

DISERTASI

**PENGARUH POLIMORFISME CYP2C19 DAN ABCB1 DENGAN
IN-STENT RESTENOSIS PASKA INTERVENSI KORONER
PERKUTAN: STUDI KOHORT RETROSPEKTIF DI NUSA
TENGGARA BARAT**

***IMPACTS OF CYP2C19 AND ABCB1 POLYMORPHISM ON IN
STENT RESTENOSIS FOLLOWING PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION : A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN WEST
NUSA TENGGARA***



**YUSRA PINTANINGRUM
C013181014**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

**PENGARUH POLIMORFISME CYP2C19 DAN ABCB1 DENGAN *IN-STENT*
RESTENOSIS PASKA INTERVENSI KORONER PERKUTAN: STUDI KOHORT
RETROSPEKTIF DI NUSA TENGGARA BARAT**


**IMPACTS OF CYP2C19 AND ABCB1 POLYMORPHISM ON *IN-STENT*
RESTENOSIS FOLLOWING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION:
A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN WEST NUSA TENGGARA**

Disusun dan diajukan
Oleh

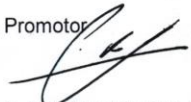
Yusra Pintaningrum
C013181014

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 15 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,

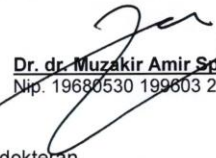

Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
Nip. 19570211 198601 1 001

Co. Promotor



Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
Nip. 19660721 199603 1 004

Co. Promotor



Dr. dr. Muzakir Amir Sp.JP(K)
Nip. 19680530 199603 2 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Yusra Pintaningrum**
Nomor Pokok : C013181014
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Pengaruh Polimorfisme Cyp2c19 dan Abcb1 Dengan In-Stent Restenosis Paska Intervensi Koroner Perkutan: Studi Kohort Retrospektif Di Nusa Tenggara Barat**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 8 Juni 2023

Yang menyatakan,



Yusra Pintaningrum

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas rahmat dan karunia-Nya, dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Pengaruh Polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan In-Stent Restenosis Paska Intervensi Koroner Perkutan: Studi Kohort Retrospektif di Nusa Tenggara Barat” ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D sebagai promotor, Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP(K), dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K) sebagai co-promotor yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Terimakasih sebesar-besarnya juga saya ucapkan kepada tim penguji Prof. Dr. dr. Yudi Her Oktaviono, Sp.JP(K). MM, FIHA. FICA., Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D., Sp.Biok., dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K), dr. Sitti Wahyuni, Ph.D, Sp.FarK, Dr. dr. Irfan Idris. M.Kes., dan Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes. atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Ucapan terimakasih juga penulis haturkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi Doktor yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh pendidikan Doktor dan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah memfasilitasi penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih pula kepada Direktur Mochtar Riady Institute for Nanotechnology dan Dr. Ivet Suriapranata atas bantuan dan bimbingan dalam pengerjaan sampel penelitian ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua Bapak Ir. Mohammad Affandi, MM, Ibu alm. Narima Hanim, Bapak Suwondo, Ibu Juz'ahillah, suami tercinta Dr. dr. Bambang Priyanto, Sp.BS, Subsp.N-TB(K), FINSS, dan anak-anak Muhammad Syaafa Sayfullah, Muhammad Azalini Bara Iftikhar, serta Muhammad Azfar Ayman atas motivasi, dorongan, dan pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak

yang telah memberikan dukungan terhadap penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas mendapat keberkahan dan dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna, namun berharap hasil disertasi ini dapat memberikan banyak manfaat baik untuk pasien, institusi, dan negara. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, Agustus 2023

Yusra Pintaningrum

ABSTRAK

YUSRA PINTANINGRUM. *Pengaruh Polimorfisme CYP-2-C-19 dan ABCB-1 dengan In-Stent Restenosis Pascaintervensi Koroner Perkutan: Studi Kohort Retrospektif di Nusa Tenggara Barat* (dibimbing oleh Irawan Yusuf, Idar Mappangara, dan Muzakkir Amir).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara polimorfisme CYP-2-C-19 dan ABCB-1 dengan ISR pasca-IKP serta mengetahui hubungan faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan IKP. Pasien yang telah menjalani IKP dengan *stent* sebelumnya direncanakan angiografi koroner elektif dengan batas waktu minimal tiga bulan setelah tindakan pertama untuk menilai ISR. Sampel darah diambil menggunakan darah vena. Jenis spesimen berupa *whole blood* dalam tabung EDTA dengan volume 3 ml, stabilisasi selama 3 hari pada suhu ruang (25-30°C) atau 7 hari pada 2-8°C. Pemeriksaan genotip CYP-2-C-19 dan ABCB-1 (C-3435-T, r_s -1045642) menggunakan prinsip *polymerase chain reaction* (PCR) dan *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Metode statistik menggunakan multivariat dengan regresi logistik dengan nilai signifikan $p < 0,05$ menghitung *odd ratio* dan interval kepercayaan 95%. Hasil penelitian didapatkan adanya hubungan terbalik antara usia dan ISR ($p=0,013$, $r=-0,520$, $OR=0,594$). Pemasangan *bare metal stent* (BMS) berhubungan dengan ISR ($p=0,023$, $OR=2651,448$), begitu juga dengan penggunaan *clopidogrel* ($p=0,032$, $OR=76,271$). Faktor komorbid yang berhubungan dengan ISR adalah hipertensi ($p=0,028$, $OR=120,652$) dan penyakit ginjal dengan e-GFR <60 ($p=0,031$, $OR=191,266$). Apo B juga berhubungan dengan ISR, namun berbanding terbalik ($p=0,047$, $r=-0,377$, $OR=0,686$), sedangkan diabetes melitus ($p=0,274$) dan merokok ($p=0,113$) tidak berhubungan dengan ISR. Pada pemeriksaan CYP-2-C-19, sebanyak 65,9% didapatkan *loss of function* (LoF) dengan *alel* *2/*3 dan *wild type* sebanyak 34,1%. Sementara pada ABCB-1 didapatkan *alel* AG 49,4%, GG 29,4%, dan AA 21,2%. Dari data pasien yang diperiksa CYP-2-C-19 di RSUD Provinsi NTB yang mengalami LoF terbanyak adalah suku Sasak, yaitu 36 pasien (64,3%) dari keseluruhan LoF. Dalam penelitian ini juga didapatkan hubungan signifikan antara polimorfisme CYP-2-C-19 dengan ISR ($p=0,049$, $OR=1112,13$) dan tidak terdapat hubungan antara ABCB-1 dan ISR pada pasien PJK yang menjalani IKP, baik dengan *alel* AG maupun AA ($p=0,121$, $p=0,360$, berurutan).

Kata kunci: *in-stent restenosis*, intervensi koroner perkutan, CYP-2-C-19, ABCB-1, gen polimorfisme



ABSTRACT

YUSRA PINTANINGRUM. *Impacts of CYP2C19 and ABCB1 Polymorphism on In-stent Restenosis Following Percutaneous Coronary Intervention a Retrospective Cohort Study in West Nusa Tenggara* (Supervised by Irawan Yusuf, Idar Mappangara, and Muzakkir Amir).

The purpose of this study is to determine the correlation between the CYP2C19, ABCB1 polymorphisms and ISR after PCI, as well as to determine correlation of other risk factors. Patients with previous PCI with stenting over 3 month periods and who were scheduled for elective PCI after coronary angiogram were recruited. Blood samples were taken using venous blood. The type of specimen was whole blood in an EDTA tube, with a volume of 3 ml, stabilized for 3 days at room temperature (25-30° C) or 7 days at 2-8°C. Examination of CYP2C19 and ABCB1 genotypes (C3435T, rs 1045642) used the principles of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). The statistical method used multivariate logistic regression with a significant value of $p < 0.05$, calculating the odds ratio and 95% confidence interval. It is found that there is an inverse relationship between age and ISR ($p = 0.013$, $r = -0.520$, $OR = 0.594$). Bare Metal Stent (BMS) placement is associated with ISR ($p = 0.023$, $OR = 2651.448$), as well as clopidogrel use ($p = 0.032$, $OR = 76.271$). Comorbid factors which associated with ISR are hypertension ($p = 0.028$, $OR = 120.652$) and kidney disease with $eGFR < 60$ ($p = 0.031$, $OR = 191.266$). Apo B is also inversely related to ISR ($p = 0.047$, $r = -0.377$, $OR = 0.686$). While diabetes mellitus ($p = 0.274$) and smoking ($p = 0.113$) are not related to ISR. On CYP2C19 examination, 65.9% obtained loss of function (LoF), with *2/*3 alleles and 34.1% Wild Type. The most experienced LoF is the Sasak tribe, 36 patients (64.3 % of the total LoF). Meanwhile, on ABCB1, the alleles for AG were 49.4%, GG 29.4%, and AA 21.2%. In this study, there is a significant correlation between the CYP2C19 polymorphism and ISR ($p = 0.049$, $OR = 1112.13$). Otherwise, there is no relationship between ABCB1 and ISR, both with AG and AA alleles ($p = 0.121$, $p = 0.360$, respectively).

Keywords: in-stent restenosis, percutaneous coronary intervention, CYP2C19, ABCB1, gene polymorphism



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Tinjauan Teori.....	9
2.1.1 Penyakit Jantung Koroner.....	9
2.1.2 In stent restenosis (ISR) arteri koroner	13
2.1.2.1 Definisi.....	13
2.1.2.2 Klasifikasi.....	14

2.1.2.3 Mekanisme terjadinya restenosis	15
2.1.2.4 Faktor Risiko.....	21
2.1.2.5 Faktor Genetik.....	29
2.1.2.5.1 Faktor genetik pada in-stent restenosis	29
2.1.2.5.2 Polimorfisme CYP2C19 pada instent restenosis	34
2.1.2.5.3 Polimorfisme ABCB1 pada in-stent restenosis	49
2.2. Kerangka Teori.....	51
2.3. Kerangka Konsep.....	52
2.4. Hipotesis.....	52
2.5. Definisi Operasional	53
BAB III. METODE PENELITIAN.....	61
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	61
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	61
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	61
3.3.1. Populasi Penelitian	61
3.3.2. Sampel penelitian	61
3.3.2.1. Kriteria inklusi	62
3.3.2.2. Kriteria eksklusi.....	62
3.4. Alat dan Bahan.....	63
3.5. Analisis Data	68
3.6. Alur Penelitian	69

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	70
4.1 Hasil Penelitian.....	70
4.1.1 Karakteristik sampel.....	70
4.1.2 Hubungan karakteristik pasien dengan ISR.....	78
4.1.3 Hubungan antara polimorfisme CYP2C19 terhadap pasien dengan hipertensi, jenis stent, penyakit ginjal dengan eGFR,60 dengan risiko terjadinya ISR.....	82
4.2 Pembahasan	83
4.2.1 Hubungan karakteristik pasien dengan ISR paska IKP.....	80
4.2.2 Hubungan polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan ISR paska IKP	91
4.3 Keterbatasan Penelitian	94
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	 95
5.1 Kesimpulan	91
5.2 Saran	91
 DAFTAR PUSTAKA.....	 96
DAFTAR LAMPIRAN	112

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Proses terbentuknya plak	12
Gambar 2 Klasifikasi In-Stent Restenosis (ISR)	15
Gambar 3 Mekanisme in-stent restenosis.....	17
Gambar 4 Komplikasi in-stent restenosis dan trombosis setelah IKP	21
Gambar 5 Metabolisme clopidogrel	34
Gambar 6 Forrest plot mengenai hubungan antara genotip CYP2C19 dengan risiko ISR.....	39
Gambar 7 Kerangka teori.....	51
Gambar 8 Kerangka konsep	52
Gambar 9 Alur penelitian	69
Gambar 10 Diagram karakteristik sampel untuk jenis kelamin dan suku .	71
Gambar 11 Gambaran tipe CYP2C19 berdasarkan suku	72
Gambar 12 Jumlah pasien yang menggunakan clopidogrel serta status nutrisi berdasarkan IMT	73
Gambar 13 Distribusi komorbiditas diabetes, merokok, dan hipertensi ...	74
Gambar 14 Distribusi pasien berdasarkan eGFR	74
Gambar 15 Distribusi pasien berdasarkan tipe stent, lokasi lesi, dan kejadian ISR	75
Gambar 16 Distribusi pemeriksaan CYP2C19 dan ABCB1	75
Gambar 17 Variasi etnik dalam prevalensi CYP2C19.....	85

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Deskripsi SNP yang termasuk dalam studi.....	32
Tabel 2 Karakteristik dasar dari berbagai macam penelitian	38
Tabel 3 Definisi operasional variabel.....	53
Tabel 4 Data CYP2C19 berdasarkan suku.....	72
Tabel 5 Data rerata variable berdasar usia, diameter dan panjang stent, darah lengkap, dan kolesterol	76
Tabel 6 Kejadian ISR pada karakteristik pasien	77
Tabel 7 Analisis bivariat parameter terkait ISR.....	78
Tabel 8 Analisis multivariat	80
Tabel 9 Hubungan antara hipertensi, jenis stent, penyakit ginjal dengan eGFR < 60, dengan faktor genetic CYP2C19 LoF maupun wild type menggunakan analisis bivariat chi square	83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat rekomendasi persetujuan etik dari komisi etik penelitian	107
Lampiran 2 Lembar persetujuan sebagai responden.....	108
Lampiran 3 <i>Case Report Form</i>	109
Lampiran 4 Hasil analisis statistik	113

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: adenosine diphospat
ApoE	: apolipoprotein E
ATP	: adenosin trifosfat
BMS	: <i>Bare Metal Stent</i>
CABG	: Coronary Artery Bypass Graft
CAS	: <i>coronary angiography</i>
CENTRAL	: Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	: <i>confidence interval</i>
DAPT	: dual antiplatelet
DCB	: <i>drug coating balloon</i>
DES	: <i>drug eluting stent</i>
EDHF	: <i>endodermal hyperpolirzed factor</i>
eGFR	: <i>estimated glomerular filtration rate</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
FGB	: fibrinogen factor
FFR	: <i>fractional flow reserve</i>
GENDER	: GENetic DEterminants of Restenosis
GOF	: <i>gain of function</i>
IKP	: intervensi koroner perkutan
IM	: <i>intermediate metabolizer</i>
IMT	: Index massa tubuh
ISR	: <i>In-stent restenosis</i>
IVUS	: <i>intravascular ultrasound</i>

LAD	: <i>left anterior descending artery</i>
LCA	: <i>left coronary artery</i>
LCX	: <i>left circumflex artery</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
LDLR	: <i>LDL receptor</i>
LoF	: <i>loss of function</i>
MARCO	: <i>macrophage receptor with collagenous structure</i>
MI	: <i>myocardial infarction</i>
MDRP1	: <i>multi-drug resistance protein 1</i>
MRIN	: <i>Mochtar Riady Institute Nanotechnology</i>
NIH	: <i>neointimal hyperplasia</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOS3	: <i>nitric oxide synthase 3</i>
NTB	: <i>Nusa Tenggara Barat</i>
OCT	: <i>Optical coherence tomography</i>
P-gp	: <i>P-glycoprotein</i>
OR	: <i>odds ratio</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen type 1</i>
PCI	: <i>percutaneous coronary intervention</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PES	: <i>paclitaxel eluting stent</i>
PGK	: <i>penyakit ginjal kronik</i>
PJK	: <i>penyakit jantung koroner</i>
PM	: <i>poor metabolizer</i>
PPI	: <i>proton pump inhibitor</i>

QCA	: <i>quantitative coronary analysis</i>
RCA	: <i>right coronary artery</i>
RCT	: <i>randomized controlled trials</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>
STEMI	: <i>ST elevation myocardial infarction</i>
SMC	: <i>smooth muscle cells</i>
TLR	: <i>target lesion revascularization</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbanyak di Eropa, terhitung 4 juta kematian setiap tahunnya. Pada tahun 2016, *Heart Disease and Stroke Statistics* melaporkan bahwa sekitar 15,5 juta orang usia lebih dari 20 tahun di Amerika Serikat mengalami penyakit jantung koroner (PJK) dimana prevalensinya meningkat baik perempuan maupun laki-laki. Telah diperkirakan juga setiap 42 detik, seorang Amerika menderita infark miokard (Sanchis-Gomar et al., 2016). Berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi PJK di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter / gejala sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang. Di provinsi Nusa Tenggara Barat, jumlah penderita PJK sebanyak 6.405 orang atau 0,2% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013) atau 0,2%. Sedangkan prevalensi penyakit jantung secara keseluruhan berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur menurut provinsi di Nusa Tenggara Barat pada tahun 2018 sebanyak 0,9% yaitu sekitar 19.247 orang (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018).

Seperti yang kita ketahui, aterosklerosis koroner dipicu oleh disfungsi endotel akibat inflamasi dan level LDL-C yang tinggi, diikuti

deposit lipid dan makrofag dari lumen darah menuju arteri intima, menghasilkan bentukan plak (Subbotin, 2012). Kondisi ini yang menyebabkan nyeri dada khas kardiak. Angiografi koroner invasif direkomendasikan untuk pasien dengan PJK, terutama bila refrakter dengan terapi obat (Kelas I, bukti level C)(Knuuti et al., 2019). Intervensi Koroner Perkutan (IKP) atau disebut juga dengan *percutaneous coronary intervention* (PCI) merupakan suatu prosedur invasif non-bedah yang dilakukan untuk memperbaiki aliran sirkulasi darah pada arteri koroner yang mengalami penyempitan. Tindakan ini diawali dengan prosedur kateterisasi dengan memasukkan selang kecil (kateter) ke dalam arteri atau vena menuju lokasi lesi. Teknik IKP yang paling sering dilakukan adalah dengan pengembangan balon dan pemasangan *stent* yang berupa anyaman logam (*metal mesh*) pada arteri yang menyempit. Stent yang digunakan dapat menggunakan tipe *bare metal stent* (BMS) atau *drug eluting stent* (DES). DES merupakan tipe stent yang lebih baru dan kini menjadi tipe stent yang paling banyak digunakan di seluruh dunia (Ahmad M, Mehta P, Reddivari AKR, 2020; O' Brien et al., 2011)

Meskipun pemasangan stent dengan IKP terbukti memperbaiki keluhan dan kondisi pasien, efek jangka panjang dari prosedur ini tidak lepas dari risiko komplikasi yang ditimbulkan yaitu terjadinya penyempitan kembali atau *in-stent restenosis* (ISR) pada lokasi pemasangan stent sebelumnya (Her & Shin, 2018). ISR didefinisikan adanya penyempitan atau stenosis lebih dari 50% pada segmen yang telah dipasang stent. Secara umum tingkat ISR setelah IKP berkisar 3%-20% pada DES dan

16%-44% pada BMS. ISR biasa terjadi 3 bulan sampai 20 bulan pasca IKP (Alraies et al., 2017). Pengembangan balon kateter pada prosedur IKP dapat menimbulkan cedera jaringan arteri koroner. Cedera ini akan memicu terjadinya suatu kompleks respon inflamasi, agregasi platelet, proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan deposit matriks ekstraseluler pada lokasi pemasangan stent. Proses ini disebut dengan *neointimal hyperplasia* (NIH). Progresi kronik NIH akan mengurangi diameter pembuluh darah dan lambat laun akan menyebabkan oklusi kembali menjadi ISR (Minacapelli et al., 2018; Monraats et al., 2005; O' Brien et al., 2011; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018; Zheng et al., 2019).

Perkembangan ISR dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko yang secara umum dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kondisi lesi, prosedur IKP itu sendiri dan karakteristik pasien meliputi genetik dan epigenetik, hipertensi, penyakit ginjal kronik, dan diabetes melitus (Cassese et al., 2014; Kang et al., 2012; Lima-Filho et al., 2010; Minacapelli et al., 2018; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018; Zheng et al., 2019)

Faktor genetik *single nucleotide polymorphism* (SNP) seperti CYP2C19 dan ABCB1 merupakan gen yang diketahui dapat mempengaruhi respon efek antiplatelet clopidogrel pada beberapa ras tertentu. Clopidogrel, salah satu dual antiplatelet (DAPT) yang digunakan pasca IKP, merupakan obat pro drug yang mengalami metabolisme di hepar oleh isoenzim CYP2C19 dengan sitokrom P450, yang setelah

menjadi menjadi metabolit aktif secara selektif menghambat adenosine diphospat (ADP) sehingga mencegah adesi dan agregasi trombosit. Clopidogrel yang tidak efektif tentunya dapat meningkatkan risiko ISR.

Penurunan fungsi enzim CYP2C19 dipengaruhi oleh gen polimorfik dimana dihasilkan oleh alel yang berbeda dari lokus gen yang sama. Berdasarkan gen polimorfisme dari CYP2C19, homozigot *wild type* CYP2C19*1*1* memiliki metabolisme yang kuat (*powerful metabolizer*), namun pada karier CYP2C19 dengan hilangnya fungsi alel (*loss of function/LOF*) *2, *3, *4, *5 memiliki metabolisme lemah (*poor metabolizer*) (Bergheanu et al., 2010).

Beberapa studi melaporkan adanya variabilitas antar etnik pada polimorfisme CYP2C19. Sekitar 55-70% populasi Asia memiliki prevalensi LOF CYP2C19 alel varian CYP2C19 *2 dan *3 dibandingkan pada populasi kulit putih yaitu sekitar 25-35%, dan populasi kulit hitam sekitar 35-45%. Namun sebaliknya, populasi orang Asia 4% lebih rendah prevalensi CYP2C19 varian GOF (*gain of function*) alel CYP2C19*17 dibandingkan populasi kulit putih sekitar 18% (Akkaif et al., 2021). Di Indonesia, prevalensi untuk metabolisme kuat 38,5%, sedang, 41,6% dan lemah 19,9%. Kelompok metabolisme lemah dengan frekuensi alel *2 sebanyak 78,8% lebih tinggi dari frekuensi alel *3 (21,2%). Suku Papua secara signifikan memiliki kemungkinan metabolisme lemah dibanding suku Bali (OR 11,0; P=0,002) (Miftahussurur et al., 2021). Sayangnya dalam penelitian ini tidak melibatkan suku Sasak dimana suku mayoritas di Nusa Tenggara Barat.

Tidak hanya CYP2C19, dalam beberapa literatur, ABCB1 yang merupakan gen yang mengkode P-glycoprotein (P-gp) dalam duodenum, juga mempengaruhi penyerapan clopidogrel. Prevalensi ISR di NTB secara keseluruhan sekitar 27%, untuk prevalensi pada penggunaan stent BMS sebanyak 87,5%, dimana lebih banyak yang telah dilaporkan sebelumnya di dunia (16-44%), namun untuk ISR pada stent DES sebanyak 12,5%. Hal ini juga menjadi alasan dilakukan penelitian lanjutan mencari penyebab ISR (Rahmany et al., 2020).

RSUD Provinsi NTB adalah rumah sakit rujukan utama untuk kateterisasi jantung di Provinsi NTB. Hampir semua pasien di RSUD Provinsi NTB yang akan menjalani prosedur IKP mendapatkan clopidogrel mengingat harganya terjangkau dan tersedia. Risiko ISR bisa terjadi oleh karena beberapa faktor baik terkait lesi, prosedur, maupun karakteristik pasien itu sendiri, termasuk pengaruh pada genetik. Sampai saat ini belum ada data mengenai CYP2C19 di NTB terutama pada pasien PJK, dan belum ada penelitian mengenai pengaruh polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan ISR paska IKP di Indonesia, sehingga penelitian ini diharapkan menjadi landasan untuk penelitian berikutnya. Apabila penelitian ini terbukti secara signifikan, maka bisa dihindari faktor risiko yang dapat menyebabkan instent restenosis tersebut.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat pengaruh polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan ISR paska IKP di Nusa Tenggara Barat ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan umum

Memahami adanya pengaruh polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan ISR paska IKP di Nusa Tenggara Barat.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Menganalisis karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, suku, hipertensi, diabetes, dislipidemia, penyakit ginjal kronik, merokok, merokok, status nutrisi berdasar indeks massa tubuh), serta data laboratorium seperti rasio netrofil limfosit, serta hemoglobin dan trombosit pada pasien ISR paska paska intervensi koroner perkutan di Nusa Tenggara Barat

1.3.2.2 Menganalisis faktor risiko terkait jenis stent yang digunakan (BMS atau DES) dan lesi arteri koroner (lokasi, panjang lesi, dan diameter stent) pada pasien ISR paska IKP di Nusa Tenggara Barat.

1.3.2.3 Menganalisis faktor risiko genetik (CYP2C19 dan ABCB1) pada pasien ISR paska IKP di Nusa Tenggara Barat

1.3.2.4 Menganalisis kekuatan hubungan antara faktor risiko terkait dengan CYP2C19 pada pasien ISR paska IKP di Nusa Tenggara Barat

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Aspek pengembangan ilmu dan teori

Dengan memahami pengaruh polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan *in-stent restenosis* paska intervensi koroner perkutan di Nusa Tenggara Barat akan semakin menambah khasanah keilmuan dan sebagai sumber referensi untuk penelitian berikutnya.

1.4.2 Aspek aplikasi klinis

1.4.2.1 Jika terbukti bahwa faktor genetik SNP CYP2C19 dan ABCB1 merupakan salah satu faktor penyebab ISR, maka dapat dilakukan antisipasi sebelum IKP dengan stent dengan memberikan obat sesuai *personalized medicine*, dimana secara farmakogenetik seseorang perlu diterapi sesuai kecenderungan gen yang dimiliki.

1.4.2.2 Jika diketahui bahwa suku tertentu dominan resistensi clopidogrel, maka dalam suku tersebut dipertimbangkan obat P2Y12 inhibitor lainnya.

1.4.2.3 Sarana advokasi penyedia layanan kesehatan untuk dapat memfasilitasi obat P2Y12 inhibitor selain clopidogrel.

- 1.4.2.4 Jika terbukti resisten clopidogrel, dapat dilakukan penyesuaian dosis dimana diperlukan penelitian lebih lanjut.
- 1.4.2.5 Dengan menghindari faktor-faktor penyebab ISR lainnya, dapat menangani pasien PJK yang telah terpasang stent dengan baik sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.
- 1.4.2.6 Dengan mengetahui genetik yang terkait CYP2C19 dan ABCB1 sebelumnya, dapat memilih jenis obat antiplatelet dengan tepat, efektif, dan ekonomis, serta dapat mencegah efek samping ISR dan angka rehospitalisasi di kemudian hari.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TINJAUAN TEORI

2.1.1 Penyakit Jantung Koroner

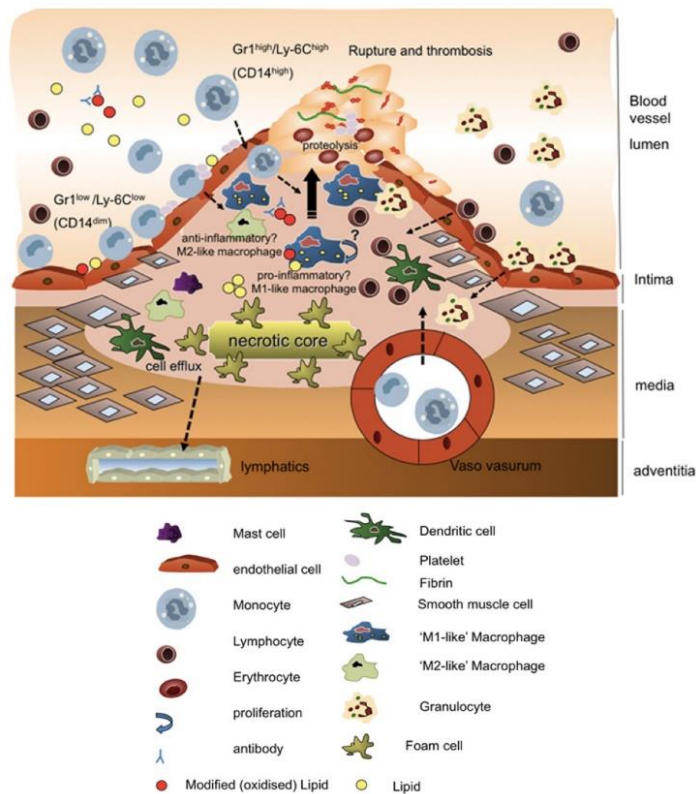
Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, sekitar 16-17 juta orang meninggal setiap tahunnya. Proses patologi yang mendasari adalah atherosklerosis, yaitu kelainan kronik progresif yang lambat pada arteri yang dapat memicu thrombosis. Karakteristik dari patologi adalah proses inflamasi kronik pada dinding arteri, terjadi akibat aliran laminar yang terganggu. Bisa juga diawali dari disfungsi endotel dan perubahan struktur, termasuk tidak adanya lapisan elastin luminal dan paparan proteoglikan, yang menyebabkan akumulasi LDL (*Low-density lipoprotein*) subendotel. Interaksi LDL yang termodifikasi didalam endotel luminal, memicu pembentukan gradien kemotaktik yang merangsang lekosit (seperti monosit, neutrophil, limfosit, dan mungkin sel punca) masuk kedalam dinding arteri melalui aliran darah luminal. Mekanisme kaskade kompleks, termasuk rekrutmen dan migrasi lekosit melalui endotel teraktifasi pada daerah intima, seperti halnya akumulasi *reseptor-dependent lipid* dalam sel intima, memicu pembentukan sel busa (**Gambar 1**), yang akhirnya terbentuk *fatty streak* pada arteri, masuk ke dalam intima dan

membentuk inti lemak. Ketika plak atherosclerosis terbentuk, inti nekrotik menjadi terpisah dari lumen arteri oleh *fibrous cap*. Plak kemudian menjadi lesi rumit di dalam inti nekrosis lipid pada pusat dan sejumlah lekosit akan menempel, termasuk neovaskularisasi kapiler yang berasal dari adventitial vasa vasorum. Ketika plak matur, kemungkinan besar akan pecah, diikuti pembentukan thrombus pada permukaan plak yang rusak. Konsekuensinya adalah meningkatnya resiko thrombus pada paru, jantung, dan otak (Woollard, 2013).

Pada awal abad ke 19, terminologi dari arteriosclerosis diperkenalkan oleh Jean Lobstein, dan munculnya inflamasi memiliki peranan pada atherosclerosis diteliti oleh Virchow dan von Rokinatsky. Pada tahun 1970, Ross mendemonstrasikan tentang adhesi lekosit pada permukaan endotel. Pengamatan ini bersamaan dengan pengetahuan mengenai LDL termodifikasi yang memberikan kontribusi pada pembentukan sel busa dan aktivitas penyakit atherosklerotik, fokus pada monosit dan makrofag yang memiliki peranan utama pada imunitas bawaan (*innate immunity*), yang mengekspresikan reseptor *scavenger* fungsional. Reseptor *scavenger* mengenali *modification-specific epitopes* dari SRA-1, dan SRA-2, SR-B1, LOX-1, MARCO (*macrophage receptor with collagenous structure*), CD 36 dan PSOX21. Meskipun reseptor tersebut memiliki peranan vital sebagai mediator dari akumulasi kolesterol intraseluler,

peranannya untuk atherosklerosis secara detail masih belum jelas, dan suatu studi gen mengenai hiperkolesterol pada tikus memiliki hasil yang bertentangan (Woollard, 2013).

Komponen dari *adaptive immunity* juga tampak pada lesi atherosclerosis pada manusia, dan beberapa studi telah mengindikasikan peranan utama respon *antigen-specific adaptive immune* pada atherogenesis. Studi menggunakan model eksperimental tikus pada atherosklerosis, seperti ApoE (apolipoprotein E) *-/-* atau LDLR (LDL *receptor*) *-/-*, kombinasi dengan tikus dengan defisiensi baik sel B dan sel T, telah menunjukkan peran kunci untuk *adaptive immunity* pada atherosclerosis. Binatang dengan defisien limfosit, kurangnya rekombinasi-aktivasi gen 1 atau 2 atau tikus dengan kombinasi imunodefisiensi yang berat dibawa atherosklerosis, telah menunjukkan agregasi atherosklerosis pada beberapa kasus (Woollard, 2013).



Gambar 1 : Proses terbentuknya plak (Woollard, 2013)

Endotel teraktivasi dikarakteristik oleh ekspresi molekul adhesi dan mengurangi fungsi barrier yang memperantari rekrutmen leukosit masuk tempat atherosclerosis pada dinding arteri. Hal ini termasuk ekspresi molekul adhesi pada daerah aliran turbulen yang dapat merekrut sel inflamasi. Yang menarik, laporan *in vivo* menggunakan mikroskop intravital mengindikasikan netrofil yang bertanggungjawab untuk interaksi sementara antara leukosit dan sel endotel yang menutupi lesi atherosklerosis. Bersamaan dengan deteksi leukosit pada lesi atherosklerosis, pertanyaan krusial adalah bagaimana sel masuk ke dalam plak atherosklerosis. Pengamatan dari mikroskop

fluorescence intravital menunjukkan adhesi netrofil dengan lesi atherosklerotik dan migrasi selanjutnya ke rute transluminal. Hal tersebut menunjukkan monosit bisa menginfiltrasi arteri besar melalui mikrovessel adventitia atau intimal. Terdapat beberapa studi yang meneliti mekanisme molekular *in vivo* infiltrasi lekosit arterial, sehingga dikatakan bahwa konsep utama *in vivo* pada rekrutmen atherosclerosis diekstrapolasi dari model rekrutmen mikrovaskular, yang membutuhkan perkembangan tehnik resolusi seluler untuk meneliti rekrutmen lekosit *in vivo* berkaitan dengan atherosclerosis. Keseluruhan diatas adalah bukti luar biasa pentingnya imunologi pada atherosklerosis. Ulasan sebelumnya menunjukkan ringkasan pengertian dari peranan sel imun pada atherosclerosis, rekrutmen dan fungsi metabolik. Ulasan berikutnya adalah deskripsi mengenai respon sel imun pada atherosklerosis, terutama monosit dan makrofag, juga neutrophil, limfosit, *mast cells*, dan platelet, dengan menjelaskan respon terhadap lingkungan vaskular, lipid termodifikasi, dan interaksi seluler lainnya (Woollard, 2013).

2.1.2 *Instent restenosis (ISR)* arteri koroner

2.1.2.1 Definisi

ISR didefinisikan sebagai penyempitan kembali > 50% diameter arteri koroner yang terjadi secara bertahap dan progresif dari lesi arteri koroner yang telah dilakukan

pemasangan *stent*. Secara klinis didefinisikan sebagai berikut (Her & Shin, 2018; Kern et al., 2017) :

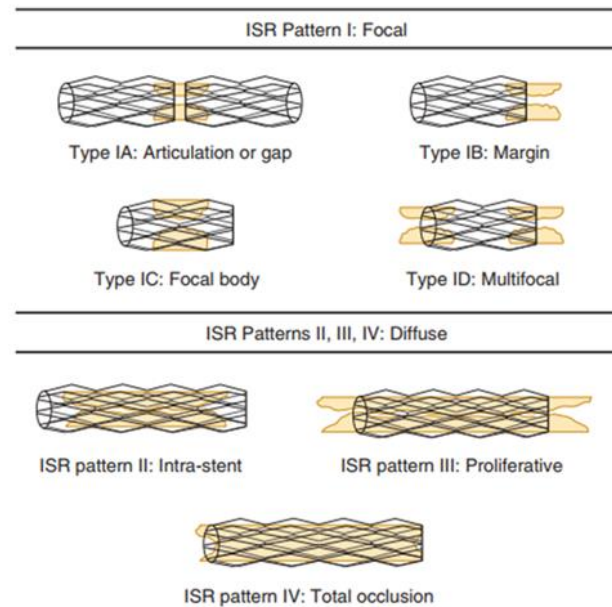
1. Penyempitan >50% diameter arteri koroner yang disertai salah satu dari : a) gejala angina, b) tanda iskemia (EKG abnormal), c) *fractional flow reserve* (FFR) <0.80 dan d) *intravascular ultrasound* (IVUS) <6 mm untuk *left main* arteri koroner atau <4 mm untuk *non-left main* arteri koroner
2. Penyempitan \geq 70% diameter arteri koroner tanpa disertai tanda maupun gejala iskemia

2.1.2.2 Klasifikasi

Lesi ISR dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologinya menggunakan sistem klasifikasi Mehran. Klasifikasi ini juga dapat digunakan untuk melihat prognosis ISR terhadap keperluan revaskularisasi berulang (**gambar 2**). Lesi ISR dibagi menjadi 4 pola (Her & Shin, 2018; Kern et al., 2017; M. S. Lee & Banka, 2016)

1. Pola I : lesi fokal dengan panjang lesi 10 mm
 - a) Pola IA : *articulation or gap*
 - b) Pola IB : *margin*
 - c) Pola IC : *focal body*
 - d) Pola ID : *multifocal*
2. Pola II : panjang lesi >10 mm berada didalam stent (*within stent*)

3. Pola III : panjang lesi >10 mm melebihi panjang stent (*proliferative*)
4. Pola IV : ISR dengan total oklusi (*total occlusion*)



Gambar 2 : Klasifikasi *In-Stent Restenosis* (ISR) (Kern et al., 2017)

Prognosis revaskularisasi berulang pada ISR berdasarkan sistem klasifikasi Mehran (Her & Shin, 2018; M. S. Lee & Banka, 2016)

1. 19% pada pola I
2. 35% pada pola II
3. 50% pada pola III
4. 98% pada pola IV

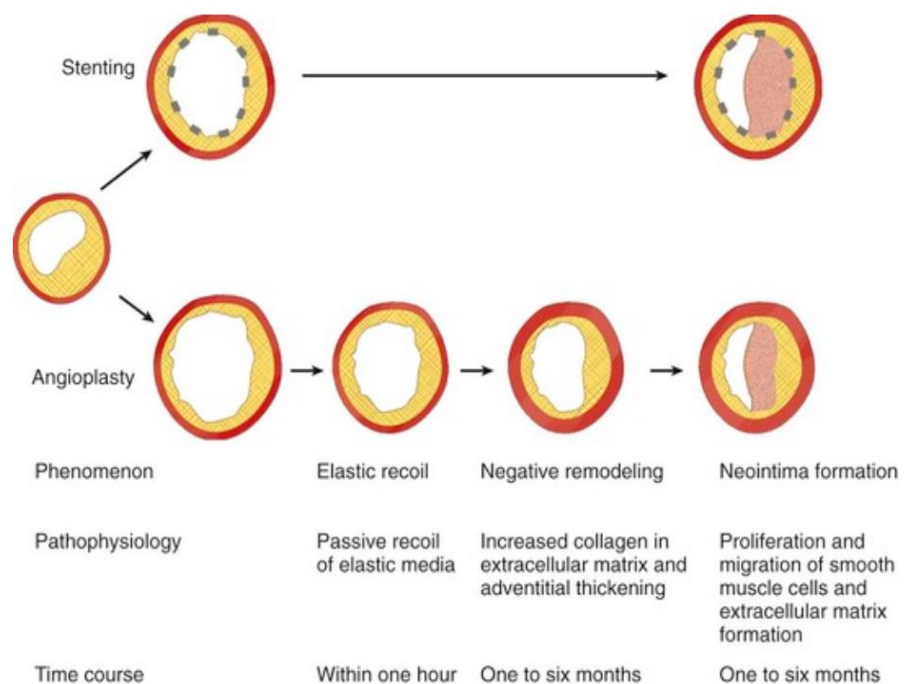
2.1.2.3 Mekanisme terjadinya restenosis

Restenosis pembuluh darah merupakan dampak langsung dari cedera yang disebabkan oleh

pengembangan balon kateter pada pembuluh darah yang mengalami penyempitan. Dari beberapa penelitian telah diketahui beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan *restenosis* pasca pemasangan stent, yaitu *acute elastic recoil*, *negative vessel remodelling*, dan *neointimal hyperplasia*. *Elastic recoil* adalah penyempitan segera pembuluh darah oleh respon serabut elastik (elastisitas) pembuluh darah terhadap regangan. *Elastic recoil* terjadi beberapa menit setelah deflasi balon kateter dan dapat menyebabkan penyempitan hingga 40%. *Negative remodelling* adalah proses aktif profibrosis yang di mediasi oleh aktivitas miofibroblast yang berasal dari tunika adventitia pembuluh darah (**gambar 3**). *Acute elastic recoil* dan *negative vessel remodelling* kini dapat diatasi dengan pemasangan stent (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018).

Setelah berkembangnya teknik IKP, *neointimal hyperplasia* (NIH) kini menjadi mekanisme utama penyebab *restenosis* pasca angioplasti dikarenakan mekanisme *elastic recoil* dan *negative remodelling* dapat ditekan melalui pemasangan stent (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018; Zheng et al., 2019). NIH merupakan suatu respon biologis kompleks pasca pemasangan stent yang melibatkan disfungsi endotel,

inflamasi kronis pembuluh darah, deposisi matriks ekstraseluler dan aktivasi, proliferasi dan migrasi sel otot polos kedalam lumen pembuluh darah. (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018).



Gambar 3 : Mekanisme *in-stent restenosis*. (Dobesh PP, Stacy ZA, Ansara AJ, et al. Drug-eluting stents: a mechanical and pharmacologic approach to coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2004; 24(11):1554-1577)

Pengembangan balon kateter menyebabkan *overstretching* dinding pembuluh darah, proses ini menyebabkan cedera pada sel-sel endotel dan memicu respon inflamasi (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018;

Monraats et al., 2005; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018; Zheng et al., 2019). Sel-sel endotel yang mengalami cedera menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi yang kemudian akan menarik sel-sel leukosit seperti makrofag, monosit dan neutrofil menuju lokasi cedera, peningkatan agregasi platelet dan pembentukan thrombus (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018). Sel otot polos pembuluh darah yang cedera akan mengalami aktivasi dan modifikasi fenotip akibat stimulasi *growth factor* yang dilepaskan dari respon inflamasi. Sel otot polos akan berproliferasi dan bermigrasi menuju lumen pembuluh darah bersama dengan deposisi matriks ekstraseluler. Akumulasi jaringan secara progresif lambat laun akan mengurangi diameter lumen dan terjadi penyempitan kembali pembuluh darah pasca pemasangan stent (Kern et al., 2017; Minacapelli et al., 2018; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018). ISR sendiri dapat terjadi setelah 6 bulan pasca pemasangan stent, dan rata-rata terjadi setelah 12 bulan (Grech, 2003; Kern et al., 2017; M. S. Lee & Banka, 2016).

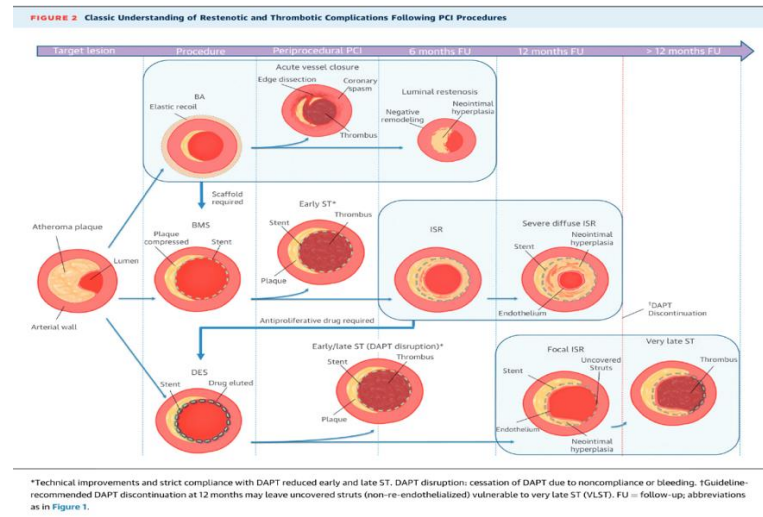
Neoaterosklerosis menjadi salah satu mekanisme yang terlibat dalam proses ISR. Keadaan endotel pembuluh darah yang “terbuka” akibat pemasangan stent bersamaan

dengan proses inflamasi yang terjadi menyebabkan banyak lipid yang bersirkulasi terperangkap didalam jaringan neointima dan terjadi akumulasi *foam cell* didalam jaringan neointima yang baru berkembang. Neoaterosklerosis jarang ditemui pada BMS dibandingkan DES, hal ini mungkin dikarenakan efek dari DES yang dapat menekan proses endotelisasi jaringan sehingga regenerasi endotel lebih lambat (Alraies et al., 2017; Buccheri et al., 2016). Insiden dari neoaterosklerosis tinggi pada DES yaitu 31% dibandingkan BMS (Alraies et al., 2017).

Terdapat suatu perbedaan signifikan antara BMS-ISR dan DES-ISR saat presentasi klinis, pathogenesis, morfologi lesi, dan respon intervensi. Pada BMS-ISR, jaringan neointima terdiri dari sel otot polos dan matriks ekstraseluler dengan pola diffuse. Fenomena ini muncul kurang lebih 6 bulan setelah implantasi. Sebaliknya, lapisan pada DES dapat menghambat dan menyebabkan penundaan proliferasi intimal yang akan menetap dalam beberapa tahun. DES berkaitan dengan pola fokal, sering berhubungan dengan tepi dari stent, dibandingkan karakteristik BMS-ISR yang difus. Sementara BMS-ISR berkaitan dengan predominan jaringan sinyal tinggi dengan echositas homogen, DES-ISR lebih berkaitan dengan pola

lapisan jaringan yang heterogen. *Optical coherence tomography* (OCT) dapat melihat dengan jelas perbedaan antara ISR awal, dengan adanya hiperplasia neointimal yang homogen dan neoatherosklerosis dengan fibroatheroma pelindung tipis dan neointima kaya lemak yang merupakan karakteristik dari ISR lambat. Neoatherosklerosis dapat terjadi bertahun-tahun setelah penempatan stent dan bercirikan akumulasi dari makrofag sel busa dengan neointima, dengan atau tanpa pembentukan inti nekrotik, dan kalsifikasi (Shlofmitz et al., 2019).

Tidak hanya mengenai ISR, pada penggunaan DES maupun BMS juga bisa menyebabkan risiko stent thrombosis. *Elastic recoil* dapat memicu diseksi tepi pembuluh darah dan spasme koroner, sehingga memicu thrombus. Selain itu juga plak yang terkompresi juga dapat memicu thrombus, dan jangam panjang pun dapat menyebabkan hiperplasia intimal terutama bila tidak mendapatkan obat yang adekuat (**gambar 4**) (Torrado et al., 2018).



Gambar. 4. Komplikasi *in-stent restenosis* dan trombosis setelah IKP (diambil dari Torrado J, et al. Restenosis, Stent thrombosis, and bleeding complications. JACC VOL. 71, NO. 15, APRIL 17, 2018:1676 – 95)

Suatu penelitian di Jerman menyebutkan bahwa terjadi hubungan antara ISR setelah pemasangan stent BMS disebabkan pengaruh gen polimorfisme *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Bagyura et al., 2017).

2.1.2.4 Faktor Risiko

Dari berbagai penelitian yang dilakukan telah diidentifikasi beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian ISR (Cassese et al., 2014; Farooq et al., 2011; M. S. Lee & Banka, 2016; Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018). Secara umum faktor risiko tersebut dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu ISR terkait

karakteristik pasien, kondisi lesi, dan prosedur IKP itu sendiri (Alraies et al., 2017; Buccheri et al., 2016).

Karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, merokok, diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, penyakit ginjal kronik (PGK), dan faktor genetik. Pourmoghaddas et.al. melaporkan angka restenosis terjadi pada kelompok usia 50-59 tahun. Studi dari Popma dan Van Domburg juga menyatakan usia tua merupakan prediksi independent terjadinya restenosis paska PCI. Namun Heidland dan Gurlek menyatakan bahwa usia tidak berkaitan dengan peningkatan risiko restenosis. Untuk jenis kelamin, studi Bauster et.al melaporkan tidak ada perbedaan secara signifikan antara laki-laki (27%) dan perempuan (26%) (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018)

Salah satu faktor risiko penyebab ISR adalah merokok. Seperti yang diketahui sebelumnya, merokok dapat merusak pembuluh darah dan mempengaruhi semua fase atherosclerosis, dari disfungsi endotel sampai dengan kejadian klinis akut. Komponen toksik rokok dan mekanisme yang berkaitan masih belum diketahui jelas. Namun, rokok dapat meningkatkan peradangan, trombosis, oksidasi dari kolesterol low density lipoprotein (LDL). Dari data eksperimental juga disebutkan bahwa paparan rokok

dapat meningkatkan stres oksidatif yang dapat memulai mekanisme disfungsi kardiovaskular (Hu et al., 2015). Rokok dapat menyebabkan proliferasi sel yang dapat menyebabkan ISR. Studi Pourmoghaddas menunjukkan kejadian ISR pada pasien perokok 29,6% dan tidak perokok 17,2% yang menunjukkan perokok lebih banyak berisiko untuk ISR. Sedangkan studi dari Gurlek dan Kotamaki et.al menunjukkan merokok tidak meningkatkan risiko restenosis. (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018).

Diabetes merupakan salah satu risiko yang dapat menyebabkan ISR, terbukti pada 589 pasien yang menjalani IKP dan ditindaklanjuti selama 12 bulan. Studi di Iran menunjukkan angka ISR pada pasien diabetes antara 23,5% sampai 50%. Selain itu penelitian mengenai hubungan diabetes melitus dengan ISR juga dilakukan oleh Putera et al., dari 66 subyek, dimana 33 subyek DM dan 33 subyek bukan DM, ternyata tidak berhubungan ($p > 0,05$) (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018).

Tekanan darah yang fluktuatif dan cenderung tinggi menyebabkan akselerasi darah dan terjadi gesekan pada dinding lumen sehingga merusak sel endotel pembuluh darah. Hal tersebut menyebabkan peningkatan

insiden ISR (P. Wang et al., 2020). Kebanyakan studi juga melaporkan korelasi antara ISR dan hipertensi yaitu sebanyak 37,5% dibandingkan pada individu sehat sebanyak 47%, hal tersebut menunjukkan meningkatnya angka restenosis pada kelompok dengan hipertensi. Moustapha et al. juga menunjukkan 76% pasien mengalami restenosis pada kondisi tekanan darah tinggi. Metaanalisis yang pernah dilakukan pada tahun 1995 juga mendukung adanya hubungan signifikan antara hipertensi dengan ISR (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018). Penelitian mengenai hubungan antara hipertensi dengan ISR dilakukan juga di RSUD Provinsi NTB antara bulan Januari 2018 sampai dengan Juni 2020. Dari 83 orang, 23 mengalami ISR, dan 55 tidak mengalami ISR. Dari analisis chi square didapatkan $p=0,727$ dan contingency coefficient $r=0.099$ dan $p = 0.364$, menunjukkan adanya hubungan yang lemah dan secara statistik tidak signifikan (Salsabilla et al, 2020).

Dislipidemia merupakan salah satu faktor signifikan untuk atherosklerotik. Gurlek memaparkan dislipidemia berkaitan dengan ISR, namun studi dari Violaris et al. tidak ada hubungan antara kolesterol dengan ISR. Studi yang lain melaporkan insiden ISR sebanyak 35,3% pada pasien

dengan kolesterol tinggi dibanding tanpa kolesterol 18%. Hal tersebut menunjukkan hubungan ini masih belum jelas. (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018). Penelitian di Jepang tahun 2021, rasio LDL-C/Apo B yang rendah ditemukan berkaitan kuat dengan proliferasi neointimal dan instabilitas neointimal yang dibuktikan dengan *optical coherence tomography* (OCT) dan *coronary angiography* (CAS). LDL-C/Apo B <1,2 merupakan risiko tinggi paska pemasangan everolimus-eluting stent (EES) (Akutsu et al., 2022).

Penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa PGK dapat meningkatkan risiko ISR baik pada penggunaan *bare metal stent* maupun *drug eluting stent* (DES). Suatu studi kohort di Taiwan, melaporkan penelitian acak pada pasien yang dilakukan IKP dengan *drug coating balloon* (DCB). Dari total keseluruhan 1376 pasien, 639 pasien PGK dengan perkiraan angka filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate / eGFR*) <60 mL/menit/1.73m² dan 737 pasien dengan fungsi ginjal yang masih bagus. Hasilnya, pasien PGK paska IKP memiliki efek samping yang lebih tinggi seperti kegagalan target pembuluh darah (*target vessel revascularization*), semua penyebab kematian, dan revaskularisasi ulang. Hal tersebut diduga pada pasien PGK cenderung mengalami PJK yang lebih rumit dengan

prevalensi komorbiditas yang lebih tinggi. Mekanisme lain yang diduga berperan diantaranya: (1) mikroinflamasi yang terjadi pada disfungsi renal, sementara aterosklerosis terjadi pada dinding vaskular;(2) stress oksidatif;(3) disfungsi endotel; (4) kelainan metabolisme lipid; (5) toksin uremik seperti homosistein, hasil akhir glikasi, oksidasi protein, adenin paratiroid, kalsium abnormal, metabolisme fosfor, asimetrik dimetylarginin, hiperurisemia, dan faktor lain yang dapat menyebabkan kerusakan vaskular yang meningkat pada pasien dengan insufisiensi renal kronik; (6) aktivasi sistim renin-angiotensin aldosterone dan hipertensi (H. F. Lee et al., 2021; Wei et al., 2021).

Pada era stent dengan DES, hipersensitivitas dan resistensi terhadap jenis obat dan polimer stent diduga berperan dalam proses *restenosis*. Resistensi akan clopidogrel pun berkaitan dengan faktor genetik, yang akan dibahas tersendiri.

Kondisi lesi meliputi lesi panjang, diameter pembuluh darah yang kecil, lokasi, lesi terkalsifikasi berat dan keterlibatan beberapa pembuluh darah sekaligus (*multivessel*) (Farooq et al., 2011; Kern et al., 2017; M. S. Lee & Banka, 2016). Berdasarkan beberapa studi, panjang stent lebih dari 10 mm memiliki odds ratio yang lebih tinggi untuk terjadinya stenosis. Studi dari Dietz et al. ,

membandingkan pasien dengan stent rata-rata ukuran 9 mm dengan stent rata-rata 16 mm, dimana stent yang lebih pendek lebih jarang untuk terjadi ISR. Namun penelitian ini memerlukan investigasi lebih lanjut (Sajadian, M., Alizadeh, L., Ganjifard, M., Mardani, A., Ansari, M., & Falsoleiman, 2018).

Faktor prosedur meliputi jenis stent, pengembangan stent kurang, fraktur stent, celah stent, diseksi tepi pembuluh darah (*edge dissection*) dan distribusi obat yang tidak merata (Her & Shin, 2018; Kern et al., 2017). Penelitian di India tahun 2010, melaporkan penggunaan BMS memiliki risiko ISR sebanyak 48,8% dibandingkan dengan penggunaan DES sebanyak 23,1% (Mohan & Dhall, 2010).

Rahmany et al. pernah melakukan penelitian di RSUD Provinsi NTB mengenai hubungan antara lamanya pemasangan stent dengan terjadinya ISR mulai dari Januari 2018 sampai dengan Juni 2020, dimana disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara lamanya pemasangan stent dengan kejadian ISR ($p=0.174$) (Rahmany et al., 2020).

ISR adalah respon patofisiologi yang dapat merusak dinding arteri pada plak atherosclerosis. Perkembangan neointimalhiperplasia menyebabkan peradangan, dimana

platelet, monosit, makrofag, limfosit melakukan migrasi cepat dan terjadi proliferasi sel pada dinding arteri bagian media (Haybar et al., 2020). Pemeriksaan darah lengkap perlu dilakukan untuk pasien paska IKP. Kondisi anemia paska IKP yang mengalami ISR dapat meningkatkan insiden kejadian kardiovaskular mayor, terutama pada pasien perempuan, diabetes, dan ada gangguan fungsi ginjal (Hussein et al., 2021). Studi di Turki pada tahun 2015 melaporkan bahwa tingginya rasio neutrophil-limfosit paska IKP, dan perubahan rasio neutrofil-limfosit sebelum dan sesudah IKP dapat memprediksi ISR pada lesi bifurkasi, dimana menunjukkan adanya proses inflamasi (Balli et al., 2015).

Monosit memiliki peranan penting pada restenosis setelah balon angioplasty dan pemasangan stent. Monosit bermigrasi masuk dalam area yang rusak sebagai respon langsung atau melalui pelepasan *platelet-derived factors*. Aktifasi monosit melepaskan jumlah besar dari sitokin proinflamasi, yang dapat menyebabkan vasokonstriksi dan rekrutmen non spesifik, proliferasi, dan aktifasi sel-sel lain termasuk sel otot polos pada dinding vascular. Aktifasi monosit /makrofag, sel endotel, dan sel otot polos dimediasi oleh CD14 dan / atau CD14 memiliki peranan dalam proses restenosis (Zholdybayeva et al., 2016).

2.1.2.5 Faktor genetik

2.1.2.5.1 Faktor genetik pada in-stent restenosis

Angka restenosis terjadi sekitar 20-30% setelah pemasangan stent arteri koroner. Penggunaan DES generasi kedua dapat menurunkan angka tersebut, namun perkembangan restenosis paska implantasi tetap menjadi masalah serius (Zholdybayeva et al., 2016).

Selama beberapa tahun, prediksi klinis, biologi, genetik, epigenetik, kaitan lesi, dan faktor risiko prosedural restenosis telah diidentifikasi. Akhir-akhir ini, faktor genetik dari restenosis dipelajari pada populasi Eropa. Variabilitas etnik dari penanda genetik telah diketahui dalam studi GENetic DEterminants of Restenosis (GENDER) oleh Verschuren et al. Bank data GENDER terdiri dari data genotypic 2.571.586 SNP dari 295 kasus dengan restenosis dan 571 kontrol. Dilaporkan 36 gen berkaitan dengan restenosis pada studi GENDER ($P=0,024$). Analisis subsequent gen individu menunjukkan bahwa hubungan ditentukan 6 dari 36 gen. Hasil dari studi GENDER, SNP yang terpilih berkaitan

dengan risiko terjadinya restenosis pada populasi Eropa (Zholdybayeva et al., 2016).

Suatu studi populasi Kazakh, sebanyak 459 pasien yang telah didiagnosis penyakit jantung koroner (PJK), 91 pasien yang didiagnosis diabetes dieksklusi dari sampling, mengingat beberapa studi menunjukkan diabetes merupakan faktor risiko tidak tergantung untuk restenosis dan bisa menjadi bias pada interpretasi hasil. Karakteristik antropometri dan biomekanik dikumpulkan sebanyak 368 pasien (299 laki-laki dan 69 perempuan). Terdapat 99 subyek yang mengalami instent restenosis dalam 6 bulan paska stenting dan 269 kontrol subyek yang tidak mengalami restenosis paska stenting. Protokol studi disetujui oleh Ethics Committee of the National Center for Biotechnology. Semua subyek adalah etnik Kazakhs. Semua sampel darah 368 pasien sebanyak 9 ml dikumpulkan masuk kedalam tabung yang berisi 50 mmol/l ethylenediaminetetraacetic acid (*disodium salt*). DNA diekstraksi dengan metode *salting-out*. Genotyping dari panel gen polimorfisme menggunakan QuantStudio 12K Flex (Life

Technologies). Berikut adalah suatu panel 53 SNP (**tabel 1**) yang digunakan pada studi ini. Semua SNP dipilih berdasarkan hasil dari studi GENDER (Zholdybayeva et al., 2016).

Dari 368 pasien yang dilakukan analisis genetik, setelah melalui penyaringan kualitas kontrol, akhirnya terdapat 268 pasien yang bisa memberikan informasi genotip untuk 48 SNP. Sebanyak 4 SNP dieksklusi berdasarkan tes *Hardy Weinberg equilibrium* ($P \leq 0,00$). Sedangkan satu SNP telah dieksklusi karena angka genotip rendah. SNP yang mencapai nilai signifikan $P < 0,0001$ dilaporkan. Hasil dari regresi logistic menunjukkan bahwa SNP fibrinogen factor I (FGB) (rs1800790) berkaitan dengan restenosis paska stenting, SNP *monocyte differentiation antigen* CD 14 (rs2569190) juga menunjukkan secara signifikan hubungan terjadinya restenosis. Berdasarkan hasil tersebut, pembawa homozygous G allele adalah faktor risiko terbentuknya restenosis. Mutasi rs 1799983 SNP pada *nitric oxide synthase 3* (NOS3) juga sangat berkaitan dengan terbentuknya restenosis (Zholdybayeva et al., 2016).

Tabel 1 : Deskripsi SNP yang termasuk dalam studi (Elena V. Zholdybayeva, 2016)

Gene	Polymorphism	Locus
Adrenergic beta-2-receptor (ADRB2)	rs1042713	5q31-q32
Advanced glycosylation end product-specific receptor (AGER)	rs2070600	6p21.3
Advanced glycosylation end product-specific receptor (AGER)	rs1800624	6p21.3
Angiotensin II receptor, type 1 (AGTR1)	rs5186	3q24
Angiotensin II receptor, type 1 (AGTR1)	rs5182	3q24
Butyrylcholinesterase (BCHE)	rs1803274	3q26.1-q26.2
Chemokine (C-C motif) ligand 11 (CCL11)	rs4795895	17q21.1-q21.2
Cluster of differentiation 14 (CD14)	rs2569190	5q31.1
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1, CDKN1B)	rs34330	12p13.1-p12
Collagen, type III, alpha 1 (Col3A1)	rs1800255	2q31
Colony stimulating factor 2 (CSF2)	rs25882	5q31.1
Chemokine (C-X3-C motif) receptor 1 (CX3CR1)	rs3732379	3p21.3
Cytochrome b-245, alpha polypeptide (CYBA)	rs4673	16q24
Cytochrome P450, family2, subfamily C, polypeptide 19 (CYP2C19)	rs12248560	10q24
Fibrinogen beta chain (FGB)	rs1800790	4q28
Fibrinogen beta chain (FGB)	rs1044291	4q28
Coagulation factor V (F5)	rs6025	1q23
Glutathione peroxidase 1 (GPX1)	rs8179164	3p21.3
Integrin, beta 2 (ITGB2)	rs235326	21q22.3
Lipoprotein lipase (LPL)	rs328	8p22
Matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	rs12808148	11q22.3
Matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	rs17099726	20q11.2-q13.1
Matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	rs2276109	20q11.2-q13.1
Methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) MTHFR)	rs1801133	1p36.3
Nitric oxide synthase 3 (NOS3)	rs2070744	7q36
Nitric oxide synthase 3 (NOS3)	rs1799983	7q36
K(lysine) acetyltransferase2B (KAT2B, PCAF)	rs2948080	3p24
K(lysine) acetyltransferase2B (KAT2B, PCAF)	rs6776870	3p24
K(lysine) acetyltransferase2B (KAT2B, PCAF)	rs2929404	3p24
K(lysine) acetyltransferase2B (KAT2B, PCAF)	rs17796904	3p24
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)	rs3856806	3p25
C-ros oncogene1, receptor tyrosine kinase (ROS1)	rs529038	6q22
Thrombomodulin (THBD)	rs1042579	20p11.2
Thrombospondin 4 (THBS4)	rs1866389	5q13
Thrombopoietin (THPO)	rs6141	3q27
Tumor protein p53 (TP53)	rs1042522	17p13.1
Transferrin (TF)	rs1799899	3p
Uncoupling protein 3 (UCP3)	rs1800849	11q13.4
Vitamin D receptor (VDR)	rs11568820	12q13.11
Vitamin D receptor (VDR)	rs11574027	12q13.11
Vitamin D receptor (VDR)	rs11574077	12q13.11
Tumor necrosis factor α (TNF α)	rs1800629	6p21.3

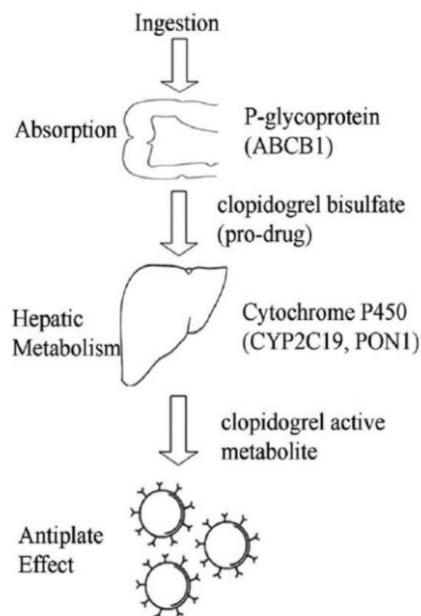
Tumor necrosis factor α (TNF α)	rs361525	6p21.3
Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN)	rs419598	2q14.2
Interleukin 1 α (IL1A)	rs1800587	2q12-q21
Interleukin 1 β (IL1B)	rs1143627	2q13-q21
Interleukin 4 (IL4)	rs2243250	5q23-31
Interleukin 6 (IL6)	rs1800796	7p21
Interleukin 8 (IL8)	rs 4073	4q12-q13
Interleukin 10 (IL10)	rs1800871	1q31-q32
Interleukin 10 (IL10)	rs1800872	1q31-q32
Interleukin 10 (IL10)	rs1800896	1q31-q32
Interleukin 10 (IL10)	rs3024498	1q31-q32

Inflamasi merupakan komponen penting dari atherosclerosis. Data menunjukkan bukti inflamasi tampak pada beberapa penanda seperti C-reactive protein dan interleukin-6 yang merupakan faktor terbentuknya atherosklerotik. Namun peran faktor genetik yang menentukan predisposisi terjadinya inflamasi yang merangsang atherosclerosis masih belum diketahui secara penuh (Ganesh & Nabel, 2005).

Saat ini telah dikembangkan terapi gen untuk instent restenosis. Strategi yang digunakan termasuk *catheter-based gene delivery* dan *gene-eluting stents*, dimana menawarkan terapi terbaru untuk merangsang re-endothelialisasi dan menghambat inflamasi, neointimal hyperplasia, dan stent thrombosis (Kai Yin MD, 2014).

2.1.2.5.2 Polimorfisme CYP2C19 pada instent restenosis

Salah satu penyebab dari ISR adalah pemberian dual antiplatelet yang inadekuat atau adanya resistensi clopidogrel. Seperti yang kita ketahui, clopidogrel adalah suatu *pro-drug*, setelah menjadi metabolit aktif yang bekerja dengan menghambat ADP. Clopidogrel membutuhkan enzim sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) untuk aktivasi antiplatelet. CYP2C19 dapat menurunkan metabolisme obat sehingga aktifitas antiplatelet menurun (**gambar 5**). Hal tersebut yang juga dapat mendorong in-stent restenosis (T. Wang et al., 2020).



Gambar 5. Metabolisme clopidogrel (diambil dari Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;124:84–93)

Sitokrom P450 (CYP) seperti CYP2J dan 2C berlokasi di sel otot polos (*smooth muscle cells* /SMC) dan endotel yang dapat meregulasi proliferasi dari SMC sehingga menyebabkan hiperplasia intimal. Suatu penelitian di Jepang, menguji genotip CYP2C19 dan ISR pada 113 pasien dengan pemasangan DES. Pasien menggunakan dual antiplatelet aspirin dan clopidogrel. Analisis dengan menggunakan *quantitative coronary analysis* (QCA) dan ditindaklanjuti selama 9 bulan. Genotip CYP2C19 dibagi menjadi 2 kelompok, pertama, karier dengan CYP2C19 dengan loss-of-function alel *2 atau *3 (n=78 laki-laki; 52, 69,5 tahun), kedua, non karier dengan CYP2C19 fungsi normal alel *1 dan tanpa *loss-of-function* alel (n=35, laki;21, 67,5 tahun). Tidak ada perbedaan signifikan pada karakteristik pasien antara karier dan non karier. Frekuensi ISR pada kriteria >50% lebih tinggi pada karier dibandingkan non karier, namun tidak signifikan (9 vs 3 kasus). Rasio *target lesion revascularization* (TLR) juga lebih tinggi pada karier dibandingkan non karier (32,2 vs 17,4 %, P<0,05). Level agregasi platelet

juga secara signifikan lebih tinggi pada karier dibandingkan non karier (4451 \pm 1460 vs 3155 \pm 1545 AU*min, P<0,05). Intimal hyperplasia dengan thrombus dengan menggunakan *optimal coherence tomography* (OCT) ditemukan bahwa karier lebih sering dibandingkan non-karier. Sehingga dari penelitian ini disimpulkan bahwa nilai presentasi diameter stenosis berbeda menurut genotip CYP2C19, karier dengan CYP2C19*2 atau 3* *loss-of-function* alel mungkin berkaitan dengan mekanisme intimal hyperplasia pada pemasangan DES (Seiji Hokimoto, Michio Mizobe, Tadasuke Chitose, Kenichi Tsujita, Koichi Kaikita, Kazuko Nakagawa, 2011)

Kami melakukan sistematik review dan meta-analisis dengan menggunakan metodologi Cochrane dan PRISMA guideline, mengambil database online dari Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Science Direct, dan Research Gate mengenai polimorfisme CYP2C19 dan in-stent restenosis. Kriteria yang digunakan adalah studi observasional atau *randomized controlled trials*

(RCT). Analisis statistik menggunakan perangkat lunak RevMan 5.4. Semua hasil akhir dinilai dengan *odds ratio* (OR) 95% *confidence interval* (CI). Dari total pencarian awal 43 studi, hanya 4 studi yang termasuk dalam sintesis kualitatif (**gambar 9**). Dari 284 pasien yang termasuk dalam studi, 206 pasien memiliki genotip *wild type*, sementara 78 pasien memiliki genotip LOF (Pintaningrum et al., 2022).

Pasien yang masuk dalam studi ini memiliki karakteristik yang hampir sama, dengan dominan laki-laki (62-72%), dengan usia antara 60-66 tahun, kecuali studi yang dilakukan Da Costa et al. yang tidak melaporkan karakteristik pasien (**tabel 2**). Sedangkan studi dari Wirth et al. memiliki proporsi diabetes dan hipertensi yang tertinggi dibandingkan studi yang lain (Wirth et al., 2018).

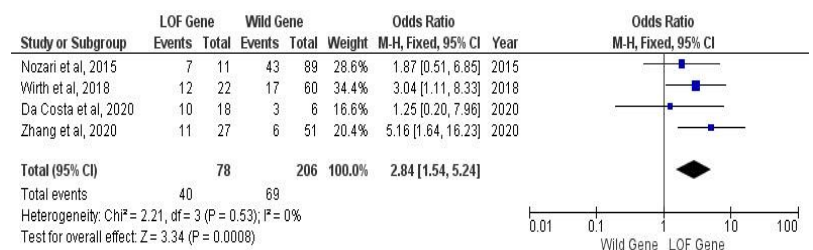
Kebanyakan pada studi ini, *wild type* (*1*1) adalah dominan sekitar 65-89% pasien. Hanya studi dari Da Costa et al. memiliki *wild type* minor hanya 25% pasien. Keempat studi ini juga menilai gen LOF. Studi dari Nozari et al. menunjukkan heterozigot *1*2 gen LOF,

sementara studi Da Costa et al. menguji heterozigot gen LOF *1*2 dan homozigot *2*2, tanpa secara spesifik menjelaskan presentase. Sedangkan studi dari Zhang et al. menyebutkan gen LOF memiliki alel *2 atau *3 , dan studi dari Wirth et al. menyatakan gen LOF memiliki alel *2 (Pintaningrum et al., 2022)

Tabel 2 : karakteristik dasar dari berbagai macam penelitian (Pintaningrum et al., 2022)

Author (Year)	Da Costa, et al (2020)	Zhang,et al (2020)	Wirth,et al (2018)	Nozari,et al (2015)
Study Type	Cross Sectional	Retrospective Cohort	Retrospective Cohort	Case Match Study
Sample size (n)	24	78	82	100
Wild Gene (%)	6 (25.0)	51 (65.4)	60 (73.2)	89 (89)
LOF Gene (%)	18 (75.0)	27 (34.6)	22 (26.8)	11 (11)
LOF Gene type	*1*2 / *2*2	allele *2 or *3	allele *2	*1*2
Stent type	Not Clear	DES	BMS & DES	BMS & DES
Clopidogrel dose	Not Clear	75 mg / day	Not Clear	75 mg / day
Total ISR event	13	17	29	50
BMS – ISR	Not Clear	N/A	4	30
DES – ISR	Not Clear	17	25	20
Age (years)	N/A	66.69 ± 6.2	64.58 ± 9.2	60.09 ± 10.29
Male (%)	N/A	49 (62.8)	65 (79.2)	72 (72)
Diabetes mellitus (%)	N/A	25 (32.0)	49 (59.8)	26 (26)
Hypertension (%)	N/A	54 (69.2)	74 (90.2)	51 (51)
Dyslipidemia (%)	N/A	N/A	76 (92.7)	62 (62)
Smoking (%)	24 (100)	32 (41.0)	20 (24.4)	20 (20)

Da Costa et al. tidak menyebutkan dengan jelas tipe stent yang digunakan pada studi ini, Namun, Zhang et al. hanya menggunakan DES. Sementara itu, Wirth et al. dan Nozari et al. menggunakan BMS dan DES pada studi mereka tanpa menyebutkan persentase yang jelas. Dari semua studi, hanya ISR dapat dihitung secara kuantitatif. Tanpa melihat waktu implantasi dengan kejadian ISR disebutkan bahwa terdapat 40 insiden ISR dari 78 pasien dengan gen LOF, dan 69 insiden ISR dari 206 pasien. Jadi dari analisis didapatkan peningkatan ISR terjadi pada gen LOF (OR95%CI=2.84[1.54-5.24], $p=0.0008$) yang digambarkan pada forrest plot (**gambar 6**) (Pintaningrum et al., 2022).



Gambar 6 : Forrest plot mengenai hubungan antara genotip CYP2C19 dengan risiko ISR

Respon clopidogrel berbeda antar individu. Beberapa penelitian menghubungkan

komponen biologi yang mungkin berkaitan pada tiap varian. Polimorfisme pada sitokrom liver isozyme P450 (CYP2C19, CYP3A4, dan CYP3A5) seperti halnya reseptor P2Y12, merupakan varian utama (Akkaif et al., 2021; Uchiyama, 2011). Kemampuan gen LOF untuk menurunkan respon clopidogrel pada platelet yang pertama kali nampak dan diperkuat dengan adanya agregasi platelet pada polimorfisme CYP2C19 (Uchiyama, 2011).

Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa polimorfisme CYP2C19 sangat bervariasi di berbagai kelompok etnis. Dibandingkan dengan populasi kulit putih (25%-35%) dan populasi kulit hitam (35%-45%), populasi Asia (55-70%) menunjukkan tingkat prevalensi variasi alel LOF CYP2C19 (CYP2C19 *2 dan *3) yang lebih besar. Dibandingkan dengan populasi kulit putih (18%), populasi Asia (4%) menunjukkan frekuensi varian alel CYP2C19 GOF (CYP2C19 *17) yang lebih rendah (Akkaif et al., 2021).

Sebuah studi oleh Mega et al. yang melibatkan 1.477 pasien sindrom koroner akut, dengan *outcome* dengan karakteristik kematian

akibat infark miokard (*myocardial infarction* / MI) nonfatal, stroke non fatal, dan penyebab kardiovaskular lainnya, menunjukkan tingkat polimorfisme LOF yang jauh lebih tinggi (12,1% berbanding 8%; $P=0,01$) daripada gen CYP2C19 *wild type*. Hasil serupa juga dilaporkan terkait kejadian trombosis stent setelah terapi clopidogrel selama 450 hari (2,6% berbanding 0,8%; $P = 0,02$). Studi lain pada 259 pasien yang menggunakan clopidogrel selama satu bulan setelah MI pertama menunjukkan bahwa individu dengan polimorfisme CYP2C19 memiliki kelangsungan hidup 5 tahun yang jauh lebih buruk (HR = 3,69; 95% CI = 1,69-8,5; $P = 0,0005$), kondisi ini dikaitkan dengan hasil klinis yang jauh lebih buruk setelah pemasangan stent koroner (Collet et al., 2009). Dalam studi lain, 552 individu diketahui memiliki alel CYP2C19 *wild type*, dan 245 memiliki setidaknya satu dari dua alel. Pasien dengan gen *wild type* homozigot memiliki tingkat agregasi trombosit yang jauh lebih rendah dibandingkan mereka yang memiliki dua alel (11% berbanding 23%; $P<0,0001$) (Trenk et al., 2008).

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara risiko ISR dan gen LOF. Kemungkinan ISR (Odds) adalah 2,8% lebih tinggi pada gen LOF dibandingkan dengan *wild type*. Dibandingkan dengan gen LOF, *wild type* mampu memetabolisme clopidogrel lebih efektif. Zhang et al dan Nozari et al mengungkapkan bahwa mereka menggunakan clopidogrel 75 mg dalam penelitiannya . Selain itu, Zhang et al. juga memiliki kelompok ketiga yang terdiri dari pasien dengan gen LOF, yang diberikan clopidogrel dosis ganda (150 mg). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok ini dibandingkan dengan pasien *wild type* yang diberi clopidogrel dosis normal (75 mg) (Zhang et al., 2020).

Peningkatan dosis clopidogrel (dengan dosis muatan menjadi 300 mg) merupakan pilihan pertama strategi manajemen resistensi clopidogrel. Dosis yang lebih besar (600 mg) telah dibandingkan dengan dosis yang lebih kecil (300 mg) dalam dua penelitian. Cuisset et al secara acak memilih 292 pasien yang menjalani pemasangan stent non-STEMI untuk diberikan

dosis muatan clopidogrel 300 mg atau 600 mg 12 jam sebelum intervensi koroner perkutan (IKP). Satu bulan setelah IKP, semua pasien diberikan aspirin 160 mg dan clopidogrel 75 mg setiap harinya. Kelompok dosis muatan 600 mg menunjukkan penurunan agregasi trombosit yang diinduksi ADP (*ADP-induced platelet aggregation*) dan seleksi ekspresi P (*P-selection expression*) dibandingkan dengan kelompok dengan dosis muatan 300 mg.

Selain itu, insiden penyakit kardiovaskular setelah satu bulan jauh lebih sedikit pada kelompok dosis muatan 600 mg (7 vs 18 kasus; $P=0,02$)(Cuisset et al., 2006). Dalam penelitian oleh L'Allier et al, 148 pasien yang menjalani IKP elektif secara acak dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok A diberikan clopidogrel 75 mg pada pagi hari (≥ 2 jam) dilakukannya IKP dan clopidogrel 300 mg sehari (≥ 15 jam) sebelum IKP. Kelompok B diberikan clopidogrel 600 mg di pagi hari (≥ 2 jam) saat dilakukannya IKP. Sementara kelompok C diberikan clopidogrel 600 mg pada pagi hari IKP dilakukan dan clopidogrel 600 mg sehari sebelum IKP.

Kelompok C menunjukkan puncak inhibisi dan akhir agregasi platelet yang diinduksi ADP relatif lebih tinggi secara substansial dibandingkan kelompok A dan B. Dengan demikian, tampak bahwa bolus clopidogrel 600 mg berturut-turut menghasilkan inhibisi platelet yang lebih substansial dibandingkan dengan dosis muatan tunggal (L'Allier et al., 2008).

Angiolillo et al melakukan studi terhadap efektivitas dosis pemeliharaan harian clopidogrel 150 mg pada pasien yang menjalani IKP elektif. Sebelum kembali ke dosis biasa, kedua kelompok subjek melanjutkan pengobatan selama 30 hari. Agregasi platelet yang diinduksi ADP (20 μ M) lebih tinggi pada kelompok clopidogrel 75 mg/hari dibandingkan pada kelompok clopidogrel 150 mg/hari (64% berbanding 52,1%; $P < 0,001$)¹⁸. Tes VerifyNow mengevaluasi agregasi trombosit relatif sebagai respons terhadap 5 μ M ADP (45,1% vs 65,3%; $P < 0,001$), dan secara substansial inhibisi fungsi trombosit (60 berbanding 117; $P = 0,004$) meningkat pada kelompok yang menerima clopidogrel 150 mg dibandingkan dengan

kelompok yang menerima clopidogrel 75 mg (64% versus 52,1%; $P < 0,001$) (Angiolillo et al., 2008).

Percobaan yang lebih besar pada 153 subjek dengan respon clopidogrel yang rendah (indeks reaktivitas platelet 69%) terhadap clopidogrel 75 mg/hari atau 150 mg/hari ($n=95$ atau $n=58$) menemukan hasil yang serupa. Setelah dua minggu terapi, kelompok clopidogrel 150 mg/hari dikatakan memiliki indeks reaktivitas trombosit yang jauh lebih rendah dibandingkan kelompok 75 mg/hari (43,9% berbanding 58,6%; $P < 0,001$). Selanjutnya, 20 dari 31 subjek kelompok clopidogrel 75 mg/hari beralih ke clopidogrel 150 mg/hari selama dua minggu dan didapatkan hasil yang responsif (reaktivitas trombosit sebesar 69%) (Aleil et al., 2008). Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan kemungkinan penggunaan bolus clopidogrel dan dosis pemeliharaan yang lebih tinggi.

Obat alternatif lain diantaranya: prasugrel, ticagrelor dan cilostazol. Meskipun terdapat bukti terbatas yang menunjukkan bahwa penggunaan

prasugrel berinteraksi dengan penghambat pompa proton (*proton pump inhibitor* / PPI) melalui sitokrom P450, sebuah studi dari TRITON-TIMI 38 dan PRINSIP 44 menunjukkan bahwa PPI tidak memengaruhi efektivitas prasugrel. Oleh karena itu, penggunaan PPI dengan prasugrel cukup disukai. Ticagrelor adalah inhibitor agregasi trombosit baru. Ticagrelor, seperti clopidogrel, mengikat P2Y₁₂, yang bertindak sebagai antagonis reseptor ADP pada trombosit dan mencegah agregasi trombosit. Tidak seperti clopidogrel, ticagrelor secara reversibel mengikat P2Y₁₂ dan tidak menggantikan ADP dari reseptor, sehingga terdapat kemungkinan untuk menargetkan pensinyalan yang diinduksi 2-MeS-ADP. Lebih lanjut, karena ticagrelor tidak memerlukan aktivasi enzim liver, ticagrelor lebih konsisten dalam mengurangi agregasi trombosit. Ticagrelor juga memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah, dan tidak dipengaruhi oleh polimorfisme CYP20 (Storey et al., 2009).

Cilostazol menekan degradasi cAMP dalam trombosit dengan menghambat agregasi

trombosit melalui *phosphodiesterase-3-blocker*. Oleh karena itu, cilostazol dapat menjadi pilihan bagi orang yang resisten terhadap clopidogrel. Pada pasien yang menerima prosedur perkutan berbasis stent kontemporer, penggunaan cilostazol dikombinasikan dengan clopidogrel dan aspirin dapat meminimalkan restenosis, efek samping ke otak dan jantung (Tamhane et al., 2009). Oleh karena itu, cilostazol lebih bermanfaat daripada clopidogrel pada dosis pemeliharaan yang tinggi. Namun, karena efek samping, cilostazol sering dihentikan dalam sebuah penelitian.

Shim et al secara acak mengkategorikan 400 subjek yang berhasil menjalani IKP dengan DES menjadi dua kelompok: terapi tiga antiplatelet (clopidogrel, cilostazol, dan aspirin) dan terapi antiplatelet ganda (clopidogrel dan aspirin). Mereka melaporkan adanya penurunan resistensi clopidogrel yang signifikan pada kelompok terapi tiga antiplatelet (19,7% berbanding 40%, $P < 0,001$). Penelitian ini menunjukkan bahwa resistensi clopidogrel pada pasien yang menjalani IKP dengan DES dapat

diturunkan/dikurangi (Shim et al., 2009). Percobaan lain membandingkan efektivitas dan keamanan cilostazol yang dikombinasi dengan aspirin dan clopidogrel dalam DAPT. Terapi kombinasi cilostazol memiliki keuntungan yang signifikan dalam hal efek samping utama jantung, kematian karena sebab apapun, kematian jantung, revaskularisasi lesi target, dan ISR. Terdapat manfaat yang dilaporkan pada pasien resistensi clopidogrel (Tamhane et al., 2009).

Ada beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Pertama, mengenai hubungan antara gen LOF dan ISR, beberapa penelitian terbatas dan menggunakan ukuran sampel yang kecil sehingga terdapat keterbatasan kekuatan statistik. Kedua, tidak terdapat penelitian RCT. Ketiga, penelitian memasukkan berbagai jenis gen LOF, dan beberapa penelitian tidak menyebutkan dengan jelas apakah mereka memeriksa gen LOF homozigot atau gen LOF heterozigot. Keempat, penelitian menggunakan jenis stent yang berbeda dan tidak secara jelas menyebutkan persentase penggunaan BMS dan

DES, seperti yang kita ketahui bahwa BMS memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk membentuk ISR. Kelima, tidak ada penelitian yang menggunakan pencitraan intra koroner. Terakhir, data terkait *patient-level* tidak tersedia (Pintaningrum et al., 2022).

Dari paparan diatas disimpulkan bahwa pasien yang menjalani IKP dan diberikan clopidogrel, adanya gen LOF meningkat seiring dengan risiko ISR. Untuk itu dibutuhkan studi skala besar untuk menguji strategi yang tepat pada pasien dengan gen LOF yang akan dilakukan pemasangan stent koroner (Pintaningrum et al., 2022).

2.1.2.5.3 Polimorfisme ABCB1 pada in-stent restenosis

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, clopidogrel merupakan prodrug yang melewati 2 langkah metabolisme hepar dengan metabolisme sitokrom P450. Langkah pertama, Sebagian besar dimediasi oleh enzim CYP2C19 diikuti oleh oksidasi lebih lanjut dimana metabolit perantara 2-oxo-clopidogrel berubah menjadi metabolit aktif oleh isoenzim CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6, dan CYP2C9. Penyerapan

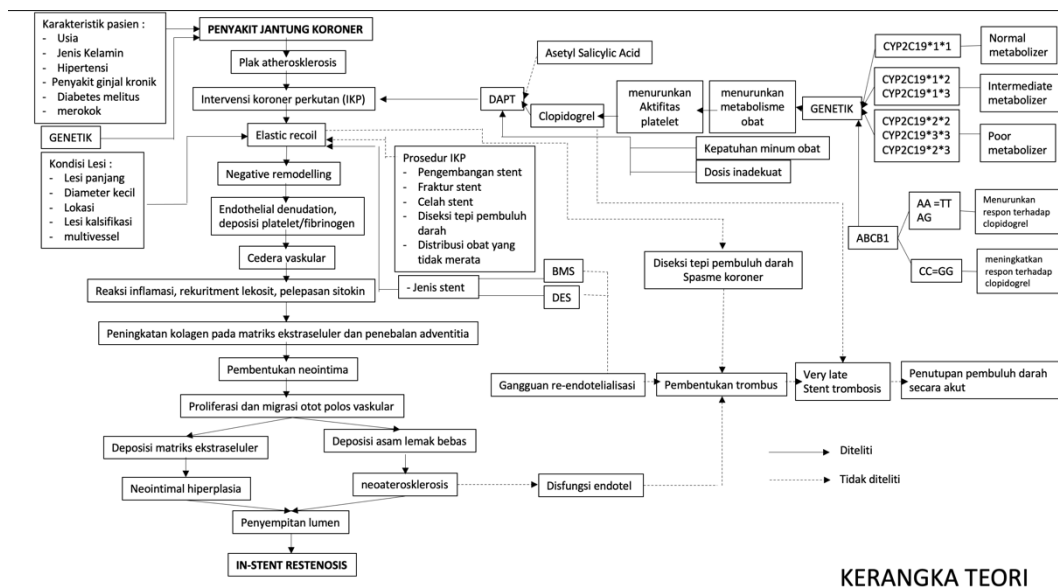
obat tersebut dalam duodenum membutuhkan keterlibatan P-glycoprotein dalam transport intestinal yang dikode oleh gen ABCB1. Jika varian loss of function pada isoenzim ini ditemukan, maka bisa menyebabkan stent trombosis dan juga kejadian kardiovaskular mayor lainnya (Rytkin et al., 2017).

ABCB1, dikenal sebagai multi-drug resistance protein 1 (MDRP1), adalah salah satu dari 49 anggota dalam superfamily adenosin trifosfat (ATP) manusia (ABC) yang menyandikan transporter dan saluran protein yang berfungsi sebagai penghabisan pompa.

Studi sebelumnya menunjukkan adanya pengaruh ABCB1 (C3435T, rs1045642) dengan ABCB1 terhadap efikasi dari clopidogrel, namun data ini masih tidak konsisten. Sebanyak 1524 sampel DNA pasien paska IKP yang mendapatkan clopidogrel dianalisis, namun genotip ABCB1 C3435T tidak mempengaruhi respon antiplatelet terhadap clopidogrel dalam risiko stent thrombosis pada pasien paska IKP (Jaitner et al., 2012).

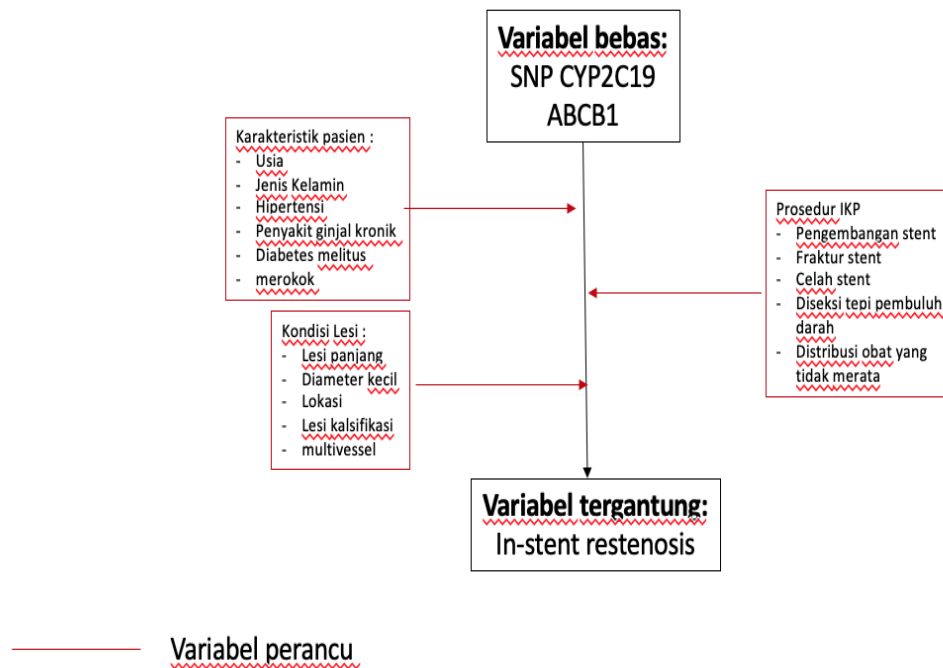
Beberapa data menunjukkan level clopidogrel yang aktif lebih rendah pada individu dengan varian genetic ABCB1 C3435T terutama homozigos TT , sehingga mungkin dapat menghasilkan efek samping klinis. Hanya sedikit sekali studi yang meneliti efek LOF CYP2C19 dan alel GOF dan alel ABCB1 C3435T (Galeazzi et al., 2018)

2.2 KERANGKA TEORI



Gambar 7. Kerangka teori

2.3 KERANGKA KONSEP



Gambar 8. Kerangka konsep

2.4 HIPOTESIS

H0 : Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan *In-stent Restenosis* paska intervensi koroner perkutan di Nusa Tenggara Barat

H1 : Terdapat hubungan antara polimorfisme CYP2C19 dan ABCB1 dengan *In-stent Restenosis* paska intervensi koroner perkutan di Nusa Tenggara Barat

2.5 DEFINISI OPERASIONAL

Tabel 3. Definisi operasional variabel

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala Pengukuran	Kategori
1	<i>In-stent restenosis</i>	ISR didefinisikan sebagai penyempitan kembali >50% diameter arteri koroner yang terjadi secara bertahap dan progresif dari lesi arteri koroner yang telah dilakukan pemasangan <i>stent</i> . Dihitung dengan menggunakan <i>quantitative coronary analysis</i> (QCA) dan <i>stentvist</i> .	nominal	1.ISR ($\geq 50\%$) 2. non ISR ($< 50\%$)
2	CYP2C19	suatu kompleks enzim yang berperan dalam metabolisme beberapa jenis obat dan merupakan bagian dari super family sitokrom P450. Polimorfisme genetik pada enzim tersebut	nominal	1.Loss of function : :*2/*3 2.Wild type : *1

		<p>berhubungan dengan munculnya fenotip metabolisme buruk (<i>poor metabolizer/PM</i> dan <i>intermediate metabolizer/IMs</i>) yang mempunyai kemampuan yang buruk dalam memetabolisme obat-obatan yang menjadi substratnya. Nilai:</p> <p>*1/1*: normal, <i>extensive metabolizer</i></p> <p>*1/2 atau *1/3* : <i>intermediate metabolizer</i></p> <p>*2/2 atau *3/3* atau 2*/*3 : <i>poor metabolizer</i></p>		
3	ABCB1	<p>Gen yang mengkode P-glycoprotein (P-gp) dalam duodenum, dapat mempengaruhi penyerapan obat clopidogrel</p>	Nominal	<p>1.meningkatkan respon clopidogrel (GG)</p> <p>2. menurunkan respon clopidogrel (AA, AG)</p>

4	Jenis kelamin	Sifat (keadaan) laki-laki atau perempuan	nominal	Laki-laki perempuan
5	Usia	Usia yang tercatat di rekam medis pasien atau usia yang dihitung dari tanggal lahir yang tercatat di rekam medis pasien	numerik	
6	Jenis stent	stent yang digunakan saat PCI, bisa berupa BMS atau DES.	nominal	DES BMS
7	Penggunaan clopidogrel	Pasien yang menggunakan clopidogrel secara rutin dan tidak pernah putus obat > 1 bulan	nominal	Ya tidak
8	merokok	Seseorang yang mengonsumsi rokok secara rutin, walau hanya satu batang sehari atau orang yang menghisap rokok walau tidak rutin sekalipun dan cara menghisap rokok dengan	nominal	Perokok Non Perokok

		menghembuskan asap dan tidak masuk ke paru-paru (Kemenkes RI,2012). Bila terakhir merokok 20 tahun yang lalu dianggap non perokok.		
9	Riwayat hipertensi	Suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari sama dengan 90 mmHg, atau yang sudah mengonsumsi obat anti hipertensi secara rutin atau yang telah didiagnosis dokter. (Unger et al., 2020; Zibaeenezhad et al. 2019)	nominal	Ya tidak
10	Diabetes mellitus	gangguan metabolisme yang ditandai kenaikan kadar gula darah akibat gangguan dalam produksi insulin, dengan glukosa plasma darah ≥ 126 mg/dL atau	nominal	Ya tidak

		glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik (PERKENI) atau HbA1C $\geq 6,5\%$ atau telah didagnosis dokter dan minum obat anti diabetes atau menggunakan insulin secara rutin.		
11	Hemoglobin	Protein yang ditemukan dalam sel darah merah, nilai rujukan 13,2-17,3 g/dL.	numerik	
12	Rasio neutrofil/limfosit	Perbandingan antara neutrophil dan limfosit, menunjukkan keseimbangan antara inflamasi sistemik dan imunitas, digunakan sebagai penanda berbagai penyakit untuk memprediksi mortalitas. Nilai normal antara 1-2.	numerik	
13	Kolesterol total	Suatu ukuran jumlah kolesterol dalam darah, termasuk kolesterol LDL dan HDL, dimana dapat menjadi penyebab	numerik	

		penyumbatan arteri. Nilai rujukan <200 mg/dL.		
14	HDL	Disebut kolesterol baik, menyerap kolesterol dalam darah dan membawa kembali ke liver, kemudian liver akan menghilangkan dari tubuh. Nilai rujukan \geq 40 mg/dL	numerik	
15	LDL	Disebut kolesterol jahat, menjadi salah satu faktor penyebab atherosclerosis. Nilai rujukan <100 mg/dL.	numerik	
16	Trigliserida	Salah satu tipe lipid yang disimpan dalam sel lemak. Nilai rujukan < 150 mg/dL.	numerik	
17	ApoB	Apolipoprotein B-100 adalah protein yang dapat digunakan untuk mengetahui risiko penyakit kardiovaskular. Nilai rujukan 66-133 mg/dL	numerik	
18	eGFR	penurunan laju filtrasi glomerulus melalui perhitungan kreatinin, jenis kelamin, dan umur.	Nominal	\geq 60 : normal < 60 : abnormal

19	Indeks massa tubuh	Index massa tubuh (IMT) adalah berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter. (WHO, 2021)	nominal	Non obesitas (<30) Obesitas (≥ 30)
20	Diameter lesi	ukuran segmen garis lurus yang melintasi titik pusat dan menghubungkan dua titik pada lingkaran suatu lesi	numerik	
21	Panjang lesi	panjang lesi yang terpasang stent, risiko tinggi terjadi ISR bila panjang lesi ≥ 20 mm	Numerik	
22	Suku	golongan bangsa sebagai bagian dari bangsa yang besar (kamus besar Bahasa Indonesia). Dalam penelitian ini, suku dinilai berdasarkan anamnesis terhadap pasien.		
23	Kepatuhan minum obat	Kecenderungan pasien melakukan instruksi medikasi yang dianjurkan		

		(National institute for health and clinical excellance dalam Grough, 2011). Cara pengukuran yaitu menanyakan langsung kepada pasien, atau orang terdekat pasien, dan menghitung jumlah obat.		
--	--	--	--	--