

BIOTRANSFORMASI OBAT, PSIKOTROPIKA, DAN XENOBIOTIK: TAHAPAN, PENGENDALIAN, GANGGUAN, DAN ANALISIS KLINIS

Charissa Zahra¹, Aulia May Dinda², Alisya Nur Aulia Ketaren³, Rahma Azizah Harahap⁴, Murniaty Simorangkir⁵

^{1,2,3,4,5}Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan

¹charissa.4243210014@mhs.unimed.ac.id, ²auliamaydinda3@gmail.com,

³alisyanurauliaketaren@mhs.unimed.ac.id, ⁴rahmaazizahrp@gmail.com,

⁵murniatysimorangkir@unimed.ac.id

ABSTRACT

Xenobiotics, including drugs and psychotropic substances, undergo biotransformation so that they can be eliminated more easily, and disturbances in this process may cause therapeutic failure, drug interactions, and organ damage. This article aims to review the stages of drug, psychotropic, and xenobiotic metabolism, the ways it is controlled, the diseases that arise from its disturbance, and the related clinical analysis. A narrative literature review of journal articles and biochemistry and pharmacology textbooks was carried out and analyzed descriptively by theme. The review shows that metabolism proceeds in three phases: oxidation by cytochrome P450, conjugation by phase II enzymes, and efflux by membrane transporters. Enzyme activity is affected by genetic polymorphisms, induction and inhibition by drugs or food, smoking, and liver disease. These disturbances appear, among others, as paracetamol hepatotoxicity, Gilbert syndrome, codeine toxicity, and clozapine toxicity. Control is achieved through dose adjustment, therapeutic drug monitoring, avoidance of interactions, and pharmacogenetic testing, supported by liver function tests, urine toxicology screening, and chromatography-mass spectrometry analysis.

Keywords: *xenobiotic metabolism, cytochrome P450, psychotropic drugs, hepatotoxicity, clinical analysis*

ABSTRAK

Xenobiotik, termasuk obat-obatan dan psikotropika, mengalami biotransformasi di dalam tubuh agar lebih mudah dieliminasi, dan gangguan pada proses ini dapat menimbulkan kegagalan terapi, interaksi obat, hingga kerusakan organ. Artikel ini bertujuan mengulas tahapan metabolisme obat, psikotropika, dan xenobiotik, cara pengendaliannya, penyakit yang timbul akibat gangguan metabolisme tersebut, serta analisis kliniknya. Metode yang digunakan adalah kajian pustaka naratif terhadap artikel jurnal serta buku teks biokimia dan farmakologi, yang dianalisis secara deskriptif tematik. Hasil kajian menunjukkan bahwa metabolisme berlangsung dalam tiga fase, yaitu oksidasi oleh sitokrom P450, konjugasi oleh enzim fase II, dan pengeluaran dari sel oleh transporter. Aktivitas enzim dipengaruhi polimorfisme genetik, induksi dan inhibisi oleh obat atau makanan, kebiasaan merokok, serta penyakit hati. Gangguan tersebut tampak, antara lain, sebagai hepatotoksitas parasetamol, sindrom Gilbert, toksisitas kodein, dan toksisitas klorazepin. Pengendalian dilakukan melalui penyesuaian dosis, pemantauan kadar

obat, penghindaran interaksi, dan uji farmakogenetik, yang didukung pemeriksaan fungsi hati, skrining toksikologi urin, dan analisis kromatografi-spektrometri massa.

Kata Kunci: metabolisme xenobiotik, sitokrom P450, psikotropika, hepatotoksisitas, analisis klinik

A. Pendahuluan

Manusia setiap hari terpapar berbagai senyawa asing yang tidak dibutuhkan bagi metabolisme normal. Senyawa ini disebut xenobiotik dan mencakup obat-obatan, bahan tambahan makanan, polutan lingkungan, pestisida, hingga zat adiktif seperti etanol dan nikotin. Tubuh tidak membiarkan senyawa tersebut menumpuk. Hati, dan pada tingkat lebih rendah usus, ginjal, serta paru-paru, mengubahnya menjadi bentuk yang lebih polar sehingga mudah dikeluarkan melalui empedu dan urin (Xu dkk., 2005; Murray dkk., 2012). Rangkaian reaksi enzimatik ini dalam biokimia disebut biotransformasi atau metabolisme xenobiotik.

Bagi obat-obatan, termasuk psikotropika, metabolisme menentukan lama kerja, kadar dalam plasma, pengaktifan prodrug, dan toksisitas. Undang-undang mendefinisikan psikotropika sebagai zat atau obat, alamiah maupun sintetis bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat (Republik Indonesia, 1997). Aktivitas enzim pemetabolisme berbeda antarindividu akibat faktor genetik, usia, penyakit hati, interaksi obat, kebiasaan merokok, dan makanan. Itulah sebabnya dosis yang sama dapat menghasilkan efek yang sangat berbeda pada dua orang (Ingelman-Sundberg, 2004; Zanger dan Schwab, 2013).

Gangguan metabolisme obat dan xenobiotik bukan sekadar persoalan teoretis. Di klinik, gangguan ini tampak sebagai kegagalan terapi, efek samping, interaksi obat, cedera hati akibat obat (Lee, 2003), dan intoksikasi. Overdosis parasetamol, hiperbilirubinemia ringan pada sindrom Gilbert, serta keracunan morfin pada pengguna kodein yang merupakan pemetabolisme ultracepat CYP2D6 adalah contoh nyata. Di sisi lain, laboratorium klinik memanfaatkan pengetahuan metabolisme untuk memantau kadar obat, menilai fungsi hati, mengidentifikasi metabolit dalam urin, dan menentukan genotipe enzim.

Artikel ini bertujuan mengulas secara biokimiawi (1) tahapan metabolisme obat, psikotropika, dan xenobiotik; (2) faktor serta cara pengendaliannya; (3) penyakit dan gangguan yang timbul akibat gangguan metabolisme tersebut; dan (4)

analisis klinik yang mendukung diagnosis dan pemantauannya. Kajian ini diharapkan menjadi bahan belajar bagi mahasiswa dan tenaga kesehatan yang membutuhkan gambaran terpadu antara biokimia metabolisme dan praktik laboratorium klinik.

B. Metode Penelitian

Artikel ini disusun dengan pendekatan kajian pustaka naratif (*narrative literature review*). Sumber yang digunakan adalah artikel jurnal ulasan dan primer, buku teks biokimia dan farmakologi, serta peraturan perundang-undangan tentang psikotropika. Penelusuran dilakukan melalui PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci *xenobiotic metabolism*, *drug metabolism*, *cytochrome P450*, *psychotropic drugs*, *drug-induced liver injury*, *pharmacogenetics*, dan *therapeutic drug monitoring*, serta padanannya dalam bahasa Indonesia.

Sumber dipilih berdasarkan kesesuaian dengan biokimia biotransformasi, kemudahan diakses dalam teks lengkap, dan pengakuan yang luas di bidangnya. Pustaka yang terpilih dikelompokkan secara tematik menjadi empat topik sesuai judul: tahapan metabolisme, pengendalian, penyakit akibat gangguan metabolisme, dan analisis klinik. Data dianalisis secara deskriptif. Kajian ini tidak melibatkan subjek manusia maupun hewan coba sehingga tidak memerlukan kelaikan etik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

1. Tahapan Metabolisme Obat, Psikotropika, dan Xenobiotik

Biotransformasi berlangsung dalam tiga fase. Pada fase I, enzim memasukkan atau membuka gugus fungsional ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$) melalui oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Enzim utamanya adalah sitokrom P450 (CYP), yaitu hemoprotein pada retikulum endoplasma halus yang memerlukan NADPH dan oksigen molekuler (Guengerich, 2008). Sebagian besar obat yang beredar dimetabolisme oleh sejumlah kecil isoenzim, terutama CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP1A2 (Zanger dan Schwab, 2013). Fase I tidak selalu mendetoksifikasi. Hasilnya dapat berupa metabolit aktif, misalnya morfin dari kodein, atau metabolit reaktif yang toksik, misalnya N-asetil-p-benzokuinon imina (NAPQI) dari parasetamol.

Pada fase II, gugus fungsional hasil fase I atau gugus yang sudah ada pada molekul dikonjugasikan dengan molekul endogen yang polar. Reaksinya meliputi

glukuronidasi oleh UDP-glukuronosiltransferase (UGT), sulfasi oleh sulfotransferase (SULT), konjugasi glutathione oleh glutathione S-transferase (GST), asetilasi oleh N-asetiltransferase (NAT), dan metilasi. Konjugat yang terbentuk umumnya tidak aktif dan larut air (Jancova dkk., 2010). Fase III adalah pengeluaran konjugat dan xenobiotik dari sel oleh transporter, seperti P-glikoprotein (ABCB1) dan MRP2, ke empedu atau darah untuk selanjutnya dieliminasi (Xu dkk., 2005). Tabel 1 merangkum enzim utama beserta contoh substrat dan implikasi kliniknya.

Tabel 1 Enzim utama metabolisme obat dan xenobiotik

Enzim	Reaksi	Contoh substrat	Catatan klinis
Fase I (fungsionalisasi)			
CYP3A4/5	Oksidasi	Alprazolam, midazolam, karbamazepin, siklosporin	Diinduksi rifampisin, karbamazepin, dan St John's wort; dihambat ketokonazol dan jus grapefruit
CYP2D6	Hidroksilasi, O-demetilasi	Kodein, risperidon, haloperidol, amitriptilin	Polimorfisme kuat; dihambat fluoksetin dan paroksetin
CYP2C19	Oksidasi, N-demetilasi	Diazepam, sitapram, klopidoogrel	Polimorfisme; pemetabolisme lambat lebih sering pada populasi Asia Timur
CYP1A2	Oksidasi	Klozapin, olanzapin, kafein, teofilin	Diinduksi asap rokok; dihambat fluvoksamin
CYP2E1	Oksidasi	Etanol, parasetamol (jalur minor)	Diinduksi etanol kronis
Fase II (konjugasi)			
UGT (mis. UGT1A1, UGT2B7)	Glukuronidasi	Bilirubin, lorazepam, oksazepam, morfin	UGT1A1*28 berkaitan dengan sindrom Gilbert
SULT	Sulfasi	Parasetamol, steroid	Dapat jenuh pada dosis tinggi
GST	Konjugasi glutathione	NAPQI, elektrofil lain	Cadangan glutathione menipis pada overdosis parasetamol
NAT2	Asetilasi	Isoniazid, sulfonamida	Fenotipe asetilator lambat dan cepat
TPMT	Metilasi	Azatioprin, 6-merkaptopurin	Aktivitas rendah menyebabkan mielosupresi

2. Metabolisme Psikotropika

Psikotropika bersifat lipofilik agar dapat menembus sawar darah otak, sehingga hampir seluruhnya bergantung pada metabolisme hati untuk eliminasi. Diazepam mengalami N-demetilasi oleh CYP2C19 dan CYP3A4 menjadi

nordiazepam yang masih aktif dan bertahan lama, sedangkan lorazepam, oksazepam, dan temazepam langsung dikonjugasi oleh UGT tanpa metabolit aktif sehingga lebih aman pada penyakit hati (Katzung, 2018). Antidepresan trisiklik seperti amitriptilin dan antipsikotik seperti haloperidol serta risperidon banyak dimetabolisme oleh CYP2D6, sedangkan klozapin terutama oleh CYP1A2.

Contoh yang penting secara klinis adalah klozapin. Asap rokok mengandung hidrokarbon aromatik polisiklik yang menginduksi CYP1A2, sehingga perokok memerlukan dosis lebih tinggi. Bila pasien berhenti merokok, induksi hilang dan kadar klozapin dalam plasma dapat naik hingga toksik (Hiemke dkk., 2018). Sebaliknya, fluoksetin dan paroksetin adalah inhibitor kuat CYP2D6 sehingga dapat menaikkan kadar antidepresan trisiklik atau risperidon bila diberikan bersamaan. Karbamazepin bersifat unik karena menginduksi CYP3A4 yang memetabolismenya sendiri (autoinduksi), sehingga kadarnya turun pada minggu-minggu awal terapi dan dosis perlu disesuaikan. Litium tidak dimetabolisme sama sekali dan dieliminasi lewat ginjal, sehingga kadarnya dipengaruhi fungsi ginjal, bukan enzim hati.

Pada penyalahgunaan zat, pola metabolisme menentukan metabolit yang dicari di laboratorium. Kokain dihidrolisis oleh esterase menjadi benzoilekgonin, heroin dideasetilasi menjadi 6-monoasetilmorfin lalu morfin yang dikonjugasi menjadi morfin-3-glukuronida, dan tetrahidrokanabinol dioksidasi oleh CYP2C9 menjadi 11-hidroksi-THC lalu 11-nor-9-karboksi-THC. Metabolit inilah yang biasanya terdeteksi dalam urin dengan jendela deteksi lebih panjang daripada senyawa induknya (Peters, 2011).

3. Pengendalian Metabolisme Obat dan Xenobiotik

Pengendalian metabolisme dapat dipahami pada tiga tingkat. Pada tingkat molekuler, ekspresi enzim diatur oleh reseptor inti seperti PXR, CAR, dan AhR yang mengenali xenobiotik dan meningkatkan transkripsi gen CYP, UGT, dan transporter (Xu dkk., 2005). Induksi mempercepat eliminasi obat sehingga kadar turun dan efek berkurang. Contohnya rifampisin yang menurunkan kadar banyak obat lain melalui CYP3A4. Inhibisi, misalnya oleh ketokonazol atau jus grapefruit, menghambat enzim dan menaikkan kadar obat sehingga risiko toksik meningkat (Lynch dan Price, 2007).

Pada tingkat individu, variasi genetik menghasilkan fenotipe pemetabolisme lambat, intermediat, normal, dan ultracepat. Polimorfisme CYP2D6, CYP2C19,

NAT2, UGT1A1, dan TPMT termasuk yang paling banyak diteliti (Meyer, 2004; Ingelman-Sundberg, 2004). Faktor nongenetik yang ikut berperan mencakup usia, penyakit hati dan ginjal, status gizi, kehamilan, alkohol, dan merokok.

Pada tingkat klinik, pengendalian dilakukan dengan memilih obat yang sesuai profil metabolismenya, menghindari kombinasi yang berinteraksi, menyesuaikan dosis, memantau kadar obat terapeutik pada obat berindeks terapi sempit, dan menggunakan uji farmakogenetik pada kasus tertentu. Penyalahgunaan dan peredaran psikotropika juga dikendalikan secara hukum melalui penggolongan dalam Golongan I sampai IV berdasarkan potensi ketergantungan dan manfaat terapinya (Republik Indonesia, 1997).

4. Penyakit dan Gangguan Akibat Gangguan Metabolisme

Gangguan metabolisme dapat berupa aktivitas enzim yang terlalu rendah, terlalu tinggi, atau habisnya kofaktor. Contoh terbaik adalah parasetamol. Pada dosis terapi, sebagian besar parasetamol dikonjugasi menjadi glukuronida dan sulfat, dan hanya sekitar 5–10 persen dioksidasi oleh CYP2E1, CYP3A4, dan CYP1A2 menjadi NAPQI yang segera dinetralkan oleh glutathione. Pada overdosis, jalur konjugasi jenuh, glutathione terkuras, dan NAPQI berikatan dengan protein hepatosit sehingga terjadi nekrosis sentrilobular (Lee, 2003). Konsumsi etanol kronis yang menginduksi CYP2E1 memperberat risiko ini. Antidotnya, N-asetilsistein, bekerja dengan mengisi kembali cadangan glutathione.

Gangguan bawaan pada enzim fase II juga bermakna klinis. Sindrom Gilbert berkaitan dengan varian promotor UGT1A1*28 yang menurunkan ekspresi UGT1A1 sehingga bilirubin tak terkonjugasi naik ringan, terutama saat puasa atau sakit (Bosma dkk., 1995). Varian yang sama meningkatkan risiko toksisitas obat antikanker irinotekan. Pada isoniazid, asetilator lambat NAT2 cenderung mengalami efek samping berupa neuropati perifer dan hepatotoksitas. Kodein bergantung pada CYP2D6 untuk diubah menjadi morfin. Pemetabolisme ultracepat berisiko mengalami depresi napas, sedangkan pemetabolisme lambat tidak memperoleh efek analgesik. Tabel 2 merangkum contoh gangguan beserta dasar biokimia dan penanda laboratoriumnya.

Selain itu, defisiensi butirilkolinesterase plasma memperlambat hidrolisis suksinilkolin sehingga blokade otot berlangsung berkepanjangan, dan aktivitas TPMT yang rendah menyebabkan penumpukan metabolit tioguanin sitotoksik pada

pemakai azatioprin. Interaksi antarobat juga dapat menimbulkan penyakit, misalnya sindrom serotonin ketika antidepresan penghambat ambilan serotonin dikombinasikan dengan obat serotoninergik lain.

Tabel 2 Contoh gangguan akibat kelainan metabolisme obat dan xenobiotik

Gangguan	Dasar biokimia	Penanda laboratorium
Hepatotoksitas parasetamol	Glutation menipis; NAPQI berikatan dengan protein hepatosit sehingga terjadi nekrosis sentrilobular	Kadar parasetamol serum (nomogram Rumack–Matthew), ALT/AST, INR
Sindrom Gilbert	Aktivitas UGT1A1 menurun (varian promotor UGT1A1*28)	Bilirubin tak terkonjugasi naik ringan; genotipe UGT1A1
Toksitas atau kegagalan analgesia kodein	Pemetabolisme ultracepat atau lambat CYP2D6	Genotipe atau fenotipe CYP2D6
Neuropati dan hepatotoksitas isoniazid	Asetilator lambat NAT2	Genotipe NAT2, ALT/AST
Apnea berkepanjangan setelah suksinilkolin	Varian atau defisiensi butirilkolinesterase	Aktivitas butirilkolinesterase serum
Toksitas klopazapin setelah berhenti merokok	Hilangnya induksi CYP1A2 sehingga klirens turun	Kadar klopazapin plasma
Mielosupresi akibat azatioprin	Aktivitas TPMT rendah	Aktivitas atau genotipe TPMT, hitung darah lengkap

5. Analisis Klinik

Pemeriksaan fungsi hati adalah langkah pertama pada dugaan cedera hati akibat obat, yang meliputi ALT, AST, alkali fosfatase (ALP), gamma-glutamil transferase (GGT), bilirubin total dan direk, albumin, serta waktu protrombin atau INR. Peningkatan ALT yang dominan mengarah ke pola hepatoseluler, sedangkan peningkatan ALP yang dominan mengarah ke pola kolestatik (Lee, 2003). Pada keracunan parasetamol, kadar obat dalam serum yang diambil sekurangnyanya empat jam setelah ingesti diplot pada nomogram Rumack–Matthew untuk menentukan perlunya N-asetilsistein (Rumack dan Matthew, 1975).

Pemantauan kadar obat terapeutik (*therapeutic drug monitoring*, TDM) dilakukan pada obat dengan indeks terapi sempit atau variasi antarindividu besar, misalnya litium, karbamazepin, valproat, klopazapin, dan antidepresan trisiklik. Sampel umumnya diambil saat kadar lembah pada keadaan tunak, dan hasilnya ditafsirkan bersama dosis, waktu pengambilan, obat lain, dan kondisi klinis pasien (Hiemke dkk., 2018).

Untuk skrining zat psikoaktif, urin diperiksa terlebih dahulu dengan imunoasai, kemudian hasil positif dikonfirmasi dengan kromatografi gas atau kromatografi cair yang digabung dengan spektrometri massa (Peters, 2011). Pemahaman metabolisme penting untuk menafsirkan hasil. Imunoasai benzodiazepin, misalnya, sering kurang peka terhadap lorazepam dan klonazepam karena metabolit utamanya berupa glukuronida atau senyawa nitro yang bereaksi silang buruk. Terakhir, genotipe enzim seperti CYP2D6, CYP2C19, NAT2, UGT1A1, dan TPMT dapat ditentukan dengan PCR untuk memprediksi fenotipe metabolik. Hasilnya perlu ditafsirkan hati-hati karena fenotipe juga dipengaruhi induksi, inhibisi, dan penyakit penyerta (Zanger dan Schwab, 2013).

D. Kesimpulan

Metabolisme obat-obatan, psikotropika, dan xenobiotik berlangsung dalam tiga fase, yaitu oksidasi oleh sitokrom P450, konjugasi oleh enzim fase II, dan pengeluaran oleh transporter. Hasilnya dapat berupa detoksifikasi, pengaktifan prodrug, maupun pembentukan metabolit reaktif yang toksik. Aktivitas enzim dikendalikan oleh faktor genetik, induksi dan inhibisi, kebiasaan merokok, penyakit hati, dan interaksi obat.

Gangguan pada proses ini berperan dalam hepatotoksisitas parasetamol, sindrom Gilbert, toksisitas kodein dan klozapin, serta berbagai efek samping obat lain. Pemeriksaan fungsi hati, pemantauan kadar obat, skrining toksikologi urin dengan konfirmasi kromatografi-spektrometri massa, dan uji farmakogenetik memungkinkan gangguan tersebut dikenali, dipantau, dan dikendalikan secara rasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Bosma, P. J., Chowdhury, J. R., Bakker, C., dkk. (1995). The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(18), 1171-1175.
- Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70-83.
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., dkk. (2018). Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1-2), 9-62.
- Ingelman-Sundberg, M. (2004). Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 369(1), 89-104.
- Jancova, P., Anzenbacherova, E., & Anzenbacher, P. (2010). Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University Olomouc*, 154(2), 103-116.
- Katzung, B. G. (Ed.). (2018). *Basic and clinical pharmacology* (14th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Lee, W. M. (2003). Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 349(5), 474-485.
- Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*, 76(3), 391-396.
- Meyer, U. A. (2004). Pharmacogenetics: Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*, 5(9), 669-676.
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., dkk. (2012). *Harper's illustrated biochemistry* (29th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Peters, F. T. (2011). Recent advances of liquid chromatography–(tandem) mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Clinical Biochemistry*, 44(1), 54-65.
- Republik Indonesia. (1997). *Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika*. Jakarta: Sekretariat Negara.
- Rumack, B. H., & Matthew, H. (1975). Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, 55(6), 871-876.
- Xu, C., Li, C. Y. T., & Kong, A. N. T. (2005). Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of Pharmacal Research*, 28(3), 249-268.
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103-141.