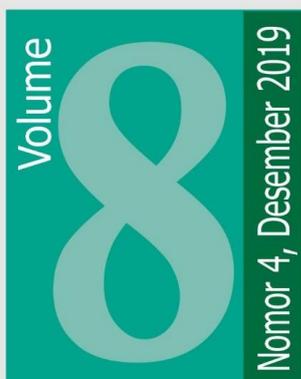


ISSN : 2252-6218  
eISSN : 2337-5701

# Jurnal Farmasi Klinik Indonesia

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy

Terakreditasi KEMRISTEKDIKTI, SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 30/E/KPT/2019



<http://www.ijcp.or.id>

## Editor in Chief

Prof. Dr. apt. Keri Lestari, M.Si., Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

## Editorial Board

Henk-Jan Guchelaar, Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University, Netherlands

Maarten J. Postma, Department of Pharmacy, University of Groningen, Netherlands

Hiroshi Koyama, Department of Public Health, Gunma University, Japan

Syed AS. Sulaiman, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Malaysia

Debabrata Banerjee, Department of Pharmacology, Rutgers University, United States

Dyah Aryani Perwitasari, Faculty of Pharmacy Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia

Elin Yulinah Sukandar, School of Pharmacy, Institut Teknologi Bandung, Indonesia

Zullies Ikawati, Faculty of Pharmacy Universitas Gadjah Mada, Indonesia

Ully Adhie Mulyani, Ministry of Health of Republic of Indonesia, Indonesia

Ajeng Diantini, Faculty of Pharmacy Universitas Padjadjaran, Indonesia

Tri Hanggono Achmad, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Budi Setiabudiawan, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Ida Parwati, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Dedy Almasdy, Faculty of Pharmacy Universitas Andalas, Indonesia

Rizky Abdulah, Faculty of Pharmacy Universitas Padjadjaran, Indonesia

# Table of Contents

## Original Research

<b>Evaluasi Pola Peresepan Pasien Geriatri di RSUD Dr. Soedarso Pontianak Berdasarkan Beers Criteria</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.95">10.15416/ijcp.2022.11.2.95</a> <i>Sarah M. Sasfi, Eka K. Untari, Shoma Rizkifani</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 95–104
<b>A Comparison of Potentially Inappropriate Medications Identification Using Beers and STOPP Criteria in Hospitalized Geriatric Patients in Jakarta</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.105">10.15416/ijcp.2022.11.2.105</a> <i>Daniek Viviandhari, Nurhasnah Nurhasnah, Riska N. Sakinah, Desi Wulandari</i>	PDF 105–115
<b>Obat Off-label pada Pasien Pediatri Rawat Jalan: Penelitian Observasi Retrospektif di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.116">10.15416/ijcp.2022.11.2.116</a> <i>Cheri F. A. Dera, Nurma Suri</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 116–128
<b>Efek Penggunaan Antibiotik yang Rasional terhadap Perbaikan Klinis pada Pasien Anak Dirawat Inap dengan Pneumonia</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.129">10.15416/ijcp.2022.11.2.129</a> <i>Mega Damayanti, Ery Olivianto, Ema P. Yunita</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 129–144
<b>Influence of Therapy Compliance Using Medication Possession Ratio Method for Patients with Metabolic Syndrome</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.145">10.15416/ijcp.2022.11.2.145</a> <i>Christianus H. Setiawan, Phebe Hendra, Dita M. Virginia, Lisa K. Sari</i>	PDF 145–154
<b>Precautionary Measures, Attitude, and Productive Activities of Students in West Java Province, Indonesia, during Covid-19 Pandemic</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.155">10.15416/ijcp.2022.11.2.155</a> <i>Rimadani Pratiwi, Intan T. Maisyarah, Nyi M. Saptarini</i>	PDF 155–163
<hr/>	
<h2>Review</h2>	
<b>Efek Polimorfisme Gen Enzim Pemetabolisme Obat terhadap Kadar Rivaroxaban: Sebuah Kajian Naratif</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.164">10.15416/ijcp.2022.11.2.164</a> <i>Sarah P. Atmaja, Ani Kristiyani, Ellsya A. Rawar</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 164–173
<hr/>	
<h2>Fast Track Special Covid-19</h2>	
<b>Korelasi Kadar Serum Vitamin D terhadap Derajat Keparahan Penyakit Infeksi Covid-19: Sebuah Literatur Review</b>  <a href="https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.2.174">10.15416/ijcp.2022.11.2.174</a> <i>Devyani D. Wulansari, Indi R. Tsani, Rahmad A. Prasetya</i>	PDF (BAHASA INDONESIA) 174–186

## Efek Polimorfisme Gen Enzim Pemetabolisme Obat terhadap Kadar Rivaroxaban: Sebuah Kajian Naratif

Sarah P. Atmaja, Ani Kristiyani, Ellsya A. Rawar

Fakultas Farmasi, Universitas Kristen Immanuel Yogyakarta, Sleman, Indonesia

### Abstrak

Rivaroxaban merupakan agen antikoagulan yang mengalami biotransformasi via liver dengan melibatkan peran dari CYP3A4/5 (18%); CYP2J2 (14%) dan sisanya melalui *CYP independent hydrolytic cleavage* (14%). Polimorfisme yang terjadi pada gen pemetabolisme obat memengaruhi kadar rivaroxaban di dalam tubuh, hal tersebut telah dilaporkan di dalam berbagai macam penelitian. Kajian naratif ini bertujuan untuk mengulas mengenai pengaruh variasi gen enzim pemetabolisme obat pada kadar rivaroxaban di dalam tubuh pasien dari beberapa penelitian yang sudah dilaporkan. Metode yang digunakan adalah kajian naratif dengan cara menelusuri data berbasis *Google Scholar* dengan kata kunci *rivaroxaban*, *polymorphism*, CYP3A4, CYP3A5, dan CYP2J2. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme gen pemetabolisme tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap perubahan kadar rivaroxaban di dalam darah, namun masih terdapat beberapa keterbatasan penelitian. Perlu adanya penelitian yang lebih komprehensif dengan melibatkan keseluruhan *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang berperan dalam farmakokinetika rivaroxaban, mengingat rivaroxaban dimetabolisme oleh beberapa isoenzim CYP dan diekskresikan oleh beberapa transporter, sehingga hal tersebut masih membuka kesempatan untuk penelitian lebih lanjut mengenai farmakogenomik rivaroxaban.

**Kata kunci:** CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2, polimorfisme, rivaroxaban

## Effect of Gene Polymorphism in Drug-metabolizing Enzyme on Concentration of Rivaroxaban: A Narrative Review

### Abstract

Rivaroxaban is an anticoagulant agent that often experience biotransformation in the liver through CYP3A4/5 (18%); CYP2J2 (14%) and CYP independent hydrolytic cleavage (14%). Several studies revealed that polymorphism in drug-metabolizing enzyme genes can affect the rivaroxaban levels in the body. Therefore, this study aims to review the effect of gene variations of metabolizing enzymes on rivaroxaban concentration in patient's body. A search using keyword rivaroxaban, polymorphism, CYP3A4, CYP3A5 and CYP2J2 was carried out in Google Scholar. Several studies showed that polymorphisms of metabolizing genes do not have a significant effect on rivaroxaban concentration. There is also a need for comprehensive studies involving all single nucleotide polymorphisms (SNPs) that play a role in the drug's pharmacokinetics. This is because rivaroxaban is metabolized by several CYP isoenzymes and excreted by different transporters. This still opens the opportunity for further studies on its pharmacogenomic.

**Keywords:** CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2, polymorphism, rivaroxaban

**Korespondensi:** apt. Sarah P. Atmaja, M.Farm.Klin., Fakultas Farmasi, Universitas Kristen Immanuel Yogyakarta, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55232, Indonesia, *email:* sarah@ukrimuniversity.ac.id

**Naskah diterima:** 29 Juni 2021, **Diterima untuk diterbitkan:** 10 Juni 2022, **Diterbitkan:** 30 Juni 2022

## Pendahuluan

Rivaroxaban merupakan salah satu dari golongan obat antikoagulan yang bekerja secara langsung/*direct oral anticoagulants* (DOACs), yang memiliki mekanisme kerja dengan cara penghambatan langsung pada faktor koagulasi yaitu faktor Xa. Rivaroxaban dan DOACs lainnya merupakan alternatif pengobatan dari warfarin, acenocoumarol dan *fluindione* disebabkan tidak dibutuhkannya *monitoring* koagulasi darah secara rutin.<sup>1,2</sup> Rivaroxaban sudah disetujui dan digunakan untuk mencegah tromboembolisme vena pada pasien dewasa yang sedang menjalani operasi penggantian lutut dan panggul, selain itu juga digunakan untuk mencegah stroke dan embolisme sistemik pada pasien dewasa dengan *non-valvular atrial fibrillation* dan pada pasien dengan *deep vein thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* (PE).<sup>3</sup> Penggunaan rivaroxaban sebagai pilihan dalam terapi beberapa kondisi medis di Indonesia memang belum terlalu banyak, namun dalam beberapa studi mengenai analisis efektivitas biaya, rivaroxaban memberikan biaya yang lebih efektif dibandingkan warfarin. Selain itu, rivaroxaban menunjukkan lama rawat yang lebih singkat jika dibandingkan dengan terapi standar.<sup>4,5</sup> Hal ini memungkinkan rivaroxaban akan menjadi pilihan terapi di waktu mendatang.

Eliminasi rivaroxaban terdiri dari dua yaitu eliminasi renal dalam bentuk obat aktif utuh (*unchanged drug*) di dalam urin yaitu sebanyak 36% (30% melalui eliminasi aktif renal; 6% melalui filtrasi glomerular), lalu sekitar 50% rivaroxaban melalui proses biotransformasi via liver dengan melibatkan peran dari CYP3A4/5 (18%); CYP2J2 (14%) dan sisanya melalui *CYP independent hydrolytic cleavage* (14%). Polimorfisme yang terjadi pada gen pemetabolisme obat memengaruhi kadar rivaroxaban di dalam tubuh dan telah dilaporkan dalam beberapa penelitian.<sup>4-6</sup>

Penelitian mengenai polimorfisme gen CYP3A4\*1G yang dilakukan oleh Sutrisna dkk. (2011)<sup>7</sup> melaporkan adanya polimorfisme gen tersebut pada populasi Jawa yakni sebagai berikut: CYP3A4\*1/\*1, CYP3A4\*1/\*1G dan CYP3A4\*1G/\*1G dengan frekuensi genotipe masing-masing 0,25, 0,55, dan 0,20. Polimorfisme gen tersebut telah dilaporkan memberikan pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas CYP3A4. Pada populasi China yang mengalami variasi gen homozigot \*1G/\*1G, aktivitas CYP3A4 signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok alel *wild-type* (\*1/\*1) atau pada kelompok heterozigot \*1/\*1G.<sup>8</sup> Studi polimorfisme gen CYP3A5 oleh Palden dkk. (2019) didapatkan bahwa variasi gen CYP3A5 terbanyak pada penduduk Asia timur dan Asia tenggara adalah CYP3A5\*3/\*3 (2,0–71,4%); \*1/\*3 (16,0–57,1%) dan \*1/\*1 (0–92,0%).<sup>9</sup>

Kajian naratif ini akan mengulas tentang pengaruh variasi gen enzim pemetabolisme obat pada kadar rivaroxaban di dalam tubuh pasien dari beberapa penelitian yang sudah dilaporkan. Diharapkan kajian ini dapat memberikan ringkasan mengenai genotipe yang berpengaruh secara signifikan terhadap perubahan kadar rivaroxaban di dalam tubuh, dan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai studi farmakogenomik rivaroxaban sehingga pada akhirnya dapat mencapai *presicion medicine* untuk terapi rivaroxaban.

## Metode

Metode penulisan artikel ini adalah kajian naratif dengan cara menelusuri data berbasis *Google Scholar* dengan kata kunci rivaroxaban, *polymorphism*, CYP3A4, CYP3A5, dan CYP2J2. Dengan menggunakan rumusan kata kunci (((rivaroxaban) AND (polymorphism)) AND (CYP3A4)) OR (((rivaroxaban) AND (CYP3A5)) AND (polymorphism)) OR (((rivaroxaban) AND (CYP2J2)) AND

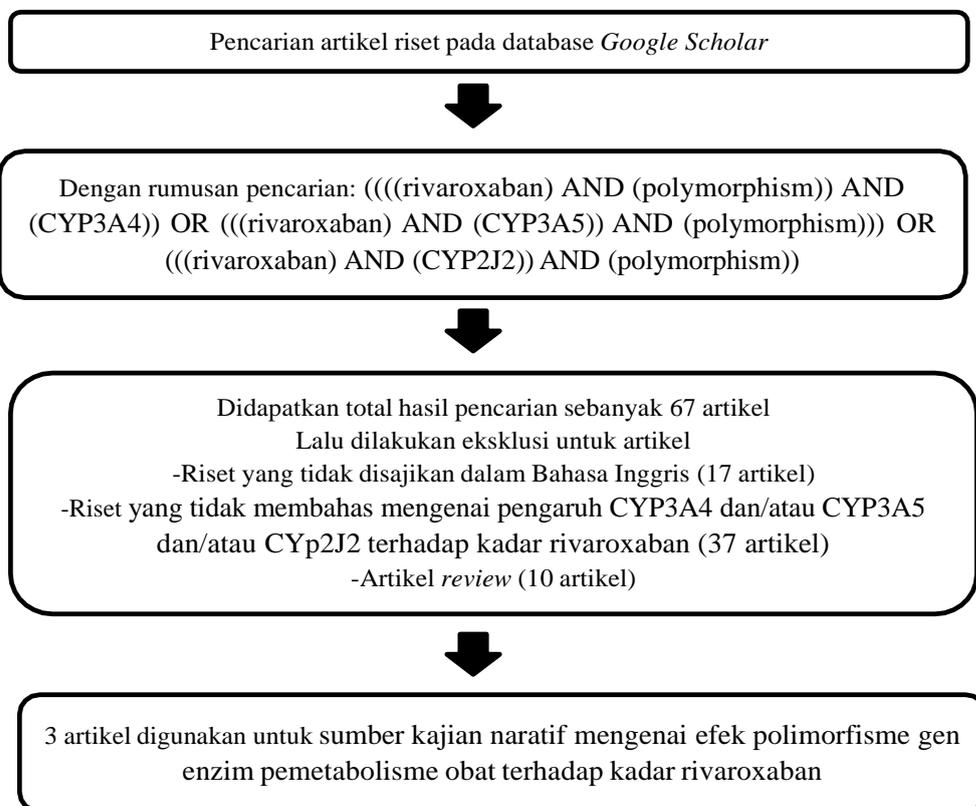
(polymorphism)) dengan rentang tahun 2010–2021, diperoleh sebanyak 67 artikel. Dari keseluruhan artikel yang didapatkan, 17 artikel dieliminasi karena tidak ditulis dalam Bahasa Inggris. Sebanyak 50 artikel yang tersisa diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi lainnya: sejumlah 37 riset yang tidak membahas mengenai pengaruh CYP3A4 dan/atau CYP3A5 dan/atau CYP2J2 terhadap kadar rivaroxaban dieksklusi, lalu 10 artikel berjenis *review* juga dieksklusi. Total terdapat tiga artikel yang digunakan sebagai sumber kajian naratif mengenai efek polimorfisme gen enzim pemetabolisme obat terhadap kadar rivaroxaban (Gambar 1).

**Farmakodinamik dan Farmakokinetik Rivaroxaban**

Rivaroxaban merupakan obat antikoagulan yang bekerja secara langsung menghambat faktor Xa, yang bergantung pada konsentrasi

dan terikat secara cepat (konstanta kecepatan asosiasi  $[K_{on}], 1,7 \times 10^7 \text{ mol/L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) serta bersifat *reversible* (konstanta kecepatan disosiasi  $[K_{off}], 5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>10</sup> Penghambatan rivaroxaban pada aktivasi platelet dan pembentukan fibrin yang secara langsung, selektif dan reversibel ini terjadi pada jalur koagulasi intrinsik maupun ekstrinsik. Rivaroxaban menghambat protrombinase bebas dan pembentukan gumpalan darah yang berkaitan dengan faktor Xa tanpa secara langsung memengaruhi agregasi platelet.<sup>11</sup>

Rivaroxaban diabsorpsi secara cepat dalam waktu 2–4 jam setelah pemberian dosis tunggal (1,25–80 mg) dan dosis ganda (mencapai 30 mg setiap dua kali sehari) untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum. Bioavailabilitasnya 80–100% untuk dosis 10 mg dan 66% untuk dosis 20 mg. Rivaroxaban memiliki volume distribusi sekitar 0,62 L/kg. Eliminasi rivaroxaban melalui dua jalur yaitu sepertiga melalui eliminasi ginjal dalam bentuk



Gambar 1 Metode Penulisan Kajian Naratif

tidak berubah dan dua pertiga eliminasi melalui metabolisme. Metabolisme rivaroxaban melibatkan peranan dari enzim sitokrom P450 yang terdiri dari CYP3A4/5 (18%); CYP2J2 (14%) dengan jalur degradasi oksidatif pada bagian morfolinon dan sisanya melalui CYP *independent hydrolytic cleavage* (14%) dengan hidrolisis ikatan amida. Penghambatan CYP3A4 akan menurunkan metabolisme rivaroxaban sehingga akan meningkatkan konsentrasi bentuk aktif rivaroxaban di dalam plasma.<sup>1,12</sup> Eliminasi rivaroxaban dalam bentuk tidak berubah oleh ginjal melalui sekresi secara transport aktif yang melibatkan peran dari *P-glycoprotein* (Pgp) dan BCRP (ABCG2). Hasil eliminasi rivaroxaban dikeluarkan sebanyak 28% dari dosis awal melalui feces dalam bentuk metabolit (21%) dan *unchanged* (7%). Sisanya, 66% melalui urin dalam bentuk metabolit (30%) dan *unchanged* (36%).<sup>1</sup>

Terapi rivaroxaban bersama dengan *inhibitor* CYP3A4 akan meningkatkan kadar serum rivaroxaban sehingga menyebabkan efek samping seperti perdarahan. Sebaliknya, jika diberikan bersamaan dengan agen penginduksi CYP3A4, dapat menurunkan kadar rivaroxaban sehingga menurunkan efek antikoagulannya. Hal tersebut menjadi dasar pemahaman pengaruh variasi gen pemetabolisme dapat memengaruhi aktivitas enzim pemetabolisme (menjadi pemetabolisme lambat, menengah, atau cepat) sehingga dapat merubah keamanan dan efikasi dari rivaroxaban pada populasi tertentu.<sup>15</sup>

### Subfamili CYP3A

Manusia memiliki subfamili CYP3A yang terdiri dari 4 isoform yaitu CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 dan CYP3A43 yang terletak pada kromosom 7q22.1. CYP3A4 dan CYP3A5 pada manusia dewasa banyak terdapat pada liver sedangkan untuk dua isoform lainnya sangat rendah terkandung di liver. Sitokrom P3A4 sangat penting untuk memetabolisme

hampir 50% obat-obatan yang digunakan secara klinis. Secara struktur, CYP3A5 dan CYP3A4 sangatlah mirip sehingga menghasilkan substrat yang saling tumpang tindih.<sup>13</sup>

Bagian 5' *untranslated region* (UTR) dari setiap gen CYP3A terdiri dari sekitar 101 nukleotida, sedangkan bagian 3' UTR sangatlah bervariasi untuk setiap gen-nya; CYP3A5 memiliki 111 nukleotida; CYP3A4 memiliki 1152 nukleotida; dan CYP3A43 memiliki 549 nukleotida. Fungsi dari UTR adalah meregulasi ekspresi gen, oleh sebab itu, CYP3A4 yang memiliki 3'UTR paling panjang akan sangat teregulasi ekspresi gennya.<sup>14</sup>

### Polimorfisme CYP3A4 dan Pengaruhnya terhadap Kadar Rivaroxaban

Sitokrom 450 3A4 (CYP3A4) dikode oleh gen CYP3A4 yang merupakan kelompok besar sitokrom pemetabolisme zat endogen maupun eksogen. Gen CYP3A4 merupakan bagian dari gen sitokrom P450 yang berada pada kromosom 7q22.1.<sup>15</sup> Lebih dari 139 varian CYP3A4 sudah teridentifikasi. CYP3A4\*1A merupakan tipe liar/*wild type*, sedangkan CYP3A4\*1B merupakan tipe mutasi -392A>G pada daerah 5'UTR, CYP3A4\*1G terletak pada intron 10 gen CYP3A4 yang banyak dipelajari pada populasi Asia.<sup>16</sup> Pada populasi Indonesia, penelitian mengenai frekuensi variasi CYP3A4\*1G yang pernah dilaporkan adalah penelitian oleh Sutrisna, dkk. (2011) dengan hasil yang telah disebutkan di atas. Variasi lainnya yakni CYP3A4\*20 dengan frekuensi yang sangat rendah pada populasi, namun demikian alel ini ditemukan pada populasi Spanyol sebesar 1,2%.<sup>17</sup> Varian alel terbaru yang teridentifikasi yakni CYP3A4\*22 (rs35599367 C.T) dengan frekuensi 5–7% pada populasi Kaukasia.<sup>14</sup> Alel lainnya, seperti CYP3A4\*2, CYP3A4\*12, dan CYP3A4\*17 memiliki frekuensi yang sangat rendah pada populasi dan fungsi dari setiap alel belum teridentifikasi dengan jelas.<sup>16</sup>

**Tabel 1 Studi yang Menunjukkan Pengaruh Polimorfisme CYP3A4 terhadap Kadar Rivaroxaban**

Peneliti/Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Hasil
Sychev, dkk. (2019) <sup>5</sup>	Rusia	Pasien yang menjalani operasi penggantian tulang panggul dan lutut sebanyak 78 pasien, yang mendapatkan rivaroxaban	Didapatkan kelompok mutan haplotipe ABCB1 rs1045642—CYP3A4 rs35599367 and (2) ABCB1 rs4148738—CYP3A4 rs35599367, namun tidak ada perbedaan signifikan antara konsentrasi tunak puncak rivaroxaban kelompok mutan dan <i>wild type</i>

Pada setiap genotipe, terdapat sifat fenotipe-nya masing-masing. Pada genotipe CYP3A4\*22, sifat fenotipe yang dimiliki yaitu pemetabolisme rendah dan menengah, sedangkan genotipe CYP3A4\*1/\*1 memiliki sifat fenotipe pemetabolisme menengah dan kuat.<sup>14</sup> Pengaruh polimorfisme CYP3A4 terhadap rivaroxaban sudah pernah dilaporkan Sychev, dkk. (2019) (Tabel 1). Studi tersebut menunjukkan bahwa subjek dengan haplotipe ABCB1 rs 1045642-CYP3A4 rs 35599367 (CYP3A4\*22) dan ABCB1 rs 4148738-CYP3A4 rs 35599367 (CYP3A4\*22) tidak memiliki perbedaan yang signifikan pada kadar rivaroxaban jika dibandingkan dengan subjek dengan gen tipe liar (*wild-type*).<sup>5</sup> Hasil penelitian yang menunjukkan perbedaan kadar tunak puncak rivaroxaban pada kelompok mutan dan *wild-type* yang tidak signifikan bisa disebabkan oleh jumlah subjek penelitian yang terlalu sedikit, selain itu rivaroxaban memiliki farmakokinetika yang rumit. Hal ini bisa dijelaskan sebagai berikut, salah satu obat yang tergolong dengan rivaroxaban (*direct anticoagulant/DOAC*) yaitu *dabigatran etexilate* yang berbentuk *prodrug* dan konsentrasi senyawa aktifnya secara langsung dipengaruhi oleh carboxylesterase 1 (CES1), hal ini menyebabkan dabigatran mudah untuk dilakukan studi farmakogenetik. Berbeda dengan rivaroxaban yang dimetabolisme oleh beberapa isoenzim CYP dan diekskresikan oleh beberapa transporter. Oleh karena itu, studi farmakogenetik rivaroxaban idealnya dilakukan analisis haplotipe pada pasien yang terlibat di dalam penelitian.<sup>5</sup>

Studi tentang pengaruh polimorfisme gen CYP3A4\*1G terhadap rivaroxaban pada populasi Indonesia perlu dilakukan, meski hasil studi Sutrisna, dkk. (2011) menunjukkan frekuensi polimorfisme tersebut terlihat kecil di suku Jawa, namun jika persentase tersebut dikalikan dengan keseluruhan suku Jawa yaitu 95.217.022 (berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik), akan didapatkan jumlah populasi yang cukup banyak untuk dijadikan studi variasi genetik dan pengaruhnya terhadap obat, dalam hal ini adalah rivaroxaban. Selain itu, studi mengenai variasi gen tersebut masih terbatas pada suku Jawa, sedangkan menurut laporan Badan Pusat Statistik pada tahun 2016, suku bangsa di Indonesia berjumlah lebih dari 300 suku bangsa atau kelompok etnik, atau lebih tepatnya mencapai 1.340 suku bangsa atau kelompok etnik.<sup>20</sup> Dengan demikian, masih terbuka peluang studi variasi gen tersebut pada populasi berbagai suku di Indonesia.

### **Polimorfisme CYP3A5 dan Pengaruhnya terhadap Kadar Rivaroxaban**

Gen CYP3A5 memiliki ekspresi polimorfisme yang tinggi dengan 25 varian alel. Alel yang paling banyak ditemukan di dalam populasi dan sudah banyak dipelajari adalah alel CYP3A5\*3.<sup>18</sup> Varian ini banyak ditemukan pada populasi Amerika, Eropa, Asia Timur dan Asia Selatan dengan frekuensi masing-masing 80%, 94%, 71%, dan 67%.<sup>19</sup> Studi pada populasi di Asia (Cina, Jepang, Korea, Singapura, Taiwan, Thailand, dan Vietnam)

**Tabel 2 Studi yang Menunjukkan Pengaruh Polimorfisme CYP3A5 terhadap Kadar Rivaroxaban**

Peneliti/Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Hasil
D. A. Sychev, dkk. (2018) <sup>4</sup>	Rusia	Pasien yang menjalani operasi penggantian tulang panggul dan lutut sebanyak 65 pasien, yang mendapatkan rivaroxaban	Didapatkan bahwa kelompok dengan variasi gen CYP3A5*3 memiliki % $\Delta$ PT ( <i>prothrombin time</i> ) yang tidak berbeda signifikan ( $p=1,0$ ) dengan kelompok pasien yang tidak terdapat variasi gen tersebut
Sychev, dkk. (2019) <sup>5</sup>	Rusia	Pasien yang menjalani operasi penggantian tulang panggul dan lutut sebanyak 78 pasien, yang mendapatkan rivaroxaban	Didapatkan kelompok CYP3A5 rs 776746 (AG) dan CYP3A5 rs 776746 (GG) ( $p=0,217$ ) memiliki perbedaan yang tidak signifikan terhadap kadar tunak puncak rivaroxaban
Nakagawa, dkk. (2021) <sup>6</sup>	Jepang	Delapan puluh enam pasien dengan <i>non valvular atrial fibrillation</i> yang menjalani AF <i>catheter</i> dan mendapatkan pengobatan rivaroxaban	Kadar rivaroxaban tidak berbeda signifikan ( $p=0,532$ ) antara kelompok polimorfisme CYP3A5 *3 A/A; CYP3A5*3 A/G; CYP3A5*3 G/G

didapatkan bahwa ada tiga genotipe mayor yang dilaporkan yaitu \*1/\*1, \*1/\*3, dan \*3/\*3. Genotipe \*1/\*6 dan \*6/\*6 dilaporkan 0% pada populasi Singapura dan Vietnam,<sup>9</sup> sedangkan studi mengenai variasi alel CYP3A5 pada populasi di Indonesia belum pernah dilakukan.

Pengaruh polimorfisme CYP3A5 pada kadar rivaroxaban sudah dilaporkan dalam beberapa penelitian. Penelitian yang dilakukan D. A. Sychev, dkk. (2018) menunjukkan bahwa kelompok dengan variasi gen CYP3A5\*3 memiliki %  $\Delta$ PT (*prothrombin time*) yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok pasien yang tidak terdapat variasi gen tersebut, kemungkinan hal ini karena peran isoenzim CYP3A5 dalam farmakokinetik rivaroxaban inferior jika dibandingkan dengan transport membrane *P-glycoprotein*.<sup>4</sup> Penelitian yang serupa pada tahun berikutnya menunjukkan hasil bahwa kadar tunak puncak rivaroxaban tidak berbeda signifikan ( $p=0,217$ ) pada kelompok CYP3A5 rs 776746 (A;G) dan CYP3A5 rs 776746 (G;G), namun terdapat beberapa kejadian komplikasi perdarahan ditemukan pada beberapa pasien di dalam penelitian ini seperti perdarahan hidung (1,28%) dan hematoma pada bagian di operasi (1,28%). Hasil penelitian tersebut masih sulit disimpulkan sebagai bentuk pengaruh

polimorfisme CYP3A5, oleh karenanya perlu penelitian lebih komprehensif dengan melibatkan keseluruhan SNP yang berperan pada farmakokinetika rivaroxaban.<sup>5</sup> Studi terbaru pada tahun 2021 menunjukkan hal yang sama, polimorfisme CYP3A5\*3 tidak secara signifikan memengaruhi perubahan kadar rivaroxaban di dalam plasma<sup>6</sup> (Tabel 2). Diperlukan penelitian dengan subjek yang lebih banyak dan perlu dilakukan terhadap beberapa etnis di berbagai negara untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

### **Polimorfisme CYP2J2 dan Pengaruhnya terhadap Kadar Rivaroxaban**

Gen CYP2J2 memiliki panjang 1876 bp dan terdiri dari 9 exon dan 8 intron.<sup>20</sup> Seperti pada kebanyakan sitokrom, gen CYP2J2 pada manusia ini memiliki polimorfisme yang tinggi. Sembilan varian telah didapatkan, mulai dari CYP2J2\*2 sampai CYP2J2\*10, namun sejumlah besar SNP lainnya telah dilaporkan pada 5'*regulatory region*, intron dan 3'-*untranslated region* dari CYP2J2.<sup>21</sup> Di antara sitokrom P450, CYP2J2, CYP3A4, CYP2D6, dan CYP4F3 merupakan empat isoform mayor yang bertanggung jawab pada metabolisme rivaroxaban, namun bersihan

intrinsik rivaroxaban yang dikatalisis oleh CYP2J2 hampir mendekati 39 kali lipat yang dikatalisis CYP3A4, 64 kali lipat yang dikatalisis CYP2D6 dan 100 kali lipat yang dikatalisis CYP4F3 sehingga bisa dikatakan bahwa CYP2J2 mendominasi hidroksilasi dari rivaroxaban.<sup>22</sup> Varian CYP2J2 yang paling sering dipelajari yaitu CYP2J2\*7 dan dikenal dengan varian yang fungsional.<sup>20</sup>

Studi mengenai pengaruh polimorfisme CYP2J2\*7 terhadap kadar rivaroxaban telah dilakukan oleh Nakagawa, dkk. (2021). Dalam studi tersebut, ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar rivaroxaban di dalam plasma pada pasien dengan polimorfisme CYP2J2\*7 (G/G) dan CYP2J2\*7 (G/T) ( $p=0,312$ ), namun hasil ini belum sepenuhnya dapat dipertimbangkan karena tidak didapatkan kelompok pasien homozigot dari genotipe CYP2J2\*7 dalam studi ini.<sup>6</sup>

### Pengaruh Variasi Gen Lain dalam Farmakokinetika Rivaroxaban

Rivaroxaban juga merupakan substrat dari *breast cancer resistance protein* (BCRP/ ABCG2) dan *P-glycoprotein* yang dikenal juga dengan ABCB1.<sup>26</sup> *Transporter* ini berlokasi di beberapa tempat yaitu ginjal, usus, saluran empedu dan juga sawar darah otak dan plasenta.<sup>27</sup> Studi pada tikus yang mengalami modifikasi gen, menunjukkan peningkatan kadar rivaroxaban, akumulasi kadar di ginjal serta penurunan kliren yang signifikan pada kelompok *triple knockout* (Mdr1a/Mdr1b<sup>-/-</sup>/ Bcrp<sup>-/-</sup>) dibandingkan dengan kelompok *wild type* 26. Laporan kejadian efek samping perdarahan gastrointestinal setelah tiga bulan pemakaian rivaroxaban pernah terjadi pada pasien yang memiliki polimorfisme homozigot ABCB1 (genotipe TT untuk *single nucleotide polymorphism* (SNP) c.2677 G>T dan TT untuk SNP c. 3435C>T).<sup>28</sup> Namun pada studi acak terkendali dengan

60 subjek laki-laki sehat, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada perubahan profil farmakokinetika rivaroxaban antara kelompok mutasi dan normal.<sup>29</sup> Hal ini dimungkinkan karena rivaroxaban merupakan substrat lemah pada dari *P-glycoprotein*.<sup>30</sup>

Penulisan artikel ini memiliki keterbatasan, salah satunya ialah adanya eliminasi beberapa artikel yang tidak berbahasa Inggris. Hal ini dapat menyebabkan kurang lengkapnya informasi yang disajikan dalam artikel ini.

### Simpulan

Polimorfisme gen pemetabolisme terhadap kadar rivaroxaban menunjukkan bahwa polimorfisme gen CYP3A4, CYP3A5, dan CYP2J2 tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap perubahan kadar rivaroxaban, namun hasil ini belum sepenuhnya dapat menjadi simpulan akhir dikarenakan farmakokinetika rivaroxaban yang rumit. Diperlukan penelitian yang lebih komprehensif dengan melibatkan melibatkan keseluruhan SNP yang berperan pada farmakokinetika rivaroxaban, mengingat rivaroxaban dimetabolisme oleh beberapa isoenzim CYP dan diekskresikan oleh beberapa *transporter*.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and

- pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1–16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7
2. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Dufлот T, Varin R, Wils J, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: A systematic review. *J Pers Med*. 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm1101003
  3. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e44S–88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
  4. Syari W, Nadjib M, Ranuhardy D. Evaluasi ekonomi parsial antara pemberian terapi rivaroxaban dan terapi kombinasi (unfractionated heparin + warfarin) untuk pengobatan trombosis vena dalam pada pasien kanker di Rumah Sakit Kanker Dharmais. *J Ekon Kesehat Indones*. 2020; 5(1):1–11. doi: 10.7454/eki.v5i1.3773
  5. Dwiprahasto I, Kristin E, Endarti D, Pinzon RT, Yasmina A, Thobari JA, et al. Cost effectiveness analysis of rivaroxaban compared to warfarin and aspirin for stroke prevention atrial fibrillation (SPAF) in the Indonesian healthcare setting. *Indones J Pharm*. 2019;30(1):74–84. doi: 10.14499/indonesianjpharm30iss1pp74
  6. Sychev DA, Minnigulov RM, Ryzhikova KA, Yudina IY, Lychagin AV, Morozova TE. Evaluation of the rivaroxaban-influenced effect of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on prothrombin time in patients after total hip or knee replacement surgery. *Bull Russ State Med Univ*. 2018;7(5):105–9. doi: 10.24075/brsmu.2018.068
  7. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, Yudina I, Lychagin A, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 gene polymorphisms on rivaroxaban pharmacokinetics in patients undergoing total hip and knee replacement surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26(5):413–20. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4
  8. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, Ueno K, Tomita H, Niioka T. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):297–304. doi: 10.1111/bcpt.13488
  9. Sutrisna E, Dwiprahasto I, Kristin E. CYP3A4\* 1G gene polymorphism on Javanese people. *Indones J Biotechnol*. 2011;16(2):83–7. doi: 10.22146/ijbiotech.16373
  10. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Li ZS, Lu H, et al. CYP3A4\*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(1):61–6. doi: 10.1007/s00228-009-0726-4
  11. Dorji PW, Tshering G, Na-Bangchang K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(4): 508–24. doi: 10.1111/jcpt.12835
  12. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A new oral factor xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(3):376–81. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.202978
  13. Shnayder N, Petrova M, Bochanova E, Zimnitskaya O, Savinova A, Pozhilenkova E, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants. *IntechOpen*. 2013;32(July): 137–44. doi: 10.5772/intechopen.95966
  14. Bratsos S. Pharmacokinetic properties of rivaroxaban in healthy human subjects. *Cureus*. 2019;11(8):e5484. doi: 10.7759/cureus.5484

15. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, Hachtryan E, Badanyan A, Smirnov V, et al. CYP3A activity and rivaroxaban serum concentrations in Russian patients with deep vein thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(1):51–4. doi: 10.1089/gtmb.2017.0152
16. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3–32. doi: 10.1016/bs.apha.2018.04.007
17. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, Haufroid V, van Schaik R. CYP3A4\*22: Promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics*. 2013;14(1):47–62. doi: 10.2217/pgs.12.187
18. Zhou LP, Yao F, Luan H, Wang YL, Dong XH, Zhou WW, et al. CYP3A4\*1B polymorphism and cancer risk: A HuGE review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(2):649–60. doi: 10.1007/s13277-012-0592-z
19. Saiz-Rodríguez M, Almenara S, Navares-Gómez M, Ochoa D, Román M, Zubiaur P, et al. Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates. *Biomedicines*. 2020;8(4):94. doi: 10.3390/biomedicines8040094
20. Apellániz-Ruiz M, Inglada-Pérez L, Naranjo MEG, Sánchez L, Mancikova V, Currás-Freixes M, et al. High frequency and founder effect of the CYP3A4\*20 loss-of-function allele in the Spanish population classifies CYP3A4 as a polymorphic enzyme. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):288–92. doi: 10.1038/tpj.2014.67
21. Badan Pusat Statistik. SP 2010 BPS [Diakses pada: 29 Januari 2021]. Tersedia dari: [www.bps.go.id](http://www.bps.go.id)
22. Lamba J, Hebert JM, Schietz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for MT-RNR1. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(12):558–67. doi: 10.1097/FPC.0000000000000247
23. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: A meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688–700. doi: 10.1002/cpt.690
24. Berlin DS, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2: CYP2J2. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):308–11. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833d1011
25. Murray M. CYP2J2–Regulation, function and polymorphism. *Drug Metab Rev*. 2016;48(3):351–68. doi: 10.1080/03602532.2016.1188938
26. Zhao T, Chen Y, Wang D, Wang L, Dong P, Zhao S, et al. Identifying the dominant contribution of human cytochrome P450 2J2 to the metabolism of rivaroxaban, an oral anticoagulant. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(1):121–9. doi: 10.1007/s10557-020-07129-z
27. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;112(3):164–70. doi: 10.1111/bcpt.12005
28. Kobayashi D, Ieri I, Hirota T, Takane H, Maegawa S, Kigawa J, et al. Functional assessment of ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms to protein expression in human placenta. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(1):94–101. doi: 10.1124/dmd.104.001628
29. Lorenzini KI, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494. doi: 10.3389/fphar.2016.004

- 94
30. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: Contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273–83. doi: 10.1111/jth.13577
31. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo p-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372–80. doi: 10.1124/jpet.111.180240