

INTISARI

Sitokrom P4502D6 (CYP2D6) memiliki persentase yang kecil tetapi berperan sangat ekstensif dalam metabolisme obat. Aktivitas enzim CYP2D6 antar individu dapat bervariasi yang dapat disebabkan karena adanya polimorfisme berupa *single nucleotide polymorphism* (SNP). Bentuk polimorfi CYP2D6 banyak ditemukan. Pada populasi Asia, alel CYP2D6*10 yang berkaitan dengan fenotip *intermediate metabolizer* (IM) memiliki frekuensi yang tinggi. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya alel CYP2D6 *1,*5 dan *10 pada subyek sehat Indonesia suku Jawa dan Sunda. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui fenotip kapasitas hidroksilasi metoprolol pada kelompok subyek sehat Indonesia suku Jawa dan Sunda.

Pengujian genotip dilakukan dengan menggunakan metode XL PCR untuk amplifikasi gen CYP2D6 dan CYP2D6*5 dari templat DNA genomik yang diekstraksi dari darah sukarelawan. Dilakukan *nested* PCR dan digesti dengan enzim restriksi Sca1 dan Pst1 untuk mendeteksi alel CYP2D6*10 dan membedakannya dari alel CYP2D6*4. Pengujian fenotip dilakukan dengan pemberian metoprolol sebagai substrat CYP2D6 kepada subyek uji. Kadar metoprolol dan α -hidroksimetoprolol dalam urine yang ditampung selama 8 jam ditentukan dengan metode KCKT menggunakan detektor ultra violet. *Metabolic ratio*/MR (metoprolol/ α -hidroksimetoprolol) digunakan untuk menentukan fenotip.

Berdasarkan pengujian genotip, diperoleh frekuensi genotip CYP2D6*1/*10; *10/*5; *10/*10; *1/*5; *5/*5; dan *1/*1 berturut-turut sebanyak 17,78; 1,11; 32,22; 1,11; 1,11; dan 46,67 %. Berdasarkan pengujian fenotip, terdapat perbedaan kapasitas hidroksilasi metoprolol pada kelompok subyek sehat Indonesia. Berdasarkan pengujian genotip dan fenotip, subyek uji dapat diklasifikasikan ke dalam empat kelompok yaitu pemetabolisme ultra cepat (UM), pemetabolisme cepat (EM), pemetabolisme sedang (IM), dan pemetabolisme lambat (PM). Subyek UM berjumlah 1 orang wanita suku Jawa (1,11%); subyek EM berjumlah 41 orang (45,56%); subyek IM berjumlah 47 orang (52,22%); dan subyek PM berjumlah 1 orang wanita suku Sunda (1,11%). Genotip CYP2D6 memiliki korelasi dengan fenotip kapasitas hidroksilasi metoprolol pada kelompok subyek sehat Indonesia suku Jawa dan Sunda.

Kata kunci : CYP2D6, PCR-RFLP, metoprolol, Subyek Indonesia suku Jawa dan Sunda,

ABSTRACT

*CYP2D6, a highly polymorphic enzyme is responsible in the metabolism of many clinically used drugs. CYP2D6 enzyme activity may vary between individuals. Variations of these activities due to the polymorphism especially single nucleotide polymorphism (SNPs). There are differences in the frequency of each allele in some populations. Allele CYP2D6*10 relating to intermediate metabolizer phenotype (IM) has a high frequency in Asian populations. The objective of this study was to determine the CYP2D6*1, *5 and *10 alleles in Indonesian (Javanese and Sundanese) healthy subjects. The study also aimed to determine the hydroxylation capacity of metoprolol.*

*Genotyping is done using XL PCR for the amplification of the CYP2D6 gene and CYP2D6*5 allele of genomic DNA template extracted from the blood of 90 healthy volunteers. The nested PCR and digestion with ScaI and PstI restriction enzymes were done to detect CYP2D6*10 allele. Ninety unrelated healthy Indonesian subjects were phenotyped. Metoprolol was used as a phenotyping substrate. Each subject was given a 100 metoprolol tablet orally. Urinary metoprolol and α -hydroxymetoprolol were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) method with ultraviolet detection. Urinary metoprolol and α -hydroxymetoprolol were determined to calculate metoprolol metabolic ratio (MR).*

*Based on the genotyping study, the frequency of CYP2D6*1/*10; *10/*5; *10/*10; *1/*5; *5/*5; and *1/*1 were 17.78; 1.11; 32.22; 1.11; 1.11; and 46.67 % respectively. Metoprolol MR varied widely. Base on the genotyping and phenotyping study, one subject (1.11%) was classified as ultra rapid metabolizer; 41 subjects (45.56%) as extensive metabolizers; 47 subjects (52,22%) as intermediate metabolizer; and one subject (1.11%) as poor metabolizers. The frequencies of poor metabolizers for CYP2D6 in the Indonesian subjects is in concordance with most results of oxidation metabolizers in other Asian populations. CYP2D6 genotype correlated with the phenotype of metoprolol hidroxylation capacity.*

Keywords : CYP2D6, PCR-RFLP, metoprolol, Indonesian