

FARMAKOGENETIKA

I. LATAR BELAKANG

Pengaruh obat yang terjadi dari pemberian obat pada manusia akan beranekaragam (bervariasi) dari orang ke orang. Keanekaragaman ini dipengaruhi oleh berbagai penyebab, baik yang berasal dari obat maupun dari individu yang bersangkutan. Farmakogenetik merupakan salah satu bidang dalam farmakologi klinik yang mempelajari keanekaragaman (respons) obat yang dipengaruhi atau disebabkan oleh karena faktor genetik. Atau dengan kata lain merupakan studi pengaruh genetik terhadap respons obat.

Kepentingan dari studi farmakogenetik ini yang paling penting adalah untuk mengetahui atau mengenali individu-individu tertentu dalam populasi, yang dikarenakan adanya ciri-ciri genetik tertentu, akan bereaksi atau mendapatkan pengaruh obat yang tidak sewajarnya dibandingkan anggota populasi lain pada umumnya. Sehingga dengan dapat dilakukan upaya-upaya pencegahan agar pengaruh yang tidak dikehendaki tidak sampai terjadi, misalnya dengan menyesuaikan besar dosis atau dengan menghindari pemakaian obat tertentu pada individu tertentu.

II. TUJUAN KEGIATAN

Sesudah mengikuti kuliah dan diskusi ini, mahasiswa diharapkan,

1. Memahami pengertian farmakogenetika
2. Mengetahui contoh-contoh fenomena farmakogenetika dalam populasi
3. Memahami kepentingan klinik farmakogenetika dan pertimbangan-pertimbangan dalam praktek

III. KEPUSTAKAAN YANG DIANJURKAN

Graham-Smith, D.G. & Aronson, J.K Tahun (1985) Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. Oxford University Press, Oxford.

Rogers, H.j. Spector, R.G. & Trounce, J.R. (1981) A Textbook of Clinical Pharmacology. Hodder & Stoughton, London.

FARMAKOGENETIKA

I. PENDAHULUAN

Pengaruh obat yang terjadi dari pemberian obat pada manusia akan beraneka ragam (bervariasi) dari orang ke orang. Keanekaragaman ini dipengaruhi oleh berbagai penyebab baik yang berasal dari obat maupun dari individu yang bersangkutan. Penyebab yang berasal dari individu pun dapat bermacam-macam, misalnya penyakit yang diderita, umur, status gizi, diet, faktor genetika, dan lain-lain. Farmakogenetika merupakan salah satu bidang dalam farmakologi klinik yang mempelajari keanekaragaman pengaruh (respons) obat yang dipengaruhi atau disebabkan oleh karena faktor genetik. Atau dengan kata lain merupakan studi mengenai pengaruh genetik terhadap respons obat.

Kepentingan dari studi farmakogenetika ini yang paling utama sebenarnya adalah untuk mengetahui atau mengenali individu-individu tertentu dalam populasi, yang dikarenakan adanya ciri-ciri genetik tertentu, akan bereaksi atau mendapatkan pengaruh obat yang tidak sewajarnya dibandingkan anggota populasi lain pada umumnya. Sehingga dengan demikian dapat dilakukan upaya-upaya pencegahan agar pengaruh buruk yang tidak dikehendaki tidak sampai terjadi, misalnya dengan menyesuaikan besar dosis atau dengan menghindari pemakaian obat tertentu pada individu tertentu. Sayangnya, tidak selamanya pedoman ini dapat diterapkan secara praktis dalam praktek klinis sehari-hari. Hal ini karena :

- Teknik untuk mendiagnosis atau mengenali ciri-ciri genetik tersebut tidak selalu secara praktis dapat dikerjakan dalam praktek sehari-hari.
- Beberapa bentuk efek samping yang tidak dikehendaki, termasuk bentuk-bentuk yang berat sekalipun merupakan reaksi abnormal individu yang bersifat idiosinkratik yang juga tidak diketahui secara pasti faktor apa yang mempengaruhi.
- Bentuk-bentuk keanekaragaman (variasi) pengaruh obat yang disebabkan faktor genetik, walaupun banyak yang sudah diketahui, tetapi masih banyak juga yang belum diungkapkan sehingga selalu diperlukan penelitian-penelitian farmakogenetik untuk mengungkapkannya.

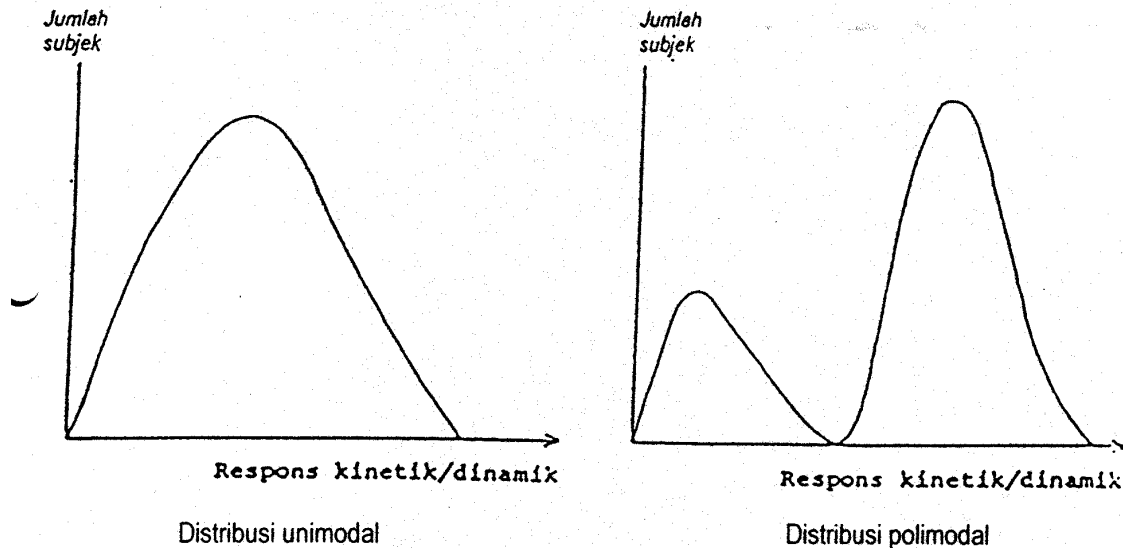
Studi farmakogenetik juga berguna untuk mempelajari adanya perbedaan antar kelompok etnik dalam hal pengaruh atau respons terhadap obat, yang kemungkinan karena adanya perbedaan dalam frekuensi gena yang ada dalam populasi dari masing-masing kelompok etnik tersebut. Sebagai contoh yang menarik adalah perbedaan antar kelompok etnik dalam metabolisme (asetilasi) obat-obat tertentu seperti isoniazid, dapson, sulfadimidin, prokainamid, dan hidralazin. Dalam hal kemampuan asetilasi obat-obat ini maka individu-individu dalam populasi akan terbagi secara tegas menjadi fenotipe asetilator cepat dan asetilator lambat, dan sifat ini ditentukan oleh suatu gen otosom, yakni sifat asetilator cepat ditentukan oleh gen dominan otosom sedangkan sifat asetilator lambat oleh gen resesif otosom. Yang menarik ternyata frekuensi asetilator ini berbeda antar masing-masing kelompok etnik oleh karena adanya perbedaan dalam frekuensi gena asetilasi dalam populasi. Proporsi asetilator lambat pada berbagai kelompok etnik bervariasi sebagai berikut:

Eskimo	: 5%
Jepang	: 10%
Cina	: 20%
Melayu	: 35%
Indian-Amerika	: 40%
Ras Kaukasoid	: 50%
Ras Negroid	: 50-100%

I. JENIS KEANEKARAGAMAN (VARIASI) GENETIK PENGARUH OBAT

Keanekaragaman respons atau pengaruh obat jika diteliti dalam populasi, jika dapat diukur secara kuantitatif, yakni dari parameter efek obat atau parameter kinetik obat (misalnya $T_{1/2}$ obat), maka secara umum akan dijumpai dua macam keanekaragaman.

- Keanekaragaman di mana parameter pengaruh atau respons dari individu-individu dalam populasi tersebut terdistribusi secara kontinyu atau unimodal.
- Keanekaragaman di mana parameter pengaruh obat dari individu dalam populasi terdistribusi secara diskontinyu atau polimodal.



Sebagian besar distribusi frekuensi pengaruh obat dalam populasi akan bersifat unimodal, berapapun besarnya keanekaragaman tersebut. Respons obat yang terdistribusi secara unimodal dalam populasi ini, pada masing-masing individu tersebut dipengaruhi oleh banyak gena dalam satu lokasi kromosom (poligenik). Misalnya, kecepatan metabolisme sebagian besar obat.

Sebaliknya beberapa bentuk respons atau pengaruh obat dalam populasi yang terdistribusi secara polimodal tadi, sifat tersebut dipengaruhi oleh suatu gen tunggal dalam satu lokus kromosom (monogenik). Bentuk keanekaragaman pengaruh obat yang terdistribusi secara polimodal ini juga sering disebut sebagai polimorfisme genetik, di mana individu-individu dalam populasi terbagi menjadi fenotipe-fenotipe yang berbeda seperti halnya fenotipe asetilator tadi. Dalam ilmu genetika, polimorfisme genetik didefinisikan sebagai *"adanya individu-individu dengan sifat genetik yang berlainan tetapi hidup secara bersamaan dalam populasi, di mana frekuensi masing-masing selalu tetap dan tidak berubah oleh karena adanya mutasi genetik"*.

II. BENTUK-BENTUK POLIMORFISME FARMAKOGENETIK

Secara umum bentuk keanekaragaman genetik, khususnya polimorfisme genetik dalam pengaruh obat dapat terjadi dalam berbagai tingkat proses biologik obat dalam tubuh, yakni :

- Proses farmakokinetik: proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat.
- Proses farmakodinamik: dalam proses interaksi antara molekul obat dengan reseptornya, di mana terdapat kepekaan reseptor yang abnormal terhadap molekul obat (kepekaan reseptor obat).

III.1. Polimorfisme farmakogenetik dalam proses kinetik

Polimorfisme genetik dalam proses absorpsi, distribusi, dan ekskresi obat, tidak banyak dijumpai dan diketahui. Yang paling banyak dijumpai adalah adanya polimorfisme dalam metabolisme obat seperti yang terdaftar pada tabel terlampir.

Proses absorpsi. Kemungkinan polimorfisme genetik dalam proses absorpsi dapat diperkirakan kalau individu-individu dengan ciri-ciri genetik tertentu, tidak dapat mengabsorpsi obat, nutrisi atau vitamin-vitamin karena tidak mempunyai faktor pembawa (carrier) spesifik untuk obat atau nutrisi atau vitamin yang bersangkutan. Jadi ada kekurangan atau *defect* dalam absorpsi pada mekanisme transport aktifnya. Namun ini secara teoritik, dalam kenyataannya tidak banyak yang dijumpai atau diketahui. Tidak jelas apakah malabsorpsi vitamin B-12 karena tidak adanya faktor intrinsik untuk absorpsi pada individu-individu tertentu juga masuk dalam polimorfisme genetik dalam proses absorpsi ini.

Proses distribusi. Polimorfisme genetik dalam proses distribusi secara teoritik kemungkinan dapat terjadi apabila ada abnormalitas ikatan protein terhadap obat tertentu oleh suatu fraksi protein tertentu. Atau distribusi obat ke organ/jaringan tertentu (misalnya uptake iodium oleh kelenjar tiroid) dengan suatu pembawa spesifik, mengalami gangguan dan gangguan ini disebabkan oleh karena faktor genetik. Dalam kenyataannya hal ini belum dilaporkan dalam pustaka-pustaka standard.

Proses metabolisme. Bentuk-bentuk plimorfisme genetik yang banyak dikenal adalah dalam proses metabolisme oleh karena adanya keanekaragaman enzim yang berperan dalam metabolisme obat, baik secara kuantitatif atau secara kualitatif. Umumnya karena adanya perbedaan secara kuantitatif enzim oleh karena sintesis enzim yang dipengaruhi oleh faktor genetik, misalnya perbedaan antara asetilator cepat dan asetilator lambat lebih banyak dikarenakan perbedaan aktifitas enzim asetil-transferase karena jumlahnya yang berbeda.

Poses ekskresi. Kemungkinan adanya gangguan sekresi aktif di tubuli renalis karena tidak adanya pembawa spesifik secara teoritik dapat terjadi. Tetapi polimorfisme genetik dalam bentuk terganggunya proses sekresi obat ini belum dikenali dan dilaporkan dalam pustaka.

Secara lengkap bentuk-bentuk polimorfisme dalam metabolisme ini dapat dilihat pada tabel terlampir. Beberapa diuraikan secara singkat berikut ini :

1. Akatalasia

Merupakan suatu variasi genetik di mana terdapat kekurangan enzim katalase dalam sel-sel darah merah. Kelainan ini bersifat otosomal (tidak tergantung jenis kelamin) dan ditentukan oleh gen resesif. Proporsi fenotipe ini dalam populasi kurang lebih 1%. Orang yang menderita akatalasia, kalau terkena hidrogen-peroksida (suatu antiseptika) akan mengalami hemolisis.

2. Status asetilator

Sifat asetilator cepat ditentukan oleh gen dominan, sedangkan asetilator lambat oleh gen resesif, sehingga genotipe untuk seorang asetilator cepat adalah RR homozigot atau heterozigot Rr, sedangkan asetilator lambat adalah rr. Makna klinik dari status asetilator tergantung pada obat yang dipakai yang mengalami asetilasi polimorfik tadi. Untuk pengobatan dengan INH, asetilator lambat lebih mudah menderita efek samping INH berupa neuropati perifer karena defisiensi vitamin B6. INH akan menghambat pemakaian vitamin B6 jaringan dan akan memperbesar ekskresi B6. Obat-obat lain yang mengalami metabolisme asetilasi secara polimorfik meliputi dapson, sulfadimidin, hidralazin, prokainamid, klonazepam, dan lain-lain.

3. Kepekaan terhadap suksametonium

Suksametonium adalah suatu senyawa ester kolin yang dipakai dalam klinik sebagai pelemas otot lurik dalam anestesi umum. Individu-individu tertentu yang mempunyai kepekaan berlebihan terhadap obat ini, pada pemakaian dengan suksametonium akan menderita apnea yang berkepanjangan karena paralisis otot-otot pernafasan. Individu-individu seperti ini ternyata menderita kelainan di mana terjadi kekurangan atau abnormalitas enzim pseudokolinesterase yang sebenarnya berfungsi untuk memecah ester-ester kolin dalam tubuh. Karena enzim pseudokolinesterase aktifitasnya tidak optimal maka suksametonium tidak termetabolisir dengan akibat paralisis otot

respirasi tadi. Pada orang yang normal umumnya apnea karena suksametonium akan berlangsung singkat, tidak lebih dari 6 menit, namun pada individu-individu ini mungkin dapat memanjang sampai puluhan menit. Sifat ini ditentukan oleh gen otosom resesif, varian yang paling sering frekuensinya dalam populasi kira-kira 1 per 2500 orang. Banyak varian enzim pseudokolinesterase ini yang telah dilaporkan dengan frekuensi yang berbeda-beda dalam populasi.

4. Ketidakmampuan memetabolisir fenitoin.

Bentuk keanekaragaman farmakogenetik ini disebabkan karena kekurangan enzim phenytoin 5-phenyl hydroxylase yang berperan dalam reaksi hidroksilasi dalam metabolisme fenitoin. Ditentukan oleh gen dominan otosom atau terikat pada kromosom X (x-linked). Frekuensi relatif jarang, dengan dampak klinik kemungkinan terjadinya peningkatan efek toksik fenitoin pada individu-individu ini.

5. Kepekaan terhadap kumarin (*coumarin sensitivity*)

Merupakan akibat dari kekurangan fungsi enzim mixed-function oxydase yang berfungsi mengkatalisir metabolisme bishidroksi-kumarin. Ini merupakan enzim mikrosomal hepar yang berfungsi dalam reaksi oksidasi metabolisme obat. Cara pewarisan genetiknya tidak atau belum diketahui secara jelas.

6. Methemoglobinemia karena fenasetin.

Bentuk ini disebabkan karena kekurangan enzim mixed-function oxydase yang berfungsi dalam reaksi de-etilasi fenasetin. Individu-individu dengan gangguan ini lebih mudah menderita methemoglobinemia jika mendapatkan fenasetin. Diturunkan secara otosomal resesif.

7. Kelambatan inaktivasi tolbutamid.

Bentuk ini juga disebabkan oleh karena kekurangan aktifitas dari enzim mikrosomal mixed-function oxydase yang berfungsi dalam reaksi oksidasi tolbutamid. Diturunkan secara otosomal.

8. Gangguan hidroksilasi debrisoquin.

Bentuk ini relatif baru ditemukan pada awal tahun 80-an oleh Prof. Eichebaum (Jerman) dan Prof. Inaba (Kanada). Individu-individu yang menderita ini juga menderita gangguan hidroksilasi spartein, guanoksan, dan mungkin fenasetin. Dampak dalam klinik sudah banyak diteliti, tetapi sampai sekarang belum ada kejelasan, demikian pula mengenai cara pewarisannya. Frekuensinya kira-kira 3% pada orang Kaukasoid. Di Indonesia kira-kira ditemukan pada 8% dari populasi.

9. Kekurangan enzim Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase (G-6-PD deficiency)

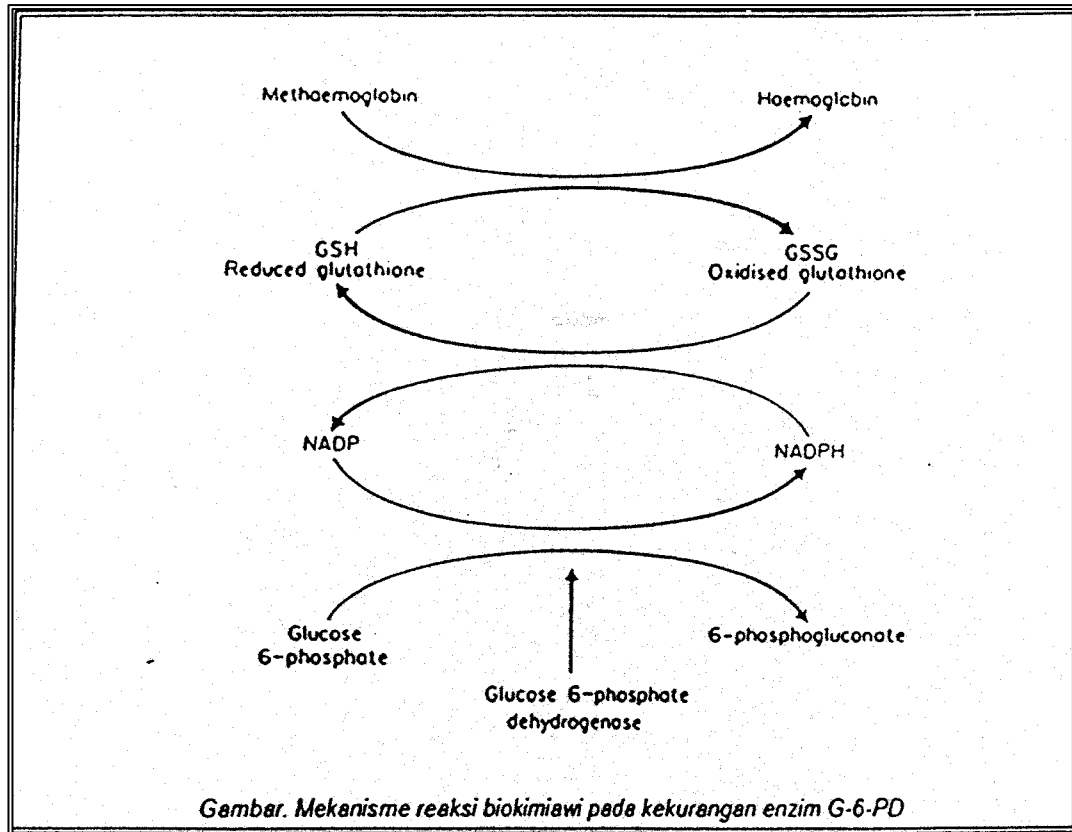
Merupakan bentuk keanekaragaman genetik yang penting oleh karena orang yang mengidap bentuk ini akan mudah menderita anemia hemolitik bila memakai obat-obat yang bersifat oksidan. Banyak dijumpai pada orang-orang di daerah Mediterania, Jahudi, Afrika, India, dan Asia Tenggara. Di Indonesia mungkin dijumpai beberapa persen dari populasi (kurang lebih di Jawa 1%, di Nusa Tenggara 18%). Bentuk ini diwariskan melalui gen yang sex linked pada kromosom X secara dominan. Keadaan ini ditandai dengan adanya enzim G-6-PD yang tidak normal dengan aktifitas yang rendah, sehingga kalau sel-sel darah merah terpapar dengan bahan-bahan yang bersifat oksidan akan mengalami hemolisis.

Bahan-bahan yang dapat menyebabkan hemolisis termasuk kacang babi (*Vicia fava*), kembang sepatu, derivat naftalen dan obat-obat yang bersifat oksidan. Obat-obat yang dapat menyebabkan hemolisis termasuk,

- analgetika : aspirin, fenasetin, asetanirit, antipirin, dan aminopirin.
- antimalaria : primakuin, kinin, pamakoin, kuinakrin.
- antibakteri : sulfa, nitrofurantoin, kloramfenikol, PAS.
- lain-lain : kinidin, probenesid, Vit. K, naftalen.

Di daerah-daerah dengan frekuensi kejadian kekurangan enzim G-6-PD yang relatif tinggi ternyata individu-individu lebih tahan terhadap infeksi malaria falsiparum. Hal ini karena parasit malaria kurang bertahan hidup pada sel-sel eritrosit yang kekurangan enzim G-6-PD. Mekanisme biokimiawi terjadinya hemolisis ini dapat dilihat pada bagan berikut ini. Kekurangan enzim G-6-PD akan menyebabkan produksi NADPH terganggu, yang akan menyebabkan berkurangnya aktivitas enzim glutation reduktase dan methemoglobin reduktase. Akibatnya akan terjadi penumpukan methemoglobin dan glutation yang teroksidasi. Kalau ada bahan yang bersifat oksidan maka sel-sel eritrosit akan

mengalami hemolisis oleh karena tidak ada yang melawan reaksi oksidasi pada ikatan sulfhidril dinding eritrosit. Pada keadaan normal ikatan ini selalu dalam keadaan tereduksi oleh karena adanya glutatation tereduksi.



10. Porfiria akut kumatan (acute intermittent porphyria; hepatic porphyria).

Porfiria akut kumatan merupakan kelainan genetik karena adanya kekurangan berbagai macam enzim yang berperan dalam sintesis hem sehingga berakibat terganggunya atau gagalnya sintesis porfirin. Secara sekunder terjadi kenaikan aktivitas enzim sintetase asam delta aminolevulinat (*delta aminolaevulinic acid synthetase* atau *ALA synthetase*); enzim ini berperan dalam reaksi pengubahan asam aminolevulinat menjadi porfobilinogen. Manifestasi serangan porfiria akut ditandai dengan adanya gangguan neurologis, gastrointestinal, psikiatrik, dan kardiovaskuler yang dapat fatal; disertai dengan kenaikan ekskresi 5-ALA dan porfobilinogen dalam urin. Beberapa obat dapat merangsang terjadinya serangan porfiria akut, umumnya adalah obat-obat perangsang enzim (*enzyme inducers*) karena akan merangsang kenaikan aktifitas enzim *ALA-synthetase* di hepar. Obat-obat ini termasuk,

- Sedatif-hipnotik : barbiturat, meprobramat, benzodiazepin.
- Antikejang : fenitoin, karbamazepin.
- Antibiotik : rifampisin.
- Hipoglikemik oral : sulfonilurea
- Lain-lain : etanol, hormon kelamin, obat sulfa, dll.

Masih banyak lagi bentuk-bentuk keanekaragaman genetik yang tidak dapat diuraikan secara tuntas di sini. Namun demikian sebagian besar yang sudah diketahui mekanismenya adalah karena adanya ketidaknormalan enzim yang berfungsi dalam metabolisme obat atau senyawa endogen.

III.2. Keanekaragaman genetik dalam proses farmakodinamika

Keanekaragaman genetik dapat terjadi di luar proses kinetik, yakni di luar proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Dengan kata lain fenomena ini terjadi pada tingkat interaksi antara molekul obat dengan reseptor

spesifiknya, atau secara mudah terjadi pada kepekaan reseptornya. Mengapa hal ini bisa terjadi, artinya mengapa ada orang-orang yang secara genetik mempunyai kepekaan yang abnormal terhadap molekul obat, tidak dapat diterangkan secara jelas. Apapun mekanisme yang mendasari terjadinya bentuk keanekaragaman genetik dalam tingkat farmakodinamika ini, dalam praktek sebenarnya yang penting adalah bagaimana mengetahui (mendiagnosis) apakah pasien menderita bentuk atau kelainan genetik tertentu sehingga dapat dihindari obat-obat yang merugikan. Sayangnya, tidak semua bentuk kelainan genetik inipun dapat secara mudah diketahui atau didiagnosis dalam praktek klinik oleh karena memerlukan teknik diagnosis yang rumit.

Beberapa bentuk keanekaragaman genetik dalam tingkat farmakodinamika yang sudah diketahui secara luas diuraikan secara singkat di bawah ini.

1. Kenaikan tekanan bola mata karena steroid.

Pada beberapa individu pemakaian steroid topikal (misalnya deksametason 0,1%) secara berulang, dapat menyebabkan kenaikan bola mata. Bentuk keanekaragaman genetik ini ditentukan oleh suatu gen otosom resesif. Mekanismenya secara pasti tidak diketahui. Pada ras kaukasoid, bentuk keanekaragaman genetik ini kurang lebih mencapai 5% dari populasi. Fenotipe dalam populasi terbagi menjadi 3 kelompok, yakni,

- Kelompok yang tidak memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata atau hanya memberikan reaksi kenaikan sedikit (kurang dari 5 mmHg) adalah individu-individu dengan genotipe dominan homozigot LL, yang frekuensinya pada orang kaukasoid kurang lebih 66%.
- Kelompok yang memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata antara kurang lebih 5-15 mmHg pada pemberian steroid topikal pada mata adalah individu-individu dengan genotipe heterozigot LH, dengan frekuensi pada populasi kaukasoid sebanyak kurang lebih 29%.
- Kelompok yang memberikan reaksi kenaikan tekanan bola mata di atas 15 mmHg pada pemberian topikal steroid pada mata adalah individu-individu dengan genotipe homozigot resesif HH, dengan frekuensi kurang lebih 5%.

Individu-individu dengan genotipe heterozigot LH ternyata juga menderita risiko menderita glaukoma sudut sempit, 18 kali lebih besar dibanding individu-individu dengan genotipe homozigot LL. Artinya angka kejadian glaukoma sudut sempit pada heterozigot LH, 18 kali lebih sering dibandingkan dengan kelompok homozigot LL. Obat mata yang mengandung steroid pada orang-orang dengan genotipe HH dapat menyebabkan serangan akut glaukoma.

2. Hipertermia maligna

Suatu bentuk kelainan genetik yang jarang tetapi pada umumnya kalau muncul akan berat dan fatal. Obat penyebab adalah obat anestetika umum, biasanya suksametonium atau halotan. Individu-individu dengan kelainan genetik ini kalau mendapatkan anestetika tersebut akan menderita kenaikan suhu badan yang sangat, disertai kekakuan otot secara menyeluruh, sianosis, takikardia, keringat berlebihan, dan kenaikan frekuensi pernafasan.

Terdapatnya berbagai jenis kelainan ini, tetapi salah satu diantaranya yang sudah diketahui cara pewarisannya adalah yang ditentukan oleh suatu gen otosom dominan. Pemunculan kelainan ini juga berkaitan dengan adanya penyakit otot seperti miotonia kongenital, miopathia dan lain-lain. Pada individu-individu ini ternyata juga dijumpai adanya kelainan biokimiawi otot, yakni kenaikan enzim kreatin-fosfokinase serum. Secara in vitro, otot orang-orang yang mengidap kelainan ini akan sangat reaktif terhadap suksametonium, halotan, dan kafein, sehingga teknik ini sering dipakai sebagai cara untuk diagnosis dengan memeriksa jaringan otot yang dibiopsi. Ketidaknormalannya mungkin terletak pada membran sel otot di mana terjadi gangguan ikatannya dengan ion kalsium, sehingga ion ini mudah sekali tergeser oleh molekul suksametonium atau halotan.

3. Ketidakmampuan mengecap feniltiokarbamid (PTC), propiltiourasil (PTU) atau tiopenton

Ada beberapa individu secara genetik tidak mampu mengecap pahitnya feniltiokarbamid (PTC). Bentuk keanekaragaman genetik ini ditentukan oleh gen otosom resesif. Pada orang-orang Kaukasoid frekuensinya kurang lebih 1/3 dari populasi. Makna klinik dari keanekaragaman genetik ini tidak jelas benar. Walaupun seringkali dikaitkan dengan terjadinya goiter toksik.

4. Down's syndrome.

Anak-anak dengan sindrom ini ternyata mempunyai kepekaan yang berlebihan terhadap obat-obat antikolinergik, sehingga pemakaiannya harus hati-hati benar.

Mungkin masih banyak bentuk-bentuk keanekaragaman genetik pada tingkat farmakodinamik yang belum dilaporkan. Beberapa contoh di atas adalah yang paling sudah diketahui, masih ada berbagai bentuk yang mungkin belum begitu dikenal secara luas.

IV. STUDI FARMAKOGENETIK

Bagaimana bentuk-bentuk keanekaragaman genetik tadi dapat diketahui, baik bentuk maupun cara pewarisannya? Secara singkat hal ini dapat diketahui dari studi farmakogenetik, di mana yang paling penting adalah mencakup 2 jenis studi, yakni:

- Studi populasi
Studi ini bertujuan untuk melihat gambaran distribusi frekuensi dari respons obat dalam populasi yang dapat diukur secara kuantitatif, apakah itu merupakan suatu parameter kinetik obat (misalnya waktu paruh obat) atau suatu parameter efek atau dinamika obat. Sebagian besar obat seperti yang dikatakan di muka akan mempunyai pola unimodal. Kalau ada distribusi polimodal (bimodal atau trimodal) maka jelas ada fenomena polimorfisme genetik. Jika ditemukan adanya polimorfisme genetik maka tinggal melakukan suatu studi keluarga untuk melihat cara pewarisannya.
- Studi keluarga
Studi ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana cara pewarisan dari suatu bentuk keanekaragaman genetik tertentu yang telah ditemukan lewat suatu studi secara formal dalam populasi (studi populasi) atau yang ditemukan secara kebetulan apakah bentuk keanekaragaman ini ditentukan oleh gen dominan atau resesif, dipengaruhi oleh jenis kelamin dan sebagainya.

V. PENUTUP

Pengetahuan mengenai farmakogenetika diperlukan untuk mengetahui adanya keanekaragaman pengaruh obat yang ditentukan oleh faktor genetik, sehingga dapat dicegah kemungkinan terjadinya pengaruh buruk obat dengan menghindari pemakaian obat tertentu pada orang-orang dengan ciri-ciri genetik tertentu. Sayangnya, tidak semua bentuk keanekaragaman genetik yang sudah umum diketahui dan relatif mudah didiagnosis tidak selalu mempunyai makna klinik secara langsung dalam praktek. Di luar ini semua masih banyak bentuk keanekaragaman yang belum diketahui secara jelas, baik mekanisme terjadinya, cara pewarisannya serta makna kliniknya.

VI. KEPUSTAKAAN YANG DIANJURKAN

- Graham-Smith, D.G. & Aronson, J.K. (1985) *The Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. Oxford University Press, Oxford.
- Rogers, H.J. Spector, R.G. & Trounce, J.R. (1981) *A Textbook of Clinical Pharmacology*. Holder & Stoughton, London.

Tabel.
Contoh variasi respon obat karena faktor genetik (sumber: Rogers et al., 1981)

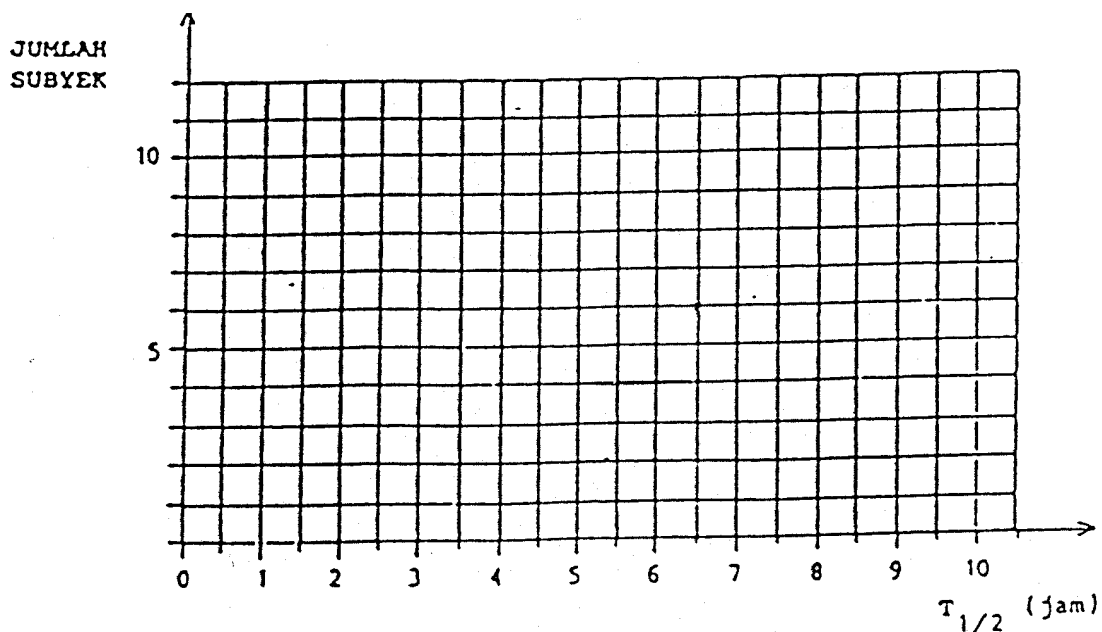
Pharmacogenetic variation	Mechanism	Inheritance	Occurrence	Drugs involved
Acatalasia	Lack of RBC catalase	Autosomal recessive	Up to 1% of some Japanese population	Hydrogen peroxide
Rapid acetylator status	Increased hepatic acetylase	Autosomal dominant	40% whites	Isoniazid, Hydralazine, Sulphonamides, Phenelzine, Dapson, Procainamide
Suxamethonium sensitivity	Several types of abnormal plasma pseudocholinesterase	Autosomal recessive	Most common from 1: 2500	Suxamethonium
Failure to metabolise phenytoin	Deficiency of phenytoin 5-phenyl hydroxylase	Autosomal or X-linked dominant	Rare	Phenytoin
Coumarin sensitivity	Deficiency of a mixed function hepatic microsomal enzyme which oxidises bishydroxycoumarin	Unknown	Rare	Bishydroxycoumarin
Phenacetin-induced methaemoglobinemia	Deficiency of a mixed function hepatic de-ethylating microsomal enzyme	Autosomal recessive	Rare	Phenacetin
Slow inactivation of tolbutamide	Decreased activity of microsomal enzyme	Autosomal	Unknown	Tolbutamide
Defective alicyclic hydroxylation of debrisoquine	Unknown	Unknown	? 3: 100	Debrisoquine; Guanoxan; Phenacetin
G6PD deficiency, favism, drug-induced haemolytic anemia	80 distinct forms of G6PD	X-linked incomplete codominant	10.000.000 affected in the world	Many -including δ -Aminoquinolines, antimicrobials and minor analgesics (see text)
Steroid induced raised intraocular pressure	Unknown	Autosomal recessive (heterozygotes show some response)	5 % white population	Glucocorticosteroids
Warfarin resistance	Insensitive variant of vitamin K oxide reducing enzyme	Autosomal dominant	Rare	Warfarin
Haemoglobin Zurich: Sulphonamide-induced haemolysis	Arginine substituted for histidine at 63 rd position of β chain of haemoglobin	Autosomal dominant	Rare	Sulphonamides
Haemoglobin H: drug-induced haemolysis	Haemoglobin composed of four β chains	Autosomal recessive	1:300 births in Bangkok	Some drugs as for G6PD deficiency
Methaemoglobinemia: drug-induced haemolysis	Methaemoglobinaemia reductase deficiency	Autosomal recessive (heterozygotes show some response)	1:100 are heterozygotes	Some drugs as for G6PD deficiency
Malignant hyperthermia with muscular rigidity	Unknown	Autosomal dominant	1: 20.000 of population	Some anaesthetics, esp. Halothane, suxamethonium
Inability to taste phenylthiourea or phenylthiocarbamide	Unknown	Autosomal recessive	1:3 of whites	Drugs containing the N-C=S group such as thiouracils
Acute intermittent porphyria: exacerbation induced by drugs	Increased activity of δ -aminolaevulinic acid synthetase secondary to defective porphyrin synthesis	Autosomal dominant	Acute intermittent type 15: 1.000.000 in Sweden. Porphyria cutanea tarda 1:100 in Afrikaners	Barbiturates, chloral, chloroquinine, ethanol, sulphonamide, phenytoin, griseofulvin

FARMAKOGENETIKA (Latihan)

1. Suatu penelitian telah dilakukan, untuk mengetahui profil kinetika rifampisin peroral dengan dosis tunggal 450 mg pada populasi suku Jawa. Salah satu parameter kinetik, yaitu waktu paro eliminasi ($T_{1/2}$) ditemukan sebagai berikut (jumlah subyek yang diteliti 42 orang)

Nama subyek	Nilai $T_{1/2}$ (jam)	Nama subyek	Nilai $T_{1/2}$ (jam)	Nama subyek	Nilai $T_{1/2}$ (jam)
ATU	4,0	SRI	4,5	SUR	4,0
DAN	4,5	DWI	6,1	BAS	4,2
HER	4,7	SUN	5,0	COK	2,1
INE	4,1	SUP	2,4	WAR	5,0
DJA	3,5	HER	4,0	PAP	3,6
MIN	5,1	MUJ	2,8	MUJ	3,7
GIN	3,3	PON	5,2	HAR	4,2
RAT	5,2	MAR	4,7	DAL	10,2
SUT	4,6	MUL	4,9	PUD	5,3
TOM	4,5	NGA	4,5	SUW	3,0
WAH	4,3	SUH	4,4	SUM	4,3
YUL	4,6	NGN	4,0	PUR	4,3
PUJ	3,0	SAN	4,9	SUL	4,8
NIN	3,3	SUK	2,6	SUT	4,4

Buatlah frekuensi distribusinya menggunakan pola di bawah ini, dan bagaimana kesimpulan saudara ?



2. Untuk mengetahui kapasitas asetilasi sulfadimidin dari orang Indonesia-Jawa telah dilakukan pengukuran rasio asetilasi pada 29 sukarelawan dengan menggunakan obat uji sulfadimidin yang diberikan secara oral dengan dosis 500 mg. Rasio asetilasi ini adalah perbandingan kadar asetilsulfa dengan sulfa totalnya yang diukur secara spektrofotometrik dalam urin 5-6 jam sesudah minum sulfadimidin. Nilai rasio yang diperoleh adalah sebagai berikut;

Subyek	Nilai rasio	Subyek	Nilai rasio	Subyek	Nilai rasio
1.	0,89	11.	0,51	21.	0,94
2.	0,55	12.	0,94	22.	0,99
3.	0,84	13.	0,59	23.	0,58
4.	0,99	14.	0,63	24.	0,95
5.	0,92	15.	0,54	25.	0,88
6.	0,56	16.	0,60	26.	0,95
7.	0,96	17.	0,94	27.	0,86
8.	0,92	18.	0,88	28.	0,50
9.	0,44	19.	0,84	29.	0,90
10.	0,60	20.	0,97		

Buatlah frekuensi distribusi dari data tersebut dan bagaimana kesimpulan Saudara ?

