

ABSTRAK

NARRATIVE REVIEW: POLIMORFISME CYP2C19 DAN PENGARUHNYA TERHADAP METABOLISME KLOPIDOGREL

Mei Dhea Saputri¹, Sarmoko², Tunggul Adi Purwonugroho²

Latar Belakang: Obat dengan jenis dan dosis yang sama dapat menghasilkan respons yang berbeda pada setiap individu. Perbedaan dalam respons obat tersebut sangat dipengaruhi oleh variabilitas dalam jalur farmakokinetik dan farmakodinamik. Polimorfisme yang terjadi pada enzim pemetabolisme obat dapat memberikan pengaruh yang tinggi pada respons obat. Enzim CYP2C19 adalah salah satu enzim CYP450 yang bersifat sangat polimorfik dan dapat menyebabkan efek metabolisme yang berbeda. Salah satu obat yang dimetabolisme oleh CYP2C19 adalah klopidogrel.

Metodologi: Pada penelitian dilakukan telaah literature terkait macam-macam varian *CYP2C19*, pengaruh polimorfisme gen *CYP2C19* terhadap pengobatan menggunakan klopidogrel, angka kejadian polimorfisme gen *CYP2C19*, manifestasi klinis polimorfisme gen *CYP2C19* terhadap pengobatan menggunakan klopidogrel, dan manajemen terapi yang dapat diberikan ketika pasien dengan polimorfisme gen *CYP2C19* yang diambil dari Pubmed dan PharmGKB. Sebanyak 36 *literature* yang digunakan pada penelitian ini adalah *literature* berbahasa Inggris yang membahas tentang farmakogenomik klopidogrel.

Hasil: Dari hasil analisis, diperoleh bahwa *CYP2C19* memiliki 39 alel dan terdapat 12 alel *CYP2C19* yang masuk ke dalam Level 1A. Polimorfisme *CYP2C19* dapat menyebabkan peningkatan dan penurunan metabolisme klopidogrel. Manifestasi klinis yang terjadi dapat berupa kejadian kardiovaskular yang merugikan atau perdarahan. Angka kejadian polimorfisme *CYP2C19* ditemukan lebih tinggi pada populasi Asia dibandingkan populasi Kaukasia dan Afrika. Manajemen terapi yang dapat diberikan pada individu pembawa alel *CYP2C19* dengan status *poor metabolizer* dan *intermediate metabolizer* adalah pemberian alternatif terapi prasugrel atau ticagrelor, serta dapat dilakukan peningkatan dosis klopidogrel pada individu *intermediate metabolizer*.

Kesimpulan: Polimorfisme *CYP2C19* dapat memengaruhi metabolisme klopidogrel dan menyebabkan beberapa manifestasi klinis kejadian kardiovaskular yang merugikan atau perdarahan yang dapat diatasi dengan penggantian klopidogrel oleh prasugrel atau ticagrelor serta dapat dilakukan peningkatan dosis klopidogrel pada individu *intermediate metabolizer*.

Kata Kunci: Klopidogrel, *CYP2C19*, Polimorfisme, Manifestasi klinis, Manajemen Terapi.

¹Mahasiswa Jurusan Farmasi FIKes Universitas Jenderal Soedirman

²Departemen Farmasi FIKes Universitas Jenderal Soedirman

ABSTRACT

NARRATIVE REVIEW: *CYP2C19* POLYMORPHISM AND ITS EFFECTS ON CLOPIDOGREL METABOLISM

Background : Drugs with the same type and dose can produce a different response in each individual. These differences in drug response are strongly influenced by variability in pharmacokinetic and pharmacodynamic pathways. Polymorphisms that occur in drug-metabolizing enzymes can have a high influence on drug response. *CYP2C19* is one of the *CYP450* enzymes which is highly polymorphic and can cause different metabolic effects. One of the drugs metabolized by *CYP2C19* is clopidogrel.

Method : In this study, a literature review was conducted regarding various *CYP2C19* variants, the effect of *CYP2C19* gene polymorphisms on treatment using clopidogrel, the incidence of *CYP2C19* gene polymorphisms, clinical manifestations of *CYP2C19* polymorphisms on treatment using clopidogrel, and therapeutic management that can be given when patients with *CYP2C19* polymorphisms are taken from Pubmed and PharmGKB. A total of 36 literatures used in this study are English literature that discusses the pharmacogenomics of clopidogrel.

Results: From the results of the analysis, it is known that *CYP2C19* has more than 25 alleles and there are 12 *CYP2C19* alleles that fall into Level 1A. *CYP2C19* polymorphisms can lead to increased and decreased metabolism of clopidogrel. Clinical manifestations that occur can be in the form of adverse cardiovascular events or bleeding. The incidence of *CYP2C19* polymorphism was found to be highest in Asian populations compared to Caucasian and African populations. Therapeutic management that can be given to individuals carrying the *CYP2C19* allele with poor metabolizer and intermediate metabolizer status is the administration of alternative therapy prasugrel or ticagrelor, and it is possible to increase the dose of clopidogrel in intermediate metabolizer individuals.

Conclusion : *CYP2C19* polymorphisms can affect clopidogrel metabolism and cause several clinical manifestations of adverse cardiovascular events and bleeding that can be reversed by replacement of clopidogrel by prasugrel or ticagrelor, and it is possible to increase the dose of clopidogrel in intermediate metabolizer individuals

Keywords : Clopidogrel, *CYP2C19*, Polymorphism, Clinical Manifestations, Therapeutic Management.

¹Student of Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Jenderal Soedirman University

²Departement od Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Jenderal Soedirman University