

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

*By* Primanitha Ria Utami

[Type here]

## 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 Utami<sup>1</sup>, Ike Dhiah Rochmawati<sup>2</sup>, Selly Septi Fandinata<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitas Muhammadiyah Lamongan

<sup>2</sup>Universitas Surabaya

<sup>3</sup>Akademi Farmasi Surabaya

Email : prima.nitha@yahoo.co.id

9

### 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 polymorphism 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.<sup>(1)</sup> 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).<sup>(2,3)</sup>

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,

[Type here]

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

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

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

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

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%).<sup>(9,10)</sup>

Polimorfisme genetik CYP2C19\*2 dapat menyebabkan konsentrasi klopidogrel dalam plasma menjadi lebih rendah. Jika kadar klopidogrel turun, maka sisi aktif dari klopidogrel akan turun sehingga efektifitasnya pun akan turun.<sup>(33,34)</sup> 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).<sup>(8,11,31)</sup> Sebagai contoh pada penelitian randomized trial dari Sibbing *et al.*(2009), sejumlah 2485 pasien PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) mendapatkan terapi klopidogrel 600 mg. Selama 30 hari setelah PCI, pada alel CYP2C19\*2 secara signifikan mempunyai tingkat kejadian trombotik lebih tinggi dibandingkan tipe alel yang lainnya.<sup>(8,11)</sup>

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) *allele* terhadap peningkatan MACE.<sup>(9)</sup> Studi meta analisis Liu Mao *et al.* (2013), secara kohort prospektif, dari 23.035 pasien juga mendukung adanya keterkaitan polimorfisme genetik CYP2C19 dengan

[Type here]

kejadian MACE.<sup>(12)</sup> 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.<sup>(11)</sup>

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.<sup>(13)</sup> 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.<sup>(14)</sup>

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.<sup>(12)</sup>

Berdasarkan studi penelitian polimorfisme genetik terkait bidang farmakogenetik 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 *0-12* 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

[Type here]

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'-TATCACTTCCATAAAAAGCAAG-3') masing-masing 2 µl.<sup>(15)</sup> Sebelum

dimasukkan ke dalam mesin PCR, dilakukan penyiapan 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 6 µl 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)<sup>(15)</sup>, homozigot alel (berada pada kisaran rentang 169 bp)<sup>(15)</sup>, dan heterozigot alel (berada pada kisaran rentang 120bp, 169bp)<sup>(15)</sup>.

#### 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*.

[Type here]

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Sampel Penelitian

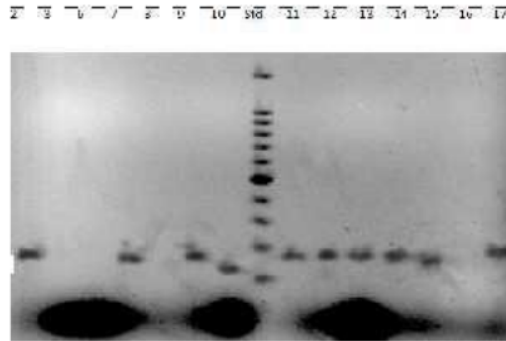
Dari 25 sampel yang memenuhi inklusi, didapatkan data pasien seperti pada (tabel 1). Hasil Pemeriksaan agregasi platelet diperoleh bahwa sejumlah 14 sampel dengan tingkat agregasi berupa hipoagregasi memiliki tipe polimorfisme Homozygot alel, pada tipe heterozigot alel juga tingkat

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

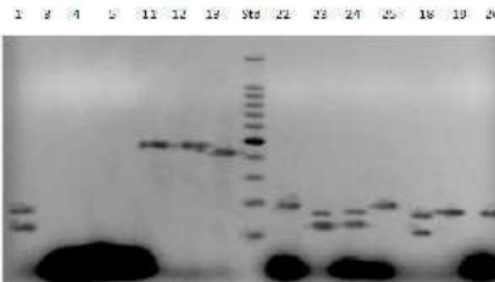
Demografi pasien	Jumlah pasien n (%)	Agregasi Platelet			CV event	
		Hipoagregasi n (%)	Normoagregasi n (%)	Hiperagregasi n (%)	Ya (%)	Tidak (%)
Usia						
Pertengahan masa dewasa (45-51 tahun)	7 (28%)	16(84%)	3(60%)	1(100%)	2(40%)	16(80%)
Pertengahan masa dewasa (52-58 tahun)	13 (52%)	1(20%)	1 (5%)	-	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 ( $\geq 30$ )	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%)		

[Type here]



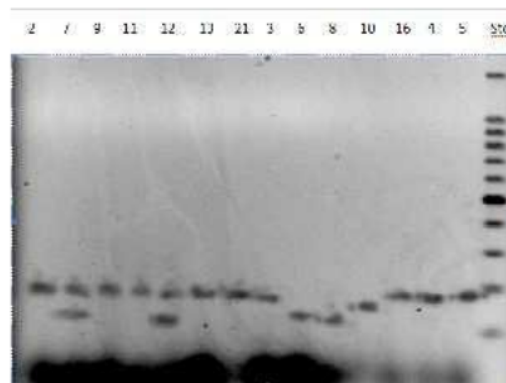
**Gambar 1.** Hasil elektroforesis polimorfisme CYP2C19\*2 oleh enzim restriksi SmaI. Sampel no. 2,3,6-17 menunjukkan pita dengan nilai bp antara 100-200bp.

\*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)

[Type here]

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.<sup>(16,38,39)</sup>

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 **5**ak 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.<sup>(17,18,40)</sup>

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 **5**ak 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.<sup>(19)</sup> 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*.<sup>(20)</sup> Pengaruh *loss of function* allele CYP2C19\*2 pada pasien PJK yang memiliki tipe homozigot dapat meningkatkan resiko kejadian kardiovaskular.<sup>(43)</sup>

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



[Type here]

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 hipergregasi yang dimiliki oleh pasien tersebut, juga dapat disebabkan faktor klopidogetrel 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<sup>(7)(21) (22)</sup>. 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.<sup>(41)</sup>

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 klopidogetrel.<sup>(42)</sup> Ticagrelor merupakan inhibitor P2Y<sub>12</sub> 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 klopidogetrel.<sup>(16)(23)-(24)</sup> Selain itu pada studi Kumari *et al* (2017), menyebutkan bahwa terdapat penggantian obat klopidogetrel sebanyak 50% pada tipe homozigot, digantikan ke prasugrel akibat ditemukannya resistensi klopidogetrel.<sup>(14)</sup>

## 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.

[Type here]

[Type here]

[Type here]

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

---

ORIGINALITY REPORT

---

# 12%

SIMILARITY INDEX

---

## PRIMARY SOURCES

---

- 1** [ejournal.poltektegal.ac.id](http://ejournal.poltektegal.ac.id)  
Internet 113 words — 4%
- 2** Charliandri Saputra Wahab, J. Nugroho Eko Putranto, Ike Dhiah Rochmawati. "Polimorfisme COX-1 terhadap Agregasi Platelet pada Pasien Penyakit Jantung Koroner", Journal of Pharmacy and Science, 2021  
Crossref 60 words — 2%
- 3** [es.scribd.com](http://es.scribd.com)  
Internet 20 words — 1%
- 4** [slidetodoc.com](http://slidetodoc.com)  
Internet 20 words — 1%
- 5** [ml.scribd.com](http://ml.scribd.com)  
Internet 18 words — 1%
- 6** Shinta Mayasari. "Analysis Of The Used Of Captopril Drug With Blood Pressure Of Hypertension Patients", Jurnal Kesehatan dr. Soebandi, 2020  
Crossref 14 words — < 1%
- 7** [repository.trisakti.ac.id](http://repository.trisakti.ac.id)  
Internet 12 words — < 1%

---

8	<a href="http://smujo.id">smujo.id</a> Internet	12 words — < 1%
9	<a href="http://core.ac.uk">core.ac.uk</a> Internet	11 words — < 1%
10	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet	10 words — < 1%
11	<a href="http://id.123dok.com">id.123dok.com</a> Internet	10 words — < 1%
12	<a href="http://kendaljurnalakper.blogspot.com">kendaljurnalakper.blogspot.com</a> Internet	10 words — < 1%
13	<a href="http://repository.itekes-bali.ac.id">repository.itekes-bali.ac.id</a> Internet	10 words — < 1%
14	<a href="http://cdkjournal.com">cdkjournal.com</a> Internet	9 words — < 1%
15	<a href="http://journal.ipb.ac.id">journal.ipb.ac.id</a> Internet	9 words — < 1%
16	<a href="http://drsakitkepala.com">drsakitkepala.com</a> Internet	8 words — < 1%
17	<a href="http://media.neliti.com">media.neliti.com</a> Internet	8 words — < 1%
18	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet	8 words — < 1%

---

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF