

POLIMORFISME CYP2D6 DAN PENGARUHNYA TERHADAP METABOLISME KODEIN: REVIEW

Annisa Mayangsari, Tina Rostinawati
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km21 Jatinangor 45363
annisajoy@gmail.com

Abstrak

Setiap individu dapat memberikan respon yang berbeda terhadap obat yang sama. Perbedaan respon ini diakibatkan adanya variabilitas genetik hasil dari polimorfisme pada DNA yang mengkode enzim metabolisme dan eliminasi obat. Salah satu polimorfisme yang sering ditemukan yaitu pada gen CYP2D6, yang mengkode enzim CYP2D6. Enzim CYP2D6 merupakan salah satu enzim yang berperan dalam metabolisme beberapa obat, salah satunya kodein. Kodein merupakan analgesik golongan opiat lemah yang digunakan untuk beberapa pengobatan. CYP2D6 berperan dalam mengkonversi kodein menjadi bentuk aktifnya yaitu morfin. Adanya polimorfisme pada gen CYP2D6 mempengaruhi aktivitas metabolisme enzim yang dikodenya. Terdapat empat macam metabolisme hasil polimorfisme pada CYP2D6, yaitu *Extensive Metabolizer* (EM), *Intermediate Metabolizer* (IM), *Poor Metabolizer* (PM) dan *Ultra-rapid Metabolizer* (UM). Perbedaan metabolisme kodein ini akan mempengaruhi kadar metabolit aktif kodein dan efek analgesik yang ditimbulkan. Berdasarkan fakta tersebut, perlu dilakukannya penyesuaian terapi kodein untuk tiap individu berdasarkan polimorfisme CYP2D6.

Kata Kunci: Polimorfisme, Enzim, CYP2D6, Metabolisme, Kodein.

Abstract

Each individual have a different respond to the same medicine. These difference in response caused by their genetic variability which the results of polymorphism in the DNA that codes the metabolism and elimination of drugs enzyme. One of the commonly found is polymorphisms in CYP2D6 gene, which codes the CYP2D6 enzyme. CYP2D6 enzyme is one of the enzymes involved in the metabolism of some drugs, one of them codeine. Codeine is a weak opiate analgesic groups and use for some treatment. CYP2D6 plays a role in converting codeine into its active form, morphine. The presence of a polymorphism in the gene CYP2D6 affects the metabolic activity of the enzyme. There are four kinds of polymorphisms in CYP2D6 metabolism results, ie Extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM), Poor metabolizer (PM) and Ultra-rapid metabolizer (UM). This metabolic difference would affect the levels of the active metabolite of codeine in body and its analgesic effect. Based on that fact, necessary to do adjustment codeine therapy for each individual based on their CYP2D6 polymorphisms.

Keywords: Polymorphism, Enzyme, CYP2D6, Metabolism, Codeine.

PENDAHULUAN

Kadar suatu obat dalam darah sangat mempengaruhi efek farmakologi yang akan dihasilkan, termasuk efek samping dari obat tersebut. Kadar obat

dalam darah dapat digunakan untuk mengetahui dosis terapi maksimal untuk pasien dan meminimalisir resiko efek samping seperti toksisitas [1]. Efek samping obat yang muncul pada setiap

individu dapat berbeda. Variabilitas genetik mempunyai peran penting dalam hal ini. Perbedaan respon tersebut dikarenakan adanya polimorfisme pada enzim yang memetabolisme obat sehingga dapat mempengaruhi bioavailabilitas serta farmakokinetik dari obat tersebut [2,3]. Salah satu kemungkinan terjadinya polimorfisme yaitu pada sitokrom P450 yang berperan penting dalam metabolisme dan eliminasi obat. Hal ini yang menyebabkan respon tiap individu terhadap obat akan berbeda [4].

Polimorfisme yang sering ditemukan yaitu pada enzim CYP2D6. Variasi aktivitas enzim CYP2D6 antar individu sangat luas, terjadi karena adanya Single-Nucleotide Polymorphism (SNPs) dan variasi urutan akibat insersi atau delesi DNA. Tanda bintang (*) pada tiap alel menandakan kombinasi spesifik dari SNPs atau variasi urutan yang menyebabkan perubahan pada gen CYP2D6. Kombinasi dari alel ini yang digunakan untuk menentukan diplotipe seseorang. CYP2D6 dikategorikan sebagai *wild-type* (fungsi normal), penurunan fungsi atau non-

fungsional berdasarkan aktivitas enzim yang nanti dikode oleh gen tersebut [5]. Hasil variasi genotipe ini menyebabkan adanya perbedaan metabolisme obat yaitu metabolisme super cepat (UM), metabolisme luas (EM), metabolisme menengah (IM) dan metabolisme yang buruk (PM) [6]. Variasi genotipe serta hubungannya dengan aktivitas enzim dalam memetabolisme kodein yang dihasilkan dapat dilihat pada **Tabel 1**. Enzim ini terlibat dalam metabolisme sekitar 30% obat yang beredar dipasaran, khususnya metabolisme obat-obat dengan target pada sistem saraf pusat dan kardiovaskular [7].

Salah satu obat yang dimetabolisme oleh CYP2D6 adalah kodein. Kodein merupakan obat analgesik golongan opiat yang biasa digunakan untuk penghilang rasa nyeri dari sedang hingga berat. Sebagai langkah kedua untuk obat analgesik opiat lemah dan narkotik, kodein merupakan obat yang paling banyak digunakan dikalangan praktisi kesehatan. Efek farmakologi kodein akan muncul apabila kodein dikonversi menjadi bentuk

aktifnya, yaitu morfin ketika 10% dari *clearance* kodein), hal ini dimetabolisme oleh tubuh [8]. Meskipun merupakan langkah awal bagi kodein dimetabolisme oleh CYP2D6 merupakan untuk menimbulkan efek jalur minor dalam metabolisme kodein (5-

Tabel 1. Fenotipe metabolisme kodein berdasarkan CYP2D6 diplotipe [5].

Kemungkinan Fenotipe	Genotipe	Contoh diplotipe
<i>Ultra-rapid Metabolizer</i>	Individu yang mempunyai lebih dari dua salinan alel fungsional	*1/*1 + DUP. *1/*2 +DUP
<i>Extensive Metabolizer</i>	Individu yang mempunya dua alel fungsional atau alel penurunan fungsi; atau satu alel fungsional dengan satu alel nonfungsional atau satu alel penurunan fungsi	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *1/*10
<i>Intermediate Metabolizer</i>	Individu yang memiliki satu alel penurunan fungsi dan satu alel non fungsioanal	*4/*10, *5/*41
<i>Poor Metabolizer</i>	Individu yang memiliki dua fungsional alel	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

Abbreviation: DUP, Duplikasi

analgesiknya [9]. Efek analgesik kodein setara dengan 1/10 analgesia dari morfin. Polimorfisme pada CYP2D6 bertanggung jawab pada pembentukan morfin dan metabolitnya mempengaruhi efek analgesik dari kodein [10].

Penelitian dilakukan untuk mengetahui macam-macam polimorfisme pada CYP2D6 serta bagaimana pengaruhnya terhadap metabolisme kodein sehingga diharapkan dapat memberikan pengobatan spesifik dan penyesuaian terapi kodein pada tiap individu berdasarkan informasi genetiknya

METODE

Metode yang digunakan adalah studi literatur. Studi literatur dilakukan menggunakan *browser* dan situs pencarian dengan kata kunci “CYP2D6”, “*codeine*”, “*metabolism*”, “*polymorphism*”, dan “*enzyme*”. Pencarian dengan kata kunci ini dilakukan dalam Bahasa Inggris. Kriteria inklusi yang digunakan meliputi (a) Pustaka primer harus mengandung bahasan dari kata kunci yang dicari serta (b) Pustaka primer maksimal 10 tahun terakhir untuk sumber primer. Kriteria eksklusi meliputi tahun penerbitan pustaka primer

tidak boleh lebih dari 10 tahun untuk sumber primer. Dari pencarian tersebut, diperoleh 38 pustaka yang kemudian dikerucutkan menjadi 32 pustaka. Selain itu, literatur yang terbit lebih dari 10 tahun terakhir digunakan hanya sebagai informasi penunjang dengan menggunakan metode *trace back* yakni studi literatur dari salah satu pustaka hingga ke pustaka yang paling awal.

HASIL

Penelitian mengenai genotipe CYP2D6 dilakukan pada beberapa populasi seperti yang tercantum pada **Tabel 2**. Penelitian dilakukan pada suatu populasi dengan kesamaan etnis atau kondisi medis. Polimorfisme pada CYP2D6 yang ditemukan dikaitkan dengan kemampuan metabolisme dari enzim yang dihasilkan. Populasi dengan genotipe 2D6*1/*1,*2,*10,*41 memiliki fenotipe *Extensive Metabolizer* (EM). Populasi dengan genotipe 2D6*10,*17,*41 memiliki fenotipe *Intermediate Metabolizer* (IM). Sedangkan populasi dengan polimorfisme 2D6 *3, *4,*5 memiliki fenotipe *Poor Metabolizer* dan polimorfisme 2D6 dengan

duplikasi memiliki fenotipe *Ultra-rapid Metabolizer* (UM). Polimorfisme CYP2D6 yang sering terjadi pada tiap populasi menyebabkan EM. Walaupun begitu, tiap populasi pada setiap penelitian terdapat kemungkinan terjadinya polimorfisme yang menyebabkan fenotipe PM dan UM walau tidak sebanyak EM.

Pengaruh polimorfisme terhadap metabolisme kodein serta efek yang dapat dihasilkan dapat dilihat pada **Tabel 3**. Dari beberapa penelitian memperlihatkan adanya ADR (*Adverse Drug Reaction*), khususnya untuk partisipan yang memiliki fenotip UM dan PM. Pada partisipan dengan fenotipe UM akan mengalami peningkatan kadar morfin pada darah sehingga berpotensi mengalami keracunan morfin. Sedangkan untuk partisipan dengan fenotipe PM, efek analgesik dari kodein akan berkurang.

Tabel 2. Polimorfisme CYP2D6 pada Beberapa Populasi

Populasi / Ras	Jumlah	Varian CYP2D6 Genotipe	Frekuensi	Referensi
Pasien dengan Breast Cancer / Kaukasia	1325	2D6*3 (PM)	1.7%	[11]
		2D6*4 (PM)	20 %	
		2D6*5 (PM)	2.4%	
		2D6*10 (IM)	2%	
		2D6*41 (IM)	9%	
		2D6 duplication (UM)	2.3%	
Pasien dengan Breast Cancer stage 1 / Asia	173	2D6 Wt/Wt or Wt/*10 (EM)	76.9%	[12]
		2D6 *10/*10 (IM)	23.1%	
Anak dengan SCD / Afrika-Amerika	75	2D6 *1/*1;*2;*10 (EM)	28%	[13]
		2D6 *2/*2;*10;*41 (EM)	9.3%	
		2D6 *1/*4;*5;*17 (IM)	20%	
		2D6 *2/*4;*5;*17 (IM)	17.4%	
		2D6 *17/*17 (IM)	4%	
		2D6 *41/*41 (IM)	2.7%	
		2D6 *4/*4;*17 (PM)	4%	
		2D6 *5/*5;*17 (PM)	2.6%	
		2D6 *1/*1;*2 + DUP (UM)	4%	
Wanita / multietnis	118	2D6 *1, *2 (EM)	48%	[14]
		2D6 *35 (EM)	2%	
		2D6 *3-6 (PM)	25%	
		2D6 *9 (IM)	2%	
		2D6 *10 (IM)	3%	
		2D6 *17 (IM)	4%	
		2D6 *29 (IM)	2%	
		2D6 *41 (IM)	13%	
Pria sehat /	10	2D6 *1/*4;*6;*41 (EM)	30%	[15]
		2D6 *2/*41 (EM)	10%	
		2D6 *4/*35 (EM)	10%	
		2D6 *5/*35 (EM)	10%	
		2D6 *5/*41 (IM)	10%	
		2D6 *4/*4 (PM)	10%	
		2D6 *1/*2 + DUP (UM)	10%	
		2D6 *41/*41 + DUP (UM)	10%	
Pria sehat / Kaukasia	26	2D6 *1/*1;*2;*9;*10;*35 (EM)	38.5%	[16]
		2D6 *2/*41 (EM)	3.8%	
		2D6 *35/*41 (EM)	3.8%	
		2D6 *3/*3 (PM)	7.7%	
		2D6 *4/*4 (PM)	19.2%	
		2D6 *1/*1;*9;*10;*35;*41 + DUP (UM)	19.2%	
		2D6 *2/*1;*35;*41+ DUP (UM)	3.8%	
		2D6 *35/*1 + DUP (UM)		

Abbreviation: CYP, cytochrome P450; EM, *Extensive Metabolizer*; IM, *Intermediate Metabolizer*; PM, *Poor Metabolizer*; UM, *Ultra-rapid Metabolizer*; DUP, Duplication

Tabel 3. Efek Kodein pada Manusia Terkait Genotipe CYP2D6

Partisipan	Jumlah	Dosis Kodein	Fenotipe	Efek klinis	Referensi
Anak laki-laki (4 tahun) dengan OSAS dan tonsilitis	1	8 mg, 5 kali sehari	CYP2D6* 1/*2 + DUP (UM)	bilateral acute bronchopneumonia	[17]
Anak Perempuan (3 tahun) dengan OSAS	1	15 mg, 2 kali (sirup)	CYP2D6 *1/*1 (EM)	Muntah darah	[17]
Anak laki-laki (5 tahun) dengan tonsilitis berulang	1	12 mg setiap 4 jam	CYP2D6 UM	Kadar morfin meningkat	[17]
Pria sehat	26	30 mg (oral)	CYP2D6 PM	Periode miosis lebih lama	[16]
			CYP2D6 UM	Meningkatnya efek sedatif	[16]
Anak (29 bulan) setelah tonsillectomy	1	1.75 mg/kg	CYP2D6 UM	Apnea	[18]
Anak-anak dengan SCD	75	Tergantung tiap pasien (cohort)	CYP2D6 UM dan PM	Efek analgesik tidak ada	[13]
Ibu menyusui	1	30 mg/hari	CYP2D6 UM	Bayi yang menyusui mengalami keracunan morfin	[19]
Wanita	45	Tidak disebutkan	CYP2D6 PM	Tidak ada efek analgesik	[20]
			CYP2D6 UM	Efek analgesik segera, pusing, konstipasi	[20]
Anak (2 tahun)	1	10-12.5 mg	CYP2D6 UM	Akumulasi toksik morfin	[21]

Abbreviation: CYP, cytochrome P450; EM, *Extensive Metabolizer*; IM, *Intermediate Metabolizer*; PM, *Poor Metabolizer*; UM, *Ultra-rapid Metabolizer*; DUP, Duplication

PEMBAHASAN

Kodein merupakan obat golongan opiat yang biasa digunakan sebagai analgesik. Efek analgesik dari koden tergantung pada konversi kodein menjadi morfin. Morfin hasil koversi ini akan berikatan dengan reseptor opiat sehingga

menimbulkan efek analgesik. Hanya sekitar 5-10% kodein yang dikonversi menjadi morfin, sisanya akan dikonversi menjadi metabolit yang tidak aktif untuk dieksresikan. Kodein harus mengalami reaksi *o-demethylation* agar dapat

dikonversi menjadi morfin. Reaksi ini dibantu oleh enzim CYP2D6 [8].

Enzim CYP2D6 dikode oleh gen CYP2D6 yang berada di kromosom 22q13.1. Terjadinya polimorfisme pada gen ini dapat terjadi karena substansi nukleotida tunggal dan insersi atau delesi segmen DNA tertentu [2]. CYP2D6 merupakan gen yang sangat polimorfik dengan lebih dari 70 varian, menghasilkan non-fungsional enzim atau penurunan fungsi enzim. Terdapat empat fenotipe hasil polimorfisme CYP2D6 yang berpengaruh pada metabolisme obat yaitu *Extensive Metabolizer* (EM), *Intermediate Metabolizer* (IM), *Poor Metabolizer* (PM) dan *Ultra-rapid Metabolizer* (UM) [4,8].

Extensive Metabolizer (EM)

Sekitar 77-92% individu memiliki setidaknya satu salinan alel fungsional normal atau *wild-type alleles* yaitu *1 atau *2 [9]. Dari beberapa penelitian yang dilakukan pada ras Kaukasia, Afrika-Amerika, maupun Asia didapat lebih dari 50% individu pada tiap ras yang memiliki *wild type* alel (*1 atau *2) [22]. Individu yang memiliki alel ini disebut *Extensive*

Metabolizer (EM). Individu dengan fenotipe EM memiliki aktivitas enzim yang normal sehingga respon terhadap kodein normal. Namun, tetap ada variasi respon terhadap kodein pada individu dengan fenotipe *Extensive Metabolizer* (EM). Penyebab variasi ini masih belum diketahui untuk individu dengan kesamaan diplotipe [9,10]. Seperti pada **Tabel 2**, seorang anak dinyatakan memiliki fenotipe CYP2D6 *1/*1 (EM), namun mengalami muntah darah setelah pemberian kodein. Hal ini dapat diakibatkan karena fenotipe EM biasanya tumpang tindih dengan UM dimana pada individu UM, memiliki alel fungsional seperti pada individu dengan fenotipe EM, hanya saja alel fungsional tersebut mengalami duplikasi. Tumpang tindih yang dimaksud yaitu alel fungsional tersebut hanya dibaca satu kali, bukan duplikasinya [17].

Intermediate Metabolizer (IM)

Individu dengan fenotipe *Intermediate Metabolizer* (IM) memiliki satu alel non-fungsional atau satu alel aktivitas rendah dengan fungsional alel pada individu heterozigot atau dua alel

aktivitas rendah pada individu homozigot.

Contohnya kombinasi satu alel fungsional atau *wild-type* dengan alel aktivitas rendah yaitu *10, *17 atau *41. Individu yang dengan genotipe ini memiliki laju metabolisme konversi kodein menjadi morfin lebih rendah sehingga respon kodein yang diberikan tidak sebaik pada individu dengan fenotipe EM. Hal ini dikarenakan morfin yang dihasilkan lebih sedikit, sedangkan yang memiliki peranan penting dalam menimbulkan efek analgesik adalah morfin [4,8]. Individu dengan fenotipe IM memerlukan dosis analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dosis terapi standar. Selain itu, analgesik yang tidak membutuhkan aktivasi enzimatif seperti morfin atau hidromorfon menghasilkan efek analgesik yang lebih baik dibandingkan kodein pada individu dengan fenotipe ini [13].

Pada ras Afrika-Amerika memiliki frekuensi alel *17 yang tinggi (26%), dimana pada sebagian besar ras Kaukasia tidak ditemukan alel tersebut. Pada ras Kaukasia, alel *41 yang bertanggung jawab atas munculnya fenotipe IM,

meskipun frekuensinya tidak banyak. Alel *17 juga ditemukan pada ras Afrika hitam dengan frekuensi 9-34%. Pada ras Asia, Cina memiliki frekuensi yang paling banyak terhadap fenotipe IM (57%) dibandingkan ras Asia lainnya. Hal ini dikarenakan tingginya genotipe *10 yang dimiliki ras tersebut [22].

Poor Metabolizer (PM)

Individu dengan genotipe 2D6 *3, *4, *5 dan *6 (alel non-fungsional) memiliki fenotipe *Poor Metabolizer* (PM). Pada individu ini, terdapat dua alel non-fungsional menyebabkan konversi kodein menjadi bentuk aktifnya, morfin akan terhambat sehingga kadar morfin dalam tubuhnya akan rendah. Hal ini menyebabkan efek analgesik kodein sangat sedikit bahkan tidak terasa sama sekali. Sekitar 6-10% ras Kaukasia memiliki fenotipe PM, jumlah ini lebih sedikit dibandingkan pada ras Afrika atau Asia yang hanya sekitar 1-2%. Pada ras Kaukasia, lebih banyaknya frekuensi individu yang memiliki fenotipe PM dibandingkan yang lain karena frekuensi alel non-fungsional 2D6*4,*3 dan*6 lebih

banyak, sedangkan untuk 2D4*5 frekuensi adanya genotipe ini hampir sama dengan ras lain. Pada ras Afrika-Amerika, genotipe 2D6*17/*4,*5 ditemukan paling banyak yang menyebabkan fenotipe PM dengan frekuensi untuk alel *5 sekitar 5-7%.

Individu dengan fenotipe PM memiliki resiko yang lebih besar untuk mengalami efek samping dan efek farmakodinamik yang lebih lama dan dapat menyebabkan akumulasi obat di dalam darah (overdosis obat). Hal ini terjadi karena *produg* tidak dimetabolisme menjadi metabolit aktifnya, dimana metabolit aktif tersebut yang bertanggung jawab memberikan efek terapi [8,10,22,23]. Dari beberapa penelitian menyebutkan individu dengan fenotipe PM yang menerima terapi dengan kodein tidak merasakan efek analgesik [13,20]. Hal ini dikarenakan tidak mempunyai enzim mengkonversi kodein menjadi bentuk aktif analgesiknya, yaitu morfin [9].

Ultra-rapid Metabolizer (UM)

Fenotipe UM dikarenakan adanya duplikasi dari alel fungsional sehingga meningkatkan aktivitas enzim [2]. Semakin

banyaknya salinan gen CYP2D6, semakin banyak pula kodein yang akan dikonversi menjadi morfin. Individu yang memiliki fenotipe UM dapat menghasilkan morfin 50-70% lebih banyak dibanding individu dengan fenotipe EM [17]. Insiden terjadinya UM pada populasi Mediterranean, Saudi Arabia dan Etiopia lebih tinggi yaitu sekitar 12-29% dibandingkan populasi Amerika Utara, Eropa tengah dan Asia sekitar 1-5% [24,25]. Pada ras Kaukasia (30%), duplikasi paling sering terjadi pada alel CYP2D6*1 dan CYP2D6*2 dimana kodein dengan dosis 30 mg dapat memberikan efek yang sama dengan kodein 45 mg pada individu EM. Walaupun perbedaan tidak terlalu tinggi, resiko toksisitas opiat akan meningkat pada individu dengan UM jika terdapat faktor tambahan seperti fungsi ginjal yang menurun atau penghambatan pada sistem enzim lain [16].

Pada anak-anak dengan OSAS dan tonisilitis, kemungkinan mengalami apnea lebih tinggi pada anak dengan polimorfisme CYP2D6 yang menyebabkan

dibandingkan pada anak dengan metabolisme normal. Hal ini dikarenakan banyaknya kodein yang dikonversi menjadi morfin menyebabkan pola pernafasan menjadi tidak normal [21].

Selain terjadinya apnea, metabolisme *Ultra-rapid* kodein menjadi morfin dapat menyebabkan kematian. Beberapa penelitian menyebutkan anak yang mengalami *tonsillectomy* dan/atau *denoidectomy* yang mendapatkan kodein mengalami penurunan respirasi dan kematian, dimana anak-anak tersebut mengalami polimorfisme pada CYP2D6 berupa UM [26,27]. Sedangkan untuk individu sehat dengan fenotipe UM, efek yang dirasakan berupa efek samping morfin sampai keracunan akibat akumulasi morfin [19,21]. Karena kadar morfin dalam darah meningkat, efek analgesik akan lebih segera terasa dan efek samping dari opiat berupa sedatif juga dapat meningkat [16,17,20]. Namun pada penelitian yang dilakukan Yee, *et al* (2013), efek analgesik tidak dirasakan oleh individu dengan fenotipe UM. Hal ini dapat terjadi karena

terlalu cepatnya aktivasi dan eliminasi obat sehingga efek analgesik tidak terasa atau efektif. Untuk itu, status metabolik CYP2D6 sangat penting dalam menentukan efikasi terapi pada individu [2,13].

Penelitian - penelitian mengenai farmakogenetik dimaksudkan untuk memperbaiki hasil terapi dengan memperhatikan pemilihan obat dan dosis sehingga memungkinkan untuk terapi personal sesuai dengan keadaan karakteristik yang dimiliki orang tersebut [28]. Pada **Tabel 4**, menyajikan rekomendasi terapi kodein dengan memperhatikan fenotipe dan genotipe yang dimiliki oleh individu. Pada individu dengan fenotipe UM, direkomendasikan untuk tidak menggunakan kodein sebagai analgesik karena dapat meningkatkan resiko toksisitas. Analgesik yang dapat digunakan berupa analgesik non-opiat atau morfin karena morfin tidak membutuhkan enzim CYP2D6 untuk membentuk metabolit aktifnya. Untuk individu dengan fenotipe EM dan IM, pemilihan dosis analgesik berdasarkan umur atau berat

badan diperlukan agar efek terapi yang diinginkan dapat tercapai. Untuk individu dengan fenotipe IM, bila efek analgesik kodein tidak berpengaruh banyak, terapi dapat diganti dengan analgesik lain. Sedangkan untuk individu dengan fenotipe

PM disarankan untuk tidak menggunakan kodein karena kemungkinan tidak menimbulkan efek analgesik [5]. Adanya efek yang tidak diinginkan dari penggunaan kodein pada individu tidak hanya dikarenakan adanya polimorfisme

Tabel 4. Rekomendasi terapi kodein berdasarkan fenotipe metabolisme dari CYP2D6 [5].

Fenotipe	Rincian fenotipe	Genotipe	Contoh diplotipe	Rekomendasi terapi kodein
<i>Ultra-rapid Metabolizer</i>	Aktivitas enzim meningkat menyebabkan pembentukan morfin meningkat sehingga resiko toksisitas lebih tinggi	Mempunyai lebih dari dua salinan normal fungsional alel	*1/*1 + DUP *1/*2 + DUP	Menghindari penggunaan kodein, mengganti kodein dengan analgesik non-opiat atau dengan morfin seperti tramadol. Hidrokodon dan oksikodon tidak direkomendasikan karena metabolismenya dipengaruhi CYP2D6
<i>Extensive Metabolizer</i>	Aktivitas enzim normal. Pembentukan morfin normal	- Dua alel fungsional normal - Dua alel penurunan fungsi - Satu alel fungsional normal dan satu alel penurunan fungsi /alel nonfungsional	*1/*1 *1/*2 *2/*2 *1/*41 *1/*4 *2/*5 *1/*10	menggunakan kodein dengan menyesuaikan dosis berdasarkan umur dan berat
<i>Intermediate Metabolizer</i>	Aktivitas enzim intermediate. Pembentukan morfin berkurang	Satu alel penurunan fungsi dan satu alel non fungsional	*4/*10 *5/*41	menggunakan kodein dengan menyesuaikan dosis berdasarkan umur dan berat. Bila tidak ada efek dari kodein, mengganti kodein dengan analgesik non-opiat atau morfin.
<i>Poor Metabolizer</i>	Aktivitas enzim yang sangat rendah atau tidak ada sama sekali. Pembentukan	Dua alel nonfungsional	*4/*4 *4/*5 *5/*5 *4/*6	Tidak menggunakan kodein sebagai analgesik karena efikasinya sangat rendah. Mengganti dengan analgesik

morfin sangat
sedikit sehingga
efek analgesik tidak
terasa.

non opiat atau morfin,
kecuali hidroksidon dan
oksikodon

Abbreviation: DUP, Duplikasi

pada enzim CYP2D6, namun dapat pula terjadi akibat variabilitas dari beberapa gen lain yang mengatur farmakokinetik dan farmakodinamik opiat seperti UDP-*glucuronosyltransferase* (bertanggung jawab pada metabolisme morfin), *the O3bc opioid receptor*, dan *blood-brain-barrier transporter proteins* dapat menurunkan efikasi opiat atau berpotensi menyebabkan kecanduan opiat [29-31]. Karena banyaknya variabel lain yang dapat mempengaruhi efek analgesik opiat disamping metabolisme oleh CYP2D6, penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antar variasi metabolisme dari CYP2D6 dan gen lain terhadap farmakokinetik kodein dan efeknya pada individu dibutuhkan [32].

SIMPULAN

Adanya polimorfisme pada CYP2D6 akan mempengaruhi metabolisme kodein. Tiap polimorfisme pada CYP2D6 menghasilkan aktivitas metabolisme yang berbeda. Perbedaan metabolisme ini dapat

mempengaruhi kadar metabolit aktif dan efek analgesik dari kodein sehingga diperlukan penyesuaian terapi kodein untuk tiap individu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penyelesaian *review* jurnal ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan dan bantuan baik waktu, pikiran dan usaha. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu **Dr. Tina Rostinawati, S.Si., M.Si., Apt.** selaku dosen pembimbing penulis yang telah membimbing dan memberikan arahan jelas dalam pembuatan *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kang JS. and M H Lee. Overview of therapeutic drug monitoring. The Korean journal of internal medicine. 2009 Mar 1; 24(1): 1-10.
2. Zhang JP. and A. K. Malhotra. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2011 Jan 1; 7(1): 9-37.
3. Darbari DS, Minniti CP, Rana S, et al. Pharmacogenetics of morphine: Potential implications in sickle cell disease. American journal of hematology. 2008;83(3):233-236.

4. Foster A, Wang Z, Usman M, Stirewalt E, Buckley P. Pharmacogenetics of antipsychotic adverse effects: case studies and a literature review for clinicians. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2007 Dec;3(6): 965.
5. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014 Apr 1;95(4):376-82.
6. Zhou, SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. *Clinical pharmacokinetics*. 2009 Dec 1;48(12): 761-804.
7. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacological reviews*. 2006 Sep 1;58(3):521-90
8. Dean, Laura. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries*. 2016
9. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(2):321–326
10. Leppert W. Pain Management in Patients with Cancer: Focus On Opioid Analgesics. *Current Pain and Headache Reports*. 2011 Aug 1; (4):271-9
11. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Jama*. 2009 Oct 7;302(13):1429-36
12. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6* 10 and CYP2C19* 2,* 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009 Mar 1;115(5):952-61
13. Yee MM, Josephson C, Hill CE, Harrington R, Castillejo MI, Ramjit R, Osunkwo I. Cytochrome P450 2D6 Polymorphisms and Predicted Opioid Metabolism in African-American Children with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2013 Oct;35(7):e301.
14. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Aug 20;29(24):3232-9
15. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *British journal of pharmacology*. 2010 Jun 1;160(4):919-30.
16. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in *Ultra-rapid Metabolizers* due to CYP2D6 duplication. *The pharmacogenomics journal*. 2007 Aug 1;7(4):257-65.
17. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012 May 1;129(5):e1343-7.
18. Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant—an ultra-rapid metabolizer. *Pediatric Anesthesia*. 2007 Jul 1;17(7):684-7.
19. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a

- codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704
20. Berger H, Sistonen J, Madadi P, Matok I, Gijssen VM, de Wildt SN, Taddio A, Ross CJ, Carleton BC, Hayden MR, Koren G. CYP2D6 polymorphisms and codeine analgesia in postpartum pain management: a pilot study. *Therapeutic drug monitoring*. 2011 Aug 1;33(4):425-32.
21. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, Ultra-rapid-metabolism genotype, and postoperative death. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):827-8.
22. Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):334-361
23. Chhangani BS, Melgar T, Patel D. Pediatric obstructive sleep apnea. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):81-85
24. Kirchheiner J, Keulen J-T HA, Bauer S, Roots I, Brockmöller J: Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 78-83.
25. Wang G, Zhang H, He F, Fang X: Effect of the CYP2D6 * 10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 927-931.
26. Boyle K.L. Rosenbaum C.D. Oxycodone overdose in the pediatric population: case files of the University of Massachusetts Medical Toxicology Fellowship. *J Med Toxicol* 2014;10(3):280-5. [PubMed: 24610706]
27. Racoosin J.A. Roberson D.W. Pacanowski M.A. Nielsen D.R. New evidence about an old drug--risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368(23):2155-7.
28. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, Pirmohamed M, Walley T. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *The pharmacogenomics journal*. 2011 Feb 1;11(1):1-4.
29. Dickman A: Tramadol: a review of this atypical opioid. *Eur J Palliat Care* 2007; 14: 181-185.
30. Wolf CR, Smith G: Cytochrome P450 CYP2D6. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 209-229.
31. Ingelman-Sundberg M: Genetic polymorphism of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenom J* 2005; 5: 6-13.
32. Shord SS, Cavallari LH, Gao W, Jeong HY, Deyo K, Patel SR, et al. The Pharmacokinetics of Codeine and Its Metabolites in Blacks with Sickle Cell Disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009 Jul 1;65(7):651-8