

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Clopidogrel merupakan generasi kedua dari golongan *thienopyridine*, yang bekerja menghambat *Adenosine Diphosphate* (ADP) dengan mengikat reseptor P2Y₁₂ pada permukaan trombosit. Clopidogrel merupakan *prodrug* yang dimetabolisme di hepar dan hanya sekitar 15% saja yang menjadi metabolit aktif. Metabolit aktif clopidogrel ini akan berikatan secara irreversibel dengan reseptor P2Y₁₂ dalam mencegah aktivasi dan agregasi trombosit yang diinduksi oleh ADP. Clopidogrel sudah digunakan secara luas. Clopidogrel sangat bermanfaat dalam mengobati dan mencegah penyakit terkait trombosis.^{1,2}

Trombosis merupakan salah satu masalah kesehatan yang besar di dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang. Insiden penyakit yang terkait dengan trombosis semakin meningkat setiap tahunnya. Selain peningkatan angka mortalitas dan morbiditas, menurunnya produktivitas kerja serta hilangnya hari kerja juga merupakan hal yang menyebabkan peningkatan pembiayaan kesehatan yang terkait dengan trombosis ini.^{2,3}

Trombosis adalah pembentukan massa abnormal di dalam pembuluh darah yang berasal dari komponen darah. Pada keadaan normal tidak terdapat bekuan dalam pembuluh darah. Pada tahun 1856, Virchow memperkenalkan konsep untuk proses terjadinya trombosis ini yang dikenal dengan "*Triad of Virchow*". Berdasarkan "*Triad of Virchow*" ini terdapat 3 faktor yang berperan dalam proses

trombosis yaitu adanya injuri atau gangguan pada dinding pembuluh darah, perubahan pada komposisi darah dan adanya perubahan aliran darah.^{2,4}

Trombosis dapat terjadi baik di arteri maupun vena. Trombus yang terdapat pada arteri disebut trombus putih karena komposisinya didominasi oleh trombosit dan fibrin, sedangkan trombus pada vena disebut dengan trombus merah karena komposisinya didominasi oleh eritrosit dan fibrin. Manifestasi penyakit yang dikaitkan dengan trombosis sangat tergantung pada lokasi dan besarnya trombus. Trombosis pada arteri koroner mengakibatkan iskemik miokard, infark miokard ataupun sindroma koroner akut yang secara umum disebut dengan penyakit jantung koroner (PJK). Trombus pada arteri di otak dapat menyebabkan stroke atau iskemik cerebri dan trombus pada arteri di ekstremitas menyebabkan *peripheral arterial disease* (PAD).^{2,3,4}

Insiden penyakit terkait trombosis arteri meningkat setiap tahunnya.. Penderita PJK di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 82 juta orang. Penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian utama di Amerika Serikat (AS) dengan perkiraan setiap 44 detik terdapat 1 orang mengalami infark miokard dan 1 dari 6 penyebab kematian di Amerika Serikat adalah PJK. Penderita sindroma koroner akut di AS pada tahun 2009 sekitar 715.000 orang dan 34% diantaranya berakhir dengan kematian. Penderita stroke iskemik di AS pada tahun 2009 dilaporkan sekitar 691.000 orang dan 215.864 diantaranya berakhir dengan kematian.⁵

Data hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 yang dilakukan di 33 provinsi di Indonesia menunjukkan bahwa estimasi jumlah penderita

penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter berbeda pada tiap kelompok usia. Penyakit jantung coroner di Indonesia didominasi pada usia 55-64 tahun yaitu sebanyak 197.142 orang. Data dari Depkes dalam Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 ini juga menyatakan bahwa prevalensi PJK di Indonesia sebesar 1,5% dan prevalensi PJK di Sumatera Barat sebesar 1,2%. Penderita stroke di Indonesia juga mengalami peningkatan. Berdasarkan RISKESDAS 2013, prevalensi stroke di Indonesia adalah 7 % dan prevalensi stroke di Sumatera Barat di atas rata-rata nasional yaitu 7,4%.⁶

Obat anti agregasi trombosit dan obat anti koagulan merupakan obat yang digunakan untuk mengobati dan mencegah terjadinya trombosis arteri. Obat anti agregasi trombosit yang beredar di masyarakat terdiri atas beberapa golongan, yaitu golongan anti tromboksan A2 seperti aspirin, inhibitor reseptor P2Y12 seperti ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor, golongan anti glikoprotein IIb/IIIa seperti abciximab, dan golongan anti phosphodiesterase seperti dipiridamol dan cilostazol.⁷

Clopidogrel merupakan obat anti agregasi trombosit yang telah digunakan secara luas sejak 2 dekade terakhir. Dosis harian clopidogrel adalah 75 mg atau pada sindrom koroner akut dosis awal clopidogrel adalah 300 mg dan kemudian dilanjutkan dengan dosis harian 75 mg. Clopidogrel diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral namun tidak langsung terdeteksi dalam plasma manusia. Clopidogrel adalah inaktif *prodrug* yang diserap dalam usus dan teroksidasi menjadi metabolit aktif (clopi-H4) melalui beberapa enzim CYP450 pada hati. Enzim CYP2C19 merupakan enzim utama yang bertanggung jawab dalam

metabolisme *prodrug* clopidogrel menjadi metabolit aktif. Hasil metabolisme *prodrug* clopidogrel, hanya 15% dari *prodrug* yang menjadi agen aktif (clopi-H4) dan sisanya sebanyak 85% dihidrolisis menjadi senyawa tidak aktif.^{8,9,10}

Clopidogrel bekerja menghambat *adenosine diphosphat* (ADP) yang dapat memicu agregasi trombosit dengan mengikat secara irreversibel reseptor P2Y₁₂ pada trombosit. Meskipun, waktu paruhnya hanya 6 jam, clopidogrel memiliki efek irreversibel pada trombosit yang berlangsung selama 7-10 hari. Penghambatan agregasi trombosit muncul 2 jam setelah dosis pertama, menjadi signifikan setelah dosis kedua, dan berkembang ke kondisi *steady state* pada hari ke 7.^{8,11,12}

Efikasi klinis dari clopidogrel pertama kali dibuktikan oleh studi CAPRIE pada tahun 1996. Studi ini melibatkan 19.185 pasien dengan penyakit aterosklerosis vaskuler yang diberi terapi clopidogrel dan diikuti selama 1 sampai 3 tahun dan dibandingkan dengan pemberian aspirin. Studi ini menyimpulkan bahwa terapi clopidogrel lebih efektif dari pada aspirin dalam menurunkan risiko kejadian stroke iskemik dan infark miokard. Studi CURE pada tahun 2000 juga melakukan penelitian penggunaan clopidogrel pada 1000 pasien PJK. Studi ini juga menyimpulkan bahwa clopidogrel efektif mereduksi kejadian stroke iskemik dan infark miokard jika dibandingkan dengan plasebo dan aspirin.^{13,14}

Penggunaan clopidogrel sebagai terapi dan prevensi PJK dan stroke iskemik telah digunakan secara luas. Semenjak studi CAPRIE dipublikasikan telah terjadi lonjakan penggunaan clopidogrel 7 kali lipat dan melebihi penggunaan aspirin. Krisna *et al* (2012) menyatakan bahwa clopidogrel obat terlaris kedua di seluruh

dunia. Jutaan pasien dalam 13 tahun terakhir telah mendapat terapi clopidogrel. Data dari Instalasi Farmasi RS. Dr. M. Djamil Padang didapatkan penggunaan clopidogrel meningkat setiap tahunnya. Penggunaan clopidogrel di RS Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016 didapatkan sebanyak 206.267 tablet, dengan rata-rata perbulan sebanyak 17.188 tablet.^{15,16}

Tingginya penggunaan clopidogrel pada terapi dan prevensi PJK, pada penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda dari yang diharapkan. Meskipun telah dilakukan pemberian anti agregasi trombosit, pada beberapa kasus masih terjadi kejadian PJK ulangan dan *stent* trombosis. Hal ini terjadi akibat perbedaan respon terapi pada masing-masing individu yang mendapat terapi anti trombosit. Studi Matetzky *et al* (2004) yang melakukan penelitian efektivitas clopidogrel pada pasien PJK. Studi ini melibatkan 60 pasien SKA yang dilakukan tindakan *Percutaneous Coronary Intervension* (PCI). Studi ini mendapatkan 40% pasien mengalami kejadian PJK ulangan dan *stent* trombosis yang dipantau dalam 6 bulan terapi.^{17,18}

Studi Marucci *et al* (2009) dan Georgios *et al* (2011) juga mendapatkan tingginya angka kejadian PJK ulangan dan *stent* trombosis pada pasien SKA yang dilakukan tindakan PCI dan terapi clopidogrel. Rendahnya respon terapi terhadap clopidogrel menunjukkan telah terjadinya resistensi terhadap clopidogrel. Istilah lain yang juga digunakan untuk menjelaskan tidak efektifnya inhibisi clopidogrel terhadap trombosit adalah non-responsif atau hipo-responsif clopidogrel.^{19,20}

Definisi dari resistensi clopidogrel adalah kegagalan dari clopidogrel menghambat target terapi yang diharapkan. Menurut Khrisna *et al* (2012)

resistensi obat anti trombosit adalah kegagalan obat dalam menghambat aktivitas target spesifik obat yang diinginkan yang dapat dibuktikan secara laboratorium dan secara klinis dapat dilihat dengan kegagalan obat dalam menghambat kejadian trombotik. Menurut Ray tahun 2014, definisi resistensi clopidogrel adalah kegagalan molekul aktif clopidogrel menghambat target yang diinginkan. Resistensi clopidogrel dapat dilihat dengan tingginya residu aktivitas dari reseptor P2Y12 yang diinduksi dengan ADP setelah dilakukan terapi dengan clopidogrel.

15,21

Resistensi clopidogrel mempunyai hubungan dengan peningkatan risiko *recurrent* kejadian kardiovaskuler dan *stent* trombotik. Hal ini sesuai dengan penelitian Aradi *et al* (2010) yang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingginya reaktivitas trombosit dengan *recurrent* kejadian kardiovaskuler *stent* trombotik.²²

Prevalensi resistensi clopidogrel bervariasi antara satu penelitian dengan penelitian yang lainnya. Variasi ini dipengaruhi oleh metode dan populasi yang digunakan dalam penelitian. Dahl pada tahun 2011 melaporkan prevalensi resistensi mencapai 60%, sedangkan laporan Krishna *et al* (2012) mendapatkan prevalensi resistensi clopidogrel mencapai 80% dan Ray *et al* (2014) sebesar 44%. Rizvi *et al* (2013) melakukan penelitian tentang frekuensi resistensi clopidogrel pada pasien penyakit jantung iskemik. Penelitian ini melibatkan 71 pasien dan didapatkan frekuensi resistensi clopidogrel sebesar 17 %. Resistensi clopidogrel menurut penelitian ini berhubungan signifikan dengan jenis kelamin

wanita dan tidak berhubungan signifikan dengan faktor risiko PJK lainnya seperti diabetes melitus, hipertensi dan merokok.^{15,21,23,24}

Resistensi clopidogrel dapat dilihat dengan menggunakan beberapa metode. Prinsip tes untuk menilai resistensi clopidogrel adalah menilai reaktivitas trombosit dengan pemberian ADP yang menginduksi agregasi trombosit. Tes resistensi clopidogrel dapat dilakukan pada 12-24 jam setelah pemberian *loading dose* 300-600 mg clopidogrel atau pada hari ketujuh pada pemberian dosis harian 75 mg. Ada 3 metode tes yang biasanya digunakan untuk menilai kerja obat clopidogrel. Metode pertama adalah melihat agregasi trombosit yang dapat dilihat dengan alat *Light Transmission Aggregometry* (LTA), *VerifyNow-P2Y12*, *Multielectrode Aggregometry* (MEA) dan *PlateletsWorks*. Metode kedua adalah menilai aktivasi trombosit seperti pada alat *Impact-R* dan *Platelet Function Assay-100* (PFA-100). Metode ketiga adalah dengan menggunakan *flow cytometry* untuk mengukur p-selectin, GP IIb/IIIa, dan fosforilasi *Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein* (VASP).^{25,26}

Satuan atau nilai yang dilaporkan pada masing-masing alat juga berbeda. Pada alat *VerifyNow-P2Y12* adalah *platelet reaction unit* (PRU) dengan resistensi clopidogrel jika nilai PRU > 240, pada LTA adalah persen *maximal platelet aggregation* (MPA) dengan resistensi clopidogrel jika nilai MPA > 46%, alat MEA adalah *arbitrary unit* (AU) dengan resistensi clopidogrel jika nilai AU > 468, dan pada fosforilasi VAS-P adalah *platelet reactivity index* (PRI) dengan resistensi clopidogrel jika nilai PRI > 50%. Pada pemeriksaan agregometer, resistensi clopidogrel juga dapat dilihat dengan perubahan agregasi trombosit

sebelum dan setelah pengobatan clopidogrel dan dinyatakan resistensi jika perubahan agregasi trombosit kurang 10 %.^{25,27}

Pemeriksaan residu agregasi dan aktivasi trombosit dengan menggunakan reagen ADP tidak terlalu spesifik untuk menilai inhibisi dari reseptor P2Y12, karena pada fase inisial, ADP juga menginduksi agregasi melalui reseptor P2Y1. Amin *et al* (2017) mempertimbangkan pemeriksaan VASP sebagai *gold standard* dalam menilai kerja obat inhibitor P2Y12 seperti clopidogrel, Karena sangat spesifik menilai jalur P2Y12. Nilai fosforilasi VASP dapat dinilai dengan metode flow sitometri dan metode ELISA. Pemeriksaan fosforilasi VASP untuk menilai resistensi clopidogrel telah digunakan secara luas. Kelebihan dari pemeriksaan fosforilasi VASP ini adalah spesifik terhadap jalur P2Y12, kestabilan sampel lebih lama, menggunakan sedikit sampel. Sedangkan kekurangannya adalah persiapan yang lebih rumit, dan dipengaruhi oleh keahlian staf.^{12,26,27}

Studi Jakubowski *et al* (2013) melakukan perbandingan metode ELISA VASP dengan *Flow Cytometry* (FC) VASP. Studi ini menyimpulkan bahwa metode ELISA VASP mempunyai korelasi yang sangat kuat dengan pemeriksaan FC VASP dengan $n=96$, $r=0,95$; $p < 0,001$. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa sampel pada pemeriksaan metode ELISA VASP dapat bertahan stabil sampai 4 minggu pada sampel yang dibekukan. Hal ini juga serupa dengan penelitian Ding *et al* (2017) di China yang menyimpulkan bahwa pemeriksaan ELISA VASP efektif untuk menilai kerja obat clopidogrel dan mempunyai korelasi yang kuat dengan pemeriksaan FC VASP.^{28,29}

Resistensi clopidogrel dapat terjadi melalui 2 mekanisme, yaitu mekanisme ekstrinsik dan mekanisme intrinsik. Yang termasuk mekanisme ekstrinsik adalah kepatuhan pasien, dosis yang tidak tepat, adanya interaksi obat dan yang termasuk mekanisme intrinsik adalah adanya polimorfisme gen dari sitokrom P450 seperti gen CYP2C19, polimorfisme gen reseptor P2Y12, kelainan gen ABCB 1, peningkatan pelepasan ADP, adanya jalur alternatif dari aktivasi trombosit. Mekanisme ekstrinsik yang berpengaruh kuat terhadap resistensi clopidogrel adalah adanya interaksi obat. Obat-obatan yang berpotensi menyebabkan resistensi clopidogrel adalah obat-obatan golongan *pump proton inhibitor* (PPI). Hal ini dihubungkan dengan metabolisme PPI terutama melibatkan enzim CYP2C19. Gilard *et al* (2008), dalam penelitian *The Omeprazol Clopidogrel Aspirin* (OCLA), menemukan kombinasi omeperazol dan clopidogrel menurunkan efektivitas antiplatelet clopidogrel.^{30,31,32}

Mekanisme instrinsik yang sangat berpengaruh pada resistensi clopidogrel adalah gangguan pada enzim CYP2C19 yang disebabkan oleh polimorfisme gen CYP2C19. Enzim CYP2C19 mempunyai peran paling penting dalam metabolisme mengubah clopidogrel menjadi bentuk aktif. Polimorfisme gen adalah variasi genetik dalam sekuens *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang dapat menyebabkan perubahan fungsi protein pada tubuh dalam suatu populasi dengan frekuensinya lebih dari 1%. Polimorfisme gen dapat berupa delesi, insersi, atau substitusi satu basa nukleotida atau dikenal dengan nama *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP).^{30,33,34}

Gen CYP2C19 sangat polimorfik. *Human Cytochrome P450 allele Nomenclature Database* telah menemukan 25 varian alel gen CYP2C19. Alel *1 merupakan *wild type allele* atau alel normal yang dengan aktivitas enzim yang normal. Alel yang banyak ditemukan pada populasi yang menyebabkan penurunan fungsi enzim CYP2C19 adalah alel *2 dan alel *3. Pada alel *2 terjadi perubahan basa 681 G>A di exon 5 gen CYP2C19, dan pada alel *3 terjadi perubahan pada basa 636 G>A di exon 4 yang menyebabkan penurunan fungsi enzim CYP2C19 dalam metabolisme obat clopidogrel. Alel *2 dan alel *3 merupakan variasi gen yang paling banyak ditemukan di wilayah Asia yaitu sekitar 99% dan alel lain kurang dari 1%.^{35,36,37}

Polimorfisme gen CYP2C19 pada kulit putih sekitar 30%, 40% kulit hitam, dan lebih dari 55% dari Asia Timur. Variasi alel gen CYP2C19 dikelompokkan menjadi 4 fenotip yaitu *poor metabolizer* (*2/*2, *2/*3, *3/*3), *intermediate metabolizer* (*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17), *extensive metabolizer* (*1/*1), dan *ultra rapid metabolizer* (*1/*17, *17/*17). *Poor metabolizer* dan *intermediate metabolizer* menyebabkan pengurangan aktivasi dari clopidogrel sehingga meningkatkan resiko stroke, *myocardial infarction*, dan trombosis.^{36,37}

United States Food and Drug Administration (US FDA) pada tahun 2010 telah menambahkan peringatan pada label clopidogrel untuk menekankan peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien pembawa alel CYP2C19 yang bersifat *Loss of Function*, khususnya pembawa alel *2 dan alel *3. Frekuensi alel *2 pada populasi di Asia Timur sebesar 29-35% dan di Kaukasia sebesar 15%. Sedangkan frekuensi alel *3 pada populasi di Asia Timur sebesar 2-9%. Penelitian

di Filipina didapatkan frekuensi alel *2 sebanyak 39% dan alel *3 sebanyak 9%.^{36,38}

Mao *et al* (2013) melakukan studi meta analisis tentang hubungan polimorfisme gen CYP2C19 dengan risiko kejadian klinis penyakit kardivaskuler ulangan pada pada pasien PJK yang mendapat terapi clopidogrel. Studi ini melibatkan 21 penelitian dan 23.035 pasien PJK yang mendapat terapi clopidogrel. Studi ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen CYP2C19 dengan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler ulangan yang diterapi dengan clopidogrel.³⁹

Polimorfisme gen CYP2C19 tidak sama antara suatu ras yang satu dengan yang lainnya. Hal ini juga berdampak pada efek terapi yang berbeda pada terapi clopidogrel pada pasien PJK. Niu *et al* (2015) mengadakan studi meta analisis tentang perbedaan respon terapi clopidogrel pada Ras Asia dan Barat yang dihubungkan dengan polimorfisme gen CYP2C19. Penelitian ini melibatkan 44.655 pasien penyakit jantung koroner yang mendapat terapi clopidogrel. Studi ini menyimpulkan bahwa polimorfisme gen CYP2C19 mempunyai efek dan efikasi terhadap terapi clopidogrel yang berbeda pada Ras Asia dan Barat.⁴⁰

Penggunaan obat clopidogrel di RSUP Dr. M. Djamil Padang cukup banyak dan masif. Data mengenai angka resistensi clopidogrel belum diketahui. Resistensi clopidogrel akan menyebabkan obat clopidogrel yang digunakan menjadi tidak bermanfaat. Penyebab resistensi clopidogrel terutama dihubungkan dengan adanya polimorfisme gen CYP2C19. Data mengenai polimorfisme gen CYP2C19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang belum diketahui. Berdasarkan latar

belakang diatas, maka dirasa perlu untuk melakukan penelitian perihal resistensi clopidogrel dan hubungannya dengan polimorfisme gen CYP2C19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat resistensi clopidogrel di RS Dr. Djamil Padang dan apakah ada hubungannya dengan polimorfisme gen CYP2C19 ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Untuk mengetahui resistensi clopidogrel dan hubungannya dengan polimorfisme gen CYP2C19 di RS Dr. Djamil Padang.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui resistensi clopidogrel dengan menilai *platelet reaction index* (PRI) pada pasien yang mendapat terapi clopidogrel.
2. Mengetahui adanya polimorfisme gen CYP2C19 pada pasien yang mendapat terapi clopidogrel.
3. Mengetahui perbedaan nilai rerata *platelet reaction index* (PRI) pada polimorfisme gen CYP2C19 pada pasien yang mendapat terapi clopidogrel.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sumbangan untuk ilmu pengetahuan perihal resistensi clopidogrel dan hubungannya dengan polimorfisme gen CYP2C19 di RS M. Djamil Padang.

2. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai bahan pertimbangan untuk pemeriksaan PRI dan gen CYP2C19 pada pasien yang mendapat terapi clopidogrel.

