

ISBN : 978-623-5635-06-4



PROSIDING

SEMINAR NASIONAL FARMASI

VIRTUAL SEMINAR 17 Juli 2021

**Major Challenge and Trends
in Pharmaceutical Science 2021**

From Natural Product, Genomic Perspective,
and Applied Pharmaceutical Technology
to Pharmaceutical Products

Editor :

Dr. rer. nat. apt. Sri Mulyaningsih, M.Si.
apt. Syarifatul Mufidah, M.Sc.

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA



UAD
PRESS

Prosiding Seminar Nasional Farmasi UAD 2021

17 Juli 2021, Hal 67-72

ISBN: 978-623-5635-06-4

REVIEW HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *CYP2C19* DENGAN RESISTENSI CLOPIDOGREL PADA PASIEN KARDIOVASKULAR DAN STROKE

*REVIEW THE RELATIONSHIP OF THE *CYP2C19* GENE POLYMORPHISMS WITH CLOPIDOGREL RESISTANCE IN CARDIOVASCULAR AND STROKE PATIENTS*

Viren Ramadhan, Novam Danu, Latifah Dikdayani, Endang Setyowati*
Fakultas Ilmu Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus

*Email : endangsetyowati@umkudus.ac.id

ABSTRAK

Obat antiplatelet mempunyai respon variabilitas pada penyakit kardiovaskular, terutama clopidogrel. Sejumlah besar penelitian telah diterbitkan dalam topik ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji beberapa artikel penelitian tentang hubungan polimorfisme gen *CYP2C19* dengan resistensi clopidogrel pada pasien kardiovaskular dan stroke. Metode penelitian ini adalah mereview beberapa artikel penelitian. Beberapa penelitian menemukan korelasi polimorfisme *CYP2C19* dengan resistensi clopidogrel pada pasien dengan serangan kardiovaskular, sindrom koroner akut (ACS) dan stroke, tetapi sampai saat ini, belum ada pedoman yang pasti tentang penggunaan klinis pengujian farmakogenomik sebelum penyesuaian dosis clopidogrel. Hasil yang paling konsisten adalah pada clopidogrel, di mana *CYP2C19* kehilangan alel fungsi (*2 dan *3) secara signifikan mempengaruhi prognosis pasien. Dalam penelitian ini, diperlukan pedoman penanganan pada pasien yang memiliki resistensi clopidogrel.

Kata kunci : Clopidogrel, The *CYP2C19*, Polimorfisme, Kardiovaskular, Stroke

ABSTRACT

*The response variability of antiplatelet drug in cardiovascular disease, particularly for clopidogrel. A large number of studies have been published in this topic. This research aimed to review some research articles on the relationship between *CYP2C19* gene polymorphisms and clopidogrel resistance in cardiovascular and stroke patients. The method of this research is to review some research articles. Some studies found the correlation of the *CYP2C19* polymorphism with clopidogrel resistance in patients with cardiovascular, acute coronary syndrome (ACS) and stroke attack, but until recently, there have been no definite guidelines on the clinical use of pharmacogenomics testing before adjustment dose clopidogrel. The most consistent results are on clopidogrel, where *CYP2C19* loss-of-function alleles (*2 and *3) significantly impact the prognosis of patients.*

In this study, we definite the guidelines of handling on the patients who have clopidogrel resistance.

Keywords: *Clopidogrel, The CYP2C19, Polymorphism, Cardiovascular, Stroke*

PENDAHULUAN

Penelitian farmakogenetik tersedia untuk beberapa obat, salah satunya clopidogrel. Implemmentasi farmakogenetik untuk clopidogrel bermanfaat untuk pasien (D. Brouse, C. Fullerton and Moridani, 2011). Clopidogrel merupakan prodrug inaktif yang harus diubah menjadi metabolit aktif biologis oleh enzim hepatic sitokrom P450 (CYP) (Tanaka *et al.*, 2019). Clopidogrel secara ireversibel dapat mengeblok reseptor P2Y12 sehingga memberikan mekanisme efek antiplatelet, yaitu mencegah kejadian trombotik pada pasien penyakit jantung koroner dan stroke iskemik (Wang *et al.*, 2020). Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji beberapa artikel penelitian tentang hubungan polimorfisme gen *CYP2C19* dengan resistensi clopidogrel pada pasien kardiovaskular dan stroke.

Penyakit jantung koroner dapat menyebabkan tingginya mortalitas dan disabilitas (Su *et al.*, 2019). FDA United States tahun 2010 membuat modifikasi label indikasi untuk clopidogrel disarankan untuk anti platelet pada genotipe *poor metabolizer* (PM), namun pedoman klinis belum ada yang melakukan pendekatan tersebut (Holmes *et al.*, 2010). Genotipe *CYP2C19* yang kehilangan fungsi alelnya pada pasien arteri koroner dengan intervensi koroner perkutan dan stenting, berdasarkan hasil genotipe perlu menyesuaikan terapi antiplatelet (Yasmina *et al.*, 2014).

Obat antiplatelet digunakan untuk mencegah kejadian iskemik primer dan sekunder yaitu, dari sindrom koroner dan stroke iskemik ke perifer simptomatik penyakit arteri. Penggunaan obat antiplatelet ini berdasarkan peran trombosit dalam pengembangan trombus patologis dalam peristiwa cedera endotel (Ancrenaz *et al.*, 2011) (Fintel, 2012). Fase pentingnya adalah aktivasi trombosit dengan kontribusi beberapa agen, seperti TXA2, ADP, ATP, trombin, kolagen, epinefrin dan serotonin (Jennings, 2009)

Salah satu permasalahan terapi penggunaan obat yang ditemukan dokter adalah adanya ketidakseragaman respon pasien terhadap pemberian obat. Kesamaan jenis obat dan bentuk sediaan jika diberikan kepada sekelompok pasien dengan jenis dan tingkat keparahan penyakit umumnya memberikan efek terapeutik hanya pada beberapa pasien, namun mungkin tidak menunjukkan efek sama sekali atau memiliki efek toksik. Oleh sebab itu, filosofi “satu dosis untuk semua” tidak tepat digunakan sebagai dasar terapi (Hayati and Yoga, 2018).

Masalah utama di dunia, yaitu penyakit jantung iskemik dan stroke, clopidogrel dengan aspirin adalah salah satu obat yang paling umum diresepkan untuk mengobati SKA dan mengurangi serangan jantung. Pedoman dari American College of Cardiology atau American Heart Association merekomendasikan clopidogrel dan aspirin sebagai pengobatan standar sindrom koroner akut (Jarrar *et al.*, 2016). Clopidogrel untuk antiplatelet harus diberikan pada pasien stroke dengan stenting arteri karotis (Zhu *et al.*, 2016).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini berdasarkan pengkajian literatur review secara online. Media online berdasarkan web seperti Scopus dan jurnal ilmiah lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efisiensi terapi clopidogrel dikontrol oleh mekanisme aksi enzim sitokrom P450 pada hepar dan memberikan pengaruh yang bervariasi pada setiap individu. Penyakit jantung iskemik dan stroke merupakan penyumbang terbesar masalah kesehatan di dunia yang menyebabkan 31 % kematian pada tahun 2021. Di United States, 13% pasien dengan penyakit jantung koroner diterapi dengan aspirin dan clopidogrel (Jarrar *et al.*, 2016). Clopidogrel platelet P2Y12 mempunyai mekanisme kerja mengblok reseptor bloker sehingga mengurangi risiko kejadian stroke dan kardiovaskuler pada pasien dengan iskemik dan secara luas untuk mencegah stroke dan penyakit kardiovaskular (Tanaka *et al.*, 2019)

Resistensi Clopidogrel Pada Pasien Kardiovaskular

Suatu penelitian menunjukkan keseimbangan mengenai genotipe rutin pasien dengan sindrom koroner akut (SKA) jarang mendorong pengalihan inhibitor P2Y12 secara keseluruhan, sehingga peralihan dari sepertiga pasien dengan rapid metabolizer (RM) yang menerima clopidogrel tidak ditindaklanjuti secara konsisten. Suatu penelitian menunjukkan hasil klinis yang lebih baik dengan strategi yang dipandu farmakogenomik, genotipe rutin pasien dengan SKA tetap menghasilkan hasil yang rendah (Povsic *et al.*, 2019). Manajemen terapi menunjukkan manfaat sebesar 8% dari 6000 pasien yang diobati dengan clopidogrel di Amerika Serikat dengan SKA (Desai *et al.*, 2013).

Suatu penelitian uji klinik terbatas menunjukkan genotipe *CYP2C19* sebagai terapi anti platelet intervensi koroner perkutan mempengaruhi dukungan klinik sebagai terapi seleksi anti platelet individual. Fenotipe PM yang kehilangan fungsi 2 alel (*2/*2, *2/*3, *3/*3) sebesar 1-5% signifikan menurunkan respon clopidogrel sebagai anti platelet (Zanger and Klein, 2013). Suatu penelitian di China menunjukkan adanya hubungan polimorfisme *CYP2C19* dengan clopidogrel pada pasien SKA, yaitu alel nul pada polimorfisme *CYP2C19* dapat meningkatkan risiko resistensi clopidogrel (Su *et al.*, 2019)

Resistensi Clopidogrel Pada Pasien Stroke

Suatu penelitian menunjukkan bahwa iskemik tidak signifikan antara alel pembawa 2* dan 3*. Alel *CYP2C19* (*2 dan *3) signifikan mempengaruhi prognosis pasien stenting arteri karotis yang diterapi clopidogrel (Zhu *et al.*, 2016). Suatu penelitian menunjukkan genotipe *CYP2C19* dengan pemberian clopidogrel tidak memberikan perbedaan yang signifikan dengan yang normal dari lesi tromboemboli dan komplikasi pendarahan. Resistensi clopidogrel sering dihubungkan dengan peningkatan risiko komplikasi thromboembolik, akan tetapi kehilangan fungsi polimorfisme sitokrom P450 2C19 berhubungan dengan resistensi clopidogrel (Tanaka *et al.*, 2019). Suatu penelitian menunjukkan hubungan antara varian *CYP2C19* dan reaktivitas clopidogrel tidak ada perbedaan signifikan pada tingkat kejadian serebrokardiovaskular pada stroke kronis (Tanaka *et al.*, 2019).

Resistensi Clopidogrel Pada Pasien Kardiovaskular dan Stroke

Farmakogenetik menggabungkan informasi genetik dalam pengambilan keputusan klinis untuk menghindari efek obat yang merugikan dan meningkatkan efektivitas obat. Urutan DNA *CYP2C19* yang sangat polimorfik dapat menjelaskan banyak variabilitas dalam farmakokinetik obat yang dimetabolisme oleh *CYP2C19*. Kapasitas fenotipe metabolisme *CYP2C19* dapat dikategorikan berdasarkan genotipe dan termasuk metabolisme ekstensif (EM, dua alel fungsional tipe liar), metabolisme menengah (IM, dua alel fungsional tereduksi atau satu alel nol dan satu alel fungsional), dan metabolisme yang buruk (PM, dua alel non-fungsional) obat. Selain itu, respons yang berkurang terhadap obat antiplatelet clopidogrel telah ditemukan di *CYP2C19* PMs (Lee, 2013). Oleh karena respon clopidogrel sangat bervariasi dengan perubahan sebagian besar populasi memerlukan langkah-langkah metabolisme kunci untuk aktivasi clopidogrel. Pengujian farmakogenetik, dosis antiplatelet dan pemilihan obat dapat disesuaikan lebih tepat untuk pasien individu untuk meminimalkan atau mencegah kejadian jantung yang merugikan karena kurangnya efek obat antiplatelet.

Hasil penelitian menunjukkan prevalensi di Indonesia sebesar 46,7% populasi Melayu Sumatera Selatan tergolong *poor metabolizer* (PM). Tingginya enzim PM diperkirakan akan mempengaruhi metabolisme obat menjadi substrat (Hayati and Yoga, 2018). Di Iran, frekuensi alel *CYP2C19* di antara populasi Iran adalah 21,4%; 1,7% untuk *CYP2C19**2 dan *CYP2C19**3 (Dehbozorgi et al., 2018). Di Cina, *CYP2C19* (*2 dan *3) ditemukan bahwa alel nol dalam polimorfisme *CYP2C19* terkait dengan risiko resistensi clopidogrel yang lebih tinggi (Su et al., 2019).

ABCB1 dikodekan P Glycol-protein (P-gp) untuk penyerapan clopidogrel (Zhang et al., 2020). *CYP2C19* adalah salah satu subfamili CYP2C dalam keluarga CYP, yaitu enzim utama yang terlibat dalam pembentukan metabolit aktif clopidogrel (Ikawati et al., 2015). Gen *CYP2C19* terletak pada lokus 10q24,3 kromosom 10 dengan urutan pengkodean 1,473 bp dan menghasilkan protein dari 490 residu asam amino, yang mencakup sembilan ekson dan delapan intron (Dehbozorgi, Kamalidehghan and Hosseini, 2018).

Pasien dengan penyakit arteri koroner yang diterapi dengan clopidogrel mempunyai hubungan polimorfisme *CYP2C19* dengan penurunan hasil klinis pada pasien yang memiliki varian *CYP2C19**2 (G681A) dan *CYP2C19**3 (G636A). Pada populasi Asia, alel *CYP2C19**2 (30%) ditemukan lebih sering daripada di Afrika-Amerika (18%) atau Kaukasia (13%), demikian juga alel *CYP2C19**3 (10%) lebih sering dibandingkan dengan kelompok lain (<1%) (Jarrar et al., 2016). *CYP2C19**2 dan *CYP2C19**3 diidentifikasi pada individu yang menunjukkan penurunan kemampuan untuk memetabolisme obat probe dan diusulkan untuk menjelaskan <50%, hingga >90% fenotipe metabolizer (PM) yang buruk (Dehbozorgi, Kamalidehghan and Hosseini, 2018). Transisi dari guanin (G) ke adenin (A) pada posisi 681 di ekson 5 (rs4244285) menghasilkan *CYP2C19**2 dan ini mewakili defek *CYP2C19* yang paling sering di semua populasi. Alel terpenting adalah *CYP2C19**3 (636G>A) dengan mutasi titik pada ekson 4 menghasilkan kodon stop prematur (Dehbozorgi, Kamalidehghan and Hosseini, 2018).

KESIMPULAN

Hubungan antara resistensi clopidogrel pada pasien kardiovaskular dan stroke terkait dengan polimorfisme *CYP2C19*, sehingga perlu dibuat pedoman farmakogenomik untuk menyesuaikan dosis clopidogrel supaya tidak terjadi resistensi dan mempengaruhi prognosis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ancrenaz, V. *et al.* (2011) 'Impact of Genetic Polymorphisms and Drug – Drug Interactions on Clopidogrel and Prasugrel Response Variability', *Current Drug Metabolism*, 11(8), pp. 667–677. doi: 10.2174/138920010794233521.
- D. Brouse, S., C. Fullerton, J. and Moridani, M. (2011) 'Reporting and Interpretation of the *CYP2C19* Genotyping Test for Clopidogrel Dosing', *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8(4), pp. 268–272. doi: 10.2174/187569210793368168.
- Dehbozorgi, M., Kamalidehghan, B. and Hosseini, I. (2018) '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', 2(3), pp. 4195–4202. doi: 10.3892/mmr.2018.8377.
- Desai, N. R. *et al.* (2013) 'Impact of *CYP2C19* genetic testing on provider prescribing patterns for antiplatelet therapy after acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention', *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(6), pp. 694–699. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000321.
- Fintel, D. J. (2012) 'Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Overview of current and emerging treatment options', *Vascular Health and Risk Management*, 8(1), pp. 77–89. doi: 10.2147/VHRM.S26030.
- Hayati, L. and Yoga, F. S. (2018) 'Prevalensi Polimorfisme Gen *CYP2C19* dan Pengaruhnya Dalam Metabolisme Omeprazole Sebagai Prediktor Intoksikasi Obat Pada Etnis Melayu Di Sumatera Selatan Abstrak gen didapatkan selama perkembangan evolusi melalui berbagai', *Sriwijaya Journal of Medicine*, 1(2), pp. 108–114.
- Holmes, D. R. *et al.* (2010) 'ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: Approaches to the FDA "boxed warning": A report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the American heart association', *Journal of the American College of Cardiology*, 56(4), pp. 321–341. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.013.
- Ikawati, Z. *et al.* (2015) 'Allele Frequency Distributions of the Drug Metabolizer Genes *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, and *CYP2C19*17* in the Buginese Population of Indonesia', *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12(4), pp. 236–239. doi: 10.2174/1875692113666150410214416.
- Jarrar, M. *et al.* (2016) 'Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy', *Molecular Biology Reports*. doi: 10.1007/s11033-016-3983-1.

- Jennings, L. K. (2009) 'Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis', *Thrombosis and Haemostasis*, 102(2), pp. 248–257. doi: 10.1160/TH09-03-0192.
- Lee, S. J. (2013) 'Clinical application of *CYP2C19* pharmacogenetics toward more personalized medicine', *Frontiers in Genetics*, 3(FEB), pp. 1–7. doi: 10.3389/fgene.2012.00318.
- Povsic, T. J. *et al.* (2019) 'P2Y12 Inhibitor Switching in Response to Routine Notification of *CYP2C19* Clopidogrel Metabolizer Status Following Acute Coronary Syndromes', *JAMA Cardiology*, 4(7), pp. 680–684. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1510.
- Su, Q. *et al.* (2019) 'Association of *CYP2C19* polymorphism with clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome in China', *Medical Science Monitor*, 25, pp. 7138–7148. doi: 10.12659/MSM.915971.
- Tanaka, T. *et al.* (2019) 'Association of *CYP2C19* polymorphisms with clopidogrel reactivity and clinical outcomes in chronic ischemic stroke', *Circulation Journal*, 83(6), pp. 1385–1393. doi: 10.1253/circj.CJ-18-1386.
- Wang, D. *et al.* (2020) 'Age-dependent association of *CYP2C19* polymorphisms with clinical outcome of clopidogrel therapy in minor stroke patients with large-artery atherosclerosis', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(9), pp. 1263–1271. doi: 10.1007/s00228-020-02905-0.
- Yasmina, A. *et al.* (2014) 'Pharmacogenomics of oral antiplatelet drugs', *Pharmacogenomics*, 15(4), pp. 509–528. doi: 10.2217/pgs.14.16.
- Zanger, U. M. and Klein, K. (2013) 'Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (*CYP2B6*): Advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance', *Frontiers in Genetics*, 4(MAR), pp. 1–12. doi: 10.3389/fgene.2013.00024.
- Zhang, Z. *et al.* (2020) 'The impact of cytochrome 450 and Paraoxonase polymorphisms on clopidogrel resistance and major adverse cardiac events in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention', *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s40360-019-0378-7.
- Zhu, W. *et al.* (2016) 'Association of *CYP2C19* Polymorphisms with the Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting in Asia', (October 2015), pp. 21–23. doi: 10.1038/srep25478.

UAD
PRESS

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

ISBN 978-623-5635-06-4

