

Artikel Penelitian

Korelasi Antara Obat Anti Bangkitan dengan Profil Lipid Serum Pasien Epilepsi RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Correlation Between Anti-Seizure Medication with Serum Lipid Profile of Epilepsy Out Patients in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta

Esti Nur Ekasari¹, Diah Kurnia Mirawati², Ervina Arta Jayanti Hutabarat², Stefanus Erdana Putra¹, Rudi Ilhamsyah¹

¹Residen Ilmu Penyakit Saraf FK UNS / RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

²Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Esti Nur Ekasari; estinurekasari25@gmail.com

Editor Akademik: Dr. dr. Jimmy FA Barus, M.Sc, Sp.S.

Hak Cipta © 2023 Esti Nur Ekasari dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: The main treatment for epilepsy patients is the administration of medication using anti-Seizure Medication (ASM). Long-term use of ASM can result in side effects of metabolic disorders through interactions with the CYP450 enzyme involved in cholesterol synthesis, causing changes in serum lipid profile levels and increasing the risk of cardiovascular disorders.

Methods: This was a cross-sectional study with a descriptive analytical approach. The research subjects were epilepsy outpatients in Neurological Clinic Dr. Moewardi General Hospital during the 2021-2022 period. The relationship between the duration of ASM and serum lipid profile levels (total cholesterol, High Density Lower Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), triglycerides) was analysed using the Pearson and Spearman correlation. To control confounding variables such as age, gender, dose, bivariate linear regression analysis was used.

Results: A total of 198 samples consisting of 102 men and 96 women with an age range of 18 - 43 years who met the inclusion and exclusion criteria was included in this study. Patients with first generation ASM (Phenytoin (PHT), Valproic Acid (VPA), Carbamazepine (CBZ)) and duration ≥ 3 year were significantly correlated with total cholesterol ($r=0,169$, $p=0,017$), LDL ($r=0,143$, $p=0,044$), dan triglyceride ($r=0,271$, $p=0,000$).

Discussion: There is a strong relationship between the duration of first generation ASM therapy and cholesterol, LDL, and triglyceride levels in patients. This is likely due to the side effects of ASM on the CYP450 hepatic enzyme system which worsens metabolic pathways and is associated with increased serum lipid profile levels.

Keywords: Anti-Seizure Medication, duration of therapy, epilepsy, serum lipid profile

ABSTRAK

Pendahuluan: Tatalaksana pasien epilepsi yang utama adalah pemberian medikamentosa dengan menggunakan Obat Anti Bangkitan (OAB). Penggunaan OAB jangka panjang dapat mengakibatkan efek samping gangguan metabolik melalui interaksi pada enzim CYP450 yang terlibat dalam sintesis kolesterol, sehingga menyebabkan perubahan kadar profil lipid serum dan meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular.

Metode: Penelitian ini merupakan studi potong lintang dengan pendekatan deskriptif analitik yang melibatkan pasien epilepsi rawat jalan di RSUD Dr. Moewardi selama periode tahun 2021-2022 sebagai subjek penelitian. Hubungan antara durasi terapi OAB dan kadar profil lipid serum (kolesterol total, High Density Lower Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), trigliserida) dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Pearson dan Spearman. Variabel perancu seperti usia, jenis kelamin, dosis obat, Indeks Massa Tubuh (IMT) dikendalikan dengan menggunakan analisis regresi linear bivariat.

Hasil: Didapatkan 198 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, terdiri dari 102 laki-laki dan 96 perempuan dengan rentang usia 18-43 tahun. Pasien yang mendapatkan terapi OAB generasi pertama (Fenitoin (PHT), Asam Valproat (VPA), Karbamazepin (CBZ)) dengan durasi penggunaan OAB ≥ 3 tahun berkorelasi signifikan dengan kadar kolesterol total ($r=0,169$, $p=0,017$), LDL ($r=0,143$, $p=0,044$), dan trigliserida ($r=0,271$, $p=0,000$).

Diskusi: Terdapat hubungan yang kuat antara durasi penggunaan OAB generasi pertama dengan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida pada pasien. Hal ini kemungkinan disebabkan karena efek samping OAB pada sistem enzim hepatic CYP450 yang memperburuk jalur metabolik dan berhubungan dengan peningkatan kadar profil lipid serum.

Kata Kunci: Epilepsi, durasi terapi, Obat Anti Bangkitan, profil lipid serum

1. Pendahuluan

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan terus-menerus untuk menimbulkan bangkitan epileptik.^[1] Secara global, diperkirakan 5 juta orang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya.^[2] Di negara-negara maju, kejadian epilepsi tahunan diperkirakan sekitar 49 per 100.000 penduduk. Di negara berkembang, jumlahnya diperkirakan lebih tinggi.^[1] Di negara-negara berkembang, angka ini bisa mencapai 139 per 100.000 penduduk.^[2] Menurut data Rekam Medik RSUD Dr. Moewardi Surakarta terdapat 12.830 pasien epilepsi, jumlah pasien epilepsi dewasa laki-laki 6611 dan jumlah pasien dewasa perempuan 4219 yang berobat ke Poliklinik Rawat Jalan RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2019 - September 2023.^[3]

Perkiraan proporsi populasi umum yang menderita epilepsi dengan kejang yang berkelanjutan atau memerlukan pengobatan pada waktu tertentu yaitu antara 4 dan 10 per 1000 orang.^[2] Tujuan utama terapi epilepsi adalah mengupayakan pasien epilepsi bebas bangkitan dan tanpa efek samping. Pemilihan OAB bersifat individual berdasarkan atas jenis bangkitan, jenis sindrom epilepsi, efek samping OAB, profil farmakologis dan interaksi antar OAB.^[1] Pengobatan epilepsi merupakan pengobatan jangka panjang yang dapat mengakibatkan berbagai efek samping terutama OAB yang terbanyak digunakan adalah OAB generasi pertama.^[1] Terapi OAB jangka panjang memiliki berbagai efek samping yang bersifat kronis, termasuk di antaranya adalah gangguan metabolik. OAB generasi pertama yang paling sering digunakan terutama di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yaitu Fenitoin (PHT), Asam Valproat (VPA) dan Karbamazepin (CBZ). Melalui beberapa penelitian-penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa OAB generasi pertama seperti PHT, VPA, dan CBZ dapat memberikan efek pada sistem enzim hepatic dan dapat memperburuk jalur metabolik melalui interaksi pada enzim hati sitokrom P450 (CYP450) sehingga dapat menimbulkan peningkatan kadar profil lipid serum yang dihubungkan dengan peningkatan risiko vaskular. Sejumlah penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar kolesterol total, *High Density Lower Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida dapat mempengaruhi penyempitan dan obstruksi pembuluh darah di jantung serta menginduksi aterosklerosis yang secara signifikan berkorelasi dengan risiko penyakit kardiovaskular.^[4-9]

Beberapa penelitian telah meneliti penggunaan OAB jangka panjang terhadap perubahan kadar profil lipid serum. Namun, penelitian-penelitian tersebut masih terbatas dan belum ada penelitian yang spesifik membahas mengenai seberapa kuat korelasi antara durasi dan jenis OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) dengan kadar profil lipid serum (kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida) pada pasien epilepsi sehingga merupakan hal menarik untuk diteliti

2. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengukur seberapa kuat korelasi antara durasi dan jenis OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) dengan kadar profil lipid serum pada pasien epilepsi idiopatik Poliklinik Saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

3. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan pendekatan deskriptif analitik yang mengobservasi kadar profil lipid (variabel tergantung) sebagai akibat penggunaan jangka panjang OAB generasi pertama PHT, VPA, dan CBZ (variabel bebas). Subjek penelitian adalah semua pasien epilepsi yang berobat ke Poliklinik Saraf RSUD Dr. Moewardi periode Tahun 2021 dan 2022 yang dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*) dan memenuhi kriteria inklusi serta kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi adalah semua pasien epilepsi idiopatik: 1) Usia 18 sampai dengan 43 tahun, 2) Konsumsi OAB generasi pertama

(PHT, VPA, dan CBZ) monoterapi minimal ≥ 6 bulan, 3) Telah berpuasa selama 8 sampai 10 jam sebelum pemeriksaan profil lipid serum, 3) Hasil profil lipid serum sebelum pengobatan epilepsi normal, 4) Bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*, dan 5) Memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) Normal. Kriteria eksklusi adalah semua pasien epilepsi idiopatik dengan diagnosis: 1) Stroke, 2) Penyakit jantung iskemik, 3) Hipertensi, 4) Diabetes Melitus, 5) Merokok, 6) Konsumsi obat-obatan yang dapat meningkatkan atau menurunkan profil lipid, 7) Gangguan Hepar, 8) Alkoholisme, 9) Penyakit Ginjal, 10) Penyakit Tiroid, 11) Kehamilan.

Besar sampel yang dibutuhkan dihitung menggunakan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini melibatkan 198 subjek penelitian dengan masing-masing 66 subjek penelitian dengan pengobatan PHT, VPA, dan CBZ dan memenuhi kriteria jumlah minimal sampel penelitian berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Kristina *et al.* (2016) sebesar 50 sampel.^[9]

Penelitian ini menggunakan data sekunder. Data sekunder yang dikumpulkan mencakup data pasien berupa data demografi (usia, jenis kelamin, IMT, riwayat penyakit), diagnosis epilepsi, jenis OAB monoterapi yang digunakan, dosis OAB yang digunakan dosis rumatan untuk penderita dewasa yaitu untuk PHT 200-400mg/hari, VPA 250-2500 mg/hari dan CBZ 400-1600mg/hari, durasi terapi OAB monoterapi yang dibagi menjadi durasi OAB ≥ 1 tahun hingga < 3 tahun, 3 tahun – 5 tahun, dan > 5 tahun, dan data hasil pemeriksaan laboratorium lipid serum sebelum pengobatan epilepsi dan saat pengobatan epilepsi yang diperiksa di Laboratorium Rawat Jalan Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi pada bulan Desember 2022 yang didapatkan dari data rekam medis elektronik RSUD Dr. Moewardi. Seluruh data dikumpulkan untuk setiap subjek penelitian dan selanjutnya dilakukan *entry data* untuk dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS versi 27.^[1,6]

Analisis statistik bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan atau korelasi antara dua variabel. Sebelum dilakukan uji korelasi, dilakukan uji normalitas data dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui sebaran data setiap variabel. Pada sebaran data yang normal digunakan uji korelasi Pearson untuk menilai kekuatan korelasi antara masing-masing variabel bebas dan perancu (data numerik) dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) sebagai variabel tergantung (data numerik). Digunakan uji korelasi Spearman jika sebaran data tidak normal. Analisis multivariat dilakukan berdasarkan analisis bivariat untuk variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Variabel tergantung penelitian ini berupa variabel numerik, maka regresi yang digunakan adalah analisis regresi linear.^[11] Penelitian ini telah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan UNS melalui surat Nomor 038/I/HREC/2021.

4. Hasil

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Januari 2021 sampai Desember 2022 di Poliklinik Saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Analisis deskriptif dilakukan pada 198 subjek penelitian dengan masing-masing 66 subjek penelitian dengan pengobatan PHT, VPA, dan CBZ yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah dilakukan pemeriksaan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) di Laboratorium Rawat Jalan Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Hasil analisis ditampilkan sebagai dasar subjek penelitian seperti yang terlihat pada tabel 1.

Rerata durasi penggunaan OAB terlama (8 tahun) ditemukan pada kelompok OAB PHT dan terpendek pada kelompok OAB VPA (1 tahun). Pada semua sampel penelitian mendapatkan monoterapi yaitu PHT, VPA, dan CBZ. Dosis OAB sesuai dengan dosis terapi rumatan yaitu untuk PHT 200-400 mg/hari, VPA 250-2500 mg/hari dan CBZ 400-1600 mg/hari. Hasil analisis korelasi tiap variabel dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Dari hasil analisis korelasi bivariat seperti yang terlihat pada tabel 2, dapat dilihat bahwa semua variabel perancu tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai kadar profil lipid. Sementara variabel durasi terapi dan OAB generasi pertama (PHT,

VPA, dan CBZ) memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Dari nilai koefisien korelasi Spearman, didapatkan hubungan yang lemah antara durasi terapi dengan nilai kadar profil lipid nilai kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida karena nilai koefisien korelasi (*r*) berada di antara 0,1 dan 0,29.^[11] Variabel durasi terapi dan OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ \geq 3 tahun memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar kolesterol total ($r=0,169$, $p=0,017$), LDL ($r=0,143$, $p=0,044$), dan trigliserida ($r=0,271$, $p=0,000$) namun tidak berkorelasi signifikan terhadap kadar HDL ($r=0,119$, $p=0,094$).^[5,9]

Berdasarkan data uji regresi logistik multipel seperti yang terlihat pada gambar 1,2,3, dan 4 menunjukkan bahwa *Odds Ratio* (OR) pasien yg diberi PHT, VPA dan CBZ mengalami peningkatan kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida dengan Interval Kepercayaan (IK) 95%. OR PHT terhadap kolesterol total 1,45 (95% IK 0,422 – 2,082), HDL 0,980 (95% IK 0,608 – 3,459), LDL 0,603 (95% IK 0,273 – 1,331), trigliserida 1,407 (95% IK 0,613 – 3,229). OR VPA terhadap kolesterol total 1,42 (95% IK 0,513 – 2,612), HDL 1,22 (95% IK 0,602 – 1,772), LDL 1,18 (95% IK 0,578 – 1,721), trigliserida 0,93 (95% IK 0,415 – 2,112). OR CBZ terhadap kolesterol total 1,29 (95% IK 0,611 – 2,727), HDL

0,906 (95% IK 0,428 – 1,919), LDL 1,244 (95% IK 0,556 – 2,784), trigliserida 1,225 (95% IK 0,428 – 1,919).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

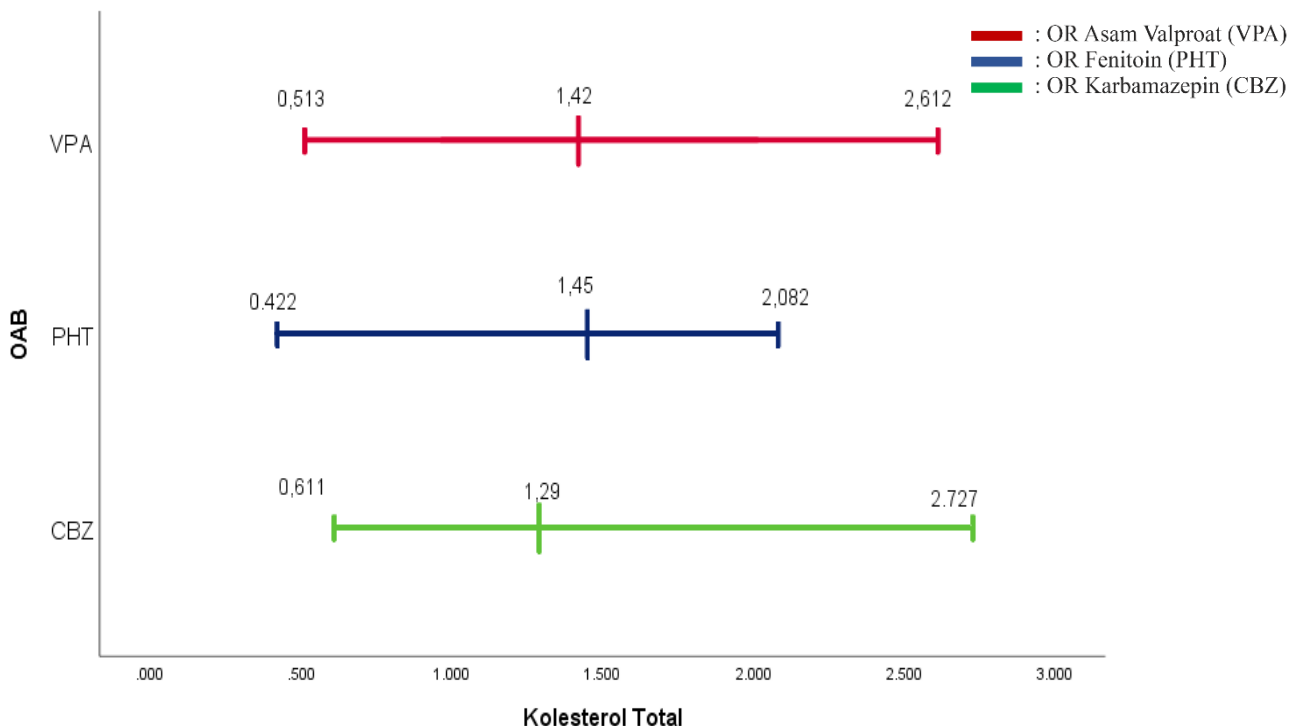
Variabel	Rerata \pm SD*/Rerata (min-maks)**
Jenis kelamin (n)	
Laki-laki	102 orang (52%)
Perempuan	96 orang (48%)
Usia, tahun	31 \pm 7,77
IMT, kg/m ²	22,3 \pm 3,24
Durasi OAB, tahun	3 \pm 6
Kadar kolesterol total, mg/dL	182,07 \pm 11,82
Kadar HDL, mg/dL	56,42 \pm 8,94
Kadar LDL, mg/dL	125,88 \pm 16,66
Kadar trigliserida, mg/dL	125,51 \pm 13,80

SD: Standar Deviasi; IMT: Indeks Massa Tubuh; OAB: Obat Anti Bangkitan; HDL: *High Density Lipoprotein*; LDL: *Low Density Lipoprotein*

Tabel 2. Analisis bivariat dengan menggunakan uji korelasi Pearson dan Spearman

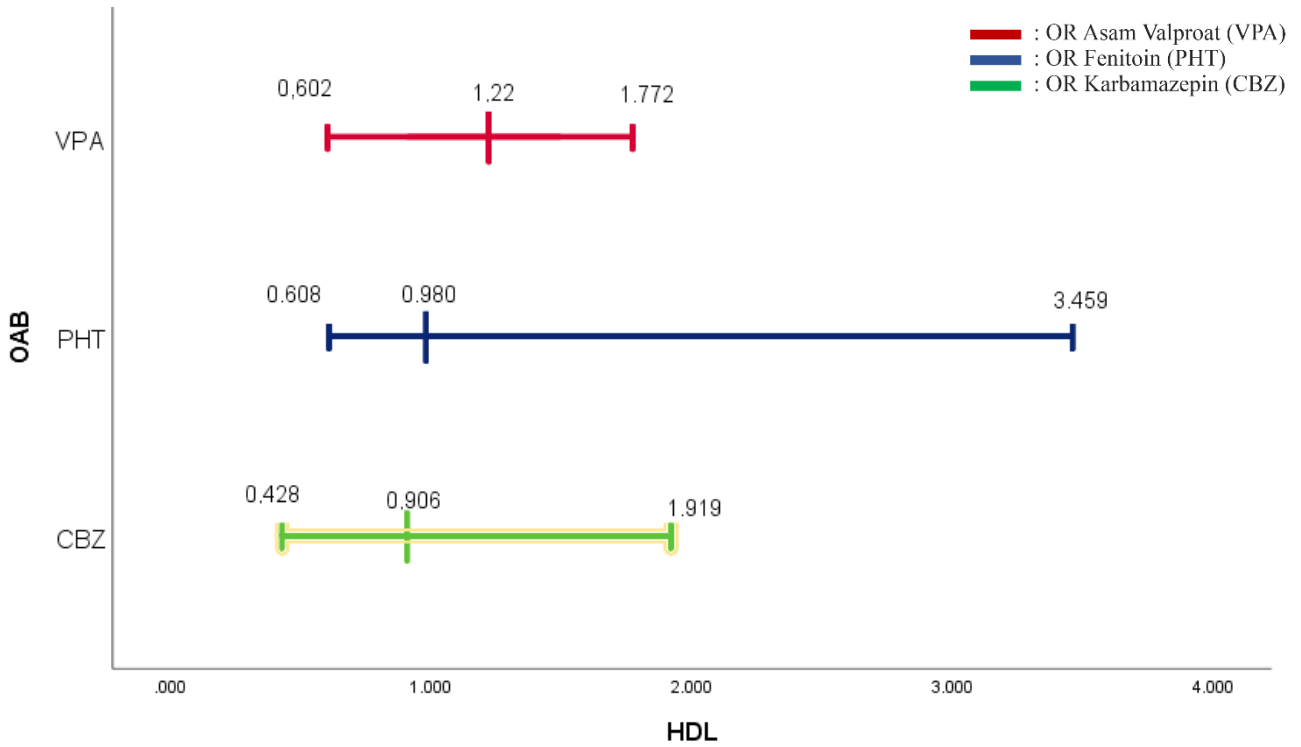
	Kolesterol Total		HDL		LDL		Trigliserida	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Durasi Terapi OAB	0,169	0,017*	0,119	0,094	0,143	0,044*	0,271	0,000*
Usia	-0,089	0,21	0,139	0,051	-0,06	0,398	-0,049	0,493
Jenis Kelamin	0,059	0,41	-0,128	0,072	-0,039	0,585	-0,001	0,986
Jenis OAB	-0,1	0,16	0,091	0,201	-0,091	0,202	-0,017	0,808
IMT	-0,75	0,290	0,074	0,298	-0,135	0,058	-0,107	0,132

*Uji korelasi signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$); HDL: *High Density Lipoprotein*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; OAB: Obat Anti Bangkitan; IMT: Indeks Massa Tubuh

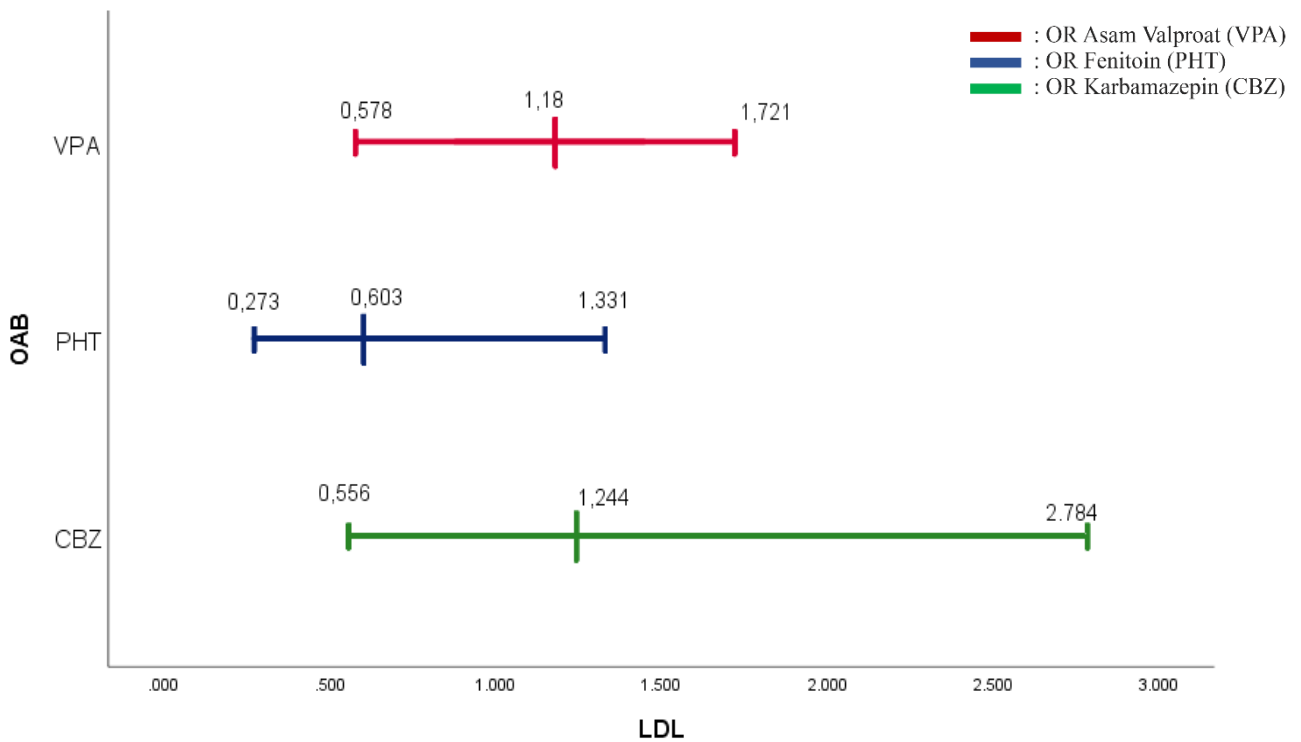


Gambar 1. ORs OAB (PHT, VPA, CBZ) dan peningkatan kolesterol total

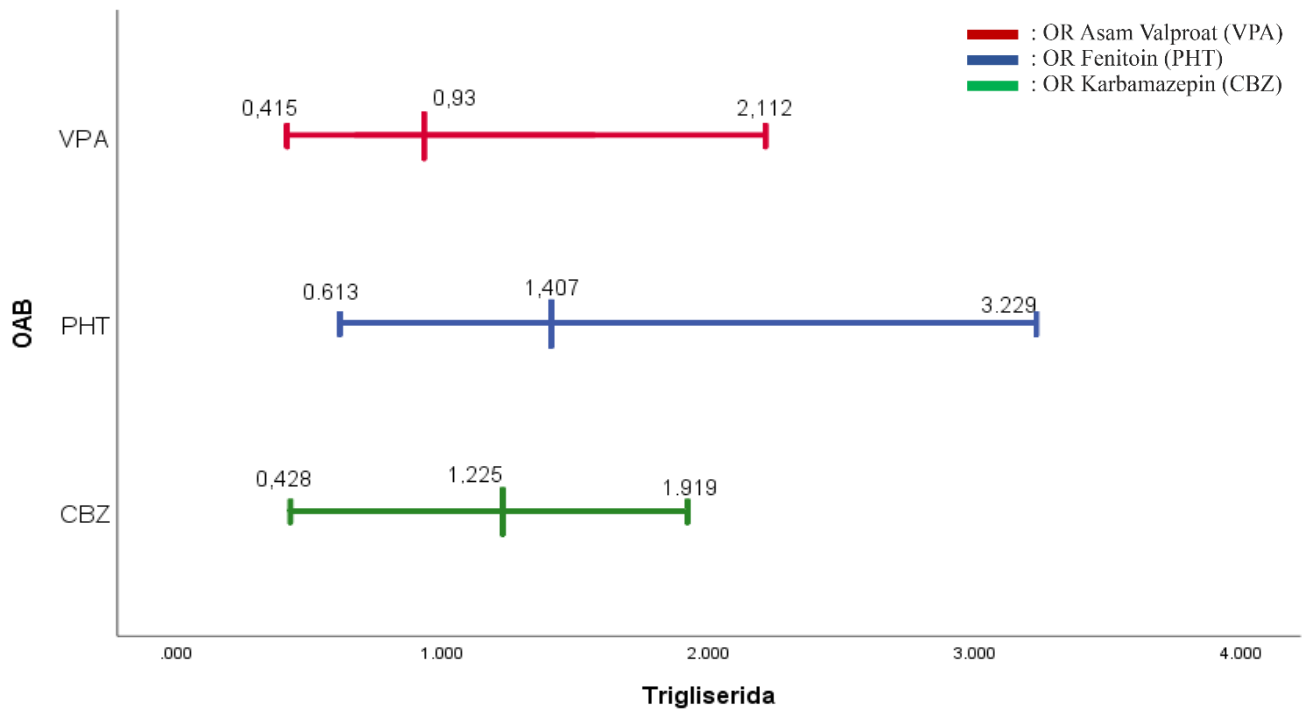
*Uji regresi logistik dengan Confidence Interval (IK) 95%;
VPA: Asam Valproat; PHT: Fenitoin; CBZ: Carbamazepin



Gambar 2. ORs OAB (PHT, VPA, CBZ) dan peningkatan HDL
 *Uji regresi logistik dengan Confidence Interval (IK) 95%;
 VPA: Asam Valproat; PHT: Fenitoin; CBZ: Carbamazepin



Gambar 3. ORs OAB (PHT, VPA, CBZ) dan peningkatan LDL
 *Uji regresi logistik dengan Confidence Interval (IK) 95%;
 VPA: Asam Valproat; PHT: Fenitoin; CBZ: Carbamazepin



Gambar 4. ORs OAB (PHT, VPA, CBZ) dan peningkatan trigliserida

*Uji regresi logistik dengan Confidence Interval (IK) 95%;

VPA: Asam Valproat; PHT: Fenitoin; CBZ: Carbamazepin

5. Pembahasan

Karakteristik dasar usia pada penelitian ini menunjukkan usia 18 sampai dengan 43 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan faktor risiko independen kolesterol tinggi yaitu pada usia laki-laki ≥ 45 tahun dan perempuan ≥ 55 tahun. Usia dan jenis kelamin dimasukkan ke dalam variabel perancu dikarenakan beberapa penelitian lainnya juga menjelaskan bahwa terdapat kemungkinan pada dewasa muda dapat terjadi peningkatan profil lipid.^[13]

Dosis terapi OAB yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan dosis terapi rumatan OAB generasi pertama yaitu PHT 200–400 mg/hari, CBZ 400–1600 mg/hari, dan VPA 500–2500 mg/hari.^[6] Pemilihan dosis OAB sesuai dosis terapi rumatan dikarenakan pada penelitian ini bertujuan mengetahui efek kronis terapi OAB pada kenaikan profil lipid. Hasil penelitian ini menunjukkan dosis terapi OAB (PHT, VPA, dan CBZ) rumatan tidak berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar profil lipid. Karakteristik dasar indeks massa tubuh (IMT) pada penelitian ini menunjukkan rerata $22,3 \pm 3,24$ kg/m², yaitu termasuk IMT normal. Berat badan dan sindrom metabolik menyebabkan kenaikan kadar profil lipid yang disebabkan proses hiperinsulinemia dan resistensi insulin.^[5,6,9,12] Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa jenis kelamin, dosis OAB dan IMT tidak menyebabkan perbedaan secara signifikan dengan komponen profil lipid.^[9,19,20]

Hasil analisis bivariat antara variabel bebas yaitu durasi terapi OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) ≥ 3 tahun berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida tetapi tidak bermakna dengan kadar HDL. Hasil tersebut sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya bahwa penggunaan PHT, VPA, dan CBZ dapat menyebabkan peningkatan kadar profil lipid dalam 6-12 bulan. Beberapa penelitian lainnya juga menjelaskan bahwa durasi terapi OAB > 1 tahun dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ, termasuk hepar, ginjal, dan tiroid.^[6,19,20,21] Pada penelitian ini durasi terapi lebih lama juga sesuai dengan penelitian lainnya yang menjelaskan bahwa semakin lama penggunaan OAB generasi pertama memiliki korelasi signifikan pada kadar profil lipid yang kemungkinan disebabkan karena efek samping jangka panjang OAB pada sistem enzim hepatic CYP450.^[9,13,14,15,17]

Dari hasil analisis korelasi bivariat, dapat dilihat bahwa semua variabel perancu tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai kadar profil lipid kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Faktor risiko independen kolesterol tinggi yaitu pada usia laki-laki ≥ 45 tahun dan perempuan ≥ 55 tahun yang sudah dikontrol pada penelitian ini.^[12] Pada rerata kadar kolesterol total ditemukan hubungan bermakna antara kelompok IMT berat badan lebih dan obesitas yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi enzim HMG-CoA *reductase* dan enzim-enzim lain yang berperan dalam sintesis kolesterol, peningkatan massa jaringan lemak dan menurunnya sensitivitas insulin. Pada penelitian ini rerata IMT normal sehingga tidak berkorelasi yang signifikan pada kadar profil lipid.^[5,20,21]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) berkorelasi signifikan terhadap peningkatan kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Berdasarkan data uji regresi logistik multipel juga menunjukkan bahwa *Odds Ratio* (OR) pasien yg diberi PHT, VPA dan CBZ mengalami peningkatan kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida dengan *Confidence Interval* (IK) 95%. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pada pasien yang menggunakan CBZ dan PHT ditemukan peningkatan kadar 4 β -hidroksikolesterol, *okstierol intermediate*. Secara in vitro CYP3A4 mengkonversi kolesterol menjadi 4 β -hidroksikolesterol, dan CYP3A4 merupakan salah satu enzim CYP450 yang dapat diinduksi oleh OAB tersebut. Hubungan antara kolesterol dengan enzim CYP450 adalah metabolisme kolesterol melalui jalur eksogen dan sintesis kolesterol dari asetat dengan pengaruh pengaruh enzim *Hydroxymethylglutaryl-coenzym A reductase* (HMG-CoA *reductase*). Kolesterol disintesis dari asetil KoA melalui asam mevalonat dan lanosterol. Pada jalur ini enzim CYP450 berperan dalam sintesis kolesterol dari lanosterol. Berkaitan dengan metabolisme lipid di hepar, hepar juga merupakan tempat metabolisme setiap substansi asing yang masuk ke dalam tubuh termasuk OAB Generasi Pertama (PHT, VPA, dan CBZ). Proses biotransformasi ini meliputi reaksi oksidatif, secara primer oleh enzim CYP450.

Kondisi yang mengakibatkan induksi enzim CYP450 ini akan menurunkan *oxysterol intermediate* dan mengurangi proses inhibisi umpan balik HMG-CoA *reductase* sehingga

meningkatnya produksi kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL.^[10] Mekanisme perubahan profil lipid pada penggunaan VPA tidak berhubungan dengan *inducer* enzim tetapi bersifat enzim inhibisi dan berhubungan dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Melalui mekanisme ini, PHT, VPA, dan CBZ dapat mempengaruhi kadar profil lipid serum (kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida).^[5,7,8,9] Pada penelitian ini didapatkan hasil penelitian yang berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya bahwa OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) berkorelasi signifikan terhadap kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida namun tidak berkorelasi signifikan terhadap penurunan kadar HDL. Terdapat beberapa penelitian sebelumnya, salah satunya yang dilakukan oleh Kristina *et al.* 2016 menunjukkan penurunan kadar HDL tidak berkorelasi signifikan dibandingkan fraksi lipid yang lain. Kondisi tersebut mencerminkan heterogenitas farmakogenetik akibat varian alel dari CYP450 yang terlibat dalam metabolisme masing-masing OAB sehingga terdapat perbedaan pengaruh masing-masing OAB terhadap kadar profil lipid.^[5,6,9,15,16,19] Peningkatan kadar profil lipid serum berhubungan dengan peningkatan risiko vaskular yang secara signifikan berkorelasi dengan risiko penyakit kardiovaskular.^[8]

Keterbatasan dari penelitian ini adalah desain penelitian menggunakan desain potong lintang, sehingga sulit menentukan hubungan sebab akibat karena pengambilan sampel yang dilakukan satu kali pada saat bersamaan. Peneliti tidak melakukan uji korelasi antara durasi dan jenis OAB lainnya yaitu antara OAB generasi pertama dengan OAB generasi kedua yang juga digunakan sebagai terapi OAB di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dikarenakan keterbatasan jumlah sampel minimal pasien epilepsi yang menggunakan terapi OAB generasi kedua. Saran untuk penelitian kedepannya adalah melakukan penelitian lebih lanjut yang mengukur seberapa besar korelasi antara OAB generasi pertama dengan OAB generasi kedua terhadap kenaikan kadar profil lipid pada pasien epilepsi.

6. Kesimpulan

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah durasi terapi OAB generasi pertama (PHT, VPA, dan CBZ) pada pasien epilepsi poliklinik Saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta \geq 3 tahun berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, namun tidak berkorelasi bermakna dengan penurunan kadar HDL. Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar profil lipid berkala setiap 6 bulan sebagai pemeriksaan rutin pada pasien epilepsi idiopatik dengan pemakaian OAB generasi pertama lebih dari sama dengan 3 tahun. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang mengukur seberapa besar korelasi antara OAB generasi pertama dengan OAB generasi kedua terhadap kenaikan kadar profil lipid pada pasien epilepsi.

7. Etika Penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan UNS melalui surat Nomor 038/I/HREC/2021.

8. Pernyataan Penulis (*Disclosure*)

Penelitian ini dilakukan tanpa adanya hubungan komersial atau keuangan yang dapat ditafsirkan sebagai potensi konflik kepentingan.

9. Daftar Pustaka

- [1] Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2019. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. Surabaya: Airlangga University Press.
- [2] World Health Organization. Epilepsy. 2023
- [3] Data Rekam Medik RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode 2019 - September 2023.
- [4] Satoshi O, Makiko N, Kenzo K, Masateru K, Satoshi I, Sadao S. Impact of enzyme inducer antiepilepsy drugs on lipid levels in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. 2020. Volume 166
- [5] Cahyani D, Octaviana F, Soertidewi L, Budikayanti A, Prihartono J. Gambaran kadar lipid pada penggunaan obat anti epilepsi tunggal generasi pertama. *Neurona*. 2013 Sep;30(4).
- [6] Wardhana IDGS, Bintoro AC, Tugaworo D. Gambaran kadar lipoprotein (a) terhadap perbedaan dosis obat antiepilepsi. *Neurona*. 2016 Mar;33(2)
- [7] Muller AL, Diaz-Arias L, Cervenka MC, McDonald TJW. The effect of anti-seizure medications on lipid values in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2023 Jul;144:109260.
- [8] Zhao X, Wang D, Qin L. Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Dec 3;21(1):69.
- [9] Kristina DW, Mohammad W, Imam R. Korelasi antara durasi terapi obat antiepilepsi generasi pertama dengan kadar profil lipid epilepsi idiopatik. *Berkala Neurosains*. 2016; Volume 15 No 1
- [10] Malinská H, Hüttl M, Miklánková D, Trnovská J, Zapletalová I, Poruba M, et al. Ovariectomy-Induced Hepatic Lipid and Cytochrome P450 Dysmetabolism Precedes Serum Dyslipidemia. *IJMS*. 2021 Apr 26;22(9):4527.
- [11] Makinska H, Martina H, Denisa M, Jaroslava T, Iveta Z, Martin P, dkk. Ovariectomy-Induced Hepatic Lipid and Cytochrome P450 Dysmetabolism Precedes Serum Dyslipidemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.22:4527
- [12] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925–46.
- [13] Perinetti G. *StatTips Part VI: Bivariate correlation*. *South European Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*. 2019 May 13;6(1).
- [14] Utami NL, Azam M. Kejadian Penyakit Jantung Koroner pada Penderita Diabetes Mellitus. *HIGEIA*. 2019
- [15] Srikanth G, Devi A, Mohan C, Souris, Mrudhula. A Study on The Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile and Carotid Artery Intima Media Thickness in Children Between 1 And 12 Years. *Asian J Pharm Clin*; 2022.
- [16] Senior Resident, Department of Surgery, RIMS, Ranchi, Prasad M. A Hospital Based Comparative Study on Effect of Lipid Profile in Patients Treated with Older and Newer Anti-Epileptic Drugs. *jmscr [Internet]*. 2018 Oct 13 [IKted 2023 Sep 27];6(10). Available from: <http://jmscr.igmpublication.org/v6-i10/73%20jmscr.pdf>
- [17] Lekhwani S, Dhama A, Kaushik JS. Change in Apo B100/A1 Ratio in Children with Epilepsy on Monotherapy with Sodium Valproate, Oxcarbazepine or Levetiracetam. *Indian Pediatr*. 2023 Jun;60(6):492–4.
- [18] Comparison between Effect of Fenitoin and Valproic Acid on Total Cholesterol in Epilepsy. *IJPR [Internet]*. 2020 Sep 2 [IKted 2023 Sep 27];12(04). Available from: <http://www.ijpronline.com/ViewArticleDetail.aspx?ID=17819>
- [19] Aggarwal J, Singh N, Kumar M. Effect of Antiepileptic Drugs on Liver Function Tests and Lipid Profile in Paediatric Age Group in Okhla Industrial Area. *Annals of International Medical and Dental Research*.
- [20] Aziz Rao S, Saeed U, Ali L, Arshad M, Abbas R, Mushtaq S, et al. Effect on lipid profile due to prolonged Valproic Acid intake. *PJMHS*. 2021 Jul 26;15(7):1497–9.
- [21] Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol*. 2009 Apr;65(4):448–56.
- [22] Tarig Mahadi Eltom, Nasr Eldin Mohamed, Abdelmahmoud Mokhtar Bashir, Abdelgadir Elamin Eltom. Effects of antiepileptic drugs on serum lipids profile among young adult Sudanese patient with epilepsy at Aljazeera State. *GSC Biol and Pharm SIK*. 2021 Jan 30;14(1):175–82.