

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan penyakit yang terjadi disebabkan oleh gangguan sistem saraf pusat dengan berbagai macam bentuk komorbidnya dan dapat menyerang pada masyarakat dengan kategori tidak berdasarkan usia maupun jenis kelamin (Kristanto, Andre, 2016). Kepatuhan menggunakan obat merupakan hal yang sangat perlu untuk diterapkan pada pasien dengan epilepsi. Kondisi epilepsi pada perempuan memberikan efek cukup kompleks dibandingkan laki-laki dikarenakan pengaruh hormon estrogen mampu mempengaruhi kondisi kejang berulang pada kasus epilepsi tersebut (O'Connor dan Zupanc, 2009; Taubøll dkk., 2015).

Carbamazepine (CBZ) merupakan obat lini pertama untuk epilepsi jenis bangkitan umum dan bangkitan parsial dengan mekanisme menghambat kanal natrium dan menjadi salah satu pilihan terapi antiepilepsi berdasarkan formularium nasional dengan biaya yang lebih terjangkau dibandingkan dengan obat antiepilepsi lainnya (Walker dkk., 2015). CBZ dimetabolisme di hati secara keseluruhan. *Carbamazepine-10,11-epoxide* (CBZ-epoxide) kemudian berubah menjadi bentuk inaktif berupa *carbamazepine-10,11-diol* (CBZ-diol) yang diperantarai oleh *microsomal epoxide hydrolase* (mEH) (Nakajima dkk., 2005a). CBZ memiliki dampak efek samping yaitu SJS/TEN yang dapat disebabkan oleh adanya variasi pada gen didalam tubuh yaitu gen HLA-B*15:02 dan penelitian terkait frekuensi dari variasi gen tersebut telah dilakukan pada Suku Jawa-Indonesia (Dewi Ratnaningrum, 2016; Yuliwulandari dkk., 2010). Kondisi tersebut mendasari perlu adanya pengecekan pada gen lain yang mempengaruhi kerja farmakokinetik dari CBZ untuk menjadi bahan informasi pertimbangan rekomendasi klinis penggunaan CBZ.

Epoxide Hydrolase 1 (EPHX1) merupakan gen yang mengkode mEH (Nakajima dkk., 2005a). *EPHX1* pada SNP rs1051740 dilaporkan terjadi

perubahan alel dari T menjadi C yang dapat mengubah asam amino yang diterjemahkan dari Tirosin menjadi Histidin (NCBI, 2017). Perubahan kesuksesan terapi suatu obat bisa disebabkan salah satunya adalah variasi gen yang menyebabkan perubahan asam amino yang diterjemahkan. Penelitian sudah banyak dilakukan di negara lain untuk melihat bagaimana kondisi SNP pada gen *EPHX1* rs1051740 terhadap kaitannya dengan nasib CBZ di dalam tubuh. Kondisi variasi gen pada *EPHX1* rs1051740 berpengaruh secara signifikan khususnya di Afrika, Amerika, Jepang, dan China. Dampak pada kondisi polimorfisme tersebut adalah konsentrasi dari CBZ-diol meningkat, sedangkan konsentrasi CBZ-epoxide menurun untuk genotip CC dan CT. Pada genotip TT berdampak terhadap penurunan konsentrasi dari CBZ-diol dan meningkatnya konsentrasi CBZ-epoxide (PharmGKB, 2018; Chbili dkk., 2016; Ciaccio dkk., 2014; He dkk., 2014; Hung dkk., 2012a; Nakajima dkk., 2005b). Berdasarkan data penelitian sebelumnya terkait efek dari polimorfisme yang terjadi pada gen *EPHX1* rs1051740 menyebabkan perlunya penyesuaian dosis bagi pasien epilepsi yang mengkonsumsi CBZ dengan kondisi polimorfisme (PharmGKB, 2018). Kejadian variasi gen yang memiliki dampak terhadap respon klinis pada gen *EPHX1* rs1051740 dinyatakan oleh FDA termasuk pada level 2b karena masih terdapat variasi gen yang menyebabkan dampak signifikan terhadap respon klinis penggunaan CBZ dan terdapat dampak yang tidak signifikan di beberapa negara. Kejadian tersebut mendasari masih perlu adanya penelitian lebih banyak lagi pada berbagai suku sebagai sumber informasi untuk jangka panjang berupa pertimbangan dari segi farmakogenetik dalam hal peresepan CBZ (Whirl-Carrillo dkk., 2012).

Penelitian terkait frekuensi polimorfisme pada Suku Jawa di provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) dengan menggunakan relawan sehat dengan jenis kelamin perempuan belum dilakukan, sehingga perlu dilakukan untuk tambahan informasi berupa kejadian frekuensi variasi gen *EPHX1* rs1051740. Identifikasi polimorfisme gen *EPHX1* rs1051740 dilakukan dengan metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) menggunakan primer yang digunakan untuk

mengetahui lokasi polimorfisme untuk gen *EPHX1* rs1051740 dilanjutkan dengan digesti menggunakan enzim restriksi untuk melihat variasi gen yang terjadi dalam bentuk panjang untai dari hasil potongan oleh enzim restriksi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana Frekuensi Varian rs1051740 T337C Gen *EPHX1* Penyandi Enzim Pemetabolisme Carbamazepine pada Relawan Sehat Perempuan Suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji Frekuensi Varian rs1051740 T337C Gen *EPHX1* Penyandi Enzim Pemetabolisme Carbamazepine pada Relawan Sehat Perempuan Suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi institusi akademik: Memberi sumbangan pengetahuan tentang Frekuensi Varian rs1051740 T337C Gen *EPHX1* Penyandi Enzim Pemetabolisme Carbamazepine pada Relawan Sehat Perempuan Suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.
2. Bagi Lembaga Penelitian: Sebagai dasar untuk penelitian lanjutan mengenai pengaruh adanya variasi rs1051740 T337C Gen *EPHX1* Penyandi Enzim Pemetabolisme Carbamazepine pada Relawan Sehat Perempuan Suku Jawa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

1.5 Luaran

Hasil berupa naskah skripsi, dipublikasi jurnal internasional, serta Poster A1.