

POLIMORFISME CYP2C19*2 TERHADAP AGREGASI PLATELET DAN KEJADIAN KARDIOVASKULAR PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Submitted : 7 November 2020

Edited : 22 Mei 2020

Accepted : 29 Mei 2021

Primanitha Ria Utami¹, Ike Dhiah Rochmawati², Selly Septi Fandinata³

¹Universitas Muhammadiyah Lamongan

²Universitas Surabaya

³Akademi Farmasi Surabaya

Email : prima.nitha@yahoo.co.id

ABSTRACT

*Coronary Heart Disease (CHD) is a cardiovascular disease that can be caused by the presence of coronary artery plaque blockage. Clopidogrel is one of antiplatelet therapy in CHD patients. CYP2C19 *2 polymorphisms can reduce the effectiveness of clopidogrel active metabolites. This research was conducted at RSUD Sidoarjo East Java from November to December 2017 continued monitoring of cardiovascular events to March 2018. The research method used is a method Polymerase Chain Reaction (PCR) and the Light Transmittance Aggregometry (LTA) method for platelet aggregation measurement. From 25 sample inclusion, there are wild type alleles (bp values around 120 bp; 1 patient), homozygous alleles (bp values around 169 bp; 18 patients) and allele heterozygotes (bp values around 120bp, 169bp; 6 patients). The most common type of polymorphism is allele homozygotes. There is one patient hyperaggregation and cardiovascular events after being monitored for 3 months. Analysis relationship between CYP2C19*2 genetic polymorphisms with platelet aggregation and cardiovascular events, using the kruskal wallis test. The result is no significant relationship between CYP2C19*2 polymorphisms with platelet aggregation ($p=0.512$), as well as cardiovascular events did not make any difference which is also significant ($p=0.426$). The results of the association of platelet aggregation with cardiovascular events showed significant differences ($p=0.027$).*

Keywords : CYP2C19*2, Polymorphism, Polymerase Chain Reaction

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan jenis penyakit kronis yang masih menduduki peringkat tertinggi sebagai penyebab kematian di negara maju dan berkembang berdasarkan survei dari *American Heart Association* pada tahun 2016.⁽¹⁾ Hal tersebut juga didukung dari data WHO yang menyebutkan prosentase terbesar kematian

akibat CVD (*Cardiovascular Disease*) akan meningkat hingga tahun 2030 (mencapai 23,6 juta).^(2,3)

Salah satu jenis terapi yang dapat digunakan untuk pasien Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah antiplatelet. Pemberian antiplatelet bertujuan untuk menurunkan agregasi platelet, mencegah terbentuknya trombus pada pembuluh darah,

sekaligus mencegah berkembangnya kerusakan ventrikel jantung yang dapat memicu kejadian kardiovaskular.⁽¹⁾ Antiplatelet yang menjadi terapi pilihan efektif untuk pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien PJK adalah klopidoogrel.⁽³⁾

Studi dari Udell *et al.*(2016) menyatakan bahwa penggunaan klopidoogrel dalam jangka waktu 1 tahun, mampu mengurangi kejadian iskemik sekaligus secara signifikan menurunkan tingkat mortalitas pada penyakit kardiovaskular.⁽⁴⁾ Studi lain dari Sorensen *et al.*(2011), pemberian terapi klopidoogrel pada pasien Infark Miokard (IM) yang menjalani *coronary artery bypass graft surgery* (CABG) memiliki risiko lebih rendah terhadap tingkat mortalitas penyakit kardiovaskular.⁽⁵⁾

Efektifitas klopidoogrel sebagai antiplatelet bergantung pada faktor farmakodinamik dari enzim CYP2C19 yaitu polimorfisme genetik⁽⁶⁾ yang dapat menyebabkan menurunnya fungsi terapeutik dari klopidoogrel.^(7,19,25-27) Terdapat berbagai bentuk polimorfisme CYP2C19 yang berpengaruh terhadap proses metabolisme klopidoogrel, diantaranya polimorfisme CYP2C19*1 yang berperan menghambat proses metabolisme klopidoogrel sehingga metabolit aktif yang dihasilkan dapat menurunkan tingkat agregasi platelet.⁽⁷⁾ Selain itu, polimorfisme CYP2C19*17 yang menyebabkan terjadinya peningkatan biotransformasi dari klopidoogrel menjadi metabolit aktif yang dapat meningkatkan inhibisi agregasi platelet.⁽⁸⁾ Polimorfisme CYP2C19*3 serta CYP2C19*2 mempunyai efek menurunkan pembentukan metabolit aktif klopidoogrel (*loss-of function allele*) sehingga menurunkan kemampuan klopidoogrel menghambat agregasi trombosit.^(28,29) Adanya polimorfisme genetik pada CYP2C19, maka pasien yang mendapatkan terapi klopidoogrel dapat

menunjukkan respon terapi secara bervariasi pula. Hal ini didasari oleh adanya variabilitas antar pasien yang substansial dalam respon farmakodinamik terhadap klopidoogrel.^(7,16,30-32)

Tingkat kejadian polimorfisme CYP2C19 yang paling banyak ditemukan di Asia adalah polimorfisme CYP2C19*2 sebesar (45,5%). Pada prevalensi tingkat kejadian di Cina, Jepang (27,4%), Thailand (29%), Malaysia (28%), Filipina (29%). Pada ras Caucasian (16%), ras Africans (14%), ras asia (27%).^(9,10)

Polimorfisme genetik CYP2C19*2 dapat menyebabkan konsentrasi klopidoogrel dalam plasma menjadi lebih rendah. Jika kadar klopidoogrel turun, maka sisi aktif dari klopidoogrel akan turun sehingga efektifitasnya pun akan turun.^(33,34) Hal tersebut terlihat pada nilai agregasi platelet yang dihasilkan, yaitu dapat terjadi hiperagregasi platelet. Terjadinya hiperagregasi platelet inilah dapat memicu terjadinya peningkatan terhadap *major adverse cardiovascular events* (MACE).^(8,11,31) Sebagai contoh pada penelitian randomized trial dari Sibbing *et al.*,(2009), sejumlah 2485 pasien PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) mendapatkan terapi klopidoogrel 600 mg. Selama 30 hari setelah PCI, pada alel CYP2C19*2 secara signifikan mempunyai tingkat kejadian trombotik lebih tinggi dibandingkan tipe alel yang lainnya.^(8,11)

Studi lain, meta analisis dari Jae sik Jang *et al.*,(2012), mengkaitkan pengaruh polimorfisme CYP2C19*2 terhadap kejadian kardiovaskular pada pasien PJK. Sejumlah 20.785 pasien PJK mempunyai pengaruh yang signifikan pada polimorfisme genetik CYP2C19*2 sebagai *loss of function* (LOF) *alel* terhadap peningkatan MACE.⁽⁹⁾ Studi meta analisis Liu Mao *et al.*, (2013), secara kohort prospektif, dari 23.035 pasien juga mendukung adanya keterkaitan polimorfisme genetik CYP2C19 dengan

kejadian MACE.⁽¹²⁾ Penelitian meta analisis lainnya yaitu dari *Zhang et al.*,⁽²⁰¹⁴⁾, bahwa *loss of function* CYP2C19*2 dengan total 10.960 pasien menyebabkan peningkatan MACE dan kejadian kardiovaskular yang signifikan pada penggunaan dosis tinggi terapi klopido­grel yang diberikan pada pasien dengan PCI.⁽¹¹⁾

Beberapa studi yang telah disebutkan menunjukkan bahwa polimorfisme CYP2C19*2 sebagai LOF alel memang kerap kali terbukti telah menjadi variant alel yang paling sering mengakibatkan MACE.⁽¹³⁾ Studi terbaru dari Kumari *et al.*,⁽²⁰¹⁷⁾ juga menyatakan adanya kejadian kardiovaskular pada pasien PJK yang mengalami thrombosis dan diikuti pemasangan *ring* (*Acute Stent Thrombosis*). Kejadian kardiovaskular tersebut juga dipicu oleh adanya polimorfisme CYP2C19*2.⁽¹⁴⁾

Keterkaitan antara polimorfisme genetik CYP2C19*2 dengan tingkat terjadinya agregasi antiplatelet, didukung pada penelitian Liu *et al* (2016) yang melakukan pengukuran dengan menggunakan *Light Transmission Aggregometry*, dikatakan bahwa CYP2C19 memegang peranan penting pada dua tahap proses oksidasi metabolit di hati, sehingga dapat mempengaruhi seberapa besar antiplatelet dapat bekerja.⁽¹²⁾

Berdasarkan studi penelitian polimorfisme genetik terkait bidang farmakogenomik perlu dilakukan guna mengamati adanya perbedaan respon dari setiap individu terhadap obat yang diberikan. Variasi struktur dan fungsi dari enzim CYP2C19, dapat menyebabkan meningkatnya resiko kejadian kardiovaskular dari pemberian terapi klopido­grel, khususnya pada varian carrier alel *2 (*loss of function*). Penelitian ini melakukan pengujian aktivitas platelet untuk menganalisis apakah terdapat pengaruh polimorfisme genetik CYP2C19*2 terhadap

agregasi antiplatelet dan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK di Sidoarjo.

METODE PENELITIAN

Subjek

Penelitian ini merupakan penelitian analitik, observasional, non-eksperimental dengan pendekatan *cross sectional* dengan menganalisis polimorfisme CYP2C19*2 terhadap agregasi platelet dan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK yang menggunakan terapi klopido­grel di poli rawat jalan SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Sidoarjo. Sampel dalam penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi adalah sejumlah 25 pasien. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien PJK yang menggunakan terapi klopido­grel minimal 1 bulan, dan memiliki kepatuhan tinggi terhadap pengobatan (terlihat dari nilai 0 yang ditunjukkan pada kuisioner *Morisky*). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang sedang menjalani kemoterapi, pasien PJK yang baru saja mendapat terapi klopido­grel ketika penelitian berlangsung, pasien yang tidak melakukan uji laboratorium, pasien yang mengalami gangguan hati dan ginjal.

Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat Persetujuan Etik (*Ethical Approval*) No. 025/KE//VI/2018 dari Komisi Etik Universitas Surabaya yang ditandatangani pada tanggal 11 Juni 2018.

Pengambilan Sampel *Whole Blood*

Penentuan polimorfisme CYP2C19*2 diawali dengan pengambilan sampel darah (*whole blood*) sejumlah 13cc pada tabung berisi EDTA. Sejumlah 10 cc digunakan untuk pengecekan Tes Agregasi Trombosit (TAT) dan sejumlah 3 cc disimpan pada suhu -20°C sampai dilakukan purifikasi DNA. Masing-masing sampel *whole blood* yang telah terkumpul dilakukan isolasi DNA dengan

menggunakan *Wizard® Genomic DNA Purification Kit* (Promega).

Proses pemeriksaan agregasi trombosit (TAT)

Sampel yang dibutuhkan untuk pemeriksaan TAT ini adalah sampel darah pasien (*whole blood* 10 ml) yang telah tercampur dengan antikoagulan Na-sitrat 3.2%. Prinsip dari pemeriksaan agregasi trombosit menggunakan metode turbidimetri yang dilakukan dengan cara menambahkan inducer dari luar tubuh berupa ADP, collagen, dan epinephrine ke dalam *Plasma Rich Platelet* (PRP). Setelah itu, peningkatan cahaya yang diteruskan akan dicatat sebagai agregasi trombosit.

Proses PCR RFLP untuk Analisis Polimorfisme Gen CYP2C19*2

Tahapan Purifikasi DNA

Purifikasi DNA memerlukan volume sampel 300 µl ditambah 900 µl *Cell Lysis Solution* guna mensuspensikan sel darah putih. Selanjutnya ditambah dengan 300 µl *Nuclei Lysis Solution* hingga tidak nampak lagi gumpalan putihnya. Setelah itu ditambahkan 1,5 µl *RNase Solution* dan 100 µl *Protein Precipitation Solution*. Proses pencucian DNA dilakukan dengan penambahan masing-masing 300 µl Isopropanol dan Etanol 70%. Proses terakhir adalah penambahan 100 µl DNA Rehydrase Solution.

Tahapan PCR

DNA yang telah diisolasi diamplifikasi menggunakan GoTaq Master Mix, (Promega) sesuai instruksi pada kit tersebut. Pasangan primer yang digunakan adalah Primer F (5'-AATTACAACCAGAGCTTGGC-3') dan Primer R (5'TATCACTTTCATAAAAAGCAAG-3') masing-masing 2 µl.⁽¹⁵⁾ Sebelum

dimasukkan ke dalam mesin PCR, dilakukan persiapan 2,5 µl DNA template ditambahkan dengan pasangan primer yang digunakan, lalu ditambahkan komponen lainnya yaitu GoTaq® Green Master Mix, 2X sebanyak 12,5 µl dan 6µl Nuclease-Free Water, kemudian di vortex selama 20 detik dan disentrifugasi. Selanjutnya adalah proses PCR diawali dengan denaturasi awal pada suhu 94°C selama 2 menit. Kemudian proses dilanjutkan dengan 35 siklus yang terdiri dari denaturasi pada suhu 94°C (45 detik), annealing pada suhu 53°C (40 detik), amplifikasi pada suhu 72 °C (30 detik), dan extension pada suhu 72 °C selama 5 menit.

Tahapan elektroforesis

Amplikon DNA CYP2C19*2 yang dihasilkan dipotong menggunakan enzim restriksi SmaI pada suhu 25°C kemudian melakukan deaktivasi enzim selama 20 menit pada suhu 65°C. Visualisasi hasil pemotongan dilakukan dengan elektroforesis gel agarose 2% menggunakan etidium bromida dan pemendaran sinar UV. Produk hasil digesti yang didapat selanjutnya dipisahkan dalam larutan gel agarosa (elektroforesis) 2% visualisasi EtBr dan sinar UV. Pita yang dihasilkan sesuai dengan tipe polimorfisme CYP2C19*2 yaitu wild type alel (berada pada kisaran rentang 120 bp)⁽¹⁵⁾, homozigot alel (berada pada kisaran rentang 169 bp)⁽¹⁵⁾, dan heterozigot alel (berada pada kisaran rentang 120bp, 169bp)⁽¹⁵⁾.

Analisa Data

Analisa data berupa deskripsi jenis polimorfisme CYP2C19*2 yang ditunjukkan dari rentang pasangan basa (bp) yang dihasilkan, dan keterkaitan tingkat agregasi platelet dengan kejadian kardiovaskular yang muncul beserta analisis statistik dengan uji *kruskal Wallis*.

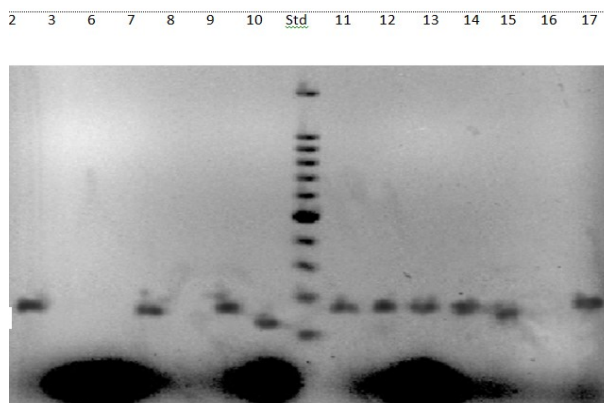
HASIL DAN PEMBAHASAN**Karakteristik Sampel Penelitian**

Dari 25 sampel yang memenuhi inklusi, didapatkan data pasien seperti pada (tabel 1). Hasil Pemeriksaan agregasi platelet diperoleh bahwa sejumlah 14 sampel dengan tingkat agregasi berupa hipoagregasi memiliki tipe polimorfisme Homozygot alel, pada tipe heterozigot alel juga tingkat

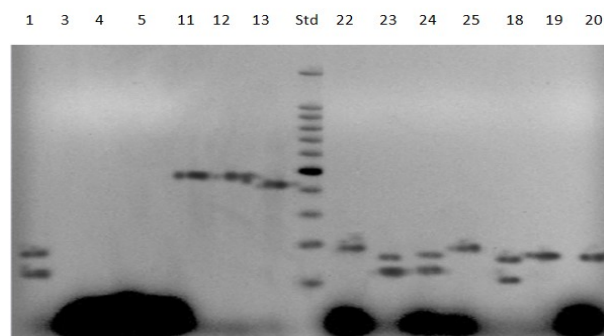
agregasinya hipoagregasi sejumlah 4 sampel serta wild type alel dengan hipoagregasi sejumlah 9 pasien (tabel 1.). Pada pemeriksaan polimorfisme CYP2C19*2 akan diperoleh nilai base pairs (bp) dari masing-masing sampel, lalu dari nilai (bp) tersebut akan dapat ditentukan jenis polimorfismenya (Gambar 1,2,3).

Tabel 1. Data Demografi Sampel Penelitian

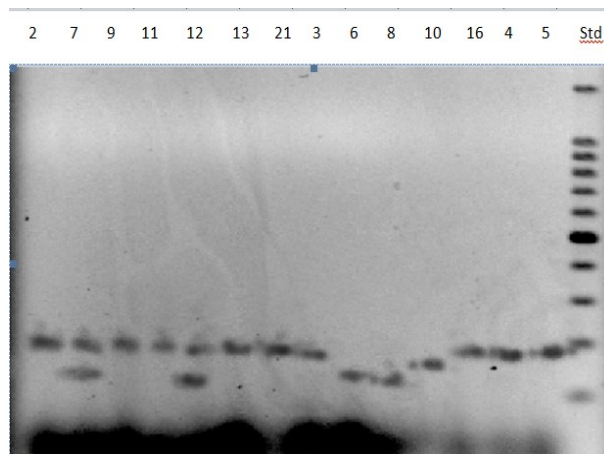
Demografi pasien	Jumlah pasien n (%)	Agregasi Platelet			CV event	
		Hipoagregasi n (%)	Normoagregasi n (%)	Hiperagregasi n (%)	Ya (%)	Tidak (%)
Usia						
Pertengahan masa dewasa (45-51 tahun)	7 (28%)	16(84%)	3(60%)	1(100%)	2(40%)	16(80%)
Pertengahan masa dewasa (52-58 tahun)	13 (52%)	1(20%)	1 (5%)	-	2(40%)	3(15%)
Pertengahan masa dewasa (59-65 tahun)	5 (20%)	2 (11%)	1(20%)	-	1 (20%)	1(5%)
Jenis Kelamin						
Laki-laki	14 (56%)	13 (65%)	1 (25%)	-	1 (20%)	13 (65%)
Perempuan	11 (44%)	7 (35%)	3 (75%)	1 (100%)	4 (80%)	7(35%)
Body Mass Indeks (BMI)						
Normal (18,5-22,9)	9 (36%)	9 (41%)	-	-	-	9(45%)
Obesitas tingkat I (25-29,9)	11 (44%)	11 (50%)	-	-	5 (100%)	11 (55%)
Obesitas tingkat II (≥ 30)	5 (20%)	2 (9%)	2 (100%)	-	-	-
Penyakit Penyerta						
Ya (sindrom metabolik)	20 (80%)	15 (75%)	4 (100%)	1 (100%)	5 (100%)	15 (75%)
Tidak	5 (20%)	5 (25%)	-	-	-	5 (25%)
Polimorfisme CYP2C19*2						
Homozygot alel	18 (72%)	14 (70%)	4 (75%)	-	4(80%)	14(65%)
Wild Type alel	1 (4%)	1 (10%)	-	-	-	1 (10%)
Heterozygot alel	6 (24%)	4 (20%)	1 (25%)	1 (100%)		



Gambar 1. Hasil elektroforesis polimorfisme CYP2C19*2 oleh enzim restriksi SmaI. Sampel no. 2,3,6-17 menunjukkan pita dengan nilai bp antara 100-200bp.
*Keterangan : (Std)= Standar (marker 100bp)



Gambar 2. Hasil elektroforesis polimorfisme CYP2C19*2 oleh enzim restriksi SmaI. Sampel no. 1,3-5,11-13,22-25,18-20 menunjukkan pita dengan nilai bp antara 100-200bp.
*Keterangan : (Std)= Standar (marker 100bp)



Gambar 3. Hasil elektroforesis polimorfisme CYP2C19*2 oleh enzim restriksi SmaI. Sampel no. 2,7,9,11-13,21,3,6,8,10,16,4-5 menunjukkan pita dengan nilai bp antara 100-200 bp.
*Keterangan : (Std)= Standar (marker 100bp)

Secara statistik, polimorfisme CYP2C19*2 terhadap agregasi platelet tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0.512$) begitu juga terhadap kejadian kardiovaskular tidak memberikan perbedaan yang bermakna pula ($p=0.426$). Tingkat agregasi platelet dengan inducer epinefrin, yang dihasilkan pada 25 pasien, paling banyak berada pada tingkat hipoagregasi sejumlah 20 pasien (80%). Agregasi platelet dikaitkan dengan terjadinya CV event yang diamati selama periode 3 bulan terakhir setelah pasien rutin mengkonsumsi klopidogrel, terdapat 2 pasien yang masih mengalami serangan (CV event) pada tingkat hipoagregasi, lalu 2 pasien yang juga mengalami CV event nilai agregasinya berada pada tingkat normoagregasi, dan 1 pasien sisanya memiliki tingkat agregasi yang tinggi (hiperagregasi). Pada analisis statistik keterkaitan agregasi platelet dengan kejadian kardiovaskular menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0.027$).

Terdapat sejumlah 25 pasien memiliki polimorfisme CYP2C19*2 dengan 3 alel yang berbeda. Homozigot alel merupakan alel polimorf yang paling banyak nampak (18 pasien), untuk heterozigot alel (6 pasien), dan wild type alel (1 pasien). Penelitian Zhong *et al* 2017 menunjukkan perbedaan hasil polimorfisme alel yang dihasilkan dengan penelitian ini, bahwa alel CYP2C19 *2 paling banyak membawa tipe polimorfisme heterozigot, sedangkan pada penelitian ini, yang dominan adalah tipe homozigot.^(16,38,39)

Tingkat agregasi yang dominan dimiliki oleh pasien pada penelitian ini adalah hipoagregasi dengan tipe polimorfismenya homozigot alel (14 pasien;70%). Analisis uji statistik polimorfisme CYP2C19*2 terhadap agregasi platelet memberikan hasil yang tidak bermakna ($p=0.512$). Hal ini berarti pada penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara polimorfisme CYP2C19*2 terhadap agregasi platelet.

Polimorfisme CYP2C19*2 memiliki efek penurunan metabolit aktif klopidogrel dan kemampuan anti agregasi platelet. Oleh karena itulah, disebutkan pada penelitian Jia *et al* 2013 dan Yamamoto *et al* 2010, bahwa adanya pasien yang membawa alel CYP2C19*2, berdampak pada fungsi agregasi plateletnya berupa penurunan fungsi sebagai antiagregasi.^(17,18,40)

Kemampuan antiagregasi yang menurun akibat polimorfisme CYP2C19*2, memicu peningkatan kejadian kardiovaskular. Terdapat 5 pasien yang mengalami kejadian kardiovaskular pada penelitian ini, diantaranya 4 pasien pada tipe polimorfisme homozigot alel, dan 1 pasien heterozigot alel. Hasil analisis statistik data polimorfisme CYP2C19*2 terhadap kejadian kardiovaskular memberikan hasil yang tidak signifikan ($p=0.426$). Hal ini berarti pada penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara polimorfisme CYP2C19*2 terhadap kejadian kardiovaskular.

Tipe homozigot alel yang terhitung dominan pada penelitian ini, memberikan dampak berupa peningkatan resiko kardiovaskular, seperti pada penelitian meta analisis dari Scott *et al* (2011). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa pasien PJK yang diterapi dengan klopidogrel diikuti dengan tindakan PCI, memberikan hasil peningkatan resiko terhadap kejadian kardiovaskular dan stent thrombosis pada tipe homozigot.⁽¹⁹⁾ Pada studi lain, yang dilakukan di Korea, juga memberikan hasil bahwa polimorfisme CYP2C19*2 dengan tipe homozigot memiliki daya inhibisi agregasi platelet 37% lebih rendah dibandingkan tipe heterozigot. Sehingga dapat terlihat bahwa CYP2C19*2 memiliki pengaruh *loss of function*.⁽²⁰⁾ Pengaruh *loss of function* allel CYP2C19*2 pada pasien PJK yang memiliki tipe homozigot dapat meningkatkan resiko kejadian kardiovaskular.⁽⁴³⁾

Subyek penelitian yang memiliki tipe heterozigot ada 6 pasien, 1 diantaranya

memiliki tingkat agregasi tinggi yaitu hiperagregasi (persentase agregasinya: 102.9%). Setelah dilihat data lengkap dari faktor individualnya, pasien tersebut juga memiliki faktor resiko kardiovaskular yang lain seperti: obesitas, sindrom metabolik dengan hipertensi dan Diabetes Melitus.

Tingkat agregasi berupa hipergagregasi yang dimiliki oleh pasien tersebut, juga dapat disebabkan faktor klopidoagregasi yang dapat mengalami resistensi atau kegagalan terapi yang berujung kepada *recurrent* trombotik. Sesuai dengan efek dari CYP2C19*2 adalah variant genetik yang paling dikenal mempunyai efek *reduced function* (RF). Carrier dari *2, juga dikenal sebagai *intermediate metabolizer* atau *poor metabolizer* (menghasilkan metabolit aktif yang rendah dan mempunyai respon hambatan terhadap platelet yang lemah). Alel CYP2C19 * 2 dikaitkan dengan peningkatan level ADP yang menginduksi agregasi platelet dan konsekuensinya, akan terjadi peningkatan risiko MACE termasuk *recurrence stent thrombosis* (ST) kematian, MI, atau stroke. Karier alel 2 ini, dapat mengalami peningkatan resiko kardiovaskular 1,8 kali lipat ⁽⁷⁾⁽²¹⁾ ⁽²²⁾. Penelitian dari Sofi *et al* (2011) juga menyatakan bahwa adanya pengaruh dari polimorfisme CYP2C19*2 dapat meningkatkan resiko kejadian kardiovaskular berupa atherotrombosis dan Stent trombosis.⁽⁴¹⁾

Pasien yang memiliki tingkat hiperagregasi, bisa disarankan untuk mengganti terapi dengan alternatif pengobatan antiplatelet lainnya, seperti ticagrelor atau prasugrel. Penelitian dari Tang *et al* (2018) juga menyatakan bahwa adanya polimorfisme CYP2C19*2 meningkatkan resiko adanya resistensi klopidoagregasi.⁽⁴²⁾ Ticagrelor merupakan inhibitor P2Y₁₂ yang bekerja secara langsung dan reversibel. Sebuah studi farmakologi menunjukkan bahwa ticagrelor memiliki mula kerja yang

lebih cepat serta hambatan terhadap platelet yang lebih besar dibandingkan dengan klopidoagregasi.⁽¹⁶⁾⁽²³⁾⁻⁽²⁴⁾ Selain itu pada studi Kumari *et al* (2017), menyebutkan bahwa terdapat penggantian obat klopidoagregasi sebanyak 50% pada tipe homozigot, digantikan ke prasugrel akibat ditemukannya resistensi klopidoagregasi.⁽¹⁴⁾

SIMPULAN

Jenis polimorfisme CYP2C19*2 yang paling banyak muncul pada penelitian ini yaitu homozigot alel. Tingkat agregasi yang dominan dimiliki oleh pasien pada penelitian ini adalah hipoagregasi dengan tipe polimorfismenya homozigot alel (14 pasien;70%). Secara statistik, polimorfisme CYP2C19*2 terhadap agregasi platelet tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0.512$), begitu juga terhadap kejadian kardiovaskular tidak memberikan perbedaan yang bermakna pula ($p=0.426$), tetapi pada keterkaitan agregasi platelet dengan kejadian kardiovaskular menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0.027$). Pada heterozigot alel terdapat satu pasien yang memiliki agregasi platelet yang tinggi (hiperagregasi) serta mengalami kejadian kardiovaskular setelah dimonitoring selama 3 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Binti M, Shomad A, Rahman NAA, Rahman NIA, Haque M. The Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors among Students of International Islamic University Malaysia, Kuantan Campus. *Appl Pharm Sci*. 2016;6 (03) : 051-057.doi:10.7324/JAPS.2016.60309.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2015.
3. Werf F Van De, Bax J, Falk V, Uk KF, Germany AK, France PGS, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-

- segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology : Eur Heart J.2008; 29:2909–2945. doi:10.1093/eurheartj/ehn416
4. Udell JA, Bonaca MP, Collet J, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016;37:390–399.doi:10.1093/eurheartj/ehv443.
 5. Sorensen R, Abildstrom S, HP. Efficacy of post-operative clopidogrel treatment in patients revascularized with coronary artery bypass grafting after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol.2011;57(10):1202-9.doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.069
 6. Lopes RD. Antiplatelet agents in cardiovascular disease. J Thromb Thrombolysis. 2011;31:306–309.doi 10.1007/s11239-011-0558-9.
 7. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. Thromb Haemost.2010;8(8):1685-93.doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03921.
 8. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Morath T, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention.2009;30:916–922.doi:10.1093/eurheartj/ehp041.
 9. Jang J, Cho K, Jin H. Meta-Analysis of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Coronary Artery Disease Patients of Different Ethnic Groups Treated With Clopidogrel. Am J Cardiol. 2012;110:502–8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.020.
 10. Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23 , 035 subjects. Arch Cardiovasc Dis. 2013;(1):1-11.doi:10.1016/j.acvd.2013.06.055.
 11. Zhang L, Yang J, Zhu X, Wang X, Peng L, Li X, et al. Effect of high-dose clopidogrel according to CYP2C19 *2 genotype in patients undergoing percutaneous coronary intervention – a systematic review and meta-analysis. Thromb Res.2014;1–10. doi:10.1016/j.thromres.2014.12.007.
 12. Liu R, Zhou Z, Chen Y, Li J, Yu W, Chen X, et al. P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke. Nat Publ Gr. 2016;37(7):882–8. doi: 10.1038/aps.2016.41.
 13. Pereillo J, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga M, Fedeli O, Savi P, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel ABSTRACT: Drug Metab Dispos. 2002;30(11):1288–95.
 14. Kumari NR, Keerthika R, Kumar MN, Basha J, Kumaraswami K. Association of Polymorphisms in CYP2C19 with the Efficacy of Clopidogrel Therapy in South Indian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Cardiovasc Dis Res. 2017;8(3):78–82. doi : 10.5530/jcdr.2017.3.19.
 15. Satam SS, Pokharkar O V, Thapar A, Zalawadia A. Association of genetic polymorphism of CYP2C19 , P2Y12 and response to Clopidogrel in healthy participants . Biolife J. 2016;4(1):1–12. doi:10.17812/blj.2016.411.
 16. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Li B, Li C, Liu Z, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse

- cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 23: 6186-6192. doi:10.12659/MSM.905337.
17. Jia D, Chen Z, Zhang M, Yang W, Jin J. CYP2C19 Polymorphisms and Antiplatelet Effects of. *Stroke AHA.* 2013;44:1717-1719. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000823.
 18. Yamamoto K, Hokimoto S, Chitose T. Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *J Cardiol.* 2011;57(2):194–201. doi:10.1016/j.jjcc.2010.10.007.
 19. Brown S. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *J Pers Med.* 2018;8:1–31. doi:10.3390/jpm8010008.
 20. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park J. The Effect of CYP2C19 Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel: A Possible Mechanism for Clopidogrel Resistance. *Nat Publ Gr.* 2008;84(2):236–41. doi:10.1038/clpt.2008.20.
 21. Voora D, Ginsburg GS, Carolina N. Clinical Application of Cardiovascular Pharmacogenetics. *JAC.* 2012;60(1):9–20. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.067.
 22. Connor SAO, Hulot J, Silvain J, Cayla G, Montalescot G, Collet P. Pharmacogenetics of Clopidogrel initiation Integrin activation Platelet aggregation Rap1b. *Curr Pharm Des.* 2012;18(33):5309–27.
 23. Paul R, Banerjee AK, Guha S, Chaudhuri U, Ghosh S, Mondal J, et al. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome. *Int J Appl Basic Med Res.* 2013;3(2).doi:10.4103/2229-516X.117086.
 24. Rehman KUR, Akhtar T. Allele frequency distribution of CYP2C19 *2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients. *Exp Ther Med.* 2015;10:309–315. doi: 10.3892/etm.2015.2493
 25. Hasan MS, Hamidon B, Lim PH, Johnson S. Genetic Polymorphisms and Drug Interactions Leading to Clopidogrel Resistance: Why the Asian Population Requires Special Attention. *Int J of Neuroscience.* 2013; 123(3): 143–154.
 26. Huber, Kurt. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Europ Heart Journal.* 2010 (31), 2974–2976. doi:10.1093/eurheartj/ehq329.
 27. Wirth F, Graziella Z, Robert G, et al. CYP2C19 genetic polymorphisms in Maltese patients on clopidogrel therapy. *Malta Med Journal.* 2018(30):14-20.
 28. Lada MK, Dorota D, dan Franciszek G. Genetic and non genetic factors affecting the response to clopidogrel therapy. *Expert Opin. Pharmacoter.* 2012;13(5):663-83. doi: 10.1517/14656566.2012.666524.
 29. Mega JL, Sandra LC, Stephen DW, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009.360;4. doi:10.1056/nejmoa0809171.
 30. Lanham KJ, Oestreich JH, et al. Impact of genetic polymorphisms on clinical response to antithrombotics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2010;3 87–99. doi:10.2147/pgpm.s9597.

31. Simmon T, Celine V, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2009;360:363-75. doi:10.1056/NEJMoa0808227.
32. Strisciuglio T, Danilo F, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(5):610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06.
33. Holmes MV, Pablo P, et al. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis. 2011. *JAMA.* 2011;306(24):2704-2714. doi: 10.1001/jama.2011.1880.
34. Saab YB, Rony Z, dan Wijdan HR. Optimizing clopidogrel dose response: a new clinical algorithm comprising CYP2C19 pharmacogenetics and drug interactions. 2015. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11 1421–1427. doi:10.2147/TCRM.S83293.
35. Gulati S, Yadav A, Kumar N, et al. Frequency distribution of high risk alleles of CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 genes in Haryana population. *Environmental Toxicology And Pharmacology.* 2014;37:1 186-1193. doi:10.1016/j.etap.2014.03.013
36. Bhat IA, Pandith AA, Yaqoob I, et al. Genetic Determinants of CYP2C19 Gene *2 and *3 Loss of Function Alleles and Response to Anti Platelet Therapy (Clopidogrel) and Cardiovascular Events. (A Study in Kashmir, North India). *Biol Med (Aligarh).* 2015, 7(5):1-6. doi: 10.4172/0974-8369.1000258.
37. Hsu Haui-Ling, Woad KJ, Woodfield G, dan Helsby NA. A high incidence of polymorphic CYP2C19 variants in archival blood samples from Papua New Guinea. *Human Genomic.* 2008;3:17-23.
38. Dehbozorgi M., Kamalidehghan B., Hosseini I., et al. Prevalence of the CYP2C19*2 (681 G>A), *3 (636 G>A) and *17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Molecular Medicine Report.* 2018;17: 4195-4202. doi: 10.3892/mmr.2018.8377
39. K. Shalia, V. Shah, P. Pawar et al. Polymorphisms of MDR1, CYP2C19 and P2Y₁₂ genes in Indian population: Effects on clopidogrel response. *Indian Heart Journal.* 2012; 65 (2): 158-167. doi: 10.1016/j.ihj.2013.02.012.
40. Wang Xia-qin, Shen Chen-lin, Wang Bang-ning et al. Genetic polymorphism of CYP2C19*2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamics responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome. 2015;558(2): 200-207. doi:10.1016/j.gene.2014.12.051.
41. Sofi F., Giusti B., Marcucci R., et al. Cytochrome P450 2C19 * 2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal.* 2011; 11:199-206. doi:10.1038/tpj.2010.21.
42. Tang Y., Yang Y., Wu R., et al. Polymorphism of CYP2C19 gene polymorphism in Patients with Coronary Heart Disease in Chongqing. *Arch Clin Biomed Res* 2018; 2 (3): 093-098. doi: 10.26502/acbr.5017046.
43. Rothenbacher D., Hoffmann M., Breitling L., et al. Cytochrome P450 2C19 * 2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13(61) :1-11. doi: /1471-2261/13/61.