

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Epilepsi dapat didefinisikan sebagai suatu kondisi kronis yang ditandai dengan kejadian klinis berulang atau serangan epilepsi, yang terjadi tanpa adanya penyakit metabolik atau toksik atau demam. Epilepsi merupakan sekelompok kondisi yang dapat juga didefinisikan sebagai 'kecenderungan otak untuk menghasilkan serangan epilepsi'. Epilepsi diakibatkan oleh berbagai macam etiologi, termasuk lesi struktural otak, serta variasi monogenik dan poligenik. Pada epilepsi terjadi episode singkat gerakan involunter yang mungkin melibatkan sebagian tubuh (parsial) atau seluruh tubuh (generalisata) dan terkadang disertai dengan hilangnya kesadaran dan kendali atas fungsi usus atau kandung kemih. (Symonds dkk., 2021; World Health Organization, 2023)

Epilepsi adalah penyakit otak kronis yang tidak menular yang mempengaruhi sekitar 50 juta orang di seluruh dunia, menjadikannya salah satu penyakit neurologis yang paling umum di seluruh dunia yang dapat terjadi di semua usia. Insiden epilepsi, yaitu 102 per 100.000 kasus per tahun, terjadi pada tahun pertama kehidupan, yaitu rentang usia 1 hingga 12 tahun. Insiden epilepsi pada anak usia 11-17 tahun adalah 21-24 per 100.000 kasus. (Rozensztrauch & Kołtuniuk, 2022; World Health Organization, 2023) Di Indonesia belum diketahui secara pasti jumlah penderita epilepsi anak. Diperkirakan terdapat 5-10 kasus per 1000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun. (Yolanda dkk., 2023) Penelitian di Bali ditemukan insiden epilepsi pada anak sebesar 5,3%, dengan gambaran mayoritas tonik klonik (Suwarba, 2011). Sedangkan penelitian di Padang didapatkan epilepsi banyak diderita anak usia 0-5 tahun, mayoritas terjadi pada anak laki-laki dan 95,4% terjadi pada anak yang memiliki riwayat epilepsi pada keluarga. (Khairin dkk., 2020) Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2018, didapatkan sebagian besar kasus epilepsi pada anak pada anak

usia 1-4 tahun (38,7%) dan lebih banyak terjadi pada anak laki-laki (52,5%). Tipe kejang yang paling banyak terjadi adalah kejang tipe umum (78,8%) (Bossa, 2020).

Epilepsi yang berulang sering kali memerlukan terapi obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang. OAE berpotensi menjadi pengobatan yang efektif untuk pasien epilepsi. Akan tetapi, kegagalan pengobatan dan kepatuhan yang buruk sangat umum terjadi pada pasien yang mengalami efek samping akibat OAE. Efek samping yang dapat terjadi seperti gangguan endokrin dan metabolik. Pada sekitar 25% pasien, efek samping menyebabkan penghentian pengobatan (Ahmed AlKataan dkk., 2022; H.-C. Fan dkk., 2020).

Banyak penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa OAE memang memiliki pengaruh signifikan pada fungsi hipotalamus-hipofisis. Tampaknya OAE memengaruhi fungsi endokrin dengan bertindak langsung pada sintesis atau pelepasan hormon, atau dengan bertindak melalui sistem neurotransmitter yang mengendalikan fungsi endokrin. Karena pertumbuhan dan kematangan seksual pada masa remaja diatur oleh sistem neuroendokrin yang kompleks, potensi kelainan endokrin terkait OAE dapat tercermin pada pertumbuhan dan perkembangan pubertas pada pasien muda penderita epilepsi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa terapi antiepilepsi jangka panjang, dikaitkan dengan perawakan pendek dan gangguan pada pematangan pubertas. Hal tersebut kemungkinan disebabkan ketidakseimbangan hormonal akibat berkurangnya kadar GH dan kadar IGF-1 (El-Khayat dkk., 2010)

Asam valproat merupakan OAE spektrum luas yang efektif dalam pengobatan semua jenis epilepsi dan merupakan salah satu OAE yang paling banyak digunakan dalam praktik klinis. Asam valproat dapat digunakan pada semua jenis epilepsi umum, termasuk absensi, tonik klonik general primer, dan mioklonik (Ahmed AlKataan dkk., 2022).

Berbagai kelainan tulang seperti peningkatan risiko patah tulang karena penurunan kepadatan tulang (D. Fan dkk., 2019; Zhong dkk., 2019), gigi yang tidak normal, rakhitis, osteomalasia, penurunan *growth velocity* dan perawakan pendek juga telah dilaporkan terkait dengan penggunaan OAE

pada anak-anak dan dapat berdampak pada kualitas hidup mereka yang terkena dampaknya (H.-C. Fan dkk., 2020; Lin dkk., 2016). Selain itu OAE juga memiliki efek pada metabolisme sehingga dapat mempengaruhi berat badan dan peningkatan indeks massa tubuh pada penggunaannya (Çiçek dkk., 2018; Noai dkk., 2016). Tinggi badan, berat badan, status nutrisi dan kognitif berkaitan erat dengan pertumbuhan dan perkembangan anak, terutama metabolisme tulang. Penggunaan OAE dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada sistem rangka. Isozim *cytochrome P450* (CYP450) dapat diinduksi oleh OAE seperti karbamazepin, fenitoin natrium, fenobarbital, dan asam valproat, yang dapat menyebabkan kekurangan vitamin D, hipokalsemia, dan peningkatan risiko patah tulang (H.-C. Fan dkk., 2016; Min dkk., 2020a).

Hipokalsemia pada epilepsi berhubungan dengan kejang yang dialami. Kalsium sangat penting untuk pelepasan neurotransmitter dan kontraksi otot, maka hipokalsemia berperan dalam meningkatkan iritabilitas pada sistem saraf pusat dan dapat bermanifestasi menjadi kejang (Jamil dkk., 2015). Penelitian sebelumnya disebutkan bahwa penurunan serum kalsium terjadi setelah 60 hari pemberian asam valproat dengan dosis pemeliharaan dan kembali menurun setelah 90 hari (Krishnamoorthy dkk., 2009). Penelitian lain menyebutkan penurunan kadar kalsium dan vitamin D setelah 6 bulan terapi dengan asam valproat dengan dosis pemeliharaan (Menon & Harinarayan, 2010).

Obesitas pada epilepsi sangat mengkhawatirkan mengingat efek berat badan yang merugikan dan perubahan endokrin. Penyakit jantung, diabetes tipe II, dan gejala sisa terkait obesitas lainnya bukan hanya masalah kesehatan yang bersifat langsung, tetapi juga kondisi kronis yang, jika tidak ditangani, dapat berlanjut hingga dewasa. Selain itu obesitas diduga berhubungan dengan kontrol epilepsi yang buruk. Beberapa penelitian yang membahas pengaruh obesitas dan kontrol epilepsi, dan bagaimana hal tersebut meningkatkan risiko terjadinya epilepsi resisten obat. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat obesitas lebih tinggi pada pasien dengan epilepsi resisten obat dibandingkan dengan yang tidak mengalami epilepsi resisten obat (Janousek dkk., 2013;

Nazish, 2023). Pada penelitian yang membandingkan lama terapi asam valproat, didapatkan bahwa peningkatan berat badan dan BMI serta penurunan kadar insulin terjadi pada anak dengan monoterapi asam valproat selama ≥ 6 bulan (Maksoud dkk., 2016).

Penelitian mengenai bagaimana efek lama terapi asam valproat terhadap kadar kalsium dan status nutrisi anak penderita epilepsi, dapat menjadi penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai pedoman dalam mencegah efek samping pengobatan asam valproat pada anak dengan epilepsi. Oleh karena itu peneliti memandang perlu melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang pengaruh efek lama terapi asam valproat terhadap kadar kalsium dan status nutrisi anak penderita epilepsi belum pernah diteliti sebelumnya di Makassar.

Berdasarkan uraian diatas, kami bertujuan menganalisa efek lama terapi asam valproat terhadap status nutrisi dan kadar kalsium anak penderita epilepsi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah lama terapi asam valproat berpengaruh terhadap kadar kalsium dan status nutrisi pada anak dengan epilepsi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis efek lama terapi asam valproat terhadap kadar kalsium dan status nutrisi pada anak dengan epilepsi.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengelompokkan kadar kalsium anak pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat ≤ 6 bulan dan kelompok terapi asam valproat > 6 bulan.
- b. Membandingkan kadar kalsium pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat ≤ 6 bulan dan kelompok terapi asam valproat > 6 bulan.
- c. Mengelompokkan status gizi anak menjadi obesitas dan tidak obesitas pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi

asam valproat ≤ 6 bulan dan kelompok terapi asam valproat > 6 bulan.

- d. Membandingkan status gizi (obesitas dan tidak obeistas) pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat ≤ 6 bulan dan kelompok terapi asam valproat > 6 bulan.

1.4. Hipotesis

- a. Proporsi hipokalsemia lebih tinggi pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat > 6 bulan dibandingkan dengan kelompok terapi asam valproat ≤ 6 bulan.
- b. Kadar kalsium pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat > 6 bulan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok terapi asam valproat ≤ 6 bulan.
- c. Proporsi obesitas lebih tinggi pada kelompok anak dengan epilepsi yang diberikan terapi asam valproat > 6 bulan dibandingkan dengan kelompok terapi asam valproat ≤ 6 bulan.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai risiko hipokalsemia dan obesitas pada anak dengan epilepsi yang mendapatkan terapi asam valproat jangka panjang, sehingga dokter dapat melakukan pemantauan kadar kalsium dan status gizi secara berkala.

1.5.2. Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

- a. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar pertimbangan dalam pemantauan efek samping metabolik pada penggunaan asam valproat lebih dari 6 bulan serta membantu dalam pengambilan keputusan terapi yang lebih tepat.
- b. Penelitian ini dapat mendorong upaya deteksi dini dan pencegahan komplikasi metabolik melalui edukasi nutrisi, pemantauan status gizi, serta pertimbangan suplementasi kalsium atau vitamin D pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang.

1.5.3. Data Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan mengenai efek metabolik terapi asam valproat pada anak dengan epilepsi.

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1 Epilepsi

2.1.1. Definisi Epilepsi

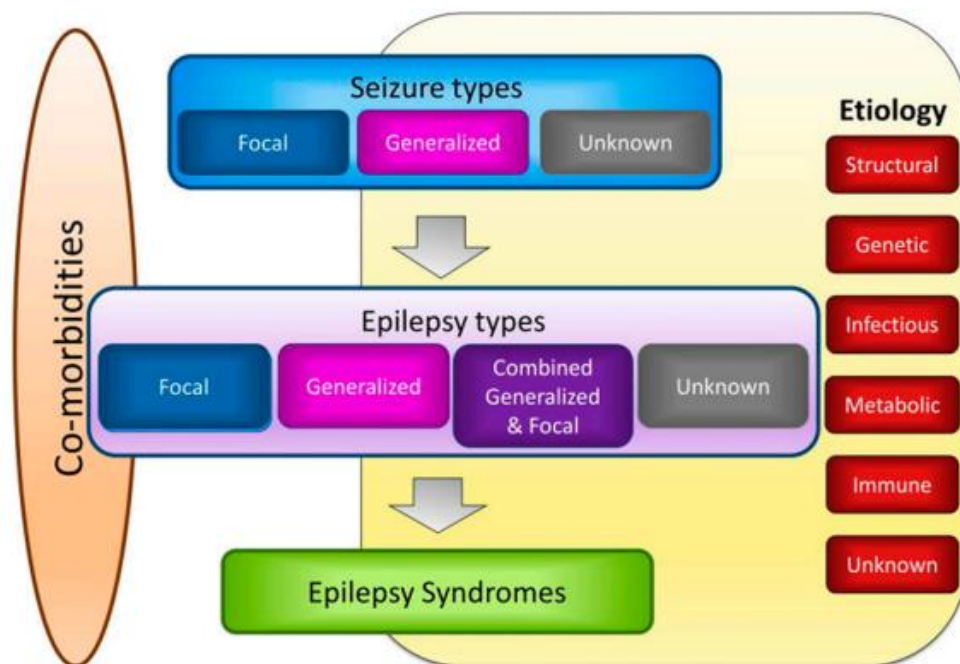
Epilepsi adalah penyakit otak yang ditandai dengan kejang berulang yang ‘*unprovoked*’ sebagai akibat dari pelepasan neuron paroksismal dari neuron yang tereksitasi secara tidak normal. Epilepsi dapat didefinisikan sebagai suatu kondisi kronis yang ditandai dengan kejadian klinis berulang atau serangan epilepsi, yang terjadi tanpa adanya penyakit metabolik atau toksik atau demam. Epilepsi merupakan sekelompok kondisi yang dapat juga didefinisikan sebagai ‘kecenderungan otak untuk menghasilkan serangan epilepsi’. (H.-C. Fan dkk., 2020; Maharani dkk., 2022; Symonds dkk., 2021; World Health Organization, 2023)

Secara klinis epilepsi didefinisikan sebagai 1) dua atau lebih kejang ‘*unprovoked*’ yang terjadi dalam rentang waktu lebih dari 24 jam atau 2) satu kejang ‘*unprovoked*’ atau refleks dengan kemungkinan kejang berulang minimal 60% atau lebih dalam 10 tahun berikutnya, atau 3) diagnosis sindroma epilepsi. Sedangkan status epileptikus (SE) adalah suatu kondisi yang diakibatkan oleh kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab atas penghentian kejang atau mekanisme inisiasi, yang menyebabkan kejang yang tidak normal dan berkepanjangan (selama 5 menit atau lebih). Ini adalah suatu kondisi yang dapat menimbulkan konsekuensi jangka panjang (terutama jika durasinya lebih dari 30 menit), termasuk kematian saraf, cedera saraf, dan perubahan jaringan saraf, tergantung pada jenis dan durasi kejang. (Fine & Wirrell, 2020; Minardi dkk., 2019)

Kejang epilepsi harus dibedakan dengan sindrom epilepsi. Kejang epilepsi adalah timbulnya kejang akibat berbagai penyebab yang ditandai dengan serangan tunggal atau tersendiri. Sedangkan, sindrom epilepsi adalah kelainan yang bermanifestasi sebagai satu atau lebih tipe kejang spesifik dan memiliki usia timbulnya spesifik serta prognosis spesifik. (Mikati & Dmitry, 2019).

2.1.2. Etiologi Epilepsi pada Anak

Epilepsi diakibatkan oleh berbagai macam etiologi dan sebagian besar bersifat idiopatik, tetapi sering juga disertai gangguan neurologi seperti retardasi mental, palsei serebral, dan sebagainya yang disebabkan kelainan pada susunan saraf pusat. Mutasi genetik menyumbang sekitar 17% kasus epilepsi pada anak. Etiologi dari epilepsi dibagi menjadi 6 subkelompok (Gambar 1), yaitu genetik, struktural, metabolik, imun, infeksius, dan tidak diketahui. Pada epilepsi terjadi episode singkat gerakan involunter yang mungkin melibatkan sebagian tubuh (parsial) atau seluruh tubuh (generalisata) dan terkadang disertai dengan hilangnya kesadaran dan kendali atas fungsi usus atau kandung kemih. (Fine & Wirrell, 2020; Suwarba, 2011; Symonds dkk., 2021; World Health Organization, 2023)



Gambar 1. Skema klasifikasi epilepsi berdasarkan International League Against Epilepsy. (Fine & Wirrell, 2020)

Etiologi genetik ditentukan oleh epilepsi yang merupakan akibat langsung dari cacat genetik yang diketahui atau diduga, dan kejang adalah gejala inti dari kelainan tersebut. Kategori ini mencakup sindrom epilepsi genetik umum (juga dikenal sebagai epilepsi umum idiopatik), seperti *childhood absence epilepsy*, *juvenile absence epilepsy*, *juvenile myoclonic*

epilepsy, dan epilepsi dengan kejang tonik-klonik saja, yang terdapat bukti kuat berasal dari keluarga maupun dari keluarga dan penelitian pada kembar tentang sifat yang diwariskan ini. Penyebab genetik lainnya berhubungan dengan disabilitas intelektual dan prognosis yang lebih buruk untuk pengendalian kejang, termasuk cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5), mutasi homeobox terkait aristaless (ARX), sindrom Dravet, protocadherin 19 epilepsi terbatas pada wanita, dan sindrom Down. (Fine & Wirrell, 2020)

Etiologi struktural mungkin bawaan (misalnya displasia kortikal) atau didapat (misalnya stroke, trauma). Etiologi struktural tertentu memiliki implikasi terapeutik yang kuat, seperti sklerosis temporal mesial unilateral, di mana kejang biasanya resisten terhadap obat-obatan tetapi memiliki kemungkinan besar untuk bebas kejang setelah operasi resektif. (Fine & Wirrell, 2020)

Etiologi metabolik ditentukan oleh seorang anak yang memiliki kondisi metabolik yang terdokumentasi terkait dengan peningkatan risiko berkembangnya epilepsi secara signifikan. Contohnya termasuk defisiensi transporter glukosa, sindrom defisiensi kreatin, dan sitopati mitokondria. Banyak dari kondisi ini diturunkan secara genetik; dalam kasus seperti itu, istilah etiologi metabolik-genetik harus digunakan, dan beberapa memiliki implikasi terapeutik yang jelas, seperti terapi diet ketogenik untuk defisiensi transporter glukosa. (Fine & Wirrell, 2020)

Etiologi imun menyiratkan bukti klinis adanya kelainan imun di mana kejang merupakan gejala utamanya. Biasanya terdapat perubahan inflamasi pada cairan serebrospinal (CSS) atau pada neuroimaging. Autoantibodi spesifik biasanya dapat ditemukan pada pemeriksaan serum atau CSS. (Fine & Wirrell, 2020)

Etiologi infeksi menyiratkan bahwa epilepsi secara langsung disebabkan oleh infeksi yang diketahui, di mana kejang merupakan gejala inti dari gangguan tersebut. Infeksi tertentu lebih sering terlihat di wilayah tertentu di dunia, dan contohnya termasuk neurocysticercosis, tuberkulosis, human

immunodeficiency virus, malaria serebral, toksoplasmosis serebral, dan infeksi bawaan seperti virus Zika dan sitomegalovirus. (Fine & Wirrell, 2020)

Istilah tidak diketahui berarti bahwa sifat penyebab yang mendasarinya saat ini tidak diketahui. Epilepsi dengan gambaran normal dan tidak ada etiologi genetik, metabolik, imun, atau infeksi yang terdokumentasi termasuk dalam kategori ini. (Fine & Wirrell, 2020)

2.1.3. Epidemiologi Epilepsi pada Anak

Epilepsi adalah penyakit otak kronis yang tidak menular yang mempengaruhi sekitar 50 juta orang di seluruh dunia, menjadikannya salah satu penyakit neurologis yang paling umum di seluruh dunia yang dapat terjadi di semua usia. Epilepsi adalah salah satu kelainan neurologis yang paling umum terjadi pada anak-anak, dengan angka kejadian berkisar antara 33,3 hingga 82 kasus per 100.000 per tahun. Insiden epilepsi, yaitu 102 per 100.000 kasus per tahun, terjadi pada tahun pertama kehidupan, yaitu rentang usia 1 hingga 12 tahun. Insiden epilepsi pada anak usia 11-17 tahun adalah 21-24 per 100.000 kasus. Di Indonesia belum diketahui secara pasti jumlah penderita epilepsi anak. Diperkirakan terdapat 5-10 kasus per 1000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun. Penelitian di Bali ditemukan insiden epilepsi pada anak sebesar 5,3%, dengan gambaran mayoritas tonik klonik. Sedangkan penelitian di Padang didapatkan epilepsi banyak diderita anak usia 0-5 tahun, mayoritas terjadi pada anak laki-laki dan 95,4% terjadi pada anak yang memiliki riwayat epilepsi pada keluarga (Fine & Wirrell, 2020; Khairin dkk., 2020; Suwarba, 2011; Yolanda dkk., 2023). Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2018, didapatkan sebagian besar kasus epilepsi pada anak pada anak usia 1-4 tahun (38,7%) dan lebih banyak terjadi pada anak laki-laki (52,5%). Tipe kejang yang paling banyak terjadi adalah kejang tipe umum (78,8%) (Bossa, 2020).

Angka kematian pada orang yang terkena epilepsi adalah 2-4 kali lebih tinggi daripada populasi lainnya, dan 5-10 kali lebih tinggi pada anak-anak. Angka kematian balita antara 2,7 dan 6,9 kematian per 1000 anak setiap tahun;

kematian terkait epilepsi pada anak sekitar 1,1-2 kasus/10.000 anak per tahun. (Minardi dkk., 2019)

2.1.4. Klasifikasi Epilepsi pada Anak

Klasifikasi operasional jenis kejang yang dilakukan oleh International League Against Epilepsy (ILAE) membagi kejang epilepsi menjadi empat kategori berdasarkan dugaan cara timbulnya kejang: fokal, umum, tidak diketahui, dan tidak terklasifikasi (Tabel 1). Pada kejang fokal (sebelumnya dikenal sebagai kejang parsial), perubahan klinis dan elektroensefalografi (EEG) pertama menunjukkan aktivasi awal sistem neuron yang terbatas pada bagian satu belahan otak. (Mikati & Dmitry, 2019)

Kejang fokal dapat digambarkan sebagai kejang motorik atau nonmotorik dan selanjutnya ditandai dengan kesadaran yang terjaga atau terganggu, yang digunakan secara sinonim dengan istilah kesadaran. Kejang parsial sederhana adalah istilah lama yang mengacu pada kejang fokal tanpa perubahan kesadaran; istilah saat ini adalah kejang sadar fokal. Kejang parsial kompleks juga merupakan istilah lama yang menunjukkan kejang fokal dengan perubahan kesadaran terhadap lingkungan sekitar; saat ini disebut sebagai kejang fokal dengan gangguan kesadaran. Pada kejang umum, perubahan klinis dan EEG pertama menunjukkan keterlibatan sinkron dari kedua belahan otak. Suatu kejang dapat diberi label sebagai kejang yang tidak diketahui permulaannya (*Unknown-Onset Seizures*) jika tidak tersedia cukup informasi klinis untuk menentukan apakah kejang tersebut bersifat fokal atau umum. Jika karakteristik klinis kejang tidak biasa dan penentuan timbulnya kejang tidak dapat dilakukan meskipun pemeriksaan sudah memadai, kejang dapat dikategorikan sebagai tidak terklasifikasi. (Mikati & Dmitry, 2019)

Tabel 1. Jenis Kejang Epilepsi (Mikati & Dmitry, 2019).

Kejang Fokal
Motor Onset
Tonik
Klonik
Atonik
Mioklonik

Hiperkinetik Kejang Epileptik Automatisme Non–Motor Onset <i>Behavior arrest</i> Sensori Kognitif Emotional Autonomik Awareness Descriptor Sadar Gangguan kesadaran Generalization Descriptor Parsial menjadi tonik-klonik bilateral (sebelumnya disebut kejang umum sekunder)
Kejang Umum
Motor Tonik-clonik Tonik Klonik Atonik Mioclonik Mioclonik-atonik Mioclonik-tonik-klonik Kejang Epileptik Non–Motor (Absence) Tipikal Atipikal Mioklonik Mioklonia kelopak mata
Unknown-Onset Seizures
Motor Tonik-klonik Kejang Epileptik Non–Motor Behavior arrest
Kejang tidak terdefinisi

Pada tahun 1981, ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang fokal (parsial) berdasarkan tipe bangkitan (yang diobservasi secara klinis maupun hasil pemeriksaan elektrofisiologi), yaitu apakah aktivitas kejang dimulai dari satu bagian otak, melibatkan banyak area, atau melibatkan

kedua hemisfer otak. ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang parsial dengan definisi sebagai berikut:(Kementerian Kesehatan RI, 2017)

- Kejang umum: gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG menunjukkan keterlibatan kedua hemisfer.
- Kejang parsial (fokal): gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG menunjukkan aktivasi pada neuron terbatas pada satu hemisfer saja.

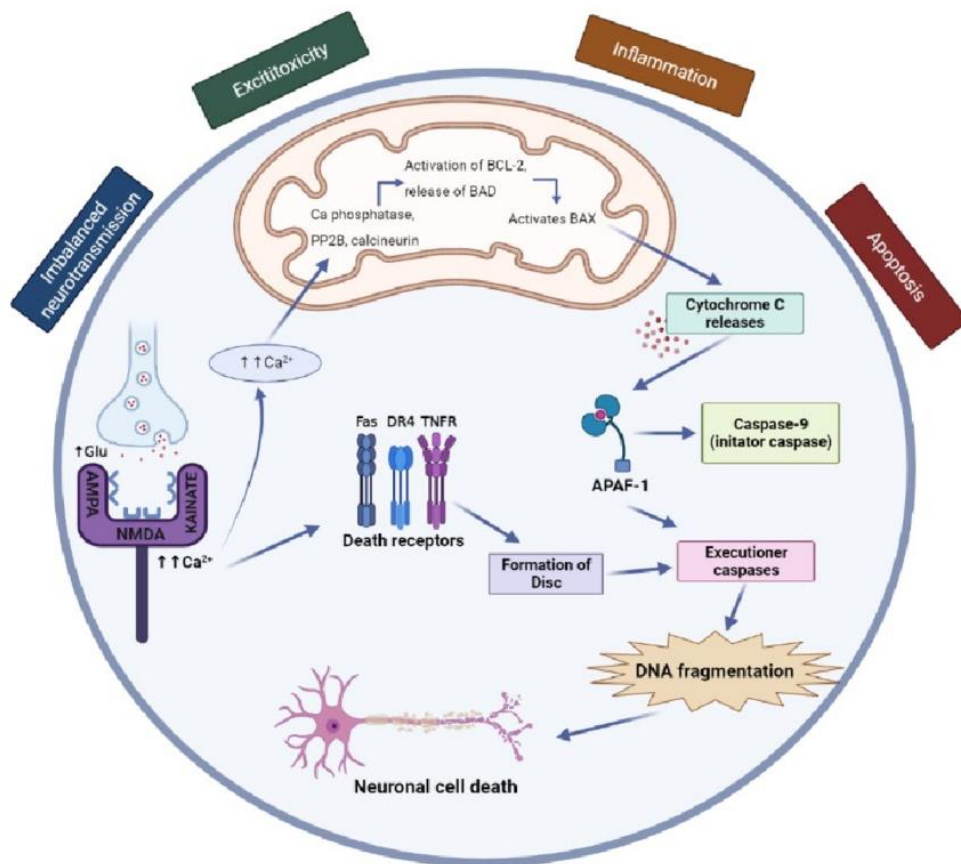
2.1.5. Patofisiologi Epilepsi

Area otak yang diyakini sebagai lokasi awal serangan epilepsi adalah neokorteks, area frontotemporal mesial, dan hipokampus. Hipokampus adalah area otak yang paling banyak dipelajari dalam penelitian yang berkaitan dengan epilepsi. Struktur hipokampus terdiri dari subiculum, korteks entorhinal, dentate gyrus, dan hipokampus yang tepat (tanduk Am-mon dengan subarea Ca1, Ca2, dan Ca3), di mana keempat area ini saling berhubungan melalui koneksi anterograde rangsang searah yang besar. Namun, ada juga beberapa proyeksi retrograde seperti dari korteks entorhinal ke tanduk Amon dan juga dari Ca3 ke dentate gyrus. Sirkuit yang berasal dari neuron lapisan kedua di korteks entorhinal dan aksonnya bersinaps dengan dentate gyrus melalui jalur perforasi yang bersinaps dengan sel granula, dan interneuron adalah sirkuit trisinapsis yang dominan (Hastuti dkk., 2022).

Sel granula (neuron utama girus dentate) memproyeksikan aksonnya ke sinapsis di area hilus dan tanduk Amon Ca3. Sel Ca1 piramidal memproyeksikan aksonnya ke kompleks subikularis dan berhubungan dengan korteks entorhinal serta struktur kortikal dan subkortikal lainnya. Sel-sel piramidal Ca3 memproyeksikan akson mereka ke sel-sel piramidal Ca3 lainnya, ke area tanduk Am-mon Ca1, dan ke hipokampus kontralateral. Kejang menyebabkan kematian sel-sel otak di area yang disebutkan, ditingkatkan oleh apoptosis sel (Gambar 2) (Hastuti dkk., 2022).

Di dalam otak, glutamat berfungsi sebagai neurotransmitter rangsang utama, sedangkan GABA berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat utama. Agar sistem saraf dapat beroperasi secara normal, glutamatergik dan GABAergik harus seimbang. Selain glutamat, ada aspartat, asetil kolin, norepinefrin, histamin, faktor pelepas kortikotropin, purin, peptida, sitokin, dan

hormon steroid adalah beberapa neurotransmitter yang meningkatkan rangsangan dan penyebaran aktivitas neuronal, sementara GABA dan dopamin menghambat proses ini. Ketika keseimbangan antara kekuatan eksitatori dan inhibitori dalam jaringan neuron kortikal tiba-tiba bergeser, kejang dapat terjadi. Ketika glutamat dilepaskan dalam jumlah besar, hal ini dapat menyebabkan eksitotoksitas, yang mengakibatkan kerusakan saraf, kematian sel, dan disfungsi pada neuron yang tersisa setelah cedera otak. Glutamat ini menyebabkan peningkatan masuknya ion Ca^{2+} dengan mengaktifkan reseptor NMDA secara berlebihan. Dengan mengaktifkan protease sitoplasma, yang memecah protein sitoskeletal dan protein lainnya, neuronal nitric oxide synthase (nNOS), yang meningkatkan produksi oksida nitrat, dan peroksinitrit, yang merusak DNA, aliran kadar Ca^{2+} yang berlebihan menyebabkan kondisi yang memburuk yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel saraf (Hastuti dkk., 2022; Srivastav dkk., 2023).



Gambar 2. Patofisiologi Epilepsi.(Hastuti dkk., 2022)

Membran sel yang tidak stabil atau sel-sel pendukung di sebelahnya atau yang berdekatan adalah tempat fisiologi dasar episode kejang ditemukan. Setiap lokasi kortikal atau subkortikal dalam materi abu-abu adalah tempat asal utama kejang. Sebagian kecil neuron pertama kali aktif secara tidak tepat. Eksitabilitas berlebih menyebar baik secara lokal untuk menyebabkan kejang fokal atau lebih luas untuk menyebabkan kejang umum karena konduktansi membran normal, kerusakan arus sinaptik inhibitori, dan eksitabilitas berlebih. Melalui jalur fisiologis, onset ini menyebar untuk mempengaruhi lokasi di dekat dan jauh. Membran neuron dapat menjadi tidak stabil dan menyebabkan kejang karena kelainan pada konduktansi kalium, disfungsi saluran ion yang diaktifkan oleh tegangan, atau kurangnya ATPase membran yang terlibat dalam transportasi ion (Hastuti dkk., 2022; Srivastav dkk., 2023).

Permintaan aliran darah ke otak meningkat selama kejang untuk membuang CO₂ dan menyediakan substrat untuk aktivitas metabolisme neuron. Karena kejang berlangsung lebih lama, otak mengalami iskemia yang lebih besar, yang dapat menyebabkan kematian neuronal dan kerusakan otak. Beberapa jenis epilepsi dapat disebabkan oleh mutasi pada berbagai gen. Ada 23 epilepsi umum dan sindrom kejang infantil, dan gen subunit protein saluran ion yang peka terhadap tegangan dan diaktifkan oleh ligan telah dikaitkan dengan gangguan ini. Salah satu mekanisme yang diusulkan untuk beberapa jenis epilepsi yang diturunkan adalah mutasi gen yang mengkode protein saluran natrium; saluran natrium yang rusak ini tetap terbuka untuk jangka waktu yang lama dan menyebabkan neuron menjadi terlalu mudah tereksitasi sebagai akibatnya. Neurotransmitter eksitatori, glutamat, kemudian dapat dilepaskan dalam jumlah besar dari neuron, yang setelah mengikat neuron glutamatergik di dekatnya, menyebabkan pelepasan kalsium (Ca²⁺) yang berlebihan di sel pasca sinaptik (Hastuti dkk., 2022; Srivastav dkk., 2023).

2.1.6. Diagnosis Epilepsi pada Anak

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 epilepsi (Suwarba, 2011).

Seperti yang telah disebutkan dalam definisi, bahwa epilepsi diartikan sebagai paling sedikit dua kejang tanpa provokasi (*unprovoked*) yang terjadi dalam waktu lebih dari 24 jam. Dengan demikian, seseorang yang mengalami satu kali kejang pada usia 6 tahun dan satu kali kejang pada usia 60 tahun tetap dianggap menderita epilepsi, meskipun karena frekuensi kejang yang rendah, banyak dokter yang tidak merekomendasikan pengobatan (Fine & Wirrell, 2020; Tenney, 2020).

Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan secara klinis dari anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pada anamnesis dapat diketahui lama serangan; gejala sebelum, selama, dan sesudah serangan; frekuensi serangan; faktor pencetus; ada / tidaknya penyakit lain yang diderita sekarang; Usia saat terjadinya serangan pertama; riwayat kehamilan, persalinan, dan perkembangan; riwayat penyakit, penyebab, dan terapi sebelumnya; riwayat penyakit epilepsi dalam keluarga. Pada pemeriksaan fisik anak dapat ditemukan keterlambatan perkembangan, organomegali, perbedaan ukuran antara anggota tubuh dapat menunjukkan awal gangguan pertumbuhan otak unilateral (Panayiotopoulos, 2005)

Electroencephalography merupakan pemeriksaan rutin yang dianjurkan dilakukan setelah kejang tanpa provokasi yang pertama. EEG memberikan informasi prediktif mengenai tingkat kekambuhan kejang dan berguna untuk membedakan sindrom epilepsi dengan benar. EEG juga memfasilitasi diagnosis dan dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian obat antiepilepsi. EEG rutin saat terjaga dan tidur direkomendasikan sebelum membuat diagnosis baru epilepsi pada anak-anak atau remaja karena dapat mendeteksi sebagian besar kelainan sehingga informatif ketika mengambil keputusan mengenai diagnosis dan pengobatan. (Tenney, 2020)

Satuan Tugas Klasifikasi ILAE telah mengusulkan kerangka kerja bertingkat untuk mengkategorikan epilepsi (Tabel 2). Kerangka kerja ini akan

membantu memandu keputusan terapeutik dan juga membantu prognosis. Pada tingkat paling dasar (level 1), epilepsi pasien dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis kejang (fokal, umum, fokal dan umum, atau tidak diketahui). Pada tingkat berikutnya (tingkat 2), berdasarkan data klinis yang tersedia dan jenis kejang yang diketahui, jenis epilepsi dapat ditentukan (fokal, umum, fokal dan umum, atau tidak diketahui). Pada tingkat berikutnya (tingkat 3), jika data klinis lebih lanjut tersedia dan berdasarkan studi pendukung (misalnya EEG dan/atau MRI), diagnosis sindrom epilepsi spesifik dapat ditegakkan (misalnya epilepsi mioklonik remaja). Bersamaan dengan paradigma klasifikasi ini, penyakit penyerta yang terkait dan penyebab epilepsi juga harus dipertimbangkan. Jika dikategorikan berdasarkan etiologi, epilepsi dikelompokkan ke dalam kategori genetik, struktural, metabolik, imun, menular, atau tidak diketahui. Penting untuk dicatat bahwa kategori-kategori ini tidak eksklusif dan epilepsi pasien mungkin memiliki beberapa etiologi yang bersamaan (misalnya genetik dan struktural). Pada tingkat akhir (level 4) dalam mengkategorikan dan mendiagnosis epilepsi, sindrom epilepsi, etiologi yang mendasarinya, dan penyakit penyerta terkait dibahas. (Mikati & Dmitry, 2019)

Tabel 2. Skema Diagnostik dan Klasifikasi Epilepsi (Mikati & Dmitry, 2019).

Level 1 : Tentukan apakah kejadian tersebut merupakan kejang epilepsi dan, jika demikian, karakterisasi jenis atau tipe kejang berdasarkan informasi klinis yang tersedia sebagai fokal, umum, atau tidak diketahui. (Lihat Tabel 1 untuk karakterisasi lebih rinci.)
Level 2 : Tentukan jenis epilepsi yang diderita pasien (fokal, umum, fokal dan umum, atau tidak diketahui).
Level 3 : Tentukan apakah epilepsi termasuk dalam sindrom epilepsi tertentu (Tabel 3)
Level 4: Menetapkan diagnosis terpadu yang memperhitungkan sindrom epilepsi, etiologi yang mendasarinya, dan penyakit penyerta yang terkait.
Etiologi kejang epilepsi harus dipertimbangkan pada semua tingkat diagnosis epilepsi seperti tercantum di atas, kategori etiologi:
Genetik
Struktural
Metabolik

Imun
Menular
Tidak Diketahui
Penyakit penyerta harus dipertimbangkan pada semua tingkat diagnosis epilepsi. Hal ini dapat mencakup keterlambatan perkembangan, gejala kejiwaan, masalah perilaku, kesulitan akademik, kelainan gerakan, dan banyak lainnya.

Tabel 3. Sindrom epilepsi dan yang sering berhubungan dengan genetik (Tenney, 2020).

Sindrom	Gen
Sindrom Dravet	SCN1A, SCN2A, GABRG2, PCDH19, GABRG2, GABRAI, STXBP1
<i>Genetic epilepsy with febrile seizures plus</i> (GEFS +)	SCN1A, SCN2A, SCN1B, GABA-A, GABRG2, GABRD
<i>Epilepsy and mental retardation restricted to females</i> (EFMR)	PCDH19
<i>Progressive myoclonic epilepsy</i> (PME)	EMP2A, EMP2B, cystatin B
Ensefalitis epilepsi	Banyak
<i>Sindrom defisiensi transporter glukosa</i>	SLC2A
<i>X-linked infantile spasms</i>	CDKL5, ARX
<i>Benign familial neonatal convulsions</i>	KCNQ2, KCNQ3
<i>Benign familial infantile convulsions</i>	PRRT2, SCN2A
<i>Genetic focal epilepsies</i>	DEPDC5, KCNT1, GRIN2A, CHRNA2, CHRNA4

2.1.7. Terapi Epilepsi pada Anak

Tujuan pengobatan pada pasien epilepsi adalah kebebasan kejang tanpa efek samping obat. Jika kebebasan kejang tidak memungkinkan, maka tujuannya adalah mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan kejang hingga anak tetap memiliki kualitas hidup yang baik (Tenney, 2020).

Pemilihan OAE pertama dapat berdasarkan jenis epilepsi yang dialami seperti yang dipaparkan pada tabel berikut:

Tabel 4. Pilihan OAE pertama (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

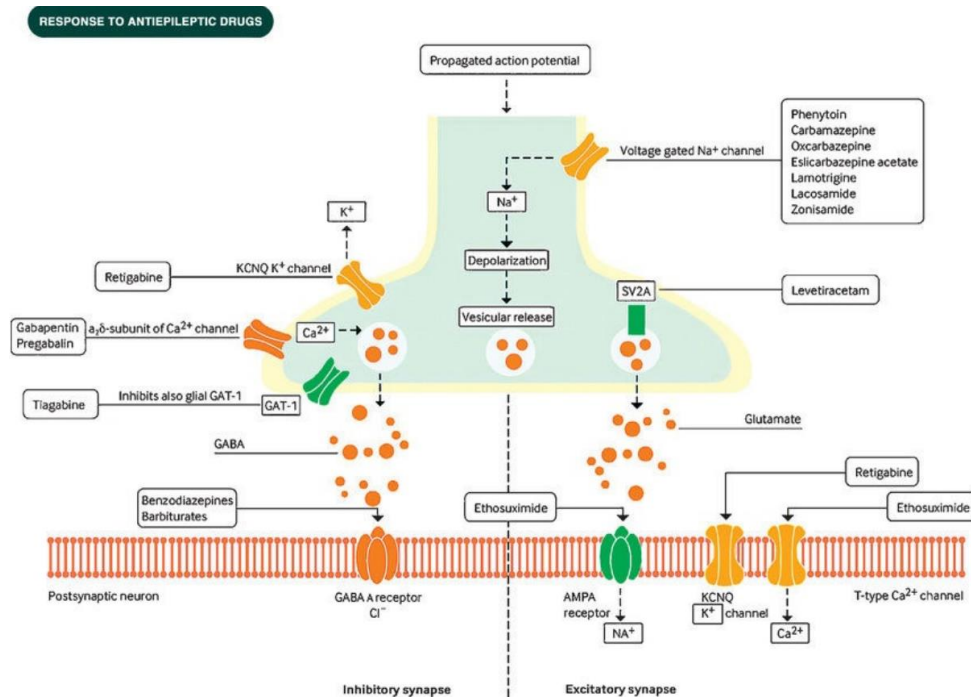
Nama Obat	Indikasi	Kontraindikasi	Dosis
Fenobarbital	Epilepsi umum, fokal	Absans	4-6 mg/kg/hari dibagi 2 dosis
Fenitoin	Epilepsi umum, fokal	Mioklonik Absans	5-7 mg/kg/hari dibagi 2 dosis
Asam valproat	Epilepsi umum, fokal, absans, mioklonik	-	15-40 mg/kg/hari dibagi 2 dosis Target awal 15-25 mg/kg/hari
Karbamazepin	Epilepsi fokal	Mioklonik Absans	10-30 mg/kg/hari dibagi 2-3 dosis Mulai dengan dosis 5-10 mg/kg/hari Dinaikkan setiap 5-7 hari, 5 mg/kg/hari Target awal: 15-20 mg/kg/hari

Tabel 5. Pemilihan OAE berdasarkan NICE dan ILAE. (Bossa, 2020)

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: -

Jenis epilepsi	NICE (2012)	ILAE (2013)
<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

Epilepsi yang berulang sering kali memerlukan terapi obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang. OAE mengurangi rangsangan dengan mengganggu saluran ion natrium, kalium, atau kalsium, dengan mengurangi pelepasan atau fungsi neurotransmitter rangsang, atau dengan meningkatkan penghambatan GABAnergik (Gbr. 3). Kebanyakan obat mempunyai mekanisme kerja ganda, dan mekanisme pasti yang menyebabkan aktivitas obat pada epilepsi manusia biasanya tidak sepenuhnya dipahami. Seringkali, obat yang bekerja pada saluran natrium efektif melawan kejang parsial, dan obat yang bekerja pada saluran kalsium tipe T efektif melawan kejang absen. *Voltage-gated sodium channels* diblokir oleh felbamate, valproate, topiramate, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigin, phenytoin, rufinamide, lacosamide, dan zonisamide. Saluran kalsium tipe T, ditemukan di daerah thalamus, diblokir oleh valproate, zonisamide, dan ethosuximide. *Voltage-gated calcium channels* dihambat oleh gabapentin, pregabalin, lamotrigin, dan felbamate. (Ahmed AlKataan dkk., 2022; H.-C. Fan dkk., 2020; Mikati & Dmitry, 2019)



Gambar 3. Mekanisme Aksi AOE (Mikati & Dmitry, 2019).

Obat antiepilepsi (OAE) berpotensi menjadi pengobatan yang efektif untuk pasien epilepsi. Akan tetapi, kegagalan pengobatan dan kepatuhan yang buruk sangat umum terjadi pada pasien yang mengalami efek samping akibat OAE. Efek samping yang dapat terjadi seperti gangguan endokrin dan metabolik, gangguan kejiwaan dan perilaku, dan efek samping interaksi obat. Pada sekitar 25% pasien, efek samping menyebabkan penghentian pengobatan. (Ahmed AlKataan dkk., 2022; H.-C. Fan dkk., 2020)

2.2 Kalsium

2.2.1. Sumber Kalsium

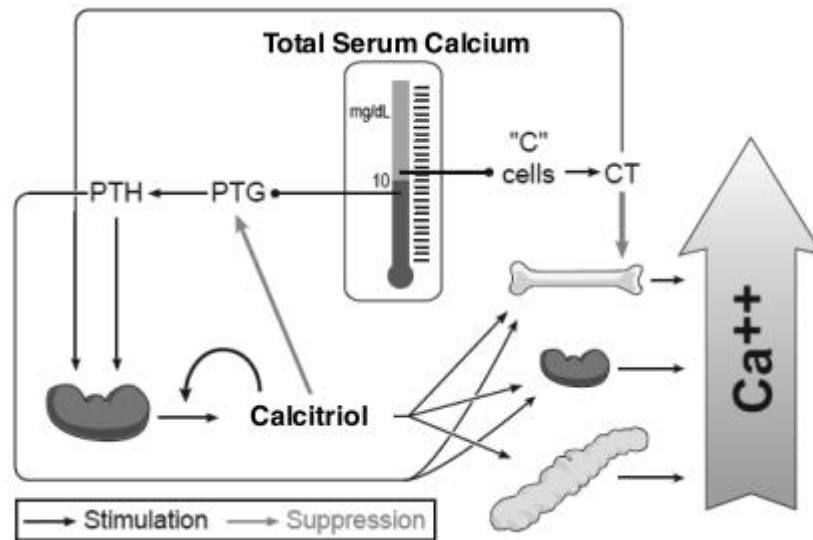
Kalsium secara klasik dikaitkan dengan produk susu; susu, yogurt, dan keju merupakan sumber kalsium yang kaya, yang menyediakan sebagian besar kalsium dari makanan dalam pola makan umum di Amerika Serikat dan Kanada. Di Amerika Serikat, sekitar 72 persen kalsium berasal dari susu, keju, dan yogurt, serta dari makanan yang telah ditambahkan produk susu (misalnya, pizza, lasagna, makanan penutup berbahan dasar susu) (Institute of Medicine (US) Committee, 2011).

Di Indonesia, penelitian dengan peserta anak usia 2-12 tahun didapatkan bahwa konsumsi kalsium masih rendah yaitu 234.46 mg per hari. Jumlah tersebut masih dibawah RDA, dianjurkan kalsium untuk anak usia 1-3 tahun adalah 700 mg, anak 4-8 tahun adalah 1000 mg sedangkan anak 9-13 tahun adalah 1300 mg per hari. Di Indonesia, sekitar 42.38% kalsium berasal dari susu dan hasil olahannya, kacang-kacangan dan hasil olahannya sebesar 12.78%, sayuran dan hasil olahannya sebesar 11.97%, sereal dan hasil olahannya sebesar 8.96% serta ikan, kerang, udang dan hasil olahannya sebesar 7.6% (Valentina dkk., 2014).

2.2.2. Metabolisme Kalsium

Kalsium diserap melalui transpor aktif (transseluler) dan melalui difusi pasif (paraseluler) melintasi mukosa usus. Transpor aktif kalsium bergantung pada aksi kalsitriol dan reseptor *vitamin D receptor* (VDR). Mekanisme transseluler ini diaktifkan oleh kalsitriol dan menyumbang sebagian besar penyerapan kalsium pada tingkat asupan rendah dan sedang. Transpor transseluler terjadi terutama di duodenum di mana VDR diekspresikan dalam konsentrasi tertinggi, dan bergantung pada regulasi gen responsif termasuk protein transpor kalsium yang disebut *transient receptor potential cation channel, vanilloid family member 6* atau TRPV6 (Institute of Medicine (US) Committee, 2011).

Mempertahankan tingkat sirkulasi kalsium terionisasi dalam kisaran fisiologis yang sempit sangat penting agar tubuh dapat berfungsi secara normal, dan kontrol kadar kalsium serum dipertahankan melalui sistem endokrin-sistem kelenjar yang mengeluarkan hormon. Sistem endokrin yang berperan dalam kontrol kalsium terdiri dari faktor pengendali serta mekanisme umpan balik-yang mencakup peran utama metabolit vitamin D, terutama kalsitriol, dan PTH. Keseimbangan kalsium dalam tubuh terkait erat dengan aksi hormonal kalsitriol. Sistem endokrin yang berhubungan dengan vitamin D yang mempertahankan kadar kalsium serum dibahas dalam Gambar 4 (Institute of Medicine (US) Committee, 2011).



Gambar 4. Sistem umpan balik endokrin yang mempertahankan kadar kalsium serum: Keterlibatan vitamin D dan *parathyroid hormone* (PTH) (Institute of Medicine (US) Committee, 2011).

Sistem metabolisme vitamin D membentuk dasar mekanisme homeostatis kalsium pada mamalia. Konsentrasi kalsium total dalam serum diatur secara ketat agar tetap berada di antara 8,5 dan 10,5 mg/dL (2,12 dan 2,62 mmol/L). Jika tingkat ini sedikit menyimpang, *calcium sensing receptor* pada kelenjar paratiroid memberi sinyal sekresi PTH, yang berfungsi sebagai sensor kalsium. PTH kemudian merangsang ginjal untuk memproduksi kalsitriol, bentuk hormon dari vitamin D, serta mengaktifkan resorpsi tulang, yang akan meningkatkan kadar kalsium ekstraseluler. Kalsitriol bekerja secara endokrin pada usus, tulang, dan ginjal untuk meningkatkan kadar kalsium serum; kalsitriol juga bekerja pada usus dan, sampai batas tertentu, ginjal untuk meningkatkan kadar fosfor serum. Ketika kadar kalsium serum meningkat, mekanisme umpan balik menyebabkan *calcium sensing receptor* dimatikan dan sekresi PTH menurun. Jika terjadi peningkatan kadar kalsium serum yang berlebihan, sel "C" (parafollicular) kelenjar tiroid mengeluarkan kalsitonin, yang dapat menghalangi resorpsi kalsium tulang, sehingga membantu menjaga kadar kalsium serum dalam kisaran normal. Kalsitriol, melalui reseptornya, juga memberikan umpan balik yang berkaitan dengan penekanan produksi dan pelepasan PTH, yang umumnya disebut sebagai penekanan PTH (Institute of Medicine (US) Committee, 2011).

2.2.3. Hubungan Kalsium dengan Epilepsi

Pada pasien dengan epilepsi, penurunan kadar kalsium dapat terjadi. Penurunan kadar kalsium serum pada penderita epilepsi mungkin disebabkan oleh masuknya ion kalsium yang cepat dari darah ke dalam jaringan. Penurunan kadar kalsium darah juga dapat terjadi pada pasien epilepsi yang diobati dengan obat antikonvulsan. Diperkirakan 40%-60% mengalami hipokalsemia, penurunan serum 25-(OH) Vitamin D, penurunan massa tulang, peningkatan *parathyroid hormone* (PTH) imunoreaktif dalam serum, dan osteomalasia pada pemeriksaan histologi. Antikonvulsan dapat menurunkan kadar kalsium, menyebabkan hipokalsemia dan kelainan tulang. Hipokalsemia menyebabkan kejang. Kejang hipokalsemia jarang terjadi, tetapi semakin dikenal sebagai komplikasi pengobatan OAE jangka panjang. Jika OAE gagal mengendalikan kejang, kadar kalsium sering kali diperiksa. Hipokalsemia dapat menurunkan ambang batas eksitasi kejang pada pasien epilepsi atau kejang subklinis. Pola elektroensefalografi dapat berubah secara akut atau spesifik. Perubahan elektroensefalogram dapat terjadi tanpa gejala hipokalsemia (Guo dkk., 2023; Institute of Medicine (US) Committee, 2011).

2.3 Status Gizi pada Anak

2.3.1. Penilaian Status Gizi pada Anak

Dalam penilaian antropometri status gizi anak, variabel berat badan, tinggi badan (atau panjang badan), jenis kelamin, dan usia digabungkan untuk membentuk indeks antropometri. Indeks ini saat ini dinyatakan sebagai persentil atau unit z-skor. Saat ini, standar antropometri yang digunakan untuk menilai anak di bawah usia lima tahun (lahir hingga 60 bulan) adalah World Health Organization (WHO) 2006. Menurut kurva WHO 2006, klasifikasi status gizi dapat dilihat dengan menggunakan kurva berat badan menurut tinggi badan meliputi: gizi buruk ($z \text{ skor} < -3$), gizi kurang ($z \text{ skor} \geq -3 \text{ s/d} < -2$), normal ($z \text{ skor} \geq -2$), overweight ($z \text{ skor} \leq +3 \text{ s/d} > +2$), dan obesitas ($z \text{ skor} > +3$) (IDAI, 2011).

Pada kurva WHO 2006 tidak tersedia grafik berat badan menurut tinggi badan setelah usia 5 tahun. Pada usia anak >5 tahun direkomendasikan untuk

menggunakan kurva CDC 2000. Pengukuran status nutrisi dengan kurva CDC 2000 menggunakan perhitungan presentasi berat badan aktual terhadap berat badan ideal. Klasifikasi status gizi dengan kurva CDC 2000 dapat menggunakan klasifikasi menurut Waterlow 1972, yaitu: Gizi buruk (<70%), gizi kurang (70-90%), gizi cukup/normal (110-90%), gizi lebih/*overweight* (>110-120%), dan obesitas (120%) (IDAI, 2011).

Karena tinggi badan dan komposisi tubuh terus berubah pada anak-anak dan remaja, definisi obesitas harus didasarkan pada batasan usia dan jenis kelamin. Dalam beberapa tahun terakhir, berat badan menurut jenis kelamin dan usia atau persentil IMT telah digunakan secara luas untuk mendefinisikan obesitas pada anak. Namun, masih belum ada definisi standar global tentang obesitas pada anak. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit dan Masyarakat Endokrin mendefinisikan obesitas sebagai IMT dengan persentil ke-95 untuk usia dan jenis kelamin, sedangkan *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan obesitas dengan menggunakan persentil berat badan menurut tinggi badan - untuk anak di bawah usia 5 tahun, obesitas didefinisikan sebagai berat badan menurut tinggi badan ≥ 3 standar deviasi di atas median Standar Pertumbuhan Anak WHO dan untuk anak usia 5-19 tahun, obesitas didefinisikan sebagai ≥ 2 standar deviasi di atas median Referensi Pertumbuhan WHO (Tung dkk., 2023).

2.3.2. Status Gizi dan Obesitas pada Anak

Status gizi seorang anak dipengaruhi banyak faktor yang secara langsung maupun tidak langsung. Beberapa di antaranya meliputi berat bayi saat lahir, pendidikan ibu, serta status gizi ibu. Selain itu, indeks massa tubuh (IMT) ibu yang rendah (<18,5 kg/m²) dan anemia pada ibu (hemoglobin <12 g/dL) juga berkontribusi terhadap masalah gizi pada anak. Faktor lain seperti urutan kelahiran, berat lahir, usia ibu, tempat tinggal, riwayat pemeriksaan antenatal (ANC), jenis kelamin anak, ketersediaan fasilitas toilet, sistem pembuangan tinja, durasi menyusui yang singkat, dan pendapatan rumah tangga merupakan faktor penting terjadinya gangguan antropometri, seperti stunting, wasting, dan underweight. Berbagai faktor tersebut dapat mempengaruhi status gizi secara tunggal maupun saling berinteraksi (Katoch, 2022).

Salah satu malnutrisi yang juga dapat terjadi pada anak adalah obesitas. Obesitas muncul ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi secara kronik. Ketidakseimbangan ini dapat disebabkan oleh konsumsi makanan tinggi energi (lemak, gula) dan rendah aktivitas fisik (*sedentary behavior*). Sistem regulasi energi tubuh, yaitu sistem homeostasis yang melibatkan hormon seperti *leptin* dan sinyal gastrointestinal, terganggu sehingga mendorong akumulasi lemak (Lister dkk., 2023).

- *Leptin*: hormon yang diproduksi oleh adiposit (sel lemak) yang berperan dalam mengatur nafsu makan dan metabolisme energi. Pada obesitas sering terjadi *leptin resistance*, yaitu turunnya respons tubuh terhadap *leptin* meskipun kadar *leptin* tinggi, sehingga nafsu makan tetap tinggi dan metabolisme energi tidak efektif (Lister dkk., 2023).
- Sistem sinyal gastrointestinal: Reseptor hormon seperti *ghrelin*, *GLP-1*, dan *PYY* yang terlibat dalam kontrol rasa lapar dan kenyang juga mengalami disregulasi pada obesitas, memicu konsumsi makanan berlebih (Lister dkk., 2023).

Faktor yang mempengaruhi obesitas berbeda dengan stunting, wasting, dan underweight. Obesitas umumnya lebih sering dipengaruhi faktor genetik dan gaya hidup. Beberapa variasi genetik berhubungan dengan regulasi nafsu makan, metabolisme energi, dan distribusi lemak tubuh. Sementara itu, perubahan epigenetik (mis. metilasi DNA) yang terjadi sejak kehidupan prenatal atau awal masa kanak-kanak dapat memperkuat predisposisi terhadap obesitas jika terpapar faktor lingkungan yang obesogenik. Sedangkan faktor gaya hidup seperti (Lister dkk., 2023):

- Pola makan tidak sehat (tinggi gula sederhana, lemak jenuh, minuman manis) berkontribusi pada asupan energi berlebih.
- Kurangnya aktivitas fisik dan peningkatan waktu menonton layar (screen time) meminimalkan pengeluaran energi.
- Lingkungan obesogenik, termasuk akses mudah ke makanan cepat saji dan lingkungan yang tidak mendukung aktivitas fisik, memperburuk risiko obesitas.

2.3.3. Patofisiologi Obesitas pada Anak

Regulasi berat badan pada anak merupakan proses kompleks yang melibatkan interaksi antara mekanisme homeostatis dan kendali kognitif–emosional yang bekerja melalui berbagai rangkaian hormon dan sinyal metabolik. Sistem ini menjaga berat badan dalam batas tertentu melalui integrasi antara asupan makanan, penyimpanan energi, dan pengeluaran energi. Ketika rangkaian pengatur ini mengalami gangguan, keseimbangan energi tergeser sehingga meningkatkan risiko terjadinya obesitas. Pada kondisi kehidupan modern yang menyediakan akses mudah terhadap makanan tinggi energi dan aktivitas fisik yang rendah, predisposisi genetik yang sebelumnya tidak tampak menjadi lebih mudah bermanifestasi, sehingga anak lebih rentan mengalami penambahan berat badan yang berlebihan (Lister dkk., 2023).

Sistem homeostasis energi, yang berada di bawah kendali hipotalamus dan batang otak, bekerja di tingkat bawah sadar untuk memantau status nutrisi tubuh melalui sinyal jangka panjang seperti leptin dan sinyal jangka pendek dari saluran cerna. Ketika cadangan lemak menurun, kadar leptin juga menurun, sehingga memicu peningkatan rasa lapar dan penurunan dorongan untuk bergerak. Sebaliknya, peningkatan kadar leptin mengaktifkan jalur anoreksigenik dan membantu menimbulkan rasa kenyang. Selain sinyal hormon, peregangan lambung dan pelepasan hormon gastrointestinal berperan dalam mengatur sensasi kenyang sementara. Dalam kondisi patologis, perubahan pada mekanisme ini dapat menyebabkan gangguan nafsu makan dan sulitnya mengendalikan konsumsi makanan secara sadar (Lister dkk., 2023).

Di sisi lain, sistem kendali kognitif–emosional bekerja pada tingkat sadar dan dikendalikan oleh pusat otak tingkat tinggi. Sistem ini mengintegrasikan sinyal internal dengan rangsangan lingkungan seperti aroma dan tampilan makanan, pengalaman makan sebelumnya, serta keadaan emosional. Gangguan pada mekanisme ini dapat menyebabkan perilaku makan emosional atau pola makan kompulsif. Individu dengan obesitas menunjukkan respons yang lebih kuat pada pusat penghargaan otak terhadap makanan tinggi kalori dibandingkan individu dengan berat badan normal, sehingga meningkatkan kecenderungan untuk makan berlebih. Interaksi antara sistem

kognitif–emosional dan homeostatis bersifat dua arah, dan gangguan pada salah satu dapat memperburuk disfungsi pada sistem lainnya (Lister dkk., 2023).

Perubahan fungsi regulasi energi dapat disebabkan oleh faktor genetik, kerusakan struktur otak tertentu, maupun pemrograman metabolik sejak periode prenatal. Pada sebagian anak, gangguan tersebut menggeser *set point* berat badan ke tingkat yang lebih tinggi, membuat tubuh cenderung mempertahankan berat badan berlebih melalui peningkatan rasa lapar yang kuat dan sulit dikendalikan. Pada kondisi ini, upaya pengendalian makan secara sadar menjadi kurang efektif karena dorongan biologis lebih dominan (Lister dkk., 2023).

Selain itu, perubahan patologi pada jaringan adiposa juga berkontribusi pada perkembangan obesitas. Pada obesitas, terjadi peningkatan jumlah sel lemak (*hyperplasia*) dan pembesaran ukuran sel lemak (*hypertrophy*). Adiposit yang membesar dapat mengalami hipoksia dan memicu inflamasi melalui pelepasan sitokin proinflamasi serta perekrutan sel imun. Proses ini menyebabkan inflamasi kronis derajat rendah dan resistensi insulin, membatasi kapasitas jaringan adiposa untuk menyimpan lemak, dan mendorong akumulasi lemak di organ lain seperti hati, otot, dan pankreas (Lister dkk., 2023).

Faktor genetik dan epigenetik juga berperan penting dalam patogenesis obesitas anak. Studi kembar menunjukkan bahwa hingga 70% variasi IMT dapat dijelaskan oleh faktor genetik. Namun, obesitas umum biasanya merupakan hasil dari banyak varian genetik dengan efek kecil yang saling berinteraksi, bukan mutasi tunggal. Perubahan epigenetik seperti metilasi DNA juga ditemukan pada anak dengan obesitas, meskipun sebagian besar perubahan tersebut kemungkinan merupakan akibat dari peningkatan massa tubuh, bukan penyebab awal. Selain itu, riwayat obesitas orang tua turut meningkatkan risiko obesitas anak melalui kombinasi faktor genetik, lingkungan rumah tangga, dan kemungkinan pengaruh intrauterin (Lister dkk., 2023).

Secara keseluruhan, patofisiologi obesitas pada anak merupakan hasil interaksi dinamis antara faktor biologis, genetik, neuroendokrin, lingkungan, dan perilaku. Gangguan dalam salah satu komponen sistem regulasi energi dapat memicu lingkaran umpan balik yang memperburuk ketidakseimbangan energi, sehingga meningkatkan risiko obesitas yang menetap hingga remaja dan dewasa (Lister dkk., 2023).

2.3.4. Status Gizi dan Obesitas pada Anak dengan Epilepsi

Pada anak-anak, pertumbuhan dan perkembangan yang baik sering digunakan sebagai penanda kesehatan yang baik. Pertumbuhan dikendalikan oleh sistem interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Setiap penyebab malnutrisi dapat mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan pada anak-anak, dan sebaliknya, pertumbuhan linier anak-anak (peningkatan tinggi badan) merupakan indikator yang valid untuk kecukupan nutrisi dari waktu ke waktu (Armeno dkk., 2019).

Epilepsi berhubungan dengan kadar growth hormon (GH) dan Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF1). Dalam penelitian pada pasien wanita penderita epilepsi, dilaporkan bahwa semakin lama durasi epilepsi, semakin pendek pula tinggi badan pasiennya (El-Khayat dkk., 2010).

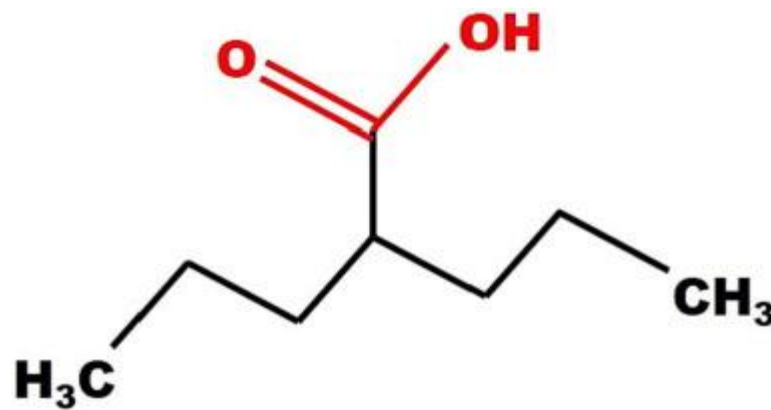
Diperkirakan peningkatan epileptogenesis dan penurunan GH mungkin disebabkan oleh gangguan saraf global yang mendasari kedua kondisi tersebut. Penurunan konsentrasi GABA dan berkurangnya pengikatan reseptor GABA ditunjukkan pada spesimen epilepsi kortikal. Agonis GABA diketahui merangsang pelepasan GH yang mungkin menunjukkan bahwa gangguan pada mekanisme GABA dan GABAergik mungkin mendasari epileptogenesis dan kelainan pelepasan GH. Karena konsentrasi IGF-I yang bersirkulasi mencerminkan sekresi GH endogen, sehingga rendahnya kadar IGF-I dapat disebabkan oleh rendahnya kadar GH (El-Khayat dkk., 2010).

Mekanisme lain yang memungkinkan terjadinya perubahan pertumbuhan pada anak penderita epilepsi dapat dimediasi melalui berkurangnya aktivitas fisik. Karena aktivitas fisik mempengaruhi massa tulang pada anak-anak yang sedang tumbuh, terkait dengan peningkatan sirkulasi hormon paratiroid dan osteokalsin, para peneliti memperkirakan

bahwa berkurangnya aktivitas fisik pada anak-anak dengan epilepsi dikaitkan dengan remodeling tulang, penurunan kepadatan mineral tulang dan fusi epifisis prematur (El-Khayat dkk., 2010).

2.4 Asam Valproat

Asam valproat (AV) merupakan OAE spektrum luas yang efektif dalam pengobatan semua jenis epilepsi dan merupakan salah satu OAE yang paling banyak digunakan dalam praktik klinis. Asam valproat dapat digunakan pada semua jenis epilepsi umum, termasuk absensi, tonik klonik general primer, dan mioklonik. (Ahmed AlKataan dkk., 2022)



Gambar 5. Struktur asam valproat (Safdar & Ismail, 2023).

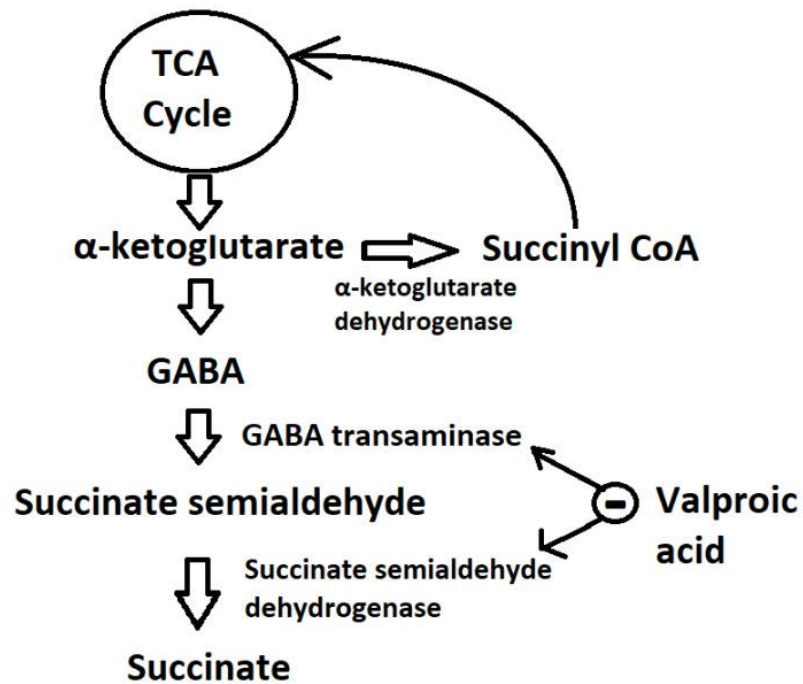
Asam valproat (2-n-propylpentanoic acid, Gambar 4) adalah obat dengan beragam mekanisme kerja yang belum sepenuhnya dipahami. Beberapa mekanisme kerja AV yang diketahui meliputi (Mikati & Dmitry, 2019; Rahman dkk., 2023):

- 1) Penghambatan *voltage-gated sodium channels*: AV menghalangi masuknya ion natrium ke dalam neuron, yang menyebabkan penurunan rangsangan neuron dan *firing rate*. Hal ini mencegah otak menghasilkan dan menyebarkan impuls listrik abnormal yang bertanggung jawab untuk memicu kejang.
- 2) Valproat menghambat enzim transaminase GABA, bekerja pada reseptor presinaptik GABA, dan mengaktifkan dekarboksilase asam glutamat (enzim yang membentuk GABA). Proses ini meningkatkan kadar dan

aktivitas GABA, sehingga meningkatkan penghambatan fungsi saraf dan pada akhirnya mengurangi kerentanan terhadap kejang

- 3) Peningkatan sintesis GABA: AV menstimulasi sintesis GABA dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas asam glutamat dekarboksilase (GAD), enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah glutamat, yang merupakan neurotransmitter rangsang utama di otak, menjadi GABA. Proses ini juga berkontribusi pada peningkatan kadar dan aktivitas GABA. GABA disintesis dari α -ketoglutarat melalui siklus asam trikarboksilat (TCA) dan dimetabolisme menjadi semialdehida suksinat. Zat antara ini selanjutnya diubah menjadi suksinat oleh GABA transaminase dan suksinat semialdehida dehidrogenase. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa AV menghambat GABA transaminase dan suksinat semialdehida dehidrogenase, sehingga meningkatkan konsentrasi GABA dengan mengurangi degradasinya (Gambar 4).
- 4) Penghambatan *histone deacetylase* (HDAC): AV menghambat kerja enzim HDAC, terutama HDAC1, yang terlibat dalam regulasi ekspresi gen dengan memodifikasi status asetilasi histon, yaitu protein yang membungkus DNA. Proses ini menyebabkan perubahan struktur kromatin, yang kemudian memengaruhi transkripsi banyak gen, termasuk yang terkait dengan plastisitas neuron, transmisi sinaptik, neurogenesis, pelindung saraf, dan peradangan. Fenomena ini berpotensi menjelaskan sebagian dari efek jangka panjang AV pada suasana hati, kognisi, perkembangan saraf, apoptosis, dan sifat antitumornya yang potensial.
- 5) Modulasi saluran kalsium: AV memodulasi aktivitas berbagai saluran kalsium, termasuk saluran kalsium tipe-T, tipe-L, dan tipe-N. Saluran-saluran ini sangat penting dalam pensinyalan neuron, pelepasan neurotransmitter, ekspresi gen, dan kelangsungan hidup sel. Efek pasti dari AV pada saluran kalsium sangat kompleks dan bergantung pada beberapa faktor, seperti sub tipe saluran, lokasi, keadaan, dan ekspresi bersama dengan protein lain. Studi tertentu menunjukkan bahwa AV

secara efektif menghambat saluran kalsium tipe-T, yang telah terlibat dalam kejang absen dan osilasi thalamokortikal. Studi lain menunjukkan bahwa AV meningkatkan saluran kalsium tipe-L, yang terlibat dalam plastisitas saraf dan perlindungan saraf. AV juga dapat memengaruhi saluran kalsium tipe-N yang terkait dengan nyeri neuropatik dan migrain.



Gambar 6. Mekanisme Aksi Asam Valproat (Rahman dkk., 2023).

Saat ini, pada sebagian besar pasien, pemahaman terkini tentang patofisiologi epilepsi tidak memungkinkan pilihan obat AED yang spesifik berdasarkan asumsi patofisiologi epilepsi. Namun, secara umum, diyakini lebih baik menghindari kombinasi obat yang memiliki mekanisme kerja serupa, seperti fenitoin dan karbamazepin (keduanya bekerja pada saluran natrium). Sejumlah obat, seperti lamotrigin dan valproat atau topiramate dan lamotrigin, dilaporkan memiliki efek sinergis, kemungkinan karena mekanisme kerjanya berbeda (Mikati & Dmitry, 2019).

2.5 Efek Asam Valproat Terhadap Status Nutrisi dan Kadar Kalsium Anak dengan Epilepsi

Pada anak epilepsi, penyakit yang dialami dapat mempengaruhi pertumbuhan fisik, dan diduga pemberian OAE dapat memperburuk terjadinya gangguan pertumbuhan fisik yang dialami. Asam valproat merupakan salah satu obat antiepilepsi yang banyak digunakan karena efektivitasnya dalam mengontrol berbagai tipe kejang. Namun, penggunaan jangka panjang asam valproat diketahui dapat memengaruhi metabolisme tulang dan mineral, termasuk perubahan kadar vitamin D dan kalsium yang dapat berujung pada hipokalsemia. Pada penelitian El-khayat dkk (2010), pasien epilepsi anak dan remaja yang mendapatkan terapi asam valproat memiliki berat badan yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang diberikan terapi karbamazepin. Ahmed AlKataan dkk (2022) juga mendapatkan peningkatan IMT pada pasien yang menjalani terapi asam valproat.

Gangguan Metabolisme Vitamin D

Salah satu mekanisme utama hipokalsemia pada terapi asam valproat adalah gangguan metabolisme vitamin D. Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang. Vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium di usus, mengatur homeostasis kalsium dan fosfat, serta berperan dalam mineralisasi tulang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat antiepilepsi, termasuk asam valproat, dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin D pada pasien epilepsi. Penurunan vitamin D pada terapi antiepilepsi diduga berkaitan dengan perubahan metabolisme vitamin D di hati. Walaupun mekanisme utama sering dilaporkan pada obat antiepilepsi penginduksi enzim sitokrom P450, beberapa studi menunjukkan bahwa asam valproat juga dapat memengaruhi metabolisme vitamin D melalui gangguan fungsi hepatosit dan perubahan aktivitas enzim yang terlibat dalam aktivasi vitamin D (Gaete dkk., 2025).

Asam valproat diduga memengaruhi metabolisme vitamin D melalui gangguan fungsi hepatosit dan perubahan aktivitas enzim yang berperan

dalam proses hidroksilasi vitamin D di hati. Gangguan ini menyebabkan penurunan kadar 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], yang merupakan bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi. Penurunan kadar vitamin D akan menyebabkan berkurangnya ekspresi protein transporter kalsium pada mukosa usus, seperti TRPV6 dan calbindin, sehingga kemampuan tubuh dalam menyerap kalsium dari saluran cerna akan menurun dan menyebabkan hipokalsemia (Gaete dkk., 2025; Min dkk., 2020b).

Selain itu, asam valproat juga dapat memengaruhi ekspresi reseptor vitamin D (vitamin D receptor/VDR) pada jaringan tulang. Penurunan aktivitas reseptor vitamin D dapat menurunkan efektivitas vitamin D dalam mengatur metabolisme kalsium dan pembentukan tulang. Hal ini menyebabkan berkurangnya absorpsi kalsium di usus dan berkontribusi terhadap penurunan kadar kalsium dalam darah (Gaete dkk., 2025; Min dkk., 2020b).

Pada *systematic review* yang dilakukan Min dkk (2020) disimpulkan bahwa penggunaan asam valproat pada anak dengan epilepsi memicu penurunan 25-OH-VitD dan *bone mineral density* (BMD). Kedua efek tersebut dapat memicu osteopenia dan kelainan struktur tulang pada anak. Penurunan vitamin D aktif, secara biologis, akan menurunkan penyerapan kalsium di usus yang kemudian menyebabkan hipokalsemia dan selanjutnya meningkatkan sirkulasi hormon paratiroid. Hiperparatiroidisme sekunder dapat diukur dengan mendeteksi penurunan kadar kalsium dan fosfor serum bersamaan dengan peningkatan kadar alkali fosfatase total serum (Suwarba & Shanti, 2019).

Gangguan Metabolisme Sel Tulang

Osteoblas merupakan sel yang berperan dalam pembentukan tulang dengan menghasilkan matriks tulang yang disebut osteoid serta mengatur proses mineralisasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam valproat dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi osteoblas melalui mekanisme inhibisi *histone deacetylase* (HDAC) yang memengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam pembentukan tulang. Inhibisi HDAC dapat menurunkan

ekspresi gen penting seperti RUNX2 dan osteocalcin yang diperlukan untuk diferensiasi osteoblas. Penurunan aktivitas osteoblas akan menghambat pembentukan matriks tulang baru dan mengurangi deposisi mineral kalsium dalam jaringan tulang (Mikati & Dmitry, 2019; Rahman dkk., 2023).

Selain itu, asam valproat juga dapat meningkatkan stres oksidatif pada sel tulang rawan. Asam valproat dapat mengaktifkan apoptosis melalui jalur inflamasi *COX-2-dependent*, kemudian mengaktifkan *caspase 3-dependent apoptosis*, yang menyebabkan ketidakseimbangan osteoblas dan osteoklas. Gangguan keseimbangan aktivitas kedua sel ini dapat menghambat pembentukan tulang baru dan meningkatkan resorpsi tulang, sehingga memengaruhi homeostasis kalsium tubuh (H.-C. Fan dkk., 2020).

Selain itu, asam valproat juga dilaporkan dapat menyebabkan defisiensi karnitin, suatu molekul yang berperan dalam metabolisme asam lemak di mitokondria, yang berperan dalam metabolisme energi sel. Gangguan metabolisme energi pada sel tulang dapat memperburuk gangguan mineralisasi tulang dan berkontribusi terhadap perubahan metabolisme kalsium. Akibatnya, proses pembentukan tulang menjadi terganggu dan kalsium tidak dapat dimanfaatkan secara optimal dalam proses mineralisasi tulang.

Asam Valproat Terhadap Obesitas

Peningkatan berat badan atau IMT pada anak yang menerima terapi asam valproat disebabkan karena peningkatan lemak tubuh karena adanya peningkatan yang signifikan dari serum trigliserid pada pasien setelah terapi asam valproat. Selain itu, monoterapi asam valproat selama 6 bulan akan mempengaruhi peningkatan kadar leptin dan neuropeptide Y (NPY) yang kemudian dapat memicu terjadinya resisten insulin dan peningkatan risiko terjadinya obesitas (Çiçek dkk., 2018). Karena asam valproat dapat menyebabkan penambahan berat badan dan hiperleptinemia, maka diduga asam valproat dapat mempengaruhi akumulasi dan/atau pergantian massa tulang secara tidak langsung melalui penambahan berat badan dan hiperleptinaemia yang terkait (Lin dkk., 2016).

Salah satu mekanisme utama peningkatan trigliserida akibat terapi asam valproat adalah hambatan oksidasi asam lemak di mitokondria. Asam valproat dan metabolitnya dapat menghambat enzim yang terlibat dalam proses β -oksidasi asam lemak di mitokondria. Hambatan ini menyebabkan penurunan pemecahan asam lemak sehingga terjadi peningkatan akumulasi asam lemak bebas di dalam hepatosit. Akumulasi tersebut kemudian meningkatkan sintesis trigliserida dan berkontribusi pada terjadinya steatosis hati serta peningkatan kadar trigliserida dalam darah (Grünig dkk., 2020).

Selain itu, asam valproat dapat menghambat carnitine *palmitoyltransferase-1* (CPT-1), yaitu enzim penting yang berperan dalam transport asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria untuk proses β -oksidasi. Hambatan pada enzim ini mengurangi kemampuan sel untuk mengoksidasi asam lemak sehingga meningkatkan penyimpanan lipid dan sintesis trigliserida (Grünig dkk., 2020).

Selain menghambat oksidasi asam lemak, asam valproat juga dapat meningkatkan sintesis trigliserida di hepatosit. Penelitian menunjukkan bahwa asam valproat dapat meningkatkan ekspresi gen yang berperan dalam sintesis trigliserida, seperti *diacylglycerol acyltransferase-2* (DGAT2), serta meningkatkan pengambilan asam lemak oleh sel hati. Kombinasi peningkatan sintesis dan penurunan oksidasi asam lemak ini menyebabkan akumulasi trigliserida di dalam hepatosit dan peningkatan kadar trigliserida dalam sirkulasi (Bai dkk., 2017).

Selain mekanisme hepatik, asam valproat juga dikaitkan dengan peningkatan berat badan dan resistensi insulin, yang dapat berkontribusi terhadap dislipidemia. Resistensi insulin dapat meningkatkan lipolisis jaringan adiposa sehingga meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi. Asam lemak bebas yang meningkat akan digunakan oleh hati untuk sintesis trigliserida, sehingga memperburuk hipertrigliseridemia pada pasien yang menerima terapi valproat jangka panjang.

Pada individu dengan obesitas, vitamin D dapat terakumulasi dalam jaringan adiposa sehingga menurunkan bioavailabilitas vitamin D dalam

sirkulasi. Penurunan kadar vitamin D ini dapat memperburuk gangguan metabolisme kalsium yang sudah terjadi akibat terapi asam valproat (Alzohily dkk., 2024).

2.6 Kerangka teori

