

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Epilepsi merupakan gangguan neurologis yang paling umum. Berdasarkan studi World Health Organization (WHO) 2019 tentang beban penyakit global memberi peringkat epilepsi sebagai gangguan neurologis ketiga di seluruh dunia yang paling membebani dalam hal tahun kehidupan yang disebabkan oleh kecacatan¹ Sekitar 70 juta orang menderita epilepsi di seluruh dunia, dan sekitar 90% dari mereka berada di negara berkembang.^{2,3} Prevalensi epilepsi aktif diperkirakan menjadi 6,38 per 1000 orang (95% *Confidence Interval* 5,57-7,30).⁴

Epileptogenesis menggambarkan perubahan struktural yang menyebabkan aktivitas bangkitan di otak. Stres oksidatif diyakini menjadi salah satu faktor yang terlibat dalam patogenesis epileptogenesis.^{5,6} Otak sangat sensitif terhadap stres oksidatif karena mengkonsumsi jumlah oksigen yang lebih tinggi daripada organ-organ lain dari tubuh.^{7,8,9} Otak dan sistem saraf sangat rentan terhadap peroksidasi lipid karena membran lipid sangat kaya akan rantai asam lemak tak jenuh ganda yang dapat meningkatkan peroksidasi dan mencegah regenerasi neuron^{10,11,12} dan dapat memperburuk beberapa bentuk bangkitan.^{8,13,14}

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa stres oksidatif dan nitrosatif berperan dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif.¹⁴ Sebuah tinjauan studi yang dilakukan pada epilepsi dan stres oksidatif menunjukkan bahwa parameter stres oksidatif meningkat.¹⁵ Peroksidasi lipid merupakan indikator metabolisme radikal bebas dan stres oksidatif pada manusia dan organisme lain. Komponen utama yang didapatkan pada sampel biologis pada berbagai kompartemen cairan tubuh adalah MDA, heksanal, dan HNE.^{16,17} Diantara aldehida yang dihasilkan dari peroksidasi lipid, *Malondialdehyde* (MDA) dan *4-hydroxynonenal* (HNE) mendapatkan paling banyak perhatian,

karena MDA dihasilkan dalam jumlah banyak selama peroksidasi lipid, sehingga umumnya digunakan untuk mengukur tingkat stress oksidatif, menjadi penanda sederhana dan mudah untuk menentukan peroksidasi lipid akibat stres oksidatif pada subjek manusia.^{18,19}, sedangkan HNE menunjukkan pengaruh aktivitas biologis paling tinggi.^{16,20} Produksi MDA oleh proses enzimatik sudah cukup diketahui tetapi fungsi biologisnya dan peranannya belum banyak dipelajari. Secara kimiawi MDA bersifat lebih stabil dan lebih permeabel terhadap membran dibandingkan ROS dan kurang toksik dibandingkan 4-HNE. HNE adalah produk yang juga dihasilkan oleh proses peroksidasi pada 2 PUFA (asam arakidonat dan linoleat), namun jumlah yang dihasilkan 80 kali lebih rendah dibanding MDA pada beberapa sistem.^{17,21} Kadar serum MDA pada individu sehat adalah $0,8 \pm 0,20 \mu\text{mol/L}$.²²

MDA adalah produk peroksidasi lipid yang relatif konstan terhadap proporsi peroksidasi lipid, sehingga merupakan indikator yang tepat untuk mengetahui tingkat kecepatan proses tersebut dan digunakan sebagai petanda biologik stress oksidatif.^{16,17} MDA adalah salah satu penanda yang paling populer serta dapat diandalkan untuk menentukan stres oksidatif dalam situasi klinis dan fakta karena tingginya reaktivitas dan toksisitas mendasari MDA sebagai molekul yang sangat relevan dengan riset komunitas biomedis.¹⁶

Epilepsi menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan meningkatkan kadar MDA.²³ MDA adalah penanda stres oksidatif yang paling banyak dipelajari dan umum digunakan.^{10,24,25} dan merupakan indikator metabolisme radikal bebas dan stres oksidatif pada manusia dan organisme lain, terpengaruh kadarnya selama pemberian Obat Anti Epilepsi (OAE).²⁶ Banyak penelitian telah menunjukkan peningkatan signifikan kadar serum MDA darah tepi pada pasien epilepsi dibanding kontrol namun belum ada yang menilai hubungan antara kadar serum MDA dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi.

Tata laksana awal monoterapi OAE efektif dalam menghasilkan bebas pada sekitar 60% pasien epilepsi.²⁷ dan 14% pasien epilepsi akan menjadi kandidat politerapi.²⁸ Pada penelitian Eric Hartono, dkk, OAE yang banyak digunakan, yaitu sebanyak 42,7% adalah kombinasi fenitoin, asam valproat,

karbamazepin dan benzodiazepin.²⁹ Rumah Sakit Dr. Kariadi merupakan rumah sakit rujukan dimana pasien epilepsi yang dirujuk dari rumah sakit daerah sebelumnya telah mengkonsumsi obat anti epilepsi dirujuk karena bangkitannya belum teratasi. Hal inilah yang mendasari fakta bahwa sebagian besar pasien epilepsi di RS Dr.Kariadi pada era BPJS mendapatkan terapi obat kombinasi, diantaranya fenitoin dan asam valproat.

Penggunaan utama fenitoin adalah sebagai obat anti konvulsan untuk pengobatan bentuk epilepsi yang paling umum, seperti parsial sederhana dan kompleks dan umum tonik-klonik.³⁰ OAE ini bekerja pada *voltage-gated sodium channel* sering disebut dengan *sodium channel blockers*. Valproat, asam lemak rantai bercabang, adalah anti konvulsan spektrum luas yang digunakan untuk pengobatan epilepsi seperti umum dan parsial, karena spektrum aktivitas anti konvulsan yang luas terhadap jenis yang berbeda, obat ini bekerja melalui kombinasi beberapa mekanisme, didapatkan bukti substansial bahwa valproat meningkatkan sintesis dan pelepasan *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dengan demikian mempotensiasi fungsi GABAergic di beberapa daerah otak tertentu, seperti substansia nigra, dianggap terlibat dalam kontrol generasi dan propagasi. Metabolisme asam valproat oleh oksidasi beta dapat menghasilkan terbentuknya radikal bebas.¹⁹ Pembentukan radikal bebas dapat dikaitkan dengan peningkatan pelepasan radikal bebas atau penurunan aktivitas enzim penangkap radikal bebas. Hal ini menyebabkan terjadinya Stres oksidatif mengakibatkan kerusakan sel yang pada gilirannya menghasilkan peroksidasi lipid.¹⁵ Pada epilepsi, asam valproat bertindak melalui banyak mekanisme, yang paling dominan adalah peningkatan penghambatan Aktivitas GABAergic dan penghambatan glutamatergik transmisi serta modulasi saluran natrium dan kalium.³¹

OAE sangat diperlukan untuk keberhasilan pengobatan epilepsi. Epilepsi dan beberapa OAE dikatakan memprovokasi atau memperburuk frekuensi bangkitan dengan mengubah kadar beberapa antioksidan dalam darah.³² Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa stres oksidatif dapat berperan dalam etiopatogenesis epilepsi, dan ada beberapa penelitian yang juga melaporkan

bahwa stres ini dihasilkan oleh OAE.^{33,34} Epilepsi dan OAE secara signifikan mengubah kadar MDA dan antioksidan enzimatis dan/atau kinetika homeostatik; sehingga diperlukan pemantauan konstan kadar tersebut pada pasien epilepsi, terutama pada politerapi.³²

OAE konvensional sangat meningkatkan peroksidasi lipid dengan mengorbankan antioksidan yang berfungsi sebagai pelindung, mengakibatkan peningkatan kekambuhan dan efek obat idiosinkratik.³⁵ Asam valproat, karbamazepine, dan fenitoin juga dapat memodulasi stres oksidatif pada pasien epilepsi.³⁶ Pasien epilepsi yang diobati dengan fenitoin, karbamazepine dan asam valproat telah menunjukkan peningkatan kadar MDA.^{8,19,37,38}

B. Perumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar serum *malondialdehyde* (MDA) dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

- a. Mengetahui hubungan antara kadar serum MDA dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui hubungan antara frekuensi bangkitan dengan lama pengobatan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat.
- b. Mengetahui hubungan antara frekuensi bangkitan dengan usia onset pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat.
- c. Mengetahui distribusi pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat secara umum terkait usia, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan.

D. Manfaat Penelitian

1. Bidang akademis

- a. Memberikan tambahan pengetahuan mengenai hubungan antara kadar serum MDA terhadap frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat.
- b. Memberikan tambahan pengetahuan mengenai hubungan frekuensi bangkitan pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat terhadap lama pengobatan dan usia onset epilepsi .

2. Bidang penelitian

- a. Memberikan informasi mengenai kadar serum MDA pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- b. Memberikan informasi mengenai data insidensi pasien epilepsi yang mendapatkan terapi kombinasi fenitoin dan asam valproat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. Bidang pelayanan kesehatan

- a. Memberikan kontribusi dalam penatalaksanaan pasien epilepsi secara komprehensif.
- b. Memberikan informasi mengenai berbagai faktor yang terkait dengan frekuensi pada pasien epilepsi

E. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan MDA, stres oksidatif dan epilepsi.

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	E. Iwuzoa, J. Ejioforb, O. Obiakoc, S. Abubakarc Journal of the Neurological Sciences 405S (2019)	Effect of epilepsy and antiepileptic drug therapy on erythrocyte malondialdehyde and some antioxidants in persons with epilepsy	Studi kasus kontrol dengan subjek 35 pasien epilepsi yang telah mengkonsumsi obat epilepsi; 35 pasien epilepsi yang belum mengkonsumsi obat epilepsi; dan 35 kontrol sehat dengan disesuaikan usia dan jenis kelamin. Dilakukan analisis kadar MDA dan anti oksidan (asam urat, <i>superoxide dismutase</i> (SOD), glutation peroksidase dan katalase) menggunakan uji ELISA	Subjek pasien epilepsi secara signifikan memiliki kadar MDA dan asam urat dalam darah yang lebih tinggi dan kadar yang lebih rendah pada anti oksidan enzimatik daripada kontrol yang sehat. Pasien epilepsi dengan politerapi memiliki kadar MDA dan asam urat dalam darah yang lebih tinggi secara signifikan, dan tingkat anti oksidan enzimatik yang lebih rendah daripada pasien epilepsi dengan monoterapi dan yang belum mengkonsumsi obat epilepsi
2.	Abhijit Das, Md. Shahid Sarwar, Md. Shohel Hossain, Palash Karmakar, Mohammad Safiqul Islam, Mohammad Enayet Hussain, and Sujan Banik Clinical EEG and Neuroscience 2019, Vol. 50(1) 63– 72	Elevated Serum Lipid Peroxidation and Reduced Vitamin C and Trace Element Concentrations Are Correlated With Epilepsy	Studi kasus kontrol dengan subjek 40 pasien epilepsi umum dan 40 orang sehat. Dilakukan pengukuran kadar serum darah MDA, vitamin C, dan elemen lain yaitu seng (Zn), tembaga (Cu), dan mangan (Mn) pada pasien ditentukan apakah ada korelasi patofisiologis.	Analisis serum darah menunjukkan secara signifikan ($p < .001$) nilai MDA yang lebih tinggi pada kelompok pasien ($4,41 \pm 0,76$ mol/mL) dibandingkan dengan kontrol ($1,81 \pm 0,70$ mol/mL).

3.	Eduardo Beltrán-Sarmiento, Cindy K. Arregoitia-Sarabia, Esaú Floriano-Sánchez, Roberto Sandoval-Pacheco, Diana E. Galván-Hernández, Elvia Coballase-Urrutia, Liliana Carmona-Aparicio, Eduardo Ramos-Reyna, Juan Rodríguez-Silverio, and Noemí Cárdenas-Rodríguez Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2018	Effects of Valproate Monotherapy on the Oxidant-Antioxidant Status in Mexican Epileptic Children: A Longitudinal Study	Studi kasus kontrol dengan subjek 16 anak sehat dan 32 pasien yang didiagnosis dengan epilepsi Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek asam valproat pada status oksidan-antioksidan pada anak-anak epilepsi Meksiko sebelum dan setelah 6 atau 12 bulan pengobatan dengan menentukan aktivitas beberapa enzim antioksidan plasma (<i>glutathione reductase</i> (GR), <i>glutathione peroksidase</i> (GPx), SOD, dan <i>catalayse</i> (CAT)) dan penanda oksidan (MDA), profil hidrogen peroksida (H ₂ O ₂), 8-hidroksi-2-deoksiguanosin (8-OHdG), dan 3-nitrotirosin (3-NT).	Penurunan signifikan dalam semua aktivitas enzim antioksidan, kecuali GPx, dan peningkatan di semua penanda oksidan pada subyek epilepsi dibandingkan anak-anak yang sehat diamati. Menariknya, semua efek ini muncul setelah monoterapi asam valproat, meskipun hasilnya berbeda tergantung masa pengobatan (6 atau 12 bulan). Perubahan ini bergantung pada temuan pencitraan otak, jenis epilepsi, etiologi epilepsi, dan kemanjuran asam valproat 6 bulan monoterapi.
4.	Hamed A. Elkhayat, Hanan M. Hamed, Mohamed G. Shouman, Iman A. Elagouza1 and Lamis H. Mekkawy Elkhayat et al. Bulletin of the National Research Centre (2018) 42:17	Influence of conventional antiepileptic drugs on glutathione-S-transferase and lipid peroxidation in children with idiopathic epilepsy	Studi kasus kontrol dengan subjek 50 pasien dengan epilepsi idiopatik dan 25 anak sehat sebagai kontrol. Pasien epilepsi dibagi lagi menjadi 3 sub kelompok menurut terapi obat: kelompok A, 25 pasien yang diobati dengan asam valproat; kelompok B, 20 pasien yang diobati dengan karbamazepine;	Tingkat MDA secara signifikan lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol (p <0,001). Durasi berkorelasi positif dengan tingkat MDA pada tiga kelompok pasien epilepsi

			dan kelompok C, 10 pasien yang diobati dengan keduanya. Kadar MDA dan <i>glutathione-S-transferase</i> (GST) diukur pada pasien dan kontrol.	
5.	Nilüfer Dönmezdil, Mehmet Uğur Çevik, Hasan Hüseyin Özdemir, Muhterem Taşın Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016;12 1013–1017	Investigation of PON1 activity and MDA levels in patients with epilepsy not receiving antiepileptic treatment	Studi kasus kontrol dengan subjek 30 orang sehat dan 30 orang yang baru didiagnosis dengan epilepsi. Pengujian yang berkaitan dengan kadar serum MDA dan aktivitas paraoksonase 1 (PON1) dilakukan di laboratorium biokimia.	Meskipun kadar MDA pada kelompok pasien ($14,34 \pm 3,59$ nmol/mL) ditemukan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, yang terdiri dari subjek sehat ($13,53 \pm 3,56$ nmol/mL), tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.
6.	Manmohan Krishna Pandey, Purnima Mitra, P.K. Maheshwari Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2012 May (Suppl-2), Vol-6(4): 590-592	The Lipid Peroxidation Product as a Marker of Oxidative Stress in Epilepsy	Studi kasus kontrol ini memiliki 170 subjek yang terdiri dari kelompok I (n-90) pasien epilepsi sebagai kasus, yang dibandingkan dengan Kelompok II (n-80) kontrol dengan usia dan jenis kelamin yang cocok. Produk peroksidasi lipid yaitu pembentukan MDA diperkirakan dengan menilai kadar zat reaktif asam tio-barbiturat (TBARS) dengan spektrofotometri.	Dalam penelitian ini, nilai rata-rata MDA di Grup I ($2,38 \pm 0,31$) meningkat secara signifikan ($p < 0,01$) dibandingkan di Grup II ($2,15 \pm 0,36$), sehingga menunjukkan bahwa nilai MDA meningkat pada epilepsi. Tingkat MDA rata-rata setelah 1 tahun terapi adalah $2,25 \pm 0,25$, dengan nilai $p < 0,05$, sehingga menunjukkan pengurangan stres oksidatif dengan terapi.

7.	Bindu Menon, Krishnan Ramalingam, Rajendiran Vinoth Kumar Seizure 21 (2012) 780–784	Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs	Studi kasus kontrol dengan subjek pada 100 pasien dengan epilepsi dan dibandingkan dengan jumlah usia yang sama dan subjek sehat yang cocok dengan jenis kelamin. Dalam kelompok studi, parameter oksidatif dari 25 pasien yang tidak diobati dibandingkan dengan pasien yang diobati dan kelompok kontrol. Pasien yang dirawat dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan OAE mereka. Grup 1 terdiri dari pasien dengan OAE tunggal, dan kelompok 2 terdiri dari pasien yang memakai lebih dari satu OAE.	Hasil: Tingkat MDA dan PC secara signifikan lebih tinggi pada pasien dibandingkan kelompok kontrol ($P < 0,0001$). 25 pasien yang tidak diobati memiliki tingkat MDA dan PC yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0,0001$) dan pasien yang diobati ($P < 0,0001$).
8.	Surekha T. Nemade, Melinkeri R R <i>Pravara Med Rev</i> 2010; 2(4)	Oxidative and Antioxidative Status in Epilepsy	Studi kasus kontrol ini melibatkan 30 pasien didiagnosis epilepsi dan 30 kontrol normal. Dibandingkan konsentrasi peroksidasi lipid plasma MDA, enzim eritrosit SOD & kadar vitamin E plasma	Peroksidasi lipid pada pasien dengan epilepsi adalah secara signifikan lebih tinggi jika dibandingkan dengan kontrol.

Penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan metode kasus kontrol, dimana peneliti membandingkan antara subjek sehat dan pasien epilepsi, kemudian dilakukan pengukuran kadar serum MDA dan beberapa parameter antioksidan lainnya. Subjek pasien epilepsi pada penelitian tersebut mendapatkan tata laksana monoterapi dan politerapi dengan OAE yang tidak spesifik. Hasil dari penelitian tersebut didapatkan peningkatan kadar MDA secara signifikan lebih tinggi pada pasien epilepsi dibandingkan kelompok kontrol.

Hal-hal baru dari penelitian kami dibandingkan dengan penelitian sebelumnya adalah:

1. Penelitian kami menggunakan subjek pasien epilepsi dengan kombinasi terapi spesifik fenitoin dan asam valproat.
2. Penelitian kami mengevaluasi hubungan antara kadar serum MDA dengan frekuensi bangkitan yang belum pernah diteliti pada penelitian sebelumnya.