

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi yang memiliki berbagai macam tipe diantaranya adalah kejang umum dan kejang parsial baik sederhana maupun kompleks. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa sekitar 50 juta orang di dunia mengalami epilepsi pada tahun 2009. Tingginya kejadian epilepsi pada suatu populasi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kondisi ekonomi dan jenis kelamin. Masyarakat pada negara berkembang dengan taraf ekonomi yang rendah memiliki angka prevalensi lebih tinggi dibandingkan masyarakat dengan taraf ekonomi yang lebih tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh Banerjee menunjukkan bahwa angka kejadian epilepsi di Asia pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan wanita (Banerjee *et al.*, 2009).

Carbamazepine (CBZ) merupakan salah satu obat lini pertama yang paling sering diresepkan untuk kasus epilepsi khususnya pada kejang parsial sederhana dan kompleks serta kejang tonik klonik (Daci *et al.*, 2015) yang telah banyak digunakan di semua tingkat fasilitas kesehatan yaitu tingkat 1, 2, dan 3 karena harganya yang terjangkau (Anonim, 2017). CBZ juga merupakan obat antiepilepsi dengan kisaran terapi sempit sehingga berpotensi untuk menimbulkan beberapa efek yang tidak diinginkan jika tidak digunakan dengan benar. Saat ini, metode untuk mengevaluasi kesuksesan dari terapi CBZ antara lain pemantauan efek terapi obat, pengukuran metabolit obat pada sampel pasien paska pengobatan, serta penyesuaian dosis (Thorn *et al.*, 2011). Pemantauan dosis dilakukan dengan membandingkan kadar plasma CBZ dengan kisaran terapeutik yang diinginkan yaitu 4-12 µg/mL. Selain pemantauan dosis, terdapat faktor lain yang belum banyak diperhatikan dalam penentuan kesuksesan terapi yaitu variasi genetik dari pasien (Jaramillo *et al.*, 2014).

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) merupakan salah contoh dari variasi gen. Polimorfisme dapat terjadi pada gen yang menyandi protein yang

berperan dalam menentukan bioavailabilitas dan respon obat, reaksi obat yang tidak dikehendaki hingga protein yang bertugas untuk memetabolisme obat. Polimorfisme yang sering dikaitkan dengan CBZ adalah polimorfisme pada gen HLA-B*1502. Polimorfisme tersebut dikorelasikan dengan efek samping serius berupa *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS), *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) dan *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS). Namun demikian penelitian polimorfisme pada gen tersebut telah dilakukan pada populasi Jawa di Indonesia dengan hasil sekitar 57% varian gen *HLA-B*1502* terlihat dari 14 kasus pasien yang mengalami SJS dan TEN (Khosama *et al.*, 2017) sehingga pada penelitian ini polimorfisme yang akan diteliti yaitu polimorfisme lain yang berkaitan dengan kadar metabolit CBZ. Polimorfisme yang sering terjadi yang berkaitan dengan kadar metabolit CBZ yaitu polimorfisme yang terjadi pada enzim *microsomal Epoxide Hydrosae* (mEH) yang dikode oleh gen *Epoxide Hydrolase 1 (EPHX1)* sebagai enzim pemetabolisme carbamazepine. Salah satu jenis polimorfisme *EPHX1* yang paling banyak diteliti untuk menggambarkan konsentrasi dari CBZ adalah rs1051740. Polimorfisme tersebut dapat menyebabkan perubahan aktivitas enzim *mEH* yang akan berdampak pula pada perubahan kadar CBZ. Terdapat beberapa studi mengenai penelitian farmakogenetika yang berhubungan dengan SNPrs1051740 (Václavíková *et al.*, 2015).

Penelitian farmakogenetika yang menunjukkan hasil signifikan pada SNP rs1051740 sudah banyak dilakukan di berbagai populasi. Penelitian yang dilakukan oleh Hung di populasi China dengan total 234 subjek uji yang mengkonsumsi Carbamazepin (111 responden perempuan dan 123 responden laki-laki) menunjukkan bahwa varian alel C membutuhkan pemberian dosis Carbamazepin yang lebih tinggi dibandingkan alel T, dengan kata lain polimorfisme tersebut berdampak pada peningkatan aktivitas *mEH* (Hung *et al.*, 2012). Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Nakajima, Makmor, dan Puranik pada populasi Jepang, Glasgow, dan Afrika-Amerika (Makmor-Bakry *et al.*, 2009; Nakajima *et al.*, 2005; Puranik *et al.*,

2013). Hingga saat ini, penelitian farmakogenetik pada gen *EPHX1* SNP rs1051740 yang melibatkan populasi Indonesia masih belum pernah dilakukan.

Oleh karena itu berdasarkan uraian di atas penelitian ini penting untuk dilakukan untuk mengetahui frekuensi varian gen *EPHX1* SNP rs1051740 pada populasi laki-laki di Indonesia khususnya suku Jawa sebagai suku terbesar di Indonesia. Deteksi varian genetik yang dilakukan dalam penelitian ini nantinya dapat bermanfaat sebagai langkah awal dalam penelitian lanjutan yang melibatkan enzim *microsomal Epoxide Hydrolase* dalam farmakokinetik dan farmakodinamik CBZ serta penentuan dosis CBZ yang optimal berdasarkan tipe varian.

1.2 Rumusan Masalah

Berapa frekuensi varian gen *EPHX1* rs1051740 T337C penyandi enzim *Epoxide Hydrolase* sebagai enzim pemetabolisme Carbamazepin pada relawan sehat laki-laki Suku Jawa?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui berapa jumlah varian gen *EPHX1* rs1051740 T337C penyandi enzim *Epoxide Hydrolase* sebagai enzim pemetabolisme Carbamazepin pada relawan sehat laki-laki Suku Jawa.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi institusi akademik: Memberi sumbangan pengetahuan tentang distribusi frekuensi alel varian gen *EPHX1* rs1051740 T337C penyandi enzim pemetabolisme carbamazepine.
2. Bagi Peneliti: Memberikan wawasan lebih dalam mengenai polimorfisme pada suatu gen dan teknik identifikasinya.

1.5 Luaran Penelitian

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