

**BAB 1****PENDAHULUAN****1.1. Latar Belakang**

Asam Valproat (*2-propylvaleric acid, 2-propylpentanoic acid or n-dipropylacetic acid*) memiliki kegunaan sebagai obat antikonvulsan dan *mood stabilizer*. Beberapa mekanismenya yakni penghambatan pada degradasi gamma-aminobutirat (GABA), inhibisi dari GABA *Transminobutyrate* (ABAT), meningkatkan sintesis GABA, dan menurunkan *turnover*. Selain itu Asam valproat juga diketahui dapat menghambat eksitasi *N-Methyl-D-Aspartate-mediated*, memblok *channels Na<sup>+</sup> (voltage-dependent I, type CACNA1 type C,D,N, dan F)* serta *channel voltage-gated K<sup>+</sup>*. Kondisi yang sering menggunakan obat asam valproat yakni kasus depresi, kejang absens, kejang tonik-klonik, kejang parsial kompleks, *juvenile myoclonic epilepsy*, kejang yang berhubungan dengan sindrom *Lennox-Gastaut*, nyeri kepala migrain, dan *schizophrenia*. Temuan terbaru menyebutkan asam valproat mempunyai aktivitas inhibitor *histone deacetylase* (HDAC), sehingga dapat digunakan untuk terapi kanker.<sup>1</sup>

Asam Valproat memiliki efek samping seperti meningkatkan berat badan, keluhan gastrointestinal, efek sedasi, tremor dan peningkatan ringan enzim liver. Pemakaian asam valproat menyebabkan disregulasi hipotalamus akibat dari peningkatan transmisi GABA dalam aksis hipotalamus yang mengakibatkan peningkatan nafsu makan penderita, sehingga menyebabkan peningkatan asupan kolesterol maupun karbohidrat. Studi prospektif, ditemukan 37% pasien wanita

dengan epilepsi mengalami obesitas dengan indeks massa tubuh (IMB) >25 setelah 1 tahun pemberian terapi asam valproat. Beberapa penelitian retrospektif dan *cross sectional* juga melaporkan bahwa terapi dengan asam valproat berhubungan dengan peningkatan yang signifikan pada berat badan 5-49 kg. Sebanyak 52% pasien laki-laki yang diberikan terapi dengan asam valproat juga memiliki skor IMB pada kategori obesitas.<sup>2</sup>

Leptin adalah hormon peptida yang di produksi oleh jaringan adiposa. Tidak hanya di jaringan adiposa, leptin juga di produksi oleh jaringan perifer lainnya, seperti lambung, glandula mamaria, plasenta, otot skeletal, jantung, ginjal dan otak.<sup>3,5</sup> Leptin masuk ke dalam otak melalui transport pasif melewati *blood brain barrier* kemudian memengaruhi berbagai proses biologis termasuk kontrol intake makanan, homeostasis glukosa, dan penggunaan energi. Leptin menstimulasi respon imun, meningkatkan produksi *interleukin-6* (IL-6) dan *tumour necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), serta memodulasi sensitivitas insulin.<sup>3,5,9</sup> Glukosa dan asam lemak secara autoregulasi memengaruhi ekspresi leptin. Gangguan pada leptin dapat menyebabkan disfungsi neuroendokrin, termasuk penyakit neurodegeneratif, stroke, dan gangguan kognitif.<sup>5,14,22</sup>

Beberapa penelitian mengenai pemberian asam valproat dengan kadar leptin serum telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Sidhu A pada pasien wanita dengan epilepsi yang menggunakan asam valproat menunjukkan bahwa asam valproat dapat mengakibatkan obesitas yang akhirnya dapat meningkatkan kadar leptin darah. Penelitian serupa oleh Akgun S pada pasien dengan kelainan bipolar yang mendapat terapi asam valproat, didapatkan bahwa konsentrasi serum leptin

pada pasien yang mendapatkan terapi asam valproat dan memiliki sindrom metabolik memiliki serum leptin yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pengguna asam valproat namun tidak memiliki sindrom metabolik ( $p < 0.001$ ). Sebuah penelitian menyebutkan bahwa Asam valproat memodifikasi ekspresi gen sefalokin yang mengkode neuropeptida yang terlibat dalam metabolisme energi seperti resistin dan *fasting-induced adipose factor* yang dikenal sebagai *angiopoetin-like protein-4* (ALP-4).<sup>38</sup> Kedua neuropeptida tersebut memiliki peran dalam patogenesis obesitas, resistensi leptin dan insulin. Studi menyebutkan bahwa asam valproat memengaruhi secara langsung HDAC dan studi yang dilakukan oleh Kabra *et al.*, menemukan bahwa HDAC memiliki peran penting terhadap patofisiologi terjadinya resistensi leptin.<sup>3,16,32</sup> Studi yang sama juga menunjukkan bahwa subjek yang mengalami gangguan dari HDAC mengalami penurunan yang konsisten dari ekspresi gen *Pro-opiomelanocortin* (POMC) di hipotalamus dimana POMC ini adalah prekursor peptida yang memediasi efek anoreksigenik dari leptin.<sup>3,16,31</sup>

Beberapa penelitian yang mengamati hubungan penggunaan asam valproat dan kadar leptin serum telah banyak dilakukan, namun menunjukkan variasi hasil pada penelitiannya. Hasil penelitian yang berbeda-beda membuat peneliti ingin mengetahui apakah ada hubungan antara lama penggunaan asam valproat dengan kadar leptin serum sehingga dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat membuka wawasan pengetahuan tentang efek samping lain pemberian asam valproat. Selain itu diharapkan hasil dari penelitian ini dapat membantu klinisi

mengenai komplikasi metabolik akibat disregulasi leptin yang pada akhirnya akan mengganggu efektivitas pemakaian asam valproat.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara lama pemakaian asam valproat dengan kadar leptin serum?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara lama pemakaian asam valproat dengan kadar leptin serum pada pasien yang menggunakan terapi asam valproat.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Mengetahui lama pemakaian asam valproat pada pasien yang menggunakan terapi asam valproat.

1.3.2.2. Mengetahui kadar leptin serum pada pasien yang menggunakan terapi asam valproat.

1.3.2.3. Menganalisis hubungan antara lama pemakaian asam valproat dengan kadar leptin serum pada pasien yang menggunakan terapi asam valproat.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Akademis**

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara lama pemakaian asam valproat dengan kadar leptin serum.

#### **1.4.2. Manfaat Klinis**

Apabila terbukti ada hubungan kuat antara lama pemakaian asam valproat dengan kadar leptin serum, diharapkan dapat membantu klinisi dalam upaya : pencegahan komplikasi akibat gangguan metabolisme seperti stroke, penyakit jantung koroner melalui perubahan pola diet, aktivitas latihan maupun pertimbangan dalam memberikan terapi.