

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi didefinisikan sebagai sekelompok gangguan neurologis yang ditandai dengan terjadinya kejang epileptik. Kejang epileptik merupakan episode singkat berupa tanda dan/atau gejala klinis yang disebabkan oleh aktivitas neuron di otak yang abnormal dan terjadi secara sinkron. Berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE) tahun 2014, diagnosis epilepsi dapat ditegakkan jika terdapat salah satu dari kriteria berikut: dua atau lebih *unprovoked seizure* dan terjadi dengan selang waktu lebih dari 24 jam, satu kali *unprovoked seizure* dengan risiko kekambuhan lebih dari 60%, atau terdapat diagnosis sindrom epilepsi secara klinis (Cho and Kim, 2019).

Epilepsi diperkirakan memengaruhi sekitar 50 juta orang di seluruh dunia tanpa mengenal batasan sosio-demografis. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa prevalensi titik (*point prevalence*) epilepsi berkisar antara 4 hingga 10 kasus per 1000 penduduk, menjadikannya salah satu gangguan neurologis yang paling umum. Angka insidennya diperkirakan mencapai 50 hingga 60 kasus baru per 100.000 orang per tahun. Selain itu, hingga 8% populasi dilaporkan pernah mengalami setidaknya satu kali kejang sepanjang hidupnya.² Data epidemiologi epilepsi di Indonesia masih terbatas. Estimasi penderita epilepsi adalah 1,5 juta dengan prevalensi 0,5-0,6% dari penduduk Indonesia (Risikesdas, 2018).

(Feigin *et al.*, 2025) Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis serius yang paling umum dan terus meningkat bebannya di seluruh dunia, memengaruhi individu dari semua kelompok usia. Penyakit ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dini hingga tiga kali lipat dibandingkan populasi umum, dan ditandai oleh kejang berulang yang tidak dipicu (*unprovoked*), akibat aktivitas neuron yang berlebihan atau sinkron secara abnormal di otak. Epilepsi menimbulkan beban ekonomi, psikososial, fisik, dan mental yang signifikan bagi sistem kesehatan, masyarakat, serta individu yang terdampak dan keluarganya (Feigin *et al.*, 2025).

(Siniscalchi *et al.*, 2020) Dampak merugikan obat anti bangkitan (OAB) terhadap kesehatan tulang telah dilaporkan sejak hampir empat dekade lalu. Sejak itu, semakin banyak literatur yang menunjukkan bahwa penggunaan OAB jangka panjang dikaitkan dengan peningkatan risiko penurunan densitas mineral tulang dan penyakit metabolik tulang, termasuk peningkatan turnover tulang, osteoporosis, perubahan kualitas tulang, dan yang terpenting, risiko fraktur. Salah satu mekanisme utama yang diduga berperan adalah gangguan metabolisme kalsium, yang melibatkan pengaruh OAB terhadap enzim hati yang meningkatkan metabolisme vitamin D menjadi bentuk tidak aktif. Penurunan kadar vitamin D ini berdampak pada penurunan penyerapan kalsium usus, peningkatan hormon paratiroid (PTH), dan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas. Kombinasi perubahan ini menyebabkan gangguan homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang. Hal ini diperparah oleh fakta bahwa proses remodeling tulang merupakan mekanisme berkelanjutan sepanjang hidup, sehingga gangguan yang terjadi akibat OAB dapat memiliki implikasi jangka panjang terhadap integritas skeletal pasien epilepsy (Siniscalchi *et al.*, 2020).

(Rajasekhar *et al.*, 2024)(Kim *et al.*, 2020) Jenis terapi yang dijalani pasien epilepsi, baik monoterapi maupun politerapi, berpengaruh terhadap metabolisme kalsium. Politerapi cenderung meningkatkan risiko penurunan kadar kalsium karena efek kumulatif dari penggunaan lebih dari satu obat anti bangkitan. Sebaliknya, monoterapi memiliki risiko yang lebih rendah terhadap gangguan homeostasis kalsium (Kim *et al.*, 2020). Selain jenis terapi, durasi penggunaan OAB juga menjadi faktor penting. Penggunaan jangka panjang, terutama selama 12 bulan atau lebih, telah dikaitkan dengan penurunan kadar vitamin D dan kalsium serum secara bermakna, yang dapat berdampak pada kesehatan tulang. Durasi yang lebih lama memberi waktu terjadinya perubahan metabolik, termasuk gangguan absorpsi kalsium, peningkatan hormon paratiroid, serta peningkatan risiko osteopenia dan osteoporosis (Rajasekhar *et al.*, 2024) .

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis kronis yang membutuhkan terapi jangka panjang, salah satunya melalui pemberian obat anti bangkitan (OAB). Meskipun efektif dalam mengontrol kejang, penggunaan OAB telah dikaitkan dengan berbagai efek samping sistemik, termasuk gangguan

pada metabolisme mineral, seperti kalsium. Sejumlah penelitian terdahulu telah meneliti aspek ini, antara lain oleh Rajasekhar et al. (2024), Sharma et al. (2020), Atmasari et al. (2017), dan Saket et al. (2021a). Penelitian-penelitian tersebut melibatkan berbagai populasi dan desain studi, dan secara umum menyoroti adanya potensi pengaruh terapi OAB terhadap kadar serum kalsium. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan penelitian lebih lanjut guna mengevaluasi hubungan antara pemberian OAB dengan kadar serum kalsium, khususnya pada pasien epilepsi, sebagai upaya dalam meningkatkan kualitas terapi dan mencegah komplikasi jangka panjang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat di simpulkan rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini, antara lain:

1. Bagaimana karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, jenis terapi, jenis obat, durasi terapi, dan status pekerjaan pada pasien epilepsi yang menjalani terapi obat anti bangkitan?
2. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar serum kalsium berdasarkan karakteristik klinis subjek (jenis kelamin, golongan terapi, jenis obat, durasi terapi, dan status pekerjaan)?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar serum kalsium dengan variabel klinis meliputi usia, durasi terapi, berat badan, tinggi badan, dan indeks massa tubuh (IMT)?
4. Apakah golongan terapi obat anti bangkitan (*enzyme inducer*, *enzyme inhibitor*, dan *non enzyme inducer*) berpengaruh terhadap kadar serum kalsium pasien epilepsi?
5. Apakah terdapat perbedaan kadar serum kalsium berdasarkan jenis obat anti bangkitan, serta obat mana yang memiliki potensi terbesar terhadap penurunan kadar serum kalsium?

1.3 Hipotesis Penelitian

H₀ (Hipotesis Nol): Tidak terdapat hubungan antara pemberian terapi obat anti bangkitan terhadap kadar kalsium serum pada pasien epilepsi.

H₁ (Hipotesis Alternatif): Terdapat hubungan antara pemberian terapi obat anti bangkitan terhadap kadar kalsium serum pada pasien epilepsi.

H₂ (Hipotesis 2): Terdapat perbedaan kadar kalsium lebih rendah pada pemberian terapi golongan obat anti bangkitan induktor enzim dibanding dengan golongan non induktor enzim dan inhibitor pada pasien epilepsi.

H₃ (Hipotesis 3): Terdapat perbedaan kadar kalsium lebih rendah pada pemberian obat anti bangkitan lebih dari 12 bulan dibanding dengan pengobatan obat anti bangkitan kurang dari 12 bulan pada pasien epilepsi.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara pemberian terapi obat anti bangkitan terhadap kadar kalsium serum pada pasien epilepsi.

1.4.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini, antara lain:

1. Mengidentifikasi karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, jenis terapi, jenis obat, durasi terapi, dan status pekerjaan pada pasien epilepsi yang menjalani terapi obat anti bangkitan.
2. Menetapkan perbedaan rerata kadar serum kalsium berdasarkan karakteristik klinis subjek (jenis kelamin, golongan terapi, jenis obat, durasi terapi, dan status pekerjaan).
3. Menetapkan hubungan kadar kalsium dengan variabel klinis meliputi usia, durasi terapi, berat badan, tinggi badan, dan indeks massa tubuh (IMT).
4. Mengidentifikasi hubungan jenis kelamin dan status pekerjaan dengan kadar serum kalsium.
5. Mengidentifikasi hubungan golongan terapi, jenis obat, dan durasi terapi dengan kadar serum kalsium.

6. Mengidentifikasi pengaruh golongan terapi OAB terhadap kadar serum kalsium, khususnya perbandingan antara kelompok *enzyme inducer*, *enzyme inhibitor*, dan *non enzyme inducer*.
7. Menetapkan perbedaan kadar serum kalsium berdasarkan jenis obat OAB, serta mengidentifikasi jenis obat dengan potensi terbesar terhadap penurunan kadar kalsium serum.
8. Mengidentifikasi Kurva ROC Kadar Kalsium terhadap Terapi OAB *enzyme inducer* dan *non enzym inducer*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini, antara lain:

1. **Manfaat Teoritis.** Penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan dalam bidang farmakoterapi dan manajemen terapi pasien, khususnya mengenai pengaruh karakteristik dasar pasien, jenis terapi, jenis obat, durasi terapi, serta efek samping yang ditimbulkan. Temuan penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya yang berfokus pada aspek klinis dan farmakologis.
2. **Manfaat Praktis**
 - **Bagi Tenaga Kesehatan.** Hasil penelitian dapat membantu dokter dan tenaga farmasi dalam mempertimbangkan pemilihan terapi maupun obat yang lebih tepat berdasarkan karakteristik pasien, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko efek samping.
 - **Bagi Rumah Sakit/Fasilitas Kesehatan.** Penelitian ini dapat menjadi bahan evaluasi dalam penyusunan standar prosedur operasional (SPO) serta meningkatkan kualitas pelayanan berbasis bukti (*evidence-based practice*).
 - **Bagi Pasien dan Keluarga.** Pengetahuan mengenai faktor-faktor yang memengaruhi terapi dapat meningkatkan pemahaman

pasien dan keluarga dalam kepatuhan serta kewaspadaan terhadap potensi efek samping obat.

3. **Manfaat Kebijakan**

Temuan penelitian dapat menjadi masukan bagi pemangku kebijakan di bidang kesehatan untuk memperkuat regulasi dan kebijakan terkait penggunaan obat, monitoring terapi, serta sistem rekam medis dalam pengawasan keamanan pasien.

1.6 **Kajian dan Kerangka Teori**

1.6.1 **Definisi Epilepsi**

(Fisher *et al.*, 2014) Epilepsi adalah suatu gangguan neurologis kronis yang ditandai oleh adanya kecenderungan otak untuk menghasilkan kejang berulang yang tidak dipicu. Menurut definisi dari International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsi didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai oleh setidaknya dua kali kejadian kejang yang tidak diprovokasi dalam selang waktu lebih dari 24 jam, atau satu kejadian kejang yang tidak diprovokasi disertai dengan kemungkinan tinggi ($\geq 60\%$) terjadinya kejang berikutnya dalam 10 tahun, atau adanya diagnosis sindrom epilepsi yang diketahui. Kejang yang terjadi merupakan manifestasi klinis dari aktivitas listrik abnormal dan sinkron pada neuron di korteks serebri, yang dapat menimbulkan berbagai gejala tergantung pada lokasi dan penyebaran aktivitas tersebut. Epilepsi tidak hanya merupakan gangguan kejang semata, namun juga berkaitan dengan perubahan neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial, sehingga memerlukan pendekatan diagnosis dan terapi yang komprehensif (Fisher *et al.*, 2014).

Epilepsi sebagai suatu kondisi neurologis kronis bukan hanya ditandai oleh munculnya kejang berulang, tetapi juga dikaitkan dengan adanya perubahan jangka panjang pada fungsi otak yang meningkatkan kecenderungan individu untuk mengalami kejang di masa depan. Perubahan ini dapat bersifat struktural maupun fungsional, termasuk modifikasi jaringan saraf, reorganisasi sinaps, serta perubahan regulasi neurotransmitter. Oleh karena itu, definisi epilepsi tidak

hanya menekankan pada gejala klinis berupa kejang, melainkan juga mencakup aspek predisposisi biologis yang mendasarinya (Bastos and Cross, 2020).

(Tanaka *et al.*, 2024) Selain kriteria diagnostik yang telah ditetapkan oleh ILAE, definisi epilepsi juga penting dipahami dalam konteks dampaknya terhadap kehidupan pasien. Epilepsi seringkali berhubungan erat dengan penurunan kualitas hidup, tidak hanya akibat kejang itu sendiri, tetapi juga karena stigma sosial, keterbatasan aktivitas, serta gangguan psikologis seperti kecemasan dan depresi. Hal ini menjadikan epilepsi sebagai gangguan kompleks yang membutuhkan perhatian multidisiplin, termasuk aspek medis, psikososial, dan rehabilitatif, dalam upaya penanganannya (Tanaka *et al.*, 2024).

Lebih lanjut, diagnosis epilepsi harus dibedakan dari kejang yang disebabkan oleh kondisi akut sementara, seperti hipoglikemia, demam tinggi, atau cedera kepala akut. Kejang yang timbul akibat faktor-faktor sementara tersebut tidak termasuk dalam definisi epilepsi, karena tidak menunjukkan adanya predisposisi otak untuk mengalami kejang berulang. Dengan demikian, penegakan diagnosis epilepsi menuntut evaluasi menyeluruh, termasuk riwayat klinis, pemeriksaan penunjang seperti elektroensefalografi (EEG), pencitraan otak, serta penilaian faktor risiko lain yang dapat mendukung terjadinya kejang di kemudian hari (Maciel and Elie-Turenne, 2023).

1.6.2 Epidemiologi Epilepsi

(Fiest *et al.*, 2017) Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis kronis paling umum di dunia, dengan estimasi jumlah penderita mencapai sekitar 50 juta orang secara global. Berdasarkan tinjauan sistematis oleh Fiest *et al.* (2017), prevalensi epilepsi aktif berkisar antara 6 hingga 10 per 1.000 populasi, dengan insidensi tahunan sekitar 50 hingga 70 kasus baru per 100.000 orang. Angka ini bervariasi antar negara dan cenderung lebih tinggi di wilayah dengan sumber daya terbatas, di mana faktor risiko seperti infeksi sistem saraf pusat, trauma kepala, dan komplikasi perinatal lebih sering terjadi (Fiest *et al.*, 2017).

(Schumacher *et al.*, 2024) Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis serius yang paling umum dan memengaruhi individu dari semua kelompok usia di seluruh dunia. Berdasarkan data Global Burden of Disease

(GBD) tahun 2021, terdapat sekitar 51,7 juta orang yang hidup dengan epilepsi secara global, dengan prevalensi usia-standar sebesar 658 per 100.000 penduduk. Dari jumlah tersebut, 24,2 juta kasus merupakan epilepsi idiopatik (berasal dari faktor genetik atau tidak diketahui), sedangkan 28 juta kasus tergolong epilepsi sekunder akibat kelainan struktural atau biokimia di otak. Diperkirakan 0,7% populasi dunia mengalami epilepsi aktif, dengan kontribusi 0,3% dari epilepsi idiopatik dan 0,4% dari epilepsi sekunder (Schumacher *et al.*, 2024).

(Schumacher *et al.*, 2024) Meskipun terdapat penurunan angka kematian dan angka DALY (Disability-Adjusted Life Years) akibat epilepsi idiopatik secara global antara tahun 1990 hingga 2021, beban penyakit secara keseluruhan masih sangat tinggi. Lebih dari 80% kasus baru, kasus aktif, dan kematian akibat epilepsi terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah, mencerminkan ketimpangan dalam akses terhadap diagnosis dan terapi yang efektif. Perbedaan geografis dalam beban epilepsi sangat mencolok, dengan variasi hingga tiga hingga empat kali lipat antarwilayah. Oleh karena itu, diperlukan upaya yang lebih besar dalam perbaikan akses pengobatan, pencegahan epilepsi sekunder, dan penelitian lanjutan mengenai faktor risiko epilepsi idiopatik, termasuk pengaruh stigma dan budaya terhadap pencarian layanan medis (Schumacher *et al.*, 2024).

1.6.3 Etiologi Epilepsi

(Vezzani *et al.*, 2016)(El Achkar *et al.*, 2015)(Wang *et al.*, 2017) Epilepsi merupakan manifestasi klinis dari berbagai etiologi yang luas, yang secara umum dapat dikelompokkan menjadi enam kategori utama: genetik, struktural, infeksius, metabolik, imunologi, dan tidak diketahui (Vera-González, 2022). Etiologi genetik mencakup kelainan herediter yang mempengaruhi fungsi neuron secara langsung, baik melalui mutasi saluran ion maupun gangguan perkembangan jaringan saraf (Wang *et al.*, 2017). Penyebab struktural meliputi kelainan anatomis otak seperti malformasi perkembangan, cedera otak traumatik, stroke, atau tumor yang memicu fokus epileptogenik (El Achkar *et al.*, 2015). Infeksius berkaitan dengan agen patogen yang menyerang sistem saraf pusat

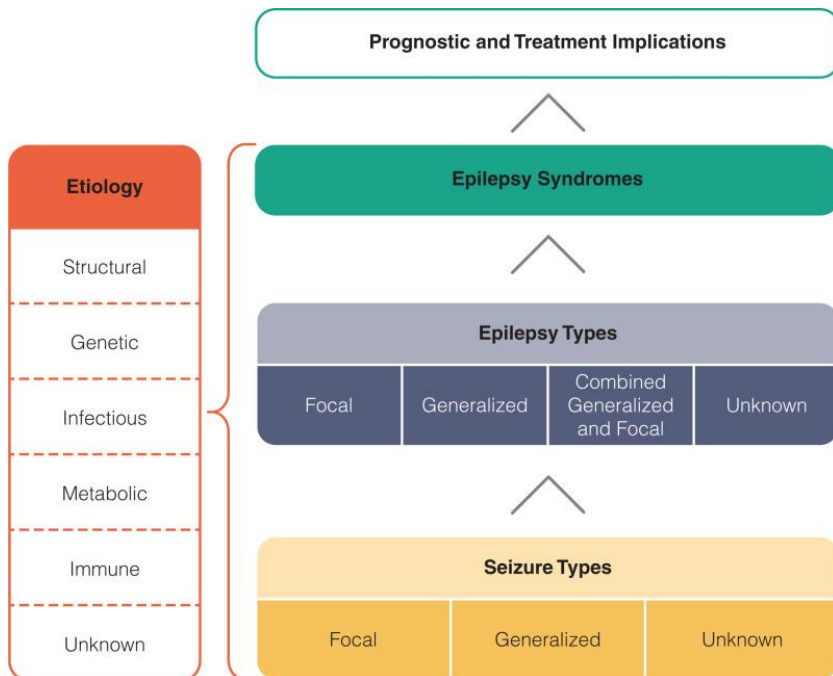
seperti bakteri, virus, atau parasit contohnya neurocysticercosis dan ensefalitis yang dapat menimbulkan perubahan struktural atau peradangan (Vezzani *et al.*, 2016).

Selain itu, etiologi metabolik dan imunologi juga berperan penting dalam epileptogenesis. Epilepsi metabolik terjadi akibat kelainan metabolisme bawaan maupun didapat, seperti gangguan asam amino, mitokondria, atau vitamin, yang menyebabkan disfungsi neuron secara sistemik (Vera-González, 2022). Sementara itu, etiologi imunologi mengacu pada kondisi autoimun seperti ensefalitis autoimun, di mana antibodi terhadap antigen neuron (misalnya anti-NMDA-R, anti-LGI1) menyebabkan disfungsi sinaps dan peradangan saraf (Husari and Dubey, 2019). Apabila setelah pemeriksaan menyeluruh tidak ditemukan penyebab yang pasti, maka epilepsi dikategorikan ke dalam etiologi yang tidak diketahui (Vera-González, 2022).

(Devinsky *et al.*, 2018) Pemahaman mengenai etiologi epilepsi sangat penting karena dapat memengaruhi strategi diagnostik dan pemilihan terapi yang tepat. Misalnya, epilepsi dengan dasar genetik tertentu dapat menunjukkan respons yang lebih baik terhadap obat anti bangkitan (OAB) spesifik, sementara epilepsi akibat kelainan struktural mungkin memerlukan intervensi bedah untuk mengangkat fokus epileptogenik. Begitu pula pada kasus epilepsi infeksius, pengendalian infeksi primer merupakan langkah utama sebelum melanjutkan dengan terapi antikejang. Dengan demikian, identifikasi penyebab dasar epilepsi bukan hanya berperan dalam menegakkan diagnosis, tetapi juga dalam menentukan prognosis serta rencana penatalaksanaan jangka panjang (Devinsky *et al.*, 2018).

(Pejanovic-Skobcic *et al.*, 2025) Selain itu, variasi etiologi epilepsi juga menjelaskan perbedaan distribusi penyakit di berbagai belahan dunia. Di negara berkembang, faktor infeksius seperti neurocysticercosis, tuberkulosis otak, dan ensefalitis masih menjadi penyebab utama epilepsi. Sebaliknya, di negara maju, proporsi kasus epilepsi lebih banyak disumbang oleh faktor genetik, kelainan perkembangan korteks serebri, serta penyakit degeneratif. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan pencegahan epilepsi juga harus mempertimbangkan aspek

epidemiologi lokal, termasuk kontrol infeksi, pencegahan trauma kepala, serta deteksi dini kelainan kongenital (Pejanovic-Skobic *et al.*, 2025).



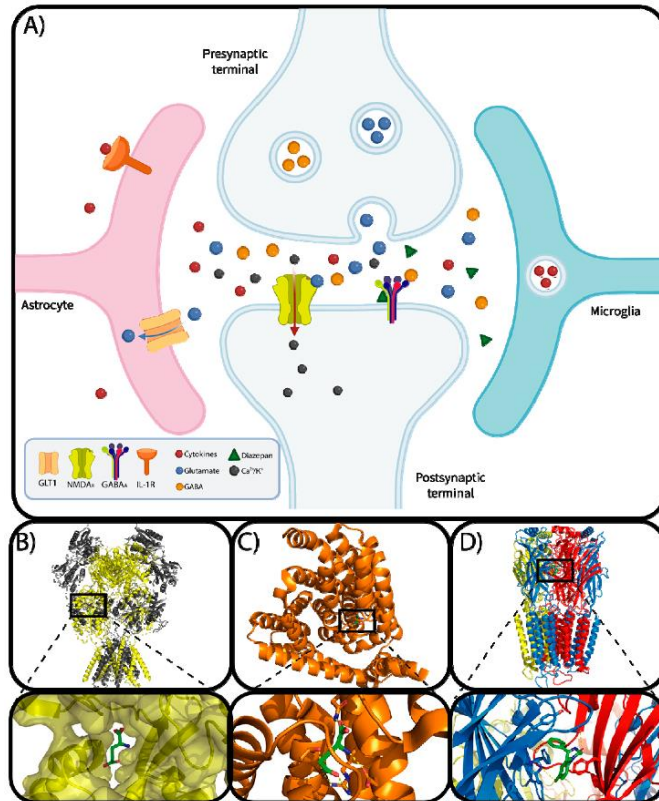
Gambar 1. Klasifikasi Epilepsi (Fisher et al, 2014).

1.6.4 Patofisiologi Epilepsi

(Boleti *et al.*, 2024)(Kubista *et al.*, 2019)(Wei *et al.*, 2021)(Hanada, 2020; Feng *et al.*, 2022)(Chen *et al.*, 2023)Epilepsi merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara neurotransmiter eksitatorik dan inhibitorik di otak, terutama glutamat dan GABA. Pada keadaan normal, glutamat bekerja untuk meningkatkan eksitabilitas neuron, sedangkan GABA berperan menghambatnya (Chen *et al.*, 2023). Dalam kondisi epilepsi, terjadi peningkatan aktivitas glutamat melalui upregulasi reseptor NMDA dan AMPA, serta penurunan aktivitas GABA akibat disfungsi reseptor GABA_A atau penurunan transporternya (GAT-1, GAT-3) (Hanada, 2020; Feng *et al.*, 2022). Selain itu, gangguan pada saluran ion voltage-gated, seperti mutasi pada kanal natrium (SCN1A, SCN2A), kanal kalium (KCNQ2/3), dan kanal kalsium (CACNA1H) menyebabkan neuron menjadi

hipereksitabel dan lebih mudah menyalakan potensial aksi secara sinkron (Wei *et al.*, 2021). Keadaan ini menghasilkan *paroxysmal depolarization shift* (PDS), yaitu depolarisasi berulang dan masif di membran neuron yang merupakan ciri khas aktivitas epileptik (Kubista *et al.*, 2019). Proses sinkronisasi ini menyebar melalui koneksi sinaptik dan non-sinaptik antarneuron, memicu terbentuknya fokus epileptogenik di jaringan otak. Secara sistemik, abnormalitas ini menyebabkan hilangnya kontrol homeostatik pada sirkuit neuronal, sehingga kejang dapat terjadi secara spontan dan berulang (Boleti *et al.*, 2024).

(Boleti *et al.*, 2024)(Schumacher *et al.*, 2024)Proses epileptogenesis yakni perubahan bertahap yang menjadikan otak rentan terhadap kejang melibatkan mekanisme molekuler yang kompleks, termasuk aktivasi jalur pensinyalan mTOR, inflamasi neuroglial, dan gangguan sawar darah otak (BBB). Setelah cedera atau stimulasi berulang, mikroglia dan astrosit akan diaktifkan, melepaskan mediator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , yang memperkuat eksitabilitas sinaptik dan menurunkan ambang kejang (Alyu and Dikmen, 2017). Proses ini juga memicu astrogliosis dan reorganisasi sinaps, seperti sprouting kolateral aksonal dari neuron granula di hippocampus. Selain itu, gangguan pada koneksi astrositik seperti Cx43 dan Cx30 mengganggu komunikasi melalui gap junction, menyebabkan akumulasi ion K⁺ dan glutamat di ruang ekstraseluler yang memperkuat sinkronisasi patologis antarsel (Schumacher *et al.*, 2024) . Aktivasi mikroglia pascakejang dapat memperparah kerusakan jaringan dan memicu siklus neuroinflamasi kronik (Kinoshita and Koyama, 2021). Disfungsi sawar darah otak menyebabkan infiltrasi molekul dan sel inflamasi dari sirkulasi sistemik, memperburuk lingkungan pro-kejang di otak. Semua perubahan ini berkontribusi terhadap peningkatan eksitabilitas dan membentuk jaringan epileptogenik yang menetap (Boleti *et al.*, 2024).



Gambar 2. Vitamin D berperan penting dalam menjaga homeostasis kalsium dan fosfor melalui peningkatan absorpsi di usus dan reabsorpsi di ginjal.

Sintesis vitamin D dimulai di kulit melalui paparan sinar ultraviolet B, kemudian dikonversi di hati menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] dan selanjutnya di ginjal menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]. Kadar 25(OH)D dianggap sebagai indikator terbaik status vitamin D karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan merepresentasikan cadangan tubuh. Penurunan kadar vitamin D dapat terjadi akibat kurangnya paparan sinar matahari, usia lanjut, pigmentasi kulit gelap, serta penurunan asupan atau absorpsi dari saluran cerna. Salah satu penyebab penting yang sering diabaikan adalah penggunaan jangka panjang Obat Anti Bangkitan (OAB), khususnya OAB yang menginduksi enzim hati.

1.6.5 Tatalaksana Epilepsi

(Kim *et al.*, 2020) Tujuan utama dalam penatalaksanaan epilepsi adalah mencapai bebas kejang tanpa efek samping serta mempertahankan kualitas hidup yang optimal. Obat Anti Bangkitan (OAB) saat ini telah mampu mengendalikan kejang pada sebagian besar pasien yang baru terdiagnosis epilepsi, dengan sekitar 50% pasien mencapai remisi penuh setelah monoterapi awal. Namun, dalam praktiknya, efektivitas terapi seringkali terhambat oleh pemilihan obat yang tidak tepat, ketidaksesuaian dosis, dan tingkat kepatuhan pasien yang rendah. Faktor lain yang turut memengaruhi keberhasilan terapi mencakup aspek farmakokinetik obat, interaksi antarobat, serta toksisitas. Selain itu, kondisi di negara berkembang sering memperburuk hasil pengobatan karena keterbatasan akses terhadap obat serta kurangnya edukasi bagi pasien dan tenaga kesehatan mengenai epilepsi (Kim *et al.*, 2020).

(Kim *et al.*, 2020) Strategi awal terapi adalah monoterapi dengan titrasi dosis secara bertahap untuk menghindari efek samping dan mencapai dosis pemeliharaan. Jika kejang tetap terjadi meskipun dosis obat sudah adekuat, maka perlu dipertimbangkan kemungkinan kesalahan diagnosis, kesalahan pemilihan OAB, atau adanya faktor pemicu seperti kurang tidur, konsumsi alkohol, dan ketidakpatuhan. Pada kasus seperti ini, dokter dapat memilih untuk mengganti OAB atau menambahkan OAB lain (politerapi). Meskipun kombinasi obat dapat mempercepat kontrol kejang, risiko interaksi obat dan efek samping juga meningkat. Substitusi obat idealnya dilakukan secara bertahap, yakni dengan menambahkan OAB baru sambil menurunkan dosis OAB lama. Terapi dianggap gagal jika pasien masih mengalami kejang atau tidak dapat mentoleransi obat akibat efek samping, dengan pengecualian pada epilepsi resisten obat (Kim *et al.*, 2020).

(Mishra *et al.*, 2024) Pendekatan nonfarmakologis juga berperan penting dalam manajemen epilepsi, terutama pada pasien dengan epilepsi resisten obat. Pilihan terapi meliputi diet ketogenik, stimulasi saraf vagus (VNS), stimulasi otak dalam (deep brain stimulation/DBS), hingga tindakan bedah epilepsi untuk kasus dengan fokus epileptogenik yang jelas dan terlokalisasi. Diet ketogenik, yang tinggi lemak dan rendah karbohidrat, telah terbukti efektif menurunkan frekuensi

kejang pada anak-anak yang tidak merespons obat. Sementara itu, prosedur bedah epilepsi seperti lobektomi temporal atau reseksi kortikal dapat memberikan remisi jangka panjang pada pasien yang memenuhi kriteria, dengan tingkat keberhasilan mencapai 60–80% pada beberapa pusat epilepsi (Kwan et al., 2022) (Mishra *et al.*, 2024).

(Zwolińska *et al.*, 2025) Selain aspek pengobatan, edukasi pasien dan keluarga juga menjadi komponen krusial dalam tatalaksana epilepsi. Pemahaman mengenai faktor pencetus kejang, pentingnya kepatuhan minum obat, serta manajemen gaya hidup yang sehat dapat meningkatkan keberhasilan terapi. Dukungan psikososial diperlukan karena epilepsi sering kali berdampak pada kualitas hidup, pendidikan, pekerjaan, dan kesehatan mental pasien. Oleh karena itu, pendekatan multidisiplin yang melibatkan dokter, tenaga kesehatan lain, pasien, dan keluarga merupakan strategi yang paling efektif untuk mencapai kontrol kejang optimal sekaligus meminimalkan dampak sosial dan psikologis penyakit (Zwolińska *et al.*, 2025).

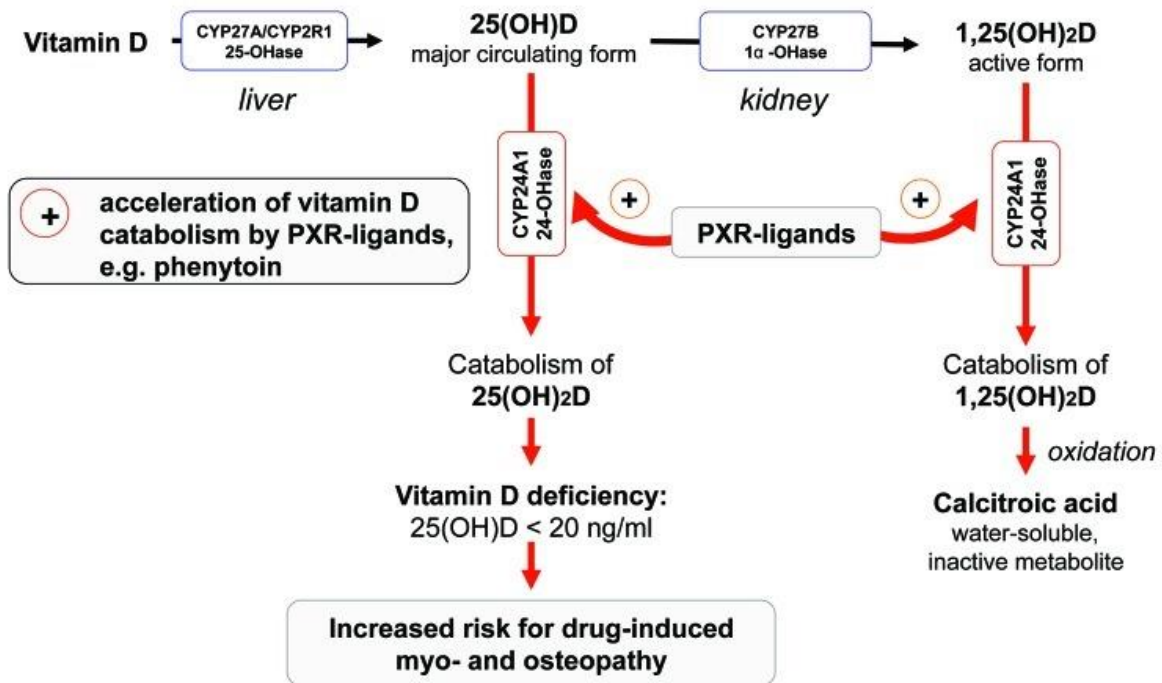
1.6.6 Obat Anti Bangkitan

Obat Anti Bangkitan (OAB) dikembangkan untuk menekan kejang dengan cara menstabilkan aktivitas listrik neuron di otak. Meskipun OAB tidak mengubah perjalanan penyakit epilepsi, obat ini efektif dalam mengendalikan gejala, khususnya kejang berulang. Secara garis besar, mekanisme kerja OAB diklasifikasikan menjadi empat kelompok utama. Pertama, OAB yang bekerja dengan memodulasi *voltage-gated sodium channels*, seperti kanal natrium (*phenytoin*, *carbamazepine*, *lamotrigine*), kanal kalsium (*ethosuximide*), dan kanal kalium (*retigabine*), yang menekan depolarisasi berlebihan). Kedua, OAB yang memperkuat transmisi inhibisi GABAnergik, seperti *benzodiazepin*, *phenobarbital*, *vigabatrin*, dan *tiagabine*, bekerja dengan meningkatkan efek penghambatan GABA pada neuron postsinaptik (Sills and Rogawski, 2020).

Ketiga, OAB yang menghambat transmisi eksitatorik glutamat melalui antagonisme reseptor AMPA, seperti pada *perampanel*, mampu mengurangi eksitabilitas jaringan neuron. Keempat, OAB yang menargetkan protein sinaptik prasinaptik seperti SV2A, contohnya *levetiracetam* dan *brivaracetam*, yang

mengatur pelepasan neurotransmitter dari terminal presinaptik. Selain itu, terdapat OAB dengan mekanisme multipel seperti *valproate*, *topiramate*, dan *zonisamide*, yang bekerja melalui lebih dari satu jalur molekuler, memberikan manfaat klinis yang lebih luas. Pengetahuan tentang klasifikasi dan mekanisme kerja OAB menjadi penting untuk menunjang pemilihan terapi individual yang lebih rasional dan aman, serta mendasari pengembangan terapi presisi di masa mendatang (Sills and Rogawski, 2020).

(Uga *et al.*, 2024)(Borghs *et al.*, 2017) Obat Anti Bangkitan (OAB) juga dapat diklasifikasikan berdasarkan kemampuannya dalam menginduksi enzim hati menjadi dua kelompok, yaitu OAB yang menginduksi enzim hati dan OAB yang tidak menginduksi enzim hati. Beberapa OAB seperti *fenitoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*, dan *primidon* tergolong sebagai OAB yang menginduksi enzim hati (Borghs *et al.*, 2017). Obat-obatan ini meningkatkan aktivitas enzim sitokrom P450 dan pregnane X receptor (PXR) di hati, sehingga mempercepat metabolisme vitamin D menjadi bentuk tidak aktif. Akibatnya, kadar 25-hidroksivitamin D dan 1,25-dihidroksivitamin D dalam sirkulasi menurun, yang kemudian menurunkan absorpsi kalsium di usus dan memicu kondisi hipokalsemia serta hiperparatiroidisme sekunder. Proses ini dalam jangka panjang dapat menyebabkan peningkatan resorpsi tulang, penurunan densitas mineral tulang, osteopenia, dan osteoporosis (Uga *et al.*, 2024).



Gambar 3. Degradasi vitamin D yang diinduksi obat yang dimediasi PXR

Metabolisme sebagian besar Obat Anti Bangkitan (OAB) berlangsung di hati melalui jalur fase I dan fase II biotransformasi, yang utamanya dimediasi oleh sistem enzim sitokrom P450 (CYP450) dan transferase. OAB seperti *fenitoin*, *karbamazepin*, dan *fenobarbital* bertindak sebagai *induktor kuat enzim CYP3A4, CYP2C9, dan CYP2C19*, serta aktivator dari nuklear reseptor pregnane X receptor (PXR) dan constitutive androstane receptor (CAR). Aktivasi PXR dan CAR memicu ekspresi gen kode enzim metabolik, mempercepat konversi senyawa lipofilik menjadi metabolit polar. Proses ini menyebabkan autoinduksi dan heteroinduksi, yaitu peningkatan metabolisme OAB itu sendiri serta berbagai substrat lain termasuk hormon steroid, antikoagulan, kontrasepsi oral, dan vitamin D. Metabolisme vitamin D yang dipercepat, terutama melalui peningkatan aktivitas 24-hidroksilase (CYP24A1), menurunkan kadar 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D, yang berujung pada gangguan absorpsi kalsium, hipokalsemia, dan aktivasi sekunder hormon paratiroid (PTH) (Sills and Rogawski, 2020).

Selain efeknya terhadap vitamin D, induksi enzimatik oleh Obat Anti Bangkitan (OAB) juga memengaruhi homeostasis kalsium secara tidak langsung melalui modulasi protein pengikat kalsium dan regulasi transpor kalsium di usus serta ginjal. Penurunan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mengakibatkan berkurangnya ekspresi calbindin di mukosa usus, sehingga efisiensi absorpsi kalsium menurun. Kondisi ini diperberat dengan peningkatan ekskresi kalsium melalui ginjal yang dipicu oleh perubahan regulasi hormonal, terutama akibat hiperparatiroidisme sekunder. Dengan demikian, gangguan metabolisme vitamin D yang diinduksi oleh OAB memberikan kontribusi signifikan terhadap ketidakseimbangan mineral, yang pada jangka panjang meningkatkan risiko osteopenia dan osteoporosis pada pasien epilepsi yang menggunakan terapi jangka panjang (Yu and Sharma, 2023).

(Zhang *et al.*, 2021) Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa fenitoin dan karbamazepin dapat menghambat proliferasi osteoblas dan meningkatkan aktivitas osteoklas, sehingga terjadi percepatan resorpsi tulang. Mekanisme ini semakin memperburuk defisiensi kalsium yang telah dipicu oleh hipovitaminosis D. Pasien yang menggunakan OAB jangka panjang dilaporkan mengalami penurunan densitas mineral tulang (BMD) yang bermakna dibandingkan populasi umum. Oleh karena itu, aspek metabolisme tulang menjadi perhatian penting dalam manajemen pasien epilepsi, terutama pada mereka yang menggunakan OAB klasik dengan sifat sebagai *enzyme inducer* (Zhang *et al.*, 2021).

(Branco *et al.*, 2022) Upaya preventif berupa suplementasi vitamin D dan kalsium telah direkomendasikan pada pasien dengan penggunaan OAB jangka panjang, khususnya fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital. Pendekatan ini bertujuan untuk mempertahankan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dalam batas normal, mencegah hipokalsemia, serta mengurangi risiko komplikasi muskuloskeletal seperti osteomalasia dan fraktur patologis. Pemantauan berkala kadar vitamin D, kalsium serum, serta densitas mineral tulang juga disarankan sebagai bagian dari follow-up klinis yang komprehensif. Dengan strategi ini, diharapkan komplikasi terkait metabolisme kalsium pada pasien epilepsi dapat diminimalkan (Branco *et al.*, 2022).

(Griepp *et al.*, 2021) Selain mekanisme enzimatik, ketiga golongan OAB berdasarkan klasifikasi farmakodinamiknya (modulator kanal ion, penguat inhibisi GABA, dan penghambat transmisi glutamat) juga dapat berkontribusi terhadap gangguan metabolisme tulang. OAB yang memodulasi kanal natrium dan kalsium, seperti fenitoin dan karbamazepin, melalui sifatnya sebagai induktor enzim hati, terbukti paling kuat menurunkan kadar vitamin D aktif, sehingga penurunan absorpsi kalsium di usus menjadi lebih signifikan. Sementara itu, kelompok penguat inhibisi GABA seperti fenobarbital dan benzodiazepin, meskipun efek langsungnya terhadap enzim hati bervariasi, dapat memperburuk homeostasis kalsium melalui peningkatan aktivitas osteoklas. Pada sisi lain, obat antagonis glutamat dan pengikat protein sinaptik prasinaptik (misalnya perampanel dan levetirasetam) cenderung tidak memicu induksi enzim hati, namun beberapa laporan kasus menunjukkan efek samping berupa penurunan densitas mineral tulang pada penggunaan jangka panjang. Dengan demikian, ketiga golongan ini, melalui mekanisme yang berbeda, tetap memiliki potensi menyebabkan hipokalsemia baik secara langsung maupun tidak langsung (Griepp *et al.*, 2021).

(Saket *et al.*, 2021b) Durasi penggunaan OAB juga memegang peran penting dalam memunculkan komplikasi hipokalsemia. Penggunaan jangka pendek biasanya tidak menimbulkan perubahan signifikan pada metabolisme kalsium, namun terapi kronis selama bertahun-tahun, khususnya dengan OAB induktor enzim klasik seperti fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital, secara kumulatif menurunkan cadangan vitamin D tubuh. Efek ini bersifat progresif, sehingga semakin lama obat dikonsumsi, semakin besar risiko terjadinya hipovitaminosis D, hipokalsemia, dan peningkatan PTH sekunder. Teori durasi ini juga diperkuat oleh studi longitudinal yang menunjukkan penurunan bermakna pada densitas mineral tulang setelah 5–10 tahun penggunaan OAB klasik. Oleh karena itu, penting untuk memperhatikan lama terapi, serta melakukan strategi preventif berupa suplementasi vitamin D dan kalsium sejak awal penggunaan jangka panjang pada pasien epilepsi (Saket *et al.*, 2021b).

1.6.7 Interaksi OAB dengan Vitamin D dan Metabolisme Kalsium

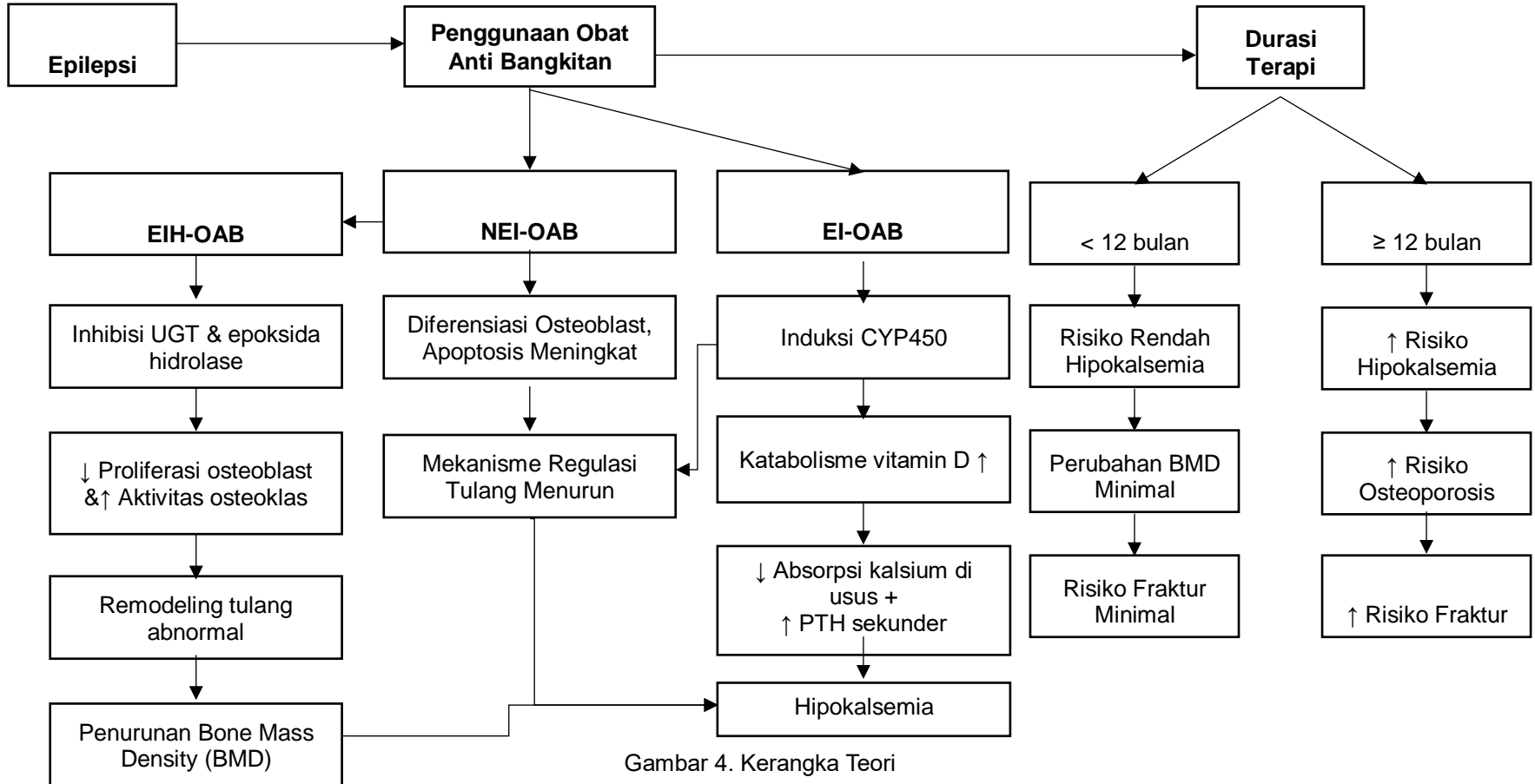
(Rajasekhar *et al.*, 2024)(Christakos *et al.*, 2016)(Çaykara *et al.*, 2020)Vitamin D berperan penting dalam menjaga homeostasis kalsium dan fosfor melalui peningkatan absorpsi di usus dan reabsorpsi di ginjal (Çaykara *et al.*, 2020). Sintesis vitamin D dimulai di kulit melalui paparan sinar ultraviolet B, kemudian dikonversi di hati menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] dan selanjutnya di ginjal menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]. Kadar 25(OH)D dianggap sebagai indikator terbaik status vitamin D karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan merepresentasikan cadangan tubuh (Christakos *et al.*, 2016). Penurunan kadar vitamin D juga dapat terjadi akibat kurangnya paparan sinar matahari, usia lanjut, pigmentasi kulit gelap, serta penurunan asupan atau absorpsi dari saluran cerna (Erbay *et al.*, 2016). Salah satu penyebab penting yang sering diabaikan adalah penggunaan jangka panjang Obat Anti Bangkitan (OAB), khususnya OAB yang menginduksi enzim hati (Rajasekhar *et al.*, 2024).

(Min *et al.*, 2020)Sementara itu, OAB seperti *asam valproat*, *lamotrigin*, *levetirasetam*, dan *zonisamid* termasuk dalam golongan non-induktor enzim hati. Sebagian di antaranya dimetabolisme melalui glukuronidasi oleh UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase) atau ekskresi langsung melalui ginjal, dan tidak menstimulasi ekspresi gen enzim CYP. Oleh karena itu, OAB jenis ini cenderung memiliki profil interaksi obat yang lebih rendah dan tidak menyebabkan peningkatan katabolisme vitamin D secara signifikan. Namun, *asam valproat* merupakan inhibitor UGT dan epoksida hidrolase, yang berpotensi meningkatkan kadar obat lain dalam sirkulasi (Sills and Rogawski, 2020). Sebaliknya, OAB yang tidak menginduksi enzim hati seperti *asam valproat*, *levetirasetam*, *lamotrigin*, *gabapentin*, dan *topiramate* tidak menyebabkan peningkatan aktivitas enzim hati dan secara umum tidak mempengaruhi metabolisme vitamin D secara langsung. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam valproat tetap dapat berdampak negatif terhadap metabolisme tulang melalui mekanisme lain dalam menurunkan *Bone Mass Density* dan Vitamin D (Min *et al.*, 2020).

Selain perbedaan profil induksi enzimatik, mekanisme gangguan metabolisme tulang akibat penggunaan OAB juga bervariasi. Pada pasien yang mengonsumsi OAB induktor enzim hati, penurunan kadar vitamin D aktif berimplikasi langsung pada gangguan absorpsi kalsium, hipokalsemia, dan peningkatan hormon paratiroid (PTH) sebagai kompensasi. Kondisi hiperparatiroidisme sekunder ini akan mempercepat resorpsi tulang sehingga risiko osteopenia dan osteoporosis meningkat secara signifikan. Sebaliknya, pada penggunaan OAB non-induktor, meskipun tidak terjadi percepatan metabolisme vitamin D, tetap ditemukan penurunan densitas mineral tulang (BMD) yang diduga melibatkan mekanisme lain, seperti hambatan diferensiasi osteoblas, peningkatan apoptosis sel tulang, maupun perubahan metabolisme hormon seks yang berperan dalam regulasi tulang (Özçift and Micoogullari, 2022).

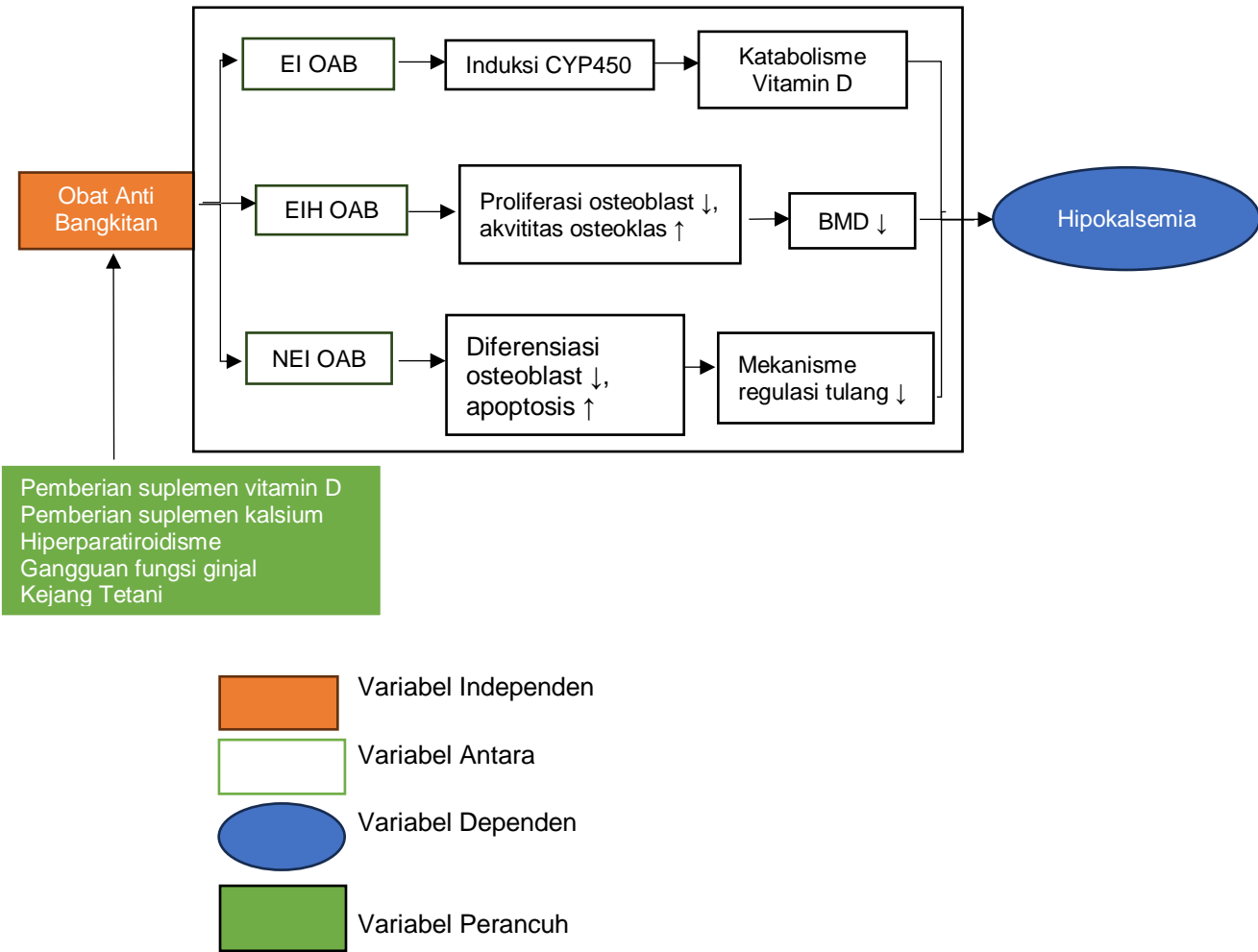
(Teagarden *et al.*, 2014) Temuan ini menunjukkan bahwa gangguan homeostasis kalsium dan vitamin D pada pasien epilepsi tidak hanya bergantung pada sifat OAB sebagai *enzyme inducer* atau *non enzyme inducer*, tetapi juga dipengaruhi oleh mekanisme tambahan yang kompleks. Oleh karena itu, pemantauan status vitamin D, kadar kalsium serum, serta evaluasi kesehatan tulang tetap dianjurkan pada semua pasien yang menjalani terapi OAB jangka panjang, baik dengan obat induktor maupun non-induktor enzim hati. Pendekatan preventif seperti suplementasi vitamin D dan kalsium, disertai intervensi gaya hidup seperti olahraga teratur dan paparan sinar matahari yang adekuat, menjadi strategi penting dalam meminimalkan risiko komplikasi muskuloskeletal (Teagarden *et al.*, 2014).

1.7 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

1.8 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep