

## Karbamazepin Sebagai Antiepileptic Agent

Syifa Nur Oktaviani, Fitrianti Darusman, Hanifa Rahma\*

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.*

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received :  
Revised :  
Published :



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3  
No. : 1  
Halaman :  
Terbitan : **Juli 2023**

### ABSTRAK

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang mempengaruhi 65–70 juta orang secara global. Itu terjadi pada semua jenis kelamin dan di segala usia, terutama di masa kanak-kanak, remaja, dan semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Karbamazepin merupakan obat antiepilepsi yang biasa diresepkan yang merupakan obat lini pertama untuk kejang parsial, tergolong dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II yang artinya bahwa karbamazepin memiliki permeabilitas membran yang tinggi (hampir 90% karbamazepin diabsorpsi di saluran pencernaan) dan kelarutan dalam air yang rendah (kelarutannya praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol dan dalam aseton). Karbamazepin memiliki 3 bentuk polimorfisme. Karbamazepin merupakan antiepilepsi yang bekerja pada *voltage-gated sodium channel* sering disebut dengan *sodium channel blockers* berperan penting dalam inisiasi dan propagasi aksi potensial neuron. Karbamazepin sangat terikat dengan protein plasma berkisar antara 75-80% dari total konsentrasi plasma. Bioavailabilitas berkisar antara 75-85%. Karbamazepin menginduksi metabolismenya sendiri, menyebabkan peningkatan klirens, memperpendek waktu paruh serum, dan penurunan kadar serum secara progresif.

**Kata Kunci:** *karbamazepin; sifat fisikokimia; mekanisme kerja*

### ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder that affects 65–70 million people globally. It occurs in all sexes and at all ages, especially in childhood and adolescence, and increases with age. Carbamazepine is a commonly prescribed antiepileptic drug which is a first-line drug for partial seizures, belonging to the Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II, which means that carbamazepine has high membrane permeability (almost 90% of carbamazepine is absorbed in the gastrointestinal tract) and low water solubility. low (solubility practically insoluble in water, soluble in ethanol and in acetone). Carbamazepine has 3 forms of polymorphism. Carbamazepine is an antiepileptic that works on voltage-gated sodium channels, often referred to as sodium channel blockers, which play an important role in the initiation and propagation of neuronal action potentials. Carbamazepine is highly bound to plasma proteins ranging from 75-80% of the total plasma concentration. Bioavailability ranges from 75-85%. Carbamazepine induces its own metabolism, causing increased clearance, shortened serum half-life, and progressive decrease in serum levels.

**Keywords :** *carbamazepine; physicochemical properties; mechanism of action*

@ 2023 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

## **A. Pendahuluan**

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang mempengaruhi 65–70 juta orang secara global. Itu terjadi pada semua jenis kelamin dan di segala usia, terutama di masa kanak-kanak, remaja, dan semakin meningkat seiring bertambahnya usia [1]. Etiologi sindrom epilepsi terjadi akibat adanya masalah genetik, metabolisme yang abnormal, kelainan struktural otak, dan sebagian juga bersifat idiopatik atau belum dapat dipastikan penyebabnya. Namun masalah genetik yang paling umum terjadi yaitu mutasi pada kanal ion yang mengatur masuk keluarnya ion sehingga mengganggu keseimbangan elektrolit di dalam sel saraf [2].

Epilepsi adalah kelainan otak di mana kumpulan sel saraf, atau neuron, di otak terkadang memberikan sinyal yang tidak normal. Pada epilepsi, pola normal aktivitas saraf menjadi terganggu, menyebabkan sensasi aneh, emosi, dan perilaku atau terkadang kejang, kejang otot, dan kehilangan kesadaran. Epilepsi adalah penyakit kronis yang ditandai dengan serangan paroksismal yang disebabkan oleh eksitasi patologis neuron otak. Epilepsi disertai dengan berbagai tingkat gangguan kesadaran. Perawatan pada setiap kasus epilepsi individu dilakukan dengan obat-obatan tertentu, dimulai dengan satu jenis obat. Namun, terkadang obat kedua dan/atau seringkali obat ketiga diperlukan untuk mengendalikan penyakit sepenuhnya. Perubahan dosis atau obat yang sering tidak dianjurkan [3].

Karbamazepin merupakan obat antiepilepsi yang biasa diresepkan yang merupakan obat lini pertama untuk kejang parsial, dan diindikasikan untuk gangguan bipolar dan neuralgia trigeminal [4]. Karbamazepin tergolong dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II yang artinya bahwa karbamazepin memiliki permeabilitas membran yang tinggi (hampir 90% karbamazepin diabsorpsi di saluran pencernaan) dan kelarutan dalam air yang rendah [5].

Berdasarkan uraian di atas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini yaitu bagaimana sifat fisikokimia, mekanisme kerja/farmakologi, farmakokinetika dari karbamazepin sebagai antiepileptic agent. Tujuan dari penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia, mekanisme kerja/farmakologi, farmakokinetika dari karbamazepin sebagai antiepileptic agent. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu informasi sehingga dapat mendukung pemanfaatan obat karbamazepin dan pengembangan ilmu di bidang kefarmasian

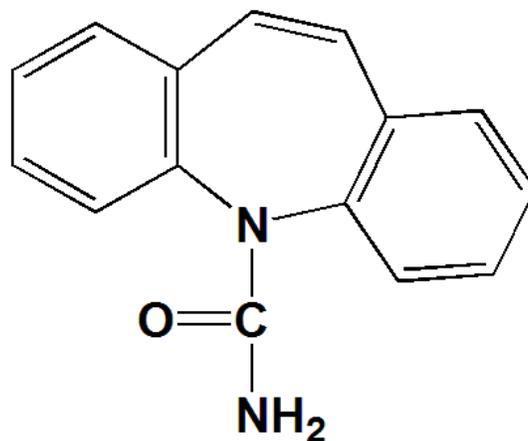
## **B. Metode Penelitian**

Penelitian dilakukan dengan metode studi literatur menggunakan pustaka berupa artikel ilmiah yang dipublikasi pada jurnal nasional maupun internasional. Proses pencarian data yang digunakan sebagai acuan studi literatur dilakukan melalui database artikel seperti Google Scholar, ScienceDirect, NCBI, dan sumber lainnya. Kriteria literatur yang digunakan adalah artikel ilmiah yang berisi tentang sifat fisikokimia, mekanisme kerja/farmakologi, dan farmakokinetika dari karbamazepin.

## **C. Hasil Penelitian dan Pembahasan**

### **Sifat Fisikokimia Karbamazepin**

Karbamazepin merupakan bahan aktif farmasi yang mempunyai pemberian serbuk putih sampai hampir putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air, larut dalam ethanol dan dalam aseton. Karbamazepine mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O dihitung terhadap zat kering [6].



## Carbamazepine

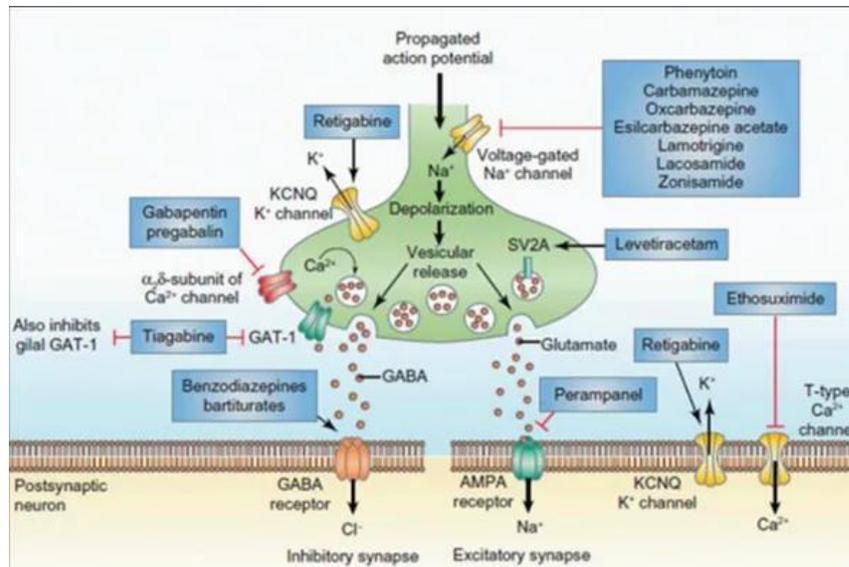
**Gambar 1.** Struktur Karbamazepin

Karbamazepin tergolong dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II yang artinya bahwa karbamazepin memiliki permeabilitas membran yang tinggi dan kelarutan dalam air yang rendah. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Rustichelli dkk.,2000 memberikan informasi mengenai bentuk polimorfisme dari karbamazepin. Penelitian yang dilakukan menyebutkan bahwa terdapat 3 bentuk polimorf dari karbamazepin yaitu bentuk I, II, dan III. Bentuk polimorf tiga adalah bentuk komersil dari karbamazepin, untuk bentuk I dibentuk dengan pemanasan polimorf III, sedangkan untuk bentuk polimorf II dihasilkan dari rekristalisasi pelarut etanol [7]. Dari penelitian tersebut maka dapat suatu informasi bahwa fenomena polimorfisme berimplikasi bawasannya walaupun memiliki molekul yang sama tetapi sifat dari fisikokimia seperti kelarutan, laju disolusi, titik leleh, dan stabilitas yang berbeda.

### **Mekanisme kerja/farmakologi Karbamazepin**

Mekanisme terjadinya epilepsi sejauh ini dihubungkan dengan keadaan kelistrikan neuron otak yang tidak normal. Pada keadaan fisiologis penghantaran impuls saraf, sel-sel neuron akan mendapatkan rangsang eksitator dan inhibitor. Neuron tereksitasi dibutuhkan untuk meningkatkan aktivitas kelistrikan dalam sel untuk meningkatkan impuls saraf sedangkan inhibitor bersifat sebaliknya yaitu menghambat impuls saraf. Eksitasi maupun inhibisi sel neuron keduanya dibutuhkan agar penghantaran impuls saraf tidak terhambat dan juga tidak berlebihan. Pada keadaan kejang epilepsi, neuron akan lebih mengalami eksitasi dibanding keadaan neuron normal pada biasanya sedangkan inhibisi neuron tidak mampu untuk menghambat impuls saraf sehingga akibatnya impuls saraf yang dikirim berlebihan dan bermanifestasi pada kontraksi otot yang berlebihan hingga penurunan kesadaran [2].

Obat anti epilepsi (OAE) bekerja melawan bangkitan melalui berbagai target seluler, sehingga mampu menghentikan aktivitas hipersinkroni pada sirkuit otak. Mekanisme kerja OAE dapat dikategorikan dalam empat kelompok utama : (1) modulasi voltage-gated ion channels, termasuk natrium, kalsium, dan kalium; (2) peningkatan inhibisi GABA melalui efek pada reseptor GABA-A, transporter GAT-1 GABA, atau GABA transaminase; (3) modulasi langsung terhadap pelepasan sinaptik seperti SV2A dan  $\alpha 2\delta$ ; dan (4) inhibisi sinap eksitasi melalui reseptor glutamat ionotropik termasuk reseptor AMPA [8].



**Gambar 2.** Mekanisme kerja OAE. Perampanel memiliki spektrum mekanisme kerja, dengan efek baik pada terminal saraf inhibisi (kiri) maupun eksitasi (kanan). AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; GAT-1, sodium-and chloride-depended GABA transporter 1; SV2A, synaptic vesicle glycoprotein 2A [8].

Karbamazepin merupakan antiepilepsi yang bekerja pada voltage-gated sodium channel sering disebut dengan sodium channel blockers, bekerja baik pada epilepsi dengan bangkitan fokal maupun umum. Kanal ini berperan penting dalam inisiasi dan propagasi aksi potensial neuron. Depolarisasi neuronal beberapa milivolt dapat sebabkan oleh aktivasi reseptor glutamat, terutama reseptor AMPA, selanjutnya mengaktifkan kanal natrium sehingga kanal terbuka dan natrium masuk ke dalam sel. Kanal ini hanya terbuka dalam waktu beberapa milidetik, akan memicu depolarisasi sehingga terjadi aksi potensial. Setelah itu kanal menjadi inaktif, akan tetapi sekitar 1% arus natrium masih berlangsung melalui kanal menyebabkan arus natrium persisten (INaP). INaP akan menurunkan ambang aksi potensial sehingga menyebabkan burst firing, yang kemudian menjadi berulang. Obat ini memiliki karakteristik “use-dependent” blocking action, artinya lebih poten menghambat aksi potensial frekuensi tinggi yang muncul berturut-turut daripada aksi potensial tunggal atau yang frekuensinya rendah. Mekanisme penghambatannya juga tergantung besar voltase, sehingga lebih poten menghambat aksi potensial seperti yang terjadi pada bangkitan. Obat-obat tersebut juga menghambat pelepasan sejumlah neurotransmitter termasuk glutamat [8].

### Farmakokinetika Karbamazepin

Karbamazepin sangat terikat dengan protein plasma. Pada pasien fraksi yang terikat protein berkisar antara 75-80% dari total konsentrasi plasma. Bioavailabilitas berkisar antara 75-85%. Tingkat penyerapan tidak dipengaruhi oleh makanan. Ini sepenuhnya dimetabolisme dan metabolit utamanya adalah karbamazepin-epoksida (CBZ-E). Karbamazepin menginduksi metabolismenya sendiri, menyebabkan peningkatan klirens, memperpendek waktu paruh serum, dan penurunan kadar serum secara progresif. Peningkatan dosis harian diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma. Disfungsi hati yang parah dapat menyebabkan gangguan farmakokinetik. Pada gagal jantung, kemacetan organ vital utama, termasuk ginjal, dapat menyebabkan penyerapan dan metabolisme yang lambat secara tidak normal [9].

**Tabel 1.** Karakteristik Farmakokinetik Karbamazepin

<b>Protein binding (%)</b>	<b>Waktu mencapai puncak (h)</b>	<b>Time to steady-state (days)</b>	<b>Waktu paruh (h)</b>	<b>Enzyme inducer/inhibitor</b>	<b>Rentang terapi (mmol/L)</b>	<b>Faktor Konversi (F)</b>
75-85	4-8	2-9	12-20	Inducer	15-45	4.23

Sumber: C Landmark,2020.

Formulasi pelepasan terkontrol diserap lebih lambat daripada tablet konvensional dan menghasilkan kadar serum yang lebih stabil pada siang dan malam hari, bahkan ketika diberikan dua kali sehari dibandingkan dengan tablet konvensional yang diberikan tiga kali sehari. Konsentrasi serum puncak biasanya dicapai dalam waktu 4-8 jam dengan tablet biasa. Metabolisme karbamazepin mengikuti kinetika orde pertama dan dapat sangat bervariasi, menghasilkan korelasi yang buruk antara dosis dan konsentrasi serum. Waktu paruh selama pengobatan jangka panjang jauh lebih pendek (12-20 jam) daripada mengikuti dosis tunggal, karena autoinduksi. Hal ini dapat mengakibatkan kinetika "bergantung waktu" karena eliminasi meningkat secara bertahap pada 3-6 minggu pertama pengobatan, memerlukan peningkatan dosis pada tahap selanjutnya untuk mempertahankan konsentrasi serum. Autoinduksi mungkin bergantung pada ukuran dosis. Karbamazepin hampir sepenuhnya dimetabolisme, metabolit utamanya adalah karbamazepin-10,11-epoksida. Dalam penelitian hewan, epoksida ini juga memiliki antiepilepsi dengan urutan yang sama dengan karbamazepin, dan diasumsikan juga berkontribusi pada efek farmakologis pada manusia. Seperti fenitoin dan fenobarbital, karbamazepin merupakan penginduksi enzim kuat yang memengaruhi metabolisme obat lain. Selain itu, sejumlah obat dapat mengubah sifat farmakokinetik karbamazepin. Konsentrasi serum terapeutik umum karbamazepin berada dalam kisaran 15–45 µmol/L [10].

#### **D. Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian yaitu Karbamazepin merupakan bahan aktif farmasi yang mempunyai pemberian serbuk putih sampai hampir putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air, larut dalam ethanol dan dalam aseton. Karbamazepine mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, dan memiliki 3 bentuk polimorf dari karbamazepin yaitu bentuk I, II, dan III, Karbamazepin merupakan antiepilepsi yang bekerja memodulasi voltage-gated ion channels (sodium channel blockers) yang berperan penting dalam inisiasi dan propagasi aksi potensial neuron Berdasarkan profil farmakokinetika karbamazepin sangat terikat dengan protein plasma berkisar antara 75-80% dari total konsentrasi plasma. Bioavailabilitas berkisar antara 75-85%, serta menginduksi metabolismenya sendiri, menyebabkan peningkatan klirens, memperpendek waktu paruh serum, dan penurunan kadar serum secara progresif.

#### **Daftar Pustaka**

- [1] B. Asrade, E. Tessema, and A. Tareegn, "In vitro comparative quality evaluation of different brands of carbamazepine tablets commercially available in Dessie town, Northeast Ethiopia," *BMC Pharmacol Toxicol*, vol. 24, no. 1, pp. 1–8, 2023, doi: 10.1186/s40360-023-00670-1.
- [2] R. Raedt, D. M. Durand, P. Boon, K. Vonck, and E. S. Krames, *Chapter 81 - Epilepsy: Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Disorders*, Second Edition. Elsevier Ltd, 2018. doi: 10.1016/B978-0-12-805353-9.00081-4.

- [3] D. G. Vossler, "Antiepileptic drugs," *Neurology*, vol. 87, no. 17, pp. e211–e212, 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003323.
- [4] S. Ra, A. Mo, and F. Onwka, "Comparative In-vitro Evaluation Of Branded Generics And Innovator Brand Of Carbamazepine Tablets," pp. 115–121.
- [5] S. Ni Putu Diah Parwita Sari, Bian Dwi Cahyo, Noor Erma Nasution Sugijanto, "Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 8 No.1 April 2021," *Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Pasien Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis*, vol. 8, no. 1, pp. 10–15, 2021.
- [6] Depkes RI, *Farmakope Indonesia edisi VI*. 2020.
- [7] R. Y. Indra\*, Rendi Rahman, "Karakterisasi Karbamazepin Hasil Rekristalisasi Berbagai Pelarut Organik dengan Metode Slow Evaporation," *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, vol. Vol. 8 No., 2021.
- [8] M. Husna and S. N. Kurniawan, "Biomolecular Mechanism of Anti Epileptic Drugs," *MNJ (Malang Neurology Journal)*, vol. 4, no. 1, pp. 38–45, 2018, doi: 10.21776/ub.mnj.2018.004.01.7.
- [9] Z. Tolou-Ghamari, M. Zare, J. M. Habibabadi, and M. R. Najafi, "A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012," *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 18, no. SPL. 1, 2013.
- [10] C. J. Landmark and S. I. Johannessen, *Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs*, vol. 7. 2020. doi: 10.1016/B978-0-444-64066-6.00010-1.