

ARTIKEL PENELITIAN

**ANALISIS POLIMORFISME *CYP2D6*4* DAN *CYP2D6*10* SEBAGAI
METABOLIZER PRIMAKUIN DI RSUD JAYAPURA PAPUA INDONESIA
(*POLYMORPHISM ANALYSIS OF CYP2D6*4 AND CYP2D6*10 AS PRIMAQUINE
METABOLIZER IN RSUD JAYAPURA PAPUA INDONESIA*)**

Octavia Permata Sari^{1*}

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman Indonesia
E-mail korespondensi: octavia.sari@unsoed.ac.id

ABSTRAK

Primakuin adalah antimalaria yang digunakan untuk mengeliminasi stadium gametosit *Plasmodium falciparum* dan stadium hipnozoit dari *P. vivax*. Efektivitas primakuin dipengaruhi oleh kemampuan individu dalam memetabolisme obat. Metabolisme primakuin utama diperankan melalui jalur enzim sitokrom P 450 2D6. Polimorfisme gen pengkode enzim tersebut, yakni gen *CYP2D6* berdampak pada perubahan dalam kemampuan memetabolisme obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui distribusi genotipe dan frekuensi alotipe dari *CYP2D6*4(G/A)* dan *CYP2D6*10(C/T)*. Metode yang digunakan untuk menilai polimorfisme pada penelitian ini adalah PCR-RFLP dengan desain penelitian deskriptif observasional. Hasil penelitian menunjukkan bahwa alel *CYP2D6*4* yang dapat bermanifestasi sebagai *poor metabolizer* tidak ditemukan pada sampel penelitian. Frekuensi alel *CYP2D6*10* yang dapat bermanifestasi sebagai *intermediate metabolizer* adalah 10%. Genotipe homozigot mutan *CYP2D6*4* dan *CYP2D6*10* tidak ditemukan pada penelitian ini. 100% sampel penelitian ini memiliki kemampuan metabolisme yang baik (*extensive metabolizer*) terhadap primakuin.

Kata Kunci: *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, malaria, polimorfisme, primakuin

ABSTRACT

Primaquine is antimalarial used to eliminate Plasmodium falciparum gametocytes stage and hipnozoit stage of P. vivax. Effectiveness primaquine influenced by the individual's ability to

*metabolize drugs. The main metabolism of primaquine occurred through cytochrome P450 2D6 enzyme pathway. CYP2D6 polymorphism impact on the ability to metabolize primaquine. The purpose of this study were to determine the distribution of genotypes and frequency alotypes of CYP2D6*4 and CYP2D6*10. The method used to assess polymorphisms in this study were PCR-RFLP with observational description method. The results of this study showed that the allele CYP2D6*4 which can manifest as a poor metabolizer not found in all sample. The frequency of allele CYP2D6*10 which can manifest as intermediete metabolizer is 10%. Homozygous mutant genotype CYP2D6*4 and CYP2D6*10 is not found in this study. 100% sample of this research has good metabolic capabilities (extensive metabolizer) to primaquine.*

*Keywords: CYP2D6 * 4, CYP2D6 * 10, malaria, polymorphism, primaquine*

PENDAHULUAN

Profil Kesehatan Republik Indonesia yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan RI (2019) menunjukkan bahwa *Annual Parasite Incidence* (API) yang merupakan indikator angka kesakitan malaria mengalami peningkatan dibanding tahun 2018. Papua termasuk salah satu wilayah dengan angka kejadian malaria yang tinggi di Indonesia dengan skor API mencapai 64,03 per 1000 penduduk. Malaria falciparum dan malaria vivax dilaporkan sebagai kasus yang paling banyak dijumpai di Indonesia, termasuk di Papua.¹ Primaquin digunakan sebagai pendamping *Arthemisinin Combination Therapy* (ACT) karena memiliki aktivitas gametosidal pada *P. falcifarum* yang dapat mencegah transmisi infeksi malaria. Primaquin juga efektif melawan dan mencegah penyebaran strain *P. falciparum*

yang resistan terhadap artemisinin. Pada malaria vivax, penggunaan primakuin bertujuan untuk menghilangkan stadium hipnozoit yang menjadi penyebab rekurensi dari infeksi ini.² Efektivitas primakuin dipengaruhi oleh kemampuan individu dalam memetabolisme obat. Pybus *et al.* (2012) menunjukkan aktivasi primakuin sebagai antimalaria dimediasi melalui jalur aktivasi enzim sitokrom P-450 yang melibatkan gen *CYP2D6* dalam mengaktifkan metabolit fenolik. Metabolit ini mempunyai kemampuan pada siklus redoks dan spesies oksigen reaktif dalam aktivitasnya sebagai antimalaria.³ Jalur metabolisme yang diperantarai gen *CYP2D6* ini memproduksi cincin hidroksilasi primakuin yang bersifat aktif sebagai antimalaria. Metabolisme primakuin melalui jalur monoamin oksidase (MAO) menghasilkan

karboxiprimakuin yang bersifat nontoksik dan tidak aktif.^{4,5}

Polimorfisme pada beberapa lokus gen *CYP* dapat mengakibatkan perubahan dalam kemampuan memetabolisme primakuin. Hal ini mengakibatkan terapi primakuin sebagai gametositosidal *P. falciparum* dan eliminasi hipnozoit *P.vivax* menjadi tidak efektif.⁶ Polimorfisme *CYP2D6* diantaranya dipengaruhi oleh etnis. Papua merupakan provinsi yang terletak di wilayah Indonesia Timur. Etnis Papua tergolong unik, karena meskipun secara teritorial termasuk dalam wilayah Asia, penduduk Papua didominasi oleh ras Australoid. Etnis Papua lebih mirip dengan India Selatan, Srilangka, dan Australia. Hal ini menimbulkan ketertarikan untuk meneliti polimorfisme *CYP2D6* di Papua. Genotipe yang berkaitan dengan fenotipe *poor metabolizer* adalah *CYP2D6**4. Individu dengan *poor metabolizer* membawa dua alel non fungsional dan tidak memiliki kemampuan untuk memetabolisme obat. Individu dengan *poor metabolizer*, akan mengalami penurunan dalam kemampuan memetabolisme obat sehingga berpotensi meningkatkan interaksi antar obat dan peningkatan kejadian efek samping. Alel *CYP2D6**4 terbentuk karena terjadi mutasi basa tunggal pada gen *CYP2D6* dari basa G menjadi A pada urutan nukleotida ke

1937. Adanya polimorfisme ini mengakibatkan mRNA yang terbentuk menjadi tidak sempurna sehingga dapat menyebabkan turunnya efektivitas primakuin.⁶

Individu dengan fenotipe *intermediate metabolizer* (IM) disebabkan karena adanya alel yang mengalami penurunan fungsional. *CYP2D6**10 adalah salah satu genotipe untuk *intermediate metabolizer* yang terbentuk karena ada perubahan basa C menjadi T di urutan nukleotida ke 190. Frekuensi alel ini cukup tinggi pada populasi Asia. Frekuensi alel *CYP2D6**10 pada penduduk India selatan sebesar 10,2%. Angka ini lebih rendah jika dibandingkan dengan frekuensi alel *10 pada populasi Asia lainnya yang berkisar antara 50-70%. Frekuensi alel pada ras Afrika dilaporkan sejumlah 75-85%. Frekuensi ini lebih tinggi dibandingkan dengan ras Asia.⁷ Perbedaan frekuensi alotipe dan distribusi genotipe pada populasi Asia menimbulkan pertanyaan mengenai frekuensi alotipe dan distribusi genotipe di Papua. Informasi mengenai kondisi alotipe dan genotipe berperan penting dalam menentukan prediksi keberhasilan penggunaan primakuin. Penemuan frekuensi alotipe yang tinggi mengharuskan dunia medis memikirkan formulasi lain yang memiliki efikasi seperti primakuin. Jika efikasi primakuin

hanya tergantung dari jalur metabolisme *CYP2D6*, hal ini dapat menimbulkan permasalahan yang serius pada penggunaan terapi primakuin untuk mengatasi malaria, khususnya pada daerah endemik yang memiliki prevalensi tinggi aktivitas metabolisme *CYP2D6* jenis *poor metabolizer* dan *intermediate metabolizer*.⁸ Saladores dan Schwab menyatakan dengan memahami polimorfisme yang terjadi pada etnis tertentu, dapat membantu meningkatkan prediksi efek menguntungkan dan efek samping dari suatu substrat, yakni obat.⁹

BAHAN DAN METODE

Analisis polimorfisme gen *CYP2D6**4 dan *CYP2D6**10 dilakukan dengan menghitung proporsi frekuensi alel. Distribusi genotipe dinilai dengan teori *Hardy Weinberg Equilibrium* (HWE). Jumlah sampel penelitian menggunakan rumus proporsi didapatkan sampel minimal adalah 34 orang. Penelitian ini menggunakan 44 sampel penelitian.

Pasien yang telah terdiagnosis menderita malaria falciparum dan atau vivax tanpa komplikasi berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan laboratorium di RSUD Jayapura, Papua, memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta menandatangani *informed consent* menjadi sampel penelitian. Penelitian dilakukan di

Laboratorium Genetika, Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto Indonesia pada tahun 2016.

Sampel darah dimasukkan dalam tabung EDTA. Isolasi untuk memperoleh DNA dilakukan dengan menggunakan kit isolasi DNA. Campuran PCR dibuat dalam volume 15 µL yang terdiri dari 7,5 µL *Dream Taq Green PCR master mix*-Thermo, (22mM Tris-HCL (pH 8.4), 55 mM KCl, 1,65 mM MgCl₂, 220 µM dGTP, 220 µM dATP, 220 µM dCTP, 220 µM dTTP, 22 U recombinant Taq DNA Polymerase/mL, stabilizers), 7,5 µM primer *forward* dan *reverse*, 20 ng *template* DNA, dan *water free nuclease* yang dimasukkan dalam mikrotube.

Amplifikasi gen *CYP2D6**4 dilakukan dengan mesin PCR sebanyak 35 siklus pada kondisi PCR sebagai berikut: denaturasi awal 95°C selama 5 menit, 95°C selama 30 detik, penempelan 60°C selama 45 detik, pemanjangan 72°C selama 30 detik, dan pemanjangan akhir 72°C selama 5 menit. Amplikon DNA dideteksi dengan elektroforesis pada gel agarose 1% dengan ukuran 255 pb. Primer yang digunakan untuk mengamplifikasi situs polimorfik BstNI adalah forward 5'-CAAGAAGTCGCTGGAGCAGT-3' dan *reverse* 5'-GAGGGTCGTCGTACTCGAAG-3'.

Amplifikasi gen *CYP2D6**10 dilakukan

dengan mesin PCR sebanyak 35 siklus pada kondisi PCR sebagai berikut : denaturasi awal 95°C selama 5 menit, 95°C selama 30 detik, penempelan 61°C selama 45 detik, pemanjangan 72°C selama 30 detik, dan pemanjangan akhir 72°C selama 5 menit. Amplikon DNA dideteksi dengan elektroforesis pada gel agarose 1% dengan ukuran 344 pb. Primer yang digunakan untuk mengamplifikasi situs polimorfik pada posisi 190C>T adalah forward 5'-GTGCTGAGAGTGTCCCTGC C -3' dan reverse 5'-CACCCACCATCCATGTTTGC -3'.

Menganalisis polimorfisme selanjutnya dilakukan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) dengan enzim restriksi *BstNI* untuk mengenali situs *CYP2D6*4* dan *HphI* untuk mengenali situs *CYP2D6*10* selama 3 jam di dalam *waterbath* suhu 37°C. Hasil restriksi DNA diidentifikasi dengan elektroforesis pada gel agarosa 2%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

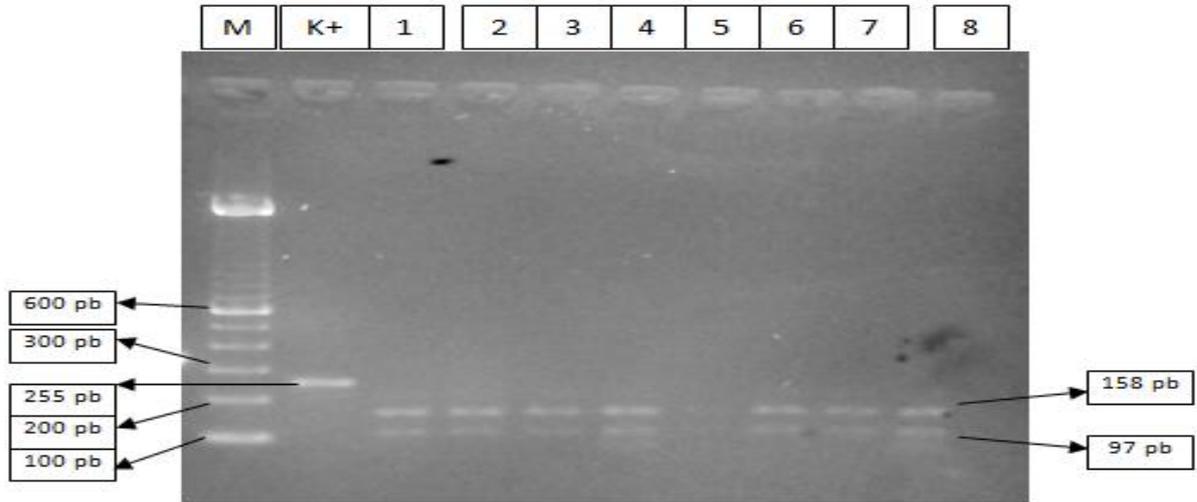
1. Analisis Polimorfisme *CYP2D6*4*

*CYP2D6*4* mengalami mutasi basa tunggal pada urutan nukleotida ke 1937. Mutasi yang terjadi pada urutan nukleotida tersebut disebabkan karena ada perubahan dari basa G menjadi A. Mutasi ini terjadi pada daerah perbatasan intron ke 3 dan

ekson ke 4 yang menyebabkan adanya perubahan pada ujung 3' sebagai daerah pengenalan *splicing*. Adanya polimorfisme ini mengakibatkan mRNA yang terbentuk menjadi tidak sempurna. Fenotipe yang dihasilkan dari SNP ini adalah hilangnya secara total sitokrom yang dihasilkan di liver dan menghasilkan kondisi *poor metabolizer*.⁶

Analisis polimorfisme *CYP2D6*4* dengan teknik RFLP menggunakan enzim restriksi *BstNI*.⁶ Enzim ini mengenali lokasi mutasi pada urutan basa ke 1937 dari basa G menjadi A. Enzim *BstNI* akan memotong alel *CYP2D6*4* tipe normal/*wildtype* (G), sehingga didapatkan 2 fragmen pita berukuran 158 pb dan 97 pb. Mutasi basa G menjadi basa A pada urutan basa ke 1937 menyebabkan tidak ditemukannya situs restriksi pada *CYP2D6*4* sehingga alel tersebut tidak akan terpotong oleh enzim *BstNI* dan tetap berukuran 255 pb. Elektroforegram untuk genotipe homozigot *wildtype* (G/G) akan menghasilkan pita berukuran 158 pb dan 97 pb. Genotipe heterozigot (A/G) akan terlihat dengan adanya pita berukuran 255 pb, 158 pb dan 97 pb, sedangkan genotipe homozigot tipe mutan (A/A) disimpulkan apabila hasil elektroforegram menunjukkan pita tidak terpotong dan tetap berukuran 255 pb. Hasil digesti *CYP2D6*4* dengan

menggunakan *Bst*NI pada penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



M=Marka 100 pb;K+=Kontrol positif;1-8=sampel

Gambar 1 Elektroforegram hasil RFLP gen *CYP2D6**4 situs pengenalan *Bst*NI.

Sumuran kode K+ pada elektroforegram berfungsi sebagai kontrol positif berisi produk amplifikasi awal yang berukuran 255 pb. Elektroforegram pada Gambar 3 menunjukkan bahwa pada sumuran berkode 1-8 terdapat fragmen pita hasil digesti dengan ukuran 158 pb dan 97 pb. Hasil ini menunjukkan bahwa sampel pada sumuran berkode 1-8

memiliki alel *wildtype*/tipe normal (G). Analisis terhadap 44 sampel penelitian ini menunjukkan bahwa 44 sampel penelitian memiliki genotipe homosigot *wildtype* (G/G). Hal ini berarti 88 alel yang diteliti pada penelitian ini merupakan alel tipe normal. Frekuensi alotipe *CYP2D6**4 pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Distribusi genotip dan frekuensi alotip *CYP2D6**4 etnis Papua

Jenis	Jumlah	AA	GA	GG	Frekuensi alel	
					A (%)	G (%)
Gen <i>CYP2D6</i> *4	44	0	0	44	0	100

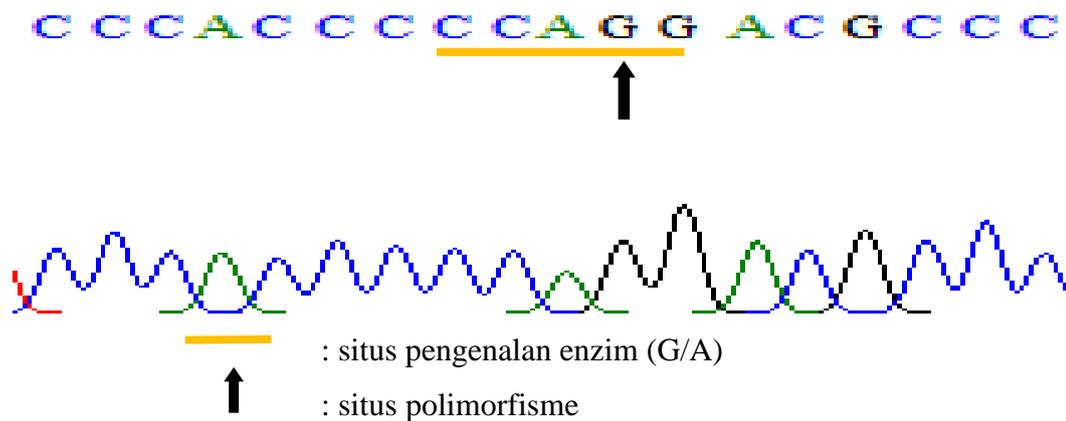
Alel *wild type* : GG : *ekstensive metabolizer*

Alel *mutan* : AA dan GA : *poor metabolizer*

Genotip sampel yang terdapat pada sumuran berkode 1-8 adalah homozigot *wildtype*. Hasil ini menunjukkan bahwa di dalam individu tersebut tidak ditemukan alel *CYP2D6**4 dan secara termasuk dalam *extensive metabolizer*. Penderita malaria falciparum dan atau malaria vivax yang memiliki ini, memiliki kemampuan yang baik dalam memetabolisme obat antimalaria primakuin. Pada terapi malaria primakuin berfungsi sebagai gametosidal

pada malaria falciparum dan eliminasi stadium hipnozoit pada malaria vivax, sehingga dapat mencegah kekambuhan malaria vivax.⁶

Konfirmasi terhadap ketepatan sekuen amplicon mendeteksi lokasi mutasi dilakukan dengan mengirimkan satu sampel penelitian, untuk dilakukan analisis *sequencing*. Hasil dari analisis *sequencing* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Hasil *sequencing* pada amplicon *CYP2D6**4.

Gambar 2 menunjukkan bahwa pada urutan basa ke 1937 gen *CYP2D6*, basa G (ditunjuk dengan anak panah hitam) tidak mengalami mutasi menjadi basa A. Tidak ditemukannya mutasi pada gen ini menggambarkan bahwa pita tersebut masih mengandung situs restriksi dari enzim *BstNI*. Kondisi ini

menyebabkan amplicon akan terpotong menjadi 2 bagian saat proses digesti dengan enzim tersebut. Hasil analisis ini juga membuktikan bahwa teknik RFLP masih dapat digunakan untuk mendeteksi adanya SNP pada suatu gen.

Analisis polimorfisme *CYP2D6* pada penderita malaria falciparum dan atau

malaria vivax di etnis Papua dengan menggunakan enzim *BstNI* menunjukkan bahwa frekuensi alel G bersifat dominan terhadap alel tipe mutan (A) dengan proporsi 100% dari total 44 sampel. Kondisi ini serupa dengan kondisi masyarakat etnis Jawa pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Sukmawati (2015) menemukan bahwa gen *CYP2D6* penduduk etnis Jawa yang diwakili dari penderita malaria di Purworejo didominasi alel tipe normal. Frekuensi alel *CYP2D6*4* sebagai alel non fungsional pada penduduk etnis Jawa adalah 0% dari total 51 sampel.

Frekuensi alotip *CYP2D6*4* yang tidak ditemukan pada masyarakat Papua serupa dengan Jawa dan Asia secara global. Jika dibandingkan dengan sesama populasi di Indonesia, karakteristik genetik etnis Papua lebih banyak memiliki kesamaan dengan masyarakat wilayah Bajo, Sulawesi Selatan dan Alorese, Nusa Tenggara Timur.¹⁰ Tumonggor *et al.* juga menemukan bahwa secara genetik Papua lebih banyak memiliki kesamaan dengan populasi negro di Filipina dan populasi indigo Taiwan.¹¹ Penelitian terkait gen serupa, belum pernah dilakukan di wilayah tersebut.

Frekuensi alotipe *CYP2D6*4* bervariasi dan dipengaruhi oleh etnis. Morseburge *et al.* menyatakan bahwa pada

pohon filogenesis Papua memiliki posisi yang sama dengan populasi di India selatan.¹⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan frekuensi alotipe *CYP2D6*4* yang tidak ditemukan pada penduduk etnis Papua lebih rendah dari penelitian yang dilakukan di India Selatan. Adhitan *et al.* menemukan frekuensi alel *CYP2D6*4* yang cukup tinggi pada populasi Tamillian, India yakni sebesar 6,6%.⁵

Wright *et al.* menemukan frekuensi alel non fungsional sebesar 1-1,9% pada masyarakat Xhosa, Afrika Selatan. Frekuensi alel non fungsional tertinggi ditemukan pada populasi Kaukasia dengan frekuensi 21%. Frekuensi alotipe *CYP2D6*4* di Asia sebesar 1% dan di Afrika sebesar 2%. Adanya perbedaan ini menunjukkan bahwa polimorfisme *CYP2D6*4* dipengaruhi pula oleh faktor etnis.¹²

Alel tipe mutan (A) yang tidak ditemukan dalam penelitian ini merupakan alel non fungsional. Genotipe homozigot (A/A) juga tidak ditemukan pada penduduk Etnis Papua. Kondisi yang sama juga terjadi pada masyarakat di Jawa. Penelitian yang dilakukan oleh Theophilus *et al.* hanya menemukan 0,2% individu dengan genotipe homozigot mutan (A/A) dengan jumlah sampel mencapai 447 orang.⁹ Keberadaan alel non fungsional dapat menurunkan kemampuan individu dalam

memetabolisme primakuin apabila ditemukan heterozigot bersama dengan alel fungsional (A/G) dan dapat pula menghilangkan kemampuan metabolisme terhadap primakuin atau *poor metabolizer* apabila ditemukan homozigot dengan alel non fungsional (A/A).¹³

Genotip homozigot (A/A) yang tidak ditemukan pada seluruh sampel penelitian menunjukkan bahwa masyarakat etnis Papua masih didominasi oleh alel fungsional dan memiliki kemampuan yang baik dalam memetabolisme primakuin. Primakuin memiliki peranan penting dalam tatalaksana malaria. Penambahan primakuin dalam tatalaksana malaria falciparum berfungsi sebagai gametosidal yang dapat membunuh stadium yang berperan dalam transmisi infeksi malaria. Penggunaan primakuin pada malaria vivax berguna untuk mengeliminasi stadium hipnozoit yang berada di hepar, sehingga dapat menurunkan angka kekambuhan penderita malaria vivax.⁴

Primakuin menjadi terapi pilihan sejak ditemukan kasus resistensi terhadap klorokuin. Hasil penelitian ini meyakinkan bahwa populasi etnis Papua sebagai populasi yang rentan terinfeksi malaria memiliki kemampuan yang baik dalam memetabolisme primakuin. Primakuin sebagai satu-satunya pilihan untuk memutus transmisi malaria falciparum dan

mencegah kekambuhan malaria vivax masih dapat diterima oleh penderita malaria, khususnya di Etnis Papua.

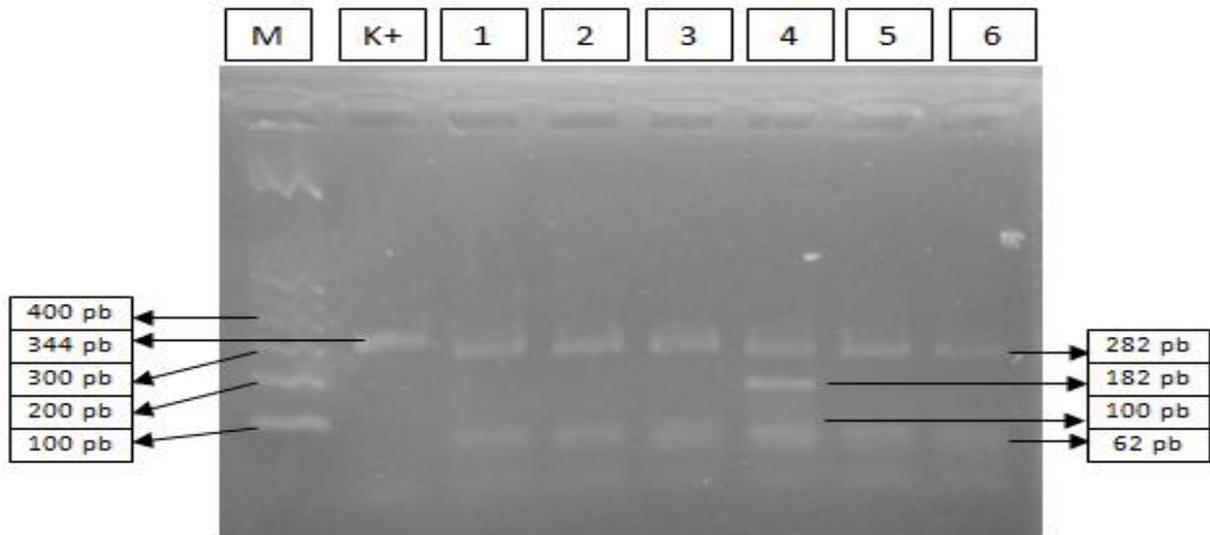
2. Analisis Polimorfisme *CYP2D6**10

Mutasi pada gen *CYP2D6**10 terjadi pada urutan basa nukleotida ke 190 dari basa C menjadi T. Polimorfisme ini menyebabkan perubahan pada asam amino ke 34, yakni dari prolin menjadi serin (Pro34Ser). Pada level protein, variasi ini berdampak pada kestabilan dari protein *CYP2D6*. Pro34 merupakan area yang kaya akan prolin yang berfungsi seperti engsel yang menghubungkan antara membran hidrofobik dan *heme binding* domain dari enzim. Hal tersebut berdampak pada ketidakstabilan dari enzim sitokrom yang dihasilkan dari adanya mutasi 190C>T dikenal dengan *intermediate metabolizer* (IM).⁶

Alel *CYP2D6**10 memiliki ukuran 344 pb. Enzim *HphI* akan memotong alel tipe normal menjadi dua pita berukuran 282 pb dan 62 pb. Mutasi dari basa C menjadi T pada alel tipe mutan *CYP2D6**10 menyebabkan alel tipe mutan memiliki situs restriksi lain yang tidak ditemukan pada alel tipe normal. Alel tipe mutan akan terpotong menjadi pita berukuran 182 pb, 100 pb, dan 62 pb. Elektroforegram pada genotipe homozigot *wildtype* (C/C) akan menunjukkan pita berukuran 282 pb dan 62 pb. Genotipe

heterozigot (C/T) akan diperlihatkan dengan adanya pita berukuran 282 pb, 182 pb, 100 pb, dan 62 pb. Genotipe homozigot tipe mutan (T/T) akan terlihat pada

elektroforegram dengan adanya pita berukuran 182 pb, 100 pb dan 62 pb. Hasil digesti *CYP2D6**10 dengan menggunakan enzim *Hph*I dapat dilihat pada Gambar 3.



M=marka 100 pb, K+=kontrol positif, 1-6= sampel

Gambar 3 Elektroforegram hasil RFLP gen *CYP2D6**10.

Sumuran M pada elektroforegram di Gambar 3, berisi marka 100 pb. sumuran K+ adalah pita amplicon *CYP2D6**10 dengan ukuran 344 pb. Pada sumuran dengan kode 1-3, 5-6 tampak adanya fragmen pita DNA berukuran 282 pb dan 62 pb. Kondisi ini menggambarkan bahwa sampel pada sumuran tersebut mengandung alel tipe normal. Hasil elektroforesis pada sumuran dengan kode no.4 menunjukkan adanya pita berukuran 282 pb, 182 pb, 100 pb dan 62 pb. Elektroforegram tersebut menunjukkan bahwa sampel pada sumuran tersebut

mengandung alel tipe normal dan tipe mutan, sehingga secara genotipe termasuk heterozigot (C/T).

Analisis polimorfisme *CYP2D6**10 pada penelitian ini menemukan bahwa dari 44 sampel penelitian, didapatkan 35 sampel merupakan homozigot *wildtype* (C/C), sembilan sampel memiliki alel mutan yang bersifat heterozigot (C/T), namun homozigot tipe mutan (T/T) tidak ditemukan pada seluruh sampel penelitian ini. Rincian hasil analisis *CYP2D6**10 dengan RFLP. Distribusi genotipe dan

frekuensi alotipe gen *CYP2D6*10* pada penelitian ini dapat terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Distribusi genotip dan frekuensi alotip *CYP2D6*10* etnis Papua

Jenis	Jumlah	CC	CT	TT	Frekuensi alel		X ²	P
					C (%)	T (%)		
Gen <i>CYP2D6*10</i>	44	35	9	0	0,90	0,10	0,57	0,45

If $p < 0,05 = \text{not consistent with HWE}$

Frekuensi alotipe C dominan terhadap T dengan proporsi 90%. Frekuensi alel mutan T adalah 10%. Berdasarkan perhitungan yang dilakukan dengan menggunakan program *Court-lab HW Calculator* seperti pada tabel 2, maka didapatkan nilai $p = 0,45$. Nilai p yang didapat pada penelitian ini lebih besar dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa kondisi polimorfisme gen *CYP2D6*10* yang terjadi pada masyarakat etnis Papua berada pada *Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE). Prinsip dari HWE adalah bahwa kondisi genetik suatu populasi tidak mengalami perubahan bermakna dari generasi ke generasi.

Frekuensi alel *CYP2D6*10* yang ditemukan pada penelitian ini lebih rendah jika dibandingkan dengan hasil penelitian serupa yang telah dilakukan pada penduduk etnis Jawa. Frekuensi alotipe gen yang mampu menurunkan kemampuan metabolisme tubuh terhadap primakuin

pada etnis Jawa adalah 56%.⁶ Dari hasil tersebut dapat terlihat bahwa kondisi polimorfisme *CYP2D6*10* pada etnis Papua berbeda dengan etnis Jawa. Perbedaan polimorfisme yang ditemukan antara populasi etnis Papua dan populasi etnis Jawa mendukung penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menemukan adanya perbedaan signifikan antara etnis Jawa dengan etnis Papua. Tumonggor *et al.* (2013) mengemukakan bahwa meskipun termasuk dalam satu wilayah Indonesia, karakteristik genetik etnis Papua berbeda dengan Indonesia bagian barat.¹¹

Frekuensi alotip *CYP2D6*10* pada masyarakat etnis Papua yang ditemukan pada penelitian ini mendekati hasil yang ditemukan pada populasi di India Selatan. Frekuensi alel *intermzs31qwedieta metabolizer* di India Selatan adalah 10,2%. Dibandingkan dengan ras Kaukasia, frekuensi alotipe *CYP2D6*10* pada etnis

Papua lebih tinggi. Di Kaukasia, alel *CYP2D6*10* hanya ditemukan sejumlah 2%. Namun, jika dibandingkan dengan ras Asia, kondisi di Papua lebih rendah karena di Jepang alel *CYP2D6*10* ditemukan pada rentang 50-70%.⁷

IM dapat muncul pada individu apabila ditemukan secara heterozigot satu alel tipe mutan *CYP2D6*10* dan satu alel nonfungsional atau ditemukan dua alel tipe mutan *CYP2D6*10*. Alel tipe mutan yang hanya ditemukan heterozigot (C/T) pada 10% penduduk etnis Papua yang terlibat dalam sampel penelitian, menunjukkan bahwa semua sampel memiliki *extensive metabolizer*. Jika alel ini ditemukan homozigot mutan (T/T) maka penderita malaria falciparum dan atau malaria vivax yang memiliki genotipe ini dapat mengalami penurunan kemampuan metabolisme obat antimalaria primakuin. Kondisi ini dapat berpengaruh pada kegagalan terapi dan secara tidak langsung berdampak pada kegagalan upaya pemerintah dalam mengeradikasi malaria.⁶

KESIMPULAN

Analisis polimorfisme gen *CYP2D6*4* dan *CYP2D6*10* pada penderita malaria falciparum dan atau malaria vivax di etnis Papua menunjukkan bahwa genotipe mutan *CYP2D6*4* tidak ditemukan pada sampel penelitian.

Frekuensi alotip mutan *CYP2D6*4* yang merupakan alel non-fungsional dan dapat bermanifestasi sebagai *poor metabolizer* adalah 0%. Frekuensi alotipe mutan *CYP2D6*10* yang dapat bermanifestasi sebagai *intermediate metabolizer* adalah 10,2%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 100% sampel penelitian memiliki kemampuan metabolisme yang baik (*extensive metabolizer*) terhadap primakuin. Primakuin masih dapat digunakan sebagai terapi pendamping ACT pada malaria falciparum dan atau malaria vivax tanpa komplikasi di Papua yang berfungsi memutus rantai penularan malaria falciparum dan mencegah kekambuhan dari malaria vivax. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian serupa terkait *CYP2D6*4* dan *CYP2D6*10* di wilayah Indonesia lainnya, untuk menilai adanya variabilitas interetnik pada gen *CYP2D6*.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Data dan Informasi*

- Tahun 2014 (*Profil Kesehatan Indonesia*). 2019.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Penatalaksanaan Penyakit Malaria*. Jakarta, Indonesia. 2017.
 3. Pybus, B.S., J.C Sousa, X. Jin, *et al.*. CYP450 Phenotyping and Accurate Mass Identification of Metabolites of 8-aminoquinoline, Anti-malarial Drug Primaquine. *Malaria Journal*. 2012;11.
 4. Fasinu, P.S., B.L. Tekwani, N.P. Dhammika, *et al.* Enantioselective Metabolism of Primaquine by Human CYP2D6. *Malaria Journal*. 2014;13 :507.
 5. Macias, M.S., and A. Lierena. *Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms Of Mexican Indigenous Populations. Review. Drug Metabolism Drug Interaction*. 2013;28(4):193 – 208.
 6. Sukmawati, D.D. *Kajian Polimorfisme Gen Cyp2d6 Pada Pasien Malaria Non Komplikasi Di Kabupaten Purworejo Yang Diterapi Dengan Dhp-Primakuin*. 2015. Tesis Fakultas Farmasi UGM.
 7. Baclig, M.O., R.Z. Predicala, C.A. Mapua, *et al.* Allelic and Genotype Frequencies of Catechol-Omethyltransferase (Val158Met) and CYP2D6*10 (Pro34Ser) Single Nucleotide Polymorphisms in the Philippines. *International Journal Molecular Epidemiology Genetic*. 2012;3 (2) : 115 – 121.
 8. Bennett, J.W., B.S. Pybus, A. Yadava, *et al.* Primaquine Failure and Cytochrome P-450 2D6 in P.vivax Malaria. *New England Journal of Medicine*. 2013;14 : 369.
 9. Saladores, P. H., and M. Schwab. CYP2D6 : Interethnic Variability. In Bauman, P. (ed), *CYP2D6 : Genetics, Pharmacology and Clinical Relevance*. London :UK.2014;43-54.
 10. Morseburg, A., L. Pagani, F.X. Ricaut, B. Yngvadottir, E. Harney, C.Castilo *et al.* Multi-layered population structure in Island Southeast Asians. *European Journal of Human Genetics*. 2016; 1-7.
 11. Tumonggor, M.K., T.M. Karafet, B. Hallmark, J.S. Lansing, H. Sudoyo, M.F. Hammer, *et al.* *The Indonesian archipelago: an ancient genetic highway linking Asia and the Pacific*. *Journal of Human genetics*. 2013; 58:165-173.
 12. Wright, G. E. B., Dana J. H. N., Britt I. D. G., *et al.* *Elucidation of CYP2D6 Genetic Diversity in a Unique African Population:*

Implications for the Future Application of Pharmacogenetics in the Xhosa Population. Annals of Human Genetics. 2010; 74 : 340–350.

13. Pett, H., Bradley, J., Okebe, J., Dicko, A., Tiono, A.B., Goncalves, B.P., *et al. CYP2D6 Polymorphisms and the Safety and Gametocytocidal Activity of Single-Dose Primaquine for Plasmodium falciparum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;63 : 1-9*