

ARTIKEL TINJAUAN: EFEK SAMPING PENGGUNAAN KODEIN PADA PEDIATRIK

Nadhira Mahda Dinar Lubis, Zelika Mega Ramadhania

Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaaran, Sumedang, Jawa Barat
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
nadhiramhdnr@gmail.com

ABSTRAK

Kodein merupakan golongan opioid yang banyak digunakan baik untuk analgesik maupun antitusif. Namun penggunaan kodein pada pediatrik menimbulkan efek samping yang berakibat fatal, hal ini diakibatkan oleh polimorfisme pada gen pemetabolisme kodein. Pada orang dengan kemampuann *ultrarapid* metabolisme yang tinggi, penggunaan kodein pada dosis normal dapat meningkatkan kadar morfin dalam darah, sehingga akan menyebabkan depresi pernafasan pada pasien. Oleh karena itu FDA, EMA, AIFA dan MHRA membuat pedoman untuk melarang penggunaan kodein pada pediatrik dan menganjurkan untuk mengganti kodein dengan obat lain yang lebih aman untuk pediatrik.

Kata Kunci : Kodein, morfin, pediatrik, polimorfisme

ABSTRACT

Codeine was a group of opioids that were widely used for both analgesic and antiseptic. But the use of codeine in pediatrics had a fatal side effect, this is due to polymorphism in the gene metabolism of codeine. In people with high ultrarapid metabolic abilities, the usage of codeine at normal doses can led to high level of morphine in the blood, thus caused respiratory depression in patients. Therefore, the FDA, EMA, AIFA and MHRA made guidelines for prohibiting the use of codeine in pediatrics and suggested to replacing codeine with other drugs that are safer for pediatrics.

Keyword: Codeine, morphine, pediatric, polymorphism

Diserahkan: 17 Juli 2018, Diterima 2 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kodein merupakan obat antitusif dan analgesik yang sudah digunakan sejak tahun 1800-an. Obat ini merupakan golongan opioid ringan yang umum digunakan pada pasien pediatrik meskipun penelitian mengenai keamanan penggunaan kodein pada pasien pediatrik masih sedikit (Benini, 2015; Madadi,

2018). Pada tahun 2013, Food and Drug Administration (FDA) U.S. mengeluarkan peringatan tentang larangan penggunaan kodein pada pasien pediatrik yang melakukan operasi pengangkatan tonsil dan/atau adenoid. Pada Januari 2015, FDA melakukan investigasi mengenai kemungkinan resiko efek samping serius

penggunaan kodein pada obat batuk dan pilek pada anak di bawah 18 tahun . Pelarangan penggunaan kodein ini disebabkan karena metabolit aktif kodein, morfin, dapat menyebabkan nafas menjadi lambat dan sulit (FDA, 2015).

Tiga bulan setelah FDA mengeluarkan larangan penggunaan kodein pada pasien pediatrik, *European Medicines Agency* (EMA) memutuskan untuk melarang penggunaan kodeine untuk pasien pediatrik yang berusia dibawah 12 tahun (EMA, 2015). Pada 29 Juli 2013, the *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) ikut melarang penggunaan kodein pada pasien anak berusia kurang dari 12 tahun; pasien anak berusia 0-18 tahun yang melakukan *adenotonsillectomy* untuk sindrom *obstructive sleep apnea*; pasien hipermetabolisme kodein; serta ibu yang menyusui.

Pada Juli 2013, *The United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) juga menerbitkan pedoman untuk membatasi penggunaan kodein pada pasien pediatrik. Pedoman ini menyatakan bahwa kodein tidak boleh diberikan pada anak-anak yang mengalami gangguan pernafasan dan dosis maksimum untuk anak 12 sampai 18 tahun adalah 240 mg. Dosis maksimum tersebut harus terbagi ke dalam empat dosis pemberian dalam sehari, selain itu pemberian kodein juga dibatasi hanya boleh selama 3 hari, jika melebihi dari hari

yang ditetapkan perlu dilakukan kajian kembali (MHRA, 2013).

Panduan yang dibuat oleh FDA, EMA, AIFA dan MHRA menjadi peringatan dalam penggunaan kodein pada pasien pediatrik, oleh karena itu perlu dilakukan perubahan metode pengobatan dimana penggunaan kodein diganti dengan obat lain yang lebih aman (Benini, 2014). Meskipun di negara-negara maju tersebut sudah melakukan pelarangan penggunaan kodein pada pasien pediatrik sejak tahun 2013, tetapi di Indonesia sendiri penggunaan kodein untuk pada pediatrik masih sering dijumpai. Kodein masih sering ditemukan sebagai obat batuk (antitusif) yang diracik bersama obat batuk-flu lainnya untuk pasien pediatrik.

METODE

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber data sekunder yang dikumpulkan secara langsung oleh peneliti. Pencarian sumber data sekunder dilakukan secara online dengan menggunakan mesin pencari Google, Google Scholar, dan Pubmed. Pencarian menggunakan kata kunci “*codeine*”, “*pediatric*”, “*analgesic*”, “*antitussive*”, dan “*side effect*”. Selanjutnya dilakukan penelusuran secara manual pada pustaka-pustaka yang relevan. Dari hasil pencarian data sekunder didapatkan 39 data sekunder dan sebanyak 16 data di eksklusi, sehingga didapatkan data sekunder sebanyak 23 data. Kriteria

inklusi data sekunder adalah sumber data yang dipublikasi 10 tahun terakhir dari tahun penulisan artikel ini.

HASIL

Berdasarkan penelusuran pustaka didapatkan hasil berupa kasus pada pasien pediatrik yang mengalami efek samping fatal dari penggunaan kodein. Kasus-kasus tersebut menunjukkan bahwa pasien mengalami kesulitan bernafas yang parah (gagal pernafasan) akibat kodein sehingga asupan oksigen tidak terpenuhi dan menyebabkan kematian.

Kasus Efek Samping Kodein

Seorang anak berusia dua tahun (13 kg) dilaporkan mengalami kesulitan bernafas setelah mengkonsumsi kodein dan parasetamol sebagai obat analgesik pasca operasi *tonsilectomi* (operasi amandel). Pemeriksaan *post mortem* pada pasien menunjukkan bukti *tracheitis chronic*, aspirasi partikel makanan dan bronkopneumonia. Hasil uji pada darah femoralis pasien dengan kromatografi gas spektroskopi masa (GC-MS) menunjukkan adanya kodeine (0,70 mg/liter) dan morfin (32 ng/ml). Tidak ditemukan senyawa lain dalam darah pasien, sehingga diduga kodeine dan morfin yang menyebabkan pasien mengalami kesulitan bernafas (Gabrielli, 2009).

Pada kasus lain seorang anak laki-laki berusia 4 tahun (27,6 kg) di Kanada, dilaporkan meninggal setelah

mengonsumsi 40 mg kodeine dalam sehari (terbagi menjadi 5 kali pemberian) sebagai obat analgesik setelah pasien melakukan *tonsilectomi*. Pemeriksaan *post mortem* menunjukkan konsentrasi serum morfin pada darah $\pm 17,6$ ng/mL (dosis terapi morfin $\pm 4,5-21$ ng/mL). Pemeriksaan tersebut menyatakan bahwa pasien meninggal akibat bilateral akut bronkopneumonia akibat kodeine dan morfin (Kelly, 2012).

Seorang gadis berusia 6 tahun memiliki riwayat miokarditis dan perkembangan fisik yang lambat mengalami batuk sedang dan infeksi pernafasan. Pasien diberikan obat antibiotik oral (azitromisin) dan sirup guaifenesin/kodein (100 mg/10 mg pada tiap 5 mL) setiap 4 jam sekali. Pada kasus ini, diketahui terjadi *medication error* berupa *prescription labelling error*, sirup guaifenesin/kodein tersebut seharusnya diberikan setiap menjelang tidur (q.h.s.). pada keesokan harinya pasien ditemukan tidak bernyawa oleh ibunya dengan ciri-ciri kulit pucat kebiruan. Pemeriksaan *post mortem* menunjukkan adanya pembangkakan otak dan kadar kodein total sebesar $\pm 0,17$ mg/L, kodein bebas $\pm 0,08$ mg/L dan morfin total $\pm 0,08$ mg/L (Friedrichsdorf, 2013).

PEMBAHASAN

Kodein dan morfin merupakan analgesik opioid yang bekerja pada

reseptor- μ opioid. Kodein adalah prodrug dengan afinitas rendah dan aktivitas intrinsik rendah pada reseptor opioid μ (μ). Jika dibandingkan dengan morfin, kodein termasuk dalam opioid yang lemah, karena merupakan agonis reseptor opioid μ yang kurang kuat. Kodein pada awalnya digunakan secara luas, karena keyakinan bahwa sebagai opioid yang lemah, sehingga aman dan tidak akan menghasilkan hasil yang merugikan (Vuilleumier, 2012). Oleh sebab itu kodein banyak diresepkan baik untuk pasien dewasa ataupun anak-anak.

Jalur utama untuk metabolisme kodein pada pasien pediatrik serupa dengan pasien dewasa, tetapi terdapat perbedaan besar pada anatomi dan fungsi fisiologis organ antara pasien pediatrik dan pasien dewasa yang menyebabkan perbedaan besar pada efek samping orang dewasa dan pediatrik. Proses farmakokinetik yang terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) memiliki beberapa faktor yang dapat mempengaruhi *output* dari masing-masing proses. Absorpsi kodein yang secara oral dipengaruhi oleh pH lambung pada anak yang relatif lebih netral, waktu pengosongan lambung dan waktu transit usus yang lebih lama menyebabkan penyerapan obat lebih tinggi diakibatkan kontak permukaan organ dan obat lebih lama. Distribusi kodein dipengaruhi *plasma protein binding*, pada anak

konsentrasi protein tersebut rendah serta kemampuan protein untuk mengikat juga rendah. Selain itu pada anak terjadi peningkatan konsentrasi asam lemak non-esterifikasi, bilirubin dan zat endogen lain yang akan mengurangi pengikatan obat. Total air pada tubuh pediatrik relatif lebih besar dibanding total lemak, sehingga distribusi obat larut air lebih baik pada anak-anak. Metabolisme obat pada pediatrik secara umum belum sempurna karena aktivitas enzim sitokrom P-450 belum berfungsi normal. Sedangkan ekskresi obat dipengaruhi oleh tiga proses yaitu laju filtrasi glomerulus (GFR), sekresi tubular dan reabsorpsi. Pada pediatrik klirens kreatinin lebih rendah dibanding orang dewasa yang menyebabkan kemungkinan akumulasi obat (Fernandez, 2011).

Kodein dimetabolisme melalui sistem enzim P450 hati, meskipun beberapa metabolisme terjadi di usus dan otak. Sekitar 50% hingga 70% dari kodein diubah menjadi *codeine-6-glucuronide* oleh UGT2B7. *Codeine-6-glucuronide* memiliki afinitas yang mirip dengan kodein untuk reseptor opioid μ , yang dikodekan oleh gen OPRM1. Sekitar 10% hingga 15% dari kodein diubah dari N-*demethylated* menjadi norkodein oleh CYP3A4. Norkodein juga memiliki afinitas yang mirip dengan kodein untuk reseptor opioid μ . Antara 0% sampai 15% dari kodein diubah dari O-*demethylated*

menjadi morfin, metabolit yang paling aktif, yang memiliki afinitas 200 kali lipat lebih besar untuk reseptor opioid μ dibandingkan dengan kodein. Reaksi metabolik ini dimediasi oleh CYP2D6 (Gaedigk, 2008; Cartabuke, 2014).

Pengkodean gen CYP2D6 memiliki banyak variasi genetik yang mempengaruhi jumlah kodein yang diubah menjadi bentuk aktif dan yang menghasilkan variabel obat. Hal ini disebabkan karena enzim utama yang terlibat dalam glukuronasi adalah uridin difosfat glukuroniltransferase 2B7 (UGT2B7) (Eissing, 2012). UGT2B7 diketahui memproduksi polimorfisme gen.

Pasien dengan kisaran aktivitas CYP2D6 normal mewakili 75% hingga 92% populasi dan disebut metabolit luas. Adapula populasi poor metabolizer (PM) (sekitar 5-10% dari populasi), yang tidak memiliki alel fungsional dan karena itu hanya merasakan sedikit atau bahkan tidak ada efek morfin atau analgesia dari kodein. Pada populasi terakhir disebut ultrarapid metabolizer (UM) memiliki dua atau lebih alel fungsional, dan tubuh mereka dapat mengubah kodein menjadi morfin dalam jumlah besar (Creew, 2012; Racoosin, 2015). Pada populasi UM penggunaan kodein dalam jumlah normal dapat mengancam keselamatan jiwa pasien, sebab metabolit kodein yang dihasilkan akan sangat banyak jumlahnya dan menyebabkan terjadi banyak ikatan antara

morfin dan reseptor (Sistonen, 2012; Niestersm 2013).

Ada variasi luas dalam jalur metabolisme kodein di antara kelompok etnis yang berbeda. Prevalensi fenotip UM adalah <1% pada orang Kaukasia, 10% pada keturunan Mediterania dan 10-30% pada orang Asia atau Timur Tengah. Prevalensi fenotip UM juga tinggi di Ethiopia, hampir 30%, tetapi lebih rendah di wilayah Afrika lainnya. Namun, prevalensi fenotipe PM adalah 5-10% pada ras Kaukasia dan <1% pada orang Asia. Pada populasi Hitam dan Arab, persentase fenotipe PM umumnya rendah, yaitu <2% (Sistonen, 2007; Llarena, 2014).

Kodein tidak hanya memberikan reaksi tidak diinginkan pada pediatrik secara langsung, tetapi juga secara tidak langsung pada bayi yang disusui oleh ibunya. Tahun 2007 dilaporkan adanya kasus kematian bayi akibat air susu ibu (ASI) yang diberikan mengandung kodein. Ibu bayi tersebut mengonsumsi kodein sebagai perawatan nyeri postpartum. Setelah diselidiki, ibu tersebut memiliki gen kodein UM, dan ditemukan konsentrasi morfin yang tinggi pada bayi tersebut (Manaldi, 2007)

Dari ketiga kasus tersebut, diperkirakan ketiga pasien pediatrik memiliki gen UM, sehingga hasil metabolisme morfin yang dihasilkan tinggi dan menimbulkan efek merugikan yang berakibat fatal. Selain itu, pada kasus

ketiga kesalahan juga disebabkan oleh tenaga kesehatan yang tidak memperhatikan label penggunaan obat, sehingga dosis kodein yang dikonsumsi tinggi. Oleh karena itu, kasus ini dapat menjadi pelajaran untuk tenaga kesehatan agar lebih berhati-hati dalam meresepkan obat-obat golongan tertentu untuk pasien pediatrik.

Menurut De Blasio, obat batuk yang biasa digunakan pada orang dewasa seperti kodein, hidrokodon, dekstrometorfan, antihistamin dan pseudoefedrin memiliki risiko bahaya yang lebih besar dibanding dengan efek menguntungkan pada anak-anak (De Blasio, 2012). Penggunaan antitusif sentral pada anak, sebaiknya diganti dengan antitusif perifer seperti *levodropropizine* dan *moguisteine*. Obat antitusif perifer memiliki lebih banyak efek menguntungkan dibandingkan risiko merugikan, berdasarkan uji coba klinis yang telah dilakukan, oleh karena itu obat antitusif perifer direkomendasikan untuk mengobati batuk akut dan sub akut pada pasien pediatrik (De Blasio, 2011).

KESIMPULAN

Kodein memiliki efek merugikan yang berakibat fatal bagi pasien pediatrik, hal ini disebabkan adanya polimorfisme pada gen yang memetabolisme kodein. Gen UM menyebabkan tingginya kadar morfin pada darah pasien, sehingga menyebabkan depresi pernafasan dan

menyebabkan kematian. Oleh karena itu penggunaan kodein pada anak-anak dikontraindikasikan dan sebaiknya obat tersebut diganti dengan obat lain yang lebih aman untuk pediatrik yaitu *levodropropizine* dan *moguisteine*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni. 2013. Available at: <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=1377> [diakses 2 April 2018].
- Benini F., Egidio B. 2014. Doing without codeine: why and what are the alternatives? 2014, 40:16.
- Cartabuke, R. S. Joseph D. T., Thomas T., Julie Rice. 2014. Current Practices Regarding Codeine Administration Among Pediatricians and Pediatric Subspecialists. *Clinical Pediatrics* 2014, Vol 53(1) 26–30
- 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;91:321-6.
- De Blasio, F., et al. 2011. Cough management: a practical approach. *Cough* 2011 7:7.
- De Blasio, F., Peter V. Dicpinigaitis, Gianluca De Danieli, Luigi Lanata, Alessandro Zanasi. 2012. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 25 (2012) 337-342.
- Eissing T, Lippert J, Willmann S. Pharmacogenomics of codeine, morphine, and morphine-6-glucuronide: model-based analysis of the influence of CYP2D6 activity, UGT2B7 activity, renal impairment,

- and CYP3A4 inhibition. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 43–53.
- EMA. 2015. Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients. Tersedia online di http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [diakses 29 Maret 2018].
- FDA. 2015. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the potential risks of using codeine cough-and-cold medicines in children. Tersedia online di <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592109.htm> [diakses 29 Maret 2018].
- Fernandez, Eva, Raul Perez, Alfredo Hernandez, Pilar Tejada, Marta Arteta and Jose T. Ramos. 2011. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*. 2011 Mar; 3(1): 53–72.
- Friedrichsdorf, J. S., Andrea C. P. Nugent, Quinn S. 2013. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: Three case reports. *J. Opioid Management* 9:2 March/April 2013.
- Gabrielli, A., E. V. Avverdimento, T. Krieg. 2009. Codeine, Ultrarapid Metabolism Genotype, and Postoperative Death. *N. Eng. J. Med.* 361:8, August 20, 2009.
- Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 Activity Score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2): 234–242
- Kelly, L. E., et al. More Codeine Fatalities After Tonsillectomy in North American Children. *Pediatrics* 2012;129:e1343–e1347.
- LLerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledo EM, Farinas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1569–83.
- Madadi P., Gideon K. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codein use, 2018, 9(9), 1267-1284.
- Manaldi P, Koren G, Cairns J: Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007, 53:33–5.
- MHRA- Drug Safety Update – Codeine for analgesia: restricted use in children because of reports of morphine toxicity. 10 July 2013. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON296400> [diakses 2 April 2018].
- Niesters M, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Dahan A. Opioidinduced respiratory depression in paediatrics: a review of case reports. *Br J Anaesth* 2013; 110: 175–82.
- Racoosin, J. A., David W. R., Michael A., P., David R. N. 2015. New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. *n engl j med* 368;23.
- Sistonen J, Madadi P, Ross CJ, Yazdanpanah M, Lee JW, Landsmeer ML, et al. Prediction of codeine toxicity in infants and their mothers using a novel combination of maternal genetic markers. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 692–9.
- Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 93–101.
- Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med* 2012; 5: 73–87.