

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Hubungan antara genetik dan metabolisme obat telah menjadi subjek penelitian yang intens akhir-akhir ini.<sup>1</sup> Setiap individu dengan spesies yang sama memiliki gen yang sama. Namun gen yang sama memiliki profil gen yang berbeda. Profil gen yang berbeda menyebabkan perbedaan pada ekspresi gen setiap individu. Dalam Farmakologi, perbedaan ekspresi gen ini berhubungan dengan respon terhadap obat pada setiap individu. Respon pasien terhadap obat bersifat individual dan ditentukan oleh farmakokinetik dan farmakodinamik dari obat yang digunakan dan dipengaruhi oleh varian gen yang menentukan proses metabolisme obat dan transporter.<sup>2</sup>

*Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* adalah bagian dari *family CYP2C* pada manusia yang paling sering di ekspresikan dan memetabolisme lebih dari 15% obat yang telah di pasarkan termasuk obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS), hipoglikemi, antikonvulsan, antikoagulan, antihipertensi, dan diuretik.<sup>3</sup> *Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* adalah enzim yang berperan penting dalam *clearance* metabolik dari beberapa obat yang memiliki indeks terapeutik sempit, sehingga variabilitas antar-individu dalam ekspresi dan aktivitas protein CYP2C9 mempengaruhi efikasi dan keamanan obat<sup>4</sup>. Namun, gen yang mengkode CYP2C9 merupakan gen yang sangat polimorfik dan telah ditemukan lebih dari 50 *single-nucleotide polymorphism* dari gen tersebut<sup>5</sup>

Variasi genetik menunjukkan adanya variasi dari aktivitas enzim CYP antar individu yang cukup besar.<sup>6</sup> Lebih dari 50 variasi dari CYP2C9 telah menunjukkan adanya penurunan aktivitas enzimatik.<sup>7</sup> Varian dari CYP2C9 berdampak pada respon klinis dari obat-obatan yang dimetabolisme oleh CYP2C9, terutama obat-obatan yang memiliki indeks terapeutik sempit dan menginduksi *adverse drug reaction*.<sup>3</sup> Varian CYP dengan *loss-of-function (LOF)* dapat mengakibatkan adanya penurunan *intrinsic clearance (CL<sub>int</sub>)* dan peningkatan konsentrasi obat pada plasma, sedangkan varian *gain-of-function* dapat mengakibatkan adanya peningkatan *clearance* dan penurunan konsentrasi obat pada plasma.<sup>7</sup> Studi in-vitro dari gen tersebut telah menunjukkan fakta bahwa beberapa variasi dari gen yang

mengekspresikan enzim ini berkaitan dengan adanya penurunan yang signifikan dalam *clearance* substrat dari CYP2C9. Di antaranya ialah varian CYP2C9\*2 (rs1799853) dan CYP2C9\*3 (rs1057910).<sup>8</sup> Varian CYP2C9\*2 dan \*3 masih menjadi alel CYP2C9 yang paling baik untuk diteliti dan merupakan varian yang paling sering berdasarkan frekuensi kombinasi alel secara global sampai saat ini. Varian CYP2C9\*3 sangat umum di antara orang Asia Selatan sebesar 11,31%.<sup>4</sup> Varian CYP2C9\*2 menyebabkan berkurangnya aktivitas enzim sebesar 20-30% terhadap S-Naproxen, sedangkan mutasi \*3 dapat mengurangi laju reaksi enzim hingga 95%. Perubahan bentuk enzim mengakibatkan berkurangnya aktivitas enzim untuk berikatan dengan substrat. Aktivitas enzim yang menurun akan menurunkan metabolisme dari obat, sehingga akumulasi zat aktif di dalam tubuh akan meningkat yang akan berdampak pada peningkatan peluang terjadinya efek samping obat.<sup>5</sup> Ada banyak golongan obat yang metabolismenya bergantung pada enzim CYP2C9, misalnya OAINS (Celecoxib, Diklofenak, dan Ibuprofen). Beberapa OAINS menunjukkan respon obat yang bervariasi berdasarkan berbagai polimorfisme genetik yang terjadi pada enzim metabolismenya.<sup>9</sup>

Frekuensi dari varian CYP2C9 masih belum diketahui secara pasti. Namun telah dilakukan penelitian pada beberapa etnis populasi dunia. Penelitian frekuensi varian CYP2C9\*3 pada populasi Eropa sebesar 6,88%, pada populasi Afrika 1,26%, pada populasi Asia Timur 3,38%, dan pada Asia Selatan sebesar 11,31%. Pada rata-rata populasi dunia, frekuensi varian CYP2C9\*3 didapatkan sebesar 6,37%. Dan telah dilaporkan juga bahwa pada populasi *Malaysian Aborigin* terdapat frekuensi yang cukup tinggi yakni sebesar 36%.<sup>4</sup> Studi di Malaysia menunjukkan bahwa populasi varian CYP2C9 pada populasi Melayu sebesar 5,93%, Chinese 2,36%, dan Indian 8,15%.<sup>10</sup> Pada tahun 2007 telah dilakukan penelitian oleh Pilloto dkk yang menunjukkan 34,6% pasien yang terdiagnosa mengalami perdarahan saluran cerna membawa genotipe CYP2C9\*1/\*3.<sup>11</sup> Dan penelitian lain menunjukkan dari 94 pasien dengan perdarahan *gastrointestinal* akibat penggunaan OAINS, 51 pasien ditemukan mutasi pada gennya. Pasangan alel pada pasien tersebut berupa mutan homozigot pada sembilan pasien dan heterozigot pada 42 pasien. Dari 188 alel yang diteliti, sebanyak 31,9% merupakan alel yang bermutasi. Dan 8,5% merupakan alel CYP2C9\*3.<sup>12</sup>

Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan obat yang memiliki aktifitas penghambat inflamasi dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX). Penggunaan OAINS efektif dalam meringankan rasa sakit pada *musculoskeletal* dan kondisi-kondisi inflamasi seperti rheumathoid arthritis (RA) atau *Osteoarthritis* (OA). Semua OAINS menghambat COX, yang merupakan enzim untuk mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin untuk memediasi rasa nyeri, inflamasi, dan demam yang pada umumnya melibatkan dua isozim COX (COX-1 dan COX-2). COX-1 terlibat dalam perlindungan lambung dari asam lambung dan pembentukan tromboksan oleh platelet. COX-2 diinduksi oleh mediator inflamasi pada jaringan dan terlibat dalam proses inflamasi.<sup>13</sup>

Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) adalah salah satu obat yang paling sering diresepkan dalam pengobatan nyeri dan inflamasi.<sup>14</sup> Obat ini berperan dalam 5-10% dari keseluruhan obat yang diresepkan setiap tahunnya<sup>15</sup>. Prevalensi penggunaan OAINS pada pasien yang lebih dari 65 tahun mencapai 96%. Sekitar 7.3% dari pasien yang lebih dari 60 tahun mendapatkan peresepan OAINS untuk periode 1 tahun.<sup>16</sup>

*Adverse drug reaction* utama yang berhubungan dengan penggunaan OAINS berupa manifestasi pada *gastrointestinal* (GI), *cardiovaskuler* (CV), dan pada ginjal.<sup>13</sup> Sekitar 30% sampai 50% dari pengguna OAINS mengalami lesi endoskopik (seperti pendarahan, erosi, and ulserasi subepitelial) yang terutama terletak di traktus *gastrointestinal*, dan sering tanpa manifestasi klinis. Dan 40% dari pengguna OAINS mengalami gejala pada saluran cerna bagian atas, yang paling sering ialah *gastroesophageal reflux* dan gejala dispepsia.<sup>17</sup> Mekanisme dari OAINS yang menginduksi terjadinya efek samping pada saluran cerna terletak pada fakta bahwa obat ini menghambat sintesis prostaglandin, yang melemahkan proteksi dari lapisan mukosa *gastrointestinal*, yang menjadi predisposisi dari perdarahan.<sup>18</sup> Prostaglandin memiliki peran yang penting dalam system perlindungan mukosa *gastrointestinal*. Inhibisi COX mengakibatkan terjadinya penurunan prostaglandin yang sangat penting dalam patogenesis dari *ulkus gastrointestinal* akibat penggunaan OAINS.<sup>19</sup>

Berdasarkan Riskesdas tahun 2013, prevalensi penyakit sendi di Indonesia adalah 11.9% dan prevalensi penyakit sendi di Provinsi Sumatera Barat adalah 12,7%.<sup>20</sup> Di Sumatera Barat sendiri, angka penyakit sendi masuk kedalam 10 penyakit terbanyak dan terjadi peningkatan dari tahun 2013 sebanyak 89.934 kasus menjadi 186.759 kasus 2017. Selain penyakit sendi, prevalensi penyakit *gastritis* juga termasuk dalam 10 penyakit terbanyak di Sumatera Barat dan mengalami peningkatan dari tahun 2013 sebanyak 85.989 kasus menjadi pada tahun 2017 sebanyak 285.282 kasus.<sup>21</sup> Data di kota Padang sendiri, angka kejadian penyakit sendi sebanyak 32.765 kasus dan *gastritis* sebanyak 35.484 kasus pada tahun 2016.<sup>22</sup> Namun untuk data pemetaan varian varian CYP2C9 di Indonesia sampai saat ini masih belum ada.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi varian CYP2C9 rs1057910 pada penderita Arthritis yang mempunyai efek samping pada saluran cerna dari penggunaan OAINS untuk memetakan variasi alel gen CYP2C9 rs1057910 pada etnis Minangkabau sehingga dapat memberikan informasi mengenai persebaran variasi gen di Kota Padang. Pemilihan etnis Minangkabau didasarkan pada populasi etnis tertinggi di wilayah kota padang yang merupakan etnis Minangkabau. Pada tingkat puskesmas kehadiran ulkus gastrointestinal tidak dapat ditegakkan karena diagnosis ulkus gastrointestinal membutuhkan pemeriksaan endoskopi gastroduodenal. Untuk melihat kemungkinan efek samping pada saluran cerna dilihat melalui tanda tanda gangguan pada saluran cerna yang berupa sindroma dispepsia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana gambaran insidensi varian CYP2C9 rs1057910 pada Etnis Minangkabau dengan Arthritis yang menderita efek samping akibat penggunaan OAINS?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran varian CYP2C9 pada pasien arthritis etnis Minangkabau yang menderita efek samping pada saluran cerna akibat penggunaan OAINS

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran distribusi usia dan jenis kelamin penderita arthritis yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Kota Padang
2. Mengetahui gambaran distribusi OAINS yang dikonsumsi penderita arthritis di Puskesmas Kota Padang
3. Mengetahui gambaran distribusi gaya hidup penderita arthritis yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Kota Padang
4. Mengetahui gambaran distribusi riwayat *arthritis* pasien *arthritis* yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Kota Padang
5. Mengetahui gambaran distribusi riwayat penggunaan OAINS dan penyakit penyerta pasien *arthritis* yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Kota Padang
6. Mengetahui gambaran distribusi riwayat penanganan efek samping OAINS pada pasien *arthritis* yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Kota Padang
7. Mengetahui variasi genetik CYP2C9 rs1057910 yang berkaitan dengan efek samping OAINS berupa sindroma dispepsia

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai variasi gen CYP2C9 pada Etnis Minangkabau

#### 1.4.2 Bagi Penelitian

1. Dapat dijadikan sebagai data dasar epidemiologi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek varian gen CYP2C9
2. Sebagai acuan dalam memperkirakan munculnya efek samping pada traktus *gastrointestinal* akibat penggunaan OAINS

#### 1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai dampak yang ditimbulkan akibat pembawaan variasi gen CYP2C9 sebagai prediktor timbulnya efek samping akibat penggunaan OAINS