

Korelasi antara durasi terapi obat antiepilepsi generasi pertama dengan kadar profil lipid epilepsi idiopatik

Correlation between therapy duration of the first generation of anti-epileptic drugs with the level of lipid profile in idiopathic epilepsy patients

Kristina Dwi Wahyuni*, Mohammad Was'an**, Imam Rusdi**

*SMF Saraf RS. Penajam, Penajam Paser Utara, Kalimantan Timur

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keyword:

Idiopathic epilepsy
Antiepileptic drugs
Therapy duration
Lipid profile

Idiopathic epilepsy is the most common pattern, accounted for approximately 40% of all epilepsy. More than 30% of the patients with idiopathic epilepsy do not achieve complete remission despite proper antiepileptic drugs (AED) medication. As a result, a long term therapy is needed. Long term therapy with first generations of AED, which consists of phenitoin (PHT), carbamazepin (CBZ), and valproic acid (VPA), gives side effects on CYP450 enzyme involved in the cholesterol synthesis. This research was performed to measure the correlation between duration of the first generation of anti-epileptic medication with the level of lipid profile in patients with idiopathic epilepsy. Cross sectional design was used. The subjects were patients with idiopathic epilepsy in neurology clinic of RSUP Dr. Sarjito and RSUD Wates. The bivariate analysis utilized was the Pearson/Spearman Correlation Test and the multivariate analysis used was linear regression. Fifty two patients were enrolled, 28 males (53.8%) and 24 females (46.2%). The average duration of AED therapy was 36 months. The duration of AED therapy correlated significantly with the total level of cholesterol ($r=0,334$, $p=0,016$) and triglyceride ($r=0.307$, $p=0.027$). The multivariate analysis showed that the duration of AED therapy correlated significantly with the total cholesterol level ($\beta=0,410$, $p=0,003$) and triglyceride level ($\beta=0.300$, $p=0.031$). It was concluded that the longer the duration of the first generation AED therapy (PHT, CBZ, VPA), the higher levels of total cholesterol and triglycerides in patients with idiopathic epilepsy

ABSTRAK

Kata kunci:

Epilepsi idiopatik
Obat antiepilepsi
Durasi terapi
Profil lipid.

Epilepsi idiopatik merupakan jenis epilepsi yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 20-40% dari seluruh epilepsi. Lebih dari 30% pasien tidak pernah mengalami remisi meski diberi obat antiepilepsi (OAE) yang tepat sehingga membutuhkan terapi jangka panjang. Terapi OAE jangka panjang memberikan efek samping gangguan metabolik. OAE generasi pertama yaitu fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim CYP450 yang terlibat dalam sintesis kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pasien epilepsi idiopatik. Desain yang digunakan adalah potong lintang dengan subjek penyandang epilepsi idiopatik di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RSUD Wates. Analisis bivariat menggunakan uji korelasi Pearson/ Spearman dengan analisis multivariat regresi linier. Sebanyak 52 pasien dimasukkan dalam sampel penelitian, dengan laki-laki berjumlah 28 orang (53,8%) dan perempuan 24 orang (46,2%). Rerata durasi terapi OAE adalah 36 bulan. Durasi terapi OAE berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total ($r=0,334$, $p=0,016$) dan kadar trigliserida ($r=0,307$, $p=0,027$). Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total ($\beta=0,410$, $p=0,003$) dan kadar trigliserida ($\beta=0,300$, $p=0,031$). Disimpulkan bahwa semakin lama durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) maka semakin tinggi kadar kolesterol total dan trigliserida pada pasien epilepsi idiopatik.

Correspondence

Kristina Dwi Wahyuni, email: kristinawahyuni79@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi umum idiopatik merupakan pola epilepsi yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 20-40% dari seluruh epilepsi. Epilepsi idiopatik umumnya dimulai dari masa kanak-kanak sampai remaja, meskipun dapat tidak terdiagnosis sampai dewasa.¹ Sebagian besar penyandang epilepsi memiliki prognosis yang baik. Namun demikian lebih dari 30% pasien tidak pernah mengalami remisi meskipun telah diberi obat antiepilepsi (OAE) yang tepat. Terapi dengan OAE yang lama bahkan seumur hidup biasanya dibutuhkan oleh penyandang epilepsi tersebut.²

Umumnya sepertiga sampai dua pertiga penyandang epilepsi akan mengalami bangkitan berulang dalam 5 tahun dari bangkitan pertama. Angka kekambuhan yang sama terjadi di seluruh wilayah Asia. Pada anak, *follow up* setelah penurunan dosis obat antiepilepsi (rerata durasi 43,5 bulan) menunjukkan risiko kambuh kumulatif pada bulan ke-12 adalah sebesar 10% dan pada bulan ke-36 adalah sebesar 12%. Penelitian lainnya di India mencatat angka kekambuhan bangkitan sebesar 31% pada penyandang epilepsi di semua tingkatan umur pada *follow up* selama 18 bulan. Semakin lama durasi epilepsi aktif dan semakin banyak jumlah bangkitan sebelum terkontrol meningkatkan risiko kekambuhan. Status bebas kejang sebelum dimulai penurunan dosis OAE (2 tahun vs 4 tahun) tidak bermakna mempengaruhi risiko untuk kambuh.³

Terapi OAE jangka panjang seringkali dihubungkan dengan berbagai efek samping yang bersifat kronis, termasuk di antaranya adalah gangguan metabolik.⁴ Penelitian-penelitian terbaru membuktikan bahwa OAE generasi pertama seperti fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim hepatic dan dapat memperburuk jalur metabolik yang dihubungkan dengan peningkatan risiko vaskular.^{5,6} Fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim hepatic yaitu pada enzim CYP450 yang terlibat dalam sintesis kolesterol.⁷

Hubungan antara epilepsi dengan penyakit vaskular ditunjukkan oleh beberapa penelitian epidemiologi yang telah dilakukan sebelumnya. Penyandang epilepsi mempunyai risiko mengalami kematian akibat penyakit jantung iskemik, dengan *standardized mortality ratios* (SMRs) antara 1,2 sampai dengan 2,5 pada beberapa penelitian yang dilakukan di negara-negara berkembang.^{8,9} Hubungan yang lebih kuat ditunjukkan antara epilepsi dengan penyakit serebrovaskular, dengan rasio mortalitas 3,7 sampai dengan 5,3 dan morbiditas sekitar 7.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur seberapa kuat korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi idiopatik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang mengobservasi kadar profil lipid (variabel tergantung) sebagai akibat penggunaan jangka panjang obat antiepilepsi (OAE) generasi pertama (variabel bebas). Subjek penelitian adalah semua penyandang epilepsi idiopatik yang berobat ke poliklinik Bagian Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejang Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) yang dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*) dan memenuhi kriteria inklusi serta kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi adalah semua penyandang epilepsi idiopatik: 1) usia 18 sampai dengan 45 tahun, 2) mendapatkan OAE generasi pertama monoterapi (fenitoin/ karbamazepin/ asam valproat) yang telah berpuasa selama 8 sampai 10 jam sebelumnya, dan 3) bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah semua penyandang epilepsi idiopatik dengan: 1) stroke, 2) penyakit jantung iskemik, (3) hipertensi, 4) diabetes melitus, 5) merokok, 6) mendapatkan obat-obatan yang dapat meningkatkan atau menurunkan profil lipid, 7) gangguan hepar, serta 8) alkoholisme.

Besar sampel yang dibutuhkan untuk membuktikan hipotesis adanya korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi idiopatik dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk uji korelasi penelitian analitis numerik.¹¹ Apabila kesalahan tipe I (α) ditetapkan sebesar 5% dan kesalahan tipe II (β) 10%, maka nilai $Z\alpha=1,64$ dan $Z\beta=1,28$. Besar koefisien korelasi diperkirakan adalah 0,4 (derajat sedang), maka perhitungan besar sampel adalah 51 pasien.

Subjek penelitian yang telah setuju ikut dalam penelitian ini kemudian menjalani pemeriksaan kadar profil lipid serum darah pada saat kunjungan di poliklinik Bagian Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejang Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) dimana penyandang epilepsi diwajibkan berpuasa minimal selama 8 sampai 10 jam sebelum dilakukan pemeriksaan kadar profil lipid tersebut.

Penelitian ini menggunakan data primer dan data sekunder. Data primer yang dikumpulkan mencakup kadar profil lipid serum darah pasien, isian kuesioner yang berisi pertanyaan-pertanyaan mengenai penyakit epilepsi serta terapi yang telah dijalani. Data sekunder merupakan data subjek penelitian yang didapatkan dari

catatan medis. Seluruh data dikumpulkan dalam bentuk formulir terpadu untuk setiap subjek penelitian dan selanjutnya dilakukan *entry* data untuk analisis.

Analisis statistik bivariat bertujuan 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. Sebaran data normal jika $p \geq 0,05$. 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 linier.¹²

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Maret sampai September 2013 di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RSUD Wates Yogyakarta. Analisis deskriptif dilakukan pada 52 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah dilakukan pemeriksaan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) di laboratorium RSUP Dr. Sardjito dan Primadia Yogyakarta. Hasil analisis ditampilkan sebagai karakteristik dasar subjek penelitian (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

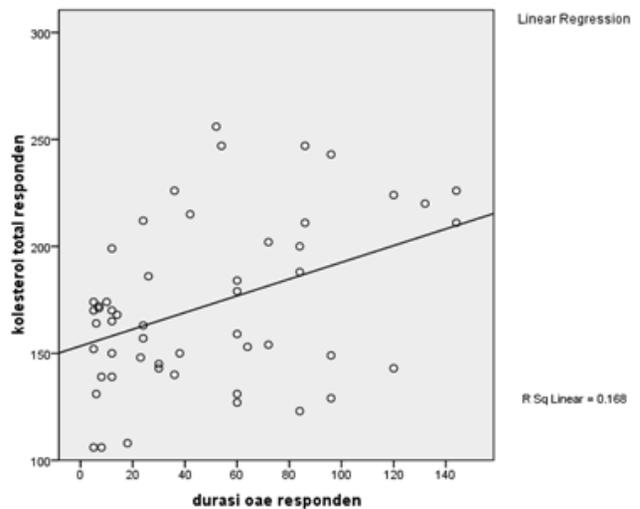
Variabel	Rerata±SD*/Rerata (min-maks)**
Jenis Kelamin (n)	
Laki-laki	28 (53,8%)
Perempuan	24 (46,2%)
Umur, tahun	30,35±7,99*
IMT, kg/m ²	20,5 (16,9-26,7)**
Durasi OAE, bulan	36 (5-144)**
Kadar kolesterol total, mg/dL	172,1±38,5*
Kadar HDL, mg/dL	51,4±11,6*
Kadar LDL, mg/dL	83,5 (41-197)**
Kadar trigliserida, mg/dL	91,5 (50-169)**

*distribusi normal, **distribusi tidak normal

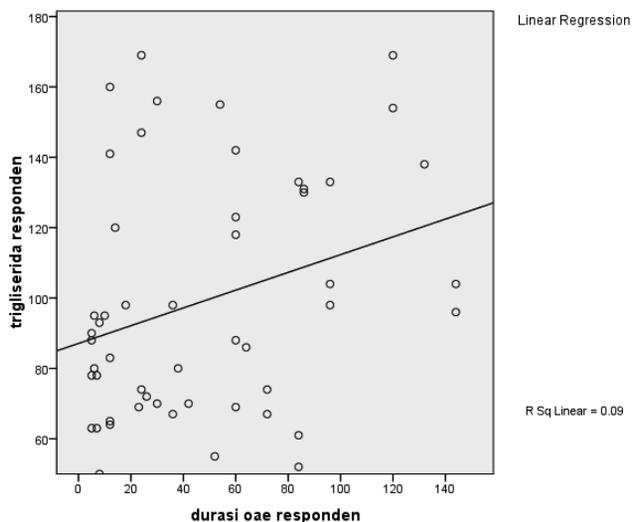
Semua sampel penelitian mendapatkan monoterapi yaitu fenitoin pada 32 orang (61,5%), karbamazepin pada 8 orang (15,4%) dan asam valproat pada 12 orang (23,1%). Dosis OAE sesuai dengan dosis terapi rumatan yaitu untuk fenitoin sebesar 200–400 mg/hari, karbamazepin 400–1600 mg/hari, dan asam valproat 500–2500 mg/hari.¹³

Pada sebaran data yang normal digunakan uji korelasi *Pearson* untuk menilai kekuatan korelasi antara masing-masing variabel bebas dan perancu dengan kadar profil lipid sebagai variabel tergantung. Uji korelasi *Spearman* dilakukan jika sebaran data tidak normal.¹¹

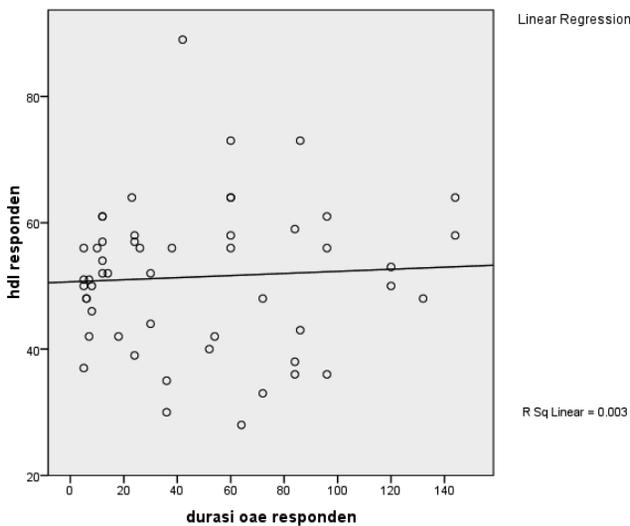
Hasil analisis bivariat antara masing-masing variabel bebas dan perancu dengan kadar profil lipid menunjukkan bahwa durasi terapi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik berkorelasi bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($r=0,334, p<0,05$) (Gambar 1) dan trigliserida ($r=0,307, p<0,05$) (Gambar 2) tetapi tidak berkorelasi bermakna dengan kadar HDL ($r=0,090, p=0,527$) (Gambar 3) dan LDL ($r=0,192, p=0,173$) (Gambar 4).



Gambar 1. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi OAE dengan kadar kolesterol total



Gambar 2. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi OAE dengan kadar trigliserida

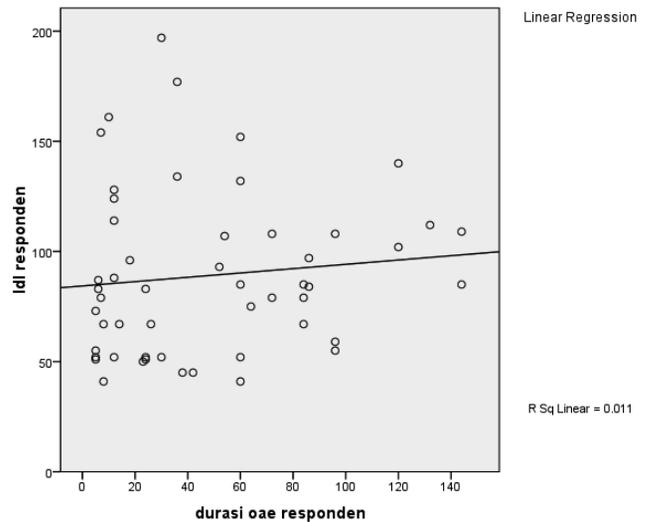


Gambar 3. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi terapi OAE dengan kadar HDL

Korelasi positif bermakna dengan kekuatan yang lemah antara durasi OAE dengan kadar kolesterol total pada penyandang epilepsi idiopatik tampak pada grafik *scatter plot* gambar 1. Korelasi positif bermakna dengan kekuatan yang lemah ditunjukkan pada grafik *scatter plot* gambar 2. Hasil data kadar trigliserida tersebar menjauhi garis linier *scatter plot* sehingga memberikan gambaran korelasi yang lemah.

Korelasi antara durasi OAE penyandang epilepsi idiopatik dengan kadar HDL dapat dilihat pada grafik *scatter plot* gambar 3. Gambar *scatter plot* tersebut menunjukkan adanya korelasi searah tetapi tidak berkorelasi bermakna. Korelasi positif tidak bermakna antara durasi OAE penyandang epilepsi idiopatik dengan kadar LDL tampak pada grafik *scatter plot* gambar 4. Pada grafik *scatter plot* tersebut tampak arah korelasi positif tetapi hasil kadar LDL tersebar jauh dari garis linier sehingga tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik.

Variabel perancu pada penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, dosis OAE, dan indeks massa tubuh



Gambar 4. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi terapi OAE dengan kadar LDL

(IMT) tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) yang tinggi. Hasil analisis bivariat dari variabel bebas dan semua variabel perancu dengan kadar profil lipid dapat dilihat pada tabel 2.

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 linier.¹²

Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE memiliki korelasi yang bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($p=0,003$) dengan kekuatan korelasi sedang ($\beta=0,410$). Ini berarti semakin lama durasi terapi OAE akan menyebabkan semakin tinggi kadar kolesterol total. Persamaan regresi kadar kolesterol setelah dilakukan analisis regresi linier yaitu kadar kolesterol total adalah $153,419+0,391$ (Durasi OAE) dengan kemampuan durasi OAE untuk menjelaskan kadar kolesterol total sebesar 15,2% ($R^2=15,2\%$). Sedangkan untuk umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna

Tabel 2. Hasil analisis bivariat

	Kolesterol total		HDL		LDL		Trigliserida	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Durasi terapi OAE	0,334	0,016*	0,09	0,527	0,192	0,173	0,307	0,027*
Umur	0,174	0,217	0,162	0,251	0,018	0,897	0,12	0,395
Jenis kelamin	0,102	0,472	0,146	0,303	0,099	0,485	0,21	0,136
Dosis OAE :								
FT	0,166	0,24	0,170	0,290	0,048	0,773	0,026	0,857
KZ	0,175	0,213	0,003	0,981	0,047	0,742	0,028	0,844
AV	0,087	0,54	0,073	0,608	0,06	0,673	0,052	0,712
IMT	0,221	0,115	0,013	0,927	0,005	0,97	0,026	0,854

* Korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

dengan kadar kolesterol pada penyandang epilepsi idiopatik (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Durasi OAE, Umur, Dosis OAE, IMT dengan Kadar Kolesterol Total

Variabel	Kolesterol Total	
	β	p
Durasi OAE	0,410	0,003*
Umur	0,159	0,217
Dosis		
FT	-0,309	0,775
KZ	-0,110	0,948
IMT	0,200	0,123

* Korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

Analisis multivariat antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar trigliserida menunjukkan koefisien korelasi sebesar 0,300 ($\beta = 0,300$) yaitu kekuatan korelasi positif lemah yang bermakna secara statistik ($p = 0,031$). Persamaan regresi untuk memprediksi nilai kadar trigliserida berdasarkan durasi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik yaitu $87,099 + 0,252$ (Durasi OAE) dimana kemampuan durasi OAE dalam memprediksi kadar trigliserida pada penyandang epilepsi idiopatik sebesar 7,2%. Hasil analisis multivariat menunjukkan jenis kelamin tidak berkorelasi bermakna dengan kadar trigliserida (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil analisis multivariat durasi OAE dan jenis kelamin dengan kadar trigliserida

Variabel	Trigliserida	
	β	p
Durasi OAE	0,300	0,031*
Jenis Kelamin	0,162	0,245

* Koefisien korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

DISKUSI

Hasil analisis bivariat dari semua variabel perancu pada penelitian ini yaitu umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan semua komponen profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida). Umur sampel penelitian ini berdasarkan umur pasien yang berobat ke poliklinik dan bangsal Saraf RSUD Dr. Sardjito dan RSUD Wates. Karakteristik dasar umur pada penelitian ini menunjukkan umur minimal 18 tahun dan umur maksimal 43 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan dari *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) of The National Cholesterol Education Program (NCEP)* tahun 2002, dimana faktor risiko independen kolesterol tinggi yaitu pada usia laki-laki ≥ 45 tahun dan perempuan ≥ 55 tahun.¹⁴

Dosis terapi OAE yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan dosis terapi rumatan OAE generasi pertama yaitu fenitoin 200–400 mg/hari, karbamazepin 400–1600 mg/hari, dan asam valproat 500–2500 mg/hari.¹³ Pemilihan dosis OAE sesuai dosis terapi rumatan dikarenakan pada penelitian ini bertujuan mengetahui efek kronis terapi OAE pada jalur metabolik yaitu berupa kenaikan profil lipid. Hasil penelitian ini menunjukkan dosis terapi OAE rumatan tidak berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar profil lipid.

Karakteristik dasar indeks massa tubuh (IMT) pada penelitian ini menunjukkan rerata 20,5 kg/m², yaitu termasuk berat badan normal. Berat badan dan sindrom metabolik menyebabkan kenaikan kadar profil lipid disebabkan oleh karena proses hiperinsulinemia dan resistensi insulin.^{15,16} Reaven¹⁷ menyatakan hanya sekitar 25% penderita obesitas mengalami resistensi insulin. Hubungan antara obesitas dan penyakit kronis yang berkaitan dengan obesitas adalah tinggi pada kelompok umur >60 tahun pada pria dan >70 tahun pada wanita.¹⁸ Hal-hal tersebut dapat menjelaskan hasil penelitian ini bahwa indeks massa tubuh tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang ditampilkan pada penelitian sebelumnya oleh Fajrman *et al.*¹⁹ Pada penelitian tersebut umur, jenis kelamin, dosis OAE dan IMT tidak menyebabkan perbedaan dengan komponen profil lipid secara signifikan.

Pada penelitian ini didapatkan rerata durasi terapi OAE adalah 36 bulan, dengan durasi terpendek adalah 5 bulan dan durasi pemberian OAE terlama adalah 144 bulan (tabel 1). Hasil tersebut sesuai data yang ditulis oleh Mac *et al.*³ pada *follow up* epilepsi pada anak di Asia yang memberikan rerata durasi terapi OAE sebesar 43,5 bulan. Sepertiga sampai dua pertiga penyandang epilepsi akan mengalami bangkitan berulang dalam 5 tahun dari bangkitan pertama. Angka rekurensi yang sama terjadi di seluruh wilayah Asia. Pada anak, *follow up* setelah penurunan dosis OAE menunjukkan kumulatif risiko kambuh pada bulan ke-12 sebesar 10% dan pada bulan ke-36 sebesar 12%. Penelitian lainnya di India mencatat kambuhnya bangkitan pada sekitar 31% penyandang epilepsi di semua tingkatan umur pada *follow up* selama 18 bulan. Semakin lama durasi epilepsi aktif dan semakin banyak jumlah bangkitan sebelum terkontrol meningkatkan risiko kekambuhan. Status bebas kejang sebelum dimulai penurunan dosis OAE (2 tahun vs 4 tahun) tidak bermakna mempengaruhi risiko rekurensi.

Sekitar 60-70% penyandang epilepsi akan mengalami bebas kejang dalam 2 tahun. Pada kondisi ini dokter neurologi anak akan selalu memberikan rekomendasi penghentian obat. Namun pada pasien dewasa perlu diambil pendekatan yang lebih berhati-hati. Pada kelompok heterogen dari penyandang epilepsi dengan bebas kejang selama 2 tahun, penghentian obat mempunyai risiko ganda untuk mengalami bangkitan kembali setelah bebas kejang dalam 2 tahun terapi (40% vs 20%). Sebagian besar penyandang epilepsi yang hipereksitasi tetap bertahan dalam pengobatan.¹

Analisis bivariat antara variabel bebas yaitu durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, atau AV) berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total dan trigliserida tetapi tidak bermakna dengan kadar HDL dan LDL. OAE generasi pertama merupakan *inducer*-CYP450, yaitu obat yang meningkatkan aktivitas di hati. Sistem enzim CYP450 terlibat dalam sintesis kolesterol dan berperan sebagai katalisator dalam mengkonversi lanosterol menjadi *oxysterol intermediate* sehingga OAE tersebut mempengaruhi kadar kolesterol dalam serum darah.^{20,21,22}

Data demografi kadar HDL penyandang epilepsi idiopatik menunjukkan adanya abnormalitas (≤ 60 mg/dL), tetapi setelah dilakukan analisis bivariat menunjukkan umur, jenis kelamin, dosis OAE, IMT dan durasi terapi OAE tidak berkorelasi bermakna secara statistik dengan kadar HDL. Penelitian oleh Nikolaos *et al.*²³ menunjukkan peningkatan kadar HDL tidak terlalu tinggi dibandingkan kenaikan fraksi lipid yang lain. Penelitian oleh Mintzer *et al.* pada populasi di Finlandia gagal menunjukkan OAE *inducer*-CYP450 menyebabkan peningkatan kadar kolesterol. Kondisi tersebut mencerminkan heterogenitas farmakogenetik akibat varian alel dari CYP450. Sebagian individu secara genetik akan mengalami efek samping toksik dari suatu obat, sedangkan sebagian individu lain akan mengalami perubahan profil lipid akibat rangsangan dari enzim CYP450.²⁴

Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE memiliki korelasi yang bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($p=0,003$) dengan kekuatan korelasi sedang ($\beta=0,410$). Ini berarti semakin lama durasi terapi OAE akan menyebabkan semakin tinggi kadar kolesterol total. Persamaan regresi kadar kolesterol setelah dilakukan analisa regresi linier menunjukkan kadar kolesterol total adalah $153,419+0,391$ (Durasi OAE) dengan kemampuan durasi OAE untuk menjelaskan kadar kolesterol total sebesar 15,2% ($R^2=15,2\%$). Umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol pada penyandang epilepsi idiopatik (Tabel 3).

Analisis multivariat antara durasi terapi OAE dengan kadar HDL secara statistik tidak bermakna dengan nilai $\beta=-0,053$. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa durasi terapi OAE tidak berkorelasi bermakna dengan kadar LDL ($\beta=0,106$, $p=0,453$).

Hasil analisis multivariat antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar trigliserida didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,300 ($\beta=0,300$) yaitu kekuatan korelasi positif lemah dan secara statistik bermakna ($p=0,031$). Persamaan regresi untuk memprediksi nilai kadar trigliserida berdasarkan durasi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik yaitu $87,099+0,252$ (Durasi OAE) dimana kemampuan durasi OAE dalam memprediksi kadar trigliserida pada penyandang epilepsi idiopatik sebesar 7,2%. Hasil analisis multivariat menunjukkan jenis kelamin tidak berkorelasi bermakna dengan kadar trigliserida (Tabel 4).

Persamaan regresi pada penelitian ini memprediksi kadar kolesterol total lebih tinggi dari normal (>200 mg/dL) jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan OAE generasi pertama selama lebih dari 120 bulan (10 tahun). Kadar trigliserida diprediksi lebih tinggi dari normal (>150 mg/dL) jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE lebih dari 250 bulan (± 21 tahun).

Berbagai variasi respons obat pada tiap individu dari berbagai etnis dapat disebabkan oleh variasi genetik pada enzim yang berperan dalam metabolisme obat, transportasi obat dan reseptor obat tersebut.²⁵ Adanya respons yang bervariasi dari tiap individu terhadap OAE disebabkan oleh *CYP450 enzyme polymorphism*. Hasil bervariasi dari tiap individu berkaitan dengan etnis. Sebagai contoh, satu dari lima orang Asia memiliki metabolisme obat yang buruk berkaitan dengan enzim CYP2C19, yang berperan dalam metabolisme fenitoin, fenobarbital, omeprazole, dan obat yang lainnya.²¹

Kemampuan penyandang epilepsi dalam memberikan reaksi terhadap pemberian OAE tergantung dari berbagai faktor, yaitu rata-rata peningkatan dosis, periode toleransi awal, level OAE serum, waktu pemberian, interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik OAE, dan farmakogenomik.²⁶

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian Naithani *et al.*²⁷ yaitu pemberian terapi OAE (FT dan KZ) tidak berkorelasi bermakna dengan peningkatan kadar trigliserida. Asam lemak yang terikat dengan gliserol sebagai trigliserida berfungsi untuk transportasi dan penyimpanan dalam tubuh manusia. Asam lemak yang heterogen dan diklasifikasikan berdasarkan panjang rantai mereka, jumlah ikatan rangkap, posisi pertama ikatan rangkap dari ujung metil, dan

konfigurasi trans di ikatan ganda. Heterogenitas tersebut merupakan penentu penting dari variasi yang signifikan dalam efek biologis dari asam lemak yang berbeda dan pada gilirannya mempengaruhi proses metabolisme.²⁸

Keterbatasan dari penelitian ini adalah peneliti tidak melakukan uji korelasi antara durasi masing-masing OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) dengan kadar profil lipid tetapi menjadikan satu kelompok OAE generasi pertama. OAE generasi pertama yang beredar di Indonesia yaitu FT, KZ, dan AV memberikan efek pada sistem enzim hepatic yaitu CYP450 dan dapat memperburuk jalur metabolik yang dihubungkan dengan peningkatan risiko vaskular yaitu peningkatan kadar profil lipid. Belum ada penelitian yang menyatakan secara pasti kekuatan pengaruh masing-masing OAE tersebut terhadap enzim hepatic CYP450 dalam menyebabkan kenaikan kadar profil lipid, tetapi karena adanya perbedaan varian CYP450 yang terlibat dalam metabolisme masing-masing OAE tersebut maka kemungkinan ada perbedaan kekuatan pengaruh masing-masing OAE terhadap kenaikan kadar profil lipid.

Penurunan jumlah kunjungan penyandang epilepsi di RSUP Dr. Sardjito menyebabkan penelitian ini dilaksanakan juga di RSUD Wates. Karena kendala tersebut menyebabkan beberapa kelemahan yaitu: 1) diagnosis epilepsi yang merupakan data sekunder, dimana peneliti hanya melihat catatan medis pasien yang ada. Diagnosis epilepsi idiopatik pada penelitian ini didapatkan berdasarkan data sekunder dari rekam medis pasien di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejaring Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) dengan berdasarkan gejala klinis dan gambaran EEG. Interpretasi EEG dilakukan oleh 3 spesialis neurologi di dua RS yang berbeda dengan alat yang berbeda. 2) pemeriksaan profil lipid dilakukan di dua laboratorium dengan 2 alat yang berbeda tetapi memiliki nilai rujukan yang sama.

Pembatasan kriteria pada variabel perancu penelitian ini yaitu pada umur dan dosis OAE sesuai dosis rumatan menyebabkan variabel umur dan dosis OAE tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid, sedangkan rerata data karakteristik IMT yang didapat pada penelitian ini adalah normal sehingga menyebabkan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid.

SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah: 1) durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) pada penyandang epilepsi idiopatik berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar kolesterol total dan

trigliserida, tetapi tidak berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar LDL dan HDL, 2) kadar kolesterol total lebih tinggi dari normal jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE generasi pertama lebih dari 120 bulan (10 tahun), 3) kadar trigliserida akan lebih tinggi dari normal jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE generasi pertama lebih dari 250 bulan (21 tahun).

Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan: 1) pemeriksaan kadar profil lipid sebagai pemeriksaan rutin pada penyandang epilepsi idiopatik dengan pemakaian OAE generasi pertama kurang dari 10 tahun belum diperlukan, 2) dilakukan penelitian lebih lanjut yang mengukur seberapa besar korelasi masing-masing OAE generasi pertama (FT, KZ, atau AV) terhadap kenaikan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perdossi. Modul dan Acuan Epilepsi. Kolegium Neurologi Indonesia. 2008.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory of epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342:314-319.
3. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:533-543.
4. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):164-169.
5. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74:183-192.
6. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:300-308.
7. Nebert DW, Russel DW. Clinical importance of cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360:1155-1162.
8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:699-704.
9. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, et al.. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:1062-1068.
10. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004;45:1613-1622.
11. Dahlan SM. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. 3rd edition. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2008.
12. Dahlan SM. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 5th edition. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2011.
13. Harsono, Kustiowati E, Gunadharma S. Pedoman Tata Laksana Epilepsi. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Jakarta: Badan Penerbit FK UI; 2012.
14. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol

- Reduction. NIH Publication No. 02-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2002:5-19.
15. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48:1366-1370.
 16. Aronne LJ. Obesity as a disease: etiology, treatment, and management considerations for the obese patient. *Obesity Research*. 2002;10:S95-S96.
 17. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the lynchpin between obesity and cardiovascular disease. *CMR Journal*. 2008;1:4-10.
 18. Na YM, Park HA, Kang HJ, Cho YG, Kim KW, Hur YI, Kim YN, Lee SH. Obesity, Obesity Related Disease, and Disability. *Korean J Fam Med*. 2011;32:412-422.
 19. Fajrman, Kustiowati E, Puruhita N. Pengaruh jenis obat, dosis, dan lama pemberian obat antiepilepsi terhadap profil lipid pasien epilepsi. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
 20. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids*. 2002;37:1163-1170.
 21. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-396.
 22. Gidal BE. Assessing and preventing the metabolic side effects of antiepileptic drugs. *Adv Study Nurs*. 2004;2(5):191-198.
 23. Nikolaos T, Stylianos, G, Chryssoula, N, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Medical Science Monitor*. 2004;10:MT50-MT52.
 24. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, et al. Effect of Antiepileptic on Lipid, Homocysteine, and C-Reactive Protein. *Ann Neurol*. 2009;65:448-506.
 25. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348(6):529-537.
 26. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev. Neurother*. 2010;10(6):885-891.
 27. Naithani M, Chopra S, Somani BL, Singh RK. Studies on adverse metabolic effects of antiepileptics and their correlation with blood components. *Current Neurobiology*. 2010;1(2):117-120.
 28. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Am. J. Nutr*. 2001;20(1):5-19.