

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA LAMA PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI
DENGAN KADAR KALSIUM SERUM PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

*CORRELATION BETWEEN THE DURATION OF ANTI EPILEPTIC
DRUGS THERAPY AND SERUM CALCIUM LEVEL
IN EPILEPTIC CHILDREN*

ANDI UTARI DWI RAHAYU

C105 181 006



**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 KALSIUM SERUM PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ANDI UTARI DWI RAHAYU

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 KALSIMUM SERUM PADA ANAK
PENDERITA EPILEPSI**

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI UTARI DWI RAHAYU

NIM: C105 181 006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 16 November 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. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, PhD
NIP. 19741231 200112 1 013

Ketua Program Studi,



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



Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

Prof.Dr.dr. Haerani Rasvid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Andi Utari Dwi Rahayu
Nomor Mahasiswa : C105 181 006
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, 16 November 2022

Yang menyatakan,



Andi Utari Dwi Rahayu

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.

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** 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. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, PhD** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. Idham Jaya Gandha, Sp.A(K), dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS, dr. Kwari Januar Satriono, M.Kes, Sp. A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. 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.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. 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.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas izin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan 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.
6. Orang tua saya, ibunda **drh. Hj. Rustinah, MP**, yang senantiasa mendukung dalam doa, dorongan, dan seluruh aspek kehidupan penulis yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **dr. Andi Pudya Hanum Pratiwi, M.InfectDis** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2018 : **dr. Zulfi Hidayat, dr. Gracia Dewi Indrawati, dr. Nursyamsuddin, dr. Dian Anggreni Hafid, dr. Min Ayatina, dr. Utari Prasetyaningrum, dr. Abdi Dwiyanto Putra Samosir, dr. Kharisma Andi Akhmad, dr. Nurfajrin Utami Ansari** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. 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, 16 November 2022

Andi Utari Dwi Rahayu

ABSTRAK

ANDI UTARI DWI RAHAYU. Hubungan Antara Lama Pemberian Obat Antiepilepsi dan Kadar Kalsium Serum pada Anak Penderita Epilepsi (dibimbing oleh Hadia Angriani dan Bahrul Fikri).

Epilepsi merupakan kondisi neurologis kronik yang paling banyak ditemukan pada dewasa maupun anak. Sekitar 70% orang memberi respon terapi yang baik terhadap obat antikejang. Namun, banyak penelitian yang melaporkan penggunaan obat antikejang dalam jangka panjang dapat menyebabkan penurunan kadar kalsium darah yang kemudian berakibat pada berkurangnya densitas mineral tulang dan osteomalasia. Penelitian ini bertujuan menilai korelasi lama pengobatan terhadap kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi. Penelitian ini menggunakan metode kajian potong lintang dan berlokasi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dalam kurun waktu Agustus hingga September 2022. Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan berusia 1--18 tahun dengan diagnosis epilepsi yang memenuhi inklusi dan kriteria eksklusi merupakan populasi penelitian ini. Sebanyak 46 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan terdiri dari 28 (60,9%) anak laki-laki dan 18 (39,1%) anak perempuan. Rentang kadar kalsium berkisar antara 8,5-10,8 mg/dl, rerata 9,73 (SD 0,62), median 9,8 dan rentang lama terapi berkisar antara 3-36 bulan, rerata 14,85 (SD 8,52) median 15. Uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi positif dengan nilai kekuatan yang kuat antara jumlah lama pemberian obat antiepilepsi dan kadar kalsium serum ($r=-0,659$; $p<0,001$). Terdapat korelasi positif antara lama pemberian obat antiepilepsi dan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi dengan kekuatan korelasi kuat.

Kata kunci: obat antiepilepsi, kalsium, anak



ABSTRACT

ANDI UTARI DWI RAHAYU: *Correlation Between the Duration of Anti- Epileptic Drug Therapy and Serum Calcium Level in Epileptic Children* (supervised by Hadia Angriani and Bahrul Fikri)

Epilepsy is the most commonly chronic neurological condition found in adults and children. Approximately 70% of people respond well to anti-seizure drugs. However, many studies have reported that long-term use of anti-seizure drugs can cause a decrease in blood calcium level which then results in reduced bone mineral density and osteomalacia. This study aims to evaluate the correlation between treatment duration and serum calcium level in children with epilepsy. Cross sectional study at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar was conducted from August 2022 to September 2022. Patients in outpatient clinic aged 1 to 18 years with a diagnosis of epilepsy who met the inclusion and exclusion criteria were the population of this study. A total of 46 samples who met the inclusion and exclusion criteria consisted of 28 (60.9%) boys and 18 (39.1%) girls. Calcium level ranges from 8.5-10.8 mg/dl with mean 9.73 (SD 0.62), and median 9.8, and duration of therapy ranges from 3-36 months with mean 14.85 (SD 8, 52) and median 15. Spearman correlation test show a positive correlation with a strong strength value between the number of durations of anti-epileptic drug administration and serum calcium level ($r=-0.659$; $p<0.001$). There is a positive correlation between the duration of antiepileptic drug therapy and serum calcium level in epileptic children with a strong correlation.

Keywords: anti-epileptic drugs, calcium, children



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Hipotesis Penelitian	4
I.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Epilepsi	6
II.1.1. Definisi.....	6
II.1.2. Epidemiologi.....	6
II.1.3. Patofisiologi	7
II.1.4. Faktor-faktor risiko epilepsi.....	11
II.1.5. Diagnosis.....	14
II.1.6. Penatalaksanaan	19

II.2	Kalsium.....	23
II.2.1	Sumber Kalsium.....	23
II.2.2	Metabolisme Kalsium	25
II.2.2.1	Peran hormon paratiroid	26
II.2.2.2	Peran hormon kalsitonin	30
II.2.2.3	Peran vitamin D	31
II.3	Hubungan Kadar Kalsium dengan Penggunaan Obat Antiepilepsi	32
II.4	Kerangka Teori	35
BAB III. KERANGKA KONSEP		36
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN		37
IV.1.	Desain Penelitian	37
IV.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	37
IV.3.	Populasi Penelitian	37
IV.3.1	Populasi target	37
IV.3.2	Populasi terjangkau	37
IV.4.	Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	37
IV.4.1	Pemilihan sampel	38
IV.4.2	Perkiraan besar sampel	38
IV.5.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
IV.5.1	Kriteria Inklusi	38
IV.5.2	Kriteria Eksklusi.....	39
IV.6.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	39
IV.7.	Cara Kerja	39
IV.7.1.	Alokasi Subyek	39
IV.7.2.	Cara Penelitian	39
IV.7.3	Alur Penelitian.....	40
IV.8.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	41
IV.8.1.	Identifikasi Variabel	41
IV.8.2.	Klasifikasi Variabel	41

IV.9.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	41
IV.9.1.	Definisi Operasional	41
IV.9.2.	Kriteria Obyektif	43
IV.10.	Pengolahan dan Analisis Data	45
IV.10.1.	Karakteristik sampel	45
IV.10.2.	Analisis Data	45
IV.11.	Penilaian Hasil Uji Hipotesis	45
BAB V.	HASIL PENELITIAN	46
V.1.	Jumlah Sampel	46
V.2.	Karakteristik Sampel	47
V.3 .	Perbandingan Kadar Kalsium Serum Berdasarkan Jenis Kelamin pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	48
V.4.	Perbandingan Kadar Kalsium Serum Berdasarkan Usia pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	48
V.5.	Perbandingan Kadar Kalsium Serum Anak Epilepsi yang Mendapat Pengobatan OAE Monoterapi dan OAE Politerapi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	49
V.6.	Hubungan Kadar Kalsium Serum dengan Lama Pengobatan pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	50
V.7.	Hubungan Kadar Kalsium Serum dengan Subgrup Lama Pengobatan pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	51
V.8.	Asosiasi Kadar Kalsium Serum dengan Variabel Jenis Kelamin, Usia, Jumlah obat yang Dikonsumsi dan Lama Terapi Pada Anak Penderita Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	54

BAB VI. PEMBAHASAN	55
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	61
VII.1. Kesimpulan	61
VII.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pemilihan OAE berdasarkan NICE dan ILAE	21
Tabel 2. Karakteristik Sampel Penelitian	47
Tabel 3. Perbandingan Kadar Kalsium Serum dengan Jenis Kelamin pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	48
Tabel 4. Perbandingan Kadar Kalsium Serum dengan Usia pada Anak Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	49
Tabel 5. Perbandingan Kadar Kalsium Serum pada Anak Epilepsi yang mendapat pengobatan OAE Monoterapi dan OAE Politerapi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	49
Tabel 6. Korelasi Kadar Kalsium Serum dengan lama pengobatan pada Anak Penderita Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	50
Tabel 7. Korelasi Kadar Kalsium Serum dengan subgrup lama pengobatan pada Anak Penderita Epilepsi berdasarkan lama terapi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	51
Tabel 8. Asosiasi Kadar Kalsium Serum dengan variabel Jenis Kelamin, Usia, Jumlah obat yang Dikonsumsi dan Lama Terapi pada Anak Penderita Epilepsi dengan Lama Pemberian OAE \geq 3 bulan	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme neuronal selama kejang	10
Gambar 2.	Klasifikasi ILAE 2017 untuk jenis kejang.....	16
Gambar 3.	Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 2017.....	18
Gambar 4.	Homeostasis kalsium dan hormon paratiroid.....	29
Gambar 5.	Homeostasis kalsium dan hormon kalsitonin	30
Gambar 6.	Alur Penelitian	46
Gambar 7.	Grafik Korelasi Lama Pemberian Obat Anti Epilepsi dengan Kadar Kalsium Serum pada Anak Penderita Epilepsi	50
Gambar 8a.	Grafik korelasi subgrup lama pemberian obat anti epilepsi dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi; subgrup lama pengobatan < 6 bulan	52
Gambar 8b.	Grafik korelasi subgrup lama pemberian obat anti epilepsi dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi; subgrup lama pengobatan 6 - 12 bulan	52
Gambar 8c.	Grafik korelasi subgrup lama pemberian obat anti epilepsi dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi; subgrup lama pengobatan 13 - 24 bulan	53
Gambar 8d.	Grafik korelasi subgrup lama pemberian obat anti epilepsi dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi; subgrup lama pengobatan > 24 bulan	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) (<i>Informed Consent</i>).....	67
Lampiran 2.	Rekomendasi Persetujuan Etik Penelitian	70
Lampiran 3.	Data Penelitian	71
Lampiran 4.	Analisis Data	72

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25 (OH) 2D3	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D3	: hidroksikolekalsiferol
5-HT	: 5- hydroxytryptamine
AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid
ATP	: Adenosin Trifosfat
CaSR	: <i>Calcium Sensing Receptor</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophospate</i>
CES	: Cairan ekstraseluler
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CT	: Computerized Tomography
CYP 450	: <i>Cytochrome P450</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EEG	: Electroencephalogram
GABA	: Gamma Amino Butyric Acid
GAT1	: <i>GABA transporter 1</i>
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
PTH	: Hormon paratiroid
PTH1R	: <i>Parathyroid hormone 1 receptor</i>
PXR	: Pregnane X Receptor
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RXR	: Retinoid R <i>Receptor</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SMD	: <i>Standard Mean Difference</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SXR	: Steroid dan Xenobiotik Reseptor
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang Masalah

Epilepsi adalah penyakit yang dicirikan oleh adanya kecenderungan yang menetap untuk mengalami bangkitan dan segala konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial dari kondisi ini. Bangkitan adalah suatu peristiwa, sedangkan epilepsi adalah penyakit yang melibatkan bangkitan berulang yang muncul tanpa provokasi. (ILAE, 2014)

Epilepsi merupakan kondisi neurologis kronik yang paling banyak ditemukan pada dewasa maupun anak. Pada anak, insidens epilepsi paling tinggi didapatkan pada tahun pertama kehidupan. Epilepsi mengenai sekitar 50 juta orang di dunia, menjadikannya salah satu penyakit neurologis paling umum secara global. Namun demikian, epilepsi ini dapat diobati, dengan sekitar 70% orang memberi respon terapi yang baik terhadap obat anti kejang. Studi berbasis populasi telah menunjukkan bahwa hampir dua pertiga anak dengan epilepsi mencapai bebas kejang selama lebih dari 3 sampai 5 tahun, dan hampir setengah dari pasien berhasil terbebas dari penggunaan obat anti kejang. Namun, banyak penelitian yang melaporkan penggunaan obat anti kejang dalam jangka panjang dapat menyebabkan penurunan kadar kalsium darah yang kemudian berakibat pada berkurangnya densitas mineral tulang dan osteomalasia. (WHO, 2019; Fine, 2020; Pack, 2013).

Kalsium adalah salah satu mineral kunci yang diperlukan untuk menjamin kelangsungan berbagai proses fisiologis dalam tubuh anak, termasuk di antaranya pengaturan sekresi hormon, peran dalam kontraksi otot dan transmisi impuls saraf, fungsi sistem kekebalan tubuh, performa mental, dan perkembangan tulang. Populasi anak-anak mengalami peningkatan kebutuhan kalsium karena pertumbuhan yang cepat dan peningkatan massa tulang terjadi di kelompok usia ini. Kecukupan kalsium pada anak dapat mencegah berbagai gangguan perkembangan, membantu meminimalkan masalah pertumbuhan, mencegah osteopenia dan osteoporosis di kemudian hari. (Tytusa, 2022)

Efek obat anti epilepsi (OAE) terhadap kalsium serum didapatkan melalui efek langsung dan efek tidak langsung. Efek langsung dengan mengurangi kadar kalsitonin yang merupakan salah satu hormon regulator kalsium, yang pada keadaan normal berfungsi untuk mengurangi kalsium dalam darah. Namun, mekanisme yang mendasari kondisi ini belum jelas. Sementara, 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 vitamin D. (Hamed, 2014)

Obat antiepilepsi terkait dengan perubahan metabolisme tulang dan konsentrasi fosfat dan dengan demikian juga perubahan homeostasis kalsium di dalam tubuh. 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 (fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin). Mekanisme lain yang dijelaskan termasuk pengurangan penyerapan kalsium usus (fenitoin), gangguan respons untuk hormon paratiroid (fenobarbital dan fenitoin), hipovitaminosis K (fenitoin) dan defisiensi kalsitonin. Mekanisme pasti dimana natrium valproate menyebabkan kelainan metabolisme mineral tulang yang serupa tidak jelas tetapi dapat dimediasi oleh penghambatan enzim hati yang berbeda. (Chaudhuri *et al*, 2017; Sreedharan, 2018).

Studi *cross-sectional* oleh Borusiak (2018) menyatakan bahwa konsentrasi kalsium rata-rata ditemukan secara signifikan ($p < 0,01$) lebih rendah di antara populasi penelitian (2,41 mmol/L) dibandingkan dengan kontrol sehat (2,53 mmol/L). Sebuah studi lain menggunakan metode metanalisis oleh Zhang (2020), yang merangkum dari 13 studi, menyebutkan bahwa kadar kalsium serum total rendah pada anak yang mengonsumsi OAE karbamazepin dibandingkan dengan kelompok kontrol (SMD: -0.38, 95% CI: -0.67 sampai -0.09; $I^2 = 73.8\%$). Penelitian lain oleh Atmasari yang menggunakan metode *cross-sectional* menyebutkan durasi konsumsi karbamazepine yang lebih lama berhubungan

dengan kadar kalsium serum yang rendah ($r = 0.36$; $P=0.001$). Penelitian *cross-sectional* oleh Sidhiarta juga menemukan adanya korelasi moderate antara durasi penggunaan OAE dengan penurunan kadar kalsium serum ($r=-0.493$; $P=0.006$). (Atmasari, 2017; Borusiak, 2018; Zhang, 2020; Sidhiarta 2018)

Berdasarkan uraian tersebut, penggunaan OAE secara jangka panjang dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar kalsium serum sehingga **pentingnya** dilakukan penelitian ini, adalah untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemakaian OAE terhadap kadar kalsium serum.

Durasi pasti penggunaan OAE yang berpengaruh terhadap penurunan kadar kalsium serum belum jelas sampai saat ini. Studi oleh Atmasari dkk, menemukan kadar kalsium serum menurun secara signifikan setelah 23 bulan mengonsumsi OAE. Dalam studi lain menyebutkan kadar kalsium menurun setelah 74 hari mengonsumsi OAE dosis rumatan. Sebuah studi di Jerman menyebutkan bahwa penurunan kadar kalsium dan vitamin D didapatkan setelah konsumsi OAE dosis rumatan selama 6 bulan. Hal ini mungkin terjadi karena adanya perbedaan metode dan/atau populasi penelitian. (Atmasari *et al*, 2017; Zhang *et al*, 2020; Borusiak *et al*, 2018)

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 samping. Pengobatan epilepsi di berikan selama 2 tahun bebas kejang, yang membuat kekhawatiran akan efek samping yang dapat timbul. Menurut Fan (2016), penggunaan jangka panjang OAE telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian rakitis atau osteomalasia, peningkatan risiko patah tulang, dan berkurangnya kepadatan mineral tulang. Semua kondisi ini berhubungan dengan defisiensi kalsium. Sehingga, dengan penelitian ini, akan menambah referensi mengenai keamanan penggunaan OAE selama pengobatan epilepsi.

Berdasarkan penjelasan di atas, sangatlah **perlu** untuk dilakukan penelitian-penelitian menggali lebih jauh lagi tentang kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi yang menggunakan terapi OAE. Untuk mengetahui penurunan kadar kalsium pada pemakaian obat antiepilepsi pada pasien epilepsi anak maka

dilakukan studi yang sejauh ini **belum pernah** dilakukan di Sulawesi Selatan. Durasi pemberian OAE terhadap penurunan kadar kalsium masih sangat bervariasi. Penelitian kami menetapkan batasan waktu yang lebih dini untuk menilai efek OAE terhadap penurunan kadar kalsium agar dapat segera ditatalaksana apabila diperlukan.

I.2 Rumusan Masalah

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

Apakah ada korelasi kadar kalsium serum dengan lama pemberian obat anti epilepsi (OAE)?

I.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi lama pemberian OAE dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi.

1.3.2 Tujuan Khusus.

1. Menentukan kadar kalsium serum pada anak epilepsi yang mendapat pengobatan OAE dengan durasi ≥ 3 bulan.
2. Menentukan korelasi kadar kalsium serum dengan lama pengobatan pada anak epilepsi dengan pengobatan OAE durasi ≥ 3 bulan.

I.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

Terdapat korelasi negatif antara kadar kalsium serum dan lama pengobatan pada anak yang mendapatkan obat anti epilepsi (OAE) ≥ 3 bulan.

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 kalsium serum pada anak penderita epilepsi.

2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis
 - a. Mengurangi angka kesakitan yang berkaitan dengan defisiensi kalsium pada anak dengan epilepsi.
 - b. Memberikan informasi dasar tentang hubungan lama pemberian obat anti epilepsi (OAE) dengan kadar kalsium serum pada anak penderita epilepsi.
3. Data Penelitian selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian penelitian selanjutnya terkait epilepsi pada 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 (ILAE, 2014):

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 80% hidup di negara-negara berkembang. Prevalensi epilepsi secara keseluruhan adalah 7,60 per 1000 populasi. Didapatkan pula insiden epilepsi yang lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan pada negara maju, masing-masing 139,0 dan 48,9 per 100.000 orang-tahun. 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. (WHO, 2019; 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. 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 gamma amino butirat, 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 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 GABAergik (perubahan dalam sintesis, pelepasan, atau reseptor GABA) atau perolehan fungsi neurotransmisi glutamatergik (perubahan pada reseptor glutamat atau pengambilan kembali) telah diidentifikasi (Simonato, 2018).

Glutamat dan GABA adalah dua neurotransmitter yang telah dipelajari secara ekstensif dalam kaitannya dengan epilepsi. Baik sistem glutamatergik dan GABAergik 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 rangsang postsinaptik dengan mendepolarisasi neuron. Umumnya, reseptor glutamat diklasifikasikan menjadi reseptor ionotropik (saluran kation berpagar ligan): α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) dan kainate, dan reseptor metabotropik (G protein-coupled). Mekanisme molekuler glutamatergik yang terlibat selama inisiasi dan progresi epilepsi termasuk peningkatan regulasi reseptor glutamat, peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler, kelainan pada transporter glutamatergik 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 'pergeseran depolarisasi paroksismal' 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 GABAergik 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 GABAergik dapat meningkatkan kemungkinan menghasilkan potensi eksitatori postsinaptik, dan oleh karena itu menyebabkan epileptogenesis.

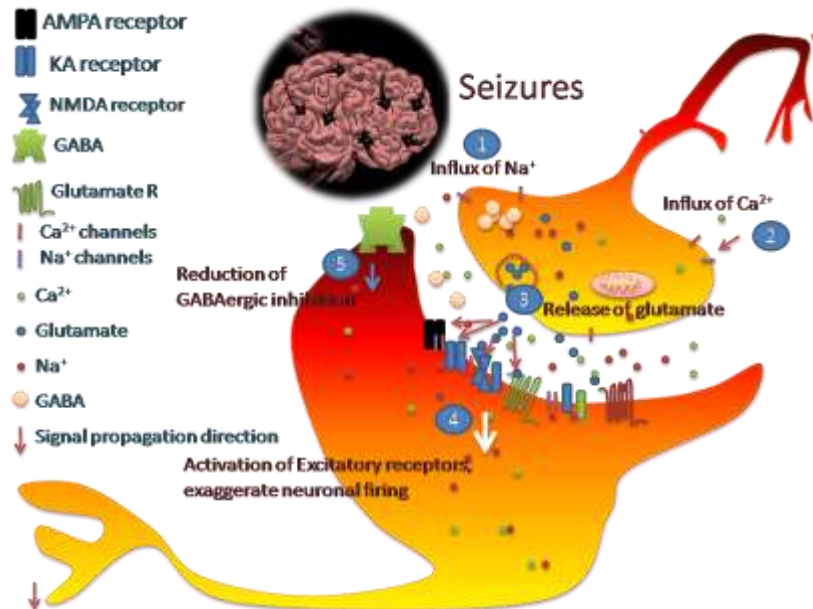
Mekanisme GABAergic termasuk gangguan pelepasan GABA, perubahan reseptor GABA, gangguan sintesis GABA dan kerusakan saraf (Yin Y, 2013).

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 subtype reseptor serotonin yang diekspresikan dalam sistem saraf pusat, seperti 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} dan 5-HT₇. Reseptor ditemukan pada neuron kortikal dan/atau hipokampus. Data eksperimental dari model hewan dan manusia mengungkapkan bahwa neurotransmisi serotonergik secara signifikan terlibat dalam patogenesis epilepsi: deplesi serotonin otak pada model tikus yang rentan epilepsi secara genetik dari kejang audiogenik; ambang kejang yang lebih rendah pada tikus mutan yang tidak memiliki subtype reseptor 5-HT_{1A} atau 5-HT_{2C}; penurunan pengikatan reseptor 5-HT_{1A} di zona epileptogenik. Secara umum, rangsangan saraf dapat dikurangi selama hiperpolarisasi neuron glutamatergik oleh reseptor 5-HT_{1A}, depolarisasi neuron GABAergic oleh reseptor 5-HT_{2C} 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, dopamin, 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. (Waheed A, 2016)

Mekanisme neuronal dipicu oleh propagasi sinyal yang berubah. Ini mungkin akibat kelainan pada stabilitas membran saraf atau koneksi antar neuron. Kejadian epilepsi, terlihat pada gambar 1, 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 α -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. Asfiksia perinatal.

Kejang neonatus sering dijumpai dengan insiden tahunan yang dilaporkan 1-3 per 1000 kelahiran hidup. Otak yang sedang berkembang sangat rentan terhadap gangguan hipoksik-iskemik dan oleh karena itu gangguan ini sering mengakibatkan kejang neonatus. Penyebab paling penting dari kejang neonatus adalah hipoksia iskemik ensefalopati karena asfiksia perinatal (50-60%), stroke (10%), dan perdarahan otak (10%). Ada semakin banyak bukti bahwa kejang neonatal terkait dengan luaran perkembangan saraf yang merugikan, diantaranya cerebral palsy, keterbelakangan psikomotor dan epilepsi. Hal ini dapat disebabkan oleh kejang neonatus yang menambah kerusakan pada otak yang sudah mengalami cedera sebelumnya dan kejang neonatus mengubah sirkuit saraf di otak yang sedang berkembang yang mengarah pada peningkatan kerentanan terhadap epilepsi. Studi oleh Hirfanoglu menemukan bahwa 35,8% dari anak yang menderita asfiksia perinatal mengalami epilepsi dalam kurun waktu pemantauan 1-6 tahun ($p < 0,05$). (De Haan, 2018; Hirfanoglu, 2020)

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).

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 sistem saraf pusat (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%. (Zhang, 2017)

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)

5. Tumor otak

Penyebab yang sering dari kejang fokal adalah tumor otak, berkisar 10% sampai 15% dari semua epilepsi onset dewasa dan 0,2% sampai 6% dari semua epilepsi onset anak. Spektrum yang luas dari tumor otak diklasifikasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menjadi empat kelas (Kelas I=jinak dan IV=ganas), tetapi ini baru-baru ini telah diubah, dengan menggabungkan parameter molekuler selain histologi untuk menentukan entitas tumor yang berbeda. Tumor otak dengan komposisi glioneuronal adalah jenis tumor yang khususnya berhubungan epilepsi, karena sering bermanifestasi sebagai kejang pada masa kanak-kanak, biasanya sejak dari derajat keganasan rendah (Grade I), dan sebagian besar terjadi di lobus temporal. Contoh tipikal adalah ganglioglioma dan tumor neuroepitel disembrioplastik. (Balestrini, 2021)

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

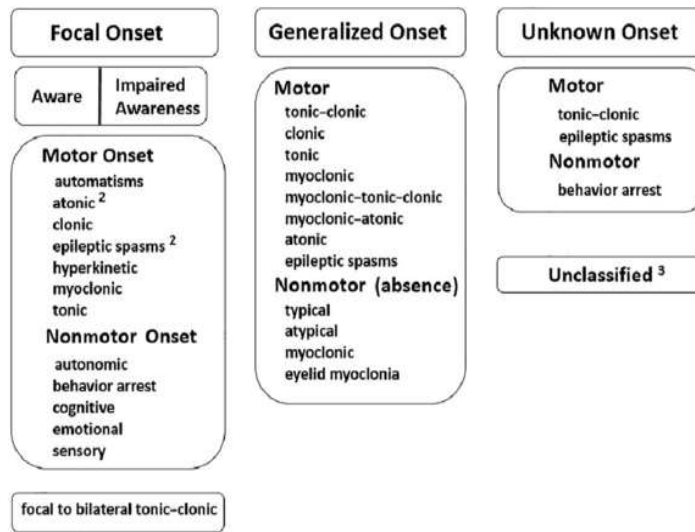
Anamnesis dan pemeriksaan neurologis merupakan dasar diagnosis kejang dan epilepsi, sedangkan evaluasi laboratorium berfungsi sebagai tes tambahan. Riwayat penyakit yang penting termasuk konteks klinis di mana kejang terjadi, termasuk tanda-tanda sebelum kejang, rincian kejang itu sendiri, seperti fenomenologi, 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.

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹



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

Klasifikasi di atas dapat membantu menentukan 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 non-motor. Kejang atonik dan kejang epilepsi biasanya tidak memiliki kesadaran tertentu. Kejang kognitif menyiratkan gangguan bahasa atau domain kognitif lainnya atau fitur positif seperti *deja vu*, halusinasi, ilusi, atau distorsi

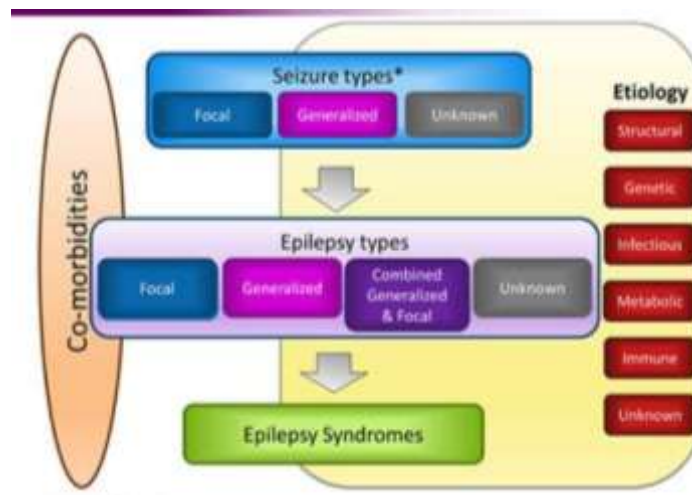
persepsi. Kejang emosional melibatkan kecemasan, ketakutan, kegembiraan, emosi lain, atau penampilan afek tanpa emosi subjektif. Absen adalah atipikal karena awitan lambat atau terminasi atau perubahan signifikan yang didukung oleh lonjakan dan gelombang yang atipikal, lambat, dan menyeluruh pada EEG. Sebuah kejang mungkin tidak diklasifikasikan karena informasi yang tidak memadai atau ketidakmampuan untuk menempatkan jenis dalam kategori lain (Fisher et al, 2017).

Pada kejang umum, aktivitas listrik abnormal (yang dinilai berdasarkan klinis atau EEG) berasal secara bersamaan pada kedua sisi otak dan menyebar dengan cepat melalui jaringan saraf. Kejang tonik-klonik umum adalah kejang yang secara umum dikenali oleh awam sebagai gejala khas epilepsi. Namun, ada berbagai bentuk kejang umum lainnya. Termasuk di antaranya bangkitan absans, di mana individu yang terkena, biasanya anak-anak atau remaja, kehilangan kesadaran selama beberapa detik yang mengakibatkan tatapan kosong. Bangkitan ini dapat disertai dengan tanda-tanda yang lebih halus, seperti kedipan kelopak mata dan gerakan mulut. Kejang mioklonik juga merupakan jenis kejang umum dan terjadi ketika ada kontraksi cepat yang tiba-tiba dari sekelompok otot. Mereka dapat mempengaruhi kepala, lengan, kaki atau seluruh tubuh dan dapat bersifat unilateral atau bilateral. Individu yang mengalami bangkitan jenis ini dapat menjatuhkan atau menumpahkan barang dan, jika sentakannya berat atau terjadi pada anak kecil, dapat menyebabkan jatuh. Karena bangkitan ini dapat berlangsung dalam waktu kurang dari satu detik, tidak ada gangguan kesadaran yang signifikan terlihat. Kejang mioklonik yang sering juga dapat terjadi pada beberapa epilepsi yang berat pada masa bayi dan anak usia dini. Jenis kejang umum lainnya yang kurang umum termasuk kejang atonik (kehilangan tonus otot) dan tonik (peningkatan kontraksi otot yang lebih lama), keduanya juga dapat menyebabkan individu yang mengalami serangan jatuh dan jatuh yang diikuti bangkitan kejang tonik-klonik. (Brodie, 2018)

Pada kejang fokal, aktivitas listrik abnormal berasal dari satu sisi otak, meskipun dalam beberapa kondisi dapat menyebar ke sisi lain saat kejang berlangsung. Kejang fokal dapat timbul dengan berbagai gejala, tergantung pada tempat asal pelepasan listrik abnormal, derajat, serta kecepatan penyebarannya di otak. Kejang ini dapat disertai penurunan kesadaran ataupun tidak. Terkadang,

bentuk dari kejang fokal berupa sentakan pada salah satu lengan dan/atau kaki. Kejang umum juga dapat diawali dengan kejang fokal. Aktivitas listrik abnormal dapat berpindah dengan cepat dari kejang fokal ke kejang tonik-klonik, mempengaruhi kedua sisi (bilateral), yang dikenal sebagai fokal ke kejang tonik-klonik bilateral. Pada pemeriksaan EEG dapat terdeteksi area pada otak di mana kejang awalnya timbul, dan pencitraan otak dapat menunjukkan penyebab struktural kejang, seperti jaringan parut, kelainan anatomi perkembangan (malformasi otak), abses, stroke atau tumor. Pada sekitar sepertiga orang dengan kejang fokal, pencitraan otak akan memperlihatkan hasil yang normal. (Brodie, 2018)

Kejang tidak terklasifikasi. Tidak semua jenis kejang bersifat parsial atau umum. Hal ini berlaku untuk kejang yang terjadi pada neonatus dan bayi. Beberapa kejang yang terjadi pada neonatus dan bayi kemungkinan besar disebabkan dari perbedaan fungsi saraf dan konektivitas di otak yang belum matang (Fisher, 2017).



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

Pemeriksaan elektroensefalografi (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 pencitraan sistem saraf sangat sensitif untuk lesi struktural SSP. Temuan neurologis fokal pada pemeriksaan (misalnya, kelemahan unilateral, refleks asimetris) membutuhkan pencitraan saraf (Stafstrom, 2015).

MRI lebih efektif dalam 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 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 GABA, 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, topiramat, asam valproat, vigabatrin Level D: klobazam, klonazepam, lamotrigin, zonisamid
Kejang umum tonik klonik	Lini I: asam valproat, lamotrigin, karbamazepin, okskarbazepin Lini II: klobazam, levetirasetam, topiramat	Level A dan B: - Level C: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramat, 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 Lini II: lamotrigin	Level A: etosuksimid, asam valproat 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, topiramat, zonisamide, dan oxcarbazepine), saluran K⁺ (untuk retigabine) dan saluran Ca²⁺ tipe T (untuk ethproosuximide). OAE lain menargetkan molekul di sinaps eksitatori dan mengurangi efisiensinya. Target dan obat-obatan ini termasuk vesikel sinaptik glikoprotein 2A (untuk levetiracetam), subunit $\alpha 2\delta$ dari saluran Ca²⁺ dengan gerbang volatase (untuk gabapentin dan pregabalin), α -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 Kalsium

II.2.1 Sumber Kalsium

Sumber terbesar kalsium adalah melalui diet, seperti yang terdapat pada susu dan hasil olahannya, yaitu keju atau yogurt. Sumber kalsium yang berasal dari hewani, seperti sarden, ikan yang dimakan dengan tulang, termasuk ikan kering. Sumber kalsium yang berasal dari nabati, seperti 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 terdapat dalam jumlah yang bervariasi di

semua makanan dan air yang kita konsumsi, meskipun sumber utamanya adalah produk susu dan sayuran. (Sherwood, 2016; Song, 2017)

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)

Kalsium adalah ion yang paling melimpah dalam tubuh, yang memainkan peran penting dalam fungsi membran sel dan sinyal intraseluler. Lebih dari 99% total kalsium terdapat di tulang, secara struktural berperan sebagai bahan penyokong berupa kalsium hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]. Sebaliknya, kurang dari 1% kalsium terdispersi dalam cairan ekstraseluler, dan kadar kalsium intraseluler sangat rendah. Kalsium dalam cairan ekstraseluler, cairan intraseluler, dan tulang diseimbangkan oleh kalsium yang diserap dalam makanan di usus kecil. Pertukaran kalsium antara cairan ekstraseluler dan tulang merupakan bagian dinamis yang penting dari remodeling tulang melalui kumpulan yang dapat dipertukarkan dengan cepat. Ekskresi urin juga terlibat dalam pengaturan homeostasis kalsium. (Sun, 2020)

II.2.2 Metabolisme Kalsium

Kalsium dalam cairan ekstraseluler hadir dalam tiga fraksi. Sekitar 40% terikat pada protein dalam darah, terutama albumin, yang tidak dapat disaring oleh ginjal, sedangkan 10% tambahan kalsium bersirkulasi sebagai komponen terlarut yang bercampur dengan berbagai anion organik. Sisanya, bentuk kalsium yang paling kritis dalam cairan ekstraseluler ada sebagai fraksi terionisasi bebas aktif, yang menentukan efek fisiologis kalsium, karena berinteraksi langsung dengan membran sel, saluran kalsium, dan reseptor penginderaan kalsium (CaSR). (Sun, 2020)

Reseptor penginderaan kalsium banyak ditemukan di sel paratiroid, tempat terjadinya mekanisme molekuler di mana sel paratiroid mendeteksi pengurangan kecil konsentrasi kalsium terionisasi dan memodulasi pelepasan hormon paratiroid (PTH) yang cepat sesuai kebutuhan. Secara singkat, penurunan konsentrasi kalsium plasma akan menonaktifkan CaSR, menyebabkan peningkatan aliran PTH, yang memiliki efek langsung pada reabsorpsi kalsium ginjal dan penyerapan tulang melalui interaksi dengan reseptor PTH1R. Perubahan konstan dalam konsentrasi PTH juga akan meningkatkan penyerapan kalsium usus melalui peningkatan aktivitas 25-hidroksivitamin D3-1 α -hidroksilase untuk memproduksi vitamin D bentuk aktif 1,25(OH)₂D, atau kalsitriol, mediator sentral untuk penyerapan kalsium di usus. Konsentrasi fisiologis 1,25(OH)₂D dapat masuk ke sel target untuk berinteraksi dengan reseptor nuklirnya VDR. Kompleks tersebut kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor x asam retinoat (RXR), yang selanjutnya berinteraksi dengan elemen respons vitamin D (VDRE) pada gen target untuk mengontrol ekspresinya. Perlu diperhatikan bahwa, meskipun pembuatan 1,25(OH)₂D di ginjal dapat didorong oleh PTH, ia sendiri memainkan peran dalam menghambat sintesis dan sekresi PTH, yang dapat dijelaskan oleh loop umpan balik. Sebaliknya, ketika kadar kalsium meningkat, kelenjar tiroid akan meningkatkan aliran kalsitonin, hormon polipeptida lain, yang dapat mengurangi sekresi PTH, sehingga terjadi proses sebaliknya. (Sun, 2020)

Metabolisme kalsium usus diatur secara ketat oleh 1,25(OH)₂D dan terjadi dalam jalur pasif atau jalur transeleular yang bergantung pada energi. Rute

paraselular bergantung pada gradien konsentrasi kalsium di sepanjang *tight junction* di epitel usus. Sementara, jalur aktif untuk penyerapan kalsium usus sangat bergantung pada kontrol transkripsi yang agak ketat oleh 1,25(OH)₂D, yang menggambarkan mekanisme adaptif penting saat terjadi kekurangan kalsium. (Sun, 2020)

Di ginjal, sekitar 70% kalsium akan direabsorpsi melalui jalur pasif yang didorong oleh gradien konsentrasi. Sebaliknya, 25-27% akan direabsorpsi di cabang tebal lengkung Henle dan di tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus melalui jalur aktif, mencerminkan penyerapan kalsium usus yang dijelaskan sebelumnya. Perlu diperhatikan bahwa PTH memiliki pengaruh yang lebih signifikan pada ekskresi ion fosfat urin daripada kalsium. Karena fosfat dapat bergabung dengan ion kalsium untuk membentuk kompleks yang tidak larut, lebih banyak pelepasan fosfat pada akhirnya akan meningkatkan kadar kalsium terionisasi serum. Ginjal juga dapat mempengaruhi konsentrasi kalsium plasma melalui pemrosesan vitamin D menjadi kalsitriol di bawah pengaruh kadar PTH yang tinggi. (Sun, 2020)

Tulang berfungsi sebagai organ penyimpanan penting untuk kalsium, karena tulang mengandung 99% dari total kalsium. Tulang adalah jaringan yang rumit dan dinamis yang dimediasi oleh osteoklas sebagai penyerap tulang dan osteoblas sebagai pembentuk tulang. Penelitian telah menunjukkan bahwa pembuangan kalsium dari tulang tidak hanya diatur oleh PTH dan 1,25(OH)₂D yang di bawah pengaruhnya pada aktivator reseptor ligan NF- κ B (RANKL) dapat mendorong pematangan osteoklas, tetapi juga dapat secara langsung dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi kalsium lokal terlepas dari faktor-faktor di atas, meskipun dasar molekulernya belum banyak dipelajari. (Sun, 2020)

II.2.2.1 Peran Hormon Paratiroid (PTH)

PTH adalah hormon utama yang bertanggung jawab dalam pemeliharaan homeostasis Ca²⁺ dan esensial untuk mempertahankan keseimbangan Ca²⁺, meskipun vitamin D juga berperan dalam keseimbangan Ca²⁺. (Sherwood, 2016)

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 dalam darah mulai turun sehingga dalam keadaan normal hipokalsemia dan segala efeknya dapat dicegah. Hormon ini juga menurunkan konsentrasi PO_4^{3-} plasma. (Sherwood, 2016)

Selama 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 Ca^{2+} tidak stabil yang jumlahnya terbatas di cairan tulang. Kedua, dengan mendorong pemindahan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dari kumpulan mineral tulang yang stabil di dalam tulang 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 osteoblast. 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-osteoblast 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 tidak stabil diperbanyak menjadi efluks Ca^{2+} besar-besaran antara cairan tulang dan 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 ke plasma. Hormon ini melakukannya dengan bekerja pada osteoblast, 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 Ca^{2+} yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan plasma (lebih dari 1000 kali lipat) 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 bank tulang, meskipun sangat kecil, dapat menyelamatkan nyawa karena memulihkan 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)

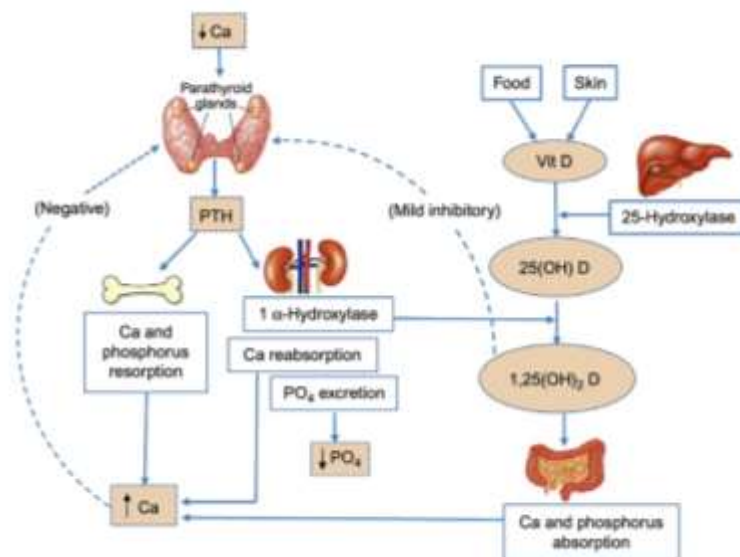
Hormon paratiroid merangsang konservasi Ca^{2+} dan mendorong eliminasi PO_4^{3-} oleh ginjal selama pembentukan urine. Di bawah pengaruh PTH, ginjal dapat meningkatkan reabsorpsi Ca^{2+} yang terfiltrasi sehingga Ca^{2+} yang lolos ke urine lebih sedikit. Efek ini meningkatkan kadar Ca^{2+} plasma dan menurunkan pengeluaran Ca^{2+} di urine. 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 konsentrasi Ca^{2+} . (Sherwood, 2016)

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 ini nantinya secara langsung meningkatkan penyerapan Ca^{2+} dan PO_4^{3-} di usus. (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)

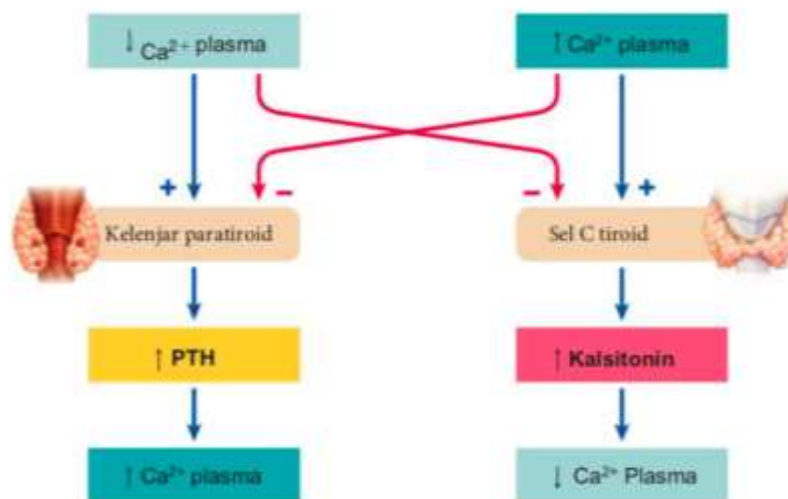


Gambar 4. Homeostasis Kalsium dan hormon paratiroid. (Song, 2017)

II.2.2.2 Peranan Kalsitonin

Kalsitonin, suatu hormon yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid, juga memiliki pengaruh pada kadar Ca^{2+} plasma. Seperti PTH, kalsitonin memiliki dua efek pada tulang, tetapi dalam hal ini kedua efeknya menurunkan kadar Ca^{2+} plasma: Efek jangka pendek, kalsitonin menurunkan 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)



Gambar 5. Homeostasis Kalsium dan Hormon Kalsitonin (Sherwood, 2016)

II.2.2.3 Peran Vitamin D

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 darah dari kulit atau saluran cerna. Zat ini harus diaktifkan oleh dua proses biokimiawi berurutan yang melibatkan penambahan 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 Ca^{2+} plasma. (Sherwood, 2016)

Fungsi vitamin D aktif adalah meningkatkan penyerapan Ca^{2+} di usus. Tidak seperti sebagian besar konstituen makanan, Ca^{2+} dalam makanan tidak diserap secara serta-merta oleh usus. Pada kenyataannya, sebagian besar Ca^{2+} yang tertelan biasanya tidak diserap dan keluar melalui tinja. Ketika dibutuhkan, lebih banyak Ca^{2+} makanan yang diserap ke dalam plasma di bawah pengaruh vitamin D. Bentuk aktif vitamin D, terlepas dari efeknya pada transpor Ca^{2+} , juga meningkatkan penyerapan PO_4^{3-} . 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 Ca^{2+} karena efek vitamin D terlalu lambat untuk berperan secara signifikan dalam regulasi menit ke menit konsentrasi Ca^{2+} plasma. Namun, baik PTH maupun vitamin D esensial bagi keseimbangan Ca^{2+} , 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 berdasarkan usia. (Sherwood, 2016).

II.3 Hubungan Kadar Kalsium dengan Penggunaan Obat Antiepilepsi

OAE telah banyak dilaporkan menurunkan kadar kalsium serum, yang mengganggu metabolisme tulang, menurunkan kepadatan tulang terutama melalui induksi sistem enzim sitokrom P450 (CYP450) di hati. Namun, penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa OAE non-penginduksi enzim, seperti asam valproat, juga dapat menyebabkan hipokalsemia melalui efek penghambatan metabolit OAE pada ion kalsium. Banyak penelitian melaporkan bahwa anak epilepsi yang diobati dengan OAE selama periode waktu paling sedikit 6 bulan mengalami penurunan kadar kalsium total. (Atmasari, 2017; Sidiartha, 2018; Suwasanti, 2019)

Obat-obatan anti epilepsi seperti fenitoin, fenobarbital dan karbamazepin diketahui menginduksi aktivitas oksidase hati melalui enzim mikrosomal (P450). Obat-obat tersebut mempengaruhi metabolisme mineral dan tulang dengan meningkatkan metabolisme vitamin D, yang menyebabkan kekurangan vitamin D. Defisiensi vitamin D ini menghambat transportasi dan penyerapan kalsium usus, yang menyebabkan hipokalsemia. (Sidhiarta, 2018)

Fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin adalah salah satu kelas obat yang dikenal sebagai xenobiotik. Xenobiotik mengaktifkan reseptor nuklir yang dikenal sebagai reseptor steroid dan xenobiotik (SXR) atau reseptor pregnane X (PXR). Pada tingkat molekuler mereka mengaktifkan reseptor nuklir orphan, reseptor pregnane X (PXR), yang berbagi 60% homologi dalam domain pengikatan DNA mereka ke reseptor vitamin D (VDR), dan diekspresikan di usus, ginjal, dan hati. PXR telah terbukti memediasi induksi CYP2 dan CYP3, enzim sitokrom P450 yang terlibat dalam metabolisme obat. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa aktivator PXR ini dapat meningkatkan ekspresi CYP24, gen target VDR, dalam sel yang dikultur dan in vivo pada tikus. CYP24 adalah enzim yang mengarahkan oksidasi rantai samping dan pembelahan 25(OH) 2 D3 dan 1 β , 25 (OH) 2D3 menjadi produk akhir asam karboksilat (asam kalsitroat), menghasilkan konsentrasi seluler vitamin D aktif yang lebih rendah. Peningkatan konversi vitamin D menjadi metabolit tidak aktif ini akan menurunkan bioavailabilitas vitamin D yang pada gilirannya menurunkan vitamin D yang aktif secara biologis yang menyebabkan berkurangnya penyerapan kalsium di usus yang mengakibatkan hipokalsemia dan peningkatan PTH. Peningkatan PTH selanjutnya akan menyebabkan mobilisasi simpanan kalsium tulang dan pergantian tulang berkelanjutan. (Leah, 2020)

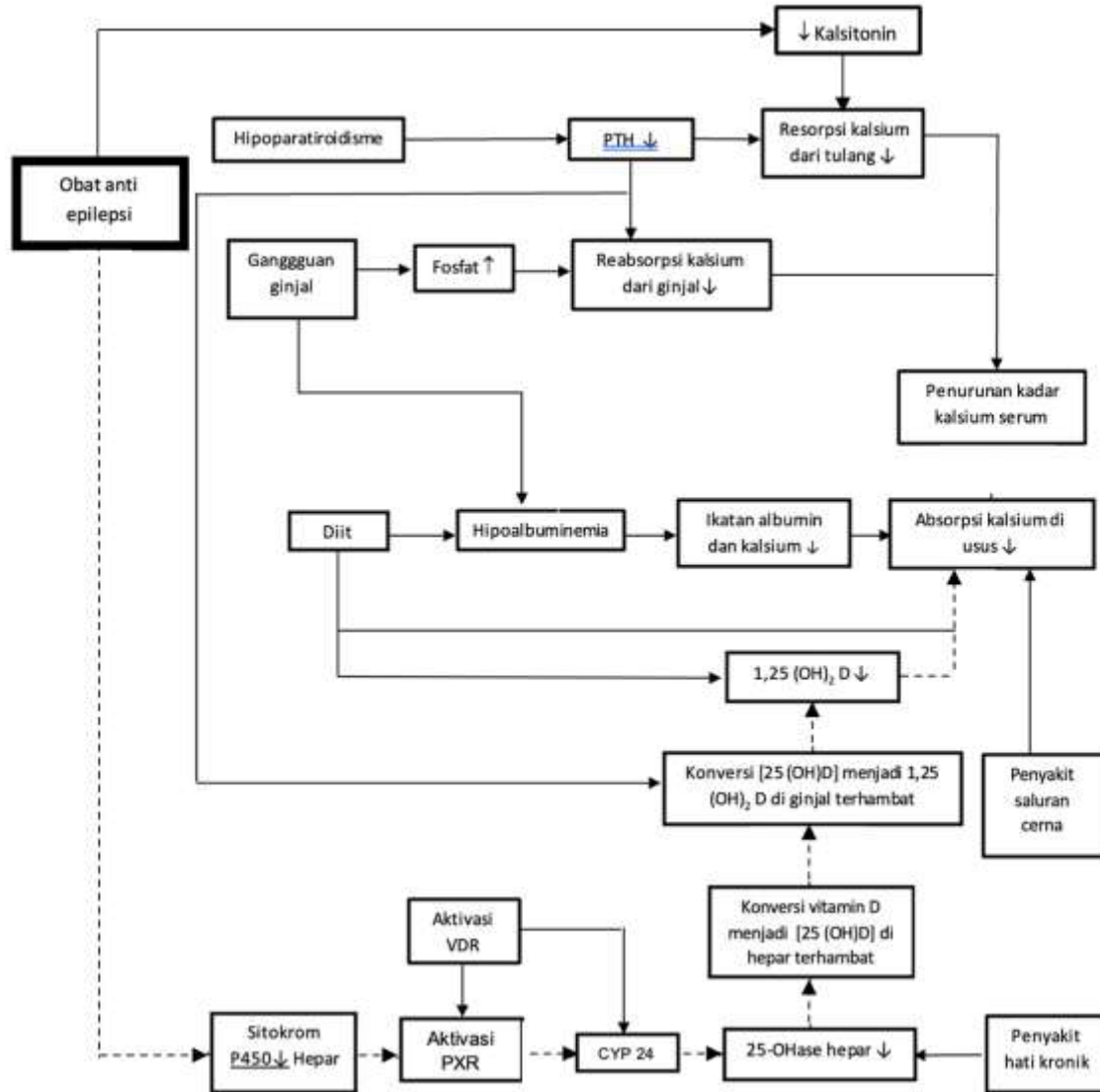
Induksi enzim sitokrom P450 di hati yang menyebabkan peningkatan katabolisme Vitamin D adalah mekanisme utama yang dilaporkan. Mekanisme lain adalah efek langsung pada sel tulang termasuk gangguan penyerapan kalsium dan penghambatan respon terhadap PTH, dan defisiensi kalsitonin. OAE yang menginduksi enzim sitokrom P450 dapat menyebabkan peningkatan konversi Vitamin D menjadi metabolit polar tidak aktif di mikrosom hati dan mengurangi bioavailabilitas vitamin D. Penurunan Vitamin D yang aktif secara biologis

menyebabkan penurunan penyerapan kalsium di usus, mengakibatkan hipokalsemia, dan peningkatan PTH yang bersirkulasi, yang meningkatkan mobilisasi simpanan kalsium tulang dan pergantian tulang berkesinambungan. OAE dapat mengganggu penyerapan kalsium di usus. Gangguan penyerapan akan menyebabkan hipokalsemia dan hipersekresi umpan balik PTH. Kalsitonin adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar tiroid yang menghambat resorpsi tulang yang dimediasi osteoklas. Oleh karena itu, defisiensi kalsitonin dapat mempercepat pergantian tulang. hal ini telah dibuktikan baik secara in vitro maupun in vivo. (Dabla, 2020)

Risiko patah tulang dua sampai enam kali lebih tinggi pada pasien dengan epilepsi dibandingkan pada populasi rata-rata dan sebanding dengan yang terlihat pada pasien yang menjalani terapi glukokortikoid jangka panjang. (Grober, 2012)

Gangguan integritas tulang yang diinduksi OAE terutama dipengaruhi oleh jenis, dosis, dan durasi terapi antiepilepsi. Peningkatan tergantung dosis pada risiko patah tulang terutama diamati selama terapi dengan karbamazepin, oxcarbazepine, clonazepam, Fenobarbital, fenitoin, primidon, dan asam valproat. (Grober, 2012)

II.5 Kerangka Teori



Keterangan:

—→ : Hubungan langsung

- - - -> : Hubungan tidak langsung