

# Implikasi Polimorfisme Gen CYP2A6 terhadap Penyakit Kardiovaskular

*by Christine Patramurti*

---

**Submission date:** 20-Feb-2023 05:05PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2018747198

**File name:** 21221\_PENELITIAN\_JURNAL\_IJCP.pdf (1.29M)

**Word count:** 6396

**Character count:** 37717

## Implikasi Polimorfisme Gen *CYP2A6* terhadap Penyakit Kardiovaskular

Preiffer A. Prasajo, Christine Patramurti

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Sleman, Indonesia

### Abstrak

Gen *CYP2A6* merupakan penyandi enzim *CYP2A6*. Gen *CYP2A6* diketahui memiliki tingkat polimorfisme yang tinggi sehingga menyebabkan terdapatnya variasi bentuk alel baik dalam bentuk aktif maupun alel inaktif. Adanya variasi bentuk alel ini selanjutnya dapat berakibat pada penurunan, peningkatan atau penghilangan aktivitas enzim *CYP2A6* yang disandi oleh gen ini. Salah satu substrat spesifik enzim *CYP2A6* adalah nikotin, suatu senyawa aktif terdapat dalam rokok. Nikotin diketahui merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskuler, sehingga kehadiran alel inaktif gen *CYP2A6* akan menyebabkan penurunan aktivitas enzim *CYP2A6* dalam metabolisme nikotin dan lebih lanjut akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler. Tujuan dari artikel *review* ini yaitu untuk mengevaluasi implikasi polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap penyakit kardiovaskular. Database yang digunakan pada artikel *review* ini berasal dari *PubMed* dan *Google Scholar* yang kemudian dilakukan seleksi dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil yang diperoleh yaitu terdapat pengaruh polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap kandungan nikotin dalam darah terutama pada individu dengan gen *CYP2A6* yang memiliki aktivitas metabolisme yang lambat atau buruk yang mengakibatkan kadar nikotin dalam darah yang tinggi, yang kemudian mengakibatkan peningkatan pengaktifan sistem saraf simpatis, lipolisis, dan resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan kejadian aterosklerosis. Disimpulkan bahwa polimorfisme gen *CYP2A6* akan meningkatkan penyakit kardiovaskuler terutama pada perokok, baik aktif maupun pasif.

**Kata kunci:** Atherosklerosis, *CYP2A6*, penyakit kardiovaskuler, polimorfisme

## The Effects of *CYP2A6* Gene Polymorphism on Cardiovascular Diseases

### Abstract

The *CYP2A6* gene encodes its enzymes and is highly polymorphic, leading to variations in allele forms, both in the active and inactive states. These changes result in a decrease, increase or deletion of enzyme activities. One of the specific substrates is nicotine, an active compound in cigarettes. Nicotine is a major risk factor for cardiovascular diseases, and the inactive alleles tends to decrease its metabolism and expands the threat to infections. Therefore, this study aims to evaluate the effects of *CYP2A6* gene polymorphism on cardiovascular diseases. Relevant literatures were obtained using PubMed and Google Scholar, while the eventual selection followed the inclusion and exclusion criteria. Based on this review, the *CYP2A6* gene polymorphism, both in increased, decreased or deleted alleles, was known to significantly influence nicotine metabolism and its blood levels. Species categorized as slow or poor metabolizers, tend to decrease the nicotine metabolism, but result in greater nicotine blood levels. This outcome subsequently accelerated the activation of the sympathetic nervous system, lipolysis, and insulin resistance, to trigger atherosclerosis. In summary, *CYP2A6* gene polymorphism is known to increase cardiovascular diseases, particularly among active or passive smokers.

**Keywords:** Atherosclerosis, cardiovascular disease, *CYP2A6*, polymorphism

**Korespondensi:** apt. Preiffer A. Prasajo, S.Farm. M.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281, Indonesia, email: [aguspreiffer@gmail.com](mailto:aguspreiffer@gmail.com)

Naskah diterima: 11 Oktober 2020, Diterima untuk diterbitkan: 25 Juni 2021, Diterbitkan: 30 September 2021

## Pendahuluan

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbanyak secara global.<sup>1-3</sup> Kematian akibat penyakit kardiovaskuler yang terjadi di Indonesia sebesar 35% dari total keseluruhan kematian dan menjadi presentase terbesar jika dibandingkan dengan penyakit lainnya.<sup>4</sup> Pada penyakit kardiovaskuler, terdapat dua jenis faktor risiko, yaitu faktor-faktor yang dapat dikendalikan dan faktor-faktor yang tidak dapat dikendalikan. Perilaku merokok merupakan salah satu faktor risiko penyebab utama penyakit kardiovaskuler.<sup>5</sup> Faktor risiko tersebut terjadi diakibatkan efek yang ditimbulkan dari paparan rokok secara aktif dan pasif.<sup>6</sup> Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2020,<sup>7</sup> lebih dari 1,3 miliar orang dunia mengonsumsi rokok dan rokok dapat membunuh lebih dari 8 juta orang setiap tahunnya, yang mana lebih dari 7 juta orang meninggal karena menjadi perokok aktif dan 1,2 juta orang sebagai perokok pasif. Di Indonesia, prevalensi merokok sangat tinggi dengan presentasi 24,3% untuk perokok berat dan 5% untuk perokok ringan. Prevalensi perokok di Indonesia pada penduduk dengan usia  $\geq 15$  tahun pada laki-laki yaitu sebesar 62,9% dan pada perempuan sebesar 4,8%.<sup>8</sup>

Pada asap rokok terdapat berbagai macam senyawa yang berperan terhadap peningkatan penyakit kardiovaskuler. Konstituen asap rokok antara lain nikotin, karbon monoksida (CO), serta gas oksidan.<sup>9,10</sup> Dari senyawa tersebut, nikotin menjadi senyawa terbanyak yang terdapat pada asap rokok.<sup>11,12</sup> Kontribusi nikotin dalam menyebabkan penyakit kardiovaskuler yaitu melalui aktivasi sistem saraf simpatis, meningkatkan lipolisis, serta resistensi insulin yang berdampak terhadap peningkatan kejadian aterosklerosis sebagai penyebab utama penyakit kardiovaskuler.<sup>13-15</sup>

Perbedaan metabolisme nikotin disebabkan oleh gen *CYP2A6* yang dapat menurunkan, menghilangkan, atau meningkatkan aktivitas

enzim *CYP2A6*.<sup>16</sup> Peristiwa tersebut dapat diakibatkan oleh adanya polimorfisme yang terjadi pada gen *CYP2A6* dengan tingkat polimorfisme yang tinggi.<sup>17</sup> Hal tersebut akan berdampak terhadap kadar nikotin dalam darah yang dapat memengaruhi risiko penyakit kardiovaskuler.<sup>18</sup> Artikel *review* ini bertujuan untuk mengevaluasi implikasi polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap penyakit kardiovaskular dengan cara membandingkan berbagai literatur serta data yang mendukung terkait polimorfisme pada gen *CYP2A6* terhadap penyakit kardiovaskular.

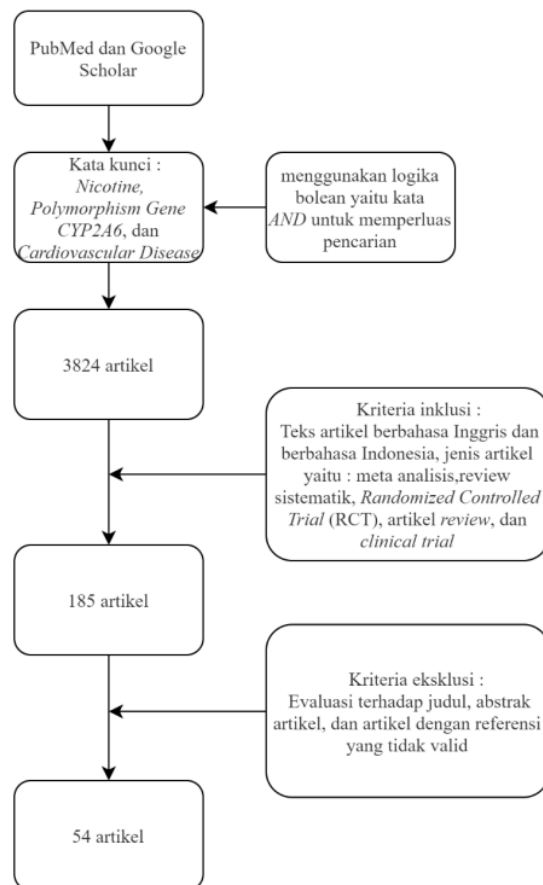
45

## Metode

Metode yang digunakan dalam artikel *review* ini adalah penelusuran data-data penelitian yang berkaitan dengan implikasi polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap penyakit kardiovaskular menggunakan elektronik database yaitu *PubMed* dan *Google Scholar*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *Nicotine*, *Polymorphism Gene CYP2A6*, dan *Cardiovascular Disease*. Kata kunci tersebut dibantu dan dihubungkan menggunakan logika boolean yaitu kata *AND* untuk memperluas pencarian. Seleksi pada artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi yaitu teks artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia dengan jenis artikel meta analisis, *systematic review*, *randomized controlled trial* (RCT), artikel *review*, dan *clinical trial*. Kriteria eksklusi yaitu evaluasi terhadap judul, abstrak artikel, dan artikel dengan referensi yang tidak valid (Gambar 1).

## Struktur dan Fungsi Gen *CYP2A6*

Gen *CYP2A6* merupakan bagian dari sekumpulan besar gen sitokrom *P450* dari subfamili *CYP2A*, *CYP2B* dan *CYP2F* pada kromosom 19q. Gen tersebut sebelumnya disebut sebagai *CYP2A3*, namun telah diubah



**Gambar 1 Bagan Pencarian Literatur**

namanya menjadi *CYP2A6*. *CYP2A6* 97% identik dengan *CYP2A7* dalam urutan ekson, dan 85% identik dengan *CYP2A13*, sedangkan *CYP2A7* dan *CYP2A13* identik sebesar 90%.<sup>17</sup> Protein *CYP2A6* dan *CYP2A13* berbagi 93% kesamaan. Gen *CYP2A6* terdapat di dalam DNA dan terdiri dari 6.907 pasang basa serta 9 ekson dengan *sequence* yang liner. Gen *CYP2A6* terletak pada lokus NC\_00009 dan telah dipetakan ke dalam lengan panjang kromosom 19q13.2. Gen *CYP2A6* hanya diekspresikan di organ hati.<sup>19</sup> Fungsi gen *CYP2A6* yaitu menyandi enzim *CYP2A6* yang berperan dalam proses metabolisme beberapa

senyawa senobiotik yang masuk ke dalam tubuh, pembawa elektron, pengikatan heme, pengikatan ion besi, dan pengikatan oksigen. Enzim *CYP2A6* banyak ditemukan di dalam hati dan sangat sedikit di dalam mukosa hidung serta saluran pernafasan. mRNA *CYP2A6* juga ditemukan di beberapa sel dalam paru.<sup>20</sup>

#### Variasi dan Polimorfisme Gen *CYP2A6*

Secara farmakologis, gen *CYP2* khususnya *CYP2A6* memiliki tingkat polimorfisme yang sangat tinggi. *CYP2A6* termasuk dalam gen fungsional yang utamanya diekspresikan di

hati dengan presentase 3,4%. Gen *CYP2A6* menyandi enzim *CYP2A6* yang banyak berperan dalam memetabolisme berbagai macam senyawa. Bentuk enzim yang disandi yaitu non-planar dengan bobot molekul yang rendah dan biasanya terdiri dari dua ikatan hidrogen aseptor termasuk keton dan nitrosamin.<sup>21</sup> Saat ini, terdapat 42 varian alel *CYP2A6* dan banyak tambahan polimorfisme nukleotida tunggal pada halaman nomenklatur alel *CYP2A6*.<sup>23</sup> Kebanyakan varian genetik telah terbukti mengubah ekspresi, stabilitas, dan fungsi enzim *CYP2A6*. Variasi genetik tersebut dapat menjadi penyebab terjadinya penurunan atau peningkatan dari aktivitas enzim yang disandi oleh gen tersebut. Dampak yang dapat ditimbulkan yaitu terhadap kadar senyawa dalam darah yang dimetabolisme oleh enzim tersebut. Hal tersebut kemudian menyebabkan peningkatan atau penurunan efek dari suatu senyawa pada individu yang mengonsumsinya.<sup>58</sup> Contoh alel gen *CYP2A6* yang menyebabkan perubahan aktivitas enzim *CYP2A6* dapat dilihat pada Tabel 1.

### Substrat Enzim *CYP2A6*

Enzim *CYP2A6* yang disandi oleh gen *CYP2A6* mempunyai peran yang sangat penting dalam proses metabolisme beberapa senyawa obat maupun senobiotik. Senyawa obat yang dimetabolisme oleh enzim *CYP2A6* yaitu paracetamol, aminofenazon, aplidin, asam artelinat, klorzoksazon, sinarizin, cisaprid, klaritromisin, klometiazol, siklofosfamid, dan sebagainya.<sup>16</sup> Selain senyawa obat, terdapat beberapa senyawa senobiotik lain yang juga dimetabolisme oleh enzim *CYP2A6*, misalnya kumarin, nikotin, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) dan aflatoxin B<sub>1</sub>.<sup>16</sup> Di antara senyawa-senyawa tersebut, nikotin merupakan salah satu substrat spesifik enzim ini. Studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa pada manusia, sebanyak 70–80% nikotin dioksidasi oleh

enzim *CYP2A6* menjadi ion Nikotin- $\Delta^{1''(5'')}$ -iminium. Pada tahap lebih lanjut, ion iminium nikotin akan diubah menjadi kotinin oleh enzim aldehyd oksidase. Kotinin oleh aktivitas enzim *CYP2A6* akan mengalami metabolisme lebih lanjut menjadi sejumlah produk hidroksilasi, yaitu 3-hidroksikotinin, 5-hidroksikotinin, dan norkotinin. Nikotin juga akan mengalami reaksi N-oksidasi oleh flavin monooksigenase 3 (FMO3) menjadi nikotin N-oksidasi. Jalur metabolisme nikotin yang lain adalah melalui tahap glukuronidasi yang dikatalis oleh enzim uridin difosfat-glukuronosiltransferase (UGT) menghasilkan suatu senyawa N-kuartet glukuronat, yaitu (S)-nic-N-glukuronat. Nikotin yang tersisa dalam darah juga akan disaring di dalam ginjal dan akan dikeluarkan melalui urin (Gambar 2).<sup>24,25</sup>

### Implikasi Polimorfisme Gen *CYP2A6* dalam Memetabolisme Nikotin terhadap Penyakit Kardiovaskuler

Menurut Frostegard<sup>26</sup> dan Herrington,<sup>27</sup> aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskuler dengan manifestasi klinis utama jantung koroner, stroke iskemik, aorta aneurisma, dan penyakit arteri perifer. Faktor risiko yang memfasilitasi terjadinya penyakit kardiovaskuler antara lain tekanan darah, merokok, diabetes, dan dislipidemia.<sup>28</sup> Penelitian Bullen, Hanna, dan Papathanasiou<sup>29</sup> menyebutkan bahwa merokok menjadi salah satu faktor risiko penyebab utama tingkat kejadian penyakit kardiovaskuler.

Konstituen asap rokok telah terbukti menjadi kontributor potensial penyakit kardiovaskuler, antara lain nikotin, karbon monoksida (CO), dan gas oksidan. Beberapa studi juga menyelidiki kontribusi polisiklik hidrokarbon aromatik, materi partikulat, dan konstituen lain dari asap tembakau terhadap patofisiologi dari penyakit kardiovaskuler



Tabel 1 Alel Gen CYP2A6<sup>22,23</sup>

| Alel                  | Perubahan Nukleotida                                                                                                  | Aktivitas Enzim      |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| CYP2A6*1A             | -                                                                                                                     | Normal               |
| CYP2A6*1B             | 58 bp konversi gen dengan CYP2A7                                                                                      | Meningkat            |
| CYP2A6*1X2A dan *1X2B | Persilangan dengan CYP2A7                                                                                             | Meningkat            |
| CYP2A6*2              | Mutasi <i>missense</i> 1799T>A (Leu160His)                                                                            | Inaktif              |
| CYP2A6*3              | Konversi gen dari CYP2A6 ke CYP2A7                                                                                    | Inaktif              |
| CYP2A6*4              | Gen delesi                                                                                                            | Inaktif              |
| CYP2A6*5              | Mutasi <i>missense</i> 6582 G>T (Gly479Val)                                                                           | Menurun              |
| CYP2A6*6              | Mutasi <i>missense</i> 6582 G>T (Arg128Gln)                                                                           | Menurun              |
| CYP2A6*7              | Mutasi <i>missense</i> 6558G>A (Ile471Thr)                                                                            | Menurun              |
| CYP2A6*8              | Mutasi <i>missense</i> 6600G>T (Arg485Leu)                                                                            | Normal               |
| CYP2A6*9              | Mutasi titik -48T>G                                                                                                   | Menurun              |
| CYP2A6*10             | Mutasi titik 6558T>C; 6600G>T                                                                                         | Menurun              |
| CYP2A6*11             | Mutasi <i>missense</i> 3391T>C (Ser224Pro)                                                                            | Menurun              |
| CYP2A6*12A            | Exon 1-2 dari CYP2A7 dan exon 3-9 dari CYP2A6                                                                         | Menurun              |
| CYP2A6*12B            | Exon 1-2 dari CYP2A7 dan exon 3-9 dari CYP2A6; 1620T>C; 3396G>A; 4489C>T; 5163G>A;                                    | Null aktivitas enzim |
| CYP2A6*12C            | Exon 1-2 dari CYP2A7 dan exon 3-9 dari CYP2A6; 1620T>C; 3396G>A; 4489C>T; 5163G>A; 5545G>C; 5717C>G; 6692C>G          | Null aktivitas enzim |
| CYP2A6*13             | Exon 1-2 dari CYP2A7 dan exon 3-9 dari CYP2A6; 1620T>C; 1630G>C; 3396G>A; 4489C>T; 5163G>A; 5545G>C; 5717C>G; 6692C>G | Menurun              |
| CYP2A6*14             | Mutasi titik -48T>G; 13G>A                                                                                            | Normal               |
| CYP2A6*15             | Mutasi <i>missense</i> 86G>A (Ser29Asn)                                                                               | Normal               |
| CYP2A6*16             | Mutasi titik -48T>G; 2134 A>G (Lys194Glu)                                                                             | Normal               |
| CYP2A6*17             | Mutasi <i>missense</i> 2161C>A (Arg203Ser)                                                                            | Normal               |
| CYP2A6*17             | Mutasi titik 51G>A; 209C>T; 1779G>A; 4489C>T; 5065G>A; 5163G>A; 5717C>T; dan 5825A>G                                  | Menurun              |

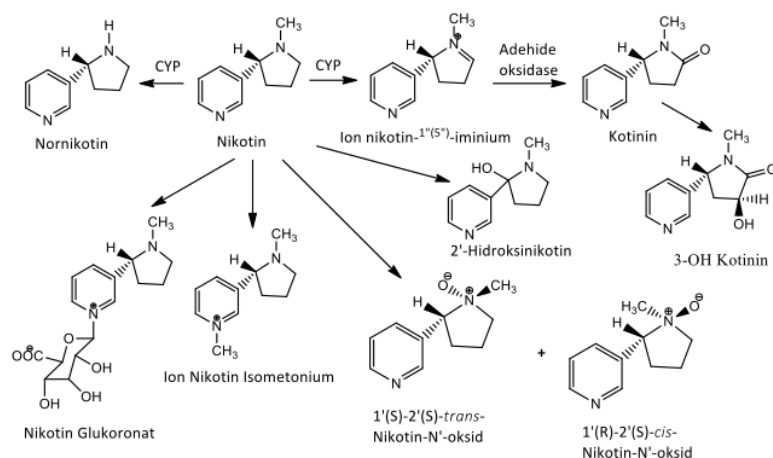
Tabel 1 (Lanjutan) Alel Gen *CYP2A6*<sup>22,23</sup>

| Alel                           | Perubahan Nukleotida                                                                                                                                                                                    | Aktivitas Enzim <sup>9</sup> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>CYP2A6*18A</i>              | Mutasi <i>missense</i> 5886A>T                                                                                                                                                                          | Menurun                      |
| <sup>1</sup> <i>CYP2A6*18B</i> | 51G>A; 5668A>T; 5684T>C; 5702T>C                                                                                                                                                                        | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*18C</i>              | 1680A>G; -1579T>C; -1464A>T; -1301A>C; -1289G>A; -1013A>G; 1620T>C; 5668A>T; 6692C>G                                                                                                                    | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*19</i>               | Mutasi titik 5668A>T; 6354T>C; dan 6558T>C; konversi dengan <i>CYP2A7</i>                                                                                                                               | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*20</i>               | 51G>A; 2141_2142delAA; 2296C>T; 5684T>C; 6692C>G                                                                                                                                                        | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*21</i>               | Mutasi titik 51G>A dan 6573A>G                                                                                                                                                                          | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*22</i>               | Mutasi titik 51G>A, 1794C>G dan 1798C>A                                                                                                                                                                 | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*23</i>               | Mutasi titik 2161C>T                                                                                                                                                                                    | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*24A</i>              | Mutasi titik -1301A>C; -1289G>A; -1013A>G; 51G; 578A>G; 594G>C; 720G>A; 1137C>G; 1620T>C; 2483G>A; 3225A>G; 5668A; 6218A>G; 6282A>G; 6293T>C; 6354T>C; 6458A>T; 6782C>G; dan 7160A>G                    | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*24B</i>              | 1381_1382CT>TC substitusi dan 1481_1486delCTCTCT                                                                                                                                                        | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*25</i>               | Mutasi titik -1301A>C; -1289G>A dan -745A>G; 22C>T; 51G; 768A>T; 1620T>C; 1672T>C; 2296C>T; 2483G>A; 2605G>A; 2921G>A; 2994T>C; 4636A>C; 5668A; 6586T>C; 6692C>G; dan 7160A>G                           | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*26</i>               | Mutasi titik -1301A>C; -1289G>A; -745A>G; 22C>T; 51G; 1165G>A; 1620T>C; 1672T>C; 1703G>T; 1710C>T; 1711T>G; 2296C>T; 2483G>A; 2994T>C; 4071delA; 4636A>C; 5668A; 6115C>T; 6586T>C; 6692C>G; dan 7160A>G | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*27</i>               | -1301A>C; -1289G>A; -745A>G; 22C>T; 51G; 1620T>C; 1672T>C; 2162_2163GC>A; 2296C>T; 2483G>A; 2994T>C; 3872G>A; 4071delA; 4636A>C; 5668A; 5857T>A; 6586T>C; 6692C>G; dan 7160A>G                          | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*28A</i>              | -1269T>C; 51G>A; 656G>T; 1620T>C; 4681T>G; 5668A; 5738C>T; 5745A>G; 5750G>C; 6354T>C; 6361C>A; 6385G>T; 6389C>G; 6390T>C; konversi gen pada 3'-UTR; 6782C>G; 7160A>G                                    | Menurun                      |
| <i>CYP2A6*28B</i>              | -1269T>C; 51G>A; 656G>T; 1381_1382CT>TC; 1481_1486delCTCTCT; 1620T>C; 4681T>G; 5668A; 5738C>T; 5745A>G; 5750G>C; 6354T>C; 6361C>A; konversi gen pada 3'-UTR; 6960_6961insGAAAAAG; 7160A>G               | Menurun                      |

Tabel 1 (Lanjutan) Alel Gen *CYP2A6*<sup>22,23</sup>

| Alel                       | Perubahan Nukleotida                                                                                                                                                                                        | Aktivitas Enzim    |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>CYP2A6</i> *3 <i>A</i>  | -1289G>A; -1013A>G; -492_470delCCCCCTTCCTGAGACCCCTTAACCC insAATCCATATGTGGAATCTG; 16A>C; 51G; 1339C>G; 1620T>C; 2721G>A; 2994T>C; 3255A>G; 3315C>T; 5668A; 6692C>G; 7160A>G; 7568C>T                         | Belum ada evaluasi |
| <i>CYP2A6</i> *3 <i>B</i>  | -1289G>A; -1013A>G; -492_470delCCCCCTTCCTGAGACCCCTTAACCC insAATCCATATGTGGAATCTG; -975T>C; 16A>C; 51G; 467C>T; 1339C>G; 1620T>C; 2721G>A; 2994T>C; 3225A>G; 3315C>T; 4074delA; 5668A; 6692C>G; 7160A>G       | Belum ada evaluasi |
| <b>1</b> <i>CYP2A6</i> *34 | Exons 1-4 dari <i>CYP2A7</i> origin; exons 5-9 dari <i>CYP2A6</i> origin (titik pembagi di intron 4)                                                                                                        | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *35 <i>A</i> | -1301A>C; -1289G>A; 1620T>C; 6458A>T; 6782C>G; 7160A>G; dan konversi gen dengan <i>CYP2A7</i>                                                                                                               | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *35 <i>B</i> | -745A>G; 22C>T; 4084delA; 6835C>A; dan 6999T>C                                                                                                                                                              | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *36          | -1301A>C; -1289G>A; -745A>G; 22C>T; 1620T>C; 4084delA; 6458A>T; 6558T>C; konversi gen pada 3'UTR; 6782C>G; 6835C>A; 6999T>C; dan 7160A>G                                                                    | Belum ada evaluasi |
| <i>CYP2A6</i> *37          | -1301A>C; -1289G>A; -745A>G; 22C>T; 1620T>C; 4084delA; 6354T>C; 6458A>T; 6558T>C; 6600G>T; 6782C>G; 6835C>A; 6936_6937insCACTT; 6961_6962insGAAAAAG; 6989A>G; 6999T>C; 7160A>G; dan konversi gen pada 3'UTR | Belum ada evaluasi |
| <i>CYP2A6</i> *38          | Mutasi <i>missense</i> 5023A>G (Tyr351His)                                                                                                                                                                  | <b>9</b> Menurun   |
| <i>CYP2A6</i> *39          | Mutasi <i>missense</i> 468G>A; mutase titik 171C>A, 1779G>A dan 5717C>T                                                                                                                                     | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *40          | Mutasi <i>missense</i> 1767C>G                                                                                                                                                                              | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *41          | Mutasi <i>missense</i> 3515G>A; mutasi titik 51G>A dan 507C>T                                                                                                                                               | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *42          | Mutasi titik 51G>A; mutasi <i>missense</i> 3524T>C; 5684T>C                                                                                                                                                 | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *43          | Mutasi <i>missense</i> 4406C>T                                                                                                                                                                              | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *44          | Mutasi <i>missense</i> 5661G>A; mutasi titik <b>5</b> 5738C>T; 5745A>G; 5750G>C ; 51G>A                                                                                                                     | Menurun            |
| <i>CYP2A6</i> *45          | Mutasi titik 51G>A; 4464C>A; mutasi <i>missense</i> <b>5</b> 6531T>C                                                                                                                                        | Menurun            |





**Gambar 25 Jalur Utama Metabolisme Nikotin<sup>25</sup>**

Sumbar: Hukkanen J, Iii P, Benowitz N. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Am Soc Pharmacol Exp Ther. 2005;57(2):115-79

termasuk atherogenesis.<sup>9,10</sup> Di antara senyawa-senyawa tersebut, nikotin adalah senyawa terbanyak dan berperan dalam mempercepat proses penyakit kardiovaskuler yang mana merokok menghantarkan nikotin dengan cepat, mencapai konsentrasi tinggi dalam darah.<sup>11,12</sup> Beberapa penelitian mengenai efek rokok terhadap kejadian penyakit kardiovaskular di berbagai negara menunjukkan bahwa aktivitas merokok dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, baik pada perokok aktif maupun pada perokok pasif (Tabel 2).

Pada saat rokok dibakar, maka nikotin dalam rokok akan diubah menjadi bentuk partikulat yang tidak hanya dihirup oleh perokok aktif namun juga dapat terhirup oleh orang lain yang berada di dekat seseorang yang sedang merokok. Nikotin yang terhirup lewat udara ini akan diserap dengan cepat dan masuk ke peredaran darah. Pada seorang perokok nikotin, ditemukan dalam darah arteri dengan kadar 40–100 ng/mL pada setiap batang rokok yang dihisap. Dosis umum nikotin diserap secara sistematis dari setiap batang rokok adalah 1 hingga 2 mg. Pada orang yang merokok secara teratur,

tingkat nikotin dalam plasma mencapai tingkat tertinggi pada sore hari dan tetap pada tingkat tersebut sampai waktu tidur. Kadar nikotin terdapat di dalam pembuluh darah perokok bahkan sampai saat bangun di pagi hari. Hal ini menunjukkan bahwa perokok tetap terpapar kadar nikotin 24 jam per hari secara signifikan.<sup>11</sup>

Mekanisme peran nikotin dalam penyakit kardiovaskuler yaitu dengan cara mengaktivasi sistem saraf simpatis melalui *nicotinic acetylcholine α1 receptors* (NAChR) yang memiliki dampak pada peningkatan denyut jantung, tekanan darah, dan kontraktilitas miokard (Gambar 3).<sup>13</sup> Nikotin juga berperan dalam proses peningkatan lipolisis dan berdampak pada resistensi insulin yang selanjutnya mengakibatkan meningkatnya kejadian kardiovaskuler melalui proses aterosklerosis (Gambar 4).<sup>14,51</sup> Pelepasan platelet menyebabkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah.<sup>52-54</sup>

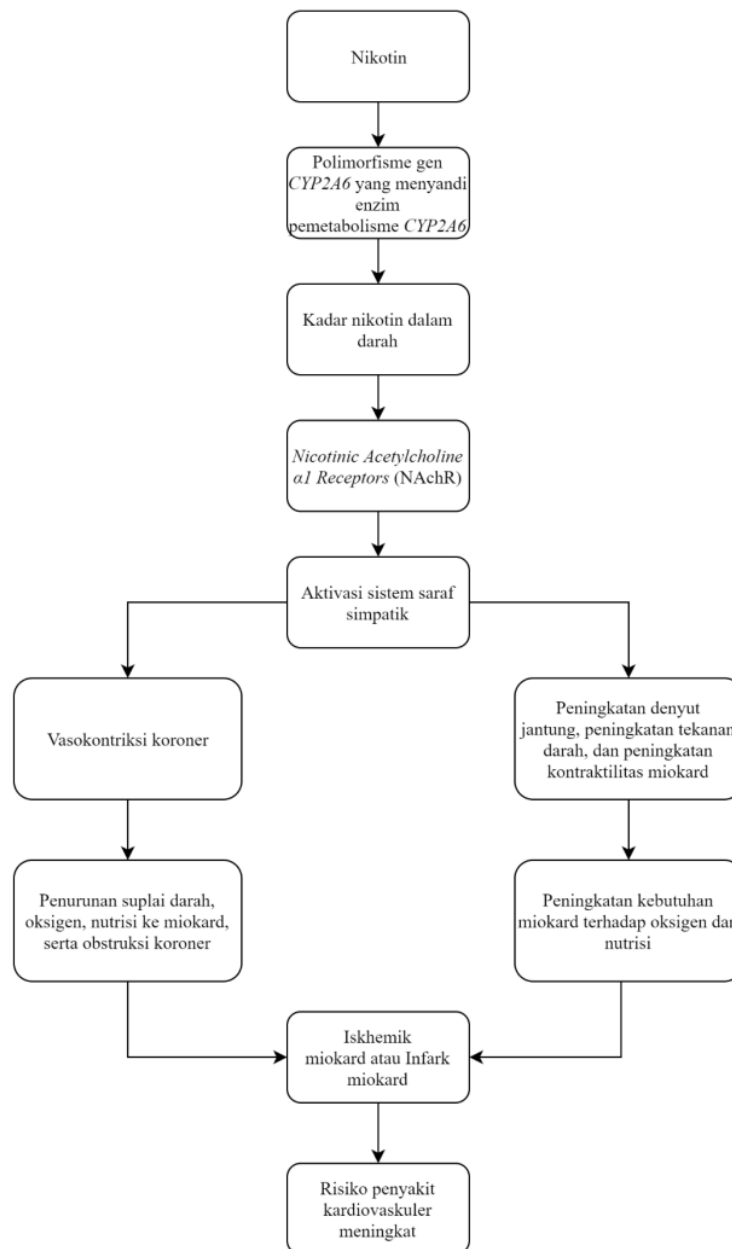
Kadar nikotin dalam darah dipengaruhi oleh enzim pemetabolisme dari nikotin yaitu enzim *CYP2A6*. Elfaki<sup>55</sup> dan Raunio<sup>17</sup> menyebutkan bahwa gen *CYP2A6* yang

Tabel 2 Studi Efek Nikotin terhadap Kejadian Penyakit Kardiovaskuler

| Hasil Studi Efek Rokok (Nikotin) terhadap Kejadian Penyakit Kardiovaskuler                                                                                                                                                                                                 | Referensi                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nikotin memberikan efek farmakologis yang dapat berkontribusi pada kejadian kardiovaskuler akut dan mempercepat arterogenesis yang dialami oleh perokok.                                                                                                                   | Benowitz, et al. "Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use" <sup>38</sup>                                                            |
| Merokok meningkatkan risiko hampir semua sub tipe penyakit kardiovaskuler termasuk miokard infark, penyakit serebrovaskular, dan gagal jantung.                                                                                                                            | Banks, et al. "Tobacco smoking and 317 risk of 36 cardiovascular disease subtypes: Fatal and non-fatal outcomes in a large 318 prospective Australian study" <sup>11</sup> |
| 28<br>28 na merokok, tipe perokok, dan jenis rokok (kandungan nikotin dan tar yang berbeda-beda) yang dihisap meningkatkan kejadian penyakit jantung koroner.                                                                                                              | Afriyanti, et al. "Hubungan antara perilaku merokok dengan kejadian penyakit jantung koroner." <sup>46</sup>                                                               |
| Kebiasaan merokok meningkatkan kejadian hipertensi yang dipengaruhi oleh lama merokok dan jenis rokok (jumlah nikotin yang berada dalam darah).                                                                                                                            | Setyanda, et al. "Hubungan merokok dengan kejadian hipertensi pada laki-laki usia 35-65 tahun di Kota Padang" <sup>15</sup>                                                |
| Nikotin berkontribusi pada kejadian kardiovaskular akut melalui peningkatan proses arterogenesis, dengan presentasi yang lebih besar pada pengguna rokok tradisional dibandingkan rokok elektronik.                                                                        | Benowitz, et al. "Cardiovascular effects of electronic cigarettes" <sup>33</sup>                                                                                           |
| Nikotin menginduksi resistensi insulin dan peningkatan pelepasan asam lemak bebas yang berdampak terhadap peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler.                                                                                                                      | Bergman, et al. "Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans" <sup>32</sup>                                                            |
| Produk beracun dari asap rokok, khususnya nikotin dan karbon monoksida, bersirkulasi dalam aliran darah, mengganggu kerja fungsi endotel, menimbulkan kelainan lemak darah, dan mengganggu regulasi glukosa yang mengakibatkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. | Briffa, et al. "Smoking and heart disease" <sup>35</sup>                                                                                                                   |
| Penggunaan nikotin dalam bentuk khusus seperti koyo transdermal, permen karet nikotin, atau elektronik nikotin meningkatkan kemungkinan kejadian kardiotoksik dan hipertensi sistemik.                                                                                     | Colombo, et al. "Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension" <sup>27</sup>                                                 |
| Penggunaan rokok elektronik dan rokok tradisional berdampak terhadap disfungsi endotel, gangguan fungsi trombosit, dan peningkatan risiko efek samping klinis.                                                                                                             | Amario, et al. "Electronic cigarettes and cardiovascular risk: Caution waiting for evidence" <sup>33</sup>                                                                 |
| Nikotin dan karbon monoksida pada rokok meningkatkan mortalitas dan berperan penting dalam aterosklerosis penyakit kardiovaskuler.                                                                                                                                         | Gallucci, et al. "Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation" <sup>37</sup>                                                                          |
| Nikotin dan karbon monoksida berkontribusi pada anomali jantung (geometri jantung, kontraktilitas, dan pemasukan $Ca^{2+}$ ) yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler.                                                                                  | Hu, et al. "Nicotine, cigarette smoking and cardiac function: An update" <sup>18</sup>                                                                                     |
| Efek nikotin yang terdapat pada rokok menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskuler (hipertensi dan kolesterol) pada populasi usia kerja.                                                                                                                                  | Keto, et al. "Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: A population-based cohort study" <sup>16</sup>                             |

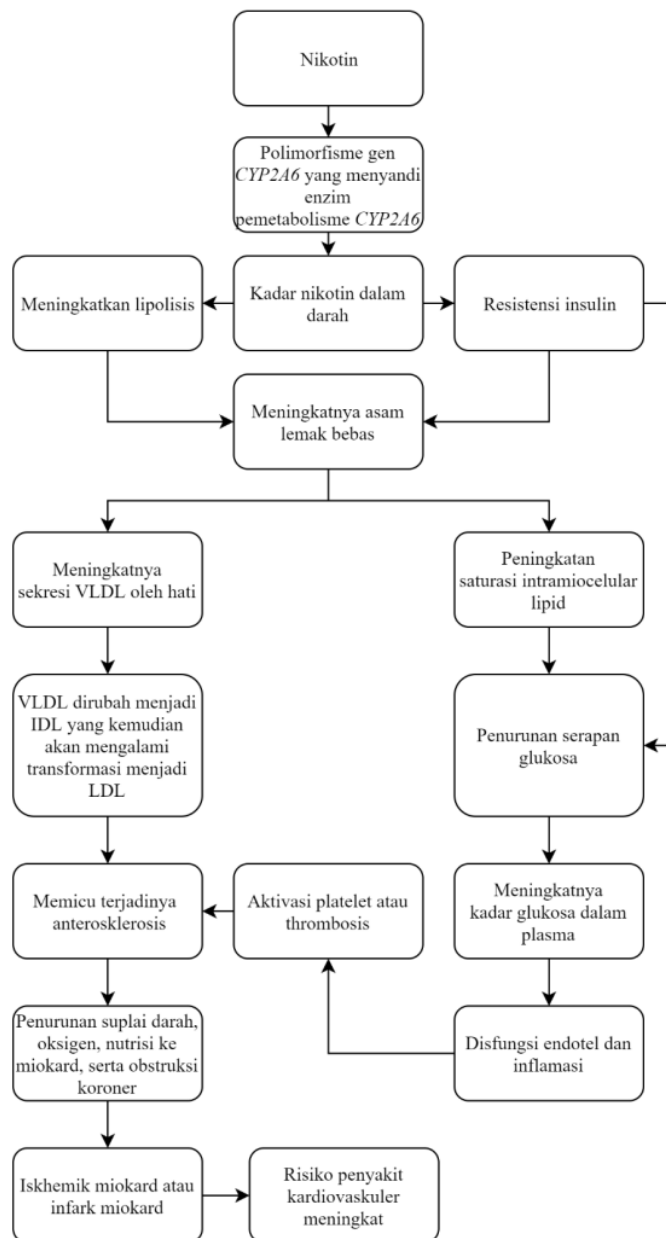
Tabel 2 (Lanjutan) Studi Efek Nikotin terhadap Kejadian Penyakit Kardiovaskuler

| Hasil Studi Efek Rokok (Nikotin) terhadap Kejadian Penyakit Kardiovaskuler                                                                                                                                                                                                                                                | Referensi                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nikotin yang terdapat pada rokok menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan pengaktifan sistem saraf simpatis yang berdampak terhadap meningkatnya risiko metabolik sindrom, peningkatan tekanan darah, dan atrial fibrilasi yang menyebabkan trombotik pada fena dan gagal jantung.                                   | Kondo, et al. <i>"Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease"</i> <sup>50</sup>                                                                                                                  |
| Nikotin dan partikulat halus dalam asap tembakau menyebabkan peningkatan aktivitas saraf simpatis dengan manifestasi yaitu peningkatan tekanan darah dan memperbesar risiko penyakit kardiovaskuler.                                                                                                                      | Middlekauff, et al. <i>"Adverse effects of cigarette and non-cigarette smoke exposure on the autonomic nervous system"</i> <sup>21</sup>                                                                   |
| Nikotin dan karbon monoksida pada rokok menyebabkan pengaktifan sistem saraf simpatis, kerusakan dan disfungsi endotel, peningkatan kolesterol total dan trigliserida yang secara signifikan, dan menurunkan kadar HDL.                                                                                                   | Papathanasiou, et al. <i>"Effects of smoking on cardiovascular function: The role of nicotine and carbon monoxide"</i> <sup>23</sup>                                                                       |
| Faktor risiko penyakit kardiovaskular, serum lipid, protein C-reaktif, dan homostein meningkat pada perokok dibandingkan non-perokok.                                                                                                                                                                                     | Salahuddin, et al. <i>"Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD"</i> <sup>31</sup>                                                                                                             |
| Asap rokok (nikotin, karbon monoksida, dan bahan kimia oksidan) menyebabkan disfungsi endotel, inflamasi, resistensi insulin, perubahan profil lipid, perubahan hemodinamik, dan keadaan hiperkoagulasi. Hal tersebut berkontribusi secara signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas terkait penyakit kardiovaskuler. | Leone. <i>"How and why chemicals from tobacco smoke can induce a rise in blood pressure"</i> <sup>30</sup>                                                                                                 |
| Efek toksik dari rokok disebabkan oleh karbon monoksida dan nikotin yang mengubah dinding sel arteri, stimulasi simpatis, dan adrenegik yang memicu perkembangan aterosklerosis.                                                                                                                                          | Antoniewicz, et al. <i>"Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways"</i> <sup>22</sup>                                                                  |
| Inhalasi dari aerosol rokok elektronik yang mengandung nikotin menyebabkan peningkatan denyut jantung, kekakuan arteri, dan penghambatan aliran jalur napas.                                                                                                                                                              | Chaumont, et al. <i>"Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: A randomized crossover trial"</i> <sup>12</sup>                   |
| Penggunaan nikotin dapat menyebabkan peningkatan vasodilatasi yang dimediasi asetilkolin, peningkatan kekakuan arteri, peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, dan peningkatan plasma myeloperoksidase.                                                                                                             | Hom, et al. <i>"Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations"</i> <sup>10</sup> |
| Paparan rokok elektronik yang mengandung nikotin menyebabkan peningkatan aktivasi platelet, peningkatan adhesi, peningkatan inflamasi, dan peningkatan agregasi platelet.                                                                                                                                                 | Mohebbani, et al. <i>"Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: Role of nicotine and non-nicotine constituents"</i> <sup>20</sup>                                                                  |
| Penggunaan rokok elektronik yang mengandung nikotin menyebabkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang berdampak pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler.                                                                                                                                               | Vlachopoulos, et al. <i>"Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers"</i> <sup>24</sup>                                                                    |



**Gambar 3 Bagan Mekanisme Nikotin menyebabkan Kejadian Kardiovaskuler melalui Aktivasi Sistem Saraf Simpatik<sup>13</sup>**

Sumber: Benowitz L, Burbank D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(6):515–23.



**Gambar 4** Bagan Mekanisme Nikotin menyebabkan Kejadian Kardiovaskuler melalui Jalur Lipolisis dan Resistensi Insulin<sup>14,15</sup>

Sumber: Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: When the smoke clears. *Diabetes*. 2012;61(1):3078–80. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502.



menyandi enzim *CYP2A6* memiliki tingkat polimorfisme yang tinggi. Dampak yang ditimbulkan yaitu banyaknya variasi alel yang terbentuk sehingga memiliki pengaruh terhadap aktivitas dari enzim. Koudsi<sup>56</sup> menyebutkan bahwa perbedaan metabolisme nikotin disebabkan oleh adanya polimorfi gen *CYP2A6* yang dapat mengakibatkan penurunan, penghilangan, atau peningkatan aktivitas enzim *CYP2A6*. Bentuk polimorfi gen *CYP2A6* banyak ditemukan pada orang-orang Asia, dengan frekuensi alel nonaktif tinggi.<sup>22</sup> Menurut Nakajima dan Yokoi,<sup>57</sup> bentuk alel non aktif *CYP2A6* pada populasi Asia adalah *CYP2A6\*4* (11–20%), *CYP2A6\*7* (4–7%), *CYP2A6\*9* (20%).

Tanner<sup>58</sup> dan Yusof<sup>2</sup> menyebutkan bahwa kombinasi alel akan menghasilkan aktivitas yang berbeda-beda, misalnya kombinasi alel *CYP2A6\*4* bersifat tidak aktif, *CYP2A6\*7* bersifat menurunkan aktivitas enzim, dan *CYP2A6\*9* bersifat menurunkan aktivitas enzim, yang menyebabkan penurunan aktivitas enzim pemetabolisme nikotin. Pemetaan frekuensi populasi alel *CYP2A6* dengan aktivitas menurun yaitu 7–9% pada ras Kaukasia, 8% pada ras Afrika-Amerika, 16% pada ras Cina, 22% pada ras Korea, dan 21% pada ras Jepang. Populasi frekuensi alel nol/inaktif yaitu 1,2% pada ras Kaukasia, 2% pada ras Afrika-Amerika, 7–15% pada ras Cina, 11% pada ras Korea, dan 20–24% pada ras Jepang.<sup>22</sup> Berdasarkan pengelompokkan genotipe dari *CYP2A6*, maka aktivitas enzim ini dapat dibagi menjadi empat kelompok, yaitu *normal metabolizer* (*CYP2A6\*1/\*1*) dengan aktivitas metabolisme enzim 100%; *intermediate metabolizer* (*CYP2A6\*1/\*7*; *CYP2A6\*1/\*4*) dengan aktivitas metabolisme enzim 75%; *slow metabolizer* (*CYP2A6\*1/\*4*; *CYP2A6\*1/\*7/\*4*; *CYP2A6\*1/\*9/\*4*; *CYP2A6\*7/\*7*; *CYP2A6\*9/\*9*) dengan aktivitas metabolisme enzim 50%; dan *poor metabolizer* (*CYP2A6\*4/\*4*; *CYP2A6\*4/\*7*; *CYP2A6\*4/\*9*) dengan aktivitas metabolisme enzim 25%.<sup>18</sup>

Hasil penelitian Patramurti<sup>18</sup> menjelaskan bahwa di Indonesia, tepatnya pada populasi Jawa, terdapat frekuensi alel inaktif yang tinggi yaitu *CYP2A6\*4*. Sebanyak 84% subjek uji yang terlibat pada penelitian ini dikategorikan sebagai kelompok *slow metabolizer* dan hanya 16% subjek uji yang teridentifikasi sebagai *fast metabolizer*. Hal ini menyebabkan metabolisme nikotin pada orang Jawa menjadi lebih lambat akibat polimorfisme dalam bentuk tingkat delesi *CYP2A6\*4* yang sangat tinggi. Aktivitas enzim *CYP2A6* untuk memetabolisme nikotin pada penelitian ini diukur melalui rasio 3'-hidroksikotin terhadap kotinin (3OH-Cot/Cot). Oleh karena itu, orang yang secara genetik memiliki variasi pada gen *CYP2A6* yang dapat menurunkan laju metabolisme nikotin dengan genotipe metabolisme yang lambat atau buruk, menghasilkan level plasma nikotin yang lebih tinggi dibandingkan dengan metabolisme normal.<sup>18</sup> Kondisi ini lebih lanjut akan menyebabkan seorang perokok yang dikategorikan sebagai *slow metabolizer* dan *poor metabolizer* lebih memungkinkan mengalami penyakit kardiovaskuler, karena kadar nikotin dalam darah menjadi lebih tinggi dibanding perokok yang dikategorikan sebagai *normal metabolizer*.

## Simpulan

Berdasarkan review yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa terdapat pengaruh polimorfisme gen *CYP2A6* terhadap kadar nikotin dalam darah terutama pada individu dengan gen *CYP2A6* yang memiliki aktivitas metabolisme enzim yang lambat atau buruk yang mengakibatkan kadar nikotin dalam darah yang tinggi dengan paparan secara signifikan dari nikotin selama 24 jam bila dibandingkan dengan individu yang memiliki alel normal yaitu *CYP2A6\*1*. Kadar nikotin yang tinggi dalam darah mengakibatkan semakin besarnya kemungkinan pengaktifan sistem

saraf simpatis dan peningkatan lipolisis serta kejadian resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan kejadian aterosklerosis dan kemudian memiliki dampak pada peningkatan kejadian penyakit kardiovaskuler.

6

#### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh dana hibah manapun.

#### Konflik Kepentingan

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

#### Daftar Pustaka

1. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852–66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
2. Yusof W, Gan SH. High prevalence of CYP2A6\*4 and CYP2A6\*9 alleles detected among a Malaysian population. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1–2):105–9. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.032
3. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: The neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*. 2013;34(42):3259–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs352
4. World Health Organization. Indonesia [diunduh 12 Oktober 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/nmh/countries/idn\\_en.pdf](https://www.who.int/nmh/countries/idn_en.pdf).
5. Zhu J, Nelson K, Toth J, Muscat JE. Nicotine dependence as an independent risk factor for atherosclerosis in the National Lung Screening Trial. *BMC Public Health*. 2019;19(1):103. doi: 10.1186/s12889-019-6419-8
6. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S. Cigarette smoking/cessation and metabolic syndrome. *Clin Lipidol*. 2016;11(1):6–14. doi: 10.1080/17584299.2016.1228285
7. World Health Organization. Tobacco [diunduh 20 Oktober 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2018 [diunduh 12 Oktober 2020]. Tersedia dari: [https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir\\_519d41d8cd98f00/files/Hasil-ris-kesdas-2018\\_1274.pdf](https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-ris-kesdas-2018_1274.pdf).
9. Breitling L. Related cardiovascular disease genetic determination of nicotine dependence. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1468–72. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300157
10. D'Alessandro A, Boeckelmann I, Hammwöhner M, Goette A. Nicotine, cigarette smoking and cardiac arrhythmia: An overview. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):297–305. doi: 10.1177/1741826711411738
11. Benowitz NL. Smokeless tobacco as a nicotine delivery device: Harm or harm reduction?. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):491–3. doi: 10.1177/1741826711411738
12. Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2015;36(1):24–31. doi: 10.4103/0971-5851.151771
13. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(6):515–23. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001
14. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: When the smoke clears. *Diabetes*. 2012;61(2):3078–80. doi: 10.2337/db12-1100
15. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459

- 502.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
16. Di Y, Chow VDW, Yang L-P, Zhou S-F. Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6. *Curr Drug Metab.* 2009;10(7):754–80. doi: 10.2174/13892000978989550
  17. Raunio H, Rahnasto-Rilla M. CYP2A6: Genetics, structure, regulation, and function. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27(2):88–73. doi: 10.1515/dmdi-2012-0001
  18. Patramurti C, Fenty. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2A6 allele \*4 and \*9: Study on glycohemoglobine level among Javanese Indonesian smokers. *Pharm Sci Res.* 2019;6(2):82–8. doi: 10.7454/psr.v6i2.4488
  19. NCBI. CYP2A6 cytochrome P450 family 2 subfamily A member 6 (Homo sapiens (human)) [diunduh 20 Oktober 2020]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1548>.
  20. Inui N. CYP2A6 (cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2011;14(9):875–7. doi: 10.4267/2042/44849
  21. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
  22. López-Flores LA, Pérez-Rubio G, Falfán-Valencia R. Distribution of polymorphic variants of CYP2A6 and their involvement in nicotine addiction. *EXCLIJ.* 2017;16:174–96. doi: 10.17179/excli2016-847
  23. Pharmvar. CYP2A6 allele nomenclature [diunduh 05 Oktober 2020]. Tersedia dari: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2A6>
  24. Benowitz, L N, Helen G, Dempsey D, Jacob P, Tyndale R. Disposition kinetics and metabolism of nicotine and cotinine in African American smokers: Impact of CYP2A6 genetic variation and enzymatic activity. *Pharmacogenet Genomics.* 2016; 26(7):340–50. doi: 10.1097/FPC.0000000000000222
  25. Hukkanen J, Iii P, Benowitz N. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Ther.* 2005;57(1):79–115. doi: 10.1124/pr.57.1.3
  26. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013;11:117.
  27. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535–46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
  28. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317–25. doi: 10.1038/nature10146
  29. Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function: The role of nicotine and carbon monoxide. *Heal Sci J.* 2014;8(2):272–88.
  30. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: Fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med.* 2019;17(1):128. doi: 10.1186/s12916-019-1351-4
  31. Afriyanti R, Pangemanan J, Palar S. Hubungan antara perilaku merokok dengan kejadian penyakit jantung koroner. *e-CliniC.* 2015;3(1):98–102. doi: 10.35790/ecl.v3i1.6747
  32. Setyanda YOG, Sulastri D, Lestari Y. Hubungan merokok dengan kejadian hipertensi pada laki-laki usia 35-65 tahun di Kota Padang. *J Kesehat Andalas.* 2015;



- 4(2):434–40. doi: 10.25077/jka.v4i2.268
33. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(8):447–456. doi: 10.1038/nrcardio.2017.36
34. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, Kerege A, Playdon M, Samek AM, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2012;61(12):3156–66. doi: 10.2337/db12-0418
35. Briffa T, Winnall WR, Greenhalgh EM, Winstanley MH. Smoking and cardiovascular disease. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues.* Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021.
36. Colombo ES, Davis J, Makvandi M, Aragon M, Lucas SN, Paffett ML, et al. Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. *Cardiovasc Toxicol.* 2013; 13(4):364–9. doi: 10.1007/s12012-013-9217-z
37. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, Vergallo R, Galli M, Restivo A, et al. Electronic cigarettes and cardiovascular risk: Caution waiting for evidence. *Eur Cardiol.* 2019;14(3):151–8. doi: 10.15420/ecr.2019.16.2
38. Gallucci G, Tartarone A, Lerosé R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis.* 2020;12(7):3866–76. doi: 10.21037/jtd.2020.02.47
39. Hu N, Ren J. Nicotine, cigarette smoking and cardiac function: An update. *Toxicol Res.* 2014;3(1):7–10. doi: 10.1039/c3tx50044f
40. Keto J, Ventola H, Jokelainen J, Linden K, Keinänen-kiukaanniemi S, Timonen M, et al. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: A population-based cohort study. *BMJ.* 2016;3(2):1–9. doi: 10.1136/openhrt-2015-000358
41. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J.* 2019;83(10):1980–5. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0323
42. Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1740–50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1201
43. Raghu B, Venkatesan P. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease. *J Biomed Sci.* 2012;1(4):1–4.
44. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Glob Heart.* 2012; 7(2):113–20. doi: 10.1016/j.gheart.2012.05.003
45. Leone A. How and why chemicals from tobacco smoke can induce a rise in blood pressure. *World J Pharmacol.* 2012;1(1): 10. doi: 10.5497/wjp.v1.i1.10
46. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, Lundbäck M, Bosson JA. Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways. *Cardiovasc Toxicol.* 2019;19(5):441–50. doi: 10.1007/s12012-019-09516-x
47. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélot C, et al. Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: A randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):10378. doi: 10.1038/s41598-018-28723-0
48. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehwet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets.* 2016;27(7):694–702. doi: 10.31

- 09/09537104.2016.1158403
49. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, Yang BK, Yin F, Gornbein J, et al. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: Role of nicotine and non-nicotine constituents. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e006579. doi: 10.1161/JAHA.117.006579
50. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, Terentes-Printzios D, Georgakopoulos C, Pietri P, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2802–3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.569
51. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509–15. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300156
52. Lee J-E, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):281–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003
53. Santanam N, Thornhill BA, Lau JK, Crabtree CM, Cook CR, Brown KC, et al. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2012; 225(2):264–73.
54. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1460–7. doi: 10.1161/ATVB.AHA.112.300154
55. Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, Abu Duhier FM. Cytochrome P450: Polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(8):2057–70. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057
56. Al Koudsi N, Hoffmann EB, Assadzadeh A, Tyndale RF. Hepatic CYP2A6 levels and nicotine metabolism: Impact of genetic, physiological, environmental, and epigenetic factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):239–51. doi: 10.1007/s00228-009-0762-0
57. Nakajima M, Yokoi T. Interindividual variability in nicotine metabolism: C-oxidation and glucuronidation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005;20(4):227–35. doi: 10.2133/dmpk.20.227
58. Tanner AJ, Henderson AJ, Buchwald D, Howard BV, Henderson PN, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 and nicotine metabolism among two American Indian tribal groups differing in smoking patterns and risk for tobacco-related cancer. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(5): 169–78. doi: 10.1097/FPC.0000000000000271



# Implikasi Polimorfisme Gen CYP2A6 terhadap Penyakit Kardiovaskular

## ORIGINALITY REPORT

**20%**  
SIMILARITY INDEX

**19%**  
INTERNET SOURCES

**14%**  
PUBLICATIONS

**10%**  
STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

|   |                                                                                                               |    |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | <a href="http://www.pharmgkb.org">www.pharmgkb.org</a><br>Internet Source                                     | 2% |
| 2 | <a href="http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id">jifi.farmasi.univpancasila.ac.id</a><br>Internet Source     | 1% |
| 3 | Submitted to Universitas Sembilanbelas November Kolaka<br>Student Paper                                       | 1% |
| 4 | <a href="http://journal.uad.ac.id">journal.uad.ac.id</a><br>Internet Source                                   | 1% |
| 5 | Zhou, Shufeng. "Introduction to Human Cytochrome P450 Superfamily", Cytochrome P450 2D6, 2016.<br>Publication | 1% |
| 6 | <a href="http://ejournal.akfarsurabaya.ac.id">ejournal.akfarsurabaya.ac.id</a><br>Internet Source             | 1% |
| 7 | <a href="http://digilib.unhas.ac.id">digilib.unhas.ac.id</a><br>Internet Source                               | 1% |
| 8 | <a href="http://repository.uinjkt.ac.id">repository.uinjkt.ac.id</a><br>Internet Source                       | 1% |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 9  | <a href="http://ejurnal.ung.ac.id">ejurnal.ung.ac.id</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                                          | 1 %  |
| 10 | <a href="http://erj.ersjournals.com">erj.ersjournals.com</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                                      | <1 % |
| 11 | <a href="http://www.vskmjournals.org">www.vskmjournals.org</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                                    | <1 % |
| 12 | <a href="http://openres.ersjournals.com">openres.ersjournals.com</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                              | <1 % |
| 13 | <a href="http://www.rpcardio.com">www.rpcardio.com</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                                            | <1 % |
| 14 | Dakota Gustafson, Shawn Veitch, Jason E. Fish. "Extracellular Vesicles as Protagonists of Diabetic Cardiovascular Pathology", <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> , 2017<br>Publication                                                                      | <1 % |
| 15 | Ruslang Ruslang, Nirmawati Darwis, Tetti Surianti, Riki Rusanda. "HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI PADA LANSIA LAKI-LAKI DI DESA BEKKU KECAMATAN AWANGPONE KABUPATEN BONE", <i>PREPOTIF : Jurnal Kesehatan Masyarakat</i> , 2021<br>Publication | <1 % |
| 16 | <a href="http://eurekaselect.com">eurekaselect.com</a><br>Internet Source                                                                                                                                                                                            | <1 % |

|    |                                                                     |      |
|----|---------------------------------------------------------------------|------|
| 17 | Submitted to iGroup<br>Student Paper                                | <1 % |
| 18 | www.coursehero.com<br>Internet Source                               | <1 % |
| 19 | www.lwsynergylab.com<br>Internet Source                             | <1 % |
| 20 | www.sciencenewsforstudents.org<br>Internet Source                   | <1 % |
| 21 | Submitted to University of East London<br>Student Paper             | <1 % |
| 22 | www.nucleodoconhecimento.com.br<br>Internet Source                  | <1 % |
| 23 | core.ac.uk<br>Internet Source                                       | <1 % |
| 24 | qhi7a3oj76cn9awl3qcqrh3o-wpengine.netdna-ssl.com<br>Internet Source | <1 % |
| 25 | res.mdpi.com<br>Internet Source                                     | <1 % |
| 26 | scholar.unand.ac.id<br>Internet Source                              | <1 % |
| 27 | www.hilarispublisher.com<br>Internet Source                         | <1 % |

- |    |                                                                                                                                                                  |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 28 | Ratnawulan Afriyanti, Janry Pangemanan, Stella Palar. "HUBUNGAN ANTARA PERILAKU MEROKOK DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER", e-CliniC, 2015<br>Publication | <1 % |
| 29 | <a href="http://ejournal.rajekwesi.ac.id">ejournal.rajekwesi.ac.id</a><br>Internet Source                                                                        | <1 % |
| 30 | <a href="http://www.onlineklinik24.com">www.onlineklinik24.com</a><br>Internet Source                                                                            | <1 % |
| 31 | J Y Kim. "Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory responses", Occupational and Environmental Medicine, 2005<br>Publication      | <1 % |
| 32 | <a href="http://apps.who.int">apps.who.int</a><br>Internet Source                                                                                                | <1 % |
| 33 | Michelle Godbee, Shriram Jakate, Sheila Eswaran. "A Case of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Liver Injury", Hepatology, 2020<br>Publication           | <1 % |
| 34 | <a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a><br>Internet Source                                                                                              | <1 % |
| 35 | Miftahul Janah, Santi Martini. "Hubungan Antara Paparan Asap Rokok Dengan Kejadian Prehipertensi Relationship Between                                            | <1 % |

Secondhand Smoke And Prehypertension",  
Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS.Dr.  
Soetomo, 2017

Publication

36

[serval.unil.ch](http://serval.unil.ch)

Internet Source

<1 %

37

[www.bupa.co.uk](http://www.bupa.co.uk)

Internet Source

<1 %

38

[www.projectcbd.org](http://www.projectcbd.org)

Internet Source

<1 %

39

[garuda.ristekdikti.go.id](http://garuda.ristekdikti.go.id)

Internet Source

<1 %

40

[ijdlld.tums.ac.ir](http://ijdlld.tums.ac.ir)

Internet Source

<1 %

41

[kuscholarworks.ku.edu](http://kuscholarworks.ku.edu)

Internet Source

<1 %

42

[unic-jakarta.org](http://unic-jakarta.org)

Internet Source

<1 %

43

[www.semanticscholar.org](http://www.semanticscholar.org)

Internet Source

<1 %

44

Hannu Raunio, Minna Rahnasto-Rilla.  
"CYP2A6: genetics, structure, regulation, and  
function", Drug Metabolism and Drug  
Interactions, 2012

Publication

<1 %



|    |                                                                                                                                                                                                                                |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 45 | <a href="https://journals.unpad.ac.id">journals.unpad.ac.id</a><br>Internet Source                                                                                                                                             | <1 % |
| 46 | <a href="https://nottingham-repository.worktribe.com">nottingham-repository.worktribe.com</a><br>Internet Source                                                                                                               | <1 % |
| 47 | <a href="https://repository.uhamka.ac.id">repository.uhamka.ac.id</a><br>Internet Source                                                                                                                                       | <1 % |
| 48 | <a href="https://repository.um.ac.id">repository.um.ac.id</a><br>Internet Source                                                                                                                                               | <1 % |
| 49 | <a href="https://www.intechopen.com">www.intechopen.com</a><br>Internet Source                                                                                                                                                 | <1 % |
| 50 | Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz.<br>"Palenie papierosów a ryzyko nadciśnienia<br>tętniczego i innych chorób układu krążenia.<br>Przegląd literatury i badań klinicznych",<br>Choroby Serca i Naczyń, 2022<br>Publication | <1 % |
| 51 | Tyagita Widya Sari, Muliana Lestari, Nadia<br>Rukmana, Yogi Ersandy. "PENGETAHUAN<br>TENTANG MEROKOK TERHADAP PERILAKU<br>MEROKOK PADA SISWA DI SMKN 6 KOTA<br>PEKANBARU", Jurnal Keperawatan Abdurrah,<br>2019<br>Publication | <1 % |
| 52 | <a href="https://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com">behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com</a><br>Internet Source                                                                                           | <1 % |

53

A. Verhaegen, L. Van Gaal. "Do E-cigarettes induce weight changes and increase cardiometabolic risk? A signal for the future", Obesity Reviews, 2017

Publication

<1 %

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On