

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang Masalah

Epilepsi berasal dari bahasa Yunani yaitu kata “*Epilambein*” yang berarti serangan atau “*Epilapsia*” yang berarti serangan dari luar (Fisher *et al.*, 2014). Epilepsi merupakan gangguan neurologis yang ditandai bangkitan berulang, bangkitan sementara dan/atau gejala dari aktivitas neuronal yang abnormal (Maryanti, 2016). Epilepsi dapat memberikan dampak yang kompleks bagi penderitanya secara medis (neurobiologis, kognitif) maupun non medis (psikologis dan psikososial) (Kristanto, 2017). Dalam sebuah studi, ditemukan bahwa 70 juta penduduk dunia menderita epilepsi dan prevalensinya dua kali lebih tinggi di negara berkembang seperti Indonesia dibandingkan negara maju (Ngugi *et al.*, 2011). Kejadian epilepsi terus meningkat sebanding dengan tingginya angka mortalitas akibat epilepsi dikarenakan penderita epilepsi memiliki risiko kematian 3 kali lebih tinggi dibandingkan orang normal, sehingga diperlukan terapi untuk mengurangi angka kematian pada penderita (PERDOSSI, 2014). Hingga saat ini, pilihan terapi epilepsi yang paling banyak digunakan adalah Obat Anti Epilepsi (PERDOSSI, 2014). Salah satu obat anti epilepsi yang masih banyak digunakan hingga saat ini adalah asam valproat dengan tujuan mengupayakan kondisi bebas bangkitan dengan efek samping seminimal mungkin sehingga penderita dapat mencapai kualitas hidup yang optimal (Kristanto, 2017).

Asam valproat (VPA; *2-propylpentanoic acid*) merupakan Obat Anti Epilepsi yang digunakan sebagai pilihan pertama yang efektif untuk bangkitan umum seperti tonik-klonik dan absens (Kristanto, 2017) serta sebagai pilihan alternatif bagi kejang fokal (Uwaezuoke, 2015). Meskipun digunakan sebagai pengendalian bangkitan, obat ini seringkali memberikan respon yang berbeda pada setiap individu penderita epilepsi baik cepat maupun lambat sehingga perlu dilakukan monitoring untuk mendapatkan respon obat yang diinginkan. Pengendalian bangkitan dalam jangka panjang dengan asam valproat tanpa hasil terapi yang signifikan dikhawatirkan akan berdampak pada kesehatan pasien

akibat efek samping dari penggunaan obat tersebut, seperti teratogenitas pada ibu hamil, reaksi alergi maupun efek kronis (PERDOSSI, 2014). Faktor penyebab keadaan epilepsi yang tidak respon terhadap pemberian asam valproat adalah adanya variabilitas kadar obat dalam plasma serta dosis efektif pada tiap individu penderita epilepsi yang mendapatkan terapi asam valproat (Guo *et al.*, 2012). Variabilitas dosis serta kadar asam valproat dalam darah dapat terjadi akibat pengaruh adanya faktor genetik yaitu polimorfisme target obat (Sinaga, 2018).

Kejadian polimorfisme seringkali dikaitkan dengan variasi perubahan kadar asam valproat dalam plasma yang terjadi pada gen yang menyandi enzim glukoronidase. Enzim tersebut merupakan suatu enzim pemetabolisme yang akan mengeksresikan asam valproat dalam bentuk metabolitnya yaitu konjugat glukoronat pada jalur utama metabolisme asam valproat dengan jumlah persentase lebih dari 50% dari total dosis asam valproat yang diberikan (Puranik *et al.*, 2013). Gen penyandi enzim glukoronidase tersebut adalah *UGT1A6*. Gen ini memiliki peluang terjadinya polimorfisme berupa *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada daerah T19G, A541G dan A552C (Guo *et al.*, 2012). Berdasarkan sumber data farmakogenomik yang dipaparkan oleh PharmGKB pada laman (<https://www.pharmgkb.org/variantAnnotation/827812675>), diketahui bahwa polimorfisme genetik *UGT1A6* pada posisi nukleotida A541G memiliki pengaruh terhadap kejadian variabilitas kadar asam valproat dalam darah yang mengakibatkan kebutuhan peningkatan dosis obat tersebut pada penderita epilepsi. Penelitian ini dilakukan terhadap varian *rs2070959* yang menjadi tempat terletakinya varian posisi nukleotida A541G. Polimorfisme gen *UGT1A6 rs2070959 A>G* memiliki peran yang cukup berpengaruh terhadap kejadian polimorfisme yang menyebabkan terjadinya perbedaan konsentrasi asam valproat dalam plasma yang ditunjukkan dengan nilai *Minor Allele Frequency* (MAF) sebesar 0,2776 (NCBI, 2018).

Penelitian terhadap polimorfisme gen *UGT1A6 rs2070959 A>G* dalam terapi asam valproat sebagai antiepilepsi perlu dilakukan karena dapat memberikan informasi penting bagi pengembangan dan implementasi skrining genetik dalam pengaturan dosis asam valproat dan menjadi dasar dilakukannya "*Individualized Medication*". Skrining genetik pada penelitian ini dilakukan

terhadap objek responden sehat dengan tujuan melihat besar frekuensi polimorfisme gen yang terjadi pada responden sehat. Tingginya frekuensi polimorfisme gen yang terjadi pada responden sehat dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dilakukannya skrining genetik yang sama terhadap pasien. Keterbaruan dari penelitian yang akan dilakukan yaitu adalah penelitian ini belum pernah dilakukan pada populasi masyarakat di Indonesia. Deteksi polimorfisme gen *UGT1A6 rs2070959 A>G* akan dilakukan terhadap spesimen DNA tersimpan dari subjek laki-laki dan perempuan pada populasi suku Jawa yang merupakan suku mayoritas di Indonesia, yaitu sebesar 40,05% dari total populasi (Badan Pusat Statistik, 2015).

### **1.2 Rumusan Masalah**

Berapa jumlah frekuensi variasi genetik pada gen *UGT1A6 rs2070959 A>G* yang menyandi enzim pemetabolisme asam valproat pada responden sehat suku Jawa di Indonesia?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui jumlah frekuensi variasi genetik *UGT1A6 rs2070959 A>G* sebagai gen penyandi enzim pemetabolisme asam valproat pada responden sehat suku Jawa di Indonesia

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Bagi institusi akademik dan lembaga penelitian lainnya:

1. Memberi informasi lebih lengkap mengenai frekuensi polimorfisme gen *UGT1A6 rs2070959 A>G* penyandi enzim glukoronidase di Indonesia yang bermanfaat bagi pengguna asam valproat dalam terapi epilepsi berdasarkan *screening* genetik.
2. Sebagai penelitian lanjutan terkait respon asam valproat terhadap kasus polimorfisme gen *UGT1A6* dan dapat digunakan sebagai penelitian farmakogenetik lainnya yang melibatkan enzim glukoronidase dalam mekanisme farmakokinetik.

Bagi Peneliti:

3. Memberikan informasi dan wawasan dalam kajian genetik mengenai polimorfisme suatu gen dan teknik indentifikasinya.

### 1.5 Luaran Penelitian

Luaran hasil penelitian ini berupa laporan skripsi, 1 (satu) poster, 1 (satu) naskah publikasi pada *Current Pharmacogenomics* dan *Personalized Medicine Journal* terindeks *Scopus*.

