

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Bangkitan epilepsi dan sindrom epilepsi memiliki prevalensi dan insidensi yang tinggi pada semua kelompok usia dan ras serta jenis kelamin. Epilepsi ditemukan pada 1% dari populasi dunia dan 75% diantaranya dimulai pada masa kanak-kanak. Ini menggambarkan tingginya kerentanan terjadinya bangkitan pada masa perkembangan otak. Bangkitan adalah suatu perubahan paroksismal fungsi neurologik yang disebabkan oleh cetusan yang berlebihan dan hipersinkron dari neuron-neuron di otak. Di Negara-negara maju, kejadian epilepsi tahunan diperkirakan sekitar 50 per 100.000 penduduk dan prevalensinya diperkirakan sekitar 700 per 100.000 penduduk. Di negara berkembang, jumlahnya diperkirakan lebih tinggi. Diseluruh dunia diperkirakan ada 50 juta penderita epilepsi. Estimasi penderita epilepsi di Indonesia adalah 1,5 juta dengan prevalensi 0,5-0,6% dari penduduk Indonesia (Muttaqin, 2012; Tedyanto et al., 2020.)

Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40%-50% terjadi pada anak-anak. Sebagian besar epilepsi bersifat idiopatik, tetapi sering juga disertai gangguan neurologi seperti retardasi mental, palsei serebral, dan sebagainya yang disebabkan oleh kelainan pada susunan saraf pusat. (Suwarba, 2016)

Epilepsi merupakan suatu penyakit otak yang ditandai oleh menetapnya kecenderungan terjadinya suatu bangkitan epilepsi. Definisi praktis epilepsi berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE) tahun 2014, epilepsi dapat didiagnosis:

- Setelah minimal dua bangkitan tanpa provokasi (atau refleks) interval > 24 jam (definisi tradisional).
- Setelah satu bangkitan tanpa provokasi (atau refleks) dan suatu probabilitas terjadi kejang berikutnya yang setara dengan resiko

rekurensi umum (minimal 60%) setelah dua bangkitan tanpa provokasi, yang terjadi dalam 10 tahun berikutnya (Fisher et al., 2014)

Menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) 2017 diagnosis epilepsi diklasifikasikan dalam 3 level, dimulai dengan jenis kejang, jenis epilepsi dan sindrom epilepsi. Jenis kejang diklasifikasikan menjadi onset fokal, onset umum, dan onset tidak diketahui. Jenis epilepsi diklasifikasikan menjadi epilepsi umum, epilepsi fokal, gabungan epilepsi umum dan fokal, tidak diketahui. Selanjutnya berdasarkan sindrom epilepsi mengacu pada gabungan jenis kejang, EEG dan fitur pencitraan yang cenderung terjadi bersamaan. (Scheffer et al., 2017)

Sitokrom P450 Adalah Monooksigenase penting dalam metabolisme steroid untuk detoksifikasi banyak obat. Sitokrom P450 adalah superfamili penting dari monooksigenase yang mengandung heme, dan lebih dari 50 enzim seperti itu telah ditemukan dalam genom manusia. Mereka terletak terutama di retikulum endoplasma di hati dan usus, tetapi juga ditemukan di mitokondria di beberapa jaringan. Sitokrom berpartisipasi dalam rantai transpor elektron di mana NADH dan NADPH dapat menyumbangkan ekuivalen pereduksi. Tingkat detoksifikasi banyak obat oleh sitokrom P450 menentukan durasi kerjanya. Benzpiren, aminopirin, anilin, morfin, dan benzfetamin terhidroksilasi, meningkatkan kelarutannya dan membantu ekskresinya. Banyak obat seperti fenobarbital memiliki kemampuan untuk menginduksi sintesis sitokrom P450. (Ganesapandian et al., 2019; Junges et al., 2020; Li et al., 2019)

Pregnane X Receptor (PXR) dikenal sebagai *steroid and xenobiotic sensing nuclear respon* (SXR) atau *nuclear receptor* subfamili 1, grup 1, member 2 (NR112) adalah protein yang dikodekan oleh manusia oleh gen NR112.. *Pregnane X receptor* (PXR), sebuah regulator transkripsi Sitokrom P450. PXR mengubah 1,25 (OH) ₂D menjadi larut dalam air, yang merupakan bentuk tidak aktif sehingga mengurangi tingkat vitamin D yang aktif secara biologis dalam serum. (Tebbens et al., 2018)

Obat Anti Epilepsi (OAE) dapat dibagi menjadi dua kelompok secara umum, yaitu obat yang mempengaruhi sitokrom P450 (CYP450) seperti fenitoin, fenobarbital, asam valproat, karbamazepin dan yang mempengaruhi sitokrom P450 minimal seperti gabapentin, vigabatrin, levetirasetam, okskarbazepin, atau topiramat. Obat anti epilepsi (OAE) generasi pertama mempengaruhi sitokrom P450. (Sreedharan et al., 2018) OAE generasi pertama bersifat menginduksi hidroxilase CYP450 sehingga mempercepat katabolisme vitamin D dan penghambatan 25-hidroksilasi vitamin D. Efek ini dimediasi melalui *Pregnane X Receptor* (PXR), sebuah regulator transkripsi CYP450. PXR mengubah 1,25 (OH) 2D menjadi larut dalam air, yang merupakan bentuk tidak aktif sehingga mengurangi tingkat vitamin D yang aktif secara biologis dalam serum. (Marvanova, 2016; Sreedharan et al., 2018) Inaktivasi vitamin D yang dipercepat ini menyebabkan kaskade peristiwa yang beradaptasi dengan kekurangan progresif menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Lebih lanjut hipovitaminosis D menghasilkan penurunan penyerapan kalsium dari usus sehingga menyebabkan hipokalsemia. Mekanisme di atas telah dikaitkan dengan obat antiepilepsi yang merupakan penginduksi sistem enzim sitokrom P450 (fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin). Mekanisme lain yang dijelaskan termasuk pengurangan penyerapan kalsium usus (fenitoin), gangguan respons untuk hormon paratiroid (fenobarbital dan fenitoin), hipovitaminosis K (fenitoin) dan defisiensi kalsitonin. (Sreedharan et al., 2018)

Mekanisme yang tepat dimana natrium valproat menyebabkan kelainan metabolisme mineral tulang yang serupa tidak jelas tetapi dapat dimediasi oleh penghambatan enzim hati yang berbeda. Asam valproat (*valproic acid* = VPA) adalah salah satu obat antiepilepsi yang sering digunakan di seluruh dunia dan menurut literatur banyak efek samping yang perlu didiskusikan selain dari efek terapi. Asam valproat menghambat aktivitas 25-hidroksilase pada vitamin D dalam mitokondria hati tanpa

menghambat komponen sitokrom P450 terkait sistem *monooksigenase*. (Chaudhuri et al., 2021; Sreedharan et al., 2018)

Kalsium adalah unsur kelima yang paling melimpah di dalam tubuh dengan >99% berada di dalam kerangka sebagai hidroksiapatit, molekul kalsium. (Han et al., 2015) Mineral ini memberikan kekuatan pada tulang yang mendukung penggerak, tetapi juga berfungsi sebagai reservoir untuk mempertahankan konsentrasi kalsium serum. Kalsium memainkan peran sentral dalam berbagai fungsi penting. Kalsium serum (Ca) biasanya dipertahankan dalam kisaran yang diperlukan untuk ekstraseluler yang optimal. Konsentrasi Ca serum yang rendah, hipokalsemia, paling sering disebabkan oleh gangguan regulasi dan metabolisme vitamin D. Faktor lain yang terkait dengan aktivitas vitamin D adalah gangguan metabolisme vitamin D yang terkait dengan perubahan sitokrom aktivitas P450. (Aihara et al., 2019)

Ada banyak manifestasi neurologis yang umum dari hipokalsemia termasuk kejang, tetani dan delirium, yang menunjukkan peran hipokalsemia dalam meningkatkan rangsangan pada sistem saraf pusat. Hipokalsemia dapat meningkatkan rangsangan neuromuskuler di seluruh tubuh. Kejang yang diinduksi hipokalsemia, khususnya, telah menarik banyak perhatian klinis. Kejang-kejang ini kemungkinan besar terjadi pada pasien dengan predisposisi endokrinologis kelainan atau insufisiensi ginjal dengan keseluruhan yang buruk homeostasis kalsium. Sebagai contoh, kejang dapat berupa manifestasi pertama dari sindrom kromosom karena rendahnya kalsium darah yang rendah sebagai akibat dari hipoparatiroidisme bawaan. Contoh lain dari kejang hipokalsemia, dan mungkin yang paling sering terlihat, adalah kejang yang diinduksi oleh obat. (Han et al., 2015)

Obat Anti Epilepsi (OAE) telah dikaitkan dengan sejumlah efek samping yang dapat terkadang membatasi penggunaannya. Efeknya terhadap kalsium dan metabolisme tulang merupakan masalah yang signifikan yang telah didokumentasikan sebelumnya dalam literatur.

Fenomena ini terutama terlihat pada penginduksi enzim sitokrom P450 (CYP450). OAE seperti fenitoin, yang dikaitkan dengan kekurangan vitamin D yang dapat menyebabkan hipokalsemia. Hipokalsemia yang diinduksi OAE biasanya ringan dan tanpa gejala, tetapi bisa jadi parah dan mungkin jarang mengakibatkan gejala sisa klinis yang mengancam jiwa. (Gauci et al., 2019)

Studi *cross-sectional* oleh Dabla (2020) menyatakan bahwa Kadar serum kalsium dan vitamin D menurun secara signifikan ($p=.000$ dan $p>0.05$) pada kelompok politerapi dibandingkan dengan kelompok terapi tunggal dan ganda. Sebuah studi lain menggunakan metode meta analisis oleh Zhang (2020), yang merangkum dari 13 studi, menyebutkan bahwa kadar kalsium serum total rendah pada anak yang mengonsumsi OAE karbamazepin dibandingkan dengan kelompok kontrol (SMD: -0.38 , 95% CI: -0.67 sampai -0.09 ; $I^2 = 73.8\%$). Penelitian lain Chidinma yang menggunakan metode *cross-sectional* menyebutkan Anak-anak yang menggunakan obat antiepilepsi di memiliki kadar Vitamin D dan kalsium serum yang lebih rendah, dibandingkan dengan kontrol yang sehat, Penelitian *cross-sectional* oleh Lanang yang juga menemukan adanya Durasi pengobatan OAE pada anak dengan epilepsi berkorelasi dengan kadar serum kalsium. (PK et al., 2020) (Chidinma et al., 2022) (Gusti Lanang Sidiartha et al., 2018)

Xenobiotik mengaktifkan reseptor nuklir yang dikenal sebagai reseptor steroid dan xenobiotik (SXR) atau reseptor *pregnane X* (PXR). Pada tingkat molekuler mereka mengaktifkan reseptor nuklir, reseptor *pregnane X* (PXR), yang memiliki 60% homologi dalam domain pengikatan DNA dengan reseptor vitamin D (VDR), dan diekspresikan di usus, ginjal, dan hati. PXR telah terbukti untuk memediasi induksi CYP2 dan CYP3, enzim sitokrom P450 yang terlibat dalam metabolisme obat. Sitokrom P450 enzim mengarahkan oksidasi rantai samping dan pembelahan $25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ dan $1\beta, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ menjadi produk akhir asam karboksilat (asam kalsitroat), menghasilkan konsentrasi seluler vitamin D aktif yang lebih

rendah. Peningkatan konversi vitamin D menjadi metabolit tidak aktif ini akan menurunkan bioavailabilitas vitamin D yang pada gilirannya menurunkan vitamin D yang aktif secara biologis yang menyebabkan berkurangnya penyerapan kalsium di usus yang mengakibatkan hipokalsemia. Hipokalsemia terutama menyebabkan iritabilitas saraf SSP dengan kejang. Ketika konsentrasi ion kalsium ekstraseluler di bawah normal, sistem saraf menjadi semakin eksitasi, karena hal ini menyebabkan permeabilitas membran neuron terhadap ion natrium, memungkinkan inisiasi potensial aksi yang mudah. (Jayanti & Brier, 2020).

Durasi penggunaan OAE yang berpengaruh terhadap penurunan kadar kalsium serum belum jelas sampai saat ini. Studi oleh Chidinma dkk, menemukan kadar kalsium serum menurun setelah 28 bulan mengonsumsi OAE, lebih lama jika dibandingkan dengan studi yang dilakukan di Mesir, pada pemberian OAE dengan durasi 12 bulan dapat menurunkan Kadar Vitamin D dan Kalsium. Dalam studi lain yang dilakukan oleh Misra, dkk pemberian OAE selama 6 bulan menurunkan kadar Vitamin D dan kalsium. Hal ini mungkin terjadi karena adanya perbedaan metode dan/atau populasi penelitian. (Chidinma et al., 2022; Kim et al., 2014)

Berdasarkan penjelasan di atas, sangatlah perlu untuk dilakukan penelitian untuk menggali lebih jauh penggunaan obat antiepilepsi generasi pertama yang mempengaruhi ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) sebagai mediasi regulator transkripsi sitokrom P450 terhadap kadar Kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi yang menggunakan obat antiepilepsi generasi pertama yang sejauh ini belum pernah dilakukan di Indonesia tentang keterkaitan *Pregnane X Receptor* (PXR) dan sitokrom P450 terhadap penurunan kadar kalsium dan serangan kejang berdasarkan parameter klinis dan parameter pemeriksaan penunjang. Selain itu, durasi pemberian obat anti epilepsi terhadap penurunan kadar kalsium yang menyebabkan serangan kejang masih

sangat bervariasi sehingga diperlukan batasan waktu yang lebih rendah terhadap efek anti epilepsi terhadap penurunan kadar kalsium.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

Apakah ada hubungan ekspresi biomolekuler *Pregnane X Receptor* (PXR) dan sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada pemberian Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) dan Sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada pemberian Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Menentukan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR), Sitokrom P450, kadar kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi yang telah mendapatkan Obat Anti Epilepsi generasi pertama ≤ 6 bulan dan > 6 bulan.
- b. Menentukan hubungan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) dan Sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi yang telah mendapatkan Obat Anti Epilepsi generasi pertama ≤ 6 bulan dan > 6 bulan.
- c. Menentukan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR), Sitokrom P450, kadar kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi yang telah mendapatkan Obat Anti Epilepsi generasi pertama monoterapi dan politerapi.
- d. Menentukan hubungan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) dan Sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi yang telah mendapatkan Obat Anti Epilepsi

generasi pertama monoterapi dan politerapi.

- e. Menentukan hubungan *Pregnane X Receptor* (PXR) dan Sitokrom P450 *Upregulation dan Downregulation* terhadap kadar kalsium dan parameter kejang.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
Meningkatkan pengetahuan dan memberi informasi tentang hubungan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) dan Sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada pemberian Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama
2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis
 - a. Mengurangi angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan defisiensi Kalsium dan manifestasi kejang pada anak dengan epilepsi
 - b. Memberikan informasi dasar tentang hubungan pemberian obat anti epilepsi (OAE) generasi pertama dengan ekspresi *Pregnane X Receptor* (PXR) dan sitokrom P450 terhadap kadar kalsium dan parameter kejang pada anak penderita epilepsi.
3. Data Penelitian selanjutnya
Sebagai tambahan data untuk penelitian penelitian selanjutnya pada bidang Neurologi anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epilepsi

2.1.1. Definisi

Epilepsi merupakan salah satu penyakit kronik berupa gangguan pada sistem saraf pusat yang memiliki dampak neurobiologik, kognitif, psikologik, dan sosial sehingga mempengaruhi kualitas hidup anak di masa depan. Kejang epileptik adalah kejadian klinis yang ditandai dengan aktivitas sinkronisasi sekumpulan neuron otak yang abnormal dan berlebihan, serta bersifat transien. (Fisher et al., 2014; National Institute for Health and Care Excellence, 2021)

The International League Against Epilepsy (ILAE) pada tahun 2014 mengusulkan definisi klinis operasional (praktis) dari epilepsi, yang dimaksudkan sebagai penyakit otak yang ditentukan oleh salah satu dari kondisi berikut (Fisher et al., 2014; Minardi et al., 2019):

1. Sedikitnya dua kejang tanpa sebab (atau refleks) yang terjadi dengan jarak > 24 jam.
2. Satu kejang yang tidak diprovokasi (atau refleks) dan kemungkinan kejang lebih lanjut serupa dengan risiko kekambuhan umum (setidaknya 60%) setelah dua kejang yang tidak diprovokasi, terjadi selama 10 tahun ke depan.
3. Diagnosis sindrom epilepsi.

2.1.2. Epidemiologi

Prevalensi epilepsi bervariasi antara 0,5%-1% populasi. Insidens epilepsi pada anak dilaporkan dari berbagai negara dengan variasi yang luas, tergantung pada desain penelitian dan kelompok umur populasi. Insidens epilepsi pada anak di negara maju secara umum diperkirakan sebesar 40 per 100.000 anak pertahun dan di negara berkembang sebesar 100-190 per 100.000 anak pertahun. Tingginya insidens epilepsi di negara berkembang diduga karena tingginya faktor risiko gangguan yang dapat

menjadi fokus epileptik seperti infeksi, komplikasi prenatal, perinatal, serta post natal. Insidens epilepsi tertinggi dijumpai pada umur 1 tahun pertama, yaitu 120 per 100.000 populasi, dan menurun secara dramatis pada umur 1 – 10 tahun yaitu sebesar 40 per 100.000 populasi. (Neligan et al., 2011)

Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40%-50% terjadi pada anak-anak. Berdasarkan jenis kejang, yang terbanyak ditemukan adalah epilepsi umum tonik klonik. Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi menderita epilepsi. Insidens terbanyak terjadi pada kelompok umur 1-7 tahun. (Suwarba, 2016)

2.1.3. Patofisiologi

Dasar serangan epilepsi adalah gangguan fungsi neuron-neuron otak dan transmisi pada sinaps, mekanisme patogenetik yang umum meliputi perubahan sifat intrinsik neuron dan ketidakseimbangan antara sinyal rangsang (glutamat) dan penghambatan (asam *γ-aminobutirat*, GABA). Ada dua jenis neurotransmitter, yakni neurotransmitter eksitasi yang memudahkan depolarisasi atau lepas muatan listrik dan neurotransmitter inhibisi (inhibitif terhadap penyaluran aktivitas listrik saraf dalam sinaps) yang menimbulkan hiperpolarisasi sehingga sel neuron lebih stabil dan tidak mudah melepaskan listrik. Neurotransmitter eksitasi adalah glutamat, aspartat, norepinefrin, dan asetilkolin. Sedangkan neurotransmitter inhibisi yang terkenal ialah *gamma amino butyric acid* (GABA) dan *glisin*. Dalam keadaan istirahat, membran neuron mempunyai potensial listrik tertentu dan berada dalam keadaan polarisasi. Aksi potensial akan mencetuskan depolarisasi membran neuron dan seluruh sel akan melepas muatan listrik. (Simonato, 2019)

GABA merupakan neurotransmitter penghambat utama, yang menghasilkan potensi presinaptik penghambatan dengan hiperpolarisasi neuron. Sistem *GABAergic* memiliki peran penting dalam menyeimbangkan eksitasi saraf dan oleh karena itu menekan pelepasan gelombang epileptiform. Ada dua jenis receptor GABA yang terlibat dalam patogenesis

epilepsi, yaitu receptor GABA_A dan GABA_B. Receptor GABA_A (saluran ion berpagar ligan) memediasi potensi presinaptik penghambatan cepat dengan meningkatkan masuknya klorida, dan receptor GABA_B (receptor berpasangan G-protein) memediasi potensi presinaptik penghambatan lambat dengan meningkatkan konduktansi kalium dan mengurangi masuknya kalsium. Dihipotesiskan bahwa pengurangan atau hilangnya penghambatan *GABAergic* dapat meningkatkan kemungkinan menghasilkan potensi *post synaptic* eksitatori, dan oleh karena itu menyebabkan epileptogenesis. Mekanisme *GABAergic* termasuk gangguan pelepasan GABA, perubahan receptor GABA, gangguan sintesis GABA dan kehilangan saraf (Yin et al., 2013).

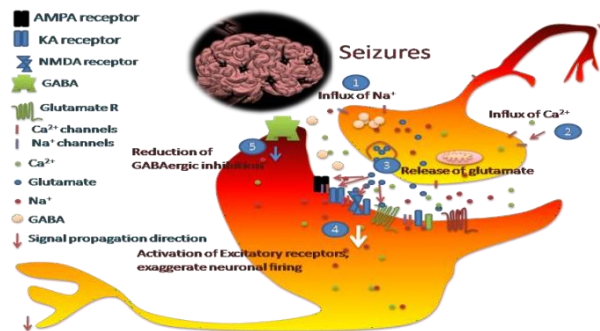
Glutamat dan *γ-aminobutyric acid* (GABA) adalah dua neurotransmitter yang telah dipelajari secara ekstensif dalam kaitannya dengan epilepsi. Baik sistem glutamatergik dan GABAergic memainkan peran penting dalam fenomena epilepsi. Dihipotesiskan bahwa hipereksitabilitas neuronal pada epilepsi disebabkan oleh ketidakseimbangan antara eksitasi yang dimediasi glutamat dan inhibisi yang dimediasi GABA. Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama di otak yang bertanggung jawab untuk menghasilkan potensi postsynaptic rangsang dengan mendepolarisasi neuron. Umumnya, receptor glutamat diklasifikasikan menjadi receptor ionotropik (saluran kation ligan-gated): *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid* (AMPA), *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) dan receptor *metabotropic* (*G protein-coupled*). Mekanisme molekuler glutamatergik yang terlibat selama inisiasi dan progresi epilepsi termasuk peningkatan regulasi receptor glutamat, peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler, kelainan pada transporter glutamatergic dan mekanisme autoimun. Mekanisme ini berkontribusi pada aktivitas glutamatergik yang berlebihan, yang memainkan peran penting dalam hipereksitabilitas dan epilepsi. Fenomena ini dicatat sebagai lonjakan interiktal pada elektroensefalogram, yang dikenal sebagai 'depolarisasi paroksismal *shift*' yang secara intraseluler terkait dengan pelepasan

epilepsi di neuron. Pergeseran depolarisasi paroksismal dikaitkan dengan depolarisasi karena potensi sinaptik rangsang raksasa dengan karakteristik pelepasan semburan, yang bergantung pada aktivasi receptor AMPA sebagai komponen awal dan receptor NMDA sebagai komponen selanjutnya (Yin et al., 2013).

Neurotransmitter lain seperti serotonin, noradrenalin dan dopamin juga berperan dalam mekanisme epilepsi. Serotonin, juga dikenal sebagai 5-hydroxytryptamine adalah neurotransmitter monoamine yang berasal dari asam amino triptofan. Ada beberapa subtype receptor serotonin yang diekspresikan dalam sistem saraf pusat, seperti 5-HT1A, 5-HT2C dan 5-HT7. Receptor hadir pada neuron kortikal dan / atau hipokampus. Noradrenalin adalah katekolamin yang dihasilkan dari dopamin, yang dilepaskan baik sebagai hormon dari medula adrenal atau sebagai neurotransmitter di sistem saraf pusat dan simpatis dari neuron noradrenergik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa noradrenalin endogen memiliki peran antikonvulsan dalam epilepsi. Hal ini termasuk deplesi noradrenalin meningkatkan kerentanan terhadap induksi kejang dan kehilangan noradrenalin meningkatkan kerusakan saraf di berbagai daerah limbik tikus setelah induksi kejang (Yin et al., 2013).

Neurotransmitter katekolamin lainnya, dopamine, menggunakan jalur yang ambigu dan kompleks dalam patogenesis epilepsi. Para peneliti telah menemukan bahwa jalur dopaminergik dikaitkan dengan patofisiologi dua epilepsi idiopatik, yaitu epilepsi lobus frontal nokturnal autosomal dominan dengan pengurangan yang signifikan dalam pengikatan receptor dopamin D1 dan epilepsi mioklonik juvenile dengan penurunan potensi pengikatan ke pengangkut dopamin. Hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa penurunan aktivitas inhibisi dopaminergik merupakan predisposisi hipereksitabilitas dan epilepsi. Namun, aktivasi receptor dopamin yang berbeda (D1 dan D2) dapat menghasilkan efek yang berbeda pada rangsangan saraf, di mana receptor D1 memiliki efek prokonvulsan dan receptor D2 memiliki efek antikonvulsan (Yin et al., 2013).

Mekanisme neuronal dipicu oleh propagasi sinyal yang berubah. Ini mungkin akibat kelainan pada stabilitas membran saraf atau koneksi antar neuron. Kejadian epilepsi terdiri dari potensi aksi yang bergantung pada natrium (1) dan potensi depolarisasi yang bergantung pada kalsium (2). Pembukaan saluran Ca^{2+} voltase yang diaktifkan dan menghasilkan banjir neurotransmitter (glutamat) ke celah sinaptik (3). Peningkatan akumulasi glutamat mengaktifkan *N-metil-D-aspartat*, *asam α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionat* dan receptor *kainate* dengan akibat masuknya ion Na^{+} dan Ca^{2+} melalui saluran yang dibatasi oleh receptor ini mengarah ke Hipereksitabilitas neuronal (4). Peningkatan Disinhibisi yang tidak terkendali juga merupakan salah satu peristiwa kunci dalam pembentukan kejang epilepsi, karena pengurangan penghambatan GABAergik diperlukan untuk menghasilkan pelepasan sinkron dalam kelompok sel (Waheed et al., 2016).



Gambar 1. Mekanisme neuronal selama kejang.

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis epilepsi merupakan diagnosis klinis yang terutama ditegakkan atas dasar anamnesis dan pemeriksaan fisis-neurologis. Penegakan diagnosis epilepsi dimulai dengan penentuan secara klinis apakah kejang merupakan kejang epileptik, berdasar atas deskripsi serangan atau pengamatan kejang secara langsung serta gejala dan temuan lain pada anamnesis dan pemeriksaan fisis. Diagnosis kejang epileptik atas dasar temuan klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisis

merupakan baku emas. Pemeriksaan EEG yang secara rutin dilakukan pada kejang tanpa provokasi pertama dan pada (dugaan) epilepsi, pemeriksaan ini bukanlah baku emas untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Kelainan pada EEG dapat ditemukan pada 2-4% anak yang tidak pernah kejang, sebaliknya, EEG interiktal pertama dapat normal pada 55% anak dengan kejang pertama tanpa provokasi. Gambaran EEG saja tanpa memandang informasi klinis tidak dapat menyingkirkan maupun menegakkan diagnosis epilepsi. Pemeriksaan tambahan lain dapat dilakukan *Quantitatif Electroencephalography* (QEEG) untuk mencatat aktifitas gelombang otak selama kurun waktu tertentu serta memberikan data yang komprehensif tentang gelombang otak dan memberikan analisa yang tepat. QEEG bekerja menyerupai EEG, tetapi data yang diperoleh dari QEEG dapat ditampilkan dalam berbagai jenis sesuai kebutuhan, bisa dalam bentuk gambar topografi, berupa diagram, atau berupa gambar yang menunjukkan aktivitas pada bagian korteks sebagai bagian terbesar dari otak karena sebagian besar pemrosesan informasi terjadi pada korteks serebri. (Fisher et al., 2014; 2006; Stafstorm & Carmant, 2016; Tedyanto et al., 2020)

Pemeriksaan pencitraan menggunakan tomografi terkomputerisasi (CT) dan pencitraan resonansi magnetik (MRI) adalah tambahan penting untuk pemeriksaan klinis dan EEG dalam evaluasi seseorang dengan kejang. Teknik neuroimaging sangat sensitif untuk lesi struktural sistem saraf pusat (SSP). Temuan neurologis fokal pada pemeriksaan (misalnya, kelemahan unilateral, refleks asimetris) membutuhkan pencitraan saraf. Peran pencitraan adalah untuk mendeteksi adanya lesi otak yang mungkin menjadi faktor penyebab epilepsi atau kelainan neurodevelopmental yang menyertai. (Stafstorm & Carmant, 2016)

2.1.5 Klasifikasi Epilepsi



Gambar 2. Klasifikasi ILAE 2017 untuk jenis kejang
(Fisher et al., 2017)

- Kejang parsial/ fokal

Kejang fokal terbatas pada area diskrit korteks serebral, biasanya hanya bagian tubuh tertentu yang terkena, setidaknya di awal. Sebaliknya, kejang umum dicatat di daerah difus otak. Kejang parsial sederhana menyebabkan gejala motorik, sensorik, otonom, atau psikis tanpa perubahan kesadaran yang jelas. Kejang ini juga dapat dimanifestasikan sebagai perubahan sensasi somatik (misalnya, parestesia atau kesemutan), penglihatan, keseimbangan, perubahan fungsi otonom penciuman, dan pendengaran. Kejang parsial kompleks ditandai dengan aktivitas kejang fokal, disertai dengan gangguan sementara dari kemampuan pasien untuk mempertahankan kontak normal dengan lingkungan. Kejang parsial dapat menyebar hingga melibatkan kedua hemisfer serebral dan dapat menghasilkan kejang umum, biasanya jenis tonik-klonik. Generalisasi sekunder sering diamati setelah kejang parsial sederhana, terutama yang berfokus pada lobus frontal (Goldenberg, 2010; Tedyanto et al., 2020).

- Kejang Umum

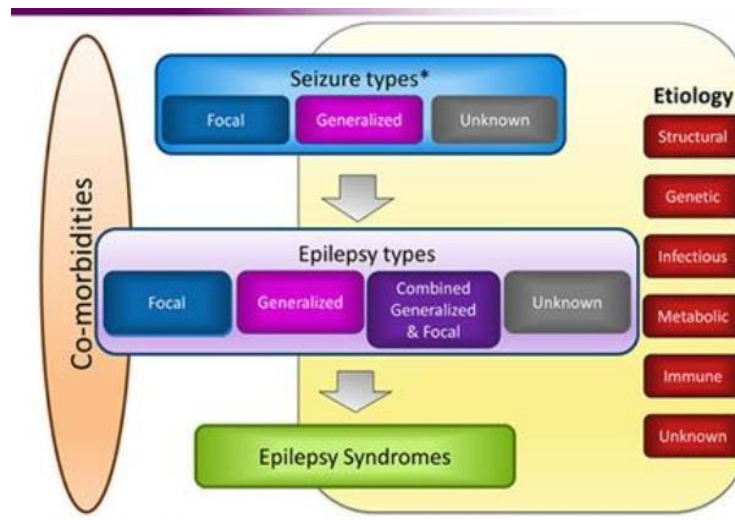
Kejang umum timbul dari kedua hemisfer serebral secara bersamaan. Kejang tidak ada (petit mal) ditandai dengan hilangnya kesadaran secara tiba-tiba dan singkat tanpa kehilangan kontrol postural. Kejang biasanya berlangsung hanya beberapa detik; kesadaran kembali tiba-tiba seperti hilang, dan tidak ada kebingungan pascaiktal (Goldenberg, 2010)

Kejang absan atipikal memiliki fitur yang menyimpang secara klinis dan elektrofisiologis dari kejang absan yang khas. Misalnya, hilangnya kesadaran biasanya berlangsung lebih lama dan kurang tiba-tiba dalam onset dan penghentian. Kejang absen sederhana didefinisikan sebagai gangguan singkat pada sensorium, atau kehilangan kesadaran (Goldenberg, 2010)

Kejang umum, tonik-klonik (sebelumnya *grand mal*) adalah jenis kejang utama pada sekitar 20% dari semua orang dengan epilepsi. Mereka juga merupakan jenis kejang yang paling umum akibat gangguan metabolisme dan karena itu sering ditemui di banyak pengaturan klinis yang berbeda. Kejang atonik ditandai dengan hilangnya tonus otot postural secara tiba-tiba yang berlangsung selama 1 sampai 2 detik. Kesadaran terganggu sebentar, tetapi biasanya tidak ada kebingungan pascaiktal. Mioklonus adalah kontraksi otot yang tiba-tiba dan singkat yang mungkin melibatkan satu bagian tubuh atau seluruh tubuh (Goldenberg, 2010)

- Kejang tidak terklasifikasi.

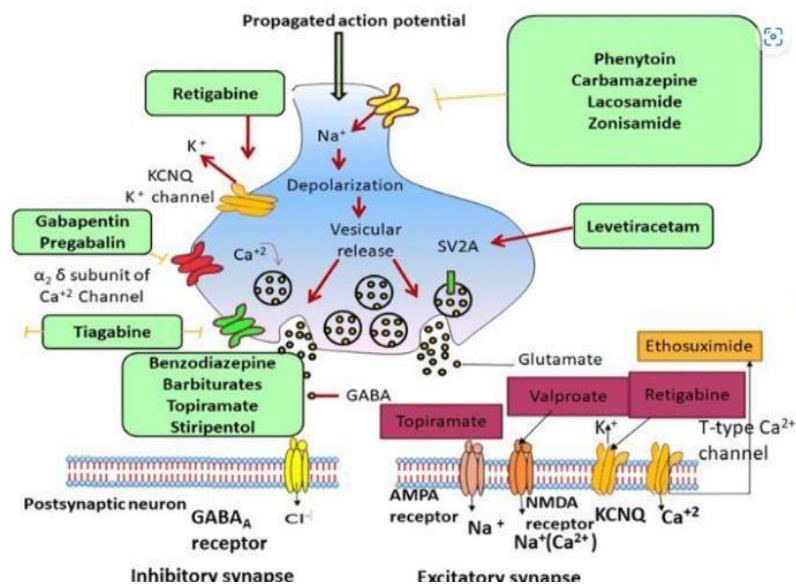
Tidak semua jenis kejang bersifat parsial atau umum, ini tampaknya benar untuk kejang yang terjadi pada neonatus dan bayi. Beberapa kejang yang terjadi pada neonatus dan bayi kemungkinan besar disebabkan, sebagian, dari perbedaan fungsi saraf dan konektivitas di otak yang belum matang (Goldenberg, 2010)



Gambar 3. Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 2017 (Scheffer et al., 2017)

2.1.6. Penatalaksanaan

Obat anti epilepsi (OAE) merupakan terapi pilihan pada epilepsi. Sampai tahun 1993, pilihan OAE dibatasi pada tujuh atau delapan obat utama. Namun, lebih dari 17 OAE baru telah disetujui dan dipasarkan sejak saat itu. Dengan pilihan OAE yang begitu banyak, banyak panduan yang diperlukan dalam pemilihan OAE untuk terapi awal, monoterapi penggantian, atau terapi tambahan. Pertimbangan dalam pilihan OAE harus mencakup spektrum efikasi, sifat farmakokinetiknya, profil keamanan dan tolerabilitasnya, dan efikasi terhadap penyakit penyerta, yang relevan dengan keadaan khusus pasien (Minardi et al., 2019)



Gambar 4. Mekanisme Kerja Obat Anti Epilepsi

Tabel 1. Pemilihan OAE berdasarkan NICE dan ILAE (Fisher et al., 2014; Menon & Harinarayan, 2010; National Institute for Health and Care Excellence, 2021)

Jenis epilepsi	NICE (2012)	ILAE (2013)
Kejang fokal	Lini I: karbamazepin, lamotrigin Lini II: levetirasetam, okskarbazepin, asam valproat	Level A: okskarbazepin Level B: - Level C: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramat, asam valproat, vigabatrin Level D: klobazam, klonazepam, lamotrigin, zonisamid
Kejang umum tonik klonik	Lini I: asam valproat, lamotrigin, karbamazepin, okskarbazepin Lini II: klobazam, levetirasetam, topiramat	Level A dan B: - Level C: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramat, asam valproat Level D: okskarbazepin

Epilepsi rolandik	Lini I: karbamazepin, lamotrigin Lini II: levetirasetam, okskarbazepin, asam Valproat	Level A dan B: - Level C: karbamazepin, asam valproat Level D: gabapentin, levetirasetam, okskarbazepin
Epilepsi absans	Lini I: etosuksimid, asam valproat Lini II: lamotrigin	Level A: etosuksimid, asam valproat Level B:- Level C: lamotrigin Level D:-
<i>Juvenile myoclonic Epilepsy</i>	Lini I: asam valproat Lini II: levetirasetam, lamotrigin, topiramat	Level A, B, C: - Level D: topiramat, asam valproat
Sindrom <i>Lennox Gastaut</i>	Lini I: asam valproat Lini II: lamotrigin, topiramat, rufinamid	Tidak ditelaah
Spasme Infantil	Lini I: steroid, vigabatrin	Tidak ditelaah

2.1.6.1 Obat Anti Epilepsi (OAE) dan Enzim Sitokrom P450 (CYP-450)

Salah satu perbedaan mendasar OAE generasi lama (generasi pertama) dan generasi baru adalah OAE generasi lama (fenobarbital, fenitoin, asam valproat dan karbamazepin) merupakan penginduksi enzim metabolik spektrum luas, dan asam valproat adalah inhibitor, sehingga memiliki banyak interaksi, sedangkan OAE generasi baru memiliki interaksi yang minimal atau bahkan tidak ada. Pada wanita, menggunakan OAE penginduksi enzim dapat mengakibatkan gangguan hormon yang signifikan dan menurunkan efikasi kontrasepsi oral. (Anderson, 2004)

Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi kedua telah diperkenalkan sejak tahun 1989, sedangkan OAE generasi ketiga mulai diperkenalkan pada tahun 2008. Contoh OAE generasi kedua adalah felbamate, gabapentin,

lamotrigine, topiramate, tiagabine, levetirasetam, okskarbazepin, zonisamide, dan pregabalin; sedangkan contoh OAE generasi ketiga adalah brivarasetam, carabersat, carisbamate, asam valproat-DP, eslikarbazepin asetat, fluorofelbamat, fosfenitoin, ganaxolon, losigamone, retigabine, rufinamide, safinamide, seletrasetam, soretolide, stiripentol, talampanel, dan valroseamide.(Cotterman-Hart, 2015; Łuszczki, 2009)

Fungsi enzim metabolik yang terlibat dalam metabolisme obat ada dua, yaitu detoksifikasi komponen eksogen, seperti obat-obatan, dan metabolisme komponen endogen, seperti steroid. Pada OAE, reaksi metabolik terutama dikatalisasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP) dan UDP-*glukuronosiltransferase* (UGT). CYP450 terdiri dari banyak enzim, dengan tiga isozim secara garis besar (CYP1, CYP2, dan CYP3). Tujuh isozim utama yang terlibat dalam metabolisme hepatic sebagian besar obat adalah CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, dan CYP3A4. Isozim yang paling banyak, CYP3A4, yang terdapat pada sekitar 30% CYP hepatic total, memiliki spesifisitas substrat terluas dan terlibat pada lebih dari 50% metabolisme obat secara keseluruhan. Pada anak-anak dan dewasa, menggunakan OAE penginduksi enzim berpotensi mengakibatkan efek endokrin jangka panjang, seperti hilangnya massa tulang, menurunnya serum kalsium serum, abnormalitas kadar lipid, hormon tiroid, dan seks. (Anderson, 2004)

2.1.6.2 Obat Anti Epilepsi (OAE) Generasi Pertama yang Menginduksi Enzim Hepatik (*CYP-450 Enzyme Inducer*)

OAE generasi lama, seperti fenobarbital, fenitoin, asam valproat dan karbamazepin, memiliki profil penginduksi enzim yang signifikan. Secara umum, OAE tersebut menginduksi isozim CYP450 secara luas, termasuk di antaranya CYP1A2, CYP2A6, CYP2B, CYP2C, dan CYP3A, dan juga enzim UGT. Kebanyakan OAE generasi baru, seperti gabapentin, levetirasetam, tiagabin, dan zonisamid, tidak memiliki efek induksi enzim. (Anderson, 2004)

- Fenitoin

Fenitoin secara ekstensif (sekitar 90%) berikatan dengan protein serum, terutama albumin. Peningkatan kadar obat yang tidak terikat terdapat pada neonatus, pasien-pasien hipoalbuminemia, dan pasien-pasien uremik. Waktu paruh fenitoin berkisar antara 6-24 jam pada konsentrasi plasma $<10\mu\text{g/ml}$ tetapi meningkat dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Sebagai akibatnya, konsentrasi plasma meningkat tidak sesuai dengan dosis yang ditingkatkan, bahkan dengan penyesuaian kecil pada kadar yang mendekati dosis terapeutik.(Brunton et al., 2018)

Fenitoin adalah obat antikejang yang banyak digunakan dengan efek samping yang dilaporkan, termasuk hipokalsemia, terutama pada pasien yang mengalami defisiensi vitamin D secara bersamaan. Penurunan kadar kalsium serum dapat menyebabkan kejang. Fenitoin adalah obat anti kejang yang banyak digunakan, Hubungan terbalik antara Ca ekstraseluler dan rangsangan neuron telah ditetapkan sebagai mekanisme di balik fenomena ini. Meskipun merupakan obat antiseizure, hipokalsemia yang diinduksi fenitoin juga dapat menyebabkan hilangnya kontrol kejang pada pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang Namun demikian, efek ini pada pasien yang stabil jarang terjadi Dosis toksik dari fenitoin (lebih dari 20 ug/mL) juga telah dilaporkan menyebabkan kejang. (Branco et al., 2022)

- Fenobarbital

Fenobarbital adalah Obat Anti-Epilepsi (OAE) lini pertama. Obat ini bekerja melalui stimulasi reseptor *γ -aminobutirat acid* (GABA) dalam sistem saraf pusat, yang menyebabkan peningkatan ion klorida pascasinaps, sehingga mengurangi neuron. Fenobarbital dikenal sebagai penginduksi yang kuat dari beberapa enzim CYP, termasuk CYP3A. (Favié et al., 2019). Rangsangan Sekitar 40-60% fenobarbital terikat pada plasma dan protein jaringan. Hingga 25% dosis dalam derivat tetap, dieliminasi melalui ginjal.(Brunton et al., 2018)

- Karbamazepin

Karbamazepin berikatan kuat dengan protein plasma. Fraksi ikatan dengan protein berkisar antara 75-80% dari konsentrasi total plasma. Bioavailabilitas berkisar antara 75-85%. Laju absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Karbamazepin dimetabolisme sempurna dan metabolit utama adalah karbamazepin-epoksid (CBZ-E). Karbamazepin menginduksimetabolismenya sendiri, yang mengakibatkan peningkatan klirens, memperpendek waktu paruh dalam serum, dan penurunan kadar yang progresif dalam serum. Disfungsi hati yang berat dapat menyebabkan gangguan pada farmakokinetik. (Brunton et al., 2018)

2.1.6.3 Obat Anti Epilepsi (OAE) Generasi Pertama yang Menginhibisi Enzim Hepatik (*CYP-450 Enzyme Inhibitor*)

Inhibisi enzim hepatic terjadi karena adanya kompetisi pada sisi aktif dan menyebabkan penurunan metabolisme dari obat tersebut. Secara klinis, ini berhubungan dengan peningkatan konsentrasi obat tersebut dalam plasma dan berpotensi dalam hal peningkatan respon farmakologis. Asam valproat (VPA) adalah inhibitor spektrum luas pada CYP2C9, epoksidhidrolase dan beberapa UGT. (Anderson, 2004)

VPA adalah asam lemak dan dapat dimetabolisme melalui jalur endogen mitokondria. Dapat dilihat bahwa beberapa metabolit mitokondria VPA yang dibentuk oleh jalur ini adalah hepatotoksik. Pemahaman terkini bioaktivasi VPA melibatkan masuknya 4-ene-VPA ke dalam mitokondria, membentuk 4-ene-VPA-CoA ester dengan bantuan ACADSB, dan diikuti oleh β -oksidasi untuk membentuk 2,4-*diene*-VPA-CoA ester yang reaktif. Penelitian-penelitian telah menunjukkan bahwa β -oksidasi diblok oleh derivat fluorinasi 4-ene-VPA, dan derivat tersebut tidak dapat membentuk CoA ester, yang mengindikasikan peranan penting β -oksidasi 4-ene-VPA dalam membentuk metabolit 2,4-*diene*. Metabolit sitotoksik yang putatif ini (2,4-*diene*-VPA-S-CoA) lebih lanjut akan berkonyugasi dengan glutathione untuk membentuk konyugat tiol. Metabolit-metabolit yang

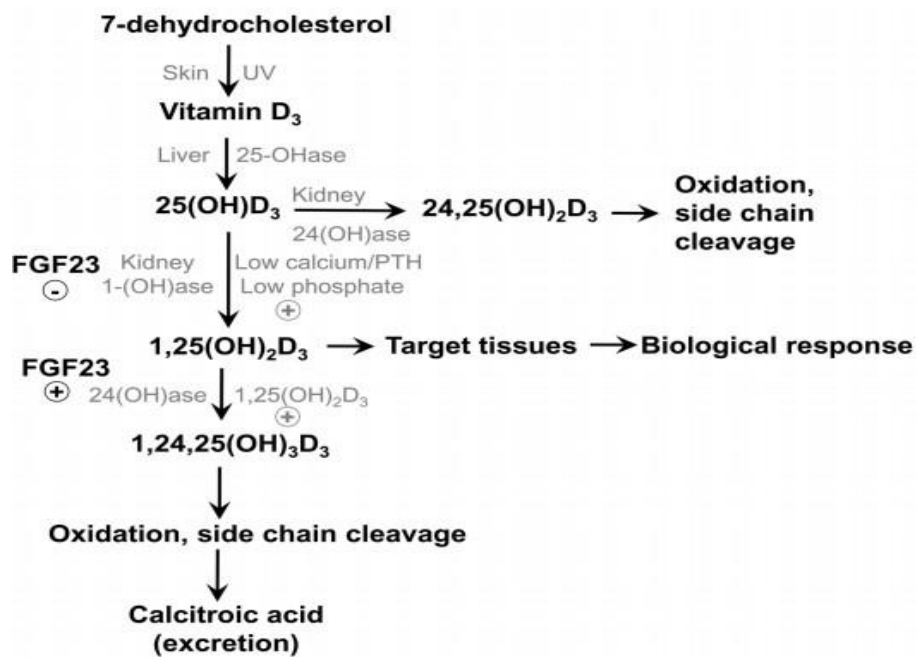
bereaksi secara kimiawi ini yang dibentuk dari 4-ene-VPA memiliki potensi untuk mendepleksi glutathion mitokondria dan membentuk konyugat dengan CoA, yang kemudian akan menghambat enzim pada jalur β -oksidasi. Identifikasi konyugat N-asetilsistein pada (E)-2,4-*diene*-VPA pada urin manusia menunjukkan bahwa konyugat tiol VPA yang reaktif secara primer dibentuk dari biotransformasi (E)-2,4-*diene* VPA pada manusia. (Ghodke-Puranik et al., 2013)

VPA dapat berikatan kuat dengan protein (87-95%) dan menghasilkan suatu klirens yang rendah (6-20 ml/jam/kg). Setidaknya ada tiga jalur metabolisme asam valproat pada manusia, yaitu glukuronidasi, β -oksidasi pada mitokondria (keduanya dipertimbangkan sebagai rute mayor dan terlihat pada masing-masing 50 dan 40% dosis), dan sitokrom P450 (CYP) termediasi oksidasi (dipertimbangkan sebagai jalur minor, sekitar 10%). (Ghodke-Puranik et al., 2013)

Kunci jalur farmakokinetik VPA yang dimediasi CYP adalah pembentukan metabolit 4-ene-VPA oleh CYP2C9, CYP2A6, dan sedikit oleh CYP2B6. Selain itu, enzim-enzim metabolik ini juga memediasi metabolisme VPA ke 4-OH-VPA dan 5-OH-VPA yang inaktif. CYP2A6 juga berkontribusi secara parsial untuk membentuk 3-OH-VPA. (Ghodke-Puranik et al., 2013)

Vitamin D3 disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol melalui paparan radiasi ultraviolet B menjadi pre-vitamin D (pre cholecalciferol) kemudian dikonversi menjadi vitamin D3 (cholecalciferol) melalui isomerisasi termal. Meskipun sumber utama vitamin D3 adalah melalui sintesis endogen di kulit, vitamin ini juga bisa diperoleh dari makanan dan ini penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Vitamin D3, apakah berasal dari sinar matahari maupun dari diet, memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. Vitamin D3 mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol (25 (OH) D3), sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D3 kemudian dihidroksilasi oleh enzim 1 α -hidroksilase

(gen: CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), bentuk biologis aktif vitamin D. Dalam studi in vivo telah menunjukkan bahwa katabolisme vitamin D dan metabolitnya kebanyakan terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen: CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam kalsitriolik. (Ganesapandian et al., 2019; Strange, 2015; Wang et al., 2012)



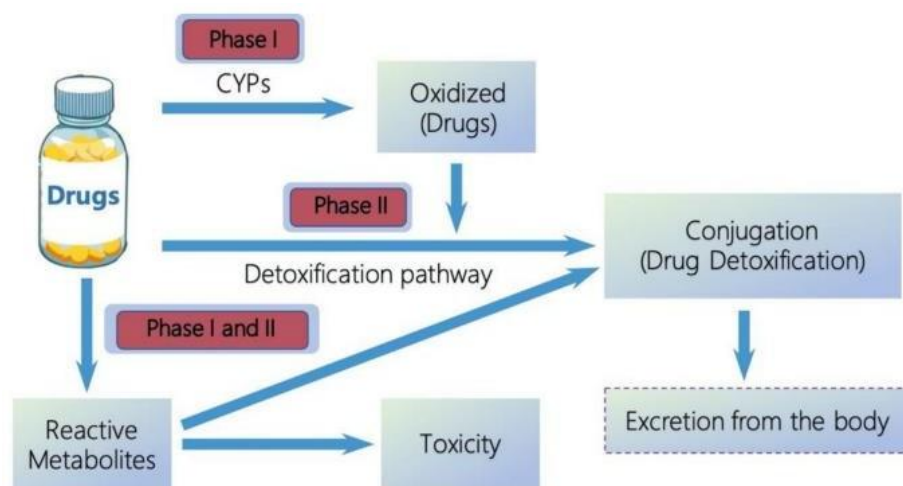
Gambar 5. Metabolisme vitamin D (Christakos et al., 2010)

2.2 Sitokrom P450

Enzim sitokrom P450 (CYP) manusia, sebagai hemoprotein yang terikat membran, memainkan peran penting dalam detoksifikasi obat, metabolisme sel, dan homeostasis. Pada manusia, hampir 80% metabolisme oksidatif dan sekitar 50% dari keseluruhan eliminasi obat klinis yang umum dapat dikaitkan dengan satu atau lebih dari berbagai CYP, dari keluarga CYP

1-3. Selain efek metabolik dasar untuk eliminasi, CYP juga mampu memengaruhi respons obat dengan mempengaruhi aksi obat, keamanan, ketersediaan hayati, dan resistensi obat melalui metabolisme, di keduanya organ metabolisme dan tempat kerja lokal. (Zhao et al., 2021)

Enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme jalur pertama atau biotransformasi obat adalah sitokrom P450 (CYP450). CYP450 termasuk dalam superfamili hemeprotein yang dikategorikan ke dalam keluarga dan subfamili berdasarkan homologi urutan asam amino. Mereka diberi nomor famili (misalnya, CYP1 atau CYP2) diikuti dengan huruf subfamili (misalnya, CYP1A atau CYP2C) dan dibedakan dengan nomor untuk masing-masing enzim atau isoform (misalnya, CYP1A2 atau CYP2C19.) (Patel et al., 2020)



Gambar 6 Jalur Metabolisme obat secara umum

Gambar 6 menunjukkan jalur umum yang diketahui terkait dengan metabolisme obat yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Reaksi fase I memperkenalkan gugus reaktif atau polar (-OH, -COOH, -NH₂, -SH, dll.) ke dalam obat, termasuk oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, di mana obat tidak dapat diekskresikan dari tubuh. Obat yang dimodifikasi kemudian dikonjugasikan menjadi senyawa polar dalam reaksi fase II, yang dikatalisis oleh berbagai enzim transferase, seperti *uridine difosfat* (UDP) -

glukuronosiltransferase, *sulfotransferase*, dan *glutathione S-transferase*. Obat terkonjugasi dapat diproses lebih lanjut, sebelum dikenali oleh *transporter* dan dipompa keluar dari sel. Namun, proses metabolisme yang sama juga dapat menyebabkan pembentukan metabolit reaktif, yang beracun bagi tubuh manusia. Ini disebut bioaktivasi obat, yang secara khusus bergantung pada fitur struktural penting yang ada dalam senyawa ini. (Zhao et al., 2021)

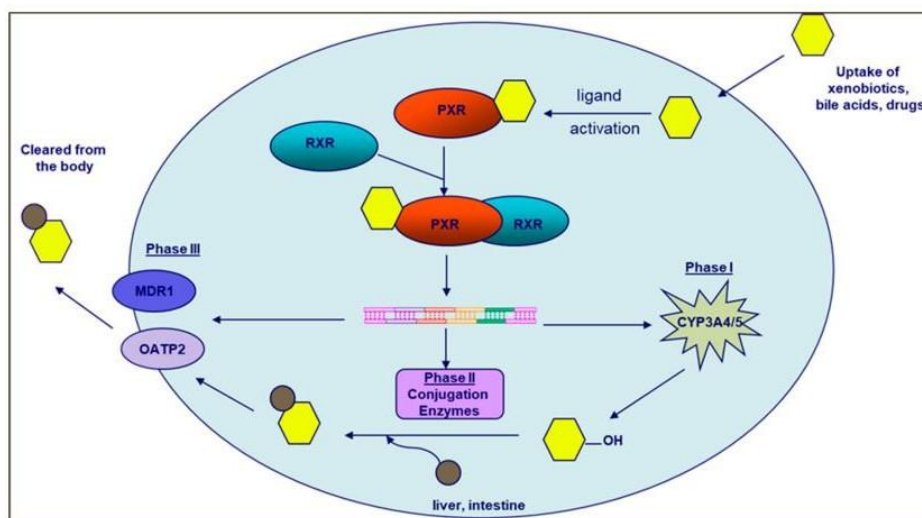
2.3 Pregnane X Receptor (PXR)

Pregnane X Receptor (PXR; NR1I2) adalah faktor transkripsi yang diaktifkan ligan yang memainkan peran penting dalam metabolisme xenobiotik dan endobiotik pada mamalia. Jaringan distribusi PXR sejajar dengan fungsinya dengan ekspresi tinggi di hati dan usus halus dan ekspresi sedang di ginjal, lambung, kulit, dan sawar darah-otak, yang merupakan organ dan jaringan yang sering bersentuhan dengan xenobiotik. PXR pertama kali dikenali sebagai receptor zat eksogen mengatur enzim dan transporter metabolisme dan berfungsi detoksifikasi dan metabolisme obat di hati. Namun, penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa PXR bertindak sebagai receptor zat endogen yang sama pentingnya dalam metabolisme dan homeostasis zat endogen. (Lv et al., 2022)

Receptor *pregnane X* (PXR), yang sebagian besar diekspresikan di hati, mengatur ekspresi sejumlah besar gen dalam sistem pembersihan obat hati, seperti isoenzim CYP3A4 manusia, polipeptida keluarga *UDP-glukuronosiltransferase 1 polipeptida A1* (UGT1A1), dan protein resistensi multidrug 1 [MDR1, juga dikenal sebagai *P-glikoprotein* (P-gp)]. Dengan tidak adanya xenobiotik, gen dalam sistem pembersihan obat hati diekspresikan pada tingkat basal minimal. PXR dianggap sebagai master xenobiotic sensor, yang dapat mengikat berbagai bahan kimia yang beragam secara struktural untuk menginduksi dengan cepat ekspresi DME dan *transporter*, yang pada akhirnya mengarah pada detoksifikasi *xenobiotic*. (Madrigano, 2018)

Reseptor *pregnane X* (PXR) mengatur ekspresi protein yang bertanggung jawab untuk ketiga fase yang diperlukan untuk mekanisme detoksifikasi, yang meliputi enzim CYP450, enzim fase II, dan pompa *efflux*

multidrug. Oleh karena itu, PXR adalah reseptor terkemuka yang bertanggung jawab untuk ekskresi xenobiotik dan interaksi obat-obat. *Pyrimidinone 1* adalah antagonis dari reseptor penginderaan kalsium (CaSR) dan aktivator kuat PXR. PXR milik superfamili reseptor nuklir (NR) dan terutama diekspresikan di hati, usus, dan usus besar, di mana sebagian besar enzim pemetabolisme obat juga diekspresikan dan diatur. (Ramanjulu et al., 2021)



Gambar 7 Peran PXR dalam regulasi metabolisme xenobiotik

Setelah aktivasi, PXR secara transkripsional menginduksi gen yang mengekspresikan protein yang diketahui memainkan peran kunci dalam ketiga fase metabolisme-ekskresi. Dengan demikian, pembersihan yang dimediasi oleh PXR untuk mengatur seluruh jaringan gen yang terlibat dalam metabolisme dan ekskresi endo dan xenobiotik dari tubuh. (Ramanjulu et al., 2021)

2.4 Kalsium

2.4.1 Sumber Kalsium

Kalsium adalah unsur kelima yang paling melimpah di dalam tubuh dengan >99% berada di dalam kerangka sebagai hidroksiapatit, molekul kalsium (Han et al., 2015). fosfat yang kompleks. Mineral ini memberikan kekuatan pada tulang yang mendukung penggerak, tetapi juga berfungsi

sebagai reservoir untuk mempertahankan konsentrasi kalsium serum. Kalsium memainkan peran sentral dalam berbagai fungsi penting. Sumber makanan alami kalsium terutama adalah makanan olahan susu. satu cangkir (240 g) susu atau yogurt menyediakan ~300 mg kalsium. Banyak sekali makanan yang diperkaya kalsium yang tersedia bagi konsumen. Makanan yang diperkaya dengan profil nutrisi yang paling mirip dengan susu adalah susu kedelai yang diperkaya kalsium. Jeruk yang diperkaya kalsium yang diperkaya kalsium juga memiliki banyak nutrisi yang sama dengan susu. (Zimmermann & R. Trumbo, 2019)

Susu dan produk susu (misalnya, keju, mentega, krim, yoghurt, dan kefir) merupakan komponen penting dari diet miliaran orang di seluruh dunia dan berkontribusi secara proporsional banyak kalsium. Beberapa makanan kaya kalsium lainnya, seperti kangkung, brokoli dan selada air mengandung antara 100 dan 150 mg kalsium per 100 g. Selain itu selain konsumsi makanan yang secara alami kaya akan kalsium, asupan melalui makanan dan minuman atau suplemen kalsium juga merupakan pilihan. Namun, produk makanan apa pun tidak boleh dianggap hanya sebagai sumber nutrisi tunggal; misalnya, susu juga kaya sumber nutrisi penting lainnya, misalnya fosfor, selenium, kalium, magnesium dan seng serta vitamin B1, B2 dan B12. (Shkempi & Huppertz, 2022)

Kalsium serum (Ca) biasanya dipertahankan dalam kisaran yang diperlukan untuk ekstraseluler yang optimal. Faktor utama yang menentukan konsentrasi serum Ca adalah hormon paratiroid dan Konsentrasi Ca serum adalah hormon paratiroid (PTH), kalsitriol, Ca terionisasi itu sendiri, vitamin D, dan kadar fosfat serum. Konsentrasi Ca serum yang rendah, hipokalsemia, paling sering disebabkan oleh gangguan regulasi dan metabolisme PTH dan vitamin D. Faktor lain yang terkait dengan aktivitas vitamin D adalah gangguan metabolisme vitamin D yang terkait dengan perubahan sitokrom aktivitas P450. Berbagai obat dapat memengaruhi sitokrom P450, yang merupakan enzim kunci yang

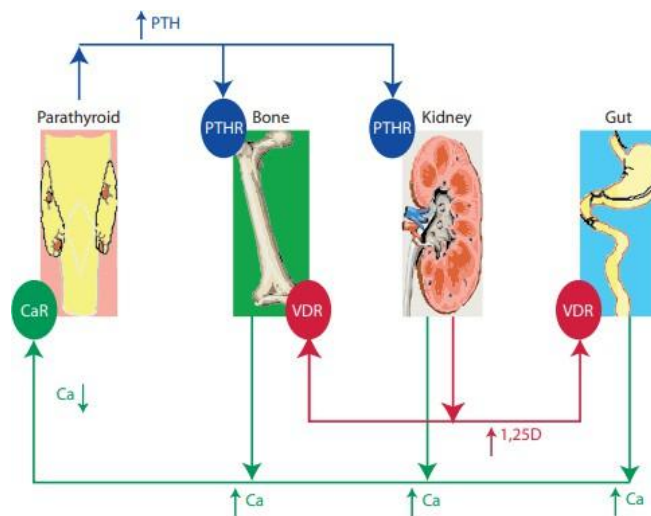
memetabolisme zat endogen dan eksogen dalam tubuh manusia. (Aihara et al., 2019)

2.4.2 Metabolisme Kalsium

Hipokalsemia didefinisikan sebagai kadar serum Ca^{+2} $<8,8$ mg/dl (2,2 mmol/l atau 4,4 mEq/l). Hipokalsemia dapat dengan mudah didiagnosis karena Ca^{+2} termasuk dalam panel kimia rutin. Hipokalsemia merangsang pelepasan PTH, yang meningkatkan produksi kalsitriol ginjal; kedua hormon meningkatkan serum Ca^{+2} dengan mekanisme yang disebutkan di atas. Hipokalsemia lebih sering terjadi dibandingkan hiperkalsemia pada pasien yang dirawat di rumah sakit. PTH bisa rendah, normal, atau tinggi. Hipokalsemia karena defisiensi PTH dikaitkan dengan PTH rendah atau normal rendah dan hiperfosfatemia, sementara penyebab lain dikaitkan dengan PTH tinggi. Kekurangan vitamin D. Penyebab hipokalsemia yang paling umum adalah hipoparatiroidisme. Hipokalsemia penyakit kritis bersifat multifactorial dan disebabkan oleh kekurangan vitamin D, sekresi dan kerja PTH yang tidak normal, katekolamin yang bersirkulasi, efek samping obat, dan transfusi darah. (Peacock, 2010)

Manifestasi klinis hipokalsemia adalah fungsi dari tingkat keparahan dan kecepatan timbulnya. Hipokalsemia dapat bermanifestasi dengan kelemahan otot, kelelahan, kebingungan, depresi, dan kehilangan memori. Manifestasi yang parah terlihat pada hipokalsemia akut dan termasuk kejang, tetani, parestesia, laringospasme, kecemasan, dan perpanjangan interval QT. (Tinawi, 2021)

Homeostasis kalsium sebagian besar diatur melalui sistem hormonal terintegrasi yang mengontrol transportasi kalsium di usus, ginjal, dan tulang. Hal ini melibatkan dua pengatur kalsium utama hormon pengatur kalsium utama dan receptornya-PTH dan receptor PTH (PTHr) (19) dan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan receptor vitamin D (VDR) (20) -serta kalsium terionisasi serum dan receptor penginderaan kalsium receptor (CaR). (Tinawi, 2021)



Gambar 8 Regulasi homeostasis kalsium serum

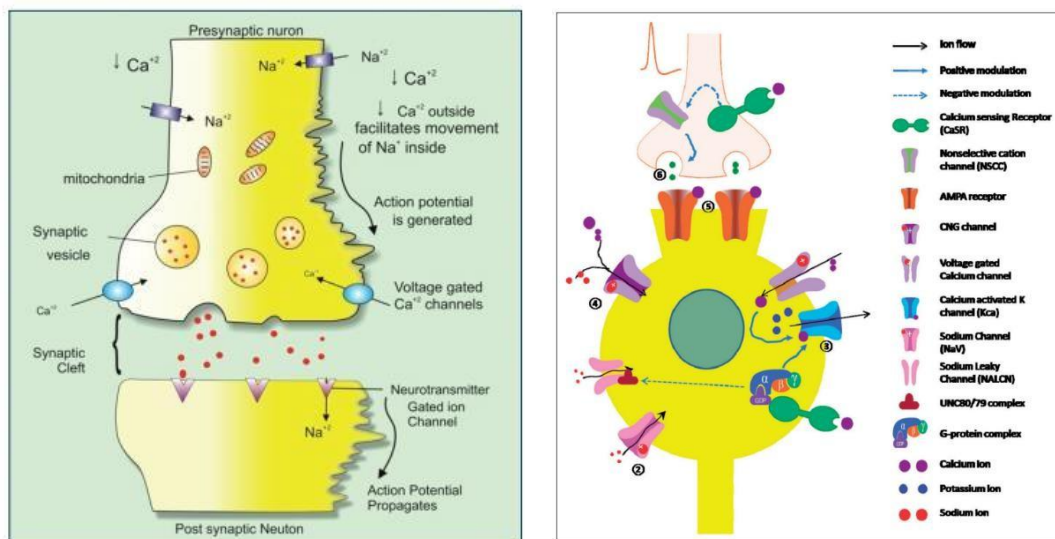
Homeostasis kalsium serum diatur oleh umpan balik negatif yang cepat jalur hormonal yang cepat yang melibatkan konsentrasi kalsium terionisasi dalam serum dan sekresi hormon paratiroid (PTH) dari paratiroid. Penurunan dalam kalsium serum (Ca) menonaktifkan receptor kalsium dalam sel paratiroid (CaR; lingkaran hijau) dan meningkatkan sekresi PTH (1 PTH), yang mengembalikan kalsium serum (Ca) dengan mengaktifkan receptor paratiroid (PTHR) di tulang, untuk meningkatkan resorpsi kalsium, dan di ginjal, untuk meningkatkan tubular reabsorpsi kalsium. Dalam ginjal, peningkatan sekresi PTH menambah efek pemulihan kalsium dengan meningkatkan sekresi dari 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25D) yang bekerja pada receptor vitamin D (VDR) di usus, meningkat penyerapan kalsium aktif dan meningkatkan resorpsi kalsium. (Peacock, 2010)

2.5 Hubungan Kalsium dengan Kejang

Kalsium sangat penting untuk pelepasan neurotransmitter dan kontraksi otot. Ada banyak manifestasi neurologis yang umum dari hipokalsemia termasuk tetani, kejang, dan delirium, yang menunjukkan peran hipokalsemia dalam meningkatkan rangsangan pada sistem saraf pusat. Tanda Chvostek adalah indikasi klinis yang sensitif terhadap hipokalsemia, yang bermanifestasi sebagai hipereksitabilitas pada ujung

saraf otot wajah. Hipokalsemia juga sering menyertai kolik gejala gastrointestinal, menunjukkan hipereksitabilitas dalam sistem saraf vagal. Ini adalah beberapa dari beberapa contoh bagaimana hipokalsemia secara universal meningkatkan rangsangan neuromuskuler di seluruh tubuh. (Han et al., 2015)

Hipokalsemia menyebabkan iritabilitas saraf SSP dengan kejang. Ketika konsentrasi ion kalsium ekstraseluler di bawah normal, sistem saraf menjadi semakin eksitasi, karena hal ini menyebabkan permeabilitas membran neuron terhadap ion natrium, memungkinkan inisiasi potensial aksi yang mudah. Pada plasma konsentrasi ion kalsium sekitar 50 persen di bawah normal, serabut saraf perifer menjadi sangat eksitasi bahwa mereka mulai melepaskan secara spontan, memulai rangkaian impuls saraf yang diteruskan ke perifer otot rangka untuk menimbulkan kontraksi otot tetanik. Akibatnya, hipokalsemia menyebabkan kejang karena tindakannya meningkatkan rangsangan di otak. (Jamil et al., 2015)



Gambar 9: Mekanisme Kejang pada Hipokalsemia

Hubungan terbalik antara kalsium ekstraseluler dan rangsangan saraf dapat dijelaskan oleh beberapa peristiwa molekuler yang saling melengkapi. Kalsium eksternal menghambat NALCN, menggeser

ketergantungan tegangan dari saluran Nap yang berpagar tegangan, menstabilkan saluran CNG, mengurangi arus ke dalam melalui Saluran AMPA, dan menekan pelepasan rangsang neurotransmiter. Sebaliknya, ini meningkatkan Kp *transien* saluran arus dan KCa sementara dan mungkin mempotensiasi Sensitivitas GABA. Beberapa dari efek modulasi ini mungkin tergantung pada CaSR sementara yang lain mungkin membutuhkan kalsium. Proses inilah yang kami berteori dapat membantu menjelaskan menjelaskan paradoks kalsium dan mengarah pada pemahaman lebih lanjut tentang mekanisme di balik produksi kejang melalui hipokalsemia (Han et al., 2015)

Peningkatan durasi epilepsi dikaitkan dengan penurunan progresif kepadatan mineral tulang. Pengurangan kepadatan mineral tulang dapat dideteksi selama 1-5 tahun pertama pengobatan. Durasi pengobatan OAE dikaitkan dengan penurunan kepadatan tulang yang diinduksi obat yang menggunakan OAE. Penggunaan jangka panjang OAE ditemukan terkait dengan penurunan kandungan mineral tulang pada sekitar 20-65% pasien (Arora et al., 2016)

2.6 Hubungan Sitokrom P450 dan *Pregnane X Receptor* (PXR) terhadap Kadar Kalsium dan kejang pada Penggunaan Obat Anti epilepsi

Semua OAE kecuali fosphenytoin tersedia dalam formulasi oral dengan berbagai frekuensi dosis. OAE saat ini memiliki bioavailabilitas oral yang berbeda. Sebagian besar OAE diserap melalui difusi pasif di saluran gastrointestinal (GI). (Marvanova, 2016). OAE mempengaruhi metabolisme tulang dan meningkatkan kejadian fraktur tulang dan metabolisme obat mungkin memainkan peran penting dalam pengembangan efek samping ini. Metabolisme obat dapat dibagi menjadi dua fase. CYP 450 bertanggung jawab atas metabolisme fase I, termasuk aktivasi, metabolisme, dan pembersihan obat. Laporan menunjukkan bahwa *enzyme-inducing* OAE

dapat menginduksi CYP450 untuk mempercepat degradasi vitamin D, berkontribusi pada hipokalsemia. Fenitoin juga dapat menginduksi ekspresi CYP450, yang meningkatkan degradasi vitamin D yang tersedia, menurunkan penyerapan kalsium dalam usus, menurunkan kadar kalsium dan fosfat serum, dan meningkatkan hormone paratiroid. Karbamazepin dapat mendorong CYP450 untuk menurunkan kadar vitamin D (Fan et al., 2018; Wang et al., 2012)

Prinsipnya mekanisme yang dicatat adalah induksi hati dari sistem enzim sitokrom P450 yang mengarah ke katabolisme vitamin D. Fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin termasuk di antara kelas obat yang dikenal sebagai xenobiotik. Xenobiotik mengaktifkan reseptor nuklir yang dikenal sebagai reseptor steroid dan xenobiotik (SXR) atau reseptor *pregnane* X (PXR). Pada tingkat molekuler mereka mengaktifkan reseptor nuklir, reseptor *pregnane* X (PXR), yang memiliki 60% homologi dalam domain pengikatan DNA dengan reseptor vitamin D (VDR), dan diekspresikan di usus, ginjal, dan hati. PXR telah terbukti untuk memediasi induksi CYP2 dan CYP3, enzim sitokrom P450 yang terlibat dalam metabolisme obat. (Jayanti & Brier, 2020)

Prevalensi defisiensi vitamin D pada anak epilepsi yang menerima agen antikonvulsan di atas 50%. Fenitoin, fenobarbital, dan karbamazepin mengganggu metabolisme vitamin D. Obat-obat ini bekerja pada tingkat mikrosomal hati dengan menginduksi aktivitas enzim hidroksilase sitokrom P450, sehingga mengarah ke akselerasi vitamin D dan katabolisme metabolit dan aktivitas yang berkurang. (Cediel et al., 2018). Mekanisme di atas telah dikaitkan dengan obat antiepilepsi yang merupakan penginduksi sistem enzim sitokrom P450 (fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin). Asam valproat menghambat aktivitas 25- hidroksilase pada vitamin D dalam mitokondria hati tanpa menghambat komponen sitokrom P450 terkait sistem mono oksigenase. (Chaudhuri et al., 2021; Sreedharan et al., 2018).

CYP 24 adalah enzim yang mengarahkan oksidasi rantai samping dan pembelahan 25(OH)₂D₃ dan 1β, 25 (OH)₂D₃ menjadi produk akhir

asam karboksilat (asam kalsitroat), menghasilkan konsentrasi seluler vitamin D aktif yang lebih rendah. Peningkatan konversi vitamin D menjadi metabolit tidak aktif ini akan menurunkan bioavailabilitas vitamin D yang pada gilirannya menurunkan vitamin D yang aktif secara biologis yang menyebabkan berkurangnya penyerapan kalsium di usus yang mengakibatkan hipokalsemia .(Jayanti & Brier, 2020)

Obat anti epilepsi juga dapat mengganggu penyerapan kalsium dalam usus yang menyebabkan hipokalsemia dan hipersekresi umpan balik PTH. pada penelitian Koch pada tahun 1972 mampu menunjukkan hal ini pada tikus di mana mereka yang diobati dengan fenitoin mengalami penurunan yang nyata penyerapan kalsium dibandingkan dengan kelompok yang diberi fenobarbital. Selain itu Hall pada tahun 1972 mempelajari tikus janin yang diobati dengan fenitoin dan fenobarbital, mereka menunjukkan gangguan respons terhadap PTH. Respons seluler yang terhambat terhadap PTH ini dapat menyebabkan terhadap hipokalsemia yang terlihat pada pasien yang menggunakan OAE Hipokalsemia terutama menyebabkan iritabilitas saraf SSP dengan kejang. Ketika konsentrasi ion kalsium ekstraseluler di bawah normal, sistem saraf menjadi semakin eksitasi, karena hal ini menyebabkan permeabilitas membran neuron terhadap ion natrium, memungkinkan inisiasi potensial aksi yang mudah. Pada plasma konsentrasi ion kalsium sekitar 50 persen di bawah normal, serabut saraf perifer menjadi sangat eksitasi bahwa mereka mulai melepaskan secara spontan, memulai rangkaian impuls saraf yang diteruskan ke perifer otot rangka untuk menimbulkan kontraksi otot tetanik. Akibatnya, hipokalsemia menyebabkan kejang karena meningkatkan rangsangan di otak. (PK et al., 2020)

Beberapa obat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan dan penurunan atau tidak ada efek terapeutik karena obat-obatan ini, termasuk OAE yang diberikan secara parenteral atau non-parenteral, dapat menginduksi atau menekan CYP450, yang menyebabkan interaksi obat-obat yang tidak diantisipasi. Laporan menunjukkan bahwa OAE yang

menginduksi enzim dapat menginduksi CYP450 untuk mempercepat degradasi vitamin D, yang berkontribusi terhadap hipokalsemia, (Fan et al., 2018)

Kadar kalsium yang optimal sangat penting dalam berbagai proses fisiologis tubuh, Salah satu aspek penting dalam pengaturan kadar kalsium adalah metabolisme vitamin D, yang dikendalikan oleh enzim-enzim di hati dan ginjal. Enzim-enzim ini, termasuk beberapa anggota dari keluarga sitokrom P450 (CYP450), berada di bawah regulasi reseptor nuklir seperti *Pregnane X Receptor* (PXR). PXR dan CYP450 dikenal karena peran mereka dalam metabolisme xenobiotik, tetapi bukti terbaru menunjukkan keterlibatan mereka dalam regulasi homeostasis kalsium. Aktivasi PXR dapat meningkatkan ekspresi CYP24A1, enzim yang berperan dalam inaktivasi bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)₂D). Hal ini menyebabkan penurunan kadar vitamin D aktif dalam sirkulasi, sehingga menurunkan penyerapan kalsium di usus dan berpotensi dapat menyebabkan hipokalsemia. (Chaudhuri et al., 2021)

Hubungan *Pregnane X Receptor* (PXR), CYP450 dan kadar kalsium memiliki implikasi penting khususnya dalam penggunaan penggunaan jangka panjang obat-obatan yang berinteraksi dengan sistem ini. Pemantauan rutin kadar vitamin D dan kalsium serta evaluasi kesehatan tulang penting pada pasien yang menggunakan obat yang memengaruhi PXR dan CYP450. Aktivasi *Pregnane X Receptor* dapat meningkatkan ekspresi enzim CYP450 tertentu yang memengaruhi metabolisme vitamin D dan, secara tidak langsung, kadar kalsium dalam tubuh. (Chaudhuri et al., 2021; Sreedharan et al., 2018).

Beberapa antikonvulsan seperti fenobarbital, fenitoin adalah agonis PXR dan penginduksi CYP450. Penggunaan jangka panjang obat ini telah dikaitkan dengan gangguan metabolisme tulang, termasuk penurunan densitas mineral tulang dan kadar kalsium. Asam valproat sebagai *inhibitor* beberapa isoform CYP bahwa asam valproat juga dapat mengaktifasi PXR, walau dengan potensi lebih rendah dibanding fenitoin atau fenobarbital.

Aktivasi ini tetap dapat memengaruhi metabolisme vitamin D dan proses homeostasis kalsium. (Chaudhuri et al., 2021)

Sodium valproat tidak menginduksi enzim P450 hati dan mengganggu penyerapan kalsium atau fosfat seperti fenobarbital dan fenitoin namun telah terbukti masih menyebabkan hipokalsemia dan mempengaruhi kepadatan mineral tulang. Asam valproat dipostulatkan menyebabkan hipokalsemia secara langsung atau tidak langsung (melalui hiperleptinemia) efek pada reseptor penginderaan kalsium yang menyebabkan hipokalsemia. Hal ini juga dapat menyebabkan disfungsi tubulus ginjal dengan peningkatan kehilangan urin kalsium dan fosfat yang dikenal sebagai Fanconi yang dapat dibalik. Mekanisme terakhir yang diteorikan adalah defisiensi kalsitonin. Kalsitonin adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar tiroid. Hormon ini menghambat resorpsi tulang yang diperantarai oleh osteoklas. (Jayanti & Brier, 2020)

