

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA LAMA PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

**CORRELATION BETWEEN THE DURATION OF ANTI EPILEPTIC
DRUGS THERAPY AND VITAMIN D LEVEL IN EPILEPTIC CHILDREN**

NADYA A.R BUBAKAR

C105 171 008



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN ANTARA LAMA PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

NADYA A.R BUBAKAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA LAMA PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

Disusun dan diajukan oleh:

NADYA A.R BUBAKAR
NIM: C105 171 008

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 4 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

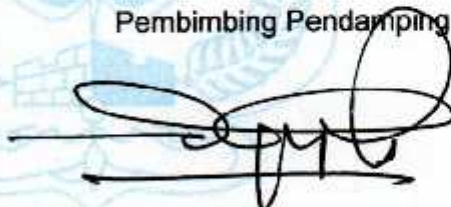
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Hadia Angriani M, Sp.A(K), MARS
NIP. 19590821 198603 2 002

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. S. Aizan Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas
Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Nadya A.R Bubakar
Nomor Mahasiswa : C105 171 008
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 Januari 2022

Yang menyatakan,



Nadya A.R Bubakar

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam yang menjadi suri tauladan sepanjang zaman.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Hadia Angriani M, Sp.A (K), MARS dan dr.Urfianty, M.Kes, Sp.A (K)**. sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang

sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Prof. dr. Husein Albar, Sp.A(K)** dan **Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K), Sp.GK.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Suami tercinta saya **dr. Hasan Salim Alatas, Sp.OG** dan anak kesayangan saya **Muchsin Asyami Alatas** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
2. Orang tua saya ayahanda **dr. H. Abd Rahman B, Sp.KK** serta ibunda **Hj.Hilda Rahman**, yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
3. Saudara kandung saya **dr.Ahmad Haykal A.R Bubakar Sp.KK** dan **dr.Nabila A.R Bubakar** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
4. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2017 (**TOP TEN**) : **dr. Johan Gautama, Sp.A, dr. Maya Susanti Sp.A, dr. Try Kartika**

Eka Putri K, dr. Rugayyah Arifin, dr. Rini Wulandari, dr. Nur Ramdhani, dr. Zukmianty Suaib, dr. Desi Nandiyarizky dan dr. Andi Arwinny Asmasary atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
8. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
9. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di

RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 4 Januari 2022

Nadya.A.R.Bubakar

ABSTRAK

Pendahuluan: Epilepsi merupakan gangguan susunan saraf pusat dengan ciri terjadinya serangan yang bersifat spontan dan berkala. Tatalaksana epilepsi dengan penggunaan obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang mempunyai berbagai dampak. Efek OAE pada penurunan kadar vitamin D disebabkan oleh induksi Enzim P450 sitokrom hati.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar Vitamin D berdasarkan lama pemberian OAE pada anak penderita Epilepsi.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*, yang dilakukan pada Oktober 2021 hingga Desember 2021. Populasi sampel penelitian yaitu anak dengan epilepsi umur 1 bulan hingga 18 tahun yang terdaftar di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo yang berobat di poliklinik neurologi anak. Sampel penelitian dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok anak epilepsi dengan pemberian OAE kurang atau sama dengan 1 tahun dan kelompok anak epilepsi dengan pemberian OAE lebih dari 1 tahun.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara usia dan kadar vitamin D dengan nilai $p=0.006$. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kelompok anak epilepsi dengan pemberian OAE kurang atau sama dengan 1 tahun dan kelompok anak epilepsi dengan pemberian OAE lebih dari 1 tahun dengan kadar vitamin D ($p = 0,618$) dan status vitamin D ($p= 0,954$).

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan antara lama pemakaian OAE dengan kejadian defisiensi vitamin D pada anak dengan epilepsi.

Kata kunci : Defisiensi vitamin D; Obat antiepilepsi; Epilepsi

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a central nervous system disorder characterized by spontaneous and periodic attacks. Treatment of epilepsy with long-term use of antiepileptic drugs (AED) has various effects. The effect of AED on decreasing vitamin D levels is caused by the induction of liver cytochrome P450 enzymes.

Objective: This study aims to determine the levels of Vitamin D based on the duration of administration of AED in children with epilepsy.

Method. This study is a cross-sectional study, which was conducted from October 2021 to December 2021. The sample population was children with epilepsy aged 1 month to 18 years who were registered at RSUP DR Wahidin Sudirohusodo who were seeking treatment at the pediatric neurology polyclinic. The study sample was divided into two groups, namely the group of children with epilepsy who received AED less than or equal to 1 year and the group of children with epilepsy who received AED of more than 1 year.

Results. The results showed that there was a relationship between age and vitamin D levels with p value = 0.006. Statistical analysis showed that there was no significant relationship between the group of children with epilepsy who received AED less or equal to 1 year and the group of children with epilepsy who received AED more than 1 year with vitamin D levels ($p = 0.618$) and vitamin D status ($p = 0.618$). = 0.954).

Conclusion. There is no relationship between the duration of use of AED with the incidence of vitamin D deficiency in children with epilepsy.

Keywords: Vitamin D deficiency; antiepileptic drugs; Epilepsy

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	7
I.3. Tujuan Penelitian	7
I.3.1. Tujuan Umum	7
I.3.2. Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis Penelitian	8
I.5. Manfaat Penelitian	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
II.1. Epilepsi	10

II.1.1. Definisi.....	10
II.1.2. Epidemiologi	10
II.1.3. Patofisiologi	11
II.1.4. Faktor-faktor risiko epilepsi.....	17
II.1.5. Diagnosis.....	23
II.1.6. Penatalaksanaan	29
II.2 Vitamin D	35
II.2.1 Sumber Vitamin D.....	35
II.2.2 Metabolisme Vitamin D	36
II.2.3 Reseptor Vitamin D.....	37
II.2.4 Fungsi Vitamin D	39
II.2.5 Defisiensi Vitamin D.....	40
II.2.6 Faktor-Faktor yang mempengaruhi Status Vitamin D	42
II.3 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Epilepsi.....	47
II.4 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Penggunaan Obat Antiepilepsi	50
II.5 Kerangka Teori	60
BAB III. KERANGKA KONSEP	61
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	62
IV.1. Desain Penelitian	62
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	62
IV.3. Populasi Penelitian	62

IV.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	63
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	64
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	65
IV.7. Cara Kerja	65
IV.7.1. Alokasi Subyek	65
IV.7.2. Cara Penelitian	66
IV.7.3 Alur Penelitian	67
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	68
IV.8.1. Identifikasi Variabel	68
IV.8.2. Klasifikasi Variabel	68
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	68
IV.9.1. Definisi Operasional	68
IV.9.2. Kriteria Obyektif	71
IV.10. Pengolahan dan Analisis Data	74
IV.10.1. Analisis Univariat	74
IV.10.2. Analisis Bivariat	74
IV.10.3. Analisis Multivariat.....	75
IV.11. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	76
BAB V. HASIL PENELITIAN	77
V.1. Jumlah Sampel.....	77
V.2. Karakteristik Sampel.....	78
V.3. Evaluasi Hasil Pemeriksaan Vitamin D.....	83
BAB VI. PEMBAHASAN	86

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	97
VII.1. Kesimpulan	97
VII.2. Saran	97
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN	107

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pemilihan OAE berdasarkan NICE dan ILAE.....	32
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian.....	79
Tabel 3. Analisis distribusi karakteristik pada kelompok lama penggunaan OAE 1 tahun dan > 1 tahun pada anak epilepsi.....	80
Tabel 4. Analisis distribusi karakteristik pada kelompok defisiensi vitamin D dan tanpa defisiensi vitamin D pada anak epilepsi.....	82
Tabel 5. Analisis kadar vitamin D pada kelompok lama penggunaan OAE lebih dari 1 tahun dan kurang atau sama dengan 1 tahun pada anak epilepsi.....	83
Tabel 6. Analisis status vitamin D pada kelompok lama penggunaan OAE lebih dari 1 tahun dan kurang atau sama dengan 1 tahun pada anak epilepsi.....	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme neuronal selama kejang	16
Gambar 2.	Klasifikasi ILAE 2017 untuk jenis kejang.....	24
Gambar 3.	Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 2017.....	28
Gambar 4.	Metabolisme vitamin D.....	37
Gambar 5.	Efek vitamin D pada berbagai organ target	39
Gambar 6.	Reseptor vitamin D dan gen target	54
Gambar 7.	Jalur aktivasi dan inaktivasi vitamin D	54
Gambar 8.	Desain Penelitian.....	78
Gambar 9.	Persiapan alat kit dan sampel.....	112
Gambar 10.	Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA.....	113
Gambar 11.	Sampel dilakukan inkubasi selama 60 menit dalam suhu 37°C	113
Gambar 12.	Sampel yang mengalami perubahan warna setelah penambahan substrat A dan B	114

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian.....	107
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	109
Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Sampel	110
Lampiran 4. Etik Penelitian.....	115
Lampiran 5. Analisis Data.....	117
Lampiran 6. Data Dasar.....	133

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25 (OH) 2D3	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D3	: hidroksikolekalsiferol
AMPA	: -amino- 3- hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid
ATP	: Adenosin Trifosfat
CT	: Computerized Tomography
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EEG	: Electroencephalogram
EIAED	: <i>Enzyme Inducing Antiepileptic Drugs</i>
GABA	: Gamma Amino Butyric Acid
GI	: Gastrointestinal
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	: N-methyl-D-aspartic acid
OAE	: Obat Anti Epilepsi
PXR	: Pregnane X Receptor
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase

Singkatan	Arti dan Keterangan
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SXR	: Steroid dan Xenobiotik Reseptor
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: Vitamin D Reseptor
VPA	: <i>Valproic Acid</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang Masalah

Epilepsi merupakan gangguan susunan saraf pusat dengan ciri terjadinya serangan yang bersifat spontan dan berkala. Epilepsi merupakan diagnosis klinis, pemeriksaan EEG merupakan pemeriksaan neurofisiologi yang diperlukan untuk melihat adanya fokus epileptogenik, menentukan sindrom epilepsi tertentu, evaluasi pengobatan, dan menentukan prognosis. (Vozikis et al, 2012; Suwarba, 2011)

Insidens epilepsi pada anak dilaporkan dari berbagai negara dengan variasi yang luas, sekitar 4-6 per 1000 anak, tergantung pada desain penelitian dan kelompok umur populasi. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan, insidens epilepsi di negara maju berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan di negara berkembang 100-190 per 100.000. Salah satu penyebab tingginya insidensi epilepsi di negara berkembang adalah suatu kondisi yang dapat menyebabkan kerusakan otak permanen. Kondisi tersebut di antaranya adalah infeksi, komplikasi prenatal, perinatal, serta post natal. (Neligan, 2011, Suwarba, 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. Sebagian besar epilepsi bersifat idiopatik, tetapi sering juga disertai gangguan neurologi seperti retardasi mental, palse serebral, dan sebagainya yang disebabkan oleh kelainan pada susunan saraf pusat. (Suwarba, 2011).

Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita, tanpa memandang umur dan ras. Kejadian epilepsi dapat dimulai pada umur berapa saja, tetapi di negara berkembang kejadian epilepsi sering terjadi pada keadaan ekstrim seperti pada bayi, usia anak-anak, usia remaja, dan pada usia tua. Insiden epilepsi pada anak-anak di negara maju dalam studi berbasis populasi berkisar antara 33,3 hingga 82 kasus per 100.000 orang per tahun. Studi prevalensi di negara berkembang lebih tinggi, dan secara umum prevalensi lebih tinggi daripada di negara maju. (Camfield P, 2015)

Vitamin D yang termasuk vitamin larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium untuk tubuh. Status vitamin D dalam tubuh ditentukan berdasarkan kadar 25(OH)D. Hal ini disebabkan karena masa paruh 25(OH)D cukup panjang yaitu 2-3 minggu. Di samping itu 25(OH)D mudah diperiksa dan memiliki kadar paling tinggi diantara metabolit vitamin D lainnya serta memiliki korelasi yang kuat antara keadaan defisiensi 25(OH)D dengan gejala klinis. Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara 30-100 ng/mL. Dikatakan insufisiensi apabila kadar 25(OH)D 21-29 ng/mL, defisiensi bila kadar 25(OH)D < 20 ng/mL (PP IDAI, 2018).

Efek antiepilepsi pada kadar vitamin D telah dipelajari selama 40 tahun atau lebih. Fenobarbital, fenitoin, carbamazepine, asam valproat, dan oxcarbazepine sering dipelajari untuk dampaknya pada 25 (OH) tingkat D. Kebanyakan antikonvulsan pemicu enzim (fenitoin, fenobarbital,

primidon, dan karbamazepin) dikaitkan dengan rendahnya tingkat vitamin D (Pohan, 2015).

Mekanisme yang mendasari rendahnya kadar vitamin D pada pasien epilepsi sejauh ini didasarkan melalui 2 jalur. Obat antiepilepsi terkait dengan perubahan metabolisme tulang dan konsentrasi fosfat dan dengan demikian juga perubahan homeostasis kalsium di dalam tubuh yang mempengaruhi kadar vitamin D dalam tubuh. Mekanisme lain yakni didasarkan pada penurunan kadar vitamin D aktif, yang disebabkan oleh induksi Enzim P450 sitokrom hati oleh obat anti epilepsi, yang mengarah ke konversi menjadi metabolit tidak aktif dalam mikrosom hati. Inaktivasi vitamin D oleh obat antiepilepsi terjadi terutama oleh induksi enzim hati dan dengan aktivasi pregnane X receptor (PXR) dan steroid dan xenobiotik reseptor (SXR). Aktivasi vitamin D (D2 dan D3) terjadi pada awalnya di hati tempat mereka terhidroksilasi menjadi 25 (OH) D oleh vitamin D hidroksilase CYP27A. Obat antiepilepsi mengikat dan mengaktifkan SXR. Kompleks ini berikatan dengan PXR, yang kemudian diaktifkan enzim 24-hidroksilase dan berinteraksi dengan elemen responsif vitamin D. Enzim ini memediasi delesi kelompok 25-hidroksil dari kedua 25-hydroxyvitamin D dan 1,25 dihydroxy vitamin D. 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. Hal ini memiliki efek yang merugikan pada mineralisasi

dan metabolisme tulang. Mekanisme di atas telah dikaitkan dengan obat antiepilepsi yang merupakan penginduksi sistem enzim sitokrom P450 (fenobarbitol, fenitoin, dan karbamazepin). Mekanisme lain yang dijelaskan termasuk pengurangan penyerapan kalsium usus (fenitoin), gangguan respons untuk hormon paratiroid (fenobarbiton dan fenitoin), hipovitaminosis K (fenitoin) dan defisiensi kalsitonin. Mekanisme yang tepat dimana natrium valproate 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 valproate menghambat aktivitas 25-hidroksilase pada vitamin D dalam mitokondria hati tanpa menghambat komponen sitokrom P450 terkait sistem mono oksigenase. Dari hal tersebut variasi genetik seperti polimorfisme dalam gen vitamin D reseptor (VDR) dapat mempengaruhi seseorang untuk vitamin D. (Chaudhuri, 2017; Sreedharan, 2018). Prevalensi defisiensi vitamin D dikarenakan penggunaan obat antiepilepsi yang ditemukan pada sebuah studi metaanalisis adalah 0,32 (95% CI = 0,25-0,41, $p < 0,01$). Dalam analisis subkelompok, hasil yang paling signifikan diamati pada kelompok pasien yang menggunakan obat antiepilepsi yang menginduksi sitokrom P450, dengan prevalensi 0,33 (95% CI = 0,21-0,47, $p < 0,01$) dan , mempertimbangkan desain penelitian, dalam subkelompok studi kohort,

dengan prevalensi 0,52 (95% CI = 0,40-0,64, $p < 0,01$) (Junges et al, 2020). Pada penelitian Lee (2015) pada 198 anak dengan epilepsi di Chenon Korea. Mereka membandingkan durasi anak mengkonsumsi OAE dan kadar vitamin D yang tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,534$. (Lee et al., 2015)

Berdasarkan uraian tersebut, penggunaan OAE secara jangka panjang dapat menurunkan kadar vitamin D sehingga **pentingnya** dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemakaian obat antiepilepsi terhadap kadar vitamin D.

Durasi pasti Obat anti epilepsi (OAE) yang menyebabkan kekurangan vitamin D belum jelas sampai saat ini. Dalam sebuah studi oleh Cansu dkk, kadar vitamin D menurun secara signifikan setelah 18 bulan mengkonsumsi OAE. Dalam studi lain, 49% memperoleh kekurangan vitamin D3 dalam 3 bulan OAE. Farhat dkk, mencatat bahwa paparan OAE selama lebih dari enam bulan menyebabkan defisiensi vitamin D pada 35%. Dalam penelitian Chaudhuri dkk, kelompok epilepsi dengan vitamin D normal memiliki waktu paparan rata-rata 25,2 bulan yang jauh lebih lama dari data sebelumnya, ini mungkin karena populasi pada penelitian ini lebih banyak terpapar sinar matahari (Chaudhuri IR, 2017).

Dalam studi cross-sectional yang dilakukan Pohan dkk, menemukan hubungan antara penggunaan antikonvulsan jangka panjang (satu tahun atau lebih), penurunan level 25 (OH) D, dan status vitamin D.

Anak-anak epilepsi yang menggunakan antikonvulsan selama setidaknya 1 tahun mengalami penurunan 18,4% dalam kadar rata-rata 25 (OH) D dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan mereka memiliki prevalensi kekurangan vitamin D yang lebih tinggi (Pohan, 2015). Menurut penelitian Chaudhuri dkk (2017) membuktikan kadar 25-hydroxyvitamin D secara signifikan lebih rendah dalam kasus ($18,3 \pm 6,2$) dibandingkan dengan kontrol ($27,7 \pm 3,9$) ($P < 0,0001$). Dalam penelitian serupa, tingkat rata-rata 25-hydroxyvitamin D lebih rendah di antara kasus-kasus ($28,79 \pm 33,85$) berbeda dengan kontrol (rata-rata $47,62 \pm 46,16$) (Sreedharan, 2018; Chaudhuri, 2017). Studi lain menganalisis pemberian obat anti epilepsi terhadap kadar vitamin D pada anak epilepsi. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan kadar vitamin D pada anak yang mendapat terapi lebih dari 2 tahun (Tantri, 2017).

OAE adalah antiepilepsi yang luas digunakan di Indonesia dan tergolong dalam obat dengan indeks terapi sempit yang memerlukan pengawasan pada level obat dalam plasma dan penyesuaian dosis untuk mencegah timbulnya efek defisiensi vitamin D. Pengobatan epilepsi di berikan selama 2 tahun bebas kejang, yang membuat kekhawatiran akan efek samping yang ada. Penggunaan jangka panjang obat antiepilepsi telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian rakhitis atau osteomalacia, peningkatan risiko patah tulang, dan berkurangnya kepadatan mineral tulang. Semua kondisi ini berhubungan dengan defisiensi vitamin D. Selain itu dengan penelitian ini kita akan memberikan informasi kepada

orang tua tentang keamanan penggunaan obat-obat antiepilepsi selama pengobatan epilepsi.

Berdasarkan penjelasan di atas, sangatlah **perlu** untuk dilakukan penelitian-penelitian menggali lebih jauh lagi tentang kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi yang menggunakan terapi obat antiepilepsi. Untuk mengetahui defisiensi vitamin D pada pemakaian obat antiepilepsi pada pasien epilepsi anak maka dilakukan studi yang sejauh ini **belum pernah** dilakukan di Makassar (Sulawesi Selatan). Selain itu, durasi pemberian obat anti epilepsi terhadap penurunan kadar vitamin D masih sangat bervariasi sehingga diperlukan batasan waktu yang lebih rendah terhadap efek anti epilepsi terhadap penurunan kadar vitamin D.

I.2 Rumusan Masalah

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

Apakah ada perbedaan kadar vitamin D berdasarkan lama pemberian Obat anti epilepsi (OAE) ?

I.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kadar Vitamin D berdasarkan lama pemberian obat anti epilepsi (OAE) pada anak penderita Epilepsi.

1.3.2 Tujuan Khusus.

1. Menentukan kadar 25 (OH)D pada anak epilepsi yang mendapat pengobatan OAE dengan durasi 1 tahun.

2. Menentukan kadar 25 (OH)D pada anak epilepsi yang mendapat pengobatan OAE dengan durasi > 1 tahun.
3. Membandingkan perbedaan kadar 25 (OH) D pada anak epilepsi yang mendapat pengobatan OAE dengan durasi 1 tahun dan > 1 tahun.

I.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

Kadar Vitamin D pada anak yang mendapatkan obat anti epilepsi (OAE) > 1 tahun lebih rendah dibandingkan dengan anak yang mendapatkan obat anti epilepsi (OAE) 1 tahun.

I.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. Meningkatkan pengetahuan dan memberi informasi tentang hubungan antara lama pemberian obat anti epilepsi (OAE) dengan kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi.
2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis
 - a. Mengurangi angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan defisiensi vitamin D pada anak dengan epilepsi
 - b. Memberikan informasi dasar tentang hubungan lama pemberian obat anti epilepsi (OAE) dengan kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi.

3. Data Penelitian selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian penelitian selanjutnya pada bidang Neurologi anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Epilepsi

II.1.1. Definisi

Pada tahun 2014, *the International League Against Epilepsy* (ILAE) mengusulkan definisi klinis operasional (praktis) dari epilepsi, yang dimaksudkan sebagai penyakit otak yang ditentukan oleh salah satu dari kondisi berikut (Minardi C, 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.

II.1.2. Epidemiologi

Epilepsi adalah kondisi neurologis umum yang mempengaruhi orang dari segala usia, ras, dan kelas sosial. Ada sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia, di antaranya hingga 75% hidup di negara-negara miskin dengan sedikit atau tidak ada akses ke layanan medis atau pengobatan. 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. Insidens terbanyak terjadi pada kelompok umur 1-7 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi menderita epilepsi, tetapi tidak ditemukan perbedaan ras. Ditinjau dari jenis kejang, yang terbanyak ditemukan adalah epilepsi umum tonik klonik. (Suwarba, 2011)

II.1.3. Patofisiologi

Studi eksperimental dan klinis pada epilepsi menunjukkan adanya beberapa mekanisme patogenetik yang umum, yang meliputi perubahan sifat intrinsik neuron dan ketidakseimbangan antara sinyal rangsang (glutamat) dan penghambatan (asam -aminobutirat, GABA). Dasar serangan epilepsi ialah gangguan fungsi neuron-neuron otak dan transmisi pada sinaps. 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, 2018).

Mutasi genetik atau perubahan fungsional yang didapat pada saluran Na^+ dan K^+ telah diidentifikasi pada pasien dengan berbagai bentuk epilepsi. Mengenai mutasi genetik atau perubahan fungsional yang didapat yang menyebabkan hilangnya fungsi neurotransmisi GABAergic (perubahan dalam sintesis, pelepasan, atau reseptor GABA) atau perolehan fungsi neurotransmisi glutamatergic (perubahan pada reseptor glutamat atau pengambilan kembali) telah diidentifikasi (Simonato, 2018).

Glutamat dan asam -aminobutyric (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, reseptor glutamat diklasifikasikan menjadi reseptor ionotropik (saluran kation ligan-gated): - amino- 3- hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA), N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) dan kainate, dan reseptor metabotropik (G protein-coupled). Mekanisme molekuler glutamatergic yang terlibat selama inisiasi dan progresi epilepsi termasuk peningkatan regulasi reseptor 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 reseptor AMPA sebagai komponen awal dan reseptor NMDA sebagai komponen selanjutnya (Yin Y, 2013).

Sebaliknya, GABA diakui sebagai 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 reseptor GABA yang terlibat dalam patogenesis epilepsi, yaitu reseptor GABA_A dan GABA_B. Reseptor GABA_A (saluran ion berpagar ligan) memediasi potensi presinaptik penghambatan cepat dengan meningkatkan masuknya klorida, dan reseptor GABA_B (reseptor 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 postsynaptic eksitatori, dan oleh karena itu menyebabkan epileptogenesis. Mekanisme GABAergic termasuk gangguan pelepasan GABA, perubahan reseptor GABA, gangguan sintesis GABA dan kehilangan saraf (Yin Y, 2013).

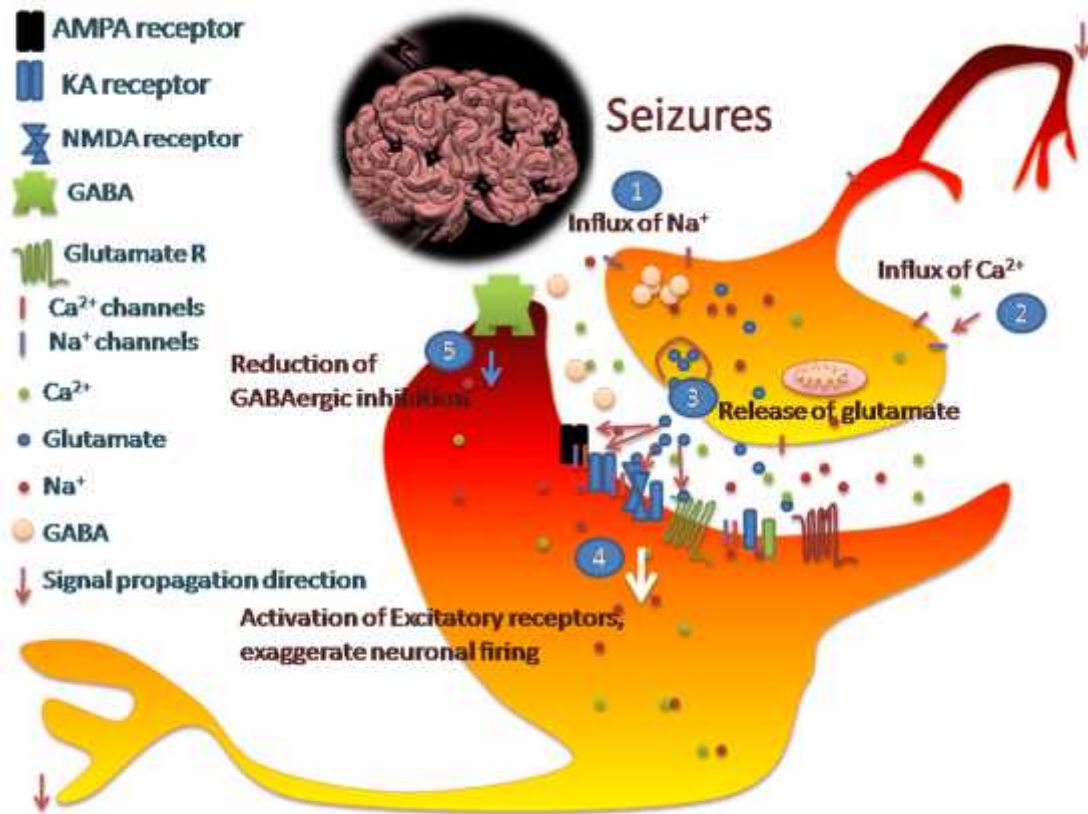
Neurotransmitter lain seperti serotonin, noradrenalin dan dopamin juga berperan dalam mekanisme epilepsi. Serotonin, juga dikenal sebagai 5-hydroxytryptamine adalah neurotransmitter monoamine yang berasal dari asam amino triptofan. Ada beberapa subtipe reseptor serotonin yang diekspresikan dalam sistem saraf pusat, seperti 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} dan 5-HT₇. Reseptor hadir pada neuron kortikal dan / atau hipokampus. Data eksperimental dari model hewan dan manusia mengungkapkan bahwa neurotransmisi serotonergik secara signifikan terlibat dalam patogenesis epilepsi: depleksi serotonin otak pada model tikus yang rentan epilepsi

secara genetik dari kejang audiogenik ; ambang kejang yang lebih rendah pada tikus mutan yang tidak memiliki subtipe reseptor 5-HT1A atau 5-HT2C; penurunan pengikatan reseptor 5-HT1A di zona epileptogenik. Secara umum, rangsangan saraf dapat dikurangi selama hiperpolarisasi neuron glutamatergic oleh reseptor 5-HT1A, depolarisasi neuron GABAergic oleh reseptor 5-HT2C dan penghambatan reseptor 5-HT3 dan 5-HT7 (Yin Y, 2013).

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 Y, 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 reseptor 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 reseptor dopamin yang berbeda (D1 dan D2) dapat menghasilkan efek yang berbeda pada rangsangan saraf, di mana reseptor D1 memiliki efek prokonvulsan dan reseptor D2 memiliki efek antikonvulsan (Yin Y, 2013).



Gambar 1. Mekanisme neuronal selama kejang. 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 -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionat dan reseptor kainate dengan akibat masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} melalui saluran yang dibatasi oleh reseptor ini mengarah ke Hipereksitabilitas neuronal (4). Peningkatan Disinhibisi yang tidak terkendali juga merupakan salah satu peristiwa kunci dalam pembentukan kejang epilepsi, karena pengurangan penghambatan GABAergic diperlukan untuk menghasilkan pelepasan sinkron dalam kelompok sel (Waheed A, 2016).

II.1.4. Faktor-faktor risiko epilepsi

1. Riwayat asfiksia.

Asfiksia perinatal mengakibatkan ensefalopati neonatal (Ensefalopati hipoksik – iskemik) Insiden ensefalopati neonatal adalah sekitar 1 hingga 2,5 per 1000 kelahiran masa hidup. Ensefalopati neonatal adalah penyebab kematian neonatal dan gangguan perkembangan saraf seperti serebral palsy, keterlambatan perkembangan, dan epilepsi. Insiden epilepsi setelah ensefalopati neonatal karena ensefalopati hipoksik-iskemik berkisar antara 9% hingga 33% dan anak-anak dengan riwayat ensefalopati hipoksik-iskemik memiliki lima kali risiko terkena epilepsi bila dibandingkan dengan yang tanpa ensefalopati hipoksik-iskemik (Glass HC, 2011).

Meskipun anak-anak dengan ensefalopati neonatal diketahui berisiko epilepsi, ada beberapa studi yang meneliti faktor risiko neonatal untuk perkembangan kejang di luar periode bayi baru lahir. Penelitian

sebelumnya pada kohort kecil telah memeriksa keparahan ensefalopati, kejang neonatal, dan pencitraan resonansi magnetik (MRI) sebagai faktor risiko dengan hasil yang bertentangan. Pisani et al menemukan bahwa ensefalopati berat dikaitkan dengan kejadian epilepsi, sedangkan van Koijj et al menemukan 10% prevalensi epilepsi di antara anak-anak yang menderita ensefalopati sedang. Kejang neonatal merupakan faktor risiko dalam satu studi, meskipun efeknya tidak signifikan setelah disesuaikan dengan tingkat ensefalopati (Glass HC, 2011).

2. Trauma kepala/ cedera kepala

Penentu penting untuk epilepsi post trauma adalah keparahan trauma kepala. Dalam studi klinis berbasis populasi (N = 4541) dari kasus trauma kepala yang terjadi antara tahun 1935 dan 1984 di Olmstead County, Minnesota, para peneliti menemukan bahwa probabilitas kumulatif lima tahun dari kejang yang tidak diprovokasi adalah 0,7% pada pasien dengan trauma kepala ringan, 1,2% untuk trauma kepala sedang, dan 10,0% untuk trauma kepala berat. Untuk kelompok dengan 30 tahun masa tindak lanjut, kejadian kumulatif adalah 2,1% untuk trauma kepala ringan, 4,2% untuk trauma kepala sedang, dan 16,7% untuk trauma kepala berat. Dalam sebuah studi terpisah, Englander dan rekannya secara prospektif mengikuti 647 pasien yang dirawat di salah satu dari empat pusat trauma dalam waktu 24 jam setelah cedera. Para penulis mengidentifikasi "dosis-respons" untuk jumlah kontusio serebral dan perkembangan kejang yang terlambat - probabilitas kumulatif dari kejang yang tidak dipicu yakni 2

tahun adalah sekitar 25% untuk pasien dengan beberapa kontusio, dibandingkan dengan 8% untuk kontusio tunggal dan 6% tanpa kontusio. Bagi mereka dengan trauma kepala yang sangat ringan (tidak ada kehilangan kesadaran, amnesia, kebingungan, atau defisit neurologis), hanya 3 (0,1%) dari 2999 pasien yang mengalami kejang dalam 1 tahun masa tindak lanjut dibandingkan dengan 1 (0,1%) dari 994 dari kelompok kontrol dengan cedera ortopedi, menunjukkan bahwa kejadian kejang tidak signifikan lebih besar dari populasi umum (Lucke-Wolda, 2013).

Faktor risiko utama lainnya untuk cedera yang lebih parah termasuk penetrasi dural, fraktur tengkorak depresi, hematoma intrakranial, dan hilangnya kesadaran atau amnesia selama lebih dari satu hari. Perdarahan dan fraktur tengkorak sering terlihat dengan trauma kepala yang lebih berat. Perdarahan dan fraktur tengkorak meningkatkan peradangan dan rangsangan neuron, yang secara efektif mengurangi ambang untuk kejang. Neuroinflamasi tetap meningkat selama 8 hari pada trauma kepala parah, yang mungkin merupakan bagian dari pengembangan kejang onset lambat (Lucke-Wolda, 2013).

Bangkitan epilepsi pasca cedera kepala pada anak-anak dibagi dalam 3 golongan yaitu:

- a. Bangkitan segera, sebagai jawaban langsung atas serangan mekanis dari jaringan otak yang mempunyai ambang rangsang yang rendah terhadap kejang. Biasanya berhubungan dengan faktor genetik.

- b. Bangkitan dini, timbul dalam 1-7 hari pada cedera kepala hebat sebagai akibat dari udem otak, perdarahan intrakranial, kontusio, laserasi, dan nekrosis. Bangkitan epilepsi biasanya bersifat kejang umum
- c. Bangkitan lambat, biasanya timbul dalam > 1 minggu pertama setelah cedera kepala (Lucke-Wolda, 2013).

3. Infeksi susunan saraf pusat

Infeksi bakteri pada SSP terutama melibatkan meninges dan parenkim serebral dan hampir semua infeksi bakteri SSP dapat menyebabkan kejang sebagai gejala akut dan kemudian epilepsi. Infeksi SSP yang menyebabkan empiema dan abses terutama terkait dengan perkembangan epilepsi berikutnya (Vezzani, 2016).

Infeksi virus pada manusia dapat menyebabkan infeksi pada SSP. Begitu virus memasuki parenkim otak, inflamasi dapat terjadi akibat dua mekanisme. Pertama, virus dapat secara langsung menginfeksi neuron yang menyebabkan lisis dan kematian neuron dan pelepasan sitokin proinflamasi serta produk seluler yang bertindak sebagai sinyal bahaya (seperti ATP atau peptida N-formil DNA yang diturunkan dari mitokondria). Kedua, sitokin pro-inflamasi dan sinyal bahaya ini dapat mengaktifkan imunitas bawaan dan, seiring waktu, respons imun adaptif, yang mengarah ke imunopatologi / kerusakan. Kedua mekanisme tersebut mungkin bekerja sama untuk menyebabkan kerusakan atau disfungsi saraf seperti yang dibahas secara lebih rinci di bagian berikut. Orang

dengan ensefalitis lebih mungkin untuk mengembangkan kejang kemudian. Setelah ensefalitis virus dengan komplikasi kejang akut, terjadi peningkatan 22 kali lipat dalam perkembangan kejang yang tidak diprovokasi. Risiko kejang ini paling jelas dalam 5 tahun pertama setelah ensefalitis virus (Vezzani, 2016).

4. Faktor genetik

Ensefalopati epileptik onset dini dianggap sebagai gangguan neurologis berat, yang menyebabkan gangguan perkembangan motorik, kognitif, dan sensorik karena kekambuhan kejang. Telah diakui bahwa banyak fenotipe epilepsi yang diamati terkait dengan ketidakseimbangan kromosom spesifik. Oleh karena itu, informasi tentang kelainan kromosom yang terkait dengan epilepsi kemungkinan mengungkapkan mekanisme yang mendasari berbagai fenotipe epilepsi, termasuk fragile-X, trisomi 12p, Wolf-Hirschhorn, cincin 20, dan sindrom delesi 1p36. Meskipun peran faktor genetik dalam epilepsi idiopatik telah disarankan sejak lama, keterlibatan faktor genetik telah jelas ditunjukkan dalam epilepsi kriptogenik dan simtomatik. Hampir 40% penyebab etiologi untuk epilepsi sekarang diketahui disebabkan oleh faktor genetik. Namun, epilepsi Mendel tampaknya hanya bertanggung jawab atas 1% epilepsi, yang melibatkan pewarisan non-Mendel dari beberapa gen yang terpengaruh. Menariknya, perkiraan risiko epilepsi untuk saudara kandung pasien epilepsi ditemukan hanya 2-5%.

Peran faktor lingkungan dalam epilepsi genetik tidak dapat diabaikan, meskipun faktor penentu utama untuk kejang adalah mutasi yang mendasarinya, karena faktor lingkungan dapat mempengaruhi ekspresi defek genetik tersebut, secara fenotip memperburuknya, atau bahkan meredamnya. Atas dasar kompleksitas genetik, tampaknya ada dua jenis epilepsi: i) epilepsi Mendel, yang umumnya bersifat monogenik, sederhana, dan langka dan merupakan ~ 1% dari semua kasus epilepsi dan ii) epilepsi kompleks, yang mempengaruhi sebagian besar pasien, umum dan multigenik. Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa faktor genetik dan lingkungan berinteraksi dengan derajat yang berbeda dan dengan demikian memengaruhi kerentanan terhadap epilepsi. Epilepsi Mendel termasuk sindrom monogenik dengan defek gen tunggal yang menyebabkan fenotipe spesifik dan sering menunjukkan penetrasi dan keparahan yang bervariasi dan ini juga mencakup sebagian besar kasus sindrom Dravet, yang disebabkan oleh mutasi *de novo* monogenik dari sindrom epilepsi termasuk tipe autosomal, terkait-X, dan mitokondria, meskipun sebagian besar epilepsi yang umum memperlihatkan turunan kompleks atau poligenik. Beberapa sindrom epilepsi, seperti epilepsi ensefalopati, melibatkan kejang yang tidak dapat diperbaiki terkait dengan penurunan intelektual, dan termasuk sindrom Lennox-Gastaut, epilepsi astatic mioklonik (Doose syndrome), dan sindrom Dravet. Ensefalopati epileptik dapat disebabkan oleh etiologi yang didapat atau kelainan struktural dari protein yang terlibat seperti saluran ion atau mereka

mungkin karena mutasi gen spesifik yang mempengaruhi rangsangan saraf (Zhang, 2017)

II.1.5 Diagnosis

Epilepsi merupakan diagnosis klinis, pemeriksaan EEG merupakan pemeriksaan neurofisiologi yang diperlukan untuk melihat adanya fokus epileptogenik, menentukan sindrom epilepsi tertentu, evaluasi pengobatan, dan menentukan prognosis. Pemeriksaan pencitraan (neuroimaging) yang paling terpilih adalah *magnetic resonance imaging* (MRI) untuk melihat adanya fokus epilepsi dan kelainan struktural otak lainnya yang mungkin menjadi penyebab epilepsy (Suwarba, 2011).

Anamnesis dan Pemeriksaan fisis

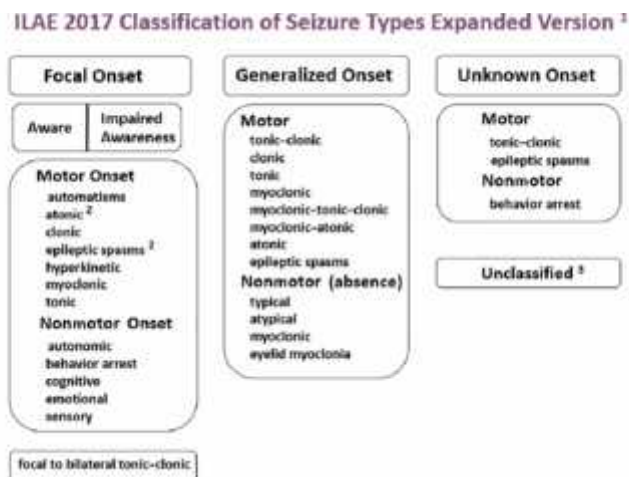
Anamnesis dan pemeriksaan neurologis merupakan dasar diagnosis kejang dan epilepsi, sedangkan evaluasi laboratorium berfungsi sebagai tes tambahan. Riwayat penyakit yang penting termasuk konteks klinis di mana kejang terjadi, termasuk tanda-tanda sebelum kejang, rincian kejang itu sendiri, seperti fenomenologi, responsivitas, gambaran fokal, dan keadaan postiktal. Penyelidikan lebih lanjut berpusat pada apakah ada sindrom epilepsi, sifat dan evaluasi, dan menentukan pengobatan dan prognosis (Stafstrom, 2015).

Pemeriksaan neurologis menilai tanda-tanda fokal yang mungkin berimplikasi atau melokalisasi patologi serebral. Misalnya, peningkatan tonus pada satu sisi tubuh dapat mengindikasikan patologi di belahan kontralateral, seperti displasia kortikal. Pemeriksaan fisik secara umum

juga penting untuk menentukan apakah pasien memiliki kondisi yang mendasarinya (Stafstrom, 2015).

Pada tahun 2014, *the International League Against Epilepsy* (ILAE) mengusulkan definisi klinis operasional (praktis) dari epilepsi, yang dimaksudkan sebagai penyakit otak yang ditentukan oleh salah satu dari kondisi berikut (Minardi C, 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.



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

Klarifikasi diatas harus memandu pilihan jenis kejang. Untuk kejang fokal, spesifikasi tingkat kesadaran adalah opsional. Retensi kesadaran berarti orang tersebut sadar diri dan lingkungan selama kejang, bahkan

jika tidak bergerak. Kejang sadar fokal sesuai dengan istilah kejang parsial sederhana sebelumnya. Kejang kesadaran dengan gangguan fokal sesuai dengan istilah kejang parsial kompleks sebelumnya, dan gangguan kesadaran selama bagian mana pun dari kejang membuatnya menjadi kejang gangguan kesadaran fokal. Kejang kesadaran atau gangguan kesadaran fokal opsional selanjutnya dapat dicirikan oleh salah satu gejala onset motorik atau nonmotor di bawah ini, yang mencerminkan tanda atau gejala pertama yang menonjol pada kejang. Kejang harus diklasifikasikan menurut ciri paling awal yang menonjol, kecuali bahwa kejang henti perilaku fokal adalah kejang yang penghentian aktivitasnya merupakan ciri dominan selama kejang. Selain itu, nama kejang fokal dapat menghilangkan penyebutan kesadaran ketika kesadaran tidak dapat diterapkan atau tidak diketahui, dan dengan demikian mengklasifikasikan kejang secara langsung berdasarkan karakteristik onset motorik atau nonmotor. Kejang atonik dan kejang epilepsi biasanya tidak memiliki kesadaran tertentu. Kejang kognitif menyiratkan gangguan bahasa atau domain kognitif lainnya atau fitur positif seperti déjà vu, halusinasi, ilusi, atau distorsi persepsi. Kejang emosional melibatkan kecemasan, ketakutan, kegembiraan, emosi lain, atau penampilan afek tanpa emosi subjektif. Absen adalah atipikal karena awitan lambat atau terminasi atau perubahan signifikan yang didukung oleh lonjakan dan gelombang yang atipikal, lambat, dan menyeluruh pada EEG. Sebuah kejang mungkin tidak diklasifikasikan karena informasi yang tidak memadai atau

ketidakmampuan untuk menempatkan jenis dalam kategori lain (Fisher et al, 2017).

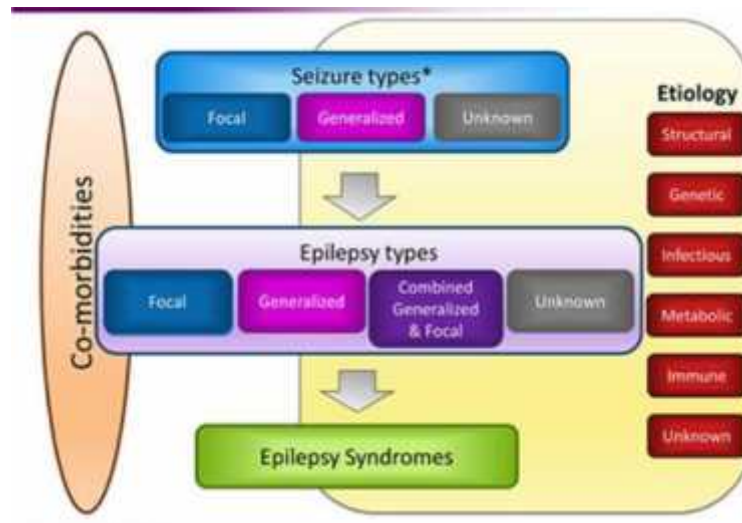
Kejang parsial terbatas pada area diskrit korteks serebral; biasanya hanya bagian tubuh tertentu yang terkena, setidaknya di awal. Sebaliknya, kejang umum dicatat di daerah difus otak. Kejang parsial sederhana menyebabkan gejala motorik, sensorik, otonom, atau psikis tanpa perubahan kesadaran yang jelas. 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 et al, 2010).

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 et al, 2010).

Kejang absen atipikal memiliki fitur yang menyimpang secara klinis dan elektrofisiologis dari kejang absen yang khas. Misalnya, hilangnya kesadaran biasanya berlangsung lebih lama dan kurang tiba-tiba dalam onset dan penghentian. Kejang absen sederhana didefinisikan sebagai kekeruhan singkat pada sensorium, atau kehilangan kesadaran, disertai dengan pelepasan epilepsi umum tertentu tanpa tanda klinis lain yang dapat dideteksi. Kejang absen kompleks menunjukkan bahwa tanda-tanda lain juga hadir (Goldenberg et al, 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 et al, 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 et al, 2010).



Gambar 3. Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 2017 (Fisher, 2017)

Pemeriksaan electroencephalogram (EEG)

EEG adalah rekaman aktivitas listrik otak dan dapat mendeteksi aktivitas listrik abnormal, seperti lonjakan atau gelombang fokal (konsisten dengan epilepsi fokal), atau gelombang lonjakan bilateral yang menyebar (konsisten dengan epilepsi umum). EEG rutin akan lebih disukai, termasuk dalam keadaan terjaga, mengantuk, dan tidur karena prevalensi kelainan epileptiform bervariasi dalam keadaan kesadaran yang berbeda ini. Hiperventilasi dan stimulasi fotik adalah prosedur aktivasi yang dilakukan selama EEG untuk meningkatkan hasil aktivitas epilepsi.

Pencitraan

Pemindaian 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 (Stafstrom, 2015).

MRI lebih mungkin menunjukkan kelainan pada pasien dengan kejang fokal, temuan neurologis abnormal, atau pelepasan fokal pada EEG. MRI lebih sensitif daripada CT dan oleh karena itu lebih disukai, terutama untuk mendeteksi malformasi kortikal, disgenesis, atau sklerosis hipokampus. Analisis volume lobus temporal yang dibantu komputer dan kuantitatif dapat mendeteksi asimetri yang tidak tampak pada analisis visual pemindaian. CT bermanfaat dalam keadaan akut untuk mendeteksi perdarahan, kalsifikasi, atau tumor (Stafstrom, 2015).

II.1.6. Penatalaksanaan

Obat antiepilepsi (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 (Abou-Khalil, 2019).

Fenobarbital efektif melawan kejang fokal dan kejang tonik-klonik umum, tetapi tidak efektif melawan kejang absen umum. Mekanisme

kerjanya yang utama adalah melalui pengikatan reseptor γ -aminobutyric acid (GABA) -A, memperpanjang pembukaan saluran klorida. Fenobarbital tersedia sebagai sediaan oral serta larutan parenteral. Fenobarbital memiliki bioavailabilitas oral yang sangat baik dan ikatan protein yang relatif rendah. Fenobarbital sebagian besar dimetabolisme di hati, tetapi kira-kira seperempat dari dosis dieliminasi tanpa diubah dalam urin. Fenobarbital memiliki waktu paruh yang lama sekitar 80 hingga 100 jam. Fenobarbital adalah penginduksi enzim P450 hati yang kuat, yang mempercepat metabolisme obat yang diproses oleh sistem enzim ini dan mengurangi konsentrasi plasma mereka. Solusi parenteral telah digunakan secara efektif untuk status epileptikus (Abou-Khalil, 2019).

Fenitoin efektif melawan kejang fokal dan kejang tonik-klonik umum. Fenitoin tidak efektif melawan kejang mioklonik umum atau absen umum dan bahkan dapat memperburuk kejang ini; oleh karena itu, ini bukan obat pilihan pada epilepsi umum idiopatik. Fenitoin mengikat ke keadaan aktif saluran natrium untuk memperpanjang keadaan tidak aktifnya yang cepat, sehingga mengurangi frekuensi tinggi seperti yang mungkin terjadi selama kejang, dan memungkinkan potensi aksi normal terjadi. Fenitoin tersedia sebagai sediaan oral dan larutan parenteral, dan prodrug fenitoin, fosphenytoin, tersedia untuk administrasi IV dan IM (Abou-Khalil, 2019).

Mekanisme kerja karbamazepin mirip dengan fenitoin. Karbamazepin memblokir saluran natrium dengan cara yang bergantung

pada tegangan dan penggunaan, mengurangi neuron frekuensi tinggi. Karbamazepin efektif melawan kejang fokal dan kejang tonik-klonik umum. Namun, dapat memperburuk absen, mioklonik, dan kejang atonik. Oleh karena itu, ini bukan pilihan yang baik pada epilepsi umum idiopatik (Abou-Khalil, 2019).

Asam valproate memiliki banyak mekanisme kerja, termasuk potensiasi GABA, pemblokiran saluran kalsium tipe-T (prediksi efikasi melawan kejang absen), dan pemblokiran saluran natrium. Asam valproate tersedia sebagai sediaan oral (terutama dalam bentuk natrium divalproex, kompleks valproat dan natrium valproat) dan sediaan natrium valproat parenteral. Asam valproate memiliki spektrum efikasi yang luas terhadap semua kejang fokal dan umum, termasuk absen umum dan kejang mioklonik (Abou-Khalil, 2019).

Levetiracetam dapat mengikat protein vesikel sinaptik 2A (SV2A), yang terdapat pada vesikula sinaptik dan beberapa sel neuroendokrin. SV2A dapat berpartisipasi dalam eksositosis vesikula sinaptik dan mengatur pelepasan neurotransmitter, terutama pelepasan asam amino eksitatori, dan dengan demikian menekan pelepasan epilepsi dan mekanisme levetiracetam lainnya yang mungkin meliputi: penghambatan selektif kalsium tipe-N yang bergantung pada tegangan saluran dalam sel piramidal hipokampus dan pengurangan penghambatan agen alosterik negatif, seperti ion seng dan B-karbolin, pada neuron asam glisin dan -aminobutyric, yang secara tidak langsung meningkatkan penghambatan

sistem saraf pusat. National Institute for Health and Care Excellence (NICE; 2017) merekomendasikan bahwa levetiracetam dapat digunakan sebagai monoterapi dan pengobatan tambahan epilepsi fokal (dengan atau tanpa generalisasi sekunder) dan terapi tambahan kejang mioklonik pada pasien dengan epilepsi mioklonik remaja dan kejang tonik klonik umum (Yi, 2018).

Tabel 1. Pemilihan OAE berdasarkan NICE dan ILAE. (NICE, 2012; Murty, 2017)

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, topiramamat, asam valproat, vigabatrin Level D: klobazam, klonazepam, lamotrigin, zonisamid
Kejang umum tonik klonik	Lini I: asam valproat, lamotrigin, karbamazepin, okskarbazepin Lini II: klobazam, levetirasetam, topiramamat	Level A dan B: - Level C: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramamat, 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	Level A: etosuksimid, asam valproat

	Lini II: lamotrigin	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

Mekanisme kerja yang diketahui dari obat anti-epilepsi yang tersedia saat ini (OAE). Faktanya, banyak OAE menargetkan saluran ion dan menghambat rangsangan saraf. Target ini termasuk saluran *voltage-gated* Na⁺ (untuk fenitoin, karbamazepin, asam valproat, felbamat, rufinamid, lamotrigin, lacosamide, topiramate, zonisamide, dan oxcarbazepine), saluran K⁺ (untuk retigabine) dan saluran Ca²⁺ tipe T (untuk ethproosuximide) asam). OAE lain menargetkan molekul di sinaps eksitatori dan mengurangi efisiensinya. Target dan obat-obatan ini termasuk vesikel sinaptik glikoprotein 2A (untuk levetiracetam), subunit 2 dari saluran Ca²⁺ dengan gerbang volatase (untuk gabapentin dan pregabalin), -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, dan reseptor N-metil-d-aspartat (masing-masing, untuk perampanel dan felbamat). Akhirnya, beberapa OAE menargetkan sinapsis penghambatan dan meningkatkan efisiensinya. Hal ini termasuk tiagabine, yang

menghambat transporter GABA GAT1, yang menyebabkan berkurangnya serapan GABA ke terminal presinaptik dan astrosit dan vigabatrin, yang secara permanen menghambat enzim katabolik GABA transaminase, yang menyebabkan akumulasi GABA di terminal presinaptik dan astrosit. Benzodiazepin dan barbiturat meningkatkan neurotransmisi penghambatan dengan memodulasi arus Cl⁻ yang dimediasi reseptor GABA secara alosterik. Secara kebetulan (dan menariknya), banyak OAE (misalnya, asam valproat, lamotrigin, fenobarbital, gabapentin, felbamat, dan topiramate) dapat bekerja melalui beberapa mekanisme komplementer (Simonato, 2018).

Strategi pengobatan awal adalah monoterapi, dan kira-kira setengah dari epilepsi yang baru didiagnosis mencapai remisi total setelah mengambil OAE yang pertama kali. Untuk meminimalkan efek samping, dianjurkan untuk memulai dengan dosis rendah dan tingkatkan dosis secara bertahap sampai dosis pemeliharaan (atau dosis target) tercapai. Jika kejang tidak dikendalikan dengan dosis OAE yang cukup, langkah selanjutnya adalah memutuskan apakah akan beralih ke OAE lain atau menambahkan OAE lain. Terapi kombinasi memungkinkan kontrol kejang yang cepat, tetapi interaksi obat dapat meningkatkan efek samping. Meskipun OAE adalah tulang punggung pengobatan epilepsi dan monoterapi adalah pengobatan awal yang paling baik, politerapi rasional mungkin merupakan cara untuk meningkatkan pilihan pengobatan sambil tetap meminimalkan reaksi yang merugikan (Kim KT, 2019).

II.2 Vitamin D

II.2.1 Sumber Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Dua bentuk utama vitamin D adalah vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol). Namun, vitamin D3 adalah satu-satunya bentuk yang ditemukan secara alami pada manusia dan hewan lainnya. Selain bersumber dari bahan hewani, vitamin D3 bisa diproduksi oleh tubuh sendiri melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari yang mengkonversi 7-dehydrocholesterol di kulit menjadi pre vitamin D3. Sumber makanan utama vitamin D termasuk ikan berminyak, kuning telur dan susu yang diperkaya vitamin D. AAP dan Institute of Medicine (IOM) mendefinisikan kekurangan vitamin D sebagai konsentrasi kalsidiol (25-OH-D) <20 ng / mL pada populasi anak. (Lee, 2013)

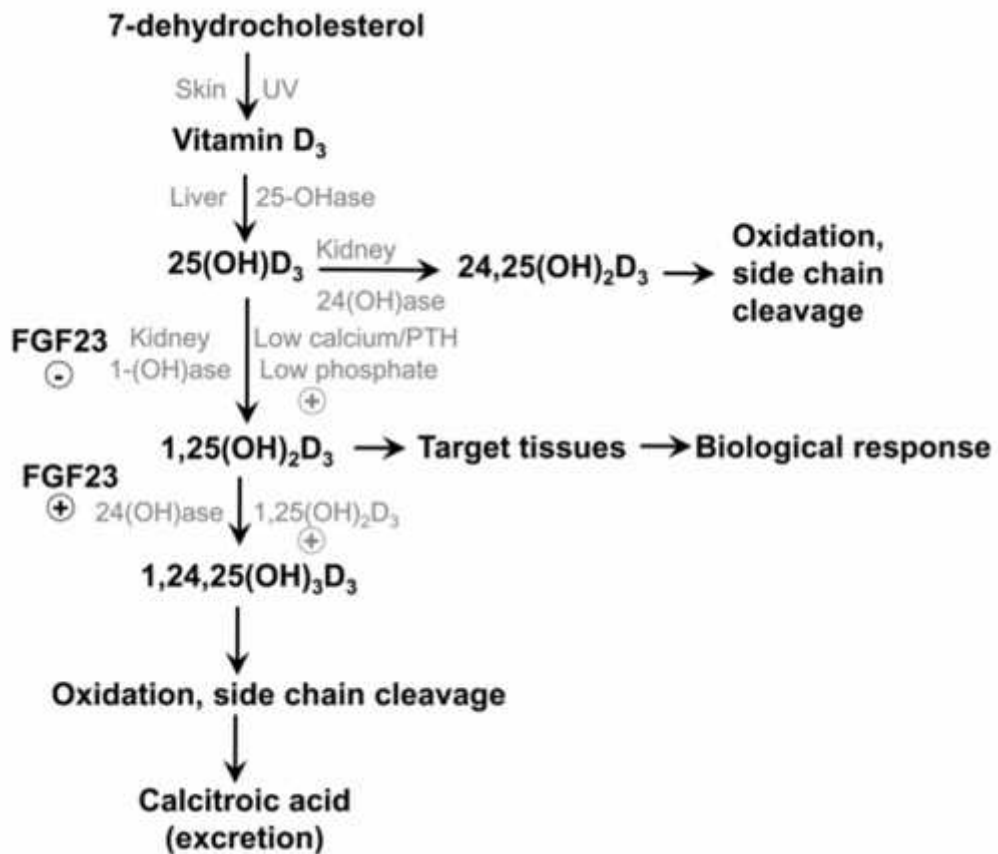
Vitamin D diketahui diperlukan untuk metabolisme tulang. Namun, ada beberapa Vitamin D dari sumber makanan yang tersedia untuk memenuhi kebutuhan harian yang direkomendasikan. Selain itu, banyak faktor individu dan lingkungan yang mengganggu paparan sinar matahari yang cukup untuk memproduksi vitamin D endogen. Selama empat dekade terakhir, semakin banyak bukti ilmiah yang menghubungkan kekurangan vitamin D terhadap berbagai penyakit kronis termasuk hipertensi, disfungsi kekebalan tubuh, kanker, diabetes, dan penyakit

kardiovaskular. Dalam upaya untuk mencapai dan mempertahankan konsentrasi vitamin D target, AAP merekomendasikan semua bayi, anak-anak, dan remaja harus menerima asupan harian minimal 400 unit internasional vitamin D untuk mencegah rakhitis dan untuk menjaga konsentrasi vitamin D pada $> 20 \text{ ng / mL}$ (50 nmol / L). (Lee, 2013)

II.2.2 Metabolisme Vitamin D

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 (OH) 2D₃), 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 (OH) 2D3 melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam calcitriolic. (Dong Y, Jorgensen, 2010, Christakos dan Ajibade, 2010, Strange RC dkk., 2015)

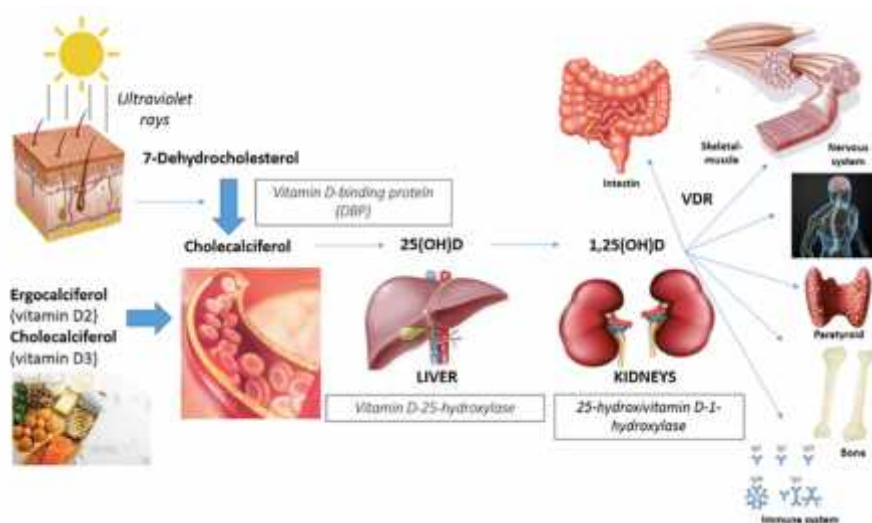


Gambar 4. Metabolisme vitamin D (Christakos dan Ajibade, 2010)

II.2.3 Reseptor Vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat 1,25 (OH)2D3 dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. (Hollick, 2006) VDR mengikat 1,25 (OH)2D3 dengan afinitas dan spesifitas yang tinggi, yang kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X. Setelah heterodimer yang

mengikat dengan elemen respon vitamin D dalam gen target, menghasilkan respon genomik. Selain itu, ada juga VDR pada membrane plasma yang memediasi kerja dari 1,25 (OH)₂D₃ VDR dan telah diidentifikasi terdapat di sebagian besar jaringan manusia, termasuk jaringan yang berkaitan dengan homeostasis kalsium dan metabolisme tulang. Termasuk osteoblas, keratinosit kulit, limfosit, sel dendritik, otot skeletal, jaringan adiposit, makrofag, otot polos, sel pankreas dan sel epitel dan juga berbagai sel-sel sistem kekebalan tubuh. Varian genetik dari gen yang mengkode VDR juga telah dikaitkan dengan risiko besar menderita kanker dan gangguan kekebalan tubuh, termasuk diabetes mellitus tipe 1. Berbagai tempat ekspresi VDR mungkin mendasari efek beragam vitamin D dan memberikan dasar mekanistik hubungan antara kekurangan vitamin D dan sejumlah gangguan, termasuk jenis kanker tertentu, penyakit radang usus, penyakit kardiovaskuler, diabetes (tipe 1 dan tipe 2), resistensi insulin dan sindrom metabolik. (Roth C, 2011)



Gambar 5. Efek vitamin D pada berbagai organ target (Remelli, 2019)

II.2.4 Fungsi Vitamin D

Fungsi dominan vitamin D dalam bentuk hormonalnya (kalsitriol atau 1,25-dihidroksivitamin D) adalah peningkatan kadar kalsium dan fosfat plasma, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang. Selanjutnya, peningkatan kalsium plasma ke kadar normal juga diperlukan untuk fungsi junction neuromuskular serta vasodilatasi, transmisi saraf, dan sekresi hormonal (Ross et al., 2011).

Kalsitriol berfungsi sebagai bagian dari sistem endokrin untuk mempertahankan kadar kalsium serum dengan meningkatkan kadar kalsium terionisasi plasma ke kisaran normal melalui tiga mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, yang tidak memerlukan PTH, adalah peran kalsitriol dalam merangsang penyerapan kalsium usus di seluruh panjang usus, dengan aktivitas terbesarnya adalah di duodenum dan jejunum. Kalsitriol secara langsung merangsang kalsium usus dan, secara independen, penyerapan fosfat (Ross et al., 2011).

Pada mekanisme kedua, kalsitriol memainkan peran penting dalam mobilisasi kalsium dari tulang, suatu proses yang membutuhkan PTH. Fungsi ini menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas untuk berfungsi dalam mobilisasi kalsium dari tulang. Singkatnya, kalsitriol memfasilitasi pembentukan osteoklas dengan merangsang sekresi protein yang disebut aktivator reseptor untuk faktor nuklir B (RANK) ligan, yang, pada gilirannya, bertanggung jawab untuk osteoklastogenesis dan resorpsi tulang (Ross et al., 2011).

Pada mekanisme ketiga, kalsitriol bersama dengan PTH merangsang reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal, memastikan retensi kalsium oleh ginjal ketika kalsium dibutuhkan. Fungsi-fungsi ini mendominasi fisiologi vitamin D dan banyak protein fungsional yang terlibat dalam proses ini telah diidentifikasi, meskipun mekanisme molekuler yang tepat dari semua sistem ini belum dapat dijelaskan (Ross et al., 2011).

II.2.5 Defisiensi Vitamin D

Status klinis vitamin D biasanya dinilai dengan pengukuran kadar serum 25 (OH) D₃, bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari. (Ding C, 2012) Pada tahun 1997, Institute of Medicine menetapkan defisiensi vitamin D sebagai serum 25 (OH) D level <27,5 nmol / L (untuk mengkonversi menjadi ng / mL dibagi 2,496). Pada 2007, Canadian Pediatric Society mendefinisikan kekurangan vitamin D sebagai serum 25 (OH) D level < 25 nmol / L. Dalam tinjauan tahun 2008 yang ditulis atas nama Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, kekurangan vitamin D didefinisikan sebagai tingkat serum 25 (OH) D <37,5 nmol / L. Meskipun definisi para peneliti berbeda dan uji laboratorium yang berbeda telah digunakan untuk menentukan kadar serum 25 (OH) D, bukti dominan dari studi pusat tunggal menunjukkan hipovitaminosis D meluas pada anak-anak dari segala usia. Sebuah studi yang representatif secara nasional terhadap anak-anak berusia 12 tahun 1988-1994, menggunakan kriteria yang lebih ketat untuk kekurangan

(<17,5 nmol / L), menemukan sedikit bukti kekurangan, tetapi menemukan bahwa tingkat kekurangan vitamin D yang lebih rendah adalah hal umum. AAP dan Institute of Medicine (IOM) mendefinisikan kekurangan vitamin D sebagai konsentrasi kalsidiol (25-OH-D) <20 ng / mL pada populasi anak. (Lee, 2013)

Sindrom klinis yang terkait dengan defisiensi vitamin D pada anak-anak termasuk hipokalsemia, kejang dan tetani, rakhitis, miopati osteomalasia/osteomalasik, retardasi pertumbuhan, diabetes mellitus tipe 1, penyakit menular, dan autisme. Rakhitis disebabkan oleh hipovitaminosis D yang ekstrem. Ini adalah gangguan tulang umum pada anak-anak yang ditandai dengan pertumbuhan terhambat dan deformitas tulang karena mineralisasi tulang rawan yang rusak pada lempeng pertumbuhan sebelum penutupan epifisis sebagai akibat dari pasokan kalsium dan fosfor yang tidak memadai (seperti hidroksiapatit) lanjutan dari defisiensi vitamin D. Osteomalacia dapat bermanifestasi dengan fraktur patologis, dan nyeri (karena peregangan periosteum karena peningkatan kadar air dari osteoid demineralisasi), mialgia, hiperrefleksia, dan kelemahan otot proksimal yang menyakitkan (dengan tanda Gower positif) dengan gaya berjalan waddling (hipovitaminosis D miopati atau miopati osteomalasik). Kekurangan vitamin D meningkatkan kerentanan terhadap infeksi berat, dan studi epidemiologi baru-baru ini menunjukkan hubungan antara hipovitaminosis D dan infeksi saluran pernapasan di antara anak-anak, terutama tuberkulosis. Gejala hipokalsemia berat akibat

kekurangan vitamin D terjadi selama periode pertumbuhan yang cepat dan termasuk parestesia, mati rasa, laringospasme, kram otot, tanda Chvostek dan Trousseau, tetani, dan kejang (Ariganjoye et al., 2017).

Pada hipervitaminosis vitamin D, Kebingungan, apatis, muntah berulang, sakit perut, poliuria, polidipsia, dan dehidrasi adalah gejala klinis toksisitas vitamin D yang paling sering (VDT; juga disebut keracunan vitamin D atau hipervitaminosis D). VDT dan manifestasi klinisnya, hiperkalsemia berat, terkait dengan asupan vitamin D jangka panjang yang berlebihan, malfungsi jalur metabolisme vitamin D, atau adanya penyakit yang bersamaan yang menghasilkan metabolit vitamin D aktif secara lokal. Meskipun VDT jarang terjadi, efek kesehatannya bisa serius jika tidak segera diidentifikasi (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

II.2.6 Faktor-Faktor yang mempengaruhi Status Vitamin D

Penyebab defisiensi vitamin D dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu defisiensi berhubungan dengan paparan UVB dan defisiensi berhubungan dengan kondisi fisik. (Zhang and Naughton 2010)

1. Defisiensi Vitamin D berhubungan dengan paparan UVB
 - a. Usia tua. Pada usia tua, kadar 7-dehydrocholesterol di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi 1,25(OH)D menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
 - b. Jenis kelamin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perempuan memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan laki-laki.

Perbedaan jumlah lemak subkutan antara laki-laki dan perempuan bisa menjadi salah satu alasan utama perbedaan kadar vitamin D serum. Diketahui bahwa perempuan memiliki lebih banyak lemak subkutan daripada pria. Vitamin D larut dalam lemak dan tersimpan dalam jaringan lemak subkutan. Oleh karena itu, pada wanita membutuhkan lebih banyak molekul vitamin D yang diproduksi dari kulit sehingga lebih sedikit molekul vitamin D yang masuk ke sirkulasi darah. (Xiaoning Yan, 2019)

- c. Musim dan letak geografis. Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan lapisan ozone relatif lebih tebal sehingga paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
- d. Kulit gelap. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D. Populasi berkulit gelap membutuhkan paparan UVB 10 – 50 kali lebih lama dibandingkan populasi berkulit putih untuk menghasilkan vitamin D yang sama.
- e. Penggunaan pelindung matahari atau *sunscreen*. Pelindung matahari sangat efektif menyerap UVB sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D hingga 99%. Selain itu, penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh juga dapat menghambat sintesis vitamin D.

2. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik

- a. Usia. Studi pada populasi Barat yang diamati memiliki prevalensi yang lebih tinggi adalah remaja di database Kesehatan Masyarakat Inggris di mana 20% anak laki-laki berusia 11-18 tahun dan 24% anak perempuan berusia 11-18 tahun menunjukkan tingkat 25(OH)D <25 nmol /L. Faktanya, meskipun bayi berisiko terkena penyakit terkait vitamin D di seluruh dunia, banyak studi populasi di negara-negara dengan sumber daya yang lebih tinggi menunjukkan status vitamin D yang lebih rendah pada remaja dibandingkan dengan balita, sementara studi di negara yang lebih berkembang menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi untuk bayi/balita terutama saat menyusui. Di negara-negara di mana susu dan/atau jus diperkaya dengan vitamin D, asupan yang lebih rendah atau tidak sama sekali terkait dengan risiko defisiensi yang lebih tinggi, yang mendukung fortifikasi sebagai metode untuk meningkatkan status vitamin D anak (Taylor et al, 2020). Pada penelitian Roh dkk, anak usia 6-12 tahun merupakan usia rentan terhadap defisiensi vitamin D dan pada penelitian Mansbach dkk, juga menunjukkan anak usia 6-11 tahun lebih rentan mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan anak dibawah 6 tahun. Perubahan gaya hidup masyarakat modern menyebabkan meningkatnya aktivitas di dalam ruangan, berkurangnya paparan

sinar matahari pada anak-anak dan remaja (Roh et al, 2016; Mansbach et al, 2009).

- b. Malabsorpsi lemak. Penyerapan vitamin D memerlukan lemak. Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak, maka penyerapan vitamin D juga terganggu.
- c. Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin dan obat antiretroviral dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme 1,25(OH)D.
- d. Penyakit ginjal kronis. Pasien dengan penyakit ginjal mengalami penurunan aktivitas enzim 1- hidroksilase (CYP27B1) di ginjal, yang mengubah 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) menjadi bentuk yang lebih aktif, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25) (OH) 2D), dan dengan demikian pasien dengan penyakit ginjal memerlukan penggantian vitamin D dengan aktif, 1,25-dihydroxvitamin D atau analog terkait. Ketika fungsi ginjal memburuk, kadar 1,25-dihydroxyvitamin D yang bersirkulasi rendah, kadar kalsium rendah, dan kadar fosfat serum yang tinggi menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. hiperparatiroidisme sekunder, diidentifikasi dengan peningkatan kadar hormon paratiroid, dikaitkan dengan penyakit tulang (osteodistrofi ginjal) dan, dalam

studi epidemiologi, hasil yang buruk pada pasien dialysis (Melamed M, 2012).

- e. Penyakit hati kronis. Hepatosit yang diisolasi dari manusia mengekspresikan mRNA dan protein reseptor vitamin D. Di sisi lain, sel non-parenkim, termasuk sel stellata hati (HSC), sel endotel sinusoidal, dan sel Kupffer (KC), sangat mengekspresikan reseptor vitamin D, dan ini mungkin memediasi efek vitamin D. Namun, tingkat reseptor vitamin D dalam hepatosit meningkat dengan peradangan, memberikan tempat yang lebih luas untuk target potensial. Kadar HSC dan KC juga meningkat dengan peradangan, dan beberapa fungsi kekebalan reseptor vitamin D yang dijelaskan di jaringan lain mungkin juga terlibat dalam penyakit hati (Keane JT, 2018).
- f. Asupan vitamin D rendah. Pada keadaan tertentu asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat dan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- g. Malnutrisi. Anak-anak dengan malnutrisi mungkin mengalami defisiensi vitamin D, yang mungkin berat. Asosiasi vitamin D dan malnutrisi sudah diketahui dengan beberapa penelitian sebelumnya. Tingginya prevalensi kadar vitamin D suboptimal yang tercatat pada anak kurang gizi kemungkinan dapat dikaitkan dengan kebiasaan gizi, karena mayoritas, anak dalam kelompok ini tidak lagi menyusui tetapi hanya diberi makanan padat. Kadar

vitamin D yang kurang optimal pada kelompok malnutrisi juga dapat dijelaskan oleh penyakit yang diderita anak-anak saat mereka dibawa ke rumah sakit. Anak-anak yang ditemukan menderita infeksi terkait sistem saraf pusat (meningitis dan cerebral palsy) memiliki kadar vitamin D serum yang lebih rendah. Ini mungkin terkait dengan kerusakan parah yang terkait dengan infeksi ini yang biasanya akan membahayakan rongga mulut. Komplikasi seperti muntah yang terkait dengan infeksi ini akan memperburuk asupan (Nabeta HW, 2015).

- h. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar 25(OH)D lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan *7-dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit kedalam sirkulasi darah.

II.3 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Epilepsi

Vitamin D penting untuk kesehatan tulang. Distribusi luas reseptor vitamin D di banyak jaringan menunjukkan bahwa vitamin D mungkin memiliki beberapa tindakan fisiologis. Selain osteoporosis dan rakhitis, defisiensi vitamin D telah diteliti untuk kemungkinan berkontribusi pada kondisi seperti gangguan autoimun (misalnya, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis), kanker, kelelahan kronis, depresi, diabetes,

gangguan pembuluh darah (misalnya, penyakit jantung, stroke), gangguan neurodegeneratif, dan epilepsi (Teagarden et al, 2014).

Seperti neurosteroid lainnya, vitamin D diperkirakan mengerahkan aksinya dengan berbagai cara. Kebanyakan dipelajari adalah tindakan genomik. Ini melibatkan pengikatan 1,25(OH)D ke reseptor inti vitamin D dan mengatur ekspresi beberapa protein yang diekspresikan dalam sistem saraf termasuk neurotropin seperti neurotropin-3, neurotropin-4 dan faktor pertumbuhan saraf dan faktor neurotropik turunan sel glial serta parvalbumin protein pengikat kalsium dan menghambat sintesis oksida nitrat sintetase. Parvalbumin dikenal karena efek antiepilepsinya sementara menghambat sintesis oksida nitrat dianggap membawa efek neuroprotektif umum. Tindakan genomik ini terjadi dengan jeda waktu berjam-jam atau berhari-hari. Namun tindakan vitamin D yang lebih cepat juga telah dijelaskan menunjukkan koeksistensi jalur non-genomik. Faktanya, penelitian pada hewan epilepsi melaporkan efek antikonvulsif yang cepat setelah pemberian vitamin D. Tindakan non-genomik vitamin D termasuk mengikat reseptor vitamin D terkait membran sehingga mengaktifkan kaskade pensinyalan intraseluler. Peristiwa transduksi sinyal utama adalah regulasi saluran kalsium dan klorida, aktivasi protein kinase C dan protein kinase teraktivasi mitogen. Selain pengikatan spesifik pada reseptor vitamin D terkait membran, modulasi alosterik dari reseptor GABA(A) dan dengan demikian menyempurnakan rangsangan saraf. Reseptor GABA(A) dikenal sebagai target neurosteroid klasik lainnya

seperti progesteron serta analog alami dan sintetiknya (misalnya ganaxolone) yang juga diketahui membawa efek antiepilepsi (Hollo et al, 2014).

Osteoporosis meningkat pada pasien dengan epilepsi, dan laporan risiko relatif bervariasi dari 1,7 hingga 3,8 kali. Pasien dengan epilepsi dua sampai enam kali lebih mungkin menderita patah tulang. Faktor yang berkontribusi terhadap risiko ini adalah multifaktorial termasuk kejang, gangguan keseimbangan, tidak aktif, kepadatan mineral tulang yang rendah, asupan kalsium yang tidak memadai, dan penggunaan OAE. Fraktur tulang yang berhubungan langsung dengan kejang, hanya merupakan sebagian kecil dari fraktur pada pasien epilepsi (Teagarden et al, 2014).

Pada penelitian Teagarden dkk, menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis epilepsi dan kejadian defisiensi vitamin D (Teagarden et al, 2014). Pada penelitian Fong dkk, menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis epilepsi dan kejadian defisiensi vitamin D (Fong et al, 2014). Data penelitian menunjukkan risiko yang lebih tinggi bagi mereka dengan epilepsi terkait lokal (kejang parsial), dibandingkan dengan epilepsi umum, tetapi pasien dengan epilepsi terkait lokalisasi juga memiliki IMT yang lebih tinggi secara statistik, sehingga mengacaukan pada penelitian ini (Shellhaas et al, 2010).

II.4 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Penggunaan Obat Antiepilepsi

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; namun, penginduksi enzim tersebut hanyalah salah satu faktor yang terkait dengan defisiensi vitamin D. Faktor terkait lainnya termasuk politerapi, durasi terapi antikonvulsan (79% kasus defisiensi vitamin D dan insufisiensi telah diamati dengan lebih dari 2 tahun pengobatan), pemberian selang nasogastrik atau gastrostomi. Akibatnya, rekomendasinya adalah untuk memberikan suplementasi vitamin D dengan dosis 800-1000 IU / hari untuk anak-anak dengan penyakit neurologis. (Cediel, 2018).

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). Salah satu obat OAE mungkin tidak mudah larut dalam lapisan ganda lipid dari membran sel usus dan mungkin sebagian diserap oleh jalur paraseluler, seperti yang ditunjukkan untuk senyawa hidrofilik berbobot molekul kecil lainnya. Untuk menyerap secara sempurna, membutuhkan panjangnya vili dan luas permukaan serap yang lebih besar. Bila terdapat masalah pada saluran cerna maka akan

mengganggu penyerapan dari OAE (Nicolas et al, 2017). Untuk sebagian besar OAE, pemberian bersama dengan makanan dapat memperlambat laju penyerapan, tetapi ini tidak memiliki efek yang relevan secara klinis pada tingkat penyerapan. Oleh karena itu, sebagian besar OAE dapat diberikan dengan atau tanpa makanan. Pemberian bersama dengan makanan dapat menjadi strategi yang membantu untuk mengurangi iritasi saluran cerna dan efek samping tergantung dosis yang terkait dengan kadar puncak obat yang berlebihan dalam darah, dan dengan demikian dapat meningkatkan tolerabilitas obat dari OAE tersebut (Marvanova et al, 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. Beberapa obat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan dan penurunan atau tidak ada efek terapeutik karena obat ini, termasuk OAE yang diberikan secara parenteral atau non-parenteral, dapat menginduksi atau menekan CYP450, yang mengarah ke interaksi obat-obat yang tidak terduga. Laporan menunjukkan bahwa enzyme-inducing OAE dapat menginduksi CYP450 untuk mempercepat degradasi vitamin D, berkontribusi pada hipokalsemia, mengurangi densitas tulang, dan risiko patah tulang yang lebih tinggi. Fenitoin juga dapat menginduksi ekspresi

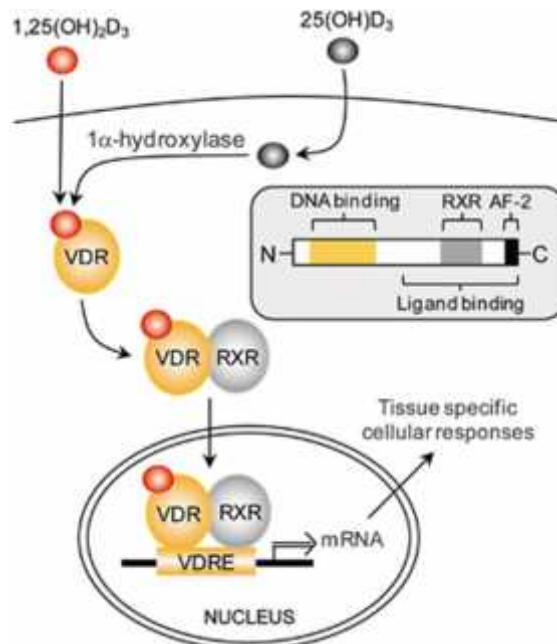
CYP450, yang meningkatkan degradasi vitamin D yang tersedia, menurunkan penyerapan kalsium dalam usus, menurunkan kadar kalsium dan fosfat serum, dan meningkatkan hormone paratiroid. Karbamazepin dapat mendorong CYP450 untuk menurunkan kadar vitamin D (Fan H, 2016).

Aktivasi vitamin D (D2 dan D3) terjadi pada awalnya di hati tempat mereka terhidroksilasi menjadi 25 (OH) D oleh vitamin D hidroksilase CYP27A. Obat antiepilepsi mengikat dan mengaktifkan RXR. Kompleks ini berikatan dengan RXR, yang kemudian diaktifkan enzim 24-hidroksilase dan berinteraksi dengan elemen responsif vitamin D. Enzim ini memediasi delesi kelompok 25-hidroksil dari kedua 25-hydroxyvitamin D dan 1,25 dihydroxy vitamin D. 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. Hal ini memiliki efek yang merugikan pada mineralisasi dan metabolisme tulang. Mekanisme di atas telah dikaitkan dengan obat antiepilepsi yang merupakan penginduksi sistem enzim sitokrom P450 (fenobarbitol, fenitoin, dan karbamazepin). Mekanisme yang tepat dimana natrium valproate 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

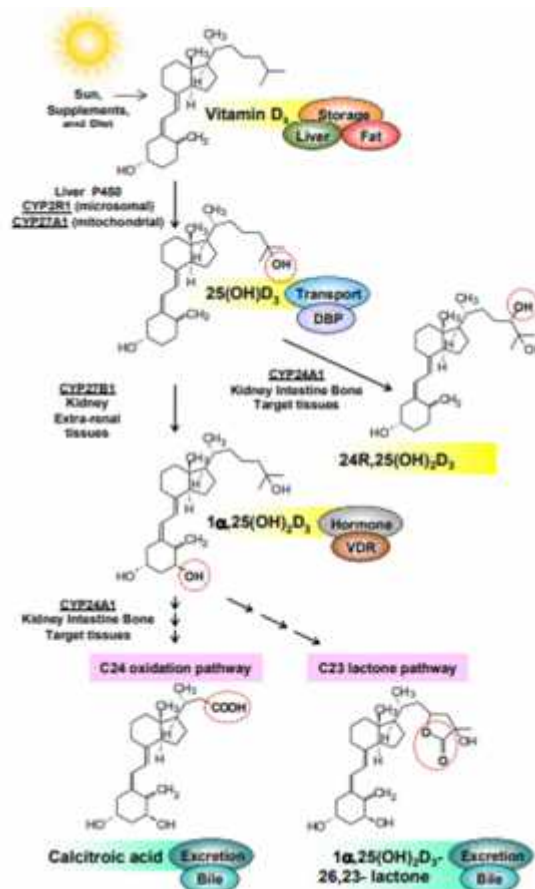
literatur banyak efek samping yang perlu didiskusikan selain dari efek terapi. Asam valproate menghambat aktivitas 25- hidroksilase pada vitamin D dalam mitokondria hati tanpa menghambat komponen sitokrom P450 terkait sistem mono oksigenase. Dari hal tersebut variasi genetik seperti polimorfisme dalam gen vitamin D reseptor (VDR) dapat mempengaruhi seseorang untuk vitamin D. (Chaudhuri, 2017; Sreedharan, 2018).

Inaktivasi vitamin D yang dipercepat ini menyebabkan serangkaian kejadian untuk beradaptasi dengan insufisiensi progresif yang mengarah ke hiperparatiroidisme sekunder. Hipovitaminosis D lebih lanjut menyebabkan penurunan penyerapan kalsium dari usus. Ini memiliki efek merugikan pada mineralisasi tulang dan metabolisme (Chaudhuri, 2017)

Mekanisme di atas telah dikaitkan dengan OAE yang merupakan penginduksi sistem enzim sitokrom P450 (fenobarbitol, fenitoin dan karbamazepin). Mekanisme lain termasuk penurunan penyerapan kalsium usus (fenitoin), gangguan respon terhadap hormon paratiroid (fenobarbiton). dan fenitoin), hipovitaminosis K (fenitoin), dan defisiensi kalsitonin. Mekanisme pasti bagaimana natrium valproat menyebabkan kelainan metabolisme mineral tulang serupa tidak jelas tetapi mungkin dimediasi oleh penghambatan enzim hati yang berbeda. Terapi politerapi dikaitkan dengan risiko tinggi kelainan metabolisme mineral tulang daripada monoterapi (Chaudhuri, 2017)



Gambar 6. Reseptor vitamin D dan gen target.



Gambar 7. Jalur aktivasi dan inaktivasi vitamin D.

Vitamin D₃, diserap dari makanan atau disintesis di kulit saat terpapar UVB, disimpan di hati dan lemak. Langkah pertama dalam aktivasi, 25-hidroksilasi, terjadi terutama di hati dan dimediasi baik dengan kapasitas rendah, tinggi afinitas mikrosomal 25-hidroksilase, CYP2R1, atau kapasitas tinggi, afinitas rendah mitokondria hidroksilase, CYP27A1. 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D₃) diangkut dari hati ke ginjal yang terikat dengan protein pengikat vitamin D plasma (DBP, juga dikenal sebagai protein Gc) di mana ia diinternalisasi oleh megalin-dependen cubulin-mediated endocytosis di tubulus proksimal ginjal. Langkah kedua dalam aktivasi terjadi terutama di tubulus proksimal melalui aksi 25 (OH) D₃-1 -hydroxylase, CYP27B1, untuk menghasilkan hormon seko-steroid aktif, 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D₃). Hormon aktif diangkut ke ginjal, usus, tulang, dan jaringan target vitamin D di mana ia mengikat ke reseptor vitamin D inti (VDR). VDR ligandbound heterodimerizes dengan retinoid-X-receptor dan memodulasi ekspresi 200-800 gen, termasuk upregulation dari 24-hydroxylase, CYP24A1, yang menurunkan 1,25 (OH) 2D₃. 24-hidroksilase dan 1α-hidroksilase diekspresikan secara timbal balik untuk mengatur kadar 1,25 (OH) 2D₃. Ekspresi dari aktivitas 24-hidroksilase menghasilkan 24,25 (OH) 2D₃ dari 25 (OH) D₃, yang diduga terlibat dalam penyembuhan patah tulang, tetapi CYP24A1 dominan menonaktifkan 1,25 (OH) 2D₃ dengan serangkaian reaksi hidroksilasi dan oksidasi berurutan untuk menghasilkan asam kalsitroat, yang

diekskresikan dalam empedu, atau 1,25 (OH) 2D3-26,23-lakton, yang merupakan antagonis VDR yang lemah (Jones, 2018).

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).

Pada penelitian Abdullah dkk, menunjukkan bahwa pasien dengan pemakaian antikonvulsan lebih rendah kadar vitamin D dibandingkan anak tanpa pemakaian antikonvulsan ($p=0,001$) (Abdullah et al, 2020). Dalam studi *cross-sectional* yang dilakukan Pohan dkk, menemukan hubungan antara penggunaan antikonvulsan jangka panjang (satu tahun atau lebih), penurunan level 25 (OH) D, dan status vitamin D. Anak-anak epilepsi dengan rata-rata usia 9,1 tahun yang menggunakan antikonvulsan selama setidaknya 1 tahun mengalami penurunan 18,4% dalam kadar rata-rata 25 (OH) D dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan mereka memiliki prevalensi kekurangan vitamin D yang lebih tinggi (Pohan, 2015). Laporan Lee pada tahun 2015, yaitu 79% kekurangan Vit D setelah hanya 1 tahun pengobatan (Lee et al, 2015). Ramya dkk pada tahun 2016, menunjukkan bahwa semakin lama mengkonsumsi antikonvulsan akan meningkatkan kejadian defisiensi vitamin D ($p=0,001$) (Ramya et al, 2016). Menon dkk

pada tahun 2010, menunjukkan bahwa mengkonsumsi antikonvulsan selama 6 bulan akan meningkatkan kejadian defisiensi dan insufisiensi vitamin D (90 persen sampel penelitian) (Menon et al, 2010). Satu studi secara longitudinal menindaklanjuti anak-anak dengan epilepsi pada obat antiepilepsi dan menemukan bahwa sebagian besar anak-anak memiliki hipovitaminosis D sebelum memulai pengobatan, dan penurunan yang signifikan dicatat antara awal dan tindak lanjut setelah 6 bulan. Induksi hati dari sistem enzim sitokrom P450 yang mengarah pada peningkatan katabolisme vitamin D adalah mekanisme utama yang dilaporkan dalam kasus obat penginduksi enzim seperti carbamazepine dan fenitoin (Hollo et al, 2014; Grober et al, 2012). Valproat menghambat aktivitas 25-hidroksilase pada vitamin D di mitokondria hati tanpa menghambat komponen sistem mono-oksigenase terkait sitokrom P450 (Chauhan et al, 2019). Pada metaanalisis yang dilakukan Junges dkk, menunjukkan bahwa penurunan kadar vitamin D pada penggunaan OAE minimal pada 3 bulan pemberian. (Junges et al, 2020).

Menurut penelitian Chaudhuri dkk (2017) dengan menggunakan metode prospektif dengan rerata usia pasien 14 tahun membuktikan kadar 25-hydroxyvitamin D secara signifikan lebih rendah dalam kasus penggunaan obat anti epilepsi ($18,3 \pm 6,2$) dibandingkan dengan kontrol ($27,7 \pm 3,9$) ($P < 0,0001$). Dalam penelitian serupa, tingkat rata-rata 25-hydroxyvitamin D lebih rendah di antara kasus-kasus ($28,79 \pm 33,85$) berbeda dengan kontrol (rata-rata $47,62 \pm 46,16$). Pada penelitian

Teagarden dkk, menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat monoterapi dan politerapi dengan kejadian defisiensi vitamin D dan Defisiensi vitamin D lebih tinggi pada enzyme inducing antiepileptic drugs (EIAED) (54%) seperti carbamazepine, phenobarbital, phenytoin dan primidone dibandingkan Non-EIAED (37%) seperti gabapentin, lamotrigine dan levetiracetam (Teagarden et al, 2014). Subkelompok pasien yang menggunakan obat antiepilepsi yang bersifat penginduksi menunjukkan prevalensi 25-hidroksivitamin D yang lebih tinggi (33%) dibandingkan dengan subkelompok yang menggunakan obat antiepilepsi yang bukan penginduksi (24%). Obat antiepilepsi juga dapat dibagi menjadi penginduksi poten (fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin) atau penginduksi lemah (topiramate pada dosis di atas 200 mg/hari andokskarbazepin) (Junges et al, 2020).

Pada penelitian Pohan dkk, menunjukkan juga bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat monoterapi dan politerapi, pemakaian obat EIAED dan Non-EIAED serta durasi penggunaan OAE kurang dari 2 tahun dan lebih dari 2 tahun dengan kejadian defisiensi vitamin D (Pohan et al, 2015). Pada penelitian Lee dkk dan Ramya dkk, menunjukkan juga bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat monoterapi dan politerapi, pemakaian obat EIAED dan Non-EIAED dengan kejadian defisiensi vitamin D (Lee et al, 2015; Ramya et al, 2016).

Pada penelitian Fong dkk, menjelaskan dampak merugikan yang signifikan dari obat antiepilepsi jangka panjang, terutama politerapi (>2

obat antiepilepsi) pada status vitamin D pada anak-anak dengan epilepsi. Temuan ini konsisten dengan penelitian lain yang menunjukkan defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada anak-anak yang menjalani politerapi obat antiepilepsi. Mekanisme yang tepat di mana politerapi obat antiepilepsi memiliki dampak negatif terhadap status vitamin D kemungkinan disebabkan interaksi beberapa faktor, termasuk dampak obat itu sendiri dan dampak kejang yang tidak terkontrol itu sendiri terhadap status gizi dan tingkat aktivitas fisik (Fong et al, 2015).

II.5 Kerangka Teori

