

# **FARMAKOGENETIK**

## **(Konsep Dasar & Implikasi Klinis)**

**(Buku Referensi Mahasiswa S1,S2 Kedokteran, Farmasi dan Kesehatan)**

---

Seri I: Evidence Based Medicine

---

**EM SUTRISNA**



**2015**

SUTRISNA, EM

**Farmakogenetik: Konsep Dasar dan Implikasi**

Klinis (Buku Referensi Mahasiswa S1, S2 Kedokteran,  
Farmasi dan Kesehatan) / Sutrisna, EM.

Surakarta: Muhammadiyah University Press, 2015

xii, 108 hal.; ill., 23 cm

ISBN: 978-602-361-003-7

1. Farmakogenetik                      2. Judul

---

# FARMAKOGENETIK

(Konsep Dasar & Implikasi Klinis)

**Penulis** : DR., dr. EM Sutrisna, M. Kes.

**Layouter** : Arbagrafika

**Desain cover** : Tim MUP

**Edisi** : Kesatu

**Cetakan** : Pertama, Maret 2015

Hak Penerbitan pada Muhammadiyah University Press  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Jl. A Yani Pabelan Tromol Pos 1 Kartasura Surakarta 57102  
Jawa Tengah - Indonesia  
Telp: (0271) 717417- eks.172  
Email: [muppress@ums.ac.id](mailto:muppress@ums.ac.id)

**Hak cipta** © pada penulis dan dilindungi undang-undang

*Dilarang mengutip sebagian ataupun seluruh buku ini  
dalam bentuk apapun tanpa izin dari penerbit*

# Kata Pengantar

Puji Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penyusunan buku Seri 1 Farmakogenetik ini dapat terselesaikan.

Didasari atas keprihatinan belum adanya buku Farmakogenetik edisi bahasa Indonesia, maka sesuai bidang penulis yaitu Farmakologi, kami mencoba menyusun buku Farmakogenetik ini.

Farmakogenetik merupakan cabang ilmu Farmakologi yang memfokuskan pengaruh variasi genetik terhadap respon pengobatan. Farmakogenetik sebenarnya merupakan ilmu yang sangat luas karena disetiap sistem fisiologis tubuh ada variasi genetik yang mungkin akan berpengaruh kepada respon obat. Buku ini baru menyajikan dasar-dasar farmakogenetik, *personalized medicine* dan implikasi klinisnya. Buku terdiri dari tujuh bab. Bab 1 dan 2 membicarakan tentang konsep dasar farmakogenetik dan *personalized medicine*, bab 3-5 membicarakan tentang polimorfisme genetik dan implikasi klinis, sedang bab 6 & 7 membahas tentang polimorfisme di Indonesia dan polimorfisme genetik sebagai marker penyakit. Direncanakan serial mendatang akan di bahas pengaruh genetik terhadap respon klinis berbasis klasifikasi penyakit atau per sistem organ.

Diharapkan buku ini bermanfaat bagi mahasiswa kedokteran dan kesehatan yang fokus pada farmakogenetik baik dalam kepentingan studi maupun dalam penyusunan skripsi maupun thesis. Sedangkan bagi praktisi (dokter) buku ini bisa menjadi bahan pertimbangan dalam menentukan terapi

Penulis menyadari buku ini kurang sempurna, sehingga kritik dan saran kami nantikan.

Akhirnya semoga buku ini bermanfaat.

Surakarta, Januari 2015

**Penulis**

# Daftar Isi

Kata Pengantar .....	iii
Daftar Isi.....	v
Daftar Singkatan .....	vii
Daftar Tabel .....	ix
Daftar Gambar.....	xi

## **BAB I**

<b>KONSEP DASAR FARMAKOLOGI-FARMAKOGENETIK.....</b>	<b>1</b>
A. Proses Farmakologi .....	1
B. Sejarah Farmakogenetik.....	6
C. Farmakogenetik pada proses farmakokinetik .....	7
D. Farmakogenetik dalam proses farmakodinamik.....	9

## **BAB II**

<b>POLIMORFISME GENETIK DAN PERSONALIZED MEDICINE .....</b>	<b>13</b>
A. Polimorfisme genetik .....	13
B. Personalized medicine.....	15

## **BAB III**

<b>FARMAKOGENETIK PADA DRUGS TRANSPORTER GENES.....</b>	<b>21</b>
A. <i>Drugs transporter genes</i> .....	21
B. Polimorfisme dalam <i>drugs transporter gene</i> .....	26

## **BAB IV**

---

<b>FARMAKOGENETIK PADA ENZIM PEMETABOLISME OBAT</b> .....	39
A. Enzim sitokrom P-450 (CYP).....	40
B. Enzim <i>N</i> -asetiltransferase (NAT).....	54
C. Enzim <i>glutathion transferase</i> (GST) .....	57
D. <i>Microsomal Epoxide Hydrolase</i> (mEH).....	58

## **BAB V**

---

<b>FARMAKOGENETIK PADA DRUGS TARGET GENE</b> .....	69
A. Ikatan Obat-Reseptor .....	69
B. Polimorfisme pada reseptor.....	73

## **BAB VI**

---

<b>FARMAKOGENETIK DI INDONESIA</b> .....	87
--	----

## **BAB VII**

---

<b>POLIMORFISME GENETIK DAN PENYAKIT</b> .....	93
A. Hipertensi Kardiomiopati .....	94
B. Diabetes mellitus tipe 1 .....	94
C. <i>Syndrom</i> e nefrotik.....	95
D. Asma bronchial .....	95
E. Skizofrenia .....	97
F. <i>Myastenia gravis</i> .....	97
G. <i>Systemic lupus eritematosus</i> .....	98
Indeks .....	103
Glosarium .....	105
Riwayat Singkat Penulis.....	107

# Daftar Singkatan

AICU	: Aspirin intolerance chronic urticaria
ANT2	: Adenine nucleotide translocator 2
CCR2	: Chemokine receptor type 2
COMT	: Catechol O methyl transferase
CYP	: Cytochrome P-450
CTI	: Cardiac troponin I
cTnT	: Cardiac troponin T
DISC1	: Disrupted-in-schizophrenia 1 gene
DTNBP1	: Dystrobrevin binding protein 1 gene
FMO	: Flavin-containing monooxygenase
FGF	: Fibroblast Growth factor
FSH	: Follicle stimulating hormone
HNMT	: Histamine N-methyltransferase
LHON	: Leber's hereditary optic neuropathy
MAO	: Monoamine oxidase
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein 1
MEPE	: Matrix extracellular phosphoglycoprotein
MLC	: Myosin light chain
MLSTD1	: Male sterility domain containing protein 1
MnSOD	: Manganese superoxide dismutase

MODY : Maturity onset diabetes young  
MOR :  $\mu$ -Opioid receptor  
MyBP-C : Myosin binding protein C  
MyHC : Myosin heavy chain  
NAT : N-Acetyltransferase  
TPMT : Thiopurine methyltransferase  
GST : Glutathione S Transferase  
NIDDM : Non insulin dependent diabetes mellitus  
NPHS1 : Nephrotic syndrome congenital  
NRG1 SNP : Neuregulin-1 single nucleotide polymorphism  
OPRM1 : Opioid receptor M1  
PIGF : Placental growth factor  
PM : Rapid metabolizer  
URM : Ultra rapid metabolizer  
SLE : Systemic lupus eritematosus  
SNPs : Single nucleotide polymorphism  
VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1  
VEGF : Vascular endothelial growth factor

# Daftar Tabel

<b>Tabel 1.</b>	Polimorfisme gen menyebabkan efek samping meningkat .....	10
<b>Tabel 2.</b>	<i>Adverse drugs reaction</i> (ADR) karena variasi genetik yang berpengaruh pada farmakodinamik .....	10
<b>Tabel 3.</b>	Perbedaan Respon obat karena perbedaan metabolisme .....	18
<b>Tabel 4.</b>	Transporter obat pada manusia .....	22
<b>Tabel 5.</b>	<i>Major drugs transporter</i> .....	23
<b>Tabel 6.</b>	Substrat-substrat P-glycoprotein .....	28
<b>Tabel 7.</b>	Polimorfisme gen MDR .....	30
<b>Tabel 8.</b>	Isosim CYP pada manusia .....	41
<b>Tabel 9.</b>	Distribusi enzim CYP .....	44
<b>Tabel 10.</b>	Frekuensi slow acetylation pada berbagai populasi/Ras .....	56
<b>Tabel 11.</b>	Jenis reseptor muskarinik .....	80
<b>Tabel 12.</b>	Macam reseptor nikotinik .....	82
<b>Tabel 13.</b>	Subtype dari MODY ( <i>maturity onset diabetes young</i> ) .....	94
<b>Tabel 14.</b>	Mediator inflamasi pada asma bronchial .....	95
<b>Tabel 15.</b>	Manifestasi klinis SLE .....	98



# Daftar Gambar

<b>Gambar 1.</b>	Besaran kadar obat dalam darah menurut rute pemberian. ....	3
<b>Gambar 2.</b>	Segitiga Respon Pengobatan .....	5
<b>Gambar 3.</b>	Faktor-faktor yang mempengaruhi efek obat.....	6
<b>Gambar 4.</b>	Perbedaan kadar obat dalam plasma karena variasi genetik ...	9
<b>Gambar 5.</b>	Insersi pada nukleotida kedua .....	14
<b>Gambar 6.</b>	Delesi pada nukleotida kedua.....	15
<b>Gambar 7.</b>	Perbedaan kadar isoniazid antar kecepatan metabolisme ...	17
<b>Gambar 8.</b>	Pengelompokan metabolisme sesuai polimorfisme.....	19
<b>Gambar 10.</b>	Struktur P-Glycoprotein.....	29
<b>Gambar 11.</b>	Polimorfisme pada enzim p.emetabolisme obat.....	40
<b>Gambar 12.</b>	Peta metabolisme obat oleh Cytochrome P450 (CYP).....	44
<b>Gambar 13.</b>	Perbedaan aktivitas enzim akibat polimorfisme gen.....	45
<b>Gambar 14.</b>	Ikatan ligand dan reseptor.....	70
<b>Gambar 15.</b>	Reseptor-reseptor obat .....	73
<b>Gambar 16.</b>	Sistem renin angiotensin .....	76
<b>Gambar 17.</b>	Macam-macam Reseptor muskarinik .....	81
<b>Gambar 18.</b>	Jalur sitokin-sitokin pemicu asma .....	96