



REVIEW ARTIKEL: GEN SITOKROM YANG MEMPENGARUHI EFEKTIVITAS OBAT KONTRASEPSI DAN BERHUBUNGAN DENGAN *VENOUS THROMBOEMBOLISM* (VTE)

Aulia Tamara

Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ma Chung

Fibe Yulinda Cesa

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ma Chung

Christina Agustin

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ma Chung

Alamat: Villa Puncak Tidar N-01 Kabupaten Malang

Korespondensi penulis: aulia.tamara@machung.ac.id

Abstract. *One cardiovascular condition known as venous thromboembolism (VTE) is believed to be brought on by hormonal medications like oral contraceptives. Women taking oral contraceptives are more likely to develop VTE over the age of 40 due to a genetic predisposition that can trigger the risk from the cytochrome gene. One of the genes associated with VTE and contraception is the CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, and CYP345 genes. Methods:* A quality assessment of the method and risk was conducted using The Joanna Briggs Institute (JBI) Instrument after a number of articles collected from Scopus, Crossref, Ebsco, Pubmed, Science Direct, and Google Scholar were selected by the inclusion criteria. **Results:** Articles or journals on the JBI instrument showed good quality in the number of 10 research particles. From the results of the journal analysis, several cytochrome genes were obtained, namely the CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, and CYP345 genes. **Conclusion:** Several types of cytochrome genes that affect oral use as well as VTE. The cytochrome CYP2C19 gene may decrease the effects of clopidogrel. The use of CYP3A4 gene-inducing drugs should be considered at the same time as contraception and it is advisable to use other drug alternatives. Concomitant use of CYP1A2 gene-inducing drugs with contraception should be avoided because they may decrease the contraceptive effect. The use of cyclosporine drugs needs to be monitored because cyclosporine can increase estrogen levels in the liver.

Keywords: Contraception, Venous Thromboembolism, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP345.

Abstrak. Tromboemboli vena (VTE) merupakan salah satu penyakit kardiovaskuler yang diduga salah satu penyebabnya adalah penggunaan obat-obat hormonal salah satunya adalah kontrasepsi oral. Risiko terjadinya VTE pada wanita dengan kontrasepsi oral lebih besar pada usia diatas 40 tahun, dikarenakan kecenderungan memiliki genetik yang dapat memicu besarnya risiko tersebut yaitu dari gen sitokrom. Salah satu gen yang berhubungan dengan VTE dan kontrasepsi yaitu gen CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, dan CYP345. **Metode:** Pengumpulan beberapa artikel didapatkan dari Scopus, Crossref, Ebsco, Pubmed, Science direct dan Google Scholar kemudian dilakukan screening sesuai dengan kriteria inklusi serta dilakukan penilaian kualitas pada metodologi penelitian dan penentuan risiko bias menggunakan Instrumen The Joanna Briggs Institute (JBI). Hasil penilaian ini dapat digunakan untuk menginterpretasikan hasil studi. **Hasil:** Artikel atau jurnal pada instrumen JBI menunjukkan studi kualitas sangat baik sejumlah 10 partikel penelitian. Dari hasil analisis jurnal tersebut didapatkan beberapa gen sitokrom yaitu gen CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, dan CYP345. **Kesimpulan:** Terdapat beberapa jenis gen sitokrom yang mempengaruhi kontrasepsi oral dan juga VTE. Gen sitokrom CYP2C19 dapat menurunkan efek dari clopidogrel. Penggunaan obat penginduksi gen CYP3A4 harus diperhatikan saat dikonsumsi bersamaan

dengan kontrasepsi dan disarankan untuk menggunakan alternatif obat lain. Penggunaan obat penginduksi gen CYP1A2 bersamaan dengan kontrasepsi perlu dihindari karena dapat menurunkan efek kontrasepsi. Penggunaan obat golongan siklosporin perlu dimonitoring karena siklosporin dapat meningkatkan kadar estrogen di hati.

Kata kunci: Kontrasepsi, Vena Thromboembolism, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP3A5.

LATAR BELAKANG

Tromboemboli vena atau dikenal dengan *Venous Thromboembolism* (VTE) merupakan salah satu gangguan yang dapat disebabkan oleh kontrasepsi. Risiko terjadinya VTE pada wanita dengan kontrasepsi oral lebih besar pada usia diatas 40 tahun, atau wanita dengan salah satu penyakit genetik pembekuan darah (Hudaya, Okky. 2019). Salah satu gen yang berhubungan dengan VTE dan kontrasepsi yaitu gen sitokrom. Gen sitokrom dimetabolisme di hati. VTE merupakan penggumpalan atau pembekuan pembuluh darah vena yang biasanya terjadi di bagian paha maupun betis selangkangan, dan lengan yang dapat berjalan dalam sistem peredaran darah lalu menetap di paru-paru yang terjadi karena inflamasi atau trauma dinding vena atau disebabkan karena obstruksi vena sebagian.

KAJIAN TERORITIS

VTE diperkirakan mencakup sekitar 1 per 1000 orang (0.1%) setiap tahunnya. Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2008, prevalensi VTE di Indonesia pada pasien pasca operasi ginekologi mencapai 33.3%. Beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya VTE yang pertama kelebihan berat badan atau obesitas. Kegemukan bisa meningkatkan tekanan dalam pembuluh darah di daerah panggul dan kaki. Faktor lain yang menjadi salah satu penyebab VTE yaitu kehamilan. Kehamilan sendiri dapat meningkatkan tekanan dalam pembuluh darah di panggul dan kaki. Risiko penggumpalan darah dari kehamilan dapat terus ada sampai enam minggu setelah persalinan.

Faktor lain penyebab VTE yaitu terapi hormon salah satunya kontrasepsi oral terutama yang mengandung progestin contohnya levonogestrel (Abdalvand, 2014). Pil KB dan terapi penggantian hormon dapat meningkatkan kemampuan darah untuk menggumpal. Levonogestrel adalah pil kontrasepsi darurat

Salah satu gen yang berhubungan dengan kontrasepsi hormonal yaitu *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). Hormon estrogen dapat meningkatkan kadar SHBG dan juga dapat meningkatkan risiko pembekuan darah pada penggunaan obat kontrasepsi. Obat-obatan yang hanya mengandung progestin atau progesteron biasanya menyebabkan penurunan kadar SHBG. Gen SHBG mengkode *steroid binding protein* sebagai protein plasma yang disekresikan oleh hati dan digunakan sebagai regulasi respons steroid. SHBG berfungsi sebagai protein transpor androgen dan terlibat dalam proses yang diperantarai reseptor. Gen ini spesifik pada 5-alpha-dihydrotestosterone, testosteron, dan 17-beta-estradiol. SHBG mengatur laju pembersihan metabolisme plasma hormon steroid

dengan mengontrol konsentrasi plasma (M, Safran, et al. 2022). Jika dalam pemakaian KB suntik 1 bulan tidak teratur, maka SHBG akan meningkat dan berpotensi terjadi pembekuan darah.

Metabolisme progestin pada kontrasepsi terjadi terutama oleh enzim sitokrom (CYP) P450 di hati, dan ekskresi melalui urin. Progestin merupakan hormon steroid alami atau sintetis, seperti progesteron, yang mempertahankan kehamilan dan mencegah ovulasi lebih lanjut selama kehamilan. Progestin dirancang untuk berinteraksi dengan reseptor progesteron dalam tubuh untuk menyebabkan efek seperti progesterone. Pada perempuan, terdapat dua hormon steroid seks yang berperan yaitu progesterone dan estrogen. (Alwahdy *et al.*, 2020).

Gen sitokrom (CYP) memiliki banyak fungsi yaitu, metabolisme obat dan bahan kimia asing, metabolisme asam arakidonat dan eikosanoid, metabolisme kolesterol dan biosintesis asam empedu, sintesis dan metabolisme steroid, sintesis dan metabolisme vitamin D3, hidroksilasi retinoid asam, konversi prokarsinogen dan promutagen menjadi senyawa genotoksi (Alwahdy *et al.*, 2020). CYP tidak hanya ada dalam kontrasepsi oral, tetapi juga dapat terjadi metabolisme pada kontrasepsi injeksi.

Sebagian besar isoform CYP banyak diekspresikan di hati dan metabolisme utama estrogen juga terjadi di hati. Metabolit utama estradiol, 2-hidroksiestradiol dikatalisis oleh CYP1A2 dan CYP3A4 di hati dan oleh CYP1A1 di jaringan ekstrahepatik. Namun, CYP1B1 diekspresikan lebih banyak dalam jaringan target estrogen termasuk payudara, ovarium, dan rahim terutama mengkatalisis 4-hidroksilasi estradiol (Tsuchiya, Nakajima and Yokoi, 2015).

Review artikel dilakukan untuk berbagai tujuan, diantaranya digunakan untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi dan menafsirkan semua penelitian yang tersedia dengan bidang topik fenomena menarik dengan pertanyaan penelitian tertentu yang relevan. Selain itu metode penelitian review artikel memiliki banyak keuntungan diantaranya dapat digunakan pada hampir kesemua topik, dapat memberikan informasi yang baik dalam menggambarkan sesuatu lebih dalam dengan mudah dan efisien. Dapat mengumpulkan data dalam jumlah besar dan menimalkan biaya (Fuad, Fawandi A dkk. 2021).

METODE PENELITIAN

Strategi Pencarian

Identifikasi kata kunci pada pencarian awal menggunakan metode *Cochrane Library*. Pembuatan *systematic review* dari beberapa jurnal maupun artikel yang telah dikumpulkan berdasarkan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyze*). Pertanyaan terstruktur didapatkan dari PICO (*Population, Intervention/Exposure, Comparison/Control, Outcome*) digunakan untuk mencari istilah yang berkaitan dengan gen pada VTE dan kontrasepsi. Jurnal yang termasuk dalam kriteria inklusi dibatasi oleh tahun dan bahasa sesuai dengan kriteria inklusi. *Online database* yang dicari meliputi *Scopus, Crossref, Ebsco, Pubmed, Science direct* dan *Google Scholar*. Jurnal duplikat dihapus kemudian penelitian disaring menurut kriteria

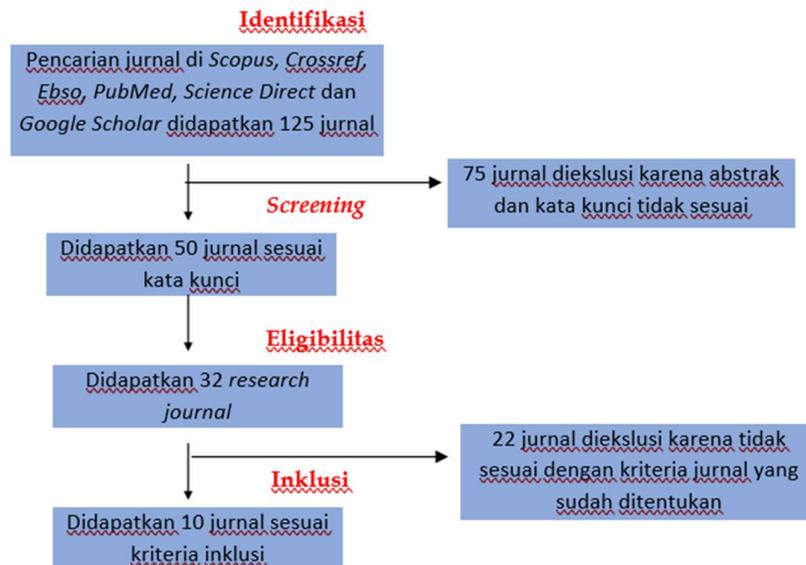
inklusi dan eksklusinya berdasarkan abstrak dan judul. Teks lengkap untuk semua artikel dan jurnal diskriminasi untuk membuktikan bahwa artikel tersebut memenuhi kriteria pada inklusi penelitian.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dalam review artikel ini yaitu artikel dan jurnal yang diterbitkan dari tahun 2012 hingga 2022. Bahasa yang digunakan yaitu Bahasa Indonesia dan Inggris. Kriteria inklusi lain yaitu jurnal *clinical trials (randomized and nonrandomized)*, *cohort*, *case-control*, *cross sectional studies*, dan *review article*. Kriteria eksklusi pada artikel ini yaitu jurnal atau artikel yang duplikat serta jurnal tentang kontrasepsi dan VTE tetapi tidak membahas gen sitokrom. Setelah mengeksklusi artikel dan jurnal yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi, kemudian melakukan analisis, mencari poin utama dan temuan penelitian untuk membangun struktur pada sintesis temuan penelitian. Jurnal yang dipilih tidak termasuk abstrak, *case reports*, *editorials*, *review articles* tanpa data primer, dan *non-published results*.

Risiko Bias

Penilaian kualitas pada metodologi penelitian dan penentuan risiko bias menggunakan Instrumen *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools* (JBI, 2020). Instrumen JBI terdiri dari 8 pertanyaan spesifik untuk studi *cross sectional*. Soal-soal kuisisioner yang dinilai berkaitan dengan kriteria, subjek, faktor pembaur, validitas dan reliabilitas, dan analisis statistik. Hasil penilaian ini dapat digunakan untuk menginterpretasikan hasil studi (Arifah, Nurul. 2021).



Gambar 1. Diagram pencarian jurnal

Tabel 1. Penilaian kualitas menggunakan skor pada instrumen *JBI*

REVIEW ARTIKEL: GEN SITOKROM YANG MEMPENGARUHI EFEKTIVITAS OBAT KONTRASEPSI DAN BERHUBUNGAN DENGAN *VENOUS THROMBOEMBOLISM* (VTE)

No	Study	<i>JBI Critical Appraisal</i>								Total (%)	Peringkat Kualitas
		Nomor kuisisioner									
		1	2	3	4	5	6	7	8		
1.	Marian et al, 2019	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
2.	Sandberg, Mia, et al. 2014	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
3.	Zhang, Nan, et al. 2017	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
4.	Sunaga, Tomiko, et al. 2020	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
5.	Yue, Yongjian, et al. 2018	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
6.	Austin, Her al. 2021	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
7.	Shuldiner, Alan R et al. 2015	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
8.	M, Granfors, et al. 2015	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
9.	Bryk, Agata Hanna, et al. 2018	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi

10.	Canonico, Marianne, et al. 2018	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	75	Tinggi
<p>Keterangan:</p> <p>Skor tinggi => 75%, sedang = 50-74%, rendah = 50%;</p> <p>N= 0; UN = 0; Y = 1; NA=0 N = tidak;</p> <p>UN = Tidak jelas; Y = Ya ; NA = Tidak dapat diterapkan.</p>											

Pada tabel 1 dapat disimpulkan bahwa beberapa penelitian berkisar dari sedang dan kualitas tinggi. Instrumen JBI menunjukkan studi memiliki kualitas yang sangat baik dengan skor tinggi sebanyak 10 partikel penelitian.

Tabel 2. Ringkasan jurnal yang dianalisis (n= 10)

Penulis, Tahun	Desain	Gen sitokrom	Hasil dan kesimpulan
Marian et al, 2019	Cross sectional study	bukti kuat CYP2C19 untuk mengurangi paparan aktif metabolit obat, penghambatan trombosit yang lebih sedikit, dan perlindungan dari iskemik dan VTE pada clopidogrel.	Di antara orang-orang yang diobati dengan clopidogrel, pembawa CYP2C19 . dengan fungsi tereduksi alel memiliki tingkat metabolit aktif clopidogrel yang secara signifikan lebih rendah, berkurang penghambatan trombosit, dan tingkat yang lebih tinggi dari kejadian kardiovaskular dan VTE yang merugikan, termasuk trombosis
Sandberg, Mia, et al. 2014	Cross sectional study	Gen yang berperan dalam kontrasepsi oral dengan	Dalam analisis lebih lanjut dari

		<p>penggunaan obat losartan yaitu gen CYP2C9.</p>	<p>sukarelawan sehat, terbukti bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi oral (OC) memiliki oksidasi losartan yang lebih lambat (MR losartan: 1,7) dibandingkan wanita tanpa kontrasepsi oral (MR losartan: 0,86). temuan tidak dijelaskan oleh frekuensi yang berbeda dari aktivitas genotipe CYP2C9.</p>
Zhang, Nan, et al. 2017	Cross sectional study	<p>Gen CYP3A berkontribusi secara keseluruhan dalam <i>clearance</i> kontrasepsi oral kombinasi (COC) yang umum digunakan berdasarkan hasil studi DDI klinis dalam literatur dan (<i>new drug application</i>) NDAs.</p>	<p>peran terbatas CYP3A4 dalam metabolisme komponen (<i>combined oral contraceptives</i>) COC. Karakterisasi spektrum inhibisi atau induksi jalur non-CYP3A mungkin juga penting dalam memprediksi potensi interaksi obat dari penelitian obat baru dengan COC.</p>
Sunaga, Tomiko, et al. 2020	Cross sectional study	<p>Tujuan dari jurnal ini untuk memperkirakan hubungan antara kegagalan kontrasepsi dan CYP3A4- menginduksi obat dengan cara pemberian oral.</p>	<p>Levonorgestrel yang mengandung kombinasi produk oral dan implan yang mengandung levonorgestrel atau etonogestrel rentan terhadap interaksi obat-obat yang menginduksi CYP3A4 yang mungkin</p>

REVIEW ARTIKEL: GEN SITOKROM YANG MEMPENGARUHI EFEKTIVITAS OBAT KONTRASEPSI DAN BERHUBUNGAN DENGAN *VENOUS THROMBOEMBOLISM* (VTE)

			dapat meningkatkan kegagalan kontrasepsi.
Yue, Yongjian, et al. 2018	Case control study	Gen yang berperan pada faktor resiko VTE yaitu gen CYP4V2 namun masih perlu diteliti kembali.	<i>Genome-wide association studies</i> telah mengidentifikasi polimorfisme CYP4V2 (rs13146272) sebagai faktor risiko yang terkait dengan tromboemboli vena (VTE). Namun, karena ukuran sampel yang kecil dan varians dalam model analisis genetik, hubungan antara VTE dan rs13146272 masih belum jelas.
Austin, H er al. 2021	Case control study	Gen CYP4V2 berisiko untuk trombosis vena atau VTE pada orang kulit putih.	Kesimpulan: Studi kami mendukung menemukan bahwa varian genetik pada gen F11 adalah faktor risiko untuk trombosis vena di antara orang kulit putih dan kulit hitam, meskipun temuan di Blacks memerlukan konfirmasi meta-analisis dari lima studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa

			rs2227589 dalam gen CYP4V2 dan rs1613662 pada gen GP6 berisiko faktor untuk trombosis vena di antara orang kulit putih.
Shuldiner, Alan R et al. 2015	Cross sectional study	Gen yang berperan pada obat clopidogrel pada pasien VTE dan kardiovaskuler yaitu gen CYP2C19.	Kesimpulan dari jurnal, Genotipe CYP2C19 berkaitan dengan penurunan respons trombosit pengobatan clopidogrel dan hasil kardiovaskular dan VTE.
M, Granfors, et al. 2015	Cross sectional study	etinil estradiol dan gestodene secara signifikan,, konsentrasi plasma dan efek tizanidinenya dapat menghambat metabolisme presistemik yang dimediasi gen CYP1A2.	Kontrasepsi oral (OC) dapat menghambat metabolisme obat, tetapi efeknya pada berbagai enzim sitokrom P450 (CYP) dan obat-obatan dapat berbeda. Tujuan kami adalah untuk mempelajari efek dari kontrasepsi oral kombinasi, yang mengandung etinil estradiol (INN, etinilestradiol) dan gestodene, pada aktivitas CYP1A2, sebagai serta potensi interaksi mereka dengan tizanidine.

Bryk, Agata Hanna, et al. 2018	Cross sectional study	Gen yang berperan pada pasien VTE dengan pendarahan yaitu gen CYP2C9.	Pada pasien (<i>venous Thromboembolism</i>) VTE yang menjalani perawatan dengan (<i>vitamin K antagonists</i>) VKA, perdarahan terkait dengan variasi gen CYP2C9 dan peningkatan jumlah (<i>Single nucleotide polymorphisms</i>) SNP gen yang terlibat dalam aksi metabolisme VKA.
Canonico, Marianne, et al. 2018	Case control study	ekspresi sitokrom P450 3A5 (CYP3A5) dan 1A2 (CYP1A2) yang terlibat dalam metabolisme hepatic estrogen.	Terapi hormon untuk meningkatkan risiko tromboemboli vena (VTE) di antara pascamenopause wanita. Wanita dengan hormon CYP3A5 yang menggunakan estrogen oral dapat menentukan subkelompok pada VTE tinggi. Data tambahan diperlukan untuk menilai relevansi biomarker genetik dalam bidang medis manajemen menopause.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 10 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi, didapatkan beberapa gen sitokrom yang mempengaruhi aktivitas kontrasepsi oral dan VTE. Pada penelitian yang dilakukan oleh Marian *et al* (2019) membahas tentang clopidogrel yang untuk pengobatan VTE memiliki gen CYP2C19. Penelitian lain yang dilakukan oleh Shuldiner, Alan R *et al* (2015) juga menyebutkan bahwa gen CYP2C19 pada clopidogrel berperan penting dalam pengobatan VTE. Didapatkan kesimpulan bahwa gen sitokrom CYP2C19

berhubungan dengan pengobatan VTE Clopidogrel. Penggunaan obat Clopidogrel bersamaan dengan kontrasepsi oral harus diperhatikan karena gen sitokrom CYP2C19 dapat menurunkan efek dari clopidogrel sehingga disarankan menggunakan alternatif obat lain seperti Ticlopidin.

Penelitian yang dilakukan oleh Austin, H *et al* (2021) menyimpulkan bahwa dalam gen CYP4V2 menjadi faktor risiko untuk trombosis vena pada orang kulit putih. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Yue, Yongjian, *et al* (2018) menjelaskan bahwa gen CYP4V2 menjadi salah satu faktor risiko terkait dengan VTE. Hubungan antara VTE dan CYP4V2 masih belum jelas karena sampel yang kurang memadai, sehingga perlu diteliti lebih lanjut.

Penelitian yang dilakukan Bryk, Agata Hanna *et al* (2018) menjelaskan terkait dengan gen CYP2C9 pada pasien VTE yang menjalani perawatan dengan vitamin K antagonis yang mengalami perdarahan. Penelitian lain yang dilakukan Sandberg, Mia *et al* (2014) menjelaskan bahwa gen yang berperan dalam kontrasepsi oral dengan penggunaan obat losartan yaitu gen CYP2C9. Penggunaan kontrasepsi oral dapat menurunkan efektivitas losartan, sehingga penggunaan losartan dapat diganti obat lain.

Pada penelitian yang dilakukan Zhang, Nan *et al* (2017) menjelaskan bahwa gen CYP3A berkontribusi secara keseluruhan dalam clearance kontrasepsi oral kombinasi (COC). Clearance obat adalah total eliminasi suatu kadar obat, dimana konsentrasi obat menjadi habis atau tidak ada di dalam tubuh (Zhang, Nan, *et al*. 2017). Obat-obatan yang menginduksi gen CYP3A4 dapat meningkatkan risiko kehamilan yang tidak diinginkan pada kontrasepsi oral. Contoh obat-obatan yang dapat menginduksi gen CYP3A4 yaitu golongan antidiabetes seperti Pioglitazon dan Rosiglitazon. Obat tersebut dapat menginduksi gen CYP3A4 yang bertanggung jawab terhadap metabolisme kontrasepsi, sehingga obat lain juga dapat berinteraksi.

Pada penelitian yang dilakukan Sunaga, Tomiko *et al* (2020) juga menjelaskan hal yang sama, yaitu memperkirakan hubungan antara kegagalan kontrasepsi dan gen CYP3A4 yang dapat menginduksi obat pada pemberian oral. Penggunaan obat-obatan penginduksi gen CYP3A4 seperti Pioglitazon dan Rosiglitazon harus diperhatikan saat dikonsumsi bersamaan dengan obat kontrasepsi dan disarankan untuk menggunakan alternatif obat antidiabetes lain seperti golongan sulfonilurea yaitu glimepiride dan glibenklamid.

Pada penelitian yang dilakukan M, Granfors *et al* (2015) menjelaskan bahwa etinil estradiol dan gestodene dapat meningkatkan konsentrasi plasma secara signifikan, sehingga dapat menghambat metabolisme pre sistemik yang dimediasi oleh gen CYP1A2. Beberapa obat-obatan yang dapat menghambat aktivitas CYP1A2 yaitu teofilin, fluvoxamine, antibiotik kuinolon, verapamil, simetidin, dan kontrasepsi oral. Contoh obat penginduksi gen CYP1A2 yaitu antiepilepsi seperti carbamazepin dan phenytoin. Kesimpulan yang didapatkan yaitu penggunaan obat penginduksi gen CYP1A2

bersamaan dengan kontrasepsi oral perlu dihindari karena dapat menurunkan efek dari obat kontrasepsi. Penggunaan alternatif lain yang aman digunakan bersamaan dengan obat kontrasepsi yaitu gabapentin, namun dosis disesuaikan dengan petunjuk dokter.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Canonico, Marianne *et al* (2018) menjelaskan bahwa Wanita dengan gen CYP3A5 yang menggunakan estrogen oral dapat meningkatkan risiko terjadinya VTE. Contoh obat penginduksi gen CYP3A5 yaitu immunosupressan siklosporin. Siklosporin merupakan inhibitor kalsineurin untuk mencegah penolakan organ transplantasi seperti sumsum tulang, ginjal, dan hati, serta digunakan untuk pengobatan rheumatik arthritis dan psoriasis. Penggunaan obat siklosporin perlu monitoring karena siklosporin dapat meningkatkan kadar estrogen dengan mempengaruhi metabolisme CYP3A5.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil *review artikel* dengan 10 jurnal yang telah sesuai dengan kriteria inklusi, didapatkan kesimpulan yaitu terdapat beberapa jenis gen sitokrom yang mempengaruhi kontrasepsi oral dan juga VTE. Gen sitokrom CYP2C19 berhubungan dengan pengobatan VTE golongan antiplatelet yaitu clopidogrel. Penggunaan obat Clopidogrel bersamaan dengan kontrasepsi oral harus diperhatikan karena gen sitokrom CYP2C19 dapat menurunkan efek dari clopidogrel. Disarankan menggunakan alternatif obat lain untuk inhibitor gen CYP2C19 seperti Ticlopidin. Pada gen CYP3A4 didapatkan kesimpulan yaitu penggunaan obat-obatan penginduksi gen CYP3A4 seperti Pioglitazon dan Rosiglitazon harus diperhatikan saat dikonsumsi bersamaan dengan obat kontrasepsi dan disarankan untuk menggunakan alternatif obat antidiabetes lain seperti golongan sulfonilurea yaitu glimepiride dan glibenklamide. penggunaan obat penginduksi gen CYP1A2 yaitu antiepilepsi seperti carbamazepin dan phenytoin bersamaan dengan obat kontrasepsi seperti etinil estradiol perlu dihindari karena obat penginduksi gen CYP1A dapat menurunkan efek dari obat kontrasepsi. Siklosporin merupakan contoh obat penginduksi gen CYP3A5. Penggunaan obat siklosporin perlu monitoring karena siklosporin dapat meningkatkan kadar estrogen dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A5 di hati.

DAFTAR REFERENSI

- Alwahdy, A. S. *et al.* (2020) 'Interaksi Hormon Dan Epilepsi', *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 37(2). doi: 10.52386/neurona.v37i2.115.
- Fuad, Fawandi A, dkk. 2021. *Review Artikel Analisis Kandungan Sildenafil Sitrat Dalam Sediaan Cair Jamu Kuat Dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Surabaya MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan, Vol.10, No. 2, Des 2021, Hal,13-28
- Lenicek Krleza, J., Jakovljevic, G., Bronic, A., Coen Herak, D., Bonevski, A., Stepan-Giljevic, J., & Roic, G. (2010). Contraception-related deep venous thrombosis and

- pulmonary embolism in a 17-Year-old girl heterozygous for factor V leiden, prothrombin G20210A mutation, MTHFR C677T and homozygous for PAI-1 mutation: report of a family with multiple genetic risk factors and review of the literature. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 37(1), 24–29. <https://doi.org/10.1159/000319051>
- Marian, A. J. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *Current Atherosclerosis Reports*, 11(3), 157–160. <https://doi.org/10.1007/s11883-009-0025-7>
- Tsuchiya, Y., Nakajima, M. and Yokoi, T. (2015) ‘Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human’, *Cancer Letters*, 227(2), pp. 115–124. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007.
- Sandberg, M. (2014). *The Impact Of CYP2C9 Genetics And Oral Contraceptives On Cytochrome P450 2C9 Phenotype*. *Drug Metabolism and Disposition*, 32(5), 484–489. doi:10.1124/dmd.32.5.484.
- Canonico, Marianne; Bouaziz, Elodie; Carcaillon, Laure; Verstuyft, Céline; Guiochon-Mantel, Anne; Becquemont, Laurent; Scarabin, Pierre-Yves (2008). Synergism between Oral Estrogen Therapy and Cytochrome P450 3A5*1 Allele on the Risk of Venous Thromboembolism among Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 3082–3087. doi:10.1210/jc.2008-0450
- Granfors, M; Backman, J; Laitila, J; Neuvonen, P (2005). Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 78(4), 400–411. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.009
- Bryk, Agata Hanna; Wypasek, Ewa; Plens, Krzysztof; Awsiuk, Magdalena; Undas, Anetta (2018). Bleeding predictors in patients following venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: Association with increased number of single nucleotide polymorphisms. *Vascular Pharmacology*, (), S1537189117302896–. doi:10.1016/j.vph.2018.02.002
- Hudaya, Okky. (2019). *Hubungan Kejadian Dvt (Deep Vein Trombosis) Berdasarkan Usg (Ultra Sonography) Dengan Pasien Rawatan Icu 72 Jam Yang Menggunakan Ventilasi Mekanik Di Icu Rsup. Haji Adam Malik Medan*. Tesis Megister Program Magister Kedokteran Klinik Departemen Anestesiologi Dan Terapi Intensif Fk Universitas Sumatera Utara Rsup. Haji Adam Malik Medan.
- Article, O. (2011). New gene variants associated with venous thrombosis : a replication study in White and Black Americans. December 2010, 489–495. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04185.x>
- Canonico, M., Bouaziz, E., Carcaillon, L., & Guiochon-mantel, A. (2015). Synergism between Oral Estrogen Therapy and Cytochrome P450 3A5 * 1 Allele on the Risk of Venous Thromboembolism among Postmenopausal Women. 93(August 2008), 3082–3087. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0450>
- Granfors, M. T., Backman, J. T., Laitila, J., & Neuvonen, P. J. (2005). PHARMACOKINETICS AND DRUG DISPOSITION Oral contraceptives

- containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. 400–411. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.009>
- Shuldiner, A. R., Connell, J. R. O., Bliden, K. P., Ryan, K., Horenstein, R. B., Damcott, C. M., Pakyz, R., Tantry, U. S., Post, W., & Herzog, W. (2015). Association of Cytochrome P450 2C19 Genotype With the Antiplatelet Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy. 302(8), 849–858.
- Sunaga, T., Ms, B. C., Schmidt, S., & Pharmd, J. B. (2020). Comparison of contraceptive failures associated with CYP3A4-inducing drug-drug interactions by route of hormonal contraceptive in an adverse event reporting system. *Contraception*. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.12.002>
- Yue, Y., Sun, Q., Man, C., & Fu, Y. (2019). Association of the CYP4V2 polymorphism rs13146272 with venous thromboembolism in a Chinese population. *Clinical and Experimental Medicine*, 19(1), 159–166. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0529-y>
- Zhang, N., Shon, J., Kim, M., Yu, C., Zhang, L., Huang, S., Lee, L., & Tran, D. (2017). Role of CYP3A in Oral Contraceptives Clearance. July, 1–10. <https://doi.org/10.1111/cts.12499>
- Abdalvand, A. (2014). *Emergency* (2014); 2(2): 53–53 The Risk of Venous Thromboembolism Associated with Oral Contraceptive; the Search Is Still On. *Emergency*, 2(2), 53. www.jemerg.com.