

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Epilepsi adalah kelainan neurologis kronik yang paling umum terjadi, yang mempengaruhi setidaknya 50 juta orang di seluruh dunia. Epilepsi ditandai dengan kejadian kejang yang periodik dan tak terduga (Löscher dkk., 2009). Prevalensi epilepsi di negara berkembang lebih tinggi dibandingkan negara maju. Dilaporkan prevalensi epilepsi di negara berkembang seperti Indonesia berkisar 5-74/1000 orang. Pilihan terapi yang masih banyak dilakukan sampai saat ini yaitu tatalaksana farmakologis menggunakan obat antiepilepsi (OAE) (PERDOSSI, 2014).

Carbamazepine (CBZ) merupakan suatu senyawa trisiklik yang digunakan sebagai pilihan utama dalam pengobatan epilepsi tipe bangkitan fokal, bangkitan umum sekunder, dan bangkitan tonik-klonik berdasarkan *level of confidence* (PERDOSSI, 2014). Selain itu, CBZ merupakan OAE yang tercantum dalam Formularium Nasional sejak tahun 2013 dan tersedia hingga di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat I (Kemenkes RI, 2017). Kelebihan CBZ jika dibandingkan OAE lain yaitu harganya yang relatif murah dan kemampuan untuk mengendalikan serangan bangkitan epilepsi. Meskipun demikian, disamping risiko reaksi alergi, penggunaan CBZ sebagai OAE dengan kisar terapi sempit seringkali menimbulkan variasi farmakokinetika maupun respon klinisnya sebagai antiepilepsi.

Variasi tersebut dapat terjadi akibat *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) pada gen penyandi protein yang berperan dalam bioavailabilitas dan respon obat (Schinkel dan Jonker, 2003). Oleh karena itu, beberapa penelitian farmakogenetik terapi CBZ telah dilakukan untuk menganalisis varian genetik yang berkorelasi kuat dengan variasi farmakokinetika, respon, maupun kejadian *adverse drug reaction* (ADR).

Studi farmakogenetik carbamazepine saat ini telah mengkonfirmasi keterkaitan polimorfisme alel *HLA-B*1502* dengan efek samping berbahaya

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) pada populasi Asia, sehingga *Food & Drug Association* (FDA) mengeluarkan rekomendasi untuk skrining genetik pada pasien keturunan Asia sebelum memulai terapi CBZ (FDA, 2012). Penelitian pada polimorfisme tersebut juga telah dilakukan pada populasi suku Jawa dengan frekuensi cukup rendah yaitu sebesar 11,6% (Yuliwulandari dkk., 2009).

Selain risiko ADR, kegagalan terapi akibat resistensi CBZ juga menjadi masalah serius. Diduga sekitar 30% pasien epilepsi akan mengalami resistensi OAE yang menyebabkan pasien tetap mengalami bangkitan meskipun menggunakan dosis optimal (Kwan dan Brodie, 2000) yang juga dapat disebabkan adanya polimorfisme genetik pada transporter CBZ. Berbagai penelitian fokus mengkaitkan variasi genetik penyandi transporter *ABCB1* atau *P-glycoprotein* (P-gp) rs1045642 sebagai penyebab resistensi CBZ. Pada populasi Jepang, keberadaan polimorfisme pada gen *ABCB1* rs1045642 memiliki korelasi positif dengan kejadian resistensi CBZ (Seo dkk., 2006). Penelitian rs1045642 C3435T pada 315 pasien Kaukasia dengan epilepsi menunjukkan bahwa kelompok genotip CC lebih banyak mengalami resisten CBZ jika dibandingkan kelompok genotip TT dengan OR 2,66 (Siddiqui dkk., 2003). Hasil penelitian di Cina menunjukkan hubungan variasi genetik gen *ABCB1* rs1045642 terhadap penurunan kadar CBZ dalam plasma (Meng dkk., 2011). Hal tersebut berpotensi menyebabkan serangan bangkitan epilepsi yang kurang terkontrol. Keberadaan polimorfisme pada gen *ABCB1* sebagai penyandi P-gp diduga dapat menyebabkan variasi kadar CBZ dalam plasma maupun responnya sebagai antiepilepsi. Selain itu, nilai *minor allele frequency* (MAF) rs1045642 sebesar 0,3952 juga menjadi pertimbangan pemilihan rs1045642 sebagai target penelitian ini (NCBI, 2018).

Penelitian ini melibatkan subyek perempuan karena adanya perbedaan data polimorfisme berdasarkan jenis kelamin. Menurut data *Public Health Genomics* dari *Centers for Disease Control and Preventions*, alel T gen *ABCB1* rs1045642 pada populasi US lebih banyak ditemukan pada perempuan (47,9%) dibandingkan laki-laki (46,6%). Genotip TT juga lebih banyak ditemukan pada perempuan (25,4%) dibandingkan laki-laki (22,8%) (CDC, 2009). Pengaruh jenis kelamin terhadap faktor risiko epilepsi juga menunjukkan bahwa epilepsi fokal kriptogenik

dan epilepsi umum terutama idiopatik lebih banyak diderita oleh perempuan dibandingkan laki-laki (Christensen dkk., 2005).

Pemahaman dan penelitian farmakogenetik pada terapi epilepsi dapat memberikan informasi dasar yang penting bagi pengembangan, implementasi skrining genetik dalam pembuatan keputusan terapi dan menjadi dasar untuk “*individualized medicine*” bagi pasien. Hingga saat ini, penelitian farmakogenetika pada protein yang terlibat pada jalur farmakokinetika CBZ dengan melibatkan populasi Indonesia khususnya suku Jawa sebagai suku mayoritas di Indonesia masih belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, analisis frekuensi variasi genetik gen *ABCB1* pada relawan sehat perempuan suku Jawa penting dilakukan sebagai dasar untuk mengkaji hubungan antara variasi genetik *ABCB1* dengan kejadian resistensi CBZ pada pasien Indonesia dengan epilepsi.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana frekuensi alel gen penyandi transporter carbamazepine *ABCB1* rs1045642 C>T pada relawan sehat perempuan suku Jawa di Indonesia?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji frekuensi varian gen *ABCB1* rs1045642 C>T pada relawan sehat perempuan suku Jawa di Indonesia.

1.4 Manfaat Penelitian

Kepentingan dari hasil penelitian ini antara lain yaitu:

1. Bagi Institusi Akademik: Memberi sumbangan pengetahuan tentang distribusi frekuensi alel varian gen *ABCB1* rs1045642 C>T penyandi transporter carbamazepine.
2. Bagi Bidang Kesehatan: Memberi sumbangan pengetahuan dalam Bidang Kesehatan tentang frekuensi varian gen *ABCB1* rs1045642 sebagai dasar untuk mengkaji pengaruhnya terhadap variasi respon penggunaan carbamazepine.

1.5 Luaran Penelitian

Luaran hasil penelitian ini berupa laporan skripsi, Jurnal Nasional di Luar UII, serta Poster A1.