

KARYA AKHIR

**KORELASI ANTARA DURASI DAN DOSIS OBAT ANTI EPILEPSI
GENERASI PERTAMA (MONOTERAPI) TERHADAP
KADAR VITAMIN D DAN KALSIMUM SERUM
PASIEEN EPILEPSI DEWASA**

***CORRELATION BETWEEN DURATION AND DOSE OF FIRST GENERATION
ANTIPILEPSY DRUGS (MONOTHERAPY) TOWARD THE LEVEL OF
SERUM CALCIUM AND VITAMIN D IN ADULT EPILEPSY PATIENTS***

OKTAVIANA NIKEN PRAWITASARI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



Optimization Software:
www.balesio.com

**KORELASI ANTARA DURASI DAN DOSIS OBAT ANTI EPILEPSI
GENERASI PERTAMA (MONOTERAPI) TERHADAP
KADAR VITAMIN D DAN KALSIUM SERUM
PASIEEN EPILEPSI DEWASA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

OKTAVIANA NIKEN PRAWITASARI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

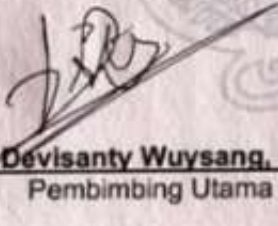


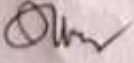
KARYA AKHIR
KORELASI ANTARA DURASI DAN DOSIS OBAT ANTI EPILEPSI
GENERASI PERTAMA (MONOTERAPI) TERHADAP KADAR
VITAMIN D DAN KALSIMUM SERUM
PASIEEN EPILEPSI DEWASA

Disusun dan diajukan oleh
OKTAVIANA NIKEN PRAWITASARI
Nomor Pokok: C115216108

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 19 Agustus 2020
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat


Menyetujui
Komisi Penasehat,

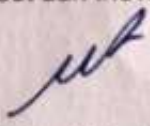

Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K)
Pembimbing Utama


Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi


Dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

nama : Oktaviana Niken Prawitasari

nomor mahasiswa : C115216108

program studi : Neurologi

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

Makassar, 19 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Oktaviana Niken Prawitasari



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmat yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat diselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada suami tercinta Brilian Segala Putra, yang telah menemani, mendoakan dan mendukung selama proses pendidikan, anak-anak Faith Alexa Theona dan Filbert Alexander Theodoritz yang begitu sabar dan menyayangi saya sebagai ibu. Orang tua tercinta Abraham Tangke dan Jeanny Patunggu, serta mertua tercinta Godfried Anggau dan Devi Asteria yang telah membimbing, mendukung, memberi semangat dan bantuan kepada saya selama masa pendidikan ini.

Terima kasih kepada Rektor UNHAS dan Direktur Pasca Sarjana yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin (Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu); para Direktur Rumah Sakit dan staf (RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSU Islam Faisal, RS Haji, RSUD

ale) yang telah memberikan fasilitas tempat, sarana belajar, dan lainnya di masing-masing rumah sakit tersebut.



Terima kasih kepada Ketua Bagian/UP dan Staf Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, dan Psikiatri, yang telah menerima saya mengikuti pendidikan di Bagian masing-masing, dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan Neurologi.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasehat sekaligus pembimbing akademik saya dan Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada Ketua Departemen Neurologi periode 2019-2023/Ketua Program Studi periode 2015-2019 (Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS) dan Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023/Ketua Departemen Neurologi periode 2015-2019, dr. Muhammad Akbar, Sp. S(K). Ph.D, DFM. Tak lupa saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji: Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS, dr. Ashari Bahar, Sp.S(K), FINS, FINA dan dr. Andriany Qanita, Ph.D, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga untuk tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para supervisor :

... Dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr. Louis Kwandou, Sp. S(K);
... ul Muis, Sp. S(K); DR. Dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); DR. Dr.



Jumraini Tammasse, Sp.S; DR. Dr. David Gunawan, Sp. S(K); Dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; DR. Dr. Nadra Maricar, Sp.S; Dr. Ummu Atiah, Sp. S; Dr. Mimi Lotisna, Sp. S; Dr. Andi Weri Sompas, Sp. S, M.Kes; Dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; Dr. Anastasia Juliana, Sp.S; Dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; Dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp. S, M.Kes; Dr. Muh. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes; Dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan saya maupun untuk tesis ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberkati.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan saya Elevenia (dr. Ivan Santosa, dr. Faisal Budi, dr. Anwas Nurdin, dr. Karmilayanti, dr. Natalia Tening, dr. Silvia Velika, dr. Desy Sry H, dr. Maria Caroline, dr. Risna F. Amusroh dan dr. Ida Farida), kepada dr. Tria Limoa, Sp.S yang telah bersedia membantu saya mencari sampel penelitian dan kepada sahabat saya yang selalu ada dalam suka dan duka, selalu memberi solusi dr. Fransiska C. Subeno, Sp.N; terima kasih kepada Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, dan Ibu I Masse, SE, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada seluruh pasien dan keluarganya yang telah memberi saya kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman, dan keterampilan hingga saat akhir pendidikan saya. Tuhan memberkati.



Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, Agustus 2020



Penulis



ABSTRAK

OKTAVIANA NIKEN PRAWITASARI. *Korelasi antara Durasi dan Dosis Obat Antiepilepsi Generasi Pertama (Monoterapi) terhadap Kadar Vitamin D dan Kalsium Serum Pasien Epilepsi Dewasa* (dibimbing oleh Audry Devisanty Wuysang, Susi Aulina, Andi Kurnia Bintang, Ashari Bahar, dan Andriany Qanitha Yusuf).

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara durasi dan dosis obat epilepsi generasi pertama monoterapi terhadap kadar Vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi dewasa.

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Penelitian dilaksanakan selama periode Desember 2019 – Agustus 2020 di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan praktik swasta. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan variabel independen berupa obat antiepilepsi fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, atau asam valproate, sedangkan variabel dependennya adalah kadar Vitamin D dan kalsium serum. Sampel penelitian terdiri atas 10 orang pengonsumsi karbamazepin, 10 orang pengonsumsi fenobarbital, 10 orang pengonsumsi fenitoin, dan 10 orang pengonsumsi asam valproate selamaminimal enam bulan.

Hasil penelitian menunjukkan 9 subjek memiliki kadar kalsium serum rendah dan 39 subjek memiliki kadar Vitamin D serum rendah. Karbamazepin, dosis ($r=-0,813$) dan durasi ($r=-0,725$) berkorelasi negatif terhadap kadar Vitamin D serum. Durasi konsumsi fenobarbital berkorelasi negatif dengan kadar Vitamin D serum ($r=-0,858$). Asam valproate, dosis ($r=-0,701$) dan durasi ($r=-0,716$) berkorelasi negatif terhadap kadar kalsium serum. Fenitoin menunjukkan korelasi yang tidak bermakna, baik itu dosis maupun durasi konsumsi terhadap kadar Vitamin D dan kalsium serum.

Kata kunci: CYP-450 *enzyme*, obat antiepilepsi, kalsium, Vitamin D



ABSTRACT

OKTAVIANA NIKEN PRAWITASARI. *Correlation between Duration and Dose of First Generation Antiepilepsy Drugs (Monotherapy) toward The Level of Serum Calcium and Vitamin D in Adult Epilepsy Patients (Supervised by Audry Devisanty Wuysang, Susi Aulina, Andi Kurnia Bintang, Ashari Bahar, and Andriany Qanitha Yusuf)*

This study aims to know the correlation between duration of the use and dose of first generation antiepilepsy drugs toward the level of serum calcium and vitamin D in adult epilepsy patients.

This was cross-sectional study done in Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Teaching Hospital of Hasanuddin University, as well as private practices from December 2019 to August 2020. Study participants were taken consecutively to the study, where phenytoin, Phenobarbital, carbamazepine, and valproic acid acted as the independent variables and the level of serum calcium and vitamin D acted as the dependent variables. Number of participant with at least 6 months use of carbamazepin, Phenobarbital, phenytoin, and valproic acid was 10 for each group.

This study show that 9 participants have low level of serum calcium and 39 participants have low level of vitamin D. Dose ($r = 0.813$) and duration ($r = -0.725$) of carbamazepine are negatively correlated to the level of serum vitamin D. Duration of phenobarbital use is negatively correlated to the level of serum vitamin D ($r = -0.858$). Moreover, dose ($r = -0.701$) and duration ($r = 0.716$) of valproic acid are negatively correlated to the level of serum calcium. On the other hand, phenytoin shows no significant correlation towards the level of serum calcium and vitamin D, neither for the dose nor its duration of use.

Keywords: CYP-450 enzyme, antiepilepsy drugs, calcium, vitamin D



Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR KURVA.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.4.1 Tujuan Umum.....	5
1.4.2 Tujuan Khusus.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Epilepsi.....	9
2.1.1 Definisi Epilepsi.....	9
2.1.2 Epidemiologi.....	9
2.2 Obat Anti Epilepsi (OAE) dan Enzim Sitokrom P450 (CYP-450)	10
2.2.1 Obat Anti Epilepsi (OAE) Generasi Pertama yang Menginduksi Enzim Hepatik (CYP-450 Enzyme Inducer).....	11
Obat Anti Epilepsi (OAE) Generasi Pertama yang Menginhibisi Enzim Hepatik (CYP-450 Enzyme Inhibitor).....	13



2.2.3	Obat Anti Epilepsi Generasi Baru (OAE Generasi Kedua dan Ketiga)	14
2.3	Vitamin D	18
2.3.1	Metabolisme Vitamin D	20
2.4	Kalsium	22
2.4.1	Metabolisme Kalsium.....	25
2.4.2	Peran Hormon Paratiroid	27
2.4.3	Peran Kalsitonin.....	32
2.5	Hubungan Vitamin D dan Kalsium	34
2.6	Pengaruh OAE CYP-450 Enzyme Inducer terhadap Metabolisme Vitamin D dan Kalsium	37
2.6.1	Fenobarbital.....	39
2.6.2	Fenitoin	40
2.6.3	Karbamazepin	41
2.7	Pengaruh OAE CYP-450 Enzyme Inhibitor terhadap Metabolisme Vitamin D dan Kalsium	43
2.7.1	Asam Valproat.....	43
2.8	Defisiensi Vitamin D dan Hipokalsemia.....	45
2.8.1	Defisiensi Vitamin D	45
2.8.2	Hipokalsemia	48
2.9	Kerangka Teori	51
2.10	Kerangka Konsep.....	52
	METODE PENELITIAN	53
	Desain Penelitian	53
	Waktu dan Tempat	53



3.3	Populasi Penelitian	53
3.3.1	Sampel Penelitian.....	53
3.3.2	Cara Pengambilan Sampel	54
3.3.3	Perkiraan Besar Sampel	54
3.4	Kriteria Inklusi.....	54
3.5	Kriteria Eksklusi.....	55
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	55
3.6.1	Cara Kerja	55
3.6.2	Alat dan Bahan	55
3.6.3	Prosedur Penelitian	56
3.7	Identifikasi Variabel	56
3.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	57
3.9	Alur Penelitian.....	61
3.10	Analisis Data dan Uji Statistik.....	61
3.11	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	62
BAB IV HASIL PENELITIAN.....		63
4.1	Karakteristik sampel penelitian	63
4.2	Analisis antara durasi dan dosis karbamazepin, fenobarbital, fenitoin dan asam valproat terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum.....	67
BAB V PEMBAHASAN		77
5.1	Karakteristik sampel penelitian.....	81
	Karakteristik durasi dan dosis pengobatan subyek penelitian OAE monoterapi dengan karbamazepin, fenobarbital, fenitoin dan asam valproat.....	82



5.3	Analisis korelasi durasi dan dosis OAE monoterapi pada subyek penelitian karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar kalsium serum	84
5.4	Analisis korelasi durasi dan dosis konsumsi OAE monoterapi pada subyek penelitian karbamazepin, fenitoin fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar vitamin D serum	88
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		92
6.1	Simpulan	92
6.2	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA.....		96
Lampiran.....		101



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Homeostasis Kalsium dan hormon paratiroid. (Song, 2017)	32
Gambar 2. Homeostasis Kalsium dan Hormon Kalsitonin (Sherwood, 2016).....	34
Gambar 3. Risiko penurunan massa tulang, fraktur dikaitkan dengan usia (Valsamis et al., 2006)	37
Gambar 4. Pengaruh OAE terhadap kadar vitamin D dan kalsium (Khanna et al., 2009)	39



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Mekanisme kerja OAE generasi baru dan hubungannya dalam metabolisme vitamin D	18
Tabel 4.1	Karakteristik subyek penelitian.....	63
Tabel 4.2	Karakteristik durasi dan dosis pengobatan subyek penelitian OAE monoterapi dengan karbamazepin, fenobarbital, fenitoin dan asam valproat.....	66
Tabel 4.3	Perbedaan kadar kalsium serum pasien epilepsi yang mendapat OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital dan asam valproate.....	67
Tabel 4.4	Perbedaan kadar vitamin D serum pasien epilepsi yang mendapat OAE monoterapi OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital dan asam valproat.	68
Tabel 4.5	Analisis korelasi antara dosis OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar kalsium dan vitamin D serum.....	70
Tabel 4.6	<i>Receiver operating characteristic curve (ROC)</i> dosis OAE karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat terhadap kadar kalsium serum.....	72
Tabel 4.7	<i>Receiver operating characteristic curve (ROC)</i> dosis OAE karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat terhadap kadar vitamin D serum	73
Tabel 4.8	Analisis korelasi antara durasi OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar kalsium dan vitamin D serum.....	73
Tabel 4.9	<i>Receiver operating characteristic curve (ROC)</i> durasi konsumsi OAE karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat terhadap kadar kalsium serum.....	76



Tabel 4.10 Receiver operating characteristic curve (ROC) durasi konsumsi OAE karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat terhadap kadar vitamin D serum..... 76



DAFTAR KURVA

- Kurva 1. *Scatter Plot* korelasi antara dosis OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar kalsium serum70
- Kurva 2. *Scatter Plot* korelasi antara dosis OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar vitamin D serum71
- Kurva 3. *Scatter Plot* korelasi antara durasi OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan kadar kalsium serum74
- Kurva 4. *Scatter Plot* korelasi antara durasi OAE monoterapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dengan vitamin D serum74



DAFTAR SINGKATAN

AUC : *Area under curve*

BMD : *Bone marrow density*

Ca²⁺ : *Calcium*

CNZ : *Carbamazepine*

CES : *Cairan ekstraseluler*

CYP 450: *Cytochromes P450*

DNA : *Deoxyribonucleic acid*

FDA: *Food and Drug Administration*

GABA: *Gamma-Aminobutyric acid*

Hcy : *Homocysteine*

IFNc: *Interferon*

IL-7 : *Interleukin-7*

K⁺: *Kalium*

LTG: *Lamotrigin*

LVT: *Levetiracetam*

Na⁺: *Natrium*

OAE: *Obat Anti Epilepsi*

OXC : *Oxcarbazepine*

SSI: *Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*

fenobarbital

phenytoin



PTH : *Parathyroid Hormone*

PXR : *Pregnane X Receptor*

RANKL : *Receptor Activator of Nuclear Factor $K\beta$ -Ligand*

ROC : *Receiver operating characteristic*

SHBG : *Sex hormone binding globulin*

SUDEP : *Sudden unexpected death in epilepsy*

TNF : *Tumor necrosing factor*

TPM: *Topiramate*

UGT: *UDP-Glukoroniltransferase*

UVA : *Ultra violet A*

UVB : *Ultra violet B*

VDR: *Vitamin D Receptor*

VPA: *Valproic Acid*

WHO: *World Health Organization*

ZNS : *Zonisamide*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah penyakit yang ditandai dengan bangkitan, merupakan gangguan aktivitas listrik di otak, dapat berupa idiopatik atau simtomatik. Menurut *World Health Organization* (WHO), lebih dari 50 juta jiwa penduduk di dunia menderita epilepsi. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Pokdi Epilepsi PERDOSSI) tahun 2019 menyatakan terdapat 2288 pasien epilepsi terdiri atas 487 kasus baru dan 1801 kasus lama. Beberapa negara berkembang melaporkan puncak insiden epilepsi pada usia dewasa muda, dan prevalensi lebih tinggi pada usia dekade 1-2 dibandingkan pada usia lanjut. (Kusumastuti et al., 2019)

Pengobatan epilepsi seringkali seumur hidup dan obat anti epilepsi (OAE) dapat dibagi menjadi dua kelompok secara umum, yaitu obat yang mempengaruhi sitokrom P-450 (CYP-450) seperti karbamazepin, fenitoin, primidon, atau asam valproat, dan yang mempengaruhi sitokrom P-450 minimal seperti gabapentin, vigabatrin, levetirasetam, okskarbazepin, atau topiramate. Pengobatan dengan obat anti epilepsi (OAE) generasi pertama yang mempengaruhi CYP 450 dapat dikaitkan dengan efek metabolik yang signifikan termasuk penurunan massa tulang dan peningkatan risiko fraktur.

encakup berbagai obat yang dapat menyebabkan katabolisme



vitamin D dan hipokalsemia. (I. Johannessen and Johannessen Landmark, 2010; Valsamis et al., 2006)

Efek buruk OAE terhadap kesehatan tulang pertama kali dilaporkan hampir empat dekade lalu dan sejak saat itu semakin banyak bukti yang menghubungkan berbagai kelainan biokimia, metabolisme dan radiologis pada tulang dengan penggunaan OAE. OAE telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk kepadatan tulang dan osteoporosis yang rendah. (Meier and Krenslin, 2011; Valsamis et al., 2006)

Obat anti epilepsi (OAE) generasi pertama yang bersifat menginduksi hidroxilase CYP-450 sehingga mempercepat katabolisme vitamin D dan penghambatan 25-hidroksilasi vitamin D. Efek ini dimediasi melalui pregnane X receptor (PXR), sebuah regulator transkripsi CYP450. PXR telah dilaporkan memediasi induksi CYP24 dalam sel yang dikultur dan in vivo pada tikus . PXR mengubah 1,25 (OH) 2D menjadi larut dalam air, yang merupakan bentuk tidak aktif sehingga mengurangi tingkat vitamin D yang aktif secara biologis dalam serum. Fenobarbital menyebabkan gangguan transportasi kalsium pada intestinal serta mempengaruhi metabolisme hormon paratiroid yang terlibat dalam keseimbangan kadar kalsium. Fenitoin dan fenobarbital juga meningkatkan katabolisme vitamin D menjadi bentuk yang tidak aktif. Karbamazepin menginduksi penurunan densitas massa tulang dan meningkatkan aktifitas PXR. (Ecevit et al., 2004;

al., 2015)



Asam valproat adalah obat OAE yang paling banyak digunakan, penghambat CYP 450 yang pengaruhnya terhadap densitas massa tulang dan metabolisme tulang tetap kontroversial sampai saat ini. Asam valproat diduga bekerja dengan merangsang aktivitas osteoklas, yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang, sehingga menyebabkan penurunan massa tulang, dan ketidakseimbangan metabolisme vitamin D serta kalsium. (He et al., 2016; Hosseinpour et al., 2007)

Efek OAE terhadap kalsium serum didapatkan melalui efek langsung dengan mengurangi kadar kalsitonin yang merupakan salah satu hormon regulator kalsium, yang pada keadaan normal berfungsi untuk mengurangi kalsium dalam darah, namun efek OAE walaupun menyebabkan defisiensi kalsitonin namun menyebabkan ketidakseimbangan hormon yang menyebabkan regulasi kalsium terganggu dan malah mengurangi kalsium yang beredar dalam darah. Efek tidak langsung OAE terhadap kalsium yaitu melalui kurangnya vitamin D yang aktif yang merupakan faktor yang dibutuhkan dalam penyerapan kalsium di organ intestinal, peningkatan katabolisme estrogen, pengaktifan Vitamin D Receptor (VDR), dan peningkatan kadar homosistein yang menyebabkan peningkatan aktivitas osteoklas (sel pada tulang yang berfungsi dalam resorpsi matriks tulang) sehingga menyebabkan defisiensi

D. (Khanna et al., 2009)



Sampai saat ini telah banyak penelitian pengaruh OAE terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum, termasuk hubungan pemakaian OAE dengan penurunan densitas massa tulang seperti yang dilakukan oleh Jumraini Tamasse tahun 2005 dengan judul penelitian “analisis densitas massa tulang penderita epilepsi yang mendapat pengobatan fenitoin dan atau fenobarbital jangka panjang dengan morfometri metakarpal”, pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat penurunan densitas massa tulang pada penderita epilepsi yang telah menggunakan obat OAE fenitoin dan atau fenobarbital minimal selama 3 tahun secara terus menerus. (Tamasse, 2005). Belum ada yang meneliti mengenai durasi dan dosis yang OAE yang berpengaruh terhadap serum vitamin D dan kalsium pasien epilepsi, serta pengaruh serum vitamin D terhadap serum kalsium. Selain berdampak pada Kesehatan tulang, defisiensi vitamin D juga dapat menyebabkan manifestasi neurologis berupa Alzheimer dan demensia perkembangan penyakit parkinson, sklerosis multipel, skizofrenia, gangguan afektif dan penurunan fungsi kognitif. (Valsamis et al., 2006)

Pada pasien epilepsi, defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kejang tidak terkontrol, melalui efeknya terhadap sel glia. Pada akhirnya defisiensi vitamin D yang berat dapat menyebabkan peningkatan episode SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) akibat gangguan irama jantung yang ditimbulkan. (Pendo and DeGiorgio, 2016)



Mengetahui efek OAE terhadap metabolisme vitamin D dan kalsium
efeknya dalam pada konsumsi jangka panjang dapat membantu klinisi

dalam menentukan strategi pengobatan yang tepat dan mencegah komplikasi jangka panjang.

1.2 Rumusan Masalah

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

“Apakah terdapat korelasi antara durasi dan dosis obat anti epilepsi generasi pertama (monoterapi) terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi dewasa?”

1.3 Hipotesis

Terdapat korelasi antara durasi dan dosis obat anti epilepsi generasi pertama (monoterapi) terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi dewasa. Semakin lama durasi pengobatan semakin rendah kadar vitamin D serum, semakin lama durasi pengobatan semakin rendah kadar kalsium serum. Semakin tinggi dosis OAE semakin rendah kadar vitamin D serum pasien epilepsi dewasa. Semakin tinggi dosis OAE semakin rendah kadar kalsium serum pasien epilepsi dewasa.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara durasi dan dosis obat anti epilepsi generasi pertama monoterapi terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi dewasa.



1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.2.1 Mengukur kadar kalsium serum pasien epilepsi yang diterapi dengan karbamazepin.
- 1.4.2.2 Mengukur kadar vitamin D serum pasien epilepsi yang diterapi dengan karbamazepin.
- 1.4.2.3 Mengukur kadar kalsium serum pasien epilepsi yang diterapi dengan fenobarbital.
- 1.4.2.4 Mengukur kadar vitamin D serum pasien epilepsi yang diterapi dengan fenobarbital.
- 1.4.2.5 Mengukur kadar kalsium serum pasien epilepsi yang diterapi dengan fenitoin.
- 1.4.2.6 Mengukur kadar vitamin D serum pasien epilepsi yang diterapi dengan fenitoin.
- 1.4.2.7 Mengukur kadar kalsium serum pasien epilepsi yang diterapi dengan asam valproat.
- 1.4.2.8 Mengukur kadar vitamin D serum pasien epilepsi yang diterapi dengan asam valproat.
- 1.4.2.9 Membandingkan kadar vitamin D dan kalsium serum antar masing-masing OAE.
- 1.4.2.10 Menetapkan korelasi durasi pengobatan dengan kadar vitamin D dan kalsium serum antar masing-masing OAE.



Menetapkan korelasi dosis pengobatan dengan kadar vitamin D dan kalsium serum antar masing-masing OAE.

1.4.2.12 Menentukan nilai *cut off* durasi pengobatan terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum antar masing-masing OAE.

1.4.2.13 Menentukan nilai *cut off* dosis pengobatan terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum antar masing-masing OAE.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini, antara lain :

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu

1.5.1.1 Menambah wawasan dan pengetahuan tentang pengaruh durasi pengobatan dan dosis obat anti epilepsi generasi pertama monoterapi terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi dewasa.

1.5.1.2 Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk mengembangkan penelitian sejenis, terkait dengan penyakit dan efek pengobatannya.

1.5.2 Manfaat bagi aplikasi klinis

1.5.2.1 Skrining awal terhadap kadar vitamin D dan kalsium serum pasien epilepsi yang diterapi OAE monoterapi jangka panjang.

1.5.2.2 Memperoleh strategi penanganan pasien epilepsi yang tepat terkait kemungkinan efek samping OAE yang ditimbulkan pada terapi jangka panjang.

1.5.2.3 Bahan pertimbangan bagi klinisi untuk menentukan pemilihan obat pada pasien epilepsi dengan komorbiditas kadar vitamin D dan kalsium serum yang rendah.



1.5.2.4 Dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam memberikan suplemen vitamin D dan kalsium terhadap penderita epilepsi.

1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

1.5.3.1 Bagi peneliti sendiri pada khususnya, proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran yang sangat berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.

1.5.3.2 Dapat dipakai sebagai acuan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epilepsi

2.1.1 Definisi Epilepsi

Epilepsi adalah suatu penyakit otak yang ditandai dengan kondisi/gejala berikut: (1) minimal terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi atau 2 bangkitan refleks dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam; (2) satu bangkitan tanpa provokasi atau satu bangkitan refleks dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun ke depan sama dengan (minimal 60%) bila terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi/bangkitan refleks (misal, bangkitan pertama yang terjadi 1 bulan setelah kejadian stroke, bangkitan pertama pada anak yang disertai lesi struktural dan cetusan epileptiformis); (3) sudah ditegakkan diagnosis sindrom epilepsi. (Kustiowati et al., 2019)

2.1.2 Epidemiologi

Menurut WHO, lebih dari 50 juta jiwa penduduk di dunia menderita epilepsi, dan 80% di antaranya bermukim pada negara dengan tingkat ekonomi menengah ke bawah. Sekitar 10 juta orang yang diperkirakan menderita epilepsi di India, dan merupakan seperlima dari keseluruhan penderita epilepsi. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis

Indonesia (Pokdi Epilepsi PERDOSSI) tahun 2019 menyatakan 2288 pasien epilepsi terdiri atas 487 kasus baru dan 1801 kasus



lama. Sebanyak 77,9% pasien berobat pertama kali ke dokter spesialis saraf, 6,8% berobat ke dokter umum, sedangkan sisanya berobat ke dukun dan tidak berobat. Prevalensi epilepsi pada usia lanjut (>65 tahun) di negara maju diperkirakan sekitar >0,9%, lebih tinggi dari dekade 1 dan 2 kehidupan. Pada usia >75 tahun prevalensi meningkat 1,5%. Sebaliknya prevalensi epilepsi di negara berkembang lebih tinggi pada usia dekade 1-2 dibandingkan pada usia lanjut. Kemungkinan penyebabnya adalah insiden yang rendah dan angka harapan hidup rata-rata di negara maju lebih tinggi. Prevalensi epilepsi berdasarkan jenis kelamin di negara-negara Asia, dilaporkan laki-laki sedikit lebih tinggi daripada wanita.(Kustiowati et al., 2019; Octaviana and Khosama, 2014)

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

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

Pada anak-anak dan dewasa, menggunakan OAE penginduksi enzim
nsi mengakibatkan efek endokrin jangka panjang, seperti hilangnya



massa tulang, menurunnya serum kalsium serum, abnormalitas kadar lipid, hormon tiroid, dan seks. (Anderson, 2004)

Fungsi enzim metabolik yang terlibat dalam metabolisme obat ada dua, yaitu detoksifikasi komponen eksogen, seperti obat-obatan, dan metabolisme komponen endogen, seperti steroid. Pada OAE, reaksi metabolik terutama dikatalisasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP) dan UDP-glukuronosiltransferase (UGT). CYP450 terdiri dari banyak enzim, dengan tiga isozim secara garis besar (CYP1, CYP2, dan CYP3). Tujuh isozim utama yang terlibat dalam metabolisme hepatic sebagian besar obat adalah CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, dan CYP3A4. Isozim yang paling banyak, CYP3A4, yang terdapat pada sekitar 30% CYP hepatic total, memiliki spesifisitas substrat terluas dan terlibat pada lebih dari 50% metabolisme obat secara keseluruhan. (Anderson, 2004)

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

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

on, 2004)



1. Fenobarbital

Sekitar 40-60% fenobarbital terikat pada plasma dan protein jaringan. Hingga 25% dosis dalam derivat tetap, dieliminasi melalui ginjal. (Brunton et al., 2018)

2. Fenitoin

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

3. Karbamazepin

Karbamazepin berikatan kuat dengan protein plasma. Fraksi ikatan dengan protein berkisar antara 75-80% dari konsentrasi total plasma. Bioavailabilitas berkisar antara 75-85%. Laju absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Karbamazepin dimetabolisme sempurna dan metabolit utama adalah karbamazepin-epoksid (CBZ-E). Karbamazepin menginduksi metabolismenya sendiri, yang mengakibatkan peningkatan klirens, memperpendek waktu paruh dalam serum, dan penurunan kadar yang

di dalam serum. Disfungsi hati yang berat dapat menyebabkan perubahan pada farmakokinetik. (Brunton et al., 2018)



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

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

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

VPA adalah asam lemak dan dapat dimetabolisme melalui jalur endogen mitokondria. Dapat dilihat bahwa beberapa metabolit mitokondria VPA yang dibentuk oleh jalur ini adalah hepatotoksik. Pemahaman terkini bioaktivasi VPA melibatkan masuknya 4-ene-VPA ke dalam mitokondria, membentuk 4-ene-VPA-CoA ester dengan bantuan ACADSB, dan diikuti oleh β -oksidasi untuk membentuk 2,4-diene-VPA-CoA ester yang reaktif.

Penelitian telah menunjukkan bahwa β -oksidasi diblok oleh fluorinasi 4-ene-VPA, dan derivat tersebut tidak dapat membentuk



CoA ester, yang mengindikasikan peranan penting β -oksidasi 4-ene-VPA dalam membentuk metabolit 2,4-diene. Metabolit sitotoksik yang putatif ini (2,4-diene-VPA-S-CoA) lebih lanjut akan berkonyugasi dengan glutation untuk membentuk konyugat tiol. Metabolit-metabolit yang bereaksi secara kimiawi ini yang dibentuk dari 4-ene-VPA memiliki potensi untuk mendepleksi glutation mitokondria dan membentuk konyugat dengan CoA, yang kemudian akan menghambat enzim pada jalur β -oksidasi. Identifikasi konyugat N-asetilsistein pada (E)-2,4-diene-VPA pada urin manusia menunjukkan bahwa konyugat tiol VPA yang reaktif secara primer dibentuk dari biotransformasi (E)-2,4-diene VPA pada manusia. (Ghodke-Puranik et al., 2013)

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

2.2.3 Obat Anti Epilepsi Generasi Baru (OAE Generasi Kedua dan Ketiga)

Obat anti epilepsi (OAE) generasi kedua telah diperkenalkan sejak tahun 1989, sedangkan OAE generasi ketiga mulai diperkenalkan pada

2008. Contoh OAE generasi kedua adalah felbamate, gabapentin, lamotrigine, topiramate, tiagabine, levetirasetam, okskarbazepin,



zonisamide, dan pregabalin; sedangkan contoh OAE generasi ketiga adalah brivarasetam, carabersat, carisbamate, asam valproat-DP, eslikarbazepin asetat, fluorofelbamat, fosfenitoin, ganaxolon, losigamone, retigabine, rufinamide, safinamide, seletrasetam, soretolide, stiripentol, talampanel, dan valroseamide.(Cotterman-Hart, 2015; LaRoche, 2007; Łuszczki, 2009)

Semua OAE generasi kedua memiliki efektivitas sebagai terapi adjuvan bangkitan parsial pada orang dewasa. Beberapa OAE generasi kedua telah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Association* (FDA) sebagai monoterapi, seperti felbamate, lamotrigine, okskarbazepin, dan topiramate pada orang dewasa; serta okskarbazepin dan topiramate pada anak-anak. Obat anti epilepsi (OAE) generasi kedua kurang dimetabolisme di hepar dan memiliki efek induksi enzim sitokrom P450 yang minimal, interaksi obat yang sedikit, dan kurang berikatan dengan protein. Gabapentin, levetirasetam, dan pregabalin dieliminasi di ginjal, dan tidak berhubungan dengan induksi enzim sitokrom P450, dan tidak berikatan secara signifikan dengan protein. Oleh karena itu, tidak ada satupun obat tersebut berhubungan dengan interaksi obat yang signifikan. Zonisamide dominan dimetabolisme di hepar, dan secara moderat berikatan dengan protein, tetapi juga tidak berhubungan dengan interaksi obat yang signifikan. Topiramate berikatan lemah dengan protein dan dominan

asi di ginjal tetapi menginduksi metabolisme pil kontrasepsi oral jika
msi pada dosis 200 mg/hari. Okskarbazepn secara cepat direduksi



menjadi metabolit aktifnya, *monohydroxy derivative* (MHD) yang dimetabolisme di hepar melalui glukoronidase. Okskarbazepin dapat meningkatkan metabolisme pil kontrasepsi oral tetapi tidak berinteraksi dengan eritromisin, simetidin, atau warfarin, seperti yang terlihat pada karbamazepin. Lamotrigin masuk ke metabolisme hepar non-oksidatif melalui glukoronidase tetapi tidak berpengaruh pada kadar obat lain dalam darah, termasuk pil kontrasepsi oral. Namun, metabolisme lamotrigin signifikan menurun (>50%) dengan pemberian bersama dengan OAE *CYP-450 enzyme inducer*, pil kontrasepsi oral, dan waktu paruh dalam serum signifikan memanjang ketika digunakan bersamaan dengan asam valproat. Tiagabin adalah satu-satunya OAE generasi kedua yang berikatan kuat dengan protein, dan dimetabolisme di hepar tetapi tidak berhubungan signifikan dengan interaksi obat. Felbamat juga dimetabolisme di hepar dan terbukti meningkatkan kadar fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat.(LaRoche, 2007)

Pada OAE generasi ketiga, brivarasetam diabsorpsi dengan cepat melalui oral dalam waktu 2 jam, dengan jalur metabolitnya berupa hidrolisis kelompok asetamide dan hidroksilasi yang termediasi enzim mikrosomal hepar, CYP2C8. Sekitar 95% dosis terkandung dalam urin 72 jam. Obat anti epilepsi generasi ketiga lainnya, seperti eslikarbazepin asetat tidak berikatan dengan reseptor benzodiazepin, GABA, atau glutamat, namun

kompetitif di kanal natrium, menstabilkan bentuk inaktif kanal dan mempertahankan cetusan neuronal repetitif. Eslikarbazepin



secara cepat dimetabolisme di hati menjadi metabolit mayor oleh liver esterase, dan metabolit minor oleh metabolisme sitokrom P-450 non-mikrosomal. Berbeda dengan karbamazepin, eslikarbazepin asetat tidak membentuk metabolit epoksid, tidak terjadi auto-induksi metabolisme, dan rasio konversi ke okskarbazepin lebih rendah. Menurut Ley et al, dibandingkan dengan golongan karboksamid lainnya (karbamazepin dan okskarbazepin), eslikarbazepin asetat menunjukkan profil lipid yang lebih aman, dan juga tidak menyebabkan gangguan fungsi hati. Obat anti epilepsi lainnya yaitu retigabine secara cepat diabsorpsi di usus dengan bioavailabilitas absolut 50-60% (tidak dipengaruhi oleh makanan). Retigabine tidak dimetabolisme melalui isoenzim sitokrom P450 mikrosomal. (Łuszczki, 2009)

Vigabatrin, lamotrigin (LTG), topiramate (TPM), tiagabin, gabapentin, okskarbazepin (OXC), levetiracetam (LVT) dan zonisamid (ZNS) dikategorikan sebagai obat lini kedua. Meskipun profil tolerabilitas yang lebih baik memberikan keunggulan yang menguntungkan untuk obat-obatan ini, tidak ada satupun dari obat generasi baru ini yang tidak memiliki efek. Mekanismenya sebagai osteoprotektif sampai saat ini masih dipertanyakan. (Khanna et al., 2009)

Salah satu mekanisme yang diketahui saat ini adalah melalui efek OAE generasi baru yang bekerja pada enzim *Carbonic Anhydrase* (CA). CA

fungsi untuk mengkatalisis H_2O menjadi ion bikarbonat dan proton. proton ini memberikan lingkungan asam selama fase resorpsi dari



siklus tulang dan, dengan demikian, CA II terlibat dalam diferensiasi osteoklas. Inhibitor CA II telah dieksplorasi sebagai antiepileptik dan antiosteoporotik. Topiramat merupakan inhibitor sebagian besar isozim CA (kecuali CA III dan CA I). Zonisamide juga membentuk kompleks enzim-inhibitor dengan CA II sitosol dan CA II mitokondria dimana mekanisme ini belum didapatkan pada OAE generasi pertama. (Khanna et al., 2009). Mekanisme kerja beberapa OAE baru dalam hubungannya dengan metabolisme Vitamin D digambarkan dalam tabel berikut

Tabel 1. Mekanisme kerja OAE generasi baru dan hubungannya dalam metabolisme vitamin D

OAE	Inhibitor Aromatase	Inhibitor CA	CYP-450 enzyme Inducer	Deplesi Estrogen	Antagonis Folat	Rendahnya kadar vitamin D dan Hiperparatiroidisme sekunder
Lamotrigin	+				+	
Levetiracetam				+		
Oksarbazepin	+		+			+
			(parsial)			
Tiagabin	+					
Topiramat		+	+			+
Zonisamid		+				

Sumber:

2.3 Vitamin D

Vitamin D diperoleh dari diet dan diproduksi di kulit. Produksi vitamin D3 (*cholecalciferol*) di kulit bukanlah proses enzimatik. Vitamin D3 (*cholecalciferol*) diproduksi dari *7-dehydrocholesterol* (7-DHC) melalui

dua langkah di mana cincin B dipecah oleh sinar UV (spektrum 280-300 nm) dari radiasi matahari, membentuk pra-D3 yang di isomerkan menjadi D3 dalam proses termo-sensitif tetapi *noncatalytic*. Baik intensitas



UVB dan tingkat pigmentasi kulit berkontribusi terhadap laju pembentukan D3. (Bikle, 2014). Melanin di kulit menghalangi UVB mencapai 7-DHC, sehingga membatasi produksi D3, seperti halnya pakaian dan tabir surya. Intensitas UVB dari sinar matahari bervariasi sesuai dengan musim dan garis lintang, sehingga semakin jauh dari garis khatulistiwa, semakin sedikit waktu dalam setahun seseorang dapat bergantung pada paparan matahari untuk menghasilkan D3. Berjemur selama 30-35 menit di pagi hari antara pukul 10.00-13.00 dan sekitar 60 menit bagi yang menggunakan hijab dikatakan dapat menghasilkan 1000 IU vitamin D. (Bikle, 2014; Judistiani et al., 2019; Kulkarni, 2018)

Vitamin D juga bisa didapat dari makanan. Sebagian besar makanan kecuali ikan berlemak mengandung sedikit vitamin D kecuali jika diperkaya. Vitamin D yang diperoleh dari paparan sinar matahari merupakan sumber terbesar vitamin D3 dimana dipengaruhi oleh lamanya paparan sinar matahari, musim, penggunaan tabir surya, baju yang digunakan, pigmentasi seseorang serta usia. Vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan dalam bentuk vitamin D3 atau kadang-kadang vitamin D2 (*ergocalciferol*). Vitamin D3 diperoleh dari sumber hewani seperti minyak ikan, yogurt dan produk susu, sedangkan vitamin D2 hadir dalam jamur yang diiradiasi dengan UVB. Vitamin D dalam ikan adalah D3, sedangkan yang digunakan untuk fortifikasi sering D2 (*ergocalciferol*). Pada keadaan

nsi vitamin D, suplementasi vitamin D 1000 IU perhari dapat
pangan. D2 diproduksi oleh iradiasi UVB dari ergosterol pada



tanaman dan jamur. berbeda dari D3 dalam memiliki ikatan rangkap antara C22 dan C23 dan gugus metil pada C24 dalam rantai samping. D2 dapat dianggap sebagai analog vitamin D pertama. (Bikle, 2014)

2.3.1 Metabolisme Vitamin D

Sekitar 80% dari total 25-OHD diangkut oleh protein pengikat vitamin D (*Vitamin D binding protein* = VDBP), yang memiliki waktu paruh sekitar 1-2 hari. Diketahui bahwa VDBP adalah reaktan fase akut negatif dan dalam kasus-kasus seperti sepsis, sintesis dalam hati menurun dan oleh karena itu total 25-OHD ditemukan rendah pada keadaan tersebut. (Yeşiltepe Mutlu and Hatun, 2018)

Tiga langkah utama dalam metabolisme vitamin D yang diperantarai oleh sitokrom P450 adalah 25-hidroksilasi, 1 α -hidroksilasi, dan 24-hidroksilasi. Enzim ini terletak baik di retikulum endoplasma (ER) (mis., CYP2R1) atau dalam mitokondria (mis., CYP27A1, CYP27B1, dan CYP24A1). Donor elektron untuk enzim ER adalah reduksi P450 yang bergantung pada *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Meskipun CYP yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, hanya CYP2R1 dan CYP24A1 yang telah dikristalisasi. CYP2R1, seperti CYP mikrosomal lainnya, berisi dua heliks ekstra yang tampaknya membentuk saluran substrat dalam bilayer ER. (Bikle, 2014)

1. 25-hidroksilase

Hepar merupakan sumber utama produksi 25OHD dari vitamin D. Analisis pada 25-hidroksilase hepar menunjukkan adanya aktivitas fraksi



di mitokondria dan mikrosomal, dan studi berikutnya telah menunjukkan sejumlah CYP dengan aktivitas 25-hidroksilase. CYP27A1 adalah satu-satunya enzim 25-hidroksilase mitokondria. Awalnya diidentifikasi sebagai sterol 27-hidroksilase yang terlibat dalam sintesis asam empedu. CYP ini didistribusikan secara luas di dalam tubuh, bukan hanya di hepar. CYP27A1 tidak 25-hidroksilat D2. Meskipun beberapa penelitian telah mengindikasikan regulasi untuk beberapa 25-hidroksilase ini, secara umum, regulasi vitamin D 25-hidroksilasi bukan merupakan pertimbangan utama, dan tingkat sirkulasi 25OHD merupakan penanda nutrisi vitamin D yang berguna. Dengan demikian, CYP2R1 tampaknya menjadi 25-hidroksilase utama, tetapi enzim lain memiliki aktivitas 25-hidroksilase yang dapat mempengaruhi kadar 25OHD dalam jaringan tertentu dan / atau berkontribusi pada tingkat sirkulasi 25OHD. (Bikle, 2014)

2. 1α -hydroxylase

Ginjal adalah sumber utama sirkulasi $1,25(OH)_2D$. Tidak seperti 25-hidroksilasi, hanya ada satu enzim yang diketahui memiliki aktivitas 25OHD 1α -hidroksilase, yaitu CYP27B1. CYP27B1 memiliki tingkat homologi yang tinggi dengan enzim mitokondria lain yang terlibat dengan metabolisme vitamin D, yaitu: CYP27A1 dan CYP24A1. Meskipun ginjal adalah sumber utama sirkulasi $1,25(OH)_2D$, sejumlah jaringan lain juga mengekspresikan enzim, dan regulasi CYP27B1 ekstrarenal berbeda dari CYP27B1 ginjal.

yang tinggi menekan CYP27B1 terutama melalui penekanan PTH;
atan fosfat menekan CYP27B1 terutama dengan merangsang



fibroblast growth factor 23 (FGF23), meskipun ion-ion ini dapat memiliki efek langsung pada CYP27B1 ginjal sendiri. Stimulasi oleh PTH melibatkan AMP siklik (cAMP). 1,25 (OH) 2D membatasi aktivitas CYP27B1 dengan menghambat PTH dan meningkatkan produksi FGF23 serta mengurangi level 1,25 (OH) 2D dengan menginduksi enzim katalitik CYP24A1. Namun, 1,25 (OH) 2D3 juga secara langsung menghambat ekspresi CYP27B1 dalam ginjal melalui mekanisme kompleks yang melibatkan VDR dan *vitamin D inhibitory receptor* (VDIR) yang membawa kedua *histone deacetylases* (HDACs) dan transferase metil DNA ke promotor penghambat CYP27B1. (Bikle, 2014)

3. 24-hydroxylase

CYP24A1 merupakan satu-satunya enzim 24-hidroksilase yang terlibat dalam metabolisme vitamin D. Fungsi utama CYP24A1 adalah untuk mencegah akumulasi kadar racun 1,25 (OH) 2D dan 25OHD. Regulasi CYP24A1 berkebalikan dengan CYP27B1 di ginjal. Pada dasarnya semua sel yang mengekspresikan CYP24A1 diinduksi oleh 1,25 (OH) 2D dan sering berfungsi sebagai penanda respon 1,25 (OH) 2D dalam sel itu. Peran utama CYP24A1 adalah untuk mengontrol level 1,25 (OH) 2D dalam jaringan. (Bikle, 2014)

2.4 Kalsium

Kalsium adalah unsur kelima paling banyak ditemukan dalam tubuh

. Kalsium memainkan peran kunci dalam mineralisasi tulang, serta memiliki fungsi biologis. Kalsium adalah elemen penting yang hanya



tersedia bagi tubuh melalui sumber makanan. Rekomendasi kalsium makanan saat ini berkisar antara 1000 hingga 1500 mg/hari, tergantung usia. Pada beberapa individu, terutama orang tua, suplemen kalsium mungkin diperlukan untuk mencapai asupan kalsium yang direkomendasikan. Kebutuhan kalsium tergantung pada keadaan metabolisme kalsium, yang diatur oleh tiga mekanisme utama: penyerapan usus, reabsorpsi ginjal, dan pergantian tulang, Metabolisme kalsium juga diatur oleh hormon paratiroid (PTH) dan 1,25-dihidroksivaksin D [1,25 (OH) 2D], kalsium terionisasi itu sendiri, dan reseptor yang sesuai di dalam usus, ginjal, dan tulang.(Peacock, 2010)

Sumber terbesar kalsium adalah melalui diet, seperti yang terdapat pada susu dan hasil olahannya, yaitu keju atau yogurt. Sumber kalsium selain susu juga penting untuk memenuhi kebutuhan kalsium, baik yang berasal dari hewani atau nabati. Sumber kalsium yang berasal dari hewani, seperti sarden, ikan yang dimakan dengan tulang, termasuk ikan kering. Sumber kalsium yang berasal dari nabati, kacang-kacangan dan hasil olahan kacang-kacangan seperti tahu dan tempe serta sayuran hijau walaupun bahan makanan ini mengandung banyak zat yang menghambat penyerapan kalsium seperti serat, fitat dan oksalat. Kalsium terutama ditemukan pada bagian tulang yang keras, yang penting untuk kontraksi otot, aksi jantung, pemeliharaan sistem saraf, dan pembekuan darah

dengan unsur kimia dengan simbol Ca dan nomor atom 20, massa 40.078. Kalsium terdapat dalam jumlah yang bervariasi di semua



makanan dan air yang kita konsumsi, meskipun sumber utamanya adalah produk susu dan sayuran. Total kebutuhan kalsium dalam sehari berkisar antara 200-1.200 mg/hari tergantung usia. (Sherwood, 2016; Song, 2017)

Kalsium memainkan peran penting dalam berbagai fungsi biologis, baik dalam bentuk ion bebas atau kompleks terikat. Salah satu fungsi terpenting kalsium terikat adalah mineralisasi tulang. Sebagian besar kalsium tubuh total (99%) hadir dalam kerangka sebagai kompleks kalsium-fosfat, terutama sebagai hidroksiapatit, yang bertanggung jawab atas sebagian besar sifat material tulang. Dalam tulang, kalsium memiliki dua fungsi utama: pertama yaitu memberikan kekuatan kerangka dan secara bersamaan, menyediakan penyimpanan yang dinamis untuk mempertahankan kadar kalsium intra dan ekstraseluler.(Peacock, 2010)

Kalsium non tulang mewakili 1% total kalsium tubuh (10 g pada orang dewasa). Pertukaran bentuk kalsium terjadi cepat dan konstan, bertanggung jawab pada berbagai fungsi penting, termasuk pensinyalan ekstra dan intraseluler, transmisi impuls saraf, dan kontraksi otot. Kalsium serum berkisar antara 8,8 hingga 10,4 mg / dl (2,2 hingga 2,6 mM) pada subyek sehat. Terdiri dari ion bebas (-51%), kompleks terikat protein (-40%), dan kompleks ionik (-9%). Kalsium non-ion terikat pada berbagai protein dan anion di pada ekstra dan intraseluler. Protein pengikat kalsium utama termasuk albumin dan globulin dalam serum dan kalmodulin dan

pengikat kalsium lainnya dalam sel. Kompleks ionik utama dalam



serum adalah kalsium fosfat, kalsium karbonat, dan kalsium oksalat.(Peacock, 2010)

Kalsium bertanggung jawab atas konstruksi, pembentukan dan pemeliharaan tulang dan gigi. Fungsi ini membantu mengurangi terjadinya osteoporosis.(Sherwood, 2016; Song, 2017)

- Kalsium adalah komponen vital dalam sistem pembekuan darah dan juga membantu penyembuhan luka.
- Kalsium membantu mengontrol tekanan darah, transmisi neuron, mengatur ritme jantung, dan melepaskan neurotransmitter.
- Kalsium adalah komponen penting dalam produksi enzim dan hormon yang mengatur pencernaan, energi, dan metabolisme lemak.
- Kalsium membantu mengangkut ion melintasi membran.
- Kalsium sangat penting untuk kontraksi otot.
- Kalsium dapat membantu mencegah penyakit periodontal

Tingkat kalsium serum diatur secara ketat dengan kalsium total normal 2,2-2,6 mmol/L (8,3-10,6 mg/dL) dan kalsium terionisasi normal 1,1-1,4 mmol/L (4,5-5,6 mg/dL). Jumlah total kalsium bervariasi dengan tingkat serum albumin, protein yang mengikat kalsium.(Sherwood, 2016; Song, 2017)

2.4.1 Metabolisme Kalsium

Metabolisme kalsium dikontrol oleh kelenjar paratiroid, kalsitonin dan Vitamin D, selain kalsium ketiga keseimbangan tadi juga mengatur kadar



fosfat dalam darah. Hormon-hormon ini melakukan regulasi atas Ca^{2+} plasma dan, dalam prosesnya, PO_4^{3-} plasma juga dipertahankan. Konsentrasi Ca^{2+} plasma adalah salah satu variabel yang dikontrol paling ketat di tubuh. Perlunya regulasi Ca^{2+} plasma yang ketat ini berakar dari pengaruhnya yang besar pada banyak aktivitas tubuh. Pemeliharaan konsentrasi Ca^{2+} bebas yang tepat dalam plasma berbeda dari regulasi Na^+ dan K^+ dalam dua aspek penting: (1) Homeostasis Na^+ dan K^+ dipertahankan terutama dengan mengatur ekskresi kedua elektrolit ini di urine. Meskipun ekskresi Ca^{2+} di urine dikontrol oleh hormon, berbeda dari Na^+ dan K^+ , tidak semua Ca^{2+} yang tertelan akan diserap oleh saluran cerna; tingkat penyerapan dikontrol oleh hormon dan bergantung pada status Ca^{2+} tubuh. (2) Tulang berfungsi sebagai cadangan Ca^{2+} yang besar yang dapat diambil untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} bebas plasma dalam batas-batas sempit yang sesuai dengan kehidupan seandainya asupan dari makanan terlalu rendah. Pertukaran Ca^{2+} antara CES dan tulang juga berada di bawah kontrol hormon. Regulasi metabolisme Ca^{2+} bergantung pada kontrol hormon pada pertukaran antara CES dan tiga kompartemen lain: tulang, ginjal, dan usus. Kontrol metabolisme Ca^{2+} mencakup dua aspek: (Sherwood, 2013)

1. Regulasi homeostasis kalsium melibatkan penyesuaian cepat yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} bebas plasma yang konstan dari menit ke menit. Hal ini terutama dilakukan oleh pertukaran cepat antara tulang dan cairan ekstra seluler (CES) serta,



dengan tingkat yang lebih rendah, oleh modifikasi ekskresi Ca^{2+} di urine.

2. Regulasi keseimbangan kalsium melibatkan penyesuaian-penyesuaian yang berlangsung lebih lambat yang diperlukan untuk mempertahankan jumlah total Ca^{2+} di tubuh yang konstan. Kontrol keseimbangan Ca^{2+} menjamin bahwa asupan Ca^{2+} ekuivalen dengan ekskresi Ca^{2+} dalam jangka panjang (mingguan hingga bulanan). Keseimbangan kalsium dipertahankan oleh penyesuaian dalam tingkat penyerapan Ca^{2+} di usus dan ekskresi Ca^{2+} di urine.

2.4.2 Peran Hormon Paratiroid

PTH adalah hormon utama yang bertanggung jawab dalam pemeliharaan homeostasis Ca^{2+} dan esensial untuk mempertahankan keseimbangan Ca^{2+} , meskipun vitamin D juga berperan dalam keseimbangan Ca^{2+} . (Sherwood, 2016)

Hormon paratiroid (PTH) adalah hormon peptida yang disekresikan oleh kelenjar paratiroid, empat kelenjar seukuran bulir padi yang terletak di permukaan belakang kelenjar tiroid, satu di setiap sudut. Efek keseluruhan PTH adalah meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma (dan, karenanya, CES keseluruhan) sehingga mencegah hipokalsemia. PTH bekerja pada tulang, ginjal, dan usus, dengan meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma saat kadarnya

mulai turun sehingga dalam keadaan normal hipokalsemia dan efeknya dapat dicegah. Hormon ini juga menurunkan konsentrasi plasma. (Sherwood, 2016)



Sepanjang hidup PTH menggunakan tulang sebagai "bank" untuk menarik Ca^{2+} sesuai kebutuhan agar kadar Ca^{2+} plasma dapat dipertahankan. Hormon paratiroid memiliki dua efek besar pada tulang yang meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma. Pertama, hormon ini memicu efluks cepat Ca^{2+} ke dalam plasma dari kumpulan labil Ca^{2+} yang jumlahnya terbatas di cairan tulang. Kedua, dengan merangsang pelarutan tulang, hormon ini mendorong pemindahan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari kumpulan stabil mineral tulang di dalam tulang itu sendiri secara perlahan ke dalam plasma. Akibatnya, remodeling tulang bergeser ke arah resorpsi tulang dibandingkan pengendapan tulang. (Sherwood, 2016)

PTH menjalankan efeknya melalui cAMP. Kerja paling awal PTH adalah mengaktifkan pompa Ca^{2+} terikat-membran di membran plasma perluasan sitoplasma osteosit dan osteoblas. Pompa ini mendorong perpindahan Ca^{2+} , tanpa disertai oleh PO_4^{3-} , dari cairan tulang ke dalam sel-sel tulang, yang nantinya memindahkan Ca^{2+} ke dalam plasma di kanalis sentralis. Karena itu, PTH merangsang pemindahan Ca^{2+} dari cairan tulang menembus membran tulang osteositik-osteoblas ke dalam plasma. Perpindahan Ca^{2+} keluar dari kumpulan labil menembus membran tulang menghasilkan pertukaran cepat antara tulang dan plasma. Karena luasnya permukaan membran osteositik-osteoblastik, perpindahan Ca^{2+} (yang jumlahnya sedikit) menembus masing-masing sel diperbanyak menjadi Ca^{2+} besar-besaran antara cairan tulang dan plasma. (Sherwood,



Setelah Ca^{2+} dipompa keluar, cairan tulang diganti dengan Ca^{2+} dari tulang yang mengalami mineralisasi parsial di sepanjang permukaan tulang sekitar. Karena itu, pertukaran cepat Ca^{2+} tidak melibatkan resorpsi tulang yang telah mengalami mineralisasi sempurna, dan massa tulang tidak berkurang. Melalui cara ini, PTH menarik keluar Ca^{2+} dari "ATM" bank tulang dan cepat meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma tanpa benar-benar masuk ke dalam bank (yaitu, tanpa menguraikan tulang yang telah mengalami mineralisasi itu sendiri). Pada keadaan normal, pertukaran ini cukup untuk mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} plasma. (Sherwood, 2016)

Pada kondisi-kondisi hipokalsemia kronik, seperti yang terjadi pada defisiensi Ca^{2+} dalam diet, PTH merangsang disolusi lokal tulang yang mendorong pemindahan lambat Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari mineral di dalam tulang itu sendiri ke plasma. Hormon ini melakukannya dengan bekerja pada osteoblas, menyebabkan sekresi RANKL sehingga secara tidak langsung merangsang osteoklas untuk meresorpsi tulang dan meningkatkan pembentukan lebih banyak osteoklas sambil secara transien menghambat aktivitas osteoblas pembentuk tulang. Tulang mengandung sedemikian banyak Ca^{2+} dibandingkan dengan plasma (lebih dari 1000 kali lebih banyak) sehingga meskipun PTH mendorong peningkatan resorpsi tulang, tidak terlihat efek nyata yang segera pada tulang karena proporsi tulang yang terkena sangat kecil. Namun, jumlah Ca^{2+} yang "dipinjam" dari

tulang, meskipun sangat kecil, dapat menyelamatkan nyawa karena meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma ke normal. Ca^{2+} yang dipinjam kemudian



kembali diendapkan di tulang di lain waktu ketika pasokan Ca^{2+} kembali berlimpah. Sementara itu, kadar Ca^{2+} plasma tetap dipertahankan tanpa mengorbankan integritas tulang. Namun, sekresi berlebihan PTH yang terus-menerus selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun akhirnya menyebabkan terbentuknya rongga-rongga di seluruh tulang yang terisi oleh osteoklas yang sangat besar dan banyak. (Sherwood, 2016)

Ketika PTH mendorong pelarutan kristal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ di tulang untuk memanen kandungan Ca^{2+} nya, baik Ca^{2+} maupun PO_4^{3-} dibebaskan ke dalam plasma. Peningkatan PO_4^{3-} plasma merupakan hal yang tidak diinginkan, tetapi PTH menghadapi dilema ini dengan kerjanya pada ginjal. (Sherwood, 2016)

Hormon paratiroid merangsang konservasi Ca^{2+} dan mendorong eliminasi PO_4^{3-} oleh ginjal selama pembentukan urine. Di bawah pengaruh PTH, ginjal dapat meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} yang terfiltrasi sehingga Ca^{2+} yang lolos ke urine lebih sedikit. Efek ini meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma dan menurunkan pengeluaran Ca^{2+} di urine. (Akan sia-sia jika tulang diresorpsi untuk memperoleh lebih banyak Ca^{2+} yang kemudian keluar melalui urine.) Sebaliknya, PTH menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-} sehingga ekskresi PO_4^{3-} di urine meningkat. Akibatnya, PTH menurunkan kadar PO_4^{3-} plasma bersamaan dengan efeknya yang meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} . (Sherwood, 2016)



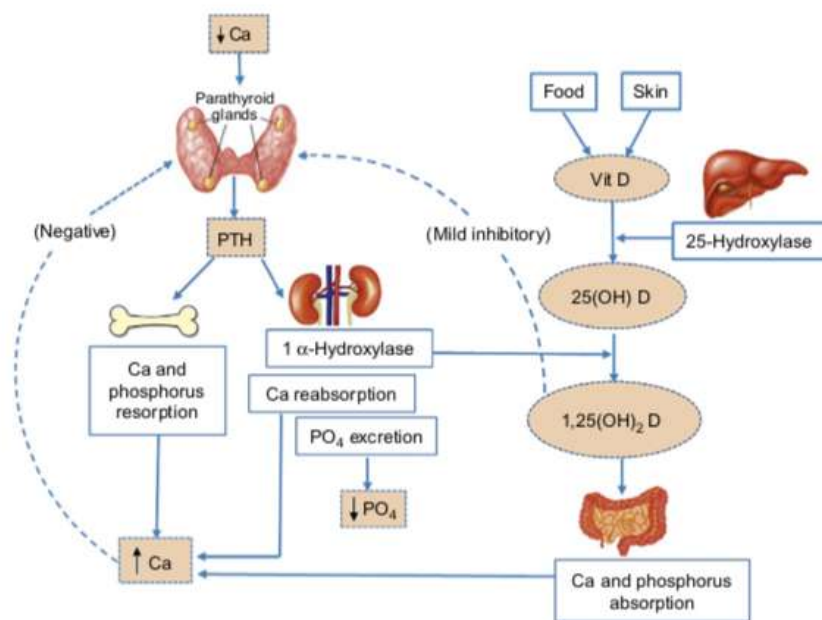
Pengeluaran PO_4^{3-} ekstra yang dipicu oleh PTH dari cairan tubuh ini penting untuk mencegah pengendapan kembali Ca^{2+} yang dibebaskan dari tulang. Baik Ca^{2+} maupun PO_4^{3-} dilepaskan dari tulang ketika PTH memacu disolusi tulang. Karena PTH disekresi hanya ketika kalsium plasma turun di bawah normal, pelepasan kalsium diperlukan untuk mengembalikan konsentrasi kalsium plasma ke normal, tetapi pelepasan PO_4^{3-} cenderung meningkatkan konsentrasi PO_4^{3-} plasma di atas normal. Jika kadar PO_4^{3-} plasma meningkat di atas normal, sebagian Ca^{2+} plasma dipaksa kembali masuk ke tulang melalui pembentukan kristal hidroksiapatit sehingga produk kalsium fosfat dijaga konstan. Redeposisi Ca^{2+} ini akan menurunkan konsentrasi kalsium plasma, tepat berkebalikan dengan efek yang diinginkan. Karena itu, PTH bekerja pada ginjal untuk menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-} oleh tubulus ginjal. Hal ini meningkatkan ekskresi PO_4^{3-} di urine dan menurunkan konsentrasinya dalam plasma, meskipun terjadi pembebasan PO_4^{3-} ekstra dari tulang ke dalam darah. (Sherwood, 2016)

Efek penting ketiga PTH pada ginjal (selain meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} dan menurunkan reabsorpsi PO_4^{3-}) adalah meningkatkan pengaktifan vitamin D oleh ginjal. Meskipun PTH tidak memiliki efek langsung pada usus, hormon ini secara tak-langsung meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari usus halus dengan membantu mengaktifkan vitamin D. Vitamin

nya secara langsung meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} di (Sherwood, 2016)



Semua efek PTH meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} plasma. Karena itu, sekresi PTH meningkat sebagai respons terhadap penurunan konsentrasi Ca^{2+} plasma dan menurun oleh peningkatan kadar Ca^{2+} plasma. Sel-sel sekretorik kelenjar paratiroid peka terhadap perubahan kadar Ca^{2+} bebas dalam plasma. Karena PTH mengatur konsentrasi Ca^{2+} plasma, hubungan ini membentuk lengkung umpan-balik negatif sederhana untuk mengontrol sekresi PTH tanpa melibatkan intervensi neuron atau hormon lain. (Sherwood, 2016)



Gambar 1. Homeostasis Kalsium dan hormon paratiroid. (Song, 2017)

2.4.3 Peran Kalsitonin

Kalsitonin, suatu hormon yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid, juga memiliki pengaruh pada kadar Ca^{2+} plasma. Seperti PTH, kalsitonin

dua efek pada tulang, tetapi dalam hal ini kedua efeknya menurunkan kadar Ca^{2+} plasma: Efek jangka pendek, kalsitonin menghambat perpindahan Ca^{2+} dari cairan tulang ke dalam plasma. Efek



jangka panjang, kalsitonin menurunkan resorpsi tulang dengan menghambat aktivitas osteoklas melalui jalur cAMP. Penekanan resorpsi tulang menurunkan kadar PO_4^{3-} serta mengurangi konsentrasi Ca^{2+} plasma. Kalsitonin juga menghambat reabsorpsi Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari tubulus ginjal selama pembentukan urine, yang secara langsung meningkatkan efek hipokalsemik dan hipofosfatemiknya. Hormon ini tidak berefek pada usus. (Sherwood, 2016)

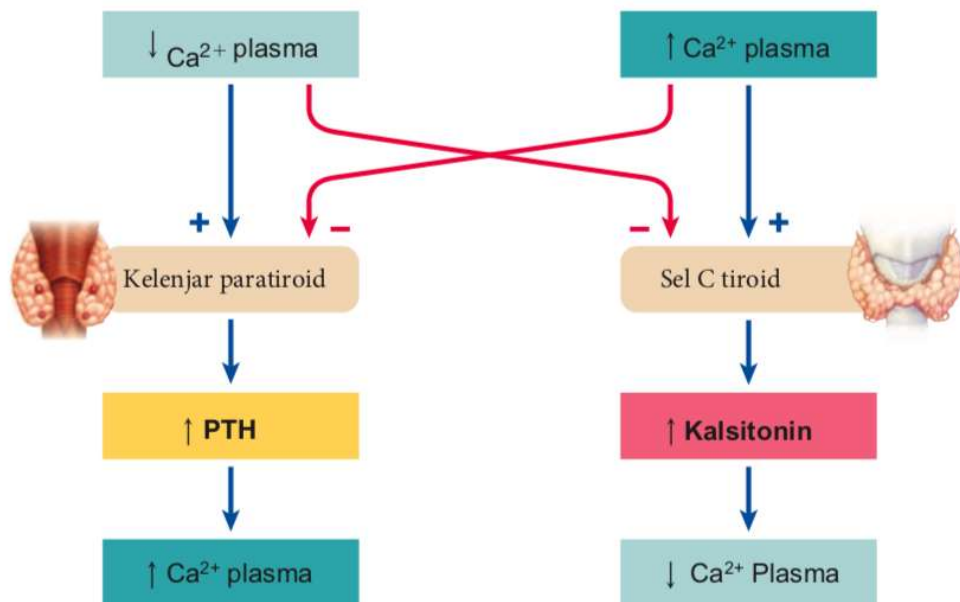
Seperti pada PTH, regulator utama pelepasan kalsitonin adalah konsentrasi Ca^{2+} bebas dalam plasma, tetapi tidak seperti PTH, peningkatan Ca^{2+} plasma merangsang sekresi kalsitonin dan penurunan Ca^{2+} plasma menghambat sekresi kalsitonin, karena kalsitonin menurunkan kadar Ca^{2+} plasma, sistem ini membentuk kontrol umpan-balik negatif sederhana kedua atas konsentrasi Ca^{2+} plasma, sistem yang berlawanan dengan sistem PTH. (Sherwood, 2016)

Namun, kalsitonin berperan sedikit atau sama sekali tidak berperan dalam kontrol normal metabolisme Ca^{2+} atau PO_4^{3-} . Meskipun kalsitonin melindungi dari hiperkalsemia, kondisi ini jarang terjadi pada keadaan normal. Selain itu, pengangkatan tiroid atau tumor penghasil kalsitonin tidak mengubah kadar Ca^{2+} atau PO_4^{3-} , mengisyaratkan bahwa hormon ini dalam keadaan normal tidak esensial untuk mempertahankan home-

Ca^{2+} atau PO_4^{3-} . Kalsitonin mungkin berperan dalam melindungi s tulang ketika terjadi peningkatan besar kebutuhan Ca^{2+} , misalnya



sewaktu kehamilan atau menyusui. Selain itu, sebagian pakar berspekulasi bahwa kalsitonin mungkin mempercepat penyimpanan Ca^{2+} yang baru diserap setelah makan. (Sherwood, 2016)



Gambar 2. Homeostasis Kalsium dan Hormon Kalsitonin (Sherwood, 2016)

2.5 Hubungan Vitamin D dan Kalsium

Faktor terakhir yang terlibat dalam pengaturan metabolisme Ca^{2+} adalah kolekalsiferol, atau vitamin D, suatu senyawa mirip steroid yang esensial bagi penyerapan Ca^{2+} di usus. Vitamin D sebenarnya dianggap sebagai suatu hormon karena tubuh dapat memproduksinya di kulit dari prekursor yang berkaitan dengan kolesterol (7-dehidro-kolesterol) pada pajanan ke sinar matahari. Zat ini kemudian dibebaskan ke dalam darah untuk bekerja di intestinal. (Sherwood, 2016)



Vitamin D secara biologis inaktif ketika pertama kali masuk ke dalam tubuh dari kulit atau saluran cerna. Zat ini harus diaktifkan oleh dua proses

biokimiawi berurutan yang melibatkan pe-nambahan dua gugus hidroksil (-OH). Reaksi pertama terjadi di hati dan yang kedua di ginjal. Hasil akhir adalah produksi vitamin D bentuk aktif, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃, yang juga dikenal sebagai kalsitriol. Enzim-enzim ginjal yang terlibat dalam tahap kedua pengaktifan vitamin D dirangsang oleh PTH sebagai respons terhadap penurunan Ca²⁺ plasma. (Sherwood, 2016)

Fungsi vitamin D aktif adalah meningkatkan penyerapan Ca²⁺ di usus. Tidak seperti sebagian besar konstituen makanan, Ca²⁺ dalam makanan tidak diserap secara serta-merta oleh usus. Pada kenyataannya, sebagian besar Ca²⁺ yang tertelan biasanya tidak diserap dan keluar melalui tinj a. Ketika dibutuhkan, lebih banyak Ca²⁺ makanan yang diserap ke dalam plasma di bawah pengaruh vitamin D. Bentuk aktif vitamin D, terlepas dari efeknya pada transpor Ca²⁺, juga meningkatkan penyerapan PO₄³⁻. Selain itu, vitamin D meningkatkan kepekaan tulang terhadap PTH. Karena itu, vitamin D dan PTH saling bergantung secara erat. Seperti hormon steroid, vitamin D menjalankan efeknya dengan berikatan dengan reseptor vitamin D (vitamin D receptor, VDR) di inti, dengan kompleks ini mengatur transkripsi gen pada sel target dengan berikatan pada elemen respons-vitamin D di dalam DNA. (Sherwood, 2016)

PTH pada dasarnya bertanggung jawab mengontrol homeostasis Ca²⁺ karena efek vitamin D terlalu lambat untuk berperan secara signifikan dalam

menit-ke-menit konsentrasi Ca²⁺ plasma. Namun, baik PTH vitamin D esensial bagi keseimbangan Ca²⁺, proses yang

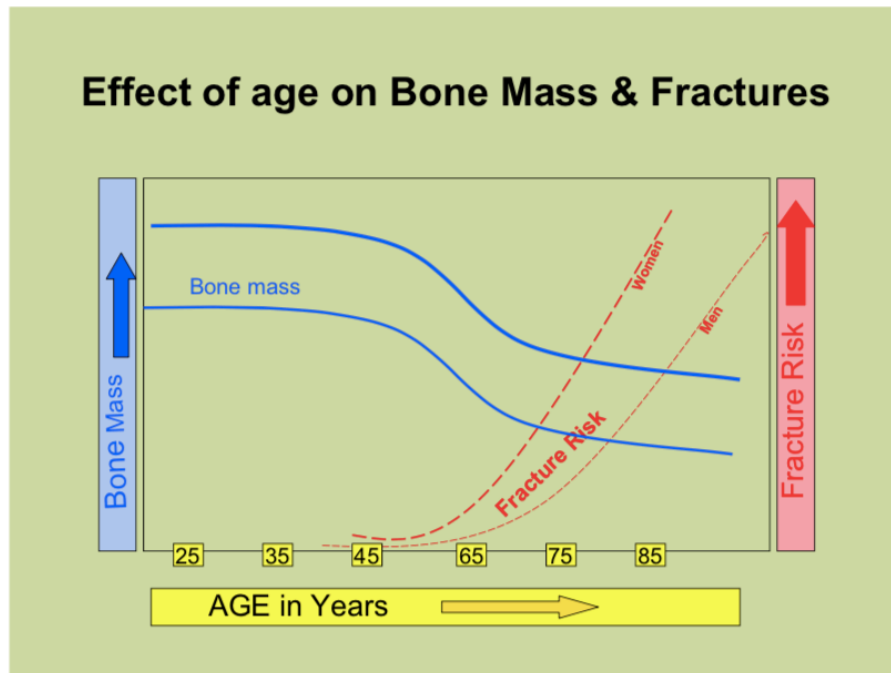


menjamin bahwa, dalam jangka panjang, pemasukan Ca^{2+} ke dalam tubuh ekuivalen dengan pengeluaran Ca^{2+} . Jika asupan Ca^{2+} dari makanan berkurang, penurunan transien kadar Ca^{2+} plasma merangsang sekresi PTH. Peningkatan PTH memiliki dua efek penting untuk mempertahankan keseimbangan Ca^{2+} : (1) merangsang reabsorpsi Ca^{2+} oleh ginjal sehingga pengeluaran Ca^{2+} berkurang; dan Ca^{2+} dan (2) mengaktifkan vitamin D, yang meningkatkan efisiensi penyerapan Ca^{2+} makanan. Karena PTH juga mendorong resorpsi tulang, akan terjadi pengurangan substansial mineral tulang jika asupan Ca^{2+} berkurang untuk waktu yang lama, meskipun tulang tidak secara langsung terlibat dalam mempertahankan keseimbangan influks dan efluks Ca^{2+} . (Sherwood, 2016)

Sejumlah besar penelitian dalam dekade-dekade terakhir menunjukkan bahwa fungsi vitamin D jauh lebih luas daripada efeknya pada penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} makanan. Efek luas vitamin D disebabkan oleh aktivasi VDR yang ditemukan di banyak organ di seluruh tubuh. Vitamin D, pada konsentrasi darah yang lebih tinggi daripada yang diperlukan untuk melindungi tulang, tampaknya menambah kekuatan otot dan juga penting dalam metabolisme energi dan kesehatan imun. (Sherwood, 2016). Kadar kalsium dalam darah seringkali dikaitkan dengan kadar vitamin D dan efek jangka panjangnya dalam massa tulang dan densitasnya, dimana densitas dan risiko terjadinya fraktur meningkat

rkannya usia.





Gambar 3. Risiko penurunan massa tulang, fraktur dikaitkan dengan usia (Valsamis et al., 2006)

2.6 Pengaruh OAE CYP-450 Enzyme Inducer terhadap Metabolisme Vitamin D dan Kalsium

OAE CYP-450 Enzyme Inducer dapat mengaktifkan pregnane X receptor (PXR), yang berpengaruh pada ekspresi CYP24. CYP24 mengubah 1,25 (OH) 2D menjadi bentuk tidak aktif, sehingga mengurangi kadar vitamin D yang aktif secara biologis. Kekurangan vitamin D juga dapat menyebabkan hipokalsemia karena penurunan transportasi kalsium di usus kecil yang berkontribusi terhadap osteoporosis. Vitamin D receptor (VDR) memiliki homologi tingkat tinggi dengan PXR. OAE, dengan demikian,

aktifkan VDR dan menginduksi ekspresi receptor activator of nuclear β -ligand (RANKL). RANKL mengaktifkan osteoklas, sel-sel yang dalam resorpsi tulang. Hiperparatiroidisme sekunder dihasilkan dari



kompensasi untuk menurunkan sirkulasi kalsium karena hipovitaminosis D. PTH mengaktifkan osteoklas yang menyerap kalsium dari tulang yang mengakibatkan keropos tulang. OAE mungkin melakukan intervensi dengan pelepasan kalsitonin. Juga, konsekuensi hipokalsemia terhadap terapi OAE mungkin terlibat dalam kadar kalsitonin yang tidak cukup. (Khanna et al., 2009)

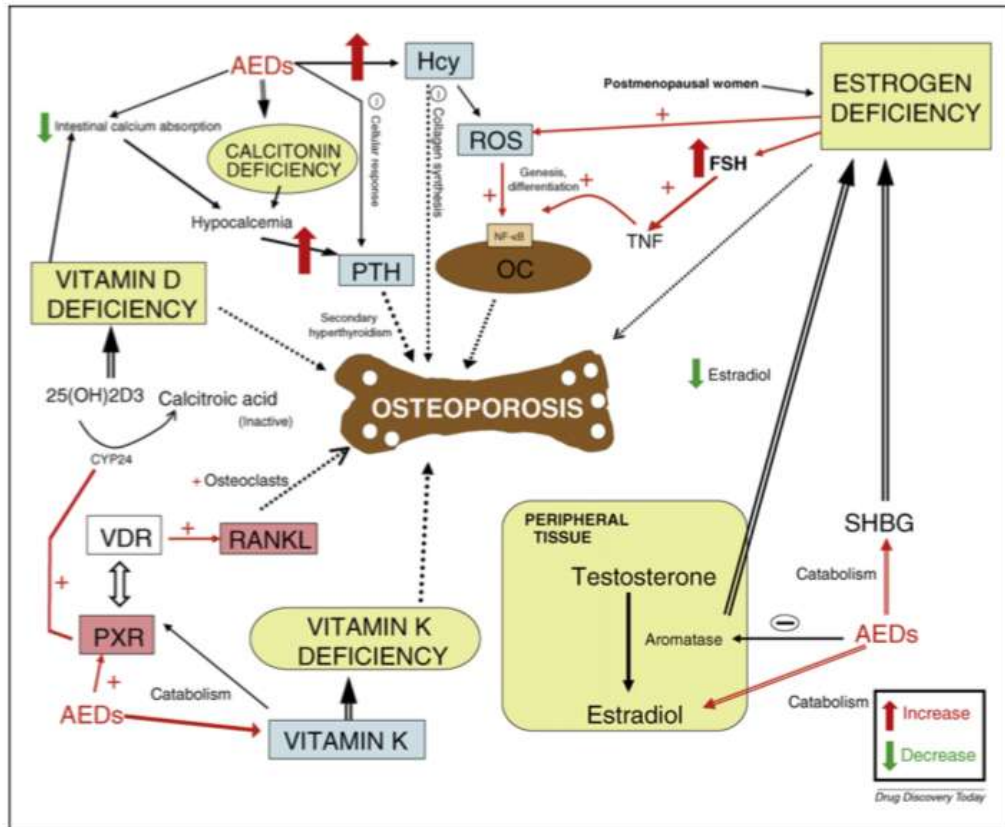
Metabolisme vitamin K ditingkatkan dengan pemberian OAE yang mengakibatkan kekurangan karboksilasi protein yang mengandung gla dan, dengan demikian, menghentikan kemampuan pengikatan kalsiumnya. Vitamin K juga memiliki afinitas terhadap PXR. (Khanna et al., 2009)

OAE mengkatabolisasi estradiol dan estrone dan meningkatkan sintesis SHBG. Pengurangan kadar estrogen melebihi efek menguntungkan dari estrogen pada tulang. Penipisan estrogen tidak hanya menurunkan jalur antioksidan tetapi juga meningkatkan produksi interleukin-7 (IL-7) dalam tulang. IL-7 mengaktifkan sel T dan melepaskan interferon (IFN γ). Radikal bebas yang dihasilkan bersama dengan IFN γ memperburuk faktor nekrosis tumor (TNF) dan pelepasan RANKL dan, dengan demikian, memediasi osteoklastogenesis. (Khanna et al., 2009)

Obat anti epilepsi juga memiliki pengaruh terhadap *homocysteine* (Hcy). Augmentasi kadar Hcy serum dengan asupan OAE mungkin atau mungkin tidak ditambah dengan asam folat serum rendah. Hcy tidak hanya

ganggu pengikatan silang kolagen selama proses *remodelling* tulang juga merangsang osteoklastogenesis. (Khanna et al., 2009)





Gambar 4. Pengaruh OAE terhadap kadar vitamin D dan kalsium (Khanna et al., 2009)

2.6.1 Fenobarbital

Fenobarbital (PB) terlibat dalam penyakit rickets, yang merupakan hasil akibat defisiensi kadar vitamin D akibat sifat PB yang menginduksi enzim CYP-450. Perubahan ini menyebabkan gangguan transportasi kalsium usus yang mengakibatkan hipokalsemia, dan peningkatan kadar PTH dalam memobilisasi Ca dari tulang sehingga mineralisasi tulang berkurang. Studi yang lebih baru juga menunjukkan bahwa PB menyebabkan induksi enzim mikrosom hati, menghasilkan peningkatan kalsitriol 25OHD dan perubahan tulang klasik, yaitu osteomalasia. Kualitas dalam metabolisme Ca dan tulang juga dapat dikaitkan



dengan penghambatan langsung penyerapan kalsium usus. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Weinstein dan kawan-kawan yang berjudul *“Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment”* mendapatkan hasil bahwa hipokalsemia dan osteopenia terjadi meskipun kadar rata-rata normal serum 25OHD dan 1,25- (OH) 2D. Hubungan tidak langsung antara konsentrasi serum obat antiepilepsi dan kadar Ca serum terionisasi, dan kurangnya korelasi dengan kadar metabolit vitamin D, menunjukkan bahwa hipokalsemia tidak tergantung pada efek obat pada metabolisme vitamin D. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

2.6.2 Fenitoin

Fenitoin (PHT) diperkenalkan untuk pengobatan epilepsi pada tahun 1938 oleh Merritt dan Putnam. Obat ini memainkan peran utama dalam mengubah pergerakan ion natrium yang melintasi membran sel neuron. Beberapa kelainan biokimia metabolisme tulang telah dilaporkan terkait dengan pengobatan PHT. Beberapa penelitian melaporkan hipokalsemia dan hipofosfatemia diakibatkan oleh sifat PHT dalam menginduksi hepar melalui sistem enzim CYP-450, yang mengarah pada peningkatan katabolisme vitamin D. Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa penurunan kadar serum 25OHD pada orang dewasa dan anak-anak yang menggunakan PHT. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

da penelitian yang dilakukan pada didapatkan bahwa PHT
nggu transpor kation pada banyak jaringan, sehingga secara



langsung menghambat penyerapan kalsium usus pada tikus. Efek ini mungkin juga ada pada manusia, dan itu akan menyebabkan kadar Ca serum yang lebih rendah, sebuah temuan yang sering pada pasien yang memakai PHT. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

Salah satu mekanisme yang dapat menentukan jumlah pergantian tulang adalah hiperparatiroidisme sekunder, yang mengaktifkan resorpsi tulang dan yang kedua, melalui fenomena sambungan, pembentukan tulang. Hipotesis ini didukung oleh hasil Pack dan kawan-kawan dalam penelitiannya yang berjudul *bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs* pada tahun 2005 yang melaporkan bahwa pasien epilepsi yang diobati dengan PHT memiliki konsentrasi serum 25OHD yang lebih rendah. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

2.6.3 Karbamazepin

Karbamazepin (CBZ) adalah salah satu OAE untuk pengobatan bangkitan fokal serta bangkitan *focal to bilateral* pada orang dewasa dan anak-anak. CBZ terutama bekerja pada saluran natrium yang distabilkan dalam keadaan tidak aktif. Efek CBZ terhadap metabolisme kalsium tidak secara langsung, namun melalui efeknya terhadap vitamin D yang mempercepat katabolisme vitamin D. Beberapa penelitian pada orang dewasa dan anak-anak telah menunjukkan bahwa pengobatan CBZ

menyebabkan peningkatan risiko keadaan penurunan *bone marrow density* (BMD) di vertebra dan kolom femoral, antecubiti dan kalkaneus, tetapi ada beberapa hasil



yang bertentangan, terutama pada anak-anak.(Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

Dua penelitian terbaru oleh Kumandas dan kawan serta Kim dan kawan-kawan dalam penelitiannya yang berjudul "*Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density*" pada tahun 2006 menunjukkan bahwa penurunan BMD terkait dengan penurunan kadar vitamin D sekunder akibat efek obat pada isoenzim sitokrom P450 spesifik (CYP-450), yang terlibat dalam katabolisme vitamin D. (Valsamis et al., 2006).

Perbedaan jenis kelamin dalam efek CBZ pada kepadatan mineral tulang telah dianalisis. Dalam beberapa penelitian, efeknya lebih banyak pada pasien wanita. Sebagai kesimpulan, sebagian besar bukti menunjukkan bahwa pengobatan jangka panjang dengan CBZ memiliki efek negatif pada BMD, yang mungkin merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko patah tulang yang diamati pada pasien dengan epilepsi, wanita pascamenopause dan pria yang lebih tua. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

Perubahan biokimia yang berbeda dari metabolisme tulang telah dilaporkan terkait dengan pengobatan CBZ, baik pada orang dewasa maupun pada anak-anak. Perubahan-perubahan ini termasuk penurunan kadar serum metabolit vitamin D aktif secara biologis, hiperparatiroidisme, dan peningkatan kadar penanda pergantian tulang, seperti penanda

tukan tulang dan resorpsi tulang. Kadar Ca dan P dalam serum



normal di sebagian besar penelitian.(Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

Tingkat rendah vitamin D yang aktif secara biologis pada pasien dengan CBZ telah ditunjukkan dalam beberapa studi. Efek ini telah dikaitkan dengan perubahan metabolisme vitamin D melalui jalur CYP-450 di hati. Kekurangan vitamin D yang terkait dengan penggunaan CBZ kemungkinan dimediasi melalui reseptor nuklear *pregnancy X receptor* (PXR), yang dapat meningkatkan ekspresi CYP-24. Enzim ini mengkatalisis konversi 25OHD menjadi metabolit tidak aktifnya (asam kalsitroat). BMD z-skor berkorelasi negatif dengan kadar PTH serum dan berkorelasi positif dengan kadar serum 25OH-vitamin D. Peningkatan *turnover* tulang mungkin merupakan mekanisme penting untuk penyakit tulang pada pasien epilepsi. Diketahui bahwa OAE seperti CBZ, yang menginduksi enzim P-450, dapat mempercepat katabolisme vitamin D. Akselerasi ini dapat menyebabkan penurunan penyerapan Ca di usus. Terjadinya hipokalsemia intermiten dapat menyebabkan hiperparatiroidisme. (Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

2.7 Pengaruh OAE CYP-450 Enzyme Inhibitor terhadap Metabolisme Vitamin D dan Kalsium

2.7.1 Asam Valproat

Asam Valproat (VPA) adalah obat antiepilepsi spektrum luas yang digunakan sebagai agen lini pertama untuk bangkitan umum. VPA bekerja dengan cara menghambat saluran natrium yang bergantung pada tegangan dan



memodifikasi konduktansi kalsium dan kalium. Pemberian VPA meningkatkan aktivitas enzim sintetik asam glutamat dekarboksilase GABA dan bertindak sebagai penghambat GABA transaminase.(Valsamis et al., 2006; Verrotti et al., 2010)

Beberapa studi terapi VPA pada anak-anak dan orang dewasa tidak menemukan perbedaan dalam nilai BMD rata-rata di servikal, sementara banyak penulis melihat pengurangan signifikan dari BMD pada pasien epilepsi yang menggunakan VPA untuk periode yang lama. Secara khusus, penelitian pada anak-anak epilepsi menemukan BMD yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang didapatkan pada colum femoralis, jari-jari dan vertebra lumbar. (Valsamis et al., 2006)

Dalam satu studi, anak-anak dengan epilepsi yang telah menerima terapi VPA dan/atau LTG selama lebih dari 2 tahun secara keseluruhan mengalami penurunan tinggi badan, massa tulang rendah, dan berkurangnya pembentukan tulang; ukuran hasil ini secara khusus dikompromikan pada anak-anak yang aktivitas fisiknya rendah dan yang menerima terapi kombinasi VPA dan Lamotrigin.(Fan et al., 2016)

Efek VPA terhadap metabolisme Ca dan P sampai saat ini masih dipertanyakan dan masih terus diteliti. Konsentrasi Ca dan P adalah komponen penting dari metabolisme tulang. Ecevit dan kawan-kawan membandingkan subyek sehat dan pasien yang menerima terapi VPA,

dan hasil bahwa pada kelompok yang diobati dengan VPA, 50% dari pasien mengalami hipokalsemia dan setengah dari pasien



memanifestasikan hipofosfatemia. Konsentrasi serum 25OHD adalah indeks status vitamin D yang paling umum digunakan. Pada pasien yang menerima terapi VPA, kadar vitamin D yang aktif secara biologis dalam kisaran normal telah ditunjukkan dalam sejumlah penelitian.(Ecevit et al., 2004; Rafiq et al., 2015)

Efek VPA tidak dapat dengan mudah dijelaskan oleh metabolisme vitamin D, karena VPA bukan merupakan penginduksi sistem CYP-450; melainkan dianggap bertindak dengan menstimulasi aktivitas osteoklas dan dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi, dengan demikian berkontribusi terhadap osteoporosis. Asam valproat tidak mengganggu metabolisme vitamin D, namun metabolitnya bertindak sebagai anion, dengan demikian, mengikat ion kalsium plasma dan karena alasan ini dapat menyebabkan hipokalsemia. Selanjutnya, asam valproat dan metabolitnya adalah anion aktif secara osmotik yang berkontribusi terhadap hiperosmolalitas dan asidosis. Efeknya tergantung dosis dan waktu. (Praticó et al., 2009; Valsamis et al., 2006)

2.8 Defisiensi Vitamin D dan Hipokalsemia

2.8.1 Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D menyebabkan kelainan pada metabolisme kalsium, fosfor dan remodeling tulang. Secara khusus menyebabkan penurunan absorpsi kalsium intestinal dan menyebabkan peningkatan kadar paratiroid. Pada hiperparatiroidisme sekunder, kalsium serum akan pada kisaran normal dengan memobilisasi kalsium dari



tulang dan meningkatkan pembuangan fosfor di ginjal. Proses ini menyebabkan turunnya densitas massa tulang secara umum, yang mengakibatkan osteopenia dan osteoporosis. Hiperparatiroidisme sekunder juga menyebabkan fosfaturia, yang menghasilkan kadar fosfor serum rendah atau normal-rendah. Pada anak-anak kecil dengan kelainan pada mineralisasi tulang menyebabkan penyakit ricket, sedangkan pada orang dewasa, hasilnya adalah osteomalasia. Dihitung oleh skor kepadatan mineral tulang, osteomalasia menunjukkan gejala dengan nyeri dan nyeri yang diisolasi atau digeneralisasi pada tulang dan otot. Pada lansia, defisiensi vitamin D meningkatkan risiko fraktur.(Bikle, 2014; Gani and How, 2015).

Defisiensi vitamin D memiliki efek buruk terhadap kesehatan otak, kadar <20 ng/ml dapat menyebabkan manifestasi neurologis, dimana defisiensi vitamin D yang berlangsung kronis dihubungkan dengan kejadian Alzheimer dan demensia karena vitamin D memiliki efek terhadap deposisi plak amiloid beta. Selain itu, defisiensi vitamin D juga berkontribusi terhadap patofisiologi perkembangan penyakit parkinson, sklerosis multipel, skizofrenia, gangguan afektif dan penurunan fungsi kognitif. Pada pasien epilepsi, defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kejang tidak terkontrol, melalui efeknya terhadap sel glia. Vitamin D memiliki reseptor yang disebut *Vitamin D receptor* (VDR) yang tersebar pada berbagai

termasuk pada sel glia. Ikatan vitamin D dan reseptornya pada sel menghambat pengeluaran mediator inflamasi prokonvulsan seperti IL-



IL-1 β dan TNF- α , dimana over ekspresi dari kedua mediator inflamasi tersebut meningkatkan risiko bangkitan berulang melalui beberapa mekanisme, dimana IL-1 β terlibat dalam aktivasi reseptor NMDA yang merupakan salah satu generator kejang, dan menyebabkan penurunan reseptor GABA, sedangkan TNF- α , terlibat dalam aktivasi reseptor AMPA. Vitamin D dan ikatannya pada VDR juga menyebabkan ikatan kalsium dan parvalbumin, sehingga mengurangi insidensi bangkitan. Pada akhirnya defisiensi vitamin D yang berat dapat menyebabkan peningkatan episode SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) akibat gangguan irama jantung yang ditimbulkan.

Faktor risiko defisiensi vitamin D adalah: (Bikle, 2014; Gani and How, 2015)

- Usia tua
- Pigmentasi kulit yang lebih gelap
- Bekerja di dalam ruangan
- Paparan sinar matahari kurang
- Bayi yang disusui secara eksklusif
- Asupan kalsium rendah (misalnya Intoleransi laktosa, pembatasan diet, vegetarian)
- Imobilitas dan penurunan fungsi ginjal pada orang tua

Gagal ginjal

gagal ginjal kronis, sindrom malabsorpsi atau kondisi lainnya, seperti penyakit Crohn, prosis kistik, dan sirosis hepatis



- Konsumsi obat yang berinteraksi, seperti antikonvulsan, rifampisin, simetidin, tiazid, dan kortikosteroid
- Konsumsi obat yang mengurangi penyerapan, misalnya minyak mineral, obat pencahar, orlistat, dan cholestyramine

2.8.2 Hipokalsemia

Hipokalsemia adalah gangguan elektrolit yang disebabkan oleh rendahnya kadar kalsium di dalam darah. Kondisi ini mungkin bersifat sementara, yang dapat ditangani dengan cepat dengan mengatasi penyakit dasar, atau kronis dan bahkan seumur hidup, ketika disebabkan oleh kelainan genetik atau akibat kerusakan permanen pada kelenjar paratiroid setelah operasi atau sekunder akibat penyakit autoimun. Ahli endokrin dewasa dan pediatrik harus hati-hati menilai pasien dengan hipokalsemia, memperhitungkan penilaian klinis dan simptomatologi penilaian terutama bila dicurigai akibat genetik. Pengujian laboratorium awal yang kritis melibatkan pengukuran serum fosfat, magnesium, hormon paratiroid (PTH), 25-hydroxyvitamin D, dan level 1,25-dihydroxyvitamin D. Evaluasi lebih lanjut diarahkan oleh profil klinis dan laboratorium yang muncul. Beberapa etiologi molekuler hipokalsemia akibat resistensi PTH (yaitu, berbagai sub tipe pseudohipoparatiroidisme); peran *protein regulator autoimmune* (AIRE) dalam hipoparatiroidisme autoimun. Etiologi genetik untuk hipoparatiroidisme melibatkan mutasi pada reseptor penginderaan kalsium,

subunit alfa 11 G yang berhubungan dengan reseptor molekuler untuk transduksi sinyal dalam sel paratiroid, faktor transkripsi penting untuk



pengembangan kelenjar paratiroid, dan molekul PTH itu sendiri. Pengobatan hipokalsemia tergantung pada keparahan dan kronisitas. Infus kalsium diindikasikan untuk hipokalsemia akut dan atau simptomatik yang berat, sedangkan terapi standar andalan adalah suplemen kalsium dan metabolit vitamin D teraktivasi. (Schafer and Shoback, 2000; Song, 2017)

Etiologi hipokalsemia :

1. Produksi dan aksi vitamin D tidak adekuat
 - Defisiensi nutrisi
 - Kurangnya paparan sinar matahari
 - Malabsorpsi
 - Post operasi *bypass-gastric*
 - Penyakit hati tahap akhir dan sirosis hepatis
 - Gagal ginjal kronik
 - Penyakit rickets tipe 1 dan tipe 2
2. Hipoparatiroidisme
3. Hipoparatiroidisme fungsional
 - Depleksi magnesium
 - Kelebihan produksi magnesium
4. Pseudohipoparatiroidisme

Adapun berbagai manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh hipokalsemia

beberapa sistem adalah :

• Krisis neuromuskular

• Tetani Chvostek



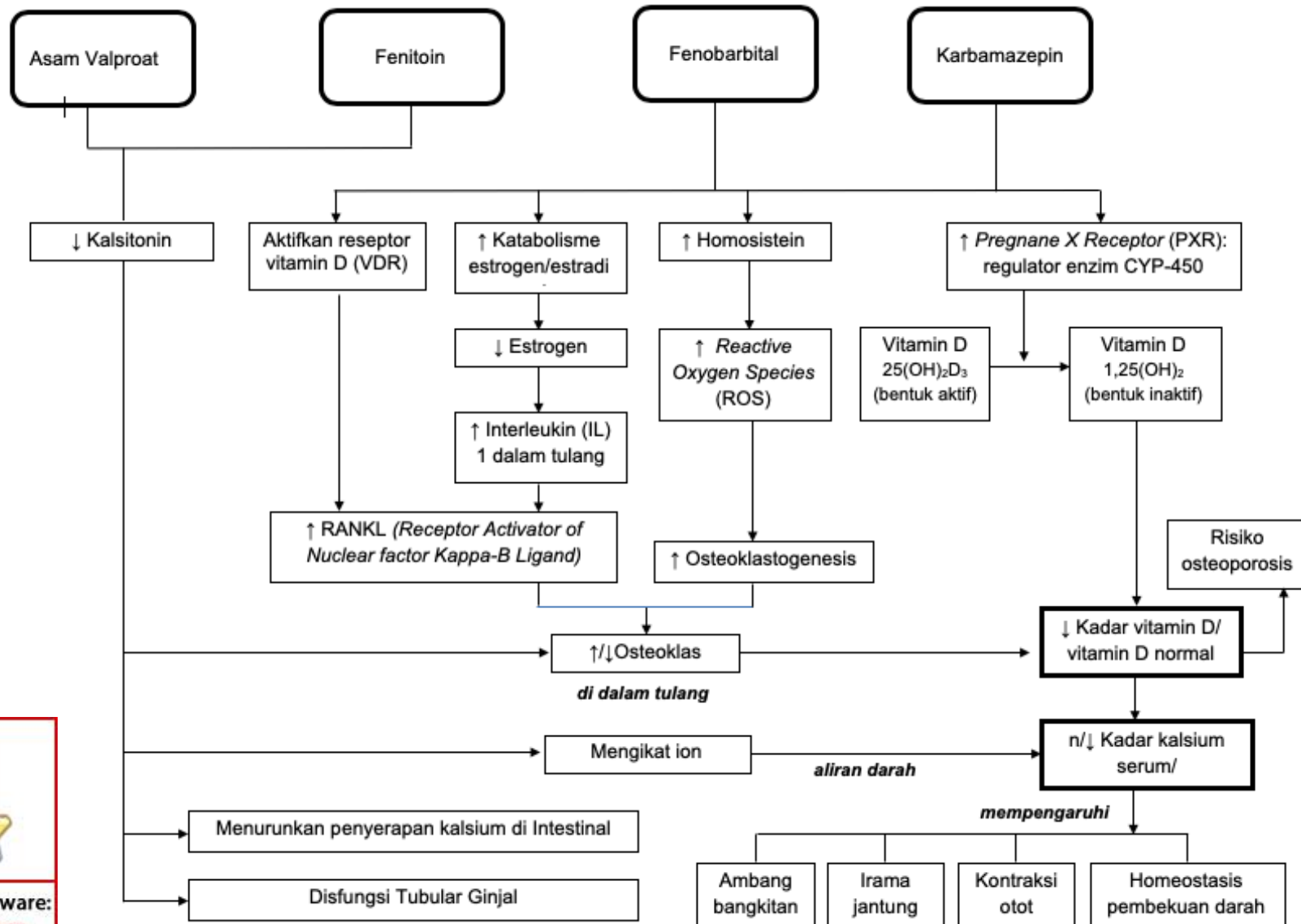
- Tanda Trousseau
- Parestesia
- Tetani
- Bangkitan
- Keram otot
- Lemah otot
- Laringospasme
- Bronkospasme

Gejala dan tanda neurologis

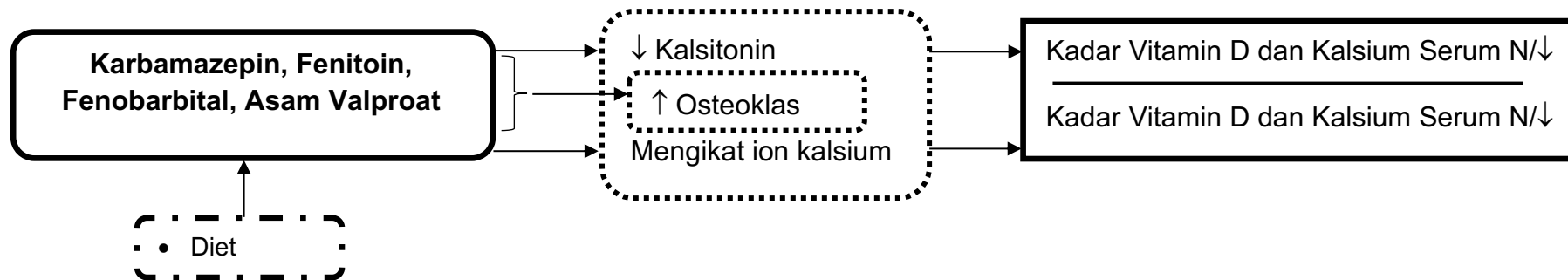
- Gejala ekstrapiramidal
- Iritabilitas
- Gangguan kemampuan intelektual
- Perubahan EEG yang tidak spesifik
- Parkinsonisme
- Koreoatetosis







2.9 Kerangka Teori



2.10 Kerangka Konsep



-  : Variabel independen
-  : Variabel dependen
-  : Variabel kendali
-  : Variabel antara

