)	Gandakan dosis biasa selama 1 hingga dua pekan

Tabel 9.

Rekomendasi DPWG untuk Penyesuaian Dosis Aripiprazole

Tipe CYP2D6 metabolizer	Tindakan yang diperlukan	Latar belakang
<i>Poor metabolizer (PM)</i>	Berikan tidak lebih dari 10 mg/hari atau 300 mg/bulan (67-75% dari dosis standar maksimum aripiprazole)	Risiko efek samping meningkat. Variasi genetik menyebabkan peningkatan jumlah konsentrasi plasma aripiprazole dan metabolit aktif.
<i>Intermediate metabolizer (IM)</i>	TIDAK diperlukan tindakan untuk interaksi gen-obat ini	Variasi genetik mengubah konsentrasi plasma dari jumlah aripiprazole dan metabolit aktif dehydro aripiprazole ke tingkat yang terbatas. Tidak ada bukti bahwa ini meningkatkan risiko penurunan efektivitas untuk UM atau risiko efek samping untuk IM.
<i>Ultrarapid metabolizer (UM)</i>		

Pada Tabel 10 dapat dilihat rekomendasi dari FDA terkait manajemen terapi pada beberapa obat yang sering digunakan dalam pengobatan psikiatri.

Tabel 10.

Asosiasi Farmakogenetik yang Datanya Mendukung Rekomendasi Manajemen Terapi pada Pengobatan Psikiatri (FDA, 2021)

Obat	Gen	Subgrup yang terkena dampak	Deskripsi Interaksi Gen-Obat
Aripiprazole	<i>CYP2D6</i>	<i>poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi sistemik yang lebih tinggi dan risiko reaksi merugikan yang lebih tinggi. Penyesuaian dosis dianjurkan. Lihat label FDA untuk rekomendasi dosis tertentu.
Aripiprazole Lauroxil	<i>CYP2D6</i>	<i>poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi sistemik yang lebih tinggi. Penyesuaian dosis dianjurkan. Lihat label FDA untuk rekomendasi dosis tertentu.
Iloperidone	<i>CYP2D6</i>	<i>poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi sistemik yang lebih tinggi dan risiko reaksi merugikan yang lebih tinggi (perpanjangan QT). Kurangi dosis hingga 50%.
Citalopram	<i>CYP2C19</i>	<i>poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi sistemik yang lebih tinggi dan risiko reaksi yang merugikan (perpanjangan QT). Dosis maksimum yang dianjurkan adalah 20 mg.

Clobazam	<i>CYP2C19</i>	<i>intermediate or poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi metabolit aktif sistemik yang lebih tinggi. Metabolisme yang buruk menghasilkan risiko reaksi merugikan yang lebih tinggi. Penyesuaian dosis dianjurkan. Lihat label FDA untuk rekomendasi dosis tertentu.
Clozapine	<i>CYP2D6</i>	<i>poor metabolizers</i>	Menghasilkan konsentrasi sistemik yang lebih tinggi. Pengurangan dosis mungkin diperlukan.

Penelitian Farmakogenetik pada Pasien Skizofrenia di Indonesia

Penelitian farmakogenetik di Indonesia secara bertahap sudah mulai dilakukan, tetapi dengan jumlah subjek yang masih sangat terbatas karena biaya analisis genetik yang cukup mahal dan juga beberapa kendala dalam pengumpulan sampel mulai dari proses pengambilan, penyimpanan, dan *transport* sampel.

Penulis pernah melakukan penelitian farmakogenetik pada pasien skizofrenia di Indonesia. Latar belakang pada penelitian tersebut adalah pengobatan skizofrenia dilakukan dalam jangka waktu yang panjang dan saat ini masih berdasarkan *trial* dan *error* dengan mempertimbangkan kondisi pasien hingga mencapai keseimbangan antara efek terapi dan efek samping. Selain itu, telah dilaporkan beberapa kejadian peningkatan berat badan, gangguan metabolik, seperti peningkatan tekanan darah, peningkatan glukosa, dan peningkatan lipid yang dihubungkan dengan penggunaan antipsikotik atipikal. Penggunaan antipsikotik atipikal ini menghasilkan variasi respons dan efek samping yang salah satunya dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, yaitu polimorfisme gen. Adanya polimorfisme *CYP2D6* akan berpengaruh pada perubahan aktivitas enzim

yang mengakibatkan perubahan bioavailabilitas dan toksisitas antipsikotik. *5-hydroxytryptamine 2c-receptor (HTR2C)* berperan memediasi efek antipsikotik pada gejala negatif dan fungsi kognitif. Agonis Reseptor *5HTR2C* menyebabkan penurunan asupan makanan melalui reduksi level *Neuropeptida Y (NPY)* pada *nukleus paraventricular* di hipotalamus di mana area ini kaya akan reseptor serotonin. Oleh karena itu, obat-obat yang bersifat antagonis *5HTR2C* dapat meningkatkan level NPY dan meningkatkan asupan makan. *Neuropeptida Y* merangsang pelepasan oreksin pada daerah hipotalamus lateral, di mana oreksin merupakan stimulator kuat asupan makanan.

Subjek yang direkrut dalam penelitian adalah pasien skizofrenia yang memperoleh pengobatan antipsikotik atipikal selama minimal dua pekan dalam perawatan di rumah sakit jiwa. Penelitian ini dilakukan dengan persetujuan keluarga atau wali dengan memberikan tanda tangan pada *informed consent* terlebih dahulu sebelum pasien direkrut menjadi subjek penelitian.

Penulis melakukan penelitian pada pasien skizofrenia dengan rentang usia 17-60 tahun yang berasal dari Yogyakarta dan Jawa Tengah, yang diambil sampel darah *whole blood* dan dilakukan analisis gen *CYP2D6* rs1065852 dan *HTR2C* rs3813929. Dua gen ini merupakan kandidat gen yang berhubungan dengan kerja antipsikotik pada pengobatan pasien skizofrenia.

Hasil penelitian pada karakteristik demografi ditemukan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, dengan kelompok usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun paling dominan. Tingkat pendidikan paling banyak sampai tingkat Sekolah Menengah Atas (SMA) dan pasien sebagian besar tidak bekerja.

Pada penelitian ditemukan bahwa antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi dari risperidon dan klozapin, di mana sebagian besar pasien mengalami skizofrenia lebih dari satu tahun. Selain itu, sebagian besar pasien yang menjalani rawat inap adalah pasien yang mengalami putus obat atau tidak patuh mengkonsumsi obat selama pe-

rawatan di rumah karena pasien merasa sudah sehat dan merasa bosan mengonsumsi obat dalam jangka waktu yang panjang. Hal-hal tersebut kemungkinan yang menjadi pertimbangan klinis untuk pemilihan antipsikotik untuk pasien skizofrenia.

Penelitian ini mengamati variabel *outcome* klinis, yaitu *Positive and Negative Symptom Scale – Excited Component* (PANSS-EC) dan juga variabel lain, yaitu berat badan, gula darah, tekanan darah, dan kolesterol. Namun, oleh karena keterbatasan data penelitian, jumlah subjek pada masing-masing variabel tidak sama, terutama untuk variabel gula darah dan kolesterol yang jumlah subjeknya sangat sedikit. Dari hasil penelitian diperoleh sebagian besar pemberian antipsikotik efektif dilihat dari penurunan skor PANSS-EC sebelum dan setelah terapi sebesar $\geq 20\%$. Sedangkan, untuk variabel lain yang mengalami perbedaan signifikan antara sebelum dengan setelah terapi hanyalah berat badan, di mana terjadi peningkatan berat badan $> 7\%$.

Analisis genotipe yang dilakukan dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction-Amplification Refractory Mutation System* (PCR-ARMS). Hasil visualisasi produk PCR-ARMS dengan elektroforesis pada gen *CYP2D6* semua sampel menunjukkan genotip CT dengan 3 pita (185 bp, 300 bp, dan 448 bp). *CYP2D6*10* (rs1065852) mempunyai 3 genotipe dengan masing-masing tingkat aktivitas metabolisme yang berbeda, yaitu CC mempunyai aktivitas metabolisme yang normal, TT yaitu homozigot *CYP2D6* yang mempunyai aktivitas metabolisme yang menurun atau tidak berfungsi, dan CT merupakan *carrier* dari *CYP2D6* yang mempunyai aktivitas metabolisme yang menurun atau tidak berfungsi. Pada penelitian ini, semua sampel menunjukkan genotipe CT yang berarti aktivitas metabolismenya menurun, sehingga perlu pertimbangan untuk penyesuaian dosis antipsikotik.

Hasil amplifikasi pada gen *HTR2C* rs3813929 pada sampel menunjukkan tiga variasi genotipe, yaitu pada pasien dengan genotip CC muncul 2 pita (196 bp, 304 bp), TT 2 pita (148 bp, 304 bp), dan CT 3 pita (148 bp, 196 bp, dan 304 bp). Pada studi farmakogenetik, polimorfisme

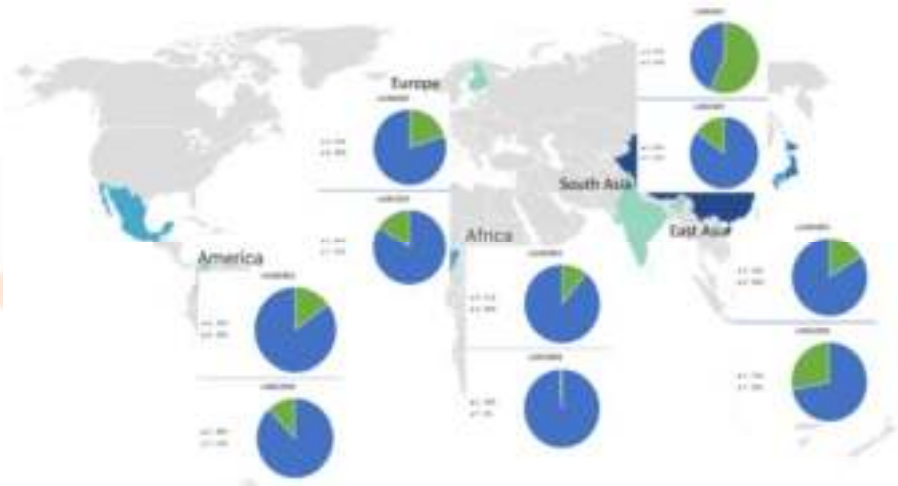
pada SNP ini banyak dihubungkan dengan ADR peningkatan berat badan. Pasien pembawa alel T mempunyai perlindungan terhadap peningkatan berat badan, sehingga risiko peningkatan berat badan pada pasien pembawa alel T lebih kecil dibandingkan dengan pasien tanpa alel T. Oleh karena itu, perlu dilakukan penyesuaian dosis atau pemilihan obat lain untuk memperoleh efek terapi yang maksimal dengan efek samping yang minimal.

Berikut adalah distribusi frekuensi alel gen *CYP2D6* rs1065852 dan gen *HTR2C* rs3813929 pada beberapa populasi yang diekstraksi dari ensemble.org, dapat dilihat pada Tabel 11 dan Gambar 29. Tabel dan gambar tersebut memberikan informasi frekuensi alel pada beberapa populasi yang sudah memiliki biobank yang diintegrasikan di berbagai macam *database* seperti *ensemble database*. Penulis memberikan contoh frekuensi alel untuk dua jenis variasi gen, seperti rs1065852 (*CYP2D6*) dan rs3813929 (*HTR2C*) pada populasi Afrika, Amerika, Asia selatan, Asia Timur, dan Europe. Hal ini menunjukkan bahwa dua jenis variasi gen tersebut memiliki frekuensi alel yang berbeda-beda antarpopulasi. Perbedaan tersebut dapat saja berpengaruh terhadap kerentanan suatu penyakit atau suatu respons obat pada populasi tersebut. Tentu petunjuk distribusi alel ini sangat penting untuk diketahui mengingat respons suatu individu atau kerentanan suatu penyakit pada populasi tertentu berbeda-beda. Jika pembaca tertarik mempelajari kerentanan suatu alel frekuensi terhadap suatu penyakit contohnya COVID-19, pembaca dapat membaca hasil penelitian penulis dan tim yang berjudul “*Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents*”.

Tabel 11.
Distribusi Frekuensi Alel Gen *CYP2D6* rs1065852 dan Gen *HTR2C* rs3813929 pada Beberapa Populasi

SNP	Position	Gene	Location	Allele		Allele Frequencies (N)				
				Ref	Eff	AFR	AMR	EAS	EUR	SAS
rs1065852	chr22:42138652	<i>CYP2D6</i>	missense	G	A	A: 0.11(149)	A: 0.14(103)	A: 0.57(576)	A: 0.20(203)	A: 0.16(161)
rs3813929	chrX:114584547	<i>HTR2C</i>	located 5' of a gene	C	T	T: 0.01(12)	T: 0.11(62)	T: 0.14(112)	T: 0.15(24)	T: 0.28(203)

AFR, *Africa*; AMR, *America*; EAS, *East Asian*; EUR, *Europe*; SAS, *South Asian*; N, jumlah total sampel; Ref, *Referensi*; Eff, *Effect allele* AFR, AMR, EAS, EUR, SAS diekstraksi dari Ensembl.org (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation). *Efek alel didefinisikan sebagai alel yang terkait dengan ekspresi yang lebih tinggi *CYP2D6* dan *HTR2C*.



Gambar 29.
Distribusi frekuensi alel gen *CYP2D6* rs1065852 dan gen *HTR2C* rs3813929 pada beberapa populasi.

Sekitar 50% alel *CYP2D6* yang berfungsi normal ditemukan pada orang asia dan keturunannya, dan frekuensi duplikasi *CYP2D6* setinggi 45%, meskipun ini mungkin telah ditaksir terlalu tinggi dengan tidak memperhitungkan alel hibrida tandem (misalnya, *36+*10). Hasil studi

lain melaporkan kurang dari 50% alel yang terdeteksi dalam individu keturunan Asia adalah alel yang berfungsi normal dalam satu salinan, dengan 30% alel muncul dari varian struktural (duplikasi atau penghapusan). Varian tanpa fungsi yang umum adalah *CYP2D6**36 dan *CYP2D6**4. Kedua alel ini mengandung varian “c.100C>T”. Alel *CYP2D6**36 adalah hasil dari peristiwa konversi gen dengan pseudogen *CYP2D7*. Alel tidak berfungsi ini paling sering ditemukan pada individu keturunan Asia.

Pada populasi Afrika dan Afrika Amerika, hanya sekitar 50% alel *CYP2D6* yang berfungsi. Pada orang Afrika Amerika ditemukan memiliki frekuensi yang lebih tinggi dari varian struktural tanpa fungsi atau alel varian salinan tunggal yang menurun dibandingkan dengan orang Amerika keturunan Kaukasia atau Hispanik. Keragaman besar dalam distribusi fenotipik dan alel untuk *CYP2D6* di negara-negara Timur Tengah telah ditemukan, meskipun rata-rata frekuensi individu dengan fenotipe *Poor Metabolizer* lebih rendah (0,91%) dibandingkan dengan fenotipe *Ultra Rapid Metabolizer* (11,2%) dibandingkan etnis lain (Oseania).

Pada Negara-negara Eropa juga terdapat keragaman distribusi alel *CYP2D6*. Duplikasi gen lebih umum di negara-negara tenggara (Yunani, Turki: 6%) dan jarang di negara-negara barat laut (Swedia dan Denmark, <1%). Sementara itu, alel *CYP2D6**4 dan *5 umumnya lebih umum di utara dan jarang di selatan.

Aplikasi *Pharmacogenomic Knowledge Based* (PharmGKB) dalam Interpretasi Data Farmakogenetik

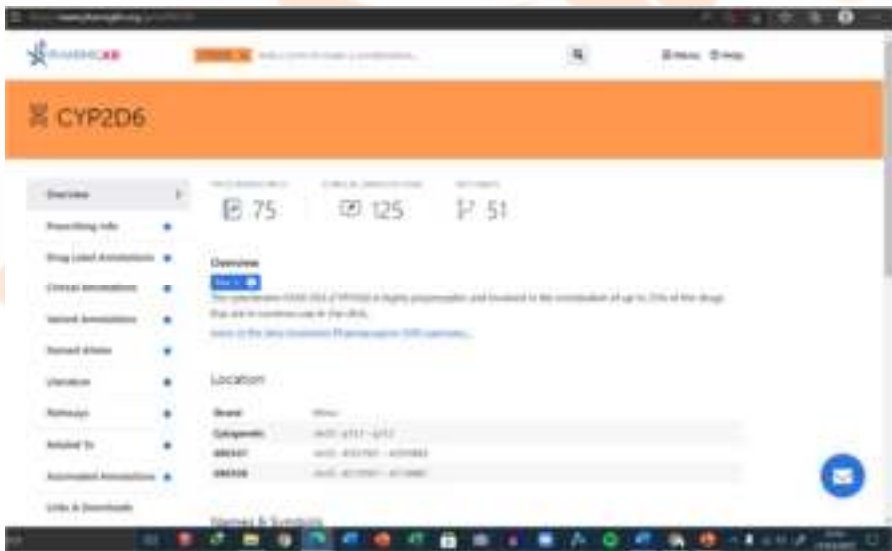
PharmGKB adalah satu *website* yang berisikan informasi mengenai farmakogenomik. Basis data ini didanai oleh NIH dalam mengoleksi, validasi, dan diseminasi informasi mengenai hubungan obat-gen dan genotipe-fenotipe yang dapat memunculkan pengaruh klinis. Informasi yang diberikan, antara lain terkait dengan:

1. Informasi persepsian berdasarkan panduan hasil penelitian farmakogenetik.

2. Anotasi pelabelan obat dari berbagai negara yang terkait dengan hasil penelitian farmakogenetik.

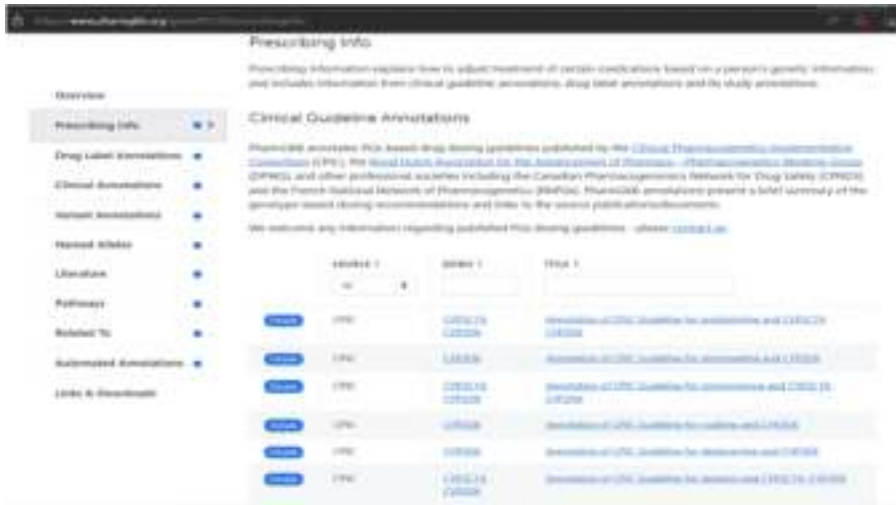
Dalam aplikasinya, kasus berikut ini dapat dijadikan dasar penggunaan PharmGKB: Seorang pasien laki-laki ras Kaukasia, berusia 32 tahun, memperoleh hasil tes farmakogenetik sebagai berikut: *CYP2C19* *1/*2, *CYP2D6* *1/*5, *SLCO1B1* *5/*15 dan *HLA-B**57:01 positif. Hasil tes tersebut diserahkan ke rumah sakit dan dokter menanyakan kepada apoteker, apakah efek tramadol akan terpengaruh oleh hasil tes farmakogenetik tersebut?

Apoteker akan menggunakan PharmGKB sebagai sumber informasi untuk menjawab pertanyaan dokter. Setelah apoteker membuka laman PharmGKB, maka diketikkan *CYP2D6* pada *search engine*, sehingga muncul tampilan seperti Gambar 30a:



Gambar 30a.
Tampilan hasil pencarian *CYP2D6*.

Selanjutnya, klik bagian prescribing info dan akan muncul tampilan seperti Gambar 30b.



Gambar 30b.
Tampilan prescribing info pada *CYP2D6*.

Apoteker mencari anotasi terkait dengan pemberian tramadol, setelah ditemukan, maka akan muncul tampilan seperti Gambar 30c.



Gambar 30c.
Anotasi CPIC guideline untuk tramadol dan *CYP2D6*.

Pada bagian *Pick alleles*, kita masukkan *1 dan *5, sehingga muncul tampilan seperti Gambar 30c. Penjelasan mengenai penggunaan tramadol pada pasien tersebut adalah sebagai berikut:

Skor aktivitas adalah $0 < x < 1.25$, dengan implikasi pengurangan formasi dari metabolit aktif. Status metabolizer dari pasien adalah intermediet dengan fenotipe: Individu yang membawa 1 alel yang fungsinya berkurang dan tidak berfungsi ATAU 2 alel yang fungsinya berkurang ATAU 1 alel yang tidak berfungsi dan 1 alel yang berfungsi normal. Dengan demikian, tramadol yang diberikan perlu disesuaikan dosisnya berdasarkan umur atau berat badan. Jika tidak ada respons dari pasien dan penggunaan opioid dilarang, maka disarankan penggunaan analgetik non opioid.

Demikian juga *SLCO1B1* *5/*15, jika pasien juga memperoleh obat atorvastatin, maka diperoleh rekomendasi peresepan sebagai berikut: Risiko miopati yang disebabkan oleh obat golongan statin akan meningkat pada pasien yang mempunyai risiko miopati, sehingga disarankan menggunakan obat selain golongan statin (lihat Gambar 30d). Untuk pasien yang tidak memiliki risiko miopati, disarankan untuk melaporkan ke dokter apabila mengalami gejala spesifik di otot.



Gambar 30d.
Anotasi *SLCO1B1* *5/*15 dan atorvastatin.

Pada pencarian alel untuk *SLCO1B1*, pilihannya bukan berupa *5/*15, tetapi berupa basa DNA yang berubah. Dalam hal ini, apoteker harus mencari literatur tambahan yang menyebutkan pergantian basa. Berdasarkan literatur yang diperoleh, ditentukan bahwa perubahan basa adalah dari T menjadi C (Tabel 11).

Tabel 11.
Distribusi Minor Allele Frequencies (MAF) dan Haplotype Frequencies dari *SLCO1B1* pada Berbagai Ras

<i>SLCO1B1</i>	Total	Northern	Central	Northeastern	Southern	Singkok	p-value
Minor allele frequencies							
N	1,200	278	318	278	188	70	
c.328A>G	0.792	0.996	0.789	0.792	0.792	0.787	0.020
c.321T>G	0.339	0.129	0.193	0.197	0.385	0.193	0.006
Haplotype frequencies (%)							
N	8,478	888	838	798	318	140	
1a	21.74	19.53	22.95	20.84	24.21	24.29	0.280
1a	65.30	65.49	62.74	65.44	67.20	60.77	0.787
2	0.00	0.00	0.18	0.00	0.00	0.00	0.450
1b	12.76	13.97	14.00	13.72	8.79	15.00	0.071

Demikian seterusnya, apoteker dapat melakukan penelusuran rekomendasi penggunaan obat berdasarkan informasi dalam PharmGKB.

Rangkuman

Penelitian farmakogenetik selalu dilakukan pada sejumlah besar sampel, sehingga diharapkan akan ditemukan beberapa sub kelompok, sebagai contoh *wild type*, *heterozygous*, *homozygous*, di mana masing-masing kelompok tersebut dapat menghasilkan fungsi yang berbeda. Pada penelitian farmakogenetik obat psikiatri, terdapat polimorfisme gen yang berpotensi memengaruhi peningkatan tekanan darah dan berat badan. Pada aplikasi uji farmakogenetik, dibutuhkan basis data informasi yang memuat anotasi fenotipe dari polimorfisme gen yang muncul dan keterkaitannya dengan obat tertentu.

Pertanyaan

1. Jelaskan hal-hal yang perlu dilakukan pada pasien yang mempunyai fenotipe *CYP2D6 Extensive metabolizers* dan *Poor metabolizers*!
2. Jelaskan hal yang perlu dilakukan oleh apoteker jika seseorang mempunyai fenotipe *CYP2D6* adalah $*4/*4$ dan seseorang yang lain mempunyai fenotipe *CYP2D6* $*1/*4$!
3. Lakukan penelusuran rekomendasi obat kasus dalam bab ini, pada gen *CYP2C19* dan *HLA-B*!
4. Seorang pasien perempuan berusia 36 tahun didiagnosa mengalami skizofrenia dan selama 8 bulan terakhir rutin mengonsumsi klozapin. Dalam 3 bulan terakhir berat badan pasien mengalami peningkatan yang cukup signifikan dari 52 kg dengan tinggi badan 158 cm menjadi 65 kg. Hasil pemeriksaan genetik *HTR2C* rs3813929 diketahui pasien mempunyai genotipe CC. Bagaimana rekomendasi apoteker terkait kondisi pasien?

Daftar Pustaka:

- Anonim, 2022. CYP2D6 rs1065852 drug metabolism. Diakses pada Maret 21 2022. <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1065852> (C; T)
- APA 2010. Treatment of Patients with Schizophrenia, United States of America, American Psychiatric Association.
- Argo, T., ML, C., AL, M., TA, M., SD, B. & B, S. 2008. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Texas, Department of State Health Services.
- Aripiprazole-aripiprazole tablet [package insert]. Princeton, NJ, USA: Dr.Reddy's Pharmaceutical Inc; 2022. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0aa7e178-456a-4942-93aa-9ec18a58939f>.
- Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., et al., 2021. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 54: 5–17.
- Bradford, L. D. (2002). CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 3, 229–243.
- Brennan MD. Pharmacogenetics of Second-Generation Antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(6): 869-884.
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., et al. (2020). Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and Dutch pharmacogenetics working group. *Clin. Transl Sci*. 13, 116–124.
- Correll, C. U. et al. (2014) 'Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study', *JAMA Psychiatry*, 71(12), pp. 1350–1363.
- Correll, C. U. et al. (2014) 'Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study', *JAMA Psychiatry*, 71(12), pp. 1350–

1363. Crawford, M.J, Jayakumar, S., Lemmey, S.J., Zalewska, K., Patel, M.X., Cooper, S.J., Shers, D., 2014. Assessment And Treatment Of Physical Health Problems Among People With Schizophrenia: National Cross-Sectional Study. *The British Journal of Psychiatry* 205, 473–477.
- Crismon, L., Argo, T. & Buckley, P. 2014. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, New York, McGraw-Hill.
- Cui Y, Yan H, Su Y, Wang L, Lu T, Zhang D, Yue W. CYP2D6 Genotype-Based Dose Recommendations for Risperidone in Asian People. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol 11.
- Dania, H., Barliana, M. I., Perwitasari, D. A., Abdulah, R. 2019. Effect of Atypical Antipsychotic on Blood Pressure in Inpatients with Schizophrenia of Prof. Dr. Soerojo Mental Health Hospital Magelang. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 11(Suppl 4): S580–S586.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein T, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology ology & Therapeutics*. 2012. 91(2); 321-326.
- Dean L, Kane M. Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype. Diakses pada Maret 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385288/#aripiprazole.REF.22>.
- Dean L. Risperidone Therapy and CYP2D6 Genotype. Diakese pada 22 Maret 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425795/#risperidone.REF.8>.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., N Yee, G.C., Maztke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., 2015, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Nine Edition, Mc. Graw-Hill Medical Publishing Division, New York, 1209-1210; 1213-1217; 1221.

- Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* 2002; 12(1):55–58.
- FDA. 2022. Table of Pharmacogenetic Associations. Diakses pada Maret 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#section1>.
- Fu, Y., Fan, C. H., Deng, H. H., Hu, S. H., Lv, D. P., Li, L. H., Wang, J. J., Lu, X. Q. 2006. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006 Mar; 27 (3): 328–33.
- Haddad P. Weight Change With Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2005; 19(6): 16-27. [Http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation). Diakses 19 Maret 2022.
- Ingelman-Sundberg, M., 2005. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The pharmacogenomics journal*, 5(1), pp.6-13.
- Irham, L. M., Chou, W.-H., Calkins, M. J., Adikusuma, W., Hsieh, S.-L., & Chang, W.-C. (2020). Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(2), 263-269.
- Jukić, M. M., Smith, R. L., Haslemo, T., Molden, E., Ingelman-Sundberg, M. 2019. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 418–26.
- Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005; 20(2): 71–78.

- Lally, J. & Maccabe, J. H. 2015. Antipsychotic Medication In Schizophrenia: A Review. *British Medical Bulletin*, 114, 169-179.
- Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(2):128–134.
- Molden, E. and Jukić, M. 2021. M.CYP2D6 Reduced Function Variants and Genotype/Phenotype Translations of CYP2D6 Intermediate Metabolizers: Implications for Personalized Drug Dosing in Psychiatry. *Frontiers in Pharmacology*. 12:650750.
- Nakorn CN, Waisayarat J, Dejthevaporn C, Srisawasdi P, Wongwaisawayan S, Sukasem C. Genetic Variations and Frequencies of the Two Functional Single Nucleotide Polymorphisms of SLCO1B1 in the Thai Population. *Front Pharmacol*. 2020, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00728>ophrenia, pp. 424–428.
- Nussbaum LA, Dumitrascu V, Tudor A, Gradinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55(3): 877–884.
- Perwitasari D.A. 2016. Farmakogenetik Asuhan Kefarmasian Menuju Individualisasi Terapi. UAD Press. Yogyakarta: (64-66).
- PharmGKB, diakses tanggal 21 Maret 2022.
- Pouget J.G and Müller D.J. 2014. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development, *Methods in Molecular Biology*. Second edition. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. vol. 1175. Humana Press. Springer New York Heidelberg Dordrecht London.
- Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiss A, et al. 2013 Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS ONE* 8(12): e82562.
- Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013; 149(1-3): 1-14.

- Reynolds G.P., Pharmacogenetic Aspects of Antipsychotic Drug-induced Weight Gain - A Critical Review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2012; 10(2): 71-77.
- Ryu, S. et al. (2007) ' - 759 C / T polymorphism of 5-HT_{2C} receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment', 31, pp. 673–677.
- Terzic T., Kastelic M., Dolzan V., Plesnicar B., 2015. Influence of 5-HT_{1A} and 5-HTTLPR Genetic Variants on the Schizophrenia Symptoms and Occurrence of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015(11): 453 – 459.
- Vijayan, N.N., Iwayana, Y., Koshy, L, V., Natarajan, C, Nair, C., Allenchery, P, M., Yoshikawa, T., Benerjee, M., Evidence Of Association Of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms With Schizophrenia In A South Indian Population. *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 538–542.
- Wendland JR., Martin BJ, Kruse MR., Lesch KP., Murphy DL., 2006. Simultaneous Genotyping of Four Functional Loci of Human SLC6A4, with a Reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Molecular Psychiatry*. 2006(11): 224-226.
- [Www.pharmvar.org/gene/CYP2D6](http://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6). Diakses 21 Maret 2022.
- Yevtushenko, O. O. et al. (2008). Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schiz Van der Zee AHM and Daly AK, *Pharmacogenetik and Individualized Therapy*, 2012, John Wiley and Sons, New Jersey.

BAB VI

INDIVIDUALISASI, PERSONALISASI, DAN PENGOBATAN YANG TEPAT (*INDIVIDUALIZED MEDICINE, PERSONALIZED MEDICINE, AND PRECISION MEDICINE*)

Tujuan Belajar:

1. Mahasiswa mampu membedakan definisi pengobatan yang tepat, individualisasi, dan personalisasi.
2. Mahasiswa mampu memberikan contoh penggunaan ketiga istilah tersebut.

Tiga istilah yang sering digunakan untuk mengungkapkan pengobatan yang tepat masa kini, yaitu individualisasi terapi, personalisasi terapi, dan precision medicine (pengobatan yang tepat). Kalau kita telusuri, tiga istilah tersebut digunakan sesuai dengan keadaan dan perkembangan di bidang genomik. Seiring dengan perkembangan dan pencapaian sejumlah penemuan di bidang genetik, istilah tersebut kemudian menjadi populer penggunaannya sesuai dengan zamannya.



Gambar 31.

Tiga istilah yang umum digunakan untuk pengobatan yang tepat.

Misalnya, jika kita mengingat, sejak *Human Genome Project* (HGP) yang dimulai tahun 1990-2003, pencapaian bidang genomik mungkin lebih banyak ke arah identifikasi kode DNA manusia. Farmakogenomik merupakan bagian dari *precision medicine*. Farmakogenomik ini merupakan studi yang mempelajari tentang respons obat pada individu tertentu dipengaruhi oleh variasi gen individu tersebut. Pada dasarnya,

ilmu farmakogenomik ini merupakan kombinasi dari ilmu farmakologi (*the science of drug*) dan genomik (ilmu tentang gen dan fungsinya/*the study of genes and their functions*) dengan tujuan untuk menuju pengobatan yang tepat, baik itu tepat pasien tepat dosis pada waktu yang tepat (*the right treatment for the right patient given at the right dose and the right time*).



Gambar 32.

Perkembangan penggunaan istilah pengobatan yang tepat dari tahun ke tahun berdasarkan pencapaian dibidang genomik.

Individualisasi Terapi

Dalam konteks farmakogenetik, individualisasi terapi lebih dikaitkan dengan penggunaan obat. Lebih tepatnya lagi didefinisikan sebagai penggunaan obat yang berdasarkan pada pertimbangan genetik. Konsep individualisasi sendiri terkesan dapat menurunkan peran biokimia atau faktor fisiologi secara umum yang terlibat dalam proses timbulnya penyakit. Dalam konsep individualisasi terapi, aspek psikologi dan sosial tidak berperan, sehingga konsep pengobatan hanya tergantung pada efek obat saja. Akan tetapi, keberhasilan pengobatan, tentu saja tidak tergantung dari mekanisme biokimia dan faktor fisiologi, tetapi juga tergantung dari efek biopsikososial.

Dalam konteks pelayanan kesehatan, pasien seharusnya mempunyai tanggung jawab sendiri untuk mencari pengobatan dan dukungan terhadap pengobatan. Hubungan antara dokter-pasien pun sebaiknya mengikuti karakter pasien dan penyakitnya, sehingga dalam perspektif biopsikososial diperlukan integrasi antara psikologi, fisiologi, sosial, dan budaya/kebiasaan pasien. Dalam paradigma biopsikososial, proses untuk mencapai penyembuhan dan kesehatan lebih diutamakan daripada proses patologi penyakit. Tujuan dari biopsikososial ini adalah memahami gejala penyakit dan memberikan peluang penyembuhan yang sebanyak banyaknya, di mana disesuaikan dengan kondisi individu pasien. Komunikasi antara dokter-pasien, yang merupakan unsur utama dari biopsikososial adalah pelayanan berbasis pasien dan individualisasi terapi dengan konsep psikososial yang lebih luas. Farmakogenetik tetap berperan dalam individualisasi terapi, terutama dalam mengarahkan dokter untuk menjadikan faktor genetik sebagai salah satu faktor prognosis dari penyakit. Adanya basis data yang terintegrasi, diharapkan mampu membantu dokter untuk mempertimbangkan terapi yang tepat sesuai dengan kondisi pasien.

Dalam perkembangan keilmuan, farmakogenetik kurang dapat mencakup aspek sosiologi dari terminologi individualisasi. Hasil penelitian farmakogenetik, lebih menampilkan data per kelompok daripada data individu. Sebagai contoh penelitian terkait polimorfisme *CYP2D6*, maka hasil penelitian akan memunculkan beberapa kelompok, seperti *wild type*, *homozygous*, dan *heterozygous*. Kelompok-kelompok tersebut akan dikategorikan dalam pemetabolisme lambat dan pemetabolisme cepat sesuai dengan hasil-hasil penelitian. Pada akhirnya, dosis yang akan diberikan pada kelompok populasi tersebut berbeda, sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian farmakogenetik lebih berimplikasi pada kelompok populasi/pasien daripada individu. Untuk mengarah kepada individualisasi terapi, diperlukan adanya faktor yang dapat memodifikasi gen, antara lain ras, usia, jenis kelamin, dan riwayat merokok.

Personalized medicine

Personalized medicine lebih menjelaskan bahwa efektivitas terapi pada satu individu sangatlah unik, dan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor molekuler, fisiologi, lingkungan, dan perilaku. Berdasarkan definisi ini, terapi yang diberikan kepada satu individu sebaiknya disesuaikan dengan faktor yang muncul sebagai pengaruh prognosis pada individu tersebut. Akses terhadap pelayanan kesehatan merupakan bagian dari *personalized medicine* yang menentukan kemampuan individu dalam mengakses teknologi untuk menentukan diagnosa penyakit. Teknologi modern dibutuhkan untuk menentukan ekspresi gen dan faktor imunologi yang mungkin akan memengaruhi ketepatan terapi. Contoh aplikasi *personalized medicine*, dalam hal ini adalah penggunaan imatinib pada pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML). Imatinib akan menghambat enzim tirosin kinase, di mana enzim tersebut meningkat akibat adanya penggabungan dari dua daerah gen, yaitu *bcr* dan *abl*. Akan tetapi, tidak semua pasien CML mengalami penggabungan dua daerah gen tersebut, sehingga tidak dapat diterapi dengan menggunakan imatinib.

Sampai saat ini, *personalized medicine* telah banyak digunakan dalam penentuan strategi deteksi dini, pencegahan penyakit tertentu dan monitoring kesehatan individu secara intensif. *Pharmacogenomic Knowledge* (PharmGKB) merupakan sumber informasi untuk diseminasi informasi mengenai pengaruh variasi gen terhadap respons obat. PharmGKB merupakan sumber informasi yang berkualitas tinggi untuk mendukung implementasi dari *personalized medicine*. Dasar dari pengetahuan yang digunakan dalam PharmGKB adalah farmakogenetik dan farmakogenomik yang teranotasi, teragregasi, dan terintegrasi dalam bentuk seperti anotasi variasi gen, jalur metabolisme obat, dan ringkasan *very important pharmacogene* (VIP). Hubungan antara gen-obat-penyakit diambil dari literatur yang dikoleksi secara manual dan melalui proses *natural-language processing* (NLP). Anotasi varian merupakan komponen utama dari pengetahuan dalam PharmGKB. Setiap anotasi varian berdasar dari artikel

publikasi hasil penelitian dan hasil analisis ditampilkan berupa varian tunggal (SNP atau haplotip) dan fenotipe obat. Anotasi multivarian dapat berasal dari publikasi yang menghasilkan hubungan antara berbagai variasi gen dengan respons obat. Dalam pelaksanaan penelitian tersebut, hal yang perlu diperhatikan adalah jumlah sampel, etnisiti, dan analisis statistik.

Personalized medicine juga berperan dalam menghindari kejadian ADR. Kejadian ADR dapat muncul dengan penyebab mutasi gen. Semua informasi genetik akan membentuk protein yang dibutuhkan dalam keberlangsungan hidup sel. Protein dapat juga berinteraksi dengan lingkungan, sehingga kejadian ADR adalah kejadian kompleks yang menunjukkan interaksi antara gen dan perubahan lingkungan. Mutasi genetik dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat, sehingga memungkinkan untuk timbul ADR. ADR dapat muncul, terutama jika terkait dengan fungsi hati, fungsi ginjal, dan reaksi imunologi dalam tubuh. Identifikasi mutasi gen akan menghindarkan pasien dari ADR, sehingga pasien akan memperoleh obat yang lebih tepat atau penyesuaian dosis yang tepat.

Terkait dengan jalur metabolisme obat, gen dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik dari suatu obat, yang tentu saja berdasarkan hasil publikasi terkini. VIP memberikan gambaran tentang keterlibatan gen dalam respons obat, di mana PharmGKB akan menghubungkan literatur, penjelasan mengenai varian, haplotipe, dan obat yang terlibat. Dari penjelasan di atas, jelas bahwa *precision medicine*, individualisasi terapi, dan *personalized medicine* mempunyai definisi yang berbeda. Akan tetapi, dasar pengembangan keilmuan dari tiga cabang ilmu tersebut adalah sama, yaitu farmakogenetik dan farmakogenomik. Aplikasi *precision medicine* membutuhkan teknologi dari *personalized medicine*. Sedangkan, individualisasi terapi akan melibatkan faktor biopsikososial dalam menentukan terapi yang tepat untuk pasien.

Precision Medicine

Dalam beberapa literatur banyak yang menyebutkan kata *precision medicine* dengan sinonim *Personalized* atau *Individualized medicine*. Dua kata ini sangat populer sebelum tahun 2011. Meskipun tiga kata tersebut mirip, tetapi makna yang tersirat di dalamnya sangat berbeda. Namun, setelah tahun 2011, kata *precision medicine* lebih banyak digunakan dan lebih akurat untuk ditempatkan pada penggunaan kata “ketepatan terapi” berdasarkan pertimbangan genetik pasien. Para saintis bidang genetik menyebutkan bahwa kata *precision medicine* lebih menekankan pada sinkronisasi konsep baru antara diagnosis dan terapi berdasarkan variasi gen pasien, lingkungan, dan pola hidup (lihat Gambar 33). *Precision Medicine* adalah pendekatan pengobatan dan pencegahan penyakit yang dimaksudkan untuk memaksimalkan efektivitas dengan mempertimbangkan variabilitas individu dalam gen, lingkungan, dan gaya hidup. Pengalaman penulis pun, baik dalam jurnal artikel terbaru dan di beberapa *conference* yang pernah diikuti para ilmuwan, lebih menyukai kata *precision* dibandingkan *Personalized* dan *Individualized medicine*. Inti dari *precision medicine* ini menekankan pada tiga komponen, yaitu variasi gen, lingkungan, dan pola hidup. Variasi gen merupakan salah satu hal yang sangat relevan untuk dipertimbangkan saat ini untuk menentukan sebuah konsep pengobatan. Kita mungkin masih ingat kata bijak dari Sir William Osler yang mengatakan “*Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike, and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease*”.



Gambar 33.

Konsep *Precision Medicine* menawarkan sebuah konsep pengobatan yang tepat dengan mempertimbangkan variasi gen seseorang, lingkungan, dan *lifestyle*.



Gambar 34.

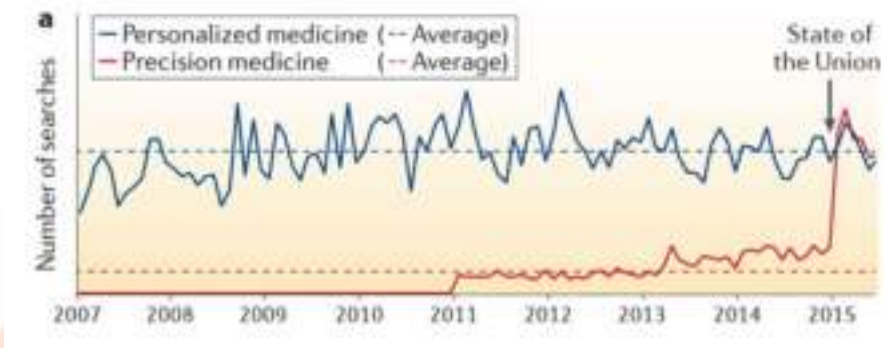
Momen Presiden Barack Obama menyampaikan konsep *precision medicine* yang dikenal dengan istilah *the precision medicine initiative*. Gambar ini bersumber dari <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>.

Dalam *Press conference*, Obama menyampaikan “*Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type-that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? what if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?*”-President Obama, January 30, 2015.

Kepopuleran kata *precision medicine* ini tidak terlepas dari peran empat lembaga besar dari Amerika Serikat, antara lain *American Academy of Science*, *National Academy of Engineering*, *National Institute of Health* (NIH), dan *National Science Foundation*. Sejak tahun 2011, empat institusi tersebut berkolaborasi fokus membahas penerapan *Precision Medicine*. Hal ini terlebih sejak tahun 2003 *Human Genome project* sudah selesai dilakukan *sequence*. Jika ingin membaca hasil kolaborasi empat Institusi tersebut dapat dibaca dalam artikel berjudul “*Toward Precision Medicine*”. Pada Januari 2015, Presiden Barack Obama mengumumkan tentang proyek penelitian berdasarkan konsep *precision medicine* di Amerika. Tujuan jangka pendek proyek ini adalah mengatasi dan mengobati *Mendelian disorder* (Penyakit yang jarang terjadi) seperti *Sickle cell disease*, sistik fibrosis, dan *Complex disorder* (Penyakit yang umum terjadi), seperti penyakit kardiovaskuler dan diabetes. Para *geneticist* (orang yang ahli di bidang genetik) mengklasifikasi penyakit genetik menjadi dua kategori, yaitu *Mendelian* dan *Complex disorder*. Ciri lain dari *Mendelian disorder*, yaitu dengan variasi gen atau *single variation* saja dapat menyebabkan penyakit tersebut dan juga pasien dengan mutasi saja yang biasanya menyebabkan penyakit tersebut. Sedangkan, *complex disorder* seperti penyakit kardiovaskuler, diabetes, dan psikiatri umum, terjadi di semua populasi. Biasanya penyakit ini timbul dikarenakan kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan. Dalam pernyataannya menyampaikan (Gambar 34): “*Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.*” — Presiden Barack Obama, *State of the Union Address*, January 20, 2015.

Akhirnya, janji Presiden Barack Obama di tahun 2015 tersebut terwujud. Pada 25 Februari 2016, *White House* mendeklarasikan Aplikasi dari *Precision Medicine* dengan memulai proyek ini dengan merekrut satu juta partisipan dan relawan dengan harapan tahun 2019 tercapai dan pada tahun 2016 berhasil merekrut kurang lebih 79.000 relawan untuk

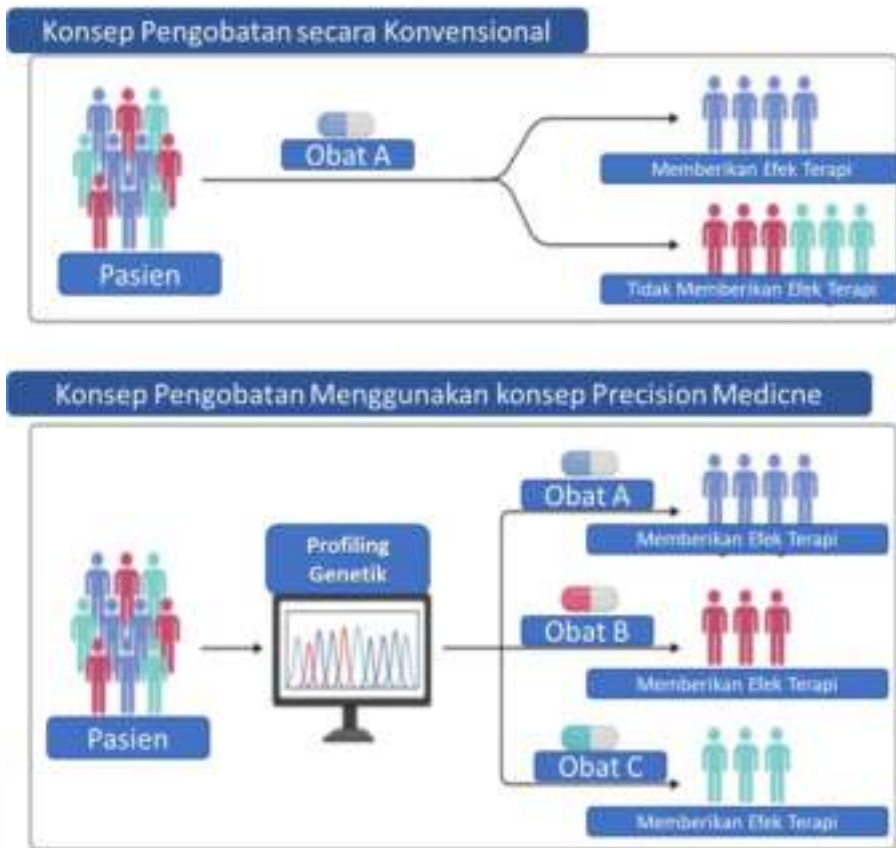
dites gen-nya. Definisi *precision medicine* berdasarkan NIH, yaitu pengobatan dan pencegahan penyakit berdasarkan pertimbangan gen individu, lingkungan, dan *life style*/gaya hidup. Pengaplikasian *Precision medicine* dengan memanfaatkan Genomik/genetik pasien, proteomik, metabolomik, dan teknologi yang terkait untuk menganalisis dan identifikasi biomarker dari sebuah penyakit dengan pertimbangan faktor *humanity, ethic*, ekonomi, sosiologi, dan elemen-elemen yang lain. Tujuan *precision medicine* ini untuk mengatasi *iatrogenic damage* (faktor kesalahan dari tenaga kesehatan) dan mengurangi biaya pengeluaran medis serta mengoptimalkan efek terapi dari sebuah pengobatan (Gambar 35).



Gambar 35.

Penggunaan istilah *Precision Medicine* mulai sering digunakan oleh para ilmuwan sejak tahun 2015 setelah Obama menyampaikan pidatonya tentang penggunaan konsep *Precision Medicine*.

Sumber: Towards precision medicine. *Nat Rev Genet.* 2016.



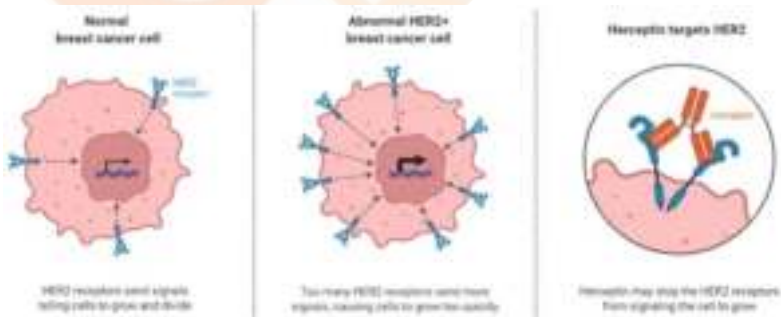
Gambar 36.

Perbedaan konsep pengobatan konvensional dan konsep pengobatan dengan menggunakan pendekatan *Precision Medicine*.

Pengaplikasian *Precision Medicine* ini dengan mempertimbangkan informasi genetik dan genomik pasien, sehingga dapat tercapai prediksi dan keefektifan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan. Dengan demikian, juga akan lebih mudah bagi seorang dokter untuk memilih obat yang lebih sensitif, dosis lebih optimal, dan waktu penggunaan obat yang lebih akurat, serta yang lebih penting adalah lebih sedikit efek sampingnya. Khususnya dalam penggunaan obat-obat kemoterapi atau onkologi yang sifatnya agen sitotoksik. Kedepan, pengobatan di bidang kanker tidak lagi dikategorisasikan berdasarkan tipe atau jenis kanker, seperti *lung*

cancer, esophagus cancer, dan lain-lain, tetapi lebih kepada jenis gen-gen yang terlibat atau dengan kata lain mempertimbangkan biomarker-biomarker pada kanker tersebut, seperti *Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR)*, misalnya pada kanker payudara atau gen *KRAS* pada kanker kolorektal (lihat Gambar 37).

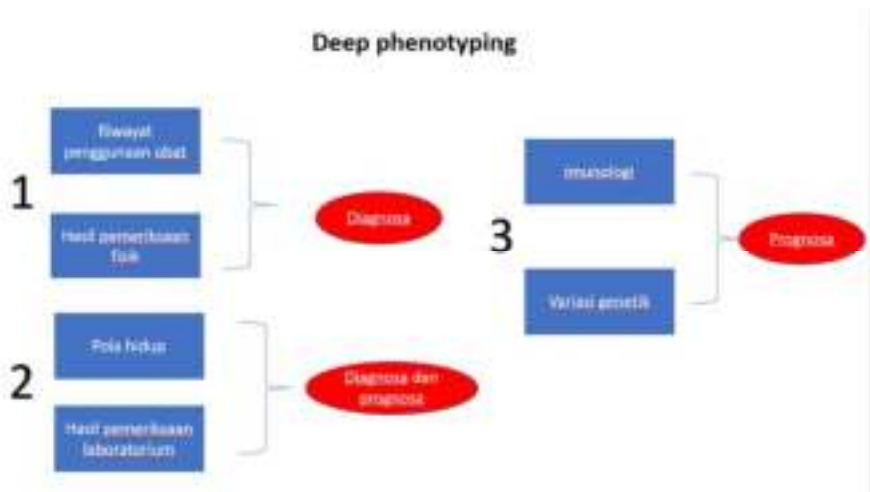
Onkologi merupakan pilihan yang paling memungkinkan untuk mengaplikasikan *precision medicine*. Selain karena penyakit yang umum terjadi pada semua populasi juga penyebab kematian paling tinggi hampir di seluruh dunia, begitu juga dengan angka insidensinya yang terus meningkat di semua penjuru dunia. Identifikasi *human epidermal growth factor receptor (HER)-2* pada pasien kanker payudara, merupakan salah satu contoh aplikasi *precision medicine* di bidang onkologi. *HER-2* merupakan salah satu prognosis dari kanker payudara yang keberadaannya dikaitkan dengan probabilitas tinggi dari munculnya kanker payudara. Dengan demikian, efikasi antibodi monoklonal, seperti trastuzumab, perlu dibuktikan karena dapat berikatan dengan epitop dari protein *HER-2*. Saat ini, trastuzumab telah banyak diberikan pada pasien kanker payudara perempuan dengan *HER-2* positif, sehingga sebelum dilakukan pemberian trastuzumab, perlu dilakukan analisis ekspresi gen (Gambar 37). Mekanisme kerja trastuzumab, sebagai antibodi monoklonal dalam kanker payudara dapat dilihat pada gambar sebagai berikut:



Gambar 37.

Mekanisme trastuzumab dalam menghambat pertumbuhan sel kanker dengan berikatan pada epito HER-2.

Contoh lain dari aplikasi *precision medicine* adalah pengobatan asma yang menggunakan algoritma yang mengarah kepada fenotipe individu. Pasien dengan penyakit asma akan ditentukan diagnosa dan model prognosanya dengan meninjau riwayat penggunaan obat dan juga hasil pemeriksaan fisik. Sebagai contoh, dalam model prognosis ini adalah penggunaan montelukast yang lebih efektif daripada flutikason pada pasien anak-anak yang berusia lebih muda dan mengalami serangan asma yang lebih pendek. Selanjutnya, pertimbangan pola hidup seperti adanya alergen yang dapat menimbulkan asma (bulu kucing, debu, dingin, dan lain-lain) juga perlu dipertimbangkan dalam model prognosa. Adanya riwayat genetik, di mana hilangnya fungsi filaggrin karena mutasi dapat menjadi variabel prognosa dari atopik eczema. Adanya data laboratorium, seperti eosinofil, dapat menjadi indikator keberhasilan terapi anti-IL 5. Fungsi paru-paru dan kadar NO dalam paru-paru yang merupakan diagnosa fungsional asma merupakan penanda efektivitas dari pemberian kortikosteroid inhaler. Peran imunologi dalam pembuatan model prognosa ini adalah dengan memperoleh kadar sitokin (Th-2) sebagai penanda efektivitas dari penggunaan antibodi monoklonal (anti IL-13). Tahap terakhir adalah pertimbangan genomik dalam menentukan prognosis pasien asma, yaitu dengan meninjau mutasi gen *ADRB2*, di mana adanya substitusi posisi 16 (rs1042713) akan meningkatkan kemampuan regulasi dan kopling dari reseptor B2. Dalam hal ini, penggunaan *Long-acting Beta Agonist* (LABA) akan meningkatkan kekambuhan asma pada anak-anak yang membawa dua alel pada rs1042713.



Gambar 38.
Proses *deep phenotyping*.

Prosedur diagnosa dan modeling prognosis pada kasus asma tersebut merupakan contoh dari *deep phenotyping* (Gambar 38), di mana keberadaan mahadata akan sangat membantu proses *deep phenotyping* tersebut. Tahap pertama dari *deep phenotyping* diawali dengan proses pengumpulan data riwayat pengobatan, pola hidup, serta hasil pemeriksaan fisik. Penentuan diagnosa dan model prognosis dapat dilakukan setelah pengumpulan data dengan menambahkan data hasil pemeriksaan laboratorium dan hasil foto rontgen. Tahap terakhir adalah memprediksi respons obat dengan menggunakan data imunologi dan data genomik. Dengan adanya konsep *deep phenotyping* ini, diharapkan proses *precision medicine* akan dapat dilaksanakan secara utuh.

Rangkuman

Istilah *individualized*, *personalized medicine* dan *precision medicine* saat ini mempunyai arti yang sama. Akan tetapi, istilah-istilah tersebut muncul pada tahun yang berbeda. Individualisasi terapi menggunakan konsep farmakogenetik, tetapi juga mengakomodasi konsep biopsiko-sosial dalam mencapai efektivitas terapi. *Personalized medicine* merupakan peningkatan keilmuan dari individualisasi terapi, karena menggunakan teknologi tingkat tinggi untuk dapat diaplikasikan dalam praktik klinis. Sedangkan, *precision medicine* melibatkan konsep *deep phenotyping* dalam mencapai efektivitas terapi.

Latihan

1. Jelaskan perbedaan definisi dari *precision medicine*, individualisasi terapi, dan *personalized medicine*!
2. Jelaskan yang dimaksud dengan proses *deep phenotyping*!
3. Berikan contoh aplikasi individualisasi terapi dalam melaksanakan asuhan kefarmasian!

Daftar Pustaka:

- Akhoon N. Precision Medicine: A New Paradigm in Therapeutics. *Int J Prev Med.* 2021 Feb 24; 12:12. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_375_19. PMID: 34084309; PMCID: PMC8106271
- Dong JH. Modern concept and clinical practice of precision hepatic surgery. *Chin J Dig Surg.* 2012; 11: 8e10.
- Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg Top Life Sci.* 2020; 4(2): 175-177. doi: 10.1042/ETLS20190197.
- Goetz LH, Scgork NJ. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil Steril.* 2018 Jun; 109(6): 952–963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine d personalized, problematic, and promising. *New Engl J Med.* 2015; 372: 2229e2234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs1503104>.
- Konig IR, Fuchs O, hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine?. *European Respiratory Journal* 2017 50: 170 0391; DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
- Schmedders M, van Aken J, Feuerstein G, Kollek R. Individualized Pharmacogenetic Therapy: A Critical Analysis. *Community Genet* 2003; 6: 114–119 DOI: 10.1159/000073007.
- Tian G. Precision medicine: how the genomics can change medical mode. *Life World.* 2015; 41: 42e45.
- Whirl-Carillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong I, Sangkuhl K, THorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4): 414–417.



BAB VII

APLIKASI FARMAKOGENETIK DALAM ASUHAN KEFARMASIAN

Tujuan Belajar:

1. Mahasiswa mampu menjelaskan aplikasi farmakogenetik dalam asuhan kefarmasian.
2. Mahasiswa mampu memahami rancangan penelitian farmakogenetik dalam asuhan kefarmasian.

Penelitian di bidang farmakogenetik telah diawali di Indonesia, tetapi keterbatasan jumlah sampel dan juga biaya analisis yang cukup tinggi menjadi kendala untuk memperoleh sampel dalam jumlah besar. Penelitian mengenai farmakogenetik antiemetik pada pasien kanker di Indonesia dilakukan oleh penulis dengan jumlah sampel 202. Pertimbangan topik penelitian ini adalah munculnya efek CINV (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*) pada 20-30% pasien kanker yang memperoleh kemoterapi dengan emetogenik berat. Ondansetron adalah salah satu dari antagonis reseptor 5-Hidroksitriptamin-3 yang digunakan dalam terapi CINV bersama dengan deksametason. Selain ondansetron, terdapat pula metoklopramid yang merupakan golongan antidopamin. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sejumlah 21% pasien masih mengalami mual akut grade 3-4 dan sejumlah 30% pasien mengalami muntah akut grade 3-4. Sementara itu, sejumlah 38% pasien mengalami mual muntah tertunda.

Beberapa enzim yang terlibat dalam proses ADME ondansetron adalah *ABCB1*, *CYP2D6*, dan *5-HT3B*. Gen yang mengekspresikan tiga gen tersebut dikenal memiliki banyak polimorfisme. Penelitian dengan topik yang sama dilakukan pada ras kaukasia dan diketahui bahwa gen *ABCB1*,

CYP2D6, dan *5-HT3B* memiliki polimorfisme dan dapat digunakan sebagai prediktor CINV pada ras Kaukasia, meskipun hasil analisis statistiknya tidak memenuhi kriteria signifikan. Varian 100_102del AAG pada gen *5-HT3B*, genotipe TT dari *C3435T ABCB1* dan UM dari *CYP2D6* pada ras Kaukasia memperlihatkan tingkat keparahan mual muntah yang lebih tinggi. Perhitungan kekuatan statistik pada penelitian ini menghasilkan kurang dari 80%, sehingga masih diperlukan jumlah sampel lebih banyak dari 202 untuk dapat menentukan hasil statistik dengan baik.

Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa:

1. Pada gen *ABCB1*, pasien dengan tipe homozigot mutan dari haplotipe CTG dan TTT mengalami penurunan keparahan CINV pada fase akut dan tertunda. Sedangkan, tipe mutan dari CCG mengalami peningkatan keparahan pada fase akut dan tertunda. Hal ini terjadi pada pasien kanker serviks yang memperoleh terapi sisplatin dan/atau kombinasinya.
2. Pada gen *5HT3B*, pasien kanker serviks (dengan terapi sisplatin dan/atau kombinasinya) dengan tipe mutan dari AAGAG, AAGAA, dan AAGGG mengalami peningkatan keparahan pada fase akut dan penurunan keparahan pada fase tertunda CINV. Pasien dengan varian haplotipe AAGA dan Del AG mengalami penurunan keparahan pada fase akut dan peningkatan keparahan di fase tertunda.
3. Pasien kanker serviks (dengan terapi sitostatika dan/atau tanpa kombinasi) dengan tipe *Extensive metabolizers* (EM) dari *CYP2D6* mengalami peningkatan keparahan pada fase tertunda vomiting dan fase tertunda CINV.

Hasil penelitian sebelumnya pada ras Kaukasia menunjukkan bahwa varian TT pada *C3435T ABCB1* mengalami mual muntah yang tertunda dengan keparahan minimal. Sedangkan, fenotipe *ultrarapid metabolizers* (UM) dari *CYP2D6* dan varian homozigot del_AAG dari *5HT3B* mengalami episode CINV yang lebih parah daripada varian lain-

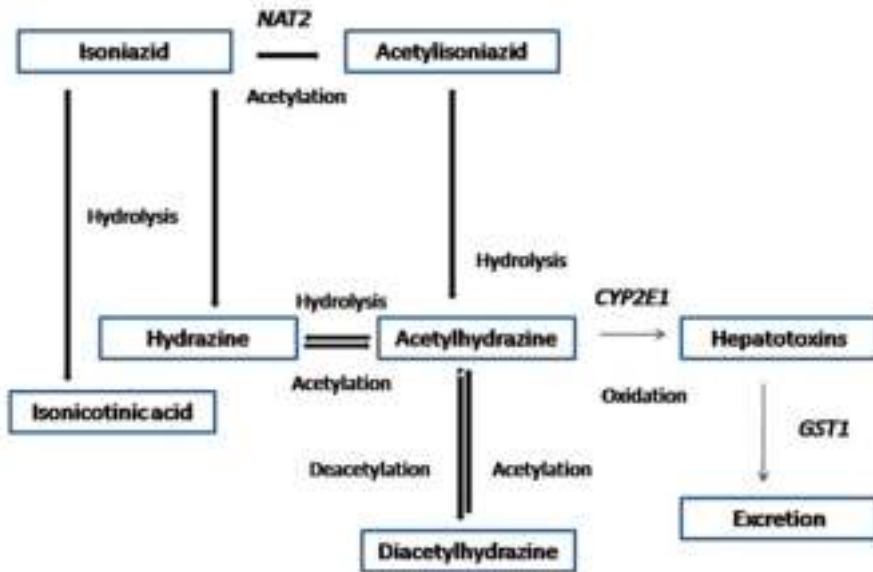
nya. Perbedaan profil antara ras Indonesia dan Kaukasia ini menunjukkan bahwa variasi gen dapat memengaruhi respons pasien terhadap obat.

Penelitian selanjutnya adalah farmakogenetik antituberkulosis pada pasien tuberkulosis di Indonesia. Latar belakang penelitian ini adalah munculnya efek hepatotoksisitas akibat penggunaan antituberkulosis yang merupakan kombinasi dari rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), isoniazid (INH), dan ethambutol (ETH). Namun, dengan jalur metabolisme INH yang melibatkan berbagai jalur metabolisme dan berdasarkan teori, polimorfisme sering terjadi pada jalur metabolisme ini, maka INH diduga merupakan obat yang paling paten untuk menimbulkan efek hepatotoksisitas. Jalur metabolisme INH dapat dilihat pada Gambar 39.

INH melalui proses asetilasi oleh *NAT2* menjadi asetilisoniazid dan juga proses hidrolisis menjadi asam isonikotinat. Metabolit INH, yaitu asetilhidrazin akan melalui proses metabolisme oleh *CYP2E1* menjadi senyawa hepatotoksik. Selanjutnya, senyawa hepatotoksik tersebut akan melalui proses detoksifikasi oleh enzim *GST1*. Tiga enzim tersebut, yaitu *NAT2*, *CYP2E1*, dan *GST1* mempunyai polimorfisme yang cukup tinggi pada beberapa ras. Polimorfisme tersebut dapat mengakibatkan konsentrasi senyawa hepatotoksik meningkat dalam tubuh dan jika polimorfisme *GST1* menimbulkan penurunan fungsi enzim tersebut, maka akan menyebabkan proses detoksifikasi berkurang.

Secara farmakologi, mekanisme hepatotoksik dari INH juga berhubungan dengan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Mekanisme tersebut antara lain pengurangan pembentukan glutation, pembentukan senyawa intermediet reaktif, pembentukan 4-INN (*4-isonicotinoyl nikotinamid*), penghilangan aktivitas SOD (*superoksida dismutase*), dan pembentukan ROS. Mekanisme ROS dalam menimbulkan hepatotoksisitas adalah kerusakan enzim oleh superoksida dengan mengurangi oksigen molekuler, meningkatkan respons inflamasi dari sistem imun, dan peningkatan disfungsi mitokondria. Hidrazin sebagai salah satu metabolit dari INH dapat menghasilkan radikal bebas atau superoksida yang dapat timbul-

kan kerusakan pada protein. Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa konsentrasi superoksida meningkat seiring dengan meningkatnya terapi INH.



Gambar 39.
Jalur metabolisme INH (Perwitasari *et al*, 2014)

ROS diproduksi di dalam sel HepG2, di mana *NAT2* dan *CYP2E1* terekspresi di HepG2. Perubahan yang lambat dari INH menjadi metabolitnya menandakan ekspresi yang rendah dari sel HepG2. Selanjutnya, konsentrasi INH dalam darah akan meningkat dan menimbulkan *INH-induced hepatotoxicity*. Ada dua metabolit isoniazid yang dapat menimbulkan mekanisme hepatotoksitas dengan menghambat fungsi GST. Penurunan fungsi GST mengakibatkan toksisitas iproniazid.

Pada populasi Jepang, fenotipe dari *NAT2* muncul sebagai *slow* dan *rapid acetylators*. Dua fenotipe tersebut mengalami *INH induced hepatotoxicity* karena *rapid acetylators* akan mempercepat asetilasi menjadi metabolit toksik dan *slow acetylator* akan memperlambat proses detoksifikasi. Pada populasi China, sebagian besar fenotipe *NAT2* adalah *intermediate*

acetylators, sedangkan populasi di India sebagian besar adalah *slow acetylators*. Berdasarkan teori, dua fenotipe inilah yang semakin rentan terhadap *INH-induced hepatotoxicity*.

Polimorfisme dari *CYP2E1* dideteksi dari PstI, DraI, dan RsaI. RsaI (-) adalah c1 dan PstI (+) adalah c2. Sementara itu, *wild type* c1, varian c2, dan DraI dikenal sebagai *1A, *5 dan *6 yang mengalami peningkatan aktivitas. Munculnya homozygous null *GSTT1* dan *GSTM1* akan menurunkan proses detoksifikasi dari enzim GST. Di antara populasi Malaysia, India, dan China, homozygous null *GSTM1* paling sering muncul di populasi Malaysia, sementara itu homozygous null *GSTT1* paling sering muncul di populasi China.

Hasil penelitian di Indonesia pada pasien TB, sejumlah 205 menunjukkan karakteristik seperti yang terdapat pada Tabel 13.

Tabel 13.
Karakteristik Pasien TB di Indonesia

Karakteristik Pasien	%
Jenis kelamin (n=205)	
Pria	39.4
wanita	60.6
Asal kota (n=205)	
Yogyakarta	37.2
Lampung	62.3
	Mean ± SD
Usia (n=205)	40.7 ± 14.8
ALT (µ/L)	
Baseline (n=204)	21.8 ± 9.7
Bulan kedua (n=203)	25.8 ± 17.6
Bulan keempat (n=196)	22.4 ± 7.7
ALT pasien meningkat di bulan kedua	44.2%
ALT pasien meningkat pada bulan keempat	34.9%

AST (μ/L)	
Baseline (n=205)	19.9 \pm 11.6
Bulan kedua (n=203)	23.3 \pm 21.0
Bulan keempat (n=196)	16.9 \pm 8.8
ALT pasien meningkat di bulan kedua	59.1%
ALT pasien meningkat pada bulan keempat	38.0%
Pasien mengalami peningkatan ALT dan AST di bulan kedua	65.9%
Pasien mengalami peningkatan ALT dan AST di bulan keempat	45.2%
TDM pada kisaran terapi (μg/ml, n=57)	% of patients
INH (3-6)	13.9
ETH (2-6)	0.7
PZA (20-50)	41.6
RIF (8-24)	2.9
TDM di bawah kisaran terapi (μg/ml, n=57)	% dokumen of pasien
INH	7.1
ETH	99.3
PZA	5.3
RIF	70.2
TDM di atas kisaran terapi (μg/ml, n=57)	% pasien
INH	79
ETH	0
PZA	53.1
RIF	26.9
Hepatotoksisitas sedang (WHO: 56-125 μ/L) bulan kedua	Jumlah pasien (%)
ALT	2 (1.0%)
AST	4 (1.9%)

Dari karakteristik pasien TB selama penelitian dilakukan, dapat dilihat bahwa sejumlah 44% dan 59% pasien TB mengalami kenaikan enzim ALT dan AST setelah memperoleh terapi empat antituberkulosis selama dua bulan. Dan sejumlah 65% pasien mengalami kenaikan baik

ALT dan/atau AST setelah terapi empat antituberkulosis bulan kedua. Selanjutnya, bulan keempat kembali ALT dan/atau AST mengalami penurunan. Sedangkan, berdasarkan ketentuan hepatotoksisitas oleh WHO, sejumlah 1% pasien mengalami gejala hepatotoksisitas ringan setelah dua bulan terapi antituberkulosis. Tabel 13 juga memperlihatkan konsentrasi obat antituberkulosis dalam darah, di mana sejumlah 79% dan 53.1% pasien mempunyai kadar INH dan PZA di atas kisaran terapi obat tersebut. Sejumlah 99% dan 70% pasien mempunyai kadar ETH dan RIF di bawah kisaran terapi obat tersebut. Tentu saja, hal ini harus menjadi perhatian bagi penyedia layanan kesehatan karena dapat menimbulkan efek terapi yang tidak optimal atau bahkan pasien akan mengalami ADR. Distribusi fenotipe dan genotipe dapat dilihat dari Tabel 14.

Tabel 14.

Distribusi Polimorfisme Gen *NAT2*, *CYP2E1*, *GST* dan *HLA*

Gen	%
<i>NAT2</i>	
rs1799929	
CC	80.5
CT	18.9
rs1799930	
AA	13.4
GA	52.7
GG	33.0
rs1799931	
AA	4.8
GA	21.4
GG	73.8
rs1801280	
CC	22.2
CT	47.6
TT	30.2
<i>Fenotipe</i>	
<i>Extensive</i>	5.6
<i>Intermediate</i>	25.0

<i>Slow</i>	69.2
CYP2E1 rs2031920 CC TC TT rs8192775 AA AG GG rs915908 AA GG	 72.2 27.1 0.6 1.4 24.8 72.4 84.6 34.8
GST <i>GSTT1</i> <i>Heterozygous</i> <i>Homozygous</i> <i>Homozygous deletion</i> <i>GSTM1</i> <i>Heterozygous</i> <i>Homozygous</i> <i>Homozygous deletion</i>	 74.7 15.9 9.3 60.5 17.8 21.6
HLA rs1063355 (<i>HLA-DQA*0102</i>) GG GT TT rs6906021 (<i>HLA-DQB*0302</i>) CC TC TT	 31.7 44.0 13.5 54.3 29.0 3.4

Tabel 14 memperlihatkan bahwa sejumlah 69% pasien adalah *slow acetylators* dengan variasi *CYP2D6* yang menampilkan varian *homozygous*

mempunyai persentase tertinggi, baik sebagai *wildtype* maupun mutan pada tiga SNPs. Hasil penelitian ini sejalan dengan ras Asia lain, yaitu Jepang dan China, yang memperlihatkan bahwa *slow acetylators* mempunyai persentase cukup tinggi dalam populasi mereka dan dapat menjadi prediktor dalam *INH-induced hepatotoxicity*. Tiga SNPs (rs2039120, rs8192775, rs915908) menjadi pilihan dalam analisis dalam penelitian ini karena mempunyai polimorfisme yang cukup tinggi. Varian *homozygous deletion* dari *GSTM1* dan *GSTT1* muncul sejumlah 22% dan 9%. Pada *HLA-DQA*0102* dan *HLB-DQB*0302* muncul varian *heterozygous* dan *homozygous wildtype* dalam persentase yang tertinggi.

Hasil analisis statistik menunjukkan tidak adanya hubungan signifikan dari polimorfisme empat gen tersebut dengan kejadian *Drug-induced liver injury* (DILI) maupun dengan kadar INH dalam darah. Hanya varian pada *HLA-DQA*0102* yang mempunyai hubungan signifikan dengan kadar INH dalam darah. Namun, nilai OR hasil analisis statistik menunjukkan tren bahwa *slow acetylators*, varian dari *CYP2E1*, *homozygous deletion GSTT1* dan *GSTM1* dan varian dari *HLB-DQB*0302* dapat digunakan sebagai prediktor kejadian DILI.

Tabel 15 di bawah ini memperlihatkan distribusi pasien dengan SNPs *NAT2* dan *CYP2E1* yang mengalami DILI. Dari Tabel 15 diketahui bahwa 92% pasien dengan genotipe GG dari *NAT2* rs 1801279 mengalami DILI. Sejumlah 72% pasien dengan genotipe CC *CYP2E1* rs2031-920 mengalami DILI. Dibandingkan dengan populasi pasien tuberkulosis di Maroko dan China, terdapat perbedaan genotipe dari rs yang sama dari masing masing gen, meskipun jika dibedakan dengan populasi China ada dua SNPs yang memperlihatkan genotipe yang sama untuk prediktor DILI. Hal ini memperlihatkan bahwa variasi genetik dapat memengaruhi respons pasien terhadap obat (lihat Tabel 16).

Tabel 15.
Distribusi SNPs Gen *NAT2* dan *CYP2E1* pada Pasien yang Mengalami DILI (Adopsi dari Perwitasari *et al*, 2016)

SNPs	Genotype	%
<i>NAT2</i>		
rs1208	AA	70,0
rs1799929	CC	74,0
rs1799931	GG	54,0
rs1801279	GG	92,0
rs1801280	TT	66,0
rs 6984200	AT	34,0
rs 11996129	CT	38,0
<i>CYP2E1</i>		
rs 2031920	CC	72,0
rs 2515641	CC	44,0
rs 8192775	GG	60,0
rs 6413432	TT	52,0
rs 8192772	TT	46,0
rs 915908	AA	10,8

Tabel 16.
Perbedaan Genotipe Gen *NAT2* dan *CYP2E1* pada Populasi Indonesia, Maroko dan China yang Berhubungan dengan DILI (Adopsi dari Perwitasari *et al*, 2016)

SNPs <i>NAT2</i>	Genotipe Indonesia	Genotipe Maroko
*12A	AA	A>G
*11	CC	C>T
*7	GG	G>A
*14	GG	G>A
*5	TT	T>C
SNPs <i>CYP2E1</i> (rs)	Genotipe Indonesia	Genotipe China
2031920	CC	CC
2515641	CC	CC
8092775	GG	AG

Dua hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi penyedia layanan kesehatan dalam memperoleh efek terapi yang optimal sehingga pada akhirnya akan mampu meningkatkan kualitas hidup pasien. Mual muntah yang sangat parah, ADR hepatotoksik dan penyakit tuberkulosis sendiri dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan jika ti-

dak dikelola dengan baik, maka akan menimbulkan luaran terapi yang tidak diinginkan seperti terapi yang tidak optimal dan resistensi obat.

Rangkuman

Polimorfisme gen *5HT3B*, *CYP2D6* dan *ABCB1* dapat dijadikan sebagai prediktor efikasi dari ondansetron dan metoklopramid pada pasien yang mengalami mual muntah akibat kemoterapi dengan emetogenik tinggi. Polimorfisme gen *NAT2*, *CYP2E1*, *GST* dan *HLA* dapat dijadikan sebagai prediktor DILI pada pasien yang memperoleh terapi antituberkulosis.

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar kebijakan untuk melakukan monitoring terapi agar pasien dapat terhindar dari efek terapi yang tidak optimal dan ADR hepatotoksisitas.

Latihan

1. Jelaskan mekanisme INH dalam menimbulkan hepatotoksisitas!
2. Fenotipe apa dari gen *NAT2*, *CYP2E1*, *GST* dan *HLA* yang dapat dijadikan prediktor dari kejadian DILI? Jelaskan mekanismenya!

Kontributor dalam penelitian tuberkulosis: Dr rer. nat. Endang Darmawan beserta tim yang melakukan analisis TDM.

Daftar Pustaka:

- Perwitasari DA, Wessels JA, van der Straaten RJ et al., 2011. Association of ABCB1, 5-HT3B receptor and CYP2D6 genetic polymorphisms with ondansetron and metoclopramide antiemetic response in Indonesian cancer patients treated with highly emetogenic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 41(10):1168-76.
- Perwitasari DA, Atthobari J, Wilffert, 2015. Pharmacokinetics of isoniazid-induced, hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*, 2015; 47(2): 222–228.
- Perwitasari DA, Noverliyanti M, Darmawan E, Mulyani UA, Atthobari J, Wilffert B. 2016. Genotype Polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 Genes Associated with Drug Induced Liver Injury (DILI) in Indonesian Tuberculosis Patients. *Indonesian J. Pharm.* 27 (1): 22 – 27

**BAB
VIII****PENUTUP**

Farmakogenomik merupakan bagian dari ilmu farmakologi yang saat ini berkembang cukup pesat. Teknologi yang digunakan sangat berhubungan dengan besarnya biaya untuk melakukan analisis genotipe. Belum semua negara dapat melaksanakan konsep “*Precision Medicine*” berdasarkan farmakogenomik. Biaya dan sistem pelayanan kesehatan yang masih bervariasi masih menjadi kendala untuk aplikasi farmakogenetik dalam praktik asuhan kefarmasian. Namun, bukan berarti kendala tersebut menjadi penghambat dalam perkembangan farmakogenomik. Usaha memperkenalkan teori farmakogenetik sejak dari masa pendidikan para calon tenaga kesehatan dan juga dukungan dari industri farmasi untuk menghasilkan produk berdasar “*Precision Medicine*” dapat menjadi langkah awal perkembangan farmakogenomik menuju tahap aplikasi.

Beberapa hasil penelitian farmakogenomik di Indonesia sebaiknya dapat diakomodasi oleh pihak pembuat kebijakan untuk ditempatkan dalam suatu Bank Data, di mana pada akhirnya kumpulan data tersebut dapat dimanfaatkan sebagai dasar untuk membuat kebijakan dalam hal algoritma terapi yang lebih sesuai dengan kondisi populasi Indonesia. Kolaborasi dari berbagai pihak, seperti institusi pendidikan, praktisi di pemberi layanan kesehatan, peneliti, serta industri farmasi, diperlukan untuk dapat menghasilkan suatu produk yang mempunyai tanggung jawab sosial, sehingga dapat menghasilkan luaran terapi yang optimal dan terhindar dari ADR.

Praktisi di pemberi layanan kesehatan diharapkan dapat lebih memberi perhatian terhadap kondisi pasien sebelum, pada saat, dan setelah pemberian obat. Hal ini terkait dengan tepat atau tidaknya obat, dosis obat, dan cara pemberian yang diberikan kepada pasien. Hasil penelitian far-

makogenomik dari populasi ras yang terdekat dengan Indonesia, seperti Malaysia, India, China, dan Jepang dapat dijadikan acuan dalam konsep “Personalized Medicine”. Meskipun belum tentu hasil genotipe dari ras tersebut sama dengan penduduk Indonesia, tetapi paling tidak dapat dimanfaatkan sebagai acuan apabila muncul ROTD atau terapi yang tidak optimal dari suatu pengobatan.

Farmakogenetik sangat berhubungan dengan kadar obat dalam tubuh. Namun, pemeriksaan kadar obat dalam tubuh pun juga masih membutuhkan biaya yang cukup tinggi, sehingga belum dapat diaplikasikan dalam praktik pelayanan kefarmasian. Satu-satunya jalan untuk mengetahui efektivitas dari terapi adalah monitoring pasien selama mengonsumsi obat tersebut baik dari sisi objektif maupun subjektif. Pada masa mendatang, diharapkan penelitian farmakogenetik yang dikaitkan dengan kadar obat dalam darah dan juga kondisi klinik pasien diharapkan semakin berkembang dan dapat diaplikasikan dalam pelayanan kefarmasian.

D AFTAR PUSTAKA

- Akhoun N. Precision Medicine: A New Paradigm in Therapeutics. *Int J Prev Med*. 2021 Feb 24; 12: 12. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_375_19. PMID: 34084309; PMCID: PMC8106271.
- Andersson, B., Blange, I., & Sylven, C. (1999). Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 1(4), 363-369.
- Anonim, 2022. CYP2D6 rs1065852 drug metabolism. Diakses pada Maret 21 2022. [https://www.snpedia.com/index.php/Rs1065852\(C;T\)](https://www.snpedia.com/index.php/Rs1065852(C;T))
- APA 2010. Treatment of Patients with Schizophrenia, United States of America, American Psychiatric Association.
- Argo, T., ML, C., AL, M., TA, M., SD, B. & B, S. 2008. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Texas, Department of State Health Services.
- Aripiprazole-aripiprazole tablet [package insert]. Princeton, NJ, USA: Dr.Reddy's Pharmaceutical Inc; 2022. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0aa7e178-456a-4942-93aa-9ec18a58939f>
- Berger, M.F.; Mardis, E.R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2018, 15, 353-365, doi: 10.1038/s41571-018-0002-6.
- Bertilsson, L., Dahl, M. L., & Tybring, G. (1997). Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 391, 14-21.

- Botstein, D.; White, R. L.; Skolnick, M.; Davis, R. W. Construction of a genetic linkage map in man using restriction length polymorphisms. *Am. J. Hum Genet* 1980, 32:314–31.
- Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., et al., 2021. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 54: 5–17
- Bradford, L. D. (2002). CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 3, 229–243.
- Braun, A.; Little, D. P.; Ko, H. Detecting CFTR gene mutations by using primer oligo base extension and mass spectrometry. *Clin Chem* 1997, 43:1151–58.
- Brennan MD. Pharmacogenetics of Second-Generation Antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2014;15(6): 869-884.
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., et al. (2020). Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and Dutch pharmacogenetics working group. *Clin. Transl Sci*. 13, 116–124.
- Chadwell K., Clinical Practice in Horizon Personalized Medicine, *Clinical Nurse Specialist*, 2013, 36-43, doi: 10.1097/NUR.0b013e318277703c.
- Collins, D.W.; Jukes, T.H. Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics* 20 1994, 386–396.
- Collins, F. S.; Morgan, M.; Patrinos, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003, 300: 286–90.
- Collins, F.S. Language of God: A Scientist Presents Evidence for Belief. Jul 17, 2006.
- Correll, C. U. et al. (2014) ‘Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study’, *JAMA Psychiatry*, 71(12), pp. 1350–1363.

- Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Drug interactions by medical specialty. In: Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins. 2nd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Pub., 2003:167–396
- Crawford, M.J, Jayakumar, S., Lemmey, S.J., Zalewska, K., Patel, M.X., Cooper, S.J., Shers, D., 2014. Assessment And Treatment Of Physical Health Problems Among People With Schizophrenia: National Cross-Sectional Study. *The British Journal of Psychiatry* 205, 473–477
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein T, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology ology & Therapeutics*. 2012. 91(2); 321-326
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein T, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology ology & Therapeutics*. 2012. 91 (2); 321-326
- Crismon, L., Argo, T. & Buckley, P. 2014. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, New York, McGraw-Hill
- Cui Y, Yan H, Su Y, Wang L, Lu T, Zhang D, Yue W. CYP2D6 Genotype-Based Dose Recommendations for Risperidone in Asian People. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol 11.
- Dania, H., Barliana, M. I., Perwitasari, D. A., Abdulah, R. 2019. Effect of Atypical Antipsychotic on Blood Pressure in Inpatients with Schizophrenia of Prof. Dr. Soerojo Mental Health Hospital Magelang. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 11(Suppl 4): S580–S586

- De Graaff LCG, van Schaik RHN, van Gelder T, A Clinical Approach to Pharmacogenetic, *The Netherlands Journal of Medicine*, 2013; 71:3;145-152
- Dean L, Kane M. Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype. Diakses pada Maret 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385288/#aripiprazole.REF.22>
- Dean L. Risperidone Therapy and CYP2D6 Genotype. Diakses pada 22 Maret 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425795/#risperidone.REF.8>
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., N Yee, G.C., Maztke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., 2015, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Nine Edition, Mc. Graw-Hill Medical Publishing Division, New York, 1209-1210; 1213-1217; 1221
- Dojo, M., Azuma, T., Saito, T., Ohtani, M., Muramatsu, A., & Kuriyama, M. (2001). Effects of CYP2C19 gene polymorphism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with proton pump inhibitor (omeprazole or rabeprazole), amoxicillin and clarithromycin in Japan. *Dig Liver Dis*, 33(8), 671-675.
- Dong JH. Modern concept and clinical practice of precision hepatic surgery. *Chin J Dig Surg*. 2012; 11:8e10.
- Drazen, J. M., Yandava, C. N., Dube, L., Szczerback, N., Hippensteel, R., Pillari, A. Drajesk, J. (1999). Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*, 22(2), 168-170. doi: 10.1038/9680
- Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine *Emerg Top Life Sci*. 2020; 4(2):175-177. doi: 10.1042/ETLS20190197.
- Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet*. 2002;12(1):55-58.

- FDA. 2022. Table of Pharmacogenetic Associations. Diakses pada Maret 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#section1>
- Fu, Y., Fan, C. H., Deng, H. H., Hu, S. H., Lv, D. P., Li, L. H., Wang, J. J., Lu, X. Q. 2006. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006 Mar; 27 (3): 328–33
- Goetz LH, Scgork NJ. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil Steril*. 2018 Jun; 109(6): 952–963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
- Green, E.D.; Guyer, M.S. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011, 470, 204–213, doi: 10.1038/nature09764.
- Green, E.D.; Watson, J.D.; Collins, F.S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature* 2015, 526, 29–31, doi: 10.1038/526029a.
- Haddad P. Weight Change with Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2005; 19(6): 16–27.
- Hardenbol, P.; Baner, J.; Jain, M.; Nilsson, M.; Namsaraev, E. A.; *et al*. Mul- tiplexed genotyping with sequence-tagged molecular inversion probes. *Nat Biotechnol* 2003, 21:673–78.
- Hart, M.H.p.K.N.p.N.I., M. (penerjemah). . 100 tokoh paling berpengaruh di dunia/ Michael H. Hart. *Noura Books* 2016
- Http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation. Diakses 19 Maret 2022.
- Ingelman-Sundberg, M., 2005. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The pharmacogenomics journal*, 5(1), pp.6–13.
- Irham, L. M., Chou, W.-H., Calkins, M. J., Adikusuma, W., Hsieh, S.-L., & Chang, W.-C. (2020). Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts

- from multiple continents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(2), 263-269.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine d personalized, problematic, and promising. *New Engl J Med*. 2015; 372:2229e2234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs1503104>.
- Jittikoon, J.; Mahasirimongkol, S.; Charoenyingwattana, A; Chaikledkaew, U.; Tragulpiankit, P.; Mangmool, S.; Inunchot, W.; Sombonyosdes, C.; Wichukchinda, N.; Sawanpanyalert, P.; He, Y.; McLeod, H.L.; Chantratita, W. Comparison of genetic variation in drug ADME-related genes in Thais with Caucasian, African and Asian HapMap populations. *J Hum Genet* 2015, 61:119-127.
- Johnson, M. (1998). The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med*, 158(5 Pt 3), S146-153. doi:10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac110
- Jukić, M. M., Smith, R. L., Haslemo, T., Molden, E., Ingelman-Sundberg, M. 2019. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 418–26
- Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20(2):71–78.
- Kim, S.; Edwards, J. R.; Deng, L.; Chung, W.; Ju, J. Solid phase capturable dideoxynucleotides for multiplex genotyping using mass spectrometry. *Nucleic Acids Res* 2002, 30:e85.
- Kohler, B.A.; Sherman, R.L.; Howlader, N.; Jemal, A.; Ryerson, A.B.; Henry, K.A.; Boscoe, F.P.; Cronin, K.A.; Lake, A.; Noone, A.-M., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2015, 107, djv048, doi:10.1093/jnci/djv048.

- Konig IR, Fuchs O, hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine?. *European Respiratory Journal* 2017 50: 1700391; DOI: 10.1183/13993003.00391-2017
- Kwak, E.L.; Bang, Y.J.; Camidge, D.R.; Shaw, A.T.; Solomon, B.; Maki, R.G.; Ou, S.H.; Dezube, B.J.; Jänne, P.A.; Costa, D.B., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010, 363, 1693-1703, doi: 10.1056/NEJMoa1006448.
- Lally, J. & Maccabe, J. H. 2015. Antipsychotic Medication In Schizophrenia: A Review. *British Medical Bulletin*, 114, 169-179
- Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26(2):128–134
- Le Hellard, S.; Ballereau, S. J.; Visscher, P. M.; Torrance, H. S.; Pinson, J.; et al. SNP genotyping on pooled DNAs: comparison of genotyping technologies and a semi-automated method for data storage and analysis. *Nucleic Acids Res* 2002, 30:e74.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1890-6.
- Livak, K. J. Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. *Genet Anal* 1999, 14:143–49.
- Lyamichev, V.; Mast, A. L.; Hall, J. G.; Prudent, J. R.; Kaiser, M. W.; et al. Polymorphism identification and quantitative detection of genomic DNA by invasive cleavage of oligonucleotide probes. *Nat Biotechnol* 1999, 17:292–96.
- Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *AAFP.* 2007; 76: 391-6
- Marnellos, G. High-throughput SNP analysis for genetic association studies. *Curr. Opin. Drug Discov* 2003. Devel., 6, 317–321.

- McKay, J.D.; Truong, T.; Gaborieau, V., *et al.* A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet* 2011, 7:e1001333.
- McKusick, V.A.; Ruddle, F.H. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1987, 1, 1-2.
- Medintzi; Wong, W. W.; Bertil; Shiow, L.; Tom, J.; *et al.* High-performance multiplex SNP analysis of three hemochromatosis-related mutations with capillary array electrophoresis microplates. *Genome Res* 2001, 11:413–21.
- Meyer, U. A. (1991). Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics*, 1(2), 66-67.
- Mok, T.S.; Wu, Y.L.; Thongprasert, S.; Yang, C.H.; Chu, D.T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y., *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009, 361, 947-957, doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
- Molden, E. and Jukić, M. 2021. M.CYP2D6 Reduced Function Variants and Genotype/Phenotype Translations of CYP2D6 Intermediate Metabolizers: Implications for Personalized Drug Dosing in Psychiatry. *Frontiers in Pharmacology*. 12:650750.
- Munusuru K, Berger JS, Ginsburg GS, Personalized Cardiovascular Medicine: Where We Stand Now, and The Road Ahead, <http://asets.cardiosource.com>, diakses tanggal 21 Februari 2012
- Nakorn CN, Waisyarat J, Dejthevaporn C, Srisawasdi P, Wongwaisayan S, Sukasem C. Genetic Variations and Frequencies of the Two Functional Single Nucleotide Polymorphisms of SLCO1B1 in the Thai Population. *Front Pharmacol*. 2020, <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00728>ophrenia, pp. 424–428.
- National Human Genome Research Institute, 2014, <https://www.nih.gov>
- NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, diakses 5 Januari 2022.

- Nussbaum LA, Dumitrascu V, Tudor A, Gradinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):877–884.
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 506(7488), 376-381. doi: 10.1038/nature12873
- Perwitasari D.A. 2016. Farmakogenetik Asuhan Kefarmasian Menuju Individualisasi Terapi. UAD Press. Yogyakarta: (64-66).
- Perwitasari DA, Atthobari J, Wilffert, 2015. Pharmacokinetics of isoniazid-induced, hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*, 2015; 47(2): 222–228
- Perwitasari DA, Noverliyanti M, Darmawan E, Mulyani UA, Atthobari J, Wilffert B. 2016. Genotype Polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 Genes Associated with Drug Induced Liver Injury (DILI) in Indonesian Tuberculosis Patients. *Indonesian J. Pharm.* 27 (1): 22 – 27.
- Perwitasari DA, Wessels JA, van der Straaten RJ et al., 2011. Association of ABCB1, 5-HT3B receptor and CYP2D6 genetic polymorphisms with ondansetron and metoclopramide antiemetic response in Indonesian cancer patients treated with highly emetogenic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 41(10):1168-76.
- PharmGKB, diakses tanggal 21 Maret 2022
- Poirier, J., Delisle, M. C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D. Gauthier, S. (1995). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(26), 12260-12264.
- Pouget J.G and Müller D.J. 2014. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development, Methods in Molecular Biology. Second edition. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia.

- vol. 1175. Humana Press. Springer New York Heidelberg Dordrecht London
- Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, et al. 2013 Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS ONE* 8(12): e82562.
- Pui-Yan Kwok, MD, PhD. *Methods in Molecular Biology, Single Nucleotide Polymorphisms Methods and Protocols Cardiovascular Research Institute and Department of Dermatology*. New Jersey: Humana Press Totowa University of California. 2003.
- Pui-Yan, Kwok and Xiangning, Chen. Detection of Single Nucleotide Polymorphisms. *Curr. Issues Mol. Biol* 2003, 5: 43-60.
- Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013; 149(1-3): 1-14.
- Ray W, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1089-96
- Reynolds G.P., Pharmacogenetic Aspects of Antipsychotic Drug-induced Weight Gain - A Critical Review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2012; 10(2):71-77
- Ross, P.; Hall, L.; Smirnov, I.; Haff, L. High level multiplex genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry. *Nat Biotechnol* 1998, 16:1 347-51
- Ryu, S. et al. (2007) ' - 759 C / T polymorphism of 5-HT_{2C} receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment', 31, pp. 673-677.
- Sachidanandam, R., Weissman, D., Schmidt, S. C., Kakol, J. M., Stein, L. D., Marth, G. Altshuler, D. (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409(6822), 928-933. doi:10.1038/35057149

- Schmedders M, van Aken J, Feuerstein G, Kollek R. Individualized Pharmacogenetic Therapy: A Critical Analysis. *Community Genet* 2003; 6: 114–119 DOI: 10.1159/000073007
- Shah SH and Voora D., Warfarin Dosind and VKORC1/CYP2C9, <http://emedicine.medscape.com/article/1733331-overview>, diakses tanggal 27 Januari 2014.
- Shastry, B.S. Pharmacogenetik and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal* 2006, 6, 16-21, doi: 10.1038/sj.tpj.6500338.
- Shaw, A.T.; Ou, S.H.; Bang, Y.J.; Camidge, D.R.; Solomon, B.J.; Salgia, R.; Riely, G.J.; Varella-Garcia, M.; Shapiro, G.I.; Costa, D.B., et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014, 371, 1963-1971, doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- Sirota, M.; Dudley, J.T.; Kim, J.; Chiang, A.P.; Morgan, A.A.; Sweet-Cordero, A.; Sage, J.; Butte, A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *Sci Transl Med* 2011, 3, 96ra77, doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
- SNP Genotyping: Technologies and Biomedical Applications Sobin Kim and Ashish Misra, *Annu. Rev. Biomed Eng* 2007, 9:289–320.
- Sokolov, B. P. Primer extension technique for the detection of single nucleotide in genomic DNA. *Nucleic Acids Res* 1990, 18:3671.
- Takeuchi, F.; Isono, M; Nabika, T.; Katsuya, T.; Sugiyama, T.; Yamaguchi, S.; Kobayashi, S.; Ogihara, T.; Yamori, Y.; Fujioka, A.; Kato, N. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J* 2011, 75:911-918.
- Terzic T., Kastelic M., Dolzan V., Plesnicar B., 2015. Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR Genetic Variants on the Schizophrenia Symptoms and Occurrence of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015(11): 453 – 459.

- Tian G. Precision medicine: how the genomics can change medical mode. *Life World*. 2015; 41: 42e45.
- Tong, A. K.; Li, Z.; Jones, G. S.; Russo, J.J.; Ju, J. Combinatorial fluorescence energy transfer tags for multiplex biological assays. *Nat Biotechnol* 2001, 19:756–59.
- Van der Zee AHM and Daly AK, *Pharmacogenetik and Individualized Therapy*, 2012, John Wiley and Sons, New Jersey.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G. Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351. doi: 10.1126/science.1058040
- Vijayan, N.N., Iwayana, Y., Koshy, L, V., Natarajan, C, Nair, C., Allenchery, P, M., Yoshikawa, T., Benerjee, M., Evidence Of Association Of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms With Schizophrenia In A South Indian Population. *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 538–542.
- Watson, J.D.; Crick, F.H.C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953, 171, 737-738, doi: 10.1038/171737a0.
- Weinshilboum, R. (2001). Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos*, 29(4 Pt 2), 601-605.
- Wendland JR., Martin BJ., Kruse MR., Lesch KP., Murphy DL., 2006. Simultaneous Genotyping of Four Functional Loci of Human SLC6A4, with a Reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Molecular Psychiatry*. 2006(11): 224-226.
- Wetterstrand, K.A. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). 2021.
- Whirl-Carillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong I, Sangkuhl K, THorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(4): 414–417.

- WHO, Drug Information, 2003, Vol 17; No 1, diakses tanggal 29 Januari 2014.
- www.pharmvar.org/gene/CYP2D6. Diakses 21 Maret 2022
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 89-98
- Yevtushenko, O. O. et al. (2008). Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schiz Van der Zee AHM and Daly AK, Pharmacogenetik and Individualized Therapy, 2012, John Wiley and Sons, New Jersey.
- Zhanjiang, L. Single Nucleotide Polymorphism (SNP), *Aquaculture Genome Technologies*. Blackwell Publishing. 2007.



Tentang Penulis

Prof. Dr. apt. Dyah Aryani Perwitasari., M.Si.,Ph.D



Dyah Aryani Perwitasari adalah dosen di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Dia lahir di Semarang, 30 April 1976. Gelar Sarjana Farmasi, Apoteker dan Magister Farmasi diperoleh dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dan menyelesaikan program Doktor di Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada dan Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherland. Topik penelitian saat ini, berkaitan erat dengan farmakogenetik pada hepatotoksisitas yang disebabkan oleh isoniazid dan antidiabetes. Akan tetapi, selain mendalami tentang farmakogenetik, dia juga melakukan penelitian mengenai perilaku pasien dan kualitas hidup pasien pada penyakit tertentu, yang merupakan salah satu dari luaran terapi. Berbagai hibah penelitian diperoleh dan sudah menghasilkan publikasi dengan Scopus H-index: 11.

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D



Lalu Muhammad Irham lahir di Sakra, Lombok Timur, Nusa Tenggara Barat pada tanggal 08 Agustus 1991. Saat ini dia adalah dosen di Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Dia memperoleh gelar Sarjana, profesi Apoteker, dan Magister bidang Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Sejak 2016, dia bergabung sebagai dosen di Universitas Ahmad Dahlan. Dia memperoleh gelar Ph.D (S3) pada Tahun 2021 dari Program Pharmacogenomic and Pharmacoproteomic in School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University, Taiwan. Sejak master sampai S3 dia konsisten melakukan penelitian bidang genomik dan farmakogenomik. Saat ini, ia mengembangkan penelitiannya ke arah Bioinformatik dan drug repurposing menggunakan informasi genetik.

Rita Maliza, S.Si., M.Si., Ph.D



Rita Maliza lahir di Tembilihan, Indragiri Hilir, Riau, pada tanggal 19 September 1984. Penulis menyelesaikan studi S1 di jurusan kimia, FMIPA Universitas Andalas (UNAND) pada tahun 2007. Pada tahun 2011, penulis berhasil menyelesaikan studi S2 dalam jangka waktu 1,5 tahun dengan predikat Summa Cum Laude pada Program Pascasarjana FMIPA UNAND. Tahun 2012, penulis mendapatkan beasiswa dari DAAD (IGN-TTRC) untuk mengikuti program *Student Exchange* di Departement of Biochemistry, Kassel University, Germany. Pada tahun 2013, penulis melanjutkan

studi S3 dalam bidang *Human Biology* melalui beasiswa Hashiya Scholarship Foundation dan Murayama Foundation di Departement of Histology and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Jichi Medical University, Japan. Penulis pernah mengabdikan sebagai staf pengajar di Prodi Biologi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, tahun 2017-2021. Dan sejak 2022 penulis tercatat sebagai dosen di jurusan Biologi FMIPA UNAND, Padang. Fokus riset pada bidang kajian *Molecular Endocrinology*. Penulis adalah salah satu pemenang Writhingthon Kemenristek Dikti 2018 dari Indonesia untuk Citarum Harum. Alamat: Lab Riset Struktur & Perkembangan Hewan, Jurusan Biologi FMIPA UNAND, Padang 25163.

apt. Haafizah Dania, M. Sc.



Haafizah Dania, lahir di Yogyakarta pada tanggal 23 Juli 1984. Dia adalah seorang dosen di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan (UAD), Yogyakarta sejak 2012 - sekarang. Gelar Sarjana diperoleh di Fakultas Farmasi UAD, Yogyakarta serta Apoteker dan Magister Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Saat ini sedang menyelesaikan studi program Doktor di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung dengan topik penelitian mengenai farmakogenetik dan farmakogenomik penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia. Selain itu, dia juga melakukan penelitian mengenai pengetahuan, kepatuhan, dan kualitas hidup pasien dengan penyakit tertentu.

apt Imaniar Noor Faridah M.Sc



Imaniar Noor Faridah, adalah seorang dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Dia lahir di Pulau Bunyu, pada tanggal 28 November 1988. Pendidikan tinggi kefarmasian dimulai dari sarjana farmasi, apoteker, dan magister farmasi klinik diperoleh dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta. Saat ini sedang menyelesaikan studi untuk memperoleh gelar Ph.D (S3) di School of Pharmacy, College of Pharmacy, Taipei Medical University (TMU), Taiwan. Topik penelitian yang digeluti saat ini adalah terkait dengan farmakogenetika.