

## Farmakogenomik Metabolisme Obat: Menelusuri Variasi Genetik dan Dampaknya terhadap Respon terhadap Obat

Alauddin Syaifulanwar<sup>1</sup>, Annisa Abdi Ghifari<sup>1</sup>, Muhammad Yulis Hamidy<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: [yulis.hamidy@gmail.com](mailto:yulis.hamidy@gmail.com), Mobile number: +62 81933695060

DOI: 10.33096/umj.v10i1.371

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Farmakogenomik merupakan studi bagaimana susunan genetic memengaruhi responsnya terhadap pengobatan yang dapat menyebabkan variasi respons pengobatan. Farmakogenomik bertujuan untuk mengoptimalkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan reaksi obat yang merugikan. Namun, terdapat tantangan yang menghambat seperti keterjangkauan uji genetik, infrastruktur, seta edukasi bagi tenaga kesehatan.

**Isi:** Farmakogenomik menawarkan peluang besar dalam personalisasi terapi untuk penyakit kronis seperti gangguan psikiatri. Profiling genetic terhadap varian enzim cytochrome seperti CYP2C19 dan CYP2D6 telah terbukti meningkatkan pemilihan dan penyesuaian dosis obat, sehingga dapat menurunkan risiko efek samping. Pedoman klinis dari Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) semakin memfasilitasi penerjemahan riset farmakogenomik ke dalam praktik klinis yang aplikatif, dengan menyediakan kerangka kerja terstruktur untuk integrasi data genetic dalam layanan kesehatan.

**Kesimpulan:** Integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis rutin menawarkan pendekatan yang transformatif dalam layanan kesehatan, dengan potensi untuk memperbaiki hasil terapeutik secara global.

**Kata kunci:** Farmakogenomika; hasil terapi; kedokteran presisi; metabolisme obat; variasi genetik

Article history:

Received: 28 Mei 2025

Accepted: 14 Mei 2025

Published: 30 Juli 2025

## ABSTRACT

**Background:** Pharmacogenomics is the study of how genetic makeup affects response to treatment, which can lead to variations in treatment response. Pharmacogenomics aims to optimize treatment effectiveness while minimizing adverse drug reactions. However, challenges such as the affordability of genetic testing, infrastructure, and education for healthcare professionals remain barriers.

**Content:** Pharmacogenomics offers significant opportunities for personalized therapy in chronic diseases such as cardiovascular disorders, cancer, and psychiatric disorders. Genetic profiling of enzyme cytochrome such as CYP2C19 and CYP2D6 has been shown to improve drug selection and dose adjustment, thereby reducing the risk of side effects. Clinical guidelines from Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) organization further facilitate the translation of pharmacogenomics research into practical clinical practice by providing a structured framework for integrating genetic data into healthcare services.

**Summary:** The integration of pharmacogenomics into routine clinical practice offers a transformative approach to healthcare, with the potential to improve therapeutic outcomes globally.

**Keywords:** Pharmacogenomics; precision medicine; genetic variations; drug metabolism; therapeutic outcomes

## PENDAHULUAN

Operasi Farmakogenomik merepresentasikan sebuah kemajuan krusial dalam bidang kedokteran presisi, dengan menawarkan pemahaman mendalam mengenai bagaimana variasi genetik memodulasi respons individu terhadap terapi obat.<sup>1</sup> Melalui integrasi profil genetik ke dalam pengambilan keputusan klinis, farmakogenomik menjanjikan peningkatan efektivitas terapeutik serta pengurangan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan.<sup>2</sup> Meskipun potensi transformatif ini sangat besar, penerapan farmakogenomik dalam praktik klinis rutin masih menghadapi sejumlah tantangan yang signifikan. Di sisi lain, peluang besar yang ditawarkan dapat merevolusi sistem pelayanan kesehatan secara menyeluruh.

Salah satu hambatan utama dalam penerapan farmakogenomik adalah keterbatasan akses terhadap pengujian genetik. Meskipun terjadi kemajuan pesat dalam teknologi *next-generation sequencing* (NGS) dan pengembangan metode uji yang lebih terjangkau, penerapan praktis dari inovasi-inovasi tersebut masih belum merata di berbagai sistem layanan kesehatan. Biaya pengujian genetik, meskipun secara bertahap menurun, tetap menjadi penghalang signifikan, khususnya di wilayah dengan sumber daya terbatas di mana anggaran kesehatan sudah sangat terbatas.<sup>3</sup> Selain itu, cakupan asuransi untuk pengujian farmakogenetik masih belum konsisten, bahkan di sistem kesehatan yang lebih maju, sehingga membatasi akses pasien terhadap terapi yang dipersonalisasi ini.<sup>4</sup> Lebih lanjut, infrastruktur yang diperlukan untuk mengintegrasikan data farmakogenomik ke dalam alur kerja klinis masih kurang berkembang di banyak institusi layanan kesehatan. Integrasi data genetik ke dalam *Electronic Health*

*Records* (EHR) menjadi sangat penting karena memungkinkan konversi informasi genetik menjadi wawasan klinis yang dapat ditindaklanjuti. Namun demikian, implementasi sistem EHR yang mampu menyimpan dan menganalisis data genetik yang kompleks masih menghadapi tantangan logistik dan teknis yang signifikan.<sup>5</sup>

Hambatan lain dalam integrasi klinis farmakogenomik terletak pada aspek pendidikan dan pelatihan tenaga kesehatan.<sup>6</sup> Meskipun bidang farmakogenomik berkembang dengan pesat, banyak klinisi dan profesional kesehatan yang belum memperoleh pelatihan yang memadai untuk menginterpretasikan hasil uji genetik atau mengintegrasikan data farmakogenomik ke dalam strategi terapeutik mereka. Kesenjangan pengetahuan ini menjadi penghalang dalam mewujudkan potensi penuh farmakogenomik dalam praktik klinis. Tanpa pemahaman yang kuat mengenai bagaimana variasi genetik memengaruhi metabolisme obat, efektivitas, dan keamanannya, tenaga kesehatan menjadi kurang siap untuk memanfaatkan informasi genetik secara efektif dalam proses pengambilan keputusan klinis.<sup>6</sup> Untuk mengatasi tantangan ini, diperlukan pengembangan program edukasi dan sumber daya yang komprehensif dan terarah bagi para klinisi guna mendukung penerapan praktis farmakogenomik dalam pelayanan pasien.

Terlepas dari berbagai tantangan yang ada, bidang farmakogenomik menawarkan peluang yang sangat luas, terutama dalam personalisasi terapi obat untuk kondisi kronis seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan gangguan psikiatri. Sebagai contoh, pengujian farmakogenetik terhadap varian *CYP2C19* telah secara signifikan meningkatkan penggunaan obat antiplatelet seperti *clopidogrel* pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.<sup>8</sup> Profiling genetik memungkinkan identifikasi pasien dengan metabolisme rendah terhadap *clopidogrel*, yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian kardiovaskular merugikan seperti stroke atau infark miokard, sehingga klinisi dapat menyesuaikan rejimen terapi dengan lebih tepat.<sup>9</sup> Demikian pula, genotipe *CYP2D6* telah memungkinkan penyesuaian dosis yang lebih presisi untuk antidepresan dan analgesik opioid, sehingga menurunkan kemungkinan terjadinya efek samping serta meningkatkan hasil pengobatan bagi pasien dengan gangguan psikiatri atau nyeri kronis.<sup>10</sup>

Penyusunan pedoman klinis oleh organisasi seperti *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) memainkan peran penting dalam menjembatani hasil penelitian farmakogenomik dengan praktik klinis. Pedoman ini memberikan rekomendasi yang jelas dan berbasis bukti kepada klinisi mengenai pemilihan obat dan penyesuaian dosis berdasarkan profil genetik pasien. Kerangka kerja yang terstruktur untuk integrasi farmakogenomik dalam perawatan klinis sangat penting, karena merupakan pedoman krusial dalam memastikan bahwa data genetik dapat dimanfaatkan secara efektif untuk mendukung terapi yang dipersonalisasi.<sup>3</sup>

Meskipun tantangan seperti biaya pengujian genetik, keterbatasan infrastruktur, dan kurangnya edukasi klinisi masih menjadi hambatan, potensi farmakogenomik dalam merevolusi pengobatan yang dipersonalisasi tidak dapat disangkal. Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan meningkatnya kompetensi tenaga kesehatan dalam menerapkan data farmakogenomik ke dalam praktik klinis, farmakogenomik berpotensi besar untuk secara signifikan meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat, yang pada akhirnya akan memberikan manfaat luas bagi pasien di seluruh dunia.

## FARMAKOGENOMIK METABOLISME OBAT: VARIASI GENETIK DAN PENGARUHNYA TERHADAP FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK

Farmakogenomik merupakan ilmu yang mengkaji bagaimana variasi genetik individu memengaruhi metabolisme dan respons terhadap berbagai jenis obat. Studi ini berfokus pada pemahaman hubungan kompleks antara faktor genetik dan metabolisme obat, serta menyoroti mekanisme yang mendasari beragam respons pasien selama terapi farmakologis.<sup>11,12,13</sup> Inti dari disiplin ilmu ini adalah pengakuan bahwa metabolisme obat merupakan proses multifaset yang melibatkan berbagai enzim, transporter, dan reseptor, yang seluruhnya dikodekan oleh gen-gen tertentu.<sup>3,14</sup> Variasi genetik, seperti *single nucleotide polymorphisms* (SNP), dapat secara signifikan memengaruhi fungsi dan efisiensi jalur metabolisme tersebut, yang pada akhirnya berdampak terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat yang diberikan.<sup>15,16,17</sup>

### ENZIM: FONDASI UTAMA DALAM METABOLISME OBAT

Enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme obat diklasifikasikan dalam dua kategori utama: enzim fase I dan fase II. *Cytochrome P450* (CYP450) merupakan kelompok enzim fase I, berperan penting dalam tahap awal metabolisme obat dengan mengkatalisis berbagai reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang memodifikasi struktur kimia molekul obat.<sup>13,14</sup> Enzim-enzim ini berperan sentral dalam biotransformasi berbagai obat dan senyawa asing (*xenobiotik*), dengan anggota yang paling signifikan secara klinis meliputi *CYP3A4*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, dan *CYP2C9*.<sup>18,19</sup> Enzim fase II, seperti *UDP-glucuronosyltransferase* (UGTs), memfasilitasi reaksi konjugasi yang bertujuan meningkatkan kelarutan obat, sehingga mempermudah proses ekskresinya.<sup>11,20</sup>

Enzim berperan sebagai katalis biokimia fundamental dalam metabolisme obat, memfasilitasi konversi dan pemrosesan zat farmakologis di dalam tubuh. Metabolisme obat, yang sebagian besar berlangsung di hati, merupakan proses kompleks di mana molekul obat yang bersifat lipofilik diubah menjadi senyawa yang lebih hidrofilik, sehingga lebih mudah diekskresikan melalui jalur ginjal atau empedu. Transformasi ini, yang dikenal sebagai biotransformasi, terdiri atas dua fase metabolik yang

berbeda, yakni Fase I dan Fase II, yang masing-masing memberikan kontribusi khas terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik obat.<sup>3,14</sup>

Pada metabolisme Fase I, enzim-enzim yang berperan utama berasal dari kelompok *cytochrome P450* (CYP450) yang memediasi reaksi oksidatif. Melalui proses seperti oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, enzim-enzim ini memperkenalkan atau mengekspos gugus fungsional pada molekul obat, sehingga meningkatkan polaritasnya. Peningkatan polaritas ini mempersiapkan obat untuk dimodifikasi lebih lanjut dalam Fase II. Di antara enzim CYP450 yang paling banyak diteliti adalah CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, dan CYP2C9, yang memiliki peran penting dalam metabolisme berbagai agen terapi, termasuk antidepresan, antipsikotik, dan *beta-blocker*.<sup>21</sup> Variabilitas fungsi dari enzim-enzim ini sebagian besar ditentukan oleh adanya polimorfisme genetik, yang dapat secara signifikan memengaruhi aktivitas enzimatisnya.

Variasi genetik ini membagi individu ke dalam kategori metabolisme yaitu metabolizer buruk (*poor*), menengah (*intermediate*), ekstensif (*extensive*), atau sangat cepat (*ultrarapid*), yang masing-masing memiliki implikasi klinis yang berbeda. Individu *poor metabolizer* (PM) memiliki gen yang mengalami defek atau delesi (*null allele*), sehingga enzim pemetabolisme tidak berfungsi. Individu *intermediate metabolizer* (IM) hanya memiliki satu alel atau *copy* gen fungsional. Individu *extensive metabolizer* (EM) merupakan individu dengan fenotip normal yaitu memiliki 2 *copy* gen fungsional. Individu *ultrarapid metabolizer* (UM) memiliki lebih dari 2 *copy* gen fungsional (aktif mengkode enzim).<sup>14</sup>

Metabolisme Fase II memiliki peran penting melalui reaksi konjugasinya. Dalam fase ini, enzim-enzim seperti *UDP-glucuronosyltransferase* (UGTs) dan *glutathione-S-transferase* (GSTs) bertanggung jawab untuk menambahkan gugus polar, seperti asam glukuronat atau *glutathion* ke obat atau metabolit hasil Fase I. Langkah ini secara signifikan meningkatkan kelarutan obat, sehingga mempermudah proses ekskresi dari tubuh. Sebagai contoh, enzim UGT1A1 berperan penting dalam glukuronidasi bilirubin dan beberapa obat seperti irinotekan. Varian pada gen UGT1A1 dapat secara drastis memengaruhi eliminasi irinotekan, yang berpotensi meningkatkan toksisitas pada pasien yang menjalani kemoterapi.<sup>20</sup>

Keberagaman genetik yang mendasari jalur metabolisme ini menegaskan pentingnya keterkaitan antara metabolisme obat dan farmakogenomik. Polimorfisme pada enzim metabolik, seperti yang ditemukan pada CYP2D6, memiliki dampak klinis yang mendalam.<sup>22</sup> Individu dengan varian CYP2D6 tertentu, misalnya, dapat memetabolisme opioid seperti *codeine* secara terlalu cepat, mengubahnya menjadi morfin dalam jumlah berlebih yang berisiko menimbulkan efek toksik. Sebaliknya, metabolizer lambat mungkin hanya mengalami efek terapeutik yang minimal, sehingga memerlukan penyesuaian dosis atau penggunaan terapi alternatif untuk mencapai hasil klinis yang diinginkan.<sup>10</sup> Dengan demikian,

kompleksitas metabolisme obat sangat terkait erat dengan sistem enzimatik yang mengaturnya, di mana setiap fase memainkan peran penting dalam memastikan bahwa obat dapat diproses dan dieliminasi secara efektif. Interaksi antara polimorfisme genetik dan aktivitas enzim mempertegas perlunya pendekatan yang dipersonalisasi dalam farmakoterapi klinis, di mana profil genetik dapat dimanfaatkan untuk merancang rejimen terapi yang lebih tepat, mengurangi risiko efek samping, dan mengoptimalkan keberhasilan pengobatan.<sup>3,20</sup>

## POLIMORFISME GENETIK DAN PERANNYA DALAM MEMODULASI METABOLISME OBAT SERTA HASIL

### Terapeutik

Polimorfisme genetik merupakan variasi intrinsik dalam urutan DNA yang memberikan kontribusi signifikan terhadap variabilitas individu dalam metabolisme obat dan respons terapeutik.<sup>23</sup> Variasi ini, khususnya yang memengaruhi enzim-enzim metabolisme obat, merupakan determinan utama dalam bagaimana tubuh memproses zat farmakologis. Jenis variasi genetik yang paling umum dikaitkan dengan metabolisme obat adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP), yaitu perubahan satu basa nitrogen yang dapat menyebabkan perbedaan fungsional dalam aktivitas enzim. Polimorfisme semacam ini bertanggung jawab atas keragaman efektivitas dan profil keamanan obat antar individu.<sup>3</sup>

Dalam konteks metabolisme obat, enzim-enzim dari *cytochrome P450* (CYP450), khususnya CYP2D6 dan CYP2C19, sangat dipengaruhi oleh adanya polimorfisme genetik. Enzim-enzim ini mengatur metabolisme obat Fase I melalui reaksi oksidatif yang dapat mengaktivasi atau menonaktifkan obat. Individu dengan variasi genetik berbeda pada enzim CYP450 masing-masing menunjukkan profil farmakokinetik yang berbeda. Klasifikasi ini bukan sekadar akademik, melainkan memiliki implikasi nyata terhadap hasil terapeutik, termasuk efektivitas obat dan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan.<sup>14</sup>

Salah satu contoh paling jelas dari fenomena ini terlihat pada polimorfisme *CYP2D6*. Individu yang merupakan *poor metabolizers* *CYP2D6* tidak mampu secara efisien mengonversi prodrug seperti *codeine* menjadi metabolit aktifnya, yaitu *morphine*, yang berakibat pada tidak tercapainya efek analgesik yang diharapkan. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizers* mengonversi *codeine* menjadi *morphine* dengan sangat cepat, yang dapat menyebabkan kadar *morphine* yang terlalu tinggi dan meningkatkan risiko toksisitas, termasuk depresi pernapasan.<sup>10</sup> Dualitas ini menggambarkan pentingnya keseimbangan yang tepat dalam memahami variasi genetik dan menyesuaikan dosis obat secara individual.

Polimorfisme pada *CYP2C19* juga memiliki implikasi klinis yang signifikan, khususnya dalam metabolisme *clopidogrel*, obat antiplatelet yang banyak digunakan dalam terapi kardiovaskular. Individu dengan tipe *poor metabolizer CYP2C19* menunjukkan konversi yang rendah dari *clopidogrel* ke bentuk aktifnya, sehingga efektivitasnya menurun dan risiko kejadian kardiovaskular seperti trombosis atau stroke meningkat. Oleh karena itu, pengujian farmakogenetik terhadap varian *CYP2C19* telah menjadi standar klinis untuk memandu pemberian dosis *clopidogrel* atau mempertimbangkan terapi alternatif.<sup>9</sup>

Di luar metabolisme Fase I, polimorfisme genetik juga memodulasi jalur metabolisme Fase II yang sangat penting dalam eliminasi obat. Sebagai contoh, enzim *UGT1A1*, yang bertanggung jawab terhadap proses glukuronidasi—yakni penambahan gugus polar untuk mempermudah ekskresi obat dan senyawa endogen seperti bilirubin—memiliki varian genetik yang dapat berdampak besar terhadap keamanan obat. Pada pasien yang menerima agen kemoterapi *irinotecan*, polimorfisme pada gen *UGT1A1* dapat mengakibatkan penurunan eliminasi obat, yang meningkatkan risiko toksisitas berat, termasuk neutropenia, dan oleh karena itu memerlukan penyesuaian dosis atau penggunaan terapi alternatif.<sup>20</sup>

Pengaruh mendalam dari polimorfisme genetik terhadap metabolisme obat menegaskan pentingnya peran farmakogenomik dalam kedokteran modern. Adanya penyesuaian strategi terapi berdasarkan profil genetik pasien memudahkan klinisi dalam mengoptimalkan efektivitas obat sekaligus meminimalkan risiko efek samping. Pendekatan ini menandai pergeseran menuju pengobatan yang dipersonalisasi, di mana pengujian genetik menjadi panduan dalam pengambilan keputusan klinis, memastikan bahwa setiap pasien menerima terapi yang paling sesuai berdasarkan kapasitas metaboliknya masing-masing.<sup>3</sup>

### ENZIM CYTOCHROME P450: VARIABILITAS GENETIK DAN IMPLIKASINYA TERHADAP METABOLISME OBAT

Enzim *cytochrome P450* (CYP450) berperan sebagai sistem katalitik utama dalam metabolisme obat, dengan fungsi penting dalam biotransformasi oksidatif berbagai senyawa farmasi. Enzim-enzim ini sebagian besar terdapat di hati dan berkontribusi terhadap eliminasi metabolik sekitar 75% dari obat yang digunakan secara klinis. Hal ini menempatkan sistem CYP450 sebagai elemen sentral dalam farmakokinetik serta dalam pengembangan pengobatan yang dipersonalisasi.<sup>3</sup> Namun, respons obat antarindividu sangat dipengaruhi oleh adanya polimorfisme genetik pada beberapa isoform spesifik CYP450, terutama *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, dan *CYP3A4*, yang menyebabkan perbedaan signifikan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik antar pasien.

Polimorfisme pada enzim CYP450 dapat menghasilkan spektrum aktivitas enzimatis, mulai dari kehilangan fungsi total hingga metabolisme yang sangat cepat. *CYP2D6* merupakan salah satu isoform yang sangat polimorfik, dengan lebih dari 100 alel yang telah diidentifikasi dan menyebabkan variasi besar dalam kapasitas metaboliknya.<sup>24</sup> Individu yang diklasifikasikan sebagai *poor metabolizer* untuk *CYP2D6* menunjukkan aktivitas enzim yang rendah, sehingga memperlambat eliminasi obat dan meningkatkan konsentrasi plasma, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi obat yang merugikan. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizer* memetabolisme obat dengan sangat cepat, yang sering kali mengakibatkan kadar obat dalam darah menjadi subterapeutik dan kegagalan pengobatan. Perbedaan farmakogenetik ini sangat relevan terhadap obat-obatan seperti *codeine*, yang membutuhkan konversi melalui *CYP2D6* menjadi *morphine* untuk menghasilkan efek analgesik. *Poor metabolizers* dapat mengalami analgesia yang tidak memadai, sedangkan *ultrarapid metabolizers* berisiko mengalami toksisitas morfin akibat konversi yang terlalu cepat.<sup>10,14</sup> Gen *CYP2D6* yang terletak di kromosom 22q13.1 mengkodekan enzim *CYP2D6*. Ada dua jenis polimorfisme pada gen ini yaitu substansi nukleotida tunggal dan insersi atau delesi segmen DNA tertentu.<sup>25</sup> *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) dan Copy Number Variation (CNV) adalah faktor penentu polimorfisme gen *CYP2D6*. CNV gen *CYP2D6* diketahui memiliki peran dalam menentukan respons dan toksisitas obat pada pasien.<sup>22</sup>

Tamoksifen adalah obat farmakoterapi untuk kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen. Tamoksifen adalah substrat enzim *CYP2D6* yang merupakan *prodrug*, sehingga perlu dimetabolisme oleh *CYP2D6* untuk dapat menjadi obat aktif. Fungsi *CYP2D6* adalah mengubah N-desmetiltamoksifen (metabolit primer tamoksifen) menjadi endoksifen. Endoksifen merupakan bentuk aktif tamoksifen dan memiliki afinitas terhadap reseptor estrogen 10 kali lipat dibandingkan tamoksifen.<sup>22</sup>

Varian genetik *CYP2C8* dalam metabolisme asam arakidonat dan korelasinya dengan Tiazolindione (TZDs) memainkan peran penting dalam variabilitas risiko penyakit kardiovaskular. Edema yang diinduksi oleh TZDs terkait dengan SNP pada gen yang mengontrol permeabilitas vaskular seperti *A/PV* dan *CCL2*. SNP *Leptin G-2548A* dan *TNF- $\alpha$  G-308A* terkait dengan variabilitas risiko vascular.<sup>25</sup>

Variabilitas genetik pada *CYP2C19* memiliki implikasi klinis yang penting, khususnya dalam metabolisme *clopidogrel*, yaitu obat antiplatelet yang banyak digunakan dalam terapi kardiovaskular. Kondisi ini mendorong penerapan luas pengujian farmakogenetik dalam praktik klinis untuk menyesuaikan dosis *clopidogrel* atau merekomendasikan terapi alternatif.<sup>9</sup> Demikian pula, polimorfisme pada *CYP2C9* memiliki dampak klinis yang signifikan dalam metabolisme *warfarin*. Aktivitas *CYP2C9* yang berkurang akibat variasi genetik dapat menyebabkan efek antikoagulan yang berlebihan, sehingga meningkatkan risiko perdarahan yang mengancam jiwa.<sup>26</sup> Meskipun *CYP3A4*

bertanggung jawab atas metabolisme lebih dari separuh obat yang diresepkan, enzim ini menunjukkan variabilitas genetik yang lebih rendah dibandingkan CYP2D6 atau CYP2C19. Namun, aktivitas CYP3A4 tetap dapat dipengaruhi oleh faktor genetik maupun lingkungan, yang memerlukan penyesuaian dosis untuk mencegah hasil terapi yang suboptimal.<sup>3</sup>

Variabilitas genetik yang luas pada enzim CYP450 menegaskan pentingnya pendekatan farmakogenomik dalam praktik klinis. Pengujian genetik memberikan wawasan penting mengenai fenotipe metabolik individu, sehingga memungkinkan personalisasi terapi obat berdasarkan profil genetik masing-masing pasien.

### **FAKTOR GENETIK YANG MENGATUR ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN ELIMINASI OBAT**

Farmakokinetik obat yang mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) secara kompleks diatur oleh faktor-faktor genetik. Pengaruh genetik ini tidak hanya menentukan bagaimana obat diproses di dalam tubuh, tetapi juga memberikan kontribusi signifikan terhadap variabilitas antarindividu dalam respons terapeutik.<sup>27</sup> Interaksi antara faktor genetik dan proses farmakokinetik menjadi sangat krusial dalam upaya optimalisasi hasil klinis, karena memberikan pemahaman mendalam mengenai mekanisme di balik efektivitas obat maupun potensi terjadinya reaksi merugikan.

Proses absorpsi obat dimodulasi oleh berbagai variasi genetik, terutama yang memengaruhi protein-protein yang bertanggung jawab terhadap transportasi obat melintasi membran sel. Salah satu transporter utama adalah *P-glycoprotein*, yang dikodekan oleh gen *ABCBI*, dan memiliki peran krusial dalam proses *efluks* obat dari dalam sel. Polimorfisme genetik pada *ABCBI* dapat mengubah bioavailabilitas obat dengan memodulasi seberapa banyak obat yang dapat diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Hal ini memiliki implikasi signifikan terhadap berbagai obat, terutama pada varian dalam gen *SLCO1B1* yang mengkode transporter *OATP1B1*, yang diketahui memengaruhi farmakokinetik obat golongan statin. Variasi ini dikaitkan dengan perbedaan respons terhadap statin, yang berdampak baik pada efektivitas terapi maupun risiko efek samping, seperti meningkatnya kerentanan terhadap miopati pada pasien tertentu.<sup>28,29</sup> Dengan demikian, lanskap genetik dalam proses absorpsi obat memainkan peran penting dalam menentukan efektivitas klinis dan keamanan suatu pengobatan.

Setelah diserap, obat harus didistribusikan ke seluruh tubuh, suatu proses yang juga berada di bawah regulasi genetik. Polimorfisme pada transporter dan protein plasma yang mengikat obat dapat secara signifikan memengaruhi distribusi obat ke berbagai jaringan. Sebagai contoh, polimorfisme pada gen *SLCO1B1* telah terbukti mengubah pengambilan statin oleh hati, yang berdampak pada efektivitas

terapeutik serta profil efek samping obat tersebut. Selain itu, mutasi pada protein plasma seperti albumin dapat memodifikasi jumlah obat bebas yang bersirkulasi dalam darah, sehingga memengaruhi farmakodinamik dan keseluruhan efek klinis dari obat. Variasi genetik dalam proses distribusi ini sangat penting untuk memahami perbedaan respons terhadap terapi, khususnya pada obat-obatan dengan indeks terapi yang sempit.<sup>29,30</sup>

Metabolisme merupakan salah satu komponen paling banyak dikaji dalam farmakogenetik, dengan enzim *cytochrome P450* (CYP450) yang memainkan peran sentral dalam proses biotransformasi obat. Polimorfisme pada CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19 dikenal luas karena pengaruhnya yang besar terhadap variabilitas metabolisme obat antarindividu. Sebagai contoh, individu dengan status *poor metabolizer* untuk CYP2D6 dapat menunjukkan penurunan kemampuan dalam memetabolisme obat-obatan seperti antidepresan dan opioid, yang dapat menyebabkan respons terapeutik yang tidak memadai atau peningkatan risiko toksisitas.<sup>3,18</sup> Signifikansi metabolisme dalam konteks farmakogenetik terletak pada kemampuannya untuk memprediksi interaksi antarobat dan membimbing klinisi dalam menyesuaikan rejimen dosis guna memberikan perawatan yang lebih individual dan tepat sasaran.

Regulasi genetik terhadap jalur eliminasi obat semakin menegaskan pentingnya peran farmakogenomik dalam praktik klinis. Eliminasi obat sebagian besar dimediasi melalui jalur ginjal dan hati, dan variasi genetik pada enzim serta transporter yang terlibat dalam proses ini dapat secara signifikan memengaruhi laju klirens obat. Polimorfisme pada gen yang mengkode transporter ginjal, seperti *ABCB1* dan *SLC22A1*, memengaruhi ekskresi obat dengan memodulasi transportasinya melalui tubulus ginjal. Selain itu, *UGT1A1*, yang berperan dalam proses glukuronidasi, memiliki peran penting dalam eliminasi obat seperti *irinotekan*. Varian pada *UGT1A1* yang mengganggu proses ini dapat menyebabkan akumulasi kadar obat yang bersifat toksik, sehingga menimbulkan efek samping berat seperti neutropenia pada pasien kanker yang menjalani terapi dengan *irinotekan*.<sup>20,30</sup> Oleh karena itu, keberagaman genetik dalam jalur eliminasi sangat krusial untuk memahami risiko reaksi obat yang merugikan dan kebutuhan penyesuaian dosis secara individual.

Kompleksitas genetik yang mengatur proses ADME menyoroti peran fundamental farmakogenomik dalam kedokteran modern. Integrasikan data genetik ke dalam pengambilan keputusan klinis dapat menyebabkan terapi obat yang dipersonalisasi dapat dioptimalkan untuk meningkatkan efektivitas sekaligus meminimalkan efek samping, yang pada akhirnya memperbaiki hasil klinis pasien dalam berbagai bentuk intervensi terapeutik.

## PROFIL GENETIK UNTUK PREDIKSI YANG LEBIH AKURAT TERHADAP METABOLISME OBAT DAN HASIL TERAPEUTIK

Profil genetik telah menjadi komponen penting dalam farmakogenomik, dengan memberikan wawasan mengenai bagaimana variabilitas genetik memengaruhi metabolisme obat dan hasil terapeutik.<sup>31</sup> Studi analisis gen-gen yang mengkode enzim metabolisme obat, transporter, dan reseptor memudahkan klinisi dalam merancang terapi farmakologis yang disesuaikan berdasarkan karakteristik genetik unik setiap individu. Personalisasi terapi obat ini bertujuan untuk mengoptimalkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan risiko reaksi obat yang merugikan, yang secara mendasar mengubah paradigma pengobatan modern.

Salah satu fokus utama dalam profil genetik adalah keluarga enzim *cytochrome P450* (CYP450). Polimorfisme genetik pada gen CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19 telah banyak diteliti terkait perannya dalam metabolisme obat, dan memengaruhi berbagai agen terapi termasuk antidepresan, agen antiplatelet, dan antikoagulan.<sup>3</sup> Sebagai contoh, *poor metabolizers CYP2D6* menunjukkan aktivitas enzimatis yang rendah, sehingga menyebabkan eliminasi obat yang lambat dan risiko toksisitas yang lebih tinggi. Sebaliknya, *ultrarapid metabolizers* dapat memetabolisme obat seperti *codeine* secara terlalu cepat, yang mengakibatkan efek terapi yang tidak memadai atau peningkatan risiko efek samping.<sup>10</sup>

Selain enzim CYP450, variasi genetik pada *UGT1A1*—enzim yang berperan dalam glukuronidasi obat—juga menunjukkan dampak signifikan dari faktor genetik terhadap metabolisme obat. Polimorfisme pada *UGT1A1* dapat menghambat eliminasi obat seperti *irinotekan*, agen kemoterapi yang umum digunakan, sehingga meningkatkan risiko toksisitas berat seperti neutropenia pada pasien dengan metabolisme yang lambat.<sup>20</sup> Demikian pula, polimorfisme *SLCO1B1* memengaruhi metabolisme statin, di mana varian tertentu dikaitkan dengan peningkatan risiko miopati yang diinduksi oleh statin, yaitu efek samping serius dari obat penurun lipid ini.<sup>28</sup>

Profil genetik juga memiliki nilai penting dalam memprediksi potensi interaksi antarobat, terutama pada kasus *polypharmacy* ketika beberapa obat diresepkan secara bersamaan. Pasien dengan kapasitas metabolik yang rendah akibat varian genetik berisiko lebih tinggi mengalami interaksi obat yang merugikan, sehingga semakin menegaskan pentingnya pengobatan yang dipersonalisasi untuk menjamin keberhasilan terapi dan keselamatan pasien.<sup>3</sup>

Seiring kemajuan teknologi NGS, pemanfaatan data genetik dalam praktik klinis diperkirakan akan semakin meluas. Inovasi ini menjanjikan pengobatan yang lebih presisi dan berbasis informasi genetik, yang dapat memaksimalkan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko reaksi obat yang

merugikan, serta membuka jalan menuju pendekatan kedokteran yang lebih terpersonalisasi dan terarah di berbagai bidang medis.

### FARMAKOGENOMIK DALAM PRAKTIK KLINIS: TANTANGAN DAN PELUANG

Farmakogenomik, yaitu studi tentang variasi genetik dan pengaruhnya terhadap respons obat, merupakan bidang yang berkembang pesat dan menawarkan pendekatan transformatif dalam pengobatan yang dipersonalisasi.<sup>32</sup> Farmakogenomik bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus meminimalkan reaksi obat yang merugikan.<sup>33</sup> Namun, meskipun memiliki potensi besar untuk merevolusi praktik klinis, integrasi farmakogenomik secara luas masih menghadapi berbagai tantangan signifikan. Meski demikian, peluang untuk pengembangan dan dampaknya dalam sistem pelayanan kesehatan tetap sangat besar.

Salah satu hambatan utama dalam integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis adalah terbatasnya akses terhadap pengujian genetik.<sup>34</sup> Meskipun kemajuan teknologi *next-generation sequencing* dan genetika telah membuat pengujian menjadi lebih efisien dan terjangkau, ketersediaan tes ini belum merata. Di banyak wilayah dengan sumber daya terbatas, biaya pengujian genetik masih tergolong tinggi, sehingga membatasi akses bagi masyarakat luas.<sup>3</sup> Selain itu, cakupan asuransi untuk pengujian genetik sangat bervariasi antar sistem layanan kesehatan, yang menjadi kendala tambahan bagi pasien yang sebenarnya dapat memperoleh manfaat dari terapi berbasis farmakogenomik.<sup>4</sup> Tantangan logistik dalam mengintegrasikan data genetik ke dalam *electronic health records* (EHR) juga menghambat penerapan farmakogenomik secara rutin, mengingat banyak institusi layanan kesehatan yang belum memiliki infrastruktur untuk menyimpan dan menginterpretasi data genetik yang kompleks.<sup>35</sup>

Tantangan lainnya adalah keterbatasan dalam pendidikan dan pelatihan tenaga kesehatan. Genomik dan farmakogenomik masih merupakan bidang yang relatif baru, dan banyak klinisi belum memiliki pelatihan yang memadai untuk menginterpretasi data genetik serta menerapkan prinsip-prinsip farmakogenomik dalam pelayanan pasien. Kesenjangan pengetahuan ini membatasi pemanfaatan optimal farmakogenomik dalam praktik klinis. Pengembangan sumber daya edukatif dan program pelatihan yang terarah bagi tenaga kesehatan sangat diperlukan agar data pengujian genetik dan farmakogenomik dapat dimanfaatkan secara efektif.<sup>7</sup>

Meski dihadapkan pada berbagai tantangan, farmakogenomik menawarkan peluang besar, khususnya dalam personalisasi terapi obat untuk berbagai kondisi, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker, dan gangguan kesehatan mental.<sup>36</sup> Pengujian farmakogenetik terhadap varian CYP2C19,

misalnya, telah secara signifikan meningkatkan pemberian terapi antiplatelet seperti *clopidogrel*.<sup>37,38</sup> Pasien dengan varian genetik yang menurunkan fungsi CYP2C19 berisiko mengalami metabolisme obat yang buruk yang dapat menyebabkan hasil terapi yang suboptimal seperti peningkatan risiko kardiovaskular.<sup>38</sup> Pengujian genetik memungkinkan klinisi mengidentifikasi pasien semacam ini dan menyesuaikan terapinya secara tepat, sehingga meningkatkan keamanan dan efektivitas pengobatan.<sup>9</sup> Demikian pula, profil genetik terhadap varian CYP2D6 meningkatkan ketepatan dalam pemberian dosis obat antidepresan dan opioid, yang dapat mengurangi risiko efek samping serta memperbaiki hasil pengobatan.<sup>40</sup>

Pengembangan pedoman klinis semakin memfasilitasi penerjemahan hasil riset farmakogenomik ke dalam praktik. CPIC telah menyusun pedoman yang memberikan rekomendasi praktis kepada klinisi mengenai pemilihan obat dan penyesuaian dosis berdasarkan profil genetik pasien.<sup>41</sup> Pedoman ini penting untuk menjembatani kesenjangan antara data genetik dan aplikasi klinis, serta memberikan kerangka kerja praktis dalam integrasi farmakogenomik ke dalam praktik sehari-hari.<sup>3</sup>

Meskipun tantangan terkait biaya pengujian, keterbatasan infrastruktur, dan pendidikan klinisi masih ada, potensi besar farmakogenomik dalam mendorong kemajuan pengobatan yang dipersonalisasi tidak dapat disangkal. Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan kesiapan tenaga kesehatan dalam memanfaatkan data genetik, farmakogenomik berpotensi untuk secara signifikan meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat, serta memberikan manfaat yang luas bagi pasien secara global.

## KESIMPULAN

Seiring meningkatnya akses terhadap pengujian genetik dan kesiapan tenaga kesehatan dalam mengadopsi farmakogenomik, potensi untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi obat melalui pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi akan semakin dapat diwujudkan. Integrasi farmakogenomik ke dalam praktik klinis rutin menawarkan pendekatan yang transformatif dalam layanan kesehatan, dengan potensi untuk memperbaiki hasil terapeutik secara global.

### Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

### Sumber Dana

Dana pribadi penulis.

## Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh individu dan institusi yang telah berkontribusi terhadap keberhasilan pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih khusus kami sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau atas dukungan dan penyediaan sumber daya yang diperlukan selama proses penelitian berlangsung. Kami juga sangat berterima kasih kepada Departemen Farmasi dan Biokimia atas wawasan berharga dan kolaborasi yang telah diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev.* 2023;75(4): 789-814.
2. Qahwaji R, Ashankyty I, Sannan NS, Hazzazi MS, Basabrain AA, Mobashir M. Pharmacogenomics: A Genetic approach to drug development and therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(7): 940.
3. Roden DM, Relling MV. Pharmacogenomics: Challenges and opportunities in implementing personalized medicine. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020; 19(6): 369-380.
4. Manolio TA. Implementing genomic medicine in the clinic: The future is here. *Genetics in Medicine.* 2020; 22(1): 101-110.
5. Chen YM, Hsiao TH, Lin CH. Membuka kunci pengobatan presisi: aplikasi klinis integrasi rekam medis, genetika, dan imunologi melalui kecerdasan buatan. *J Biomed Sci.* 2025; 32,16.
6. Omran S, Leong SL, Dlebil A, Mohan D, Teoh SL. Effectiveness of pharmacogenomics educational interventions on healthcare professionals and health professions students: A systematic review. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2023; 19(11): 1399-1411
7. Takahashi PY. A multi-site randomized pragmatic clinical trial of pharmacogenomic testing for major depressive disorder: Design and rationale of PRIME Care (PRecision Medicine In MEntal health Care). *Contemporary Clinical Trials.* 2020; 93, 106012.
8. Behr MP, Gammal RS, Matthews ML, Wang VC. Healthcare professionals' knowledge, confidence and perceptions of pharmacogenomics in primary care and pain management. *Pharmacogenomics.*2023;24:371–379
9. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine.* 2022; 385(4): 354-362.
10. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2D6 and codeine therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2021; 109(2): 321-326.
11. Aboul-Soud MA, Yassin AS, Saleh MM. Pharmacogenomics: A guide to personalized treatment in precision medicine. *Journal of Personalized Medicine.* 2021; 11(3): 182.
12. Butler AM, Maddox TM. Clinical pharmacogenomics in cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(17): 2067-2075.
13. Ingelman-Sundberg M, Mkrтчian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating pharmacogenomics into precision medicine: Today and beyond. *Human Molecular Genetics.* 2020; 29(R1): R44-R60.
14. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine.* 2020; 22(9): 1401-1410.
15. Fabbri C, Zohar J, Serretti A. Pharmacogenomic mechanisms in antidepressants response: A narrative review. *Journal of Affective Disorders.* 2020; 276: 753-765.
16. Lu R, Ma J, Lin S. Advances in pharmacogenomics of drug transporters. *Frontiers in Pharmacology.* 2021; 12, 637263.
17. Ma JD, Lu YF. Pharmacogenomics in personalized medicine. *Annual Review of Pharmacology and*

- Toxicology. 2020; 60: 221-237.
18. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 217, 107687.
  19. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome p450 in xenobiotic metabolism-a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021 Jun 22;11(3):94-114.
  20. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene modify the risk of severe toxicity in cancer patients treated with irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(14): 2804-2812.
  21. Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI and Saber-Ayad M (2024), From genes to drugs: CYP2C19 and pharmacogenetics in clinical practice. *Front. Pharmacol*. 15:1326776
  22. Gayatri A, Ascobat P, Setiabudy R, Implikasi klinis variasi jumlah copy gen CYP2D6. *Generics : Journal of Research in Pharmacy*. 2023;3(2): 74-82.
  23. Zhao W, Meng H. Effects of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes on the plasma concentrations of antiepileptic drugs in Chinese population. *Bioengineered*. 2022;13(3): 7709-7745.
  24. Durairaj P, Liu ZL. Brain Cytochrome P450: Navigating neurological health and metabolic regulation. *Journal of Xenobiotics*. 2025; 15(2):44
  25. Della-Morte D, Palmirotta R, Rehni AK, Pastore D, Capuani B, Pacifici F, De Marchis ML, Dave KR, Bellia A, Fogliame G, Ferroni P, Donadel G, Cacciatore F, Abete P, Dong C, Pileggi A, Roselli M, Ricordi C, Sbraccia P, Guadagni F, Rundek T, Lauro D. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*. 2014 15(16):2063-82.
  26. Johnson JA, Cavallari LH.. Warfarin pharmacogenetics: A decade of progress. *Blood*. 2020; 135(8): 509-517.
  27. Alchakee, A., Ahmed, M., Eldohaji, L., Alhaj, H., and Saber-Ayad. Pharmacogenomics in psychiatry practice: the value and the challenges. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23: 13485.
  28. Mangravite LM, Wilke RA. Pharmacogenetics of statin response. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(4): 198-206.
  29. Niemi, M. (2010). Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(1), 130-133.
  30. Holtzman NA, Watson MS. Promoting safe and effective genetic testing in the United States. *The Journal of American Medical Association*. 2021; 326(12): 1172-1184.
  31. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Pharmacogenomic and pharmacomicrobiomic aspects of drugs of abuse. *Genes*. 2025; 16(4):403.
  32. Motsinger-Reif A. Pharmacogenomics. In: Huang X, Moore JH, Zhang Y, eds. *Integrative Bioinformatics for Biomedical Big Data: A No-Boundary Thinking Approach*. Cambridge University Press. 2023: 87-134.
  33. Rollinson V, Turner R, Pirmohamed M. Farmakogenomik untuk Pelayanan Kesehatan Primer: Tinjauan Umum. *Genes* . 2020; 11(11): 1337.
  34. Allen JD, Pittenger AL, Bishop JR. A scoping review of attitudes and experiences with pharmacogenomic testing among patients and the general public: implications for patient counseling. *J Pers Med*. 2022;12(3):425-49.
  35. Stratton TP, Olson AW. Personalizing personalized medicine: the confluence of pharmacogenomics, a Person's medication experience and ethics. *Pharmacy (Basel)*. 2023;11(3):101.
  36. Bishop JR, Schneiderhan ME, Butler T, Carpentier RM, Heins KR, Formea CM. Pharmacogenomics to support mental health medication therapy management: Clinical practice considerations and a conceptual framework to enhance patient care. *J Am Coll Clin Pharm*. 2024;7(2):160-170.
  37. Al-Rubaish AM, Al-Muhanna FA, Alshehri AM, Al-Mansori MA, Alali RA, Khalil RM, Bedside testing of CYP2C19 gene for treatment of patients with PCI with antiplatelet therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1): 268.
  38. Beitelshes AL, Thomas CD, Empey PE, Stouffer GA, Angiolillo DJ, Franchi F. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in diverse clinical settings. *J. Am. Heart Assoc*. 2022; 11 (4), e024159
  39. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Ibrahim B. Risk of major adverse cardiovascular events for concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients inheriting CYP2C19 loss-of-function alleles: meta-analysis. *Int. J. Clin. Pharm*. 2021; 43 (5), 1360-1369.

40. Bahar MA, LantingP, Bos JHJ, Sijmons RH, Hak E, Wilffert B. Impact of drug-gene-interaction, drug-drug-interaction, and drug-drug-gene interaction on (Es)citalopram therapy: the pharmlines initiative. *J. Pers. Med.* 2020;10 (4), 256
- Wake DT, Smith DM, Kazi S, Dunnenberger HM. Pharmacogenomic clinical decision support: a review, how-to guide, and future vision. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(1): 44-57.