

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Aspirin merupakan agen antiplatelet yang mampu menurunkan risiko infark miokardia pada pasien angina tidak stabil serta penyakit lain yang berkaitan dengan penyumbatan pembuluh darah, maupun sebagai terapi sekunder yang efektif untuk pencegahan stroke (Neal, 2006). Aksi aspirin pada platelet yang relatif kuat, menjadikan obat ini banyak digunakan sebagai agen antiplatelet pada dosis rendah dengan frekuensi yang sesuai. Namun demikian, kejadian resistensi pada penggunaan aspirin, tidak jarang dijumpai pada ranah pelayanan klinis. Kejadian resistensi ini dapat terjadi akibat perubahan mekanisme farmakokinetika aspirin, seperti penurunan absorpsi atau perubahan jumlah metabolit aktif. Selain itu, dapat juga disebabkan oleh mekanisme farmakodinamika yang berkaitan dengan penurunan respon platelet terhadap aspirin akibat perbedaan respon antar-individu sehingga menyebabkan kegagalan terapi. Variasi respon penggunaan aspirin dapat disebabkan adanya variasi genetik seperti polimorfisme pada gen penyandi protein yang terlibat dalam farmakokinetika dan farmakodinamika obat (Ferro dan Garcia, 2013).

Pemahaman mekanisme kerja obat dapat menjelaskan pengaruh polimorfisme terhadap perubahan bioavailabilitas maupun respon obat. Berdasarkan mekanismenya, aspirin menginaktivasi secara permanen aktivitas *cyclooxygenase* (COX). Asam arakidonat akan menghasilkan tromboksan (TXA₂) setelah kolagen pada subendotelial berikatan dengan glikoprotein Ia (GPIa) yang merupakan reseptor kolagen, yang diekspresikan pada permukaan platelet (Ferro dan Garcia, 2013). Adanya variasi respon pasien terhadap pemberian aspirin dapat disebabkan karena perbedaan genetik individu. Polimorfisme pada integrin alpha-2 (*ITGA2*) sebagai gen penyandi GPIa dapat menyebabkan perubahan fungsi target aksi aspirin sebagai antiplatelet. Penelitian analisis variasi polimorfisme *ITGA2* telah dilakukan di

Pakistan dengan melibatkan 83 orang (29 aspirin non-responder dan 60 pengguna aspirin). Hasil penelitian menunjukkan individu dengan genotip CC mempunyai aktivitas terendah terhadap platelet, sedangkan genotip TT memiliki aktivitas platelet tertinggi (Mukarram dkk., 2016). Dengan demikian, individu dengan genotip TT menunjukkan peningkatan aktivitas platelet serta agregasinya sehingga menyebabkan peningkatan risiko infark miokard (Williams dkk., 2010).

Penelitian lainnya dilakukan di China dengan subyek uji sebanyak 200 orang (86 wanita dan 114 pria) yang menggunakan aspirin dan memiliki risiko tinggi atherosklerosis dibandingkan dengan 100 responden sehat. Subyek penelitian diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu resisten aspirin (AR), semi-resisten aspirin (ASR), dan sensitif aspirin (AS). Polimorfisme pada C807T dengan alel T menunjukkan risiko trombogenesis lebih tinggi yang diakibatkan resisten aspirin sehingga meningkatkan risiko serangan jantung dan stroke berulang (Su dkk., 2007).

Penelitian polimorfisme terapi aspirin sebagai pengobatan infark miokard maupun pencegahan stroke berulang dapat memberikan informasi dasar penting bagi pengembangan, implementasi skrining genetik dalam pembuatan keputusan terapeutik, dan menjadi pondasi untuk “*individualized medication*” bagi pasien yang menggunakan aspirin. Hingga saat ini, penelitian farmakogenetika pada jalur farmakodinamik aspirin yang melibatkan populasi Indonesia belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini akan dilakukan pada gen *ITGA2* rs1126643 karena nilai *minor allele frequency* (MAF) sebesar 0,3377 cukup berperan dalam aktivitas aspirin sebagai antiplatelet (NCBI, 2017). Analisis frekuensi alel pada gen *ITGA2* penyandi GPIIb/IIIa juga akan dilakukan pada masyarakat Indonesia khususnya suku Jawa yang merupakan suku mayoritas di Indonesia. Badan Pusat Statistik menyatakan bahwa populasi suku Jawa di Indonesia pada tahun 2015 mencapai 40,05% dari total populasi (Anonim, 2015). Penelitian ini melibatkan subyek laki-laki karena adanya perbedaan data polimorfisme berdasarkan jenis kelamin yang ditunjukkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* dari

jenis kelamin menunjukkan genotip TT pada laki-laki sebesar 16,7% sedangkan pada wanita 15,2% (CDC, 2018). Penelitian berdasarkan perbedaan jenis kelamin dilakukan sebagai tahap awal dalam penelitian farmakogenetika untuk mengetahui proporsi variasi genetik dan dapat digunakan sebagai upaya preventif kejadian resistensi aspirin terhadap penyakit kardiovaskuler di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana analisis genotip pada gen penyandi reseptor kolagen(*ITGA2*)rs1126643 C>T terapi aspirin pada responden sehat laki-laki suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis varian gen *ITGA2* rs1126643 C>T terapi aspirin pada responden sehat laki-laki suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta

1.4 Manfaat Penelitian

Bagi institusi akademik dan lembaga penelitian lainnya:

1. Memberi sumbangan pengetahuan tentang frekuensi polimorfisme gen *ITGA2*rs1126643 C>T sebagai penyandi reseptor kolagen GPIIb/IIIa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.
2. Sebagai penelitian lanjutan terkait respon aspirin terhadap kasus polimorfisme gen *ITGA2* dan dapat digunakan sebagai penelitian farmakogenetik lainnya yang melibatkan GPIIb/IIIa dalam mekanisme farmakodinamik atau farmakokinetik.

1.5 Luaran Penelitian

Luaran hasil penelitian ini berupa laporan skripsi, poster A1, dan jurnal nasional di luar UII.