

## **BAB 1 PENDAHULUAN**

### **1.1.Latar belakang**

Epilepsi adalah suatu gangguan susunan saraf pusat yang dicirikan terjadinya suatu bangkitan secara tiba-tiba singkat dan berirama yang disebabkan oleh gangguan fungsi otak, dimana sel-sel otak tidak bekerja secara sempurna dengan manifestasi hilangnya kesadaran sejenak, bingung, gerakan involunter, inkontinensia, gangguan persepsi, suara yang aneh, perasaan takut yang tidak dapat dijelaskan. Istilah epilepsi tidak boleh digunakan pada serangan yang hanya satu kali saja atau yang terjadi selama penyakit akut berlangsung, dan *occasional provoked seizure* seperti pada kejang karena hipoglikemi, *imbalance of body fluids*, *febris*, dan *drug withdrawal*.<sup>1</sup>

Konsensus tentang definisi epilepsi telah banyak di usulkan. Usulan ILAE: Epilepsi adalah suatu bangkitan bersifat sementara yang disebabkan oleh aktifitas neuron yang abnormal atau berlebihan dan sinkronisasi. Definisi operasionalnya adalah: Kejang dua kali atau lebih berulang lebih dari 24 jam tanpa provokasi. Usulan ILAE yang lebih mendasar adalah: Suatu kondisi kronik dari otak yang ditandai oleh suatu kecendrungan bertahan sampai menimbulkan suatu serangan epilepsi sehingga dapat menimbulkan suatu konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial, sehingga konsep baru terapi epilepsi tidak hanya menghentikan bangkitan kejang,

namun sejumlah konsekuensi yang dapat terjadi baik oleh epilepsi sendiri maupun efek terapi perlu mendapat perhatian.<sup>2</sup>

Besar kemungkinan setiap orang mempunyai tendensi untuk menderita epilepsi, hanya saja tingkat kerentanan otak seseorang berbeda-beda, apakah tahan atau kurang tahannya terhadap munculnya bangkitan. Beragamnya penyebab dari epilepsi, seperti cedera kepala, keracunan, serebrovaskuler, infeksi, infestasi parasit, tumor otak, sehingga epilepsi dapat mengenai pada umur berapa saja dan jenis kelamin laki-laki dan perempuan serta ras yang berbeda, namun 50% epilepsi bersifat idiopatik.<sup>3</sup> Seluruh dunia diperkirakan 50 juta penderita epilepsi, dengan insidensi di negara maju sekitar 50/100.000 orang, sementara di negara berkembang mencapai 100/100.000 orang.<sup>4</sup>

Insidensi bangkitan kejang di Amerika Serikat berdasarkan laporan *Epilepsy Foundation*, diperkirakan 300.000 orang pernah mendapat serangan kejang pertama kali setiap tahunnya, 120.000 dari mereka berusia dibawah 18 tahun, dan 75.000-100.000 di antara mereka adalah anak-anak dibawah usia 5 tahun yang sebelumnya pernah mengalami kejang demam.<sup>5</sup>

Insidensi epilepsi sendiri mencapai 200.000 orang yang di diagnosis setiap tahun, di mana insidensi tertinggi dibawah usia 2 tahun dan diatas 65 tahun. Pada usia dibawah 15 tahun, 45.000 anak di diagnosis sebagai penderita epilepsi setiap tahun, laki-laki lebih sering dari wanita, namun ada kecendrungan insiden menurun pada

anak-anak dan meningkat pada usia dewasa, 70% kasus baru tanpa penyebab yang jelas, dan 50% kasus baru dengan bangkitan umum, setengahnya kejang parsial.<sup>5</sup>

Prevalensi epilepsi di Amerika Serikat diperkirakan mencapai hampir 3 juta, dan dapat meningkat dengan bertambah usia. Pada populasi anak-anak sekolah ditemukan 326.000 sampai usia 15 tahun menderita epilepsi, dan lebih dari 300.000 di atas usia 65 tahun menderita epilepsi. Kumulatif insidensi adalah: pada usia 20 tahun, 1% dari populasi diperkirakan menderita epilepsi, usia 70 tahun 3% dari populasi telah di diagnosa sebagai penderita epilepsi, dan 10 % pernah mendapatkan beberapa jenis bangkitan. Penderita epilepsi yang tidak pernah mendapat serangan berulang selama 5 tahun atau lebih selama pengobatan, diperkirakan 70% penderita akan terjadi remisi secara sempurna. 35% dengan keterbelakangan mental, *cerebral palsy*, dan defisit neurologis lainnya. 75% penderita yang bebas kejang selama 2 sampai 5 tahun dapat dihentikan pengobatannya. 10% kegagalan yang oleh ketidak patuhan penderita.<sup>5</sup>

Manajemen penanganan dengan obat-obatan masih merupakan pilihan utama untuk terapi epilepsi pada berbagai usia dan jenis kelamin. Pengobatan epilepsi memerlukan waktu jangka lama, bahkan tidak jarang memerlukan dosis yang lebih besar dan terapi kombinasi, oleh karena itu perlu dipertimbangkan efek samping terapi. Efek samping pengobatan epilepsi dapat timbul beberapa dekade.<sup>6</sup> Konsekuensi psikologis epilepsi telah banyak dipelajari, akan tetapi konsekuensi metabolik dari pengobatan epilepsi juga dapat terjadi terutama pada terapi jangka lama.<sup>7</sup>

Efek samping obat anti-epilepsi (OAE) setiap individu berbeda-beda, hal ini berhubungan dengan *genetic polymorphism factor*, usia, jenis kelamin, berat badan, penyakit hepar, penyakit ginjal, status gizi, merokok dan administrasi penggunaan OAE, oleh karena itu tidak mudah memprediksi efek samping dan efikasi obat anti-epilepsi pada setiap individu.<sup>8</sup>

Hati merupakan organ utama tempat metabolisme sejumlah obat termasuk obat anti-epilepsi (OAE). Hati juga berperan sebagai tempat homeostasis lipid yang meliputi *fatty acid synthase* (FASN), *ATP citrate lyase* (ACLY) dan *stearoyl CoA desaturase-1* (SCD-1) yang dimediasi oleh sejumlah *sub-family* enzim sitokrom P450 dan *nuclear receptor* yaitu: *constitutive androstane receptor* (CAR), *pregnane X receptor* (PXR), *liver X receptor* (LXR).<sup>9,10</sup>

Profil lipid adalah kondisi lipid dapat berupa suatu dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam darah. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL.<sup>11</sup> Pengaruh OAE terhadap profil lipid adalah: melalui suatu mekanisme inhibisi dan induksi enzim sitokrom P450, namun mekanisme induksi lebih berpengaruh terhadap sejumlah abnormalitas metabolik salah satunya adalah: profil lipid. OAE golongan fenitoin (PHT), karbamazepin (CBZ), asam valproat (VPA) merupakan *agent* yang paling kuat dapat menginduksi enzim sitokrom P450.<sup>12</sup> PHT, CBZ, VPA merupakan OAE spesifik untuk bangkitan kejang, dan masih sering digunakan di seluruh dunia termasuk Amerika dan Eropa.<sup>13,14</sup>

Indonesia sendiri merupakan salah satu negara berkembang yang masih sering menggunakan OAE lini pertama.<sup>15</sup> Pengamatan peneliti sendiri, pada umumnya penderita epilepsi yang berobat jalan di poliklinik saraf Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang (RSDK) adalah menggunakan OAE lini pertama (PHT, CBZ, VPA).

Pengaruh OAE lini pertama (PHT, CBZ, VPA) terhadap profil lipid pasien epilepsi telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan kolesterol, LDL, trigliserida secara signifikan dan tidak berpengaruh terhadap peningkatan HDL.<sup>16</sup> Namun penelitian pada binatang HDL juga dapat meningkat pada penggunaan fenitoin.<sup>17</sup>

Laporan lain mengatakan, gangguan metabolik termasuk peningkatan profil lipid lebih sering ditemukan pada penderita epilepsi dibandingkan dengan subyek yang sehat.<sup>18</sup>

Laporan diatas berhubungan erat dengan data yang di peroleh dari *Stockholm Heart Epidemiology Program* (SHEEP), dalam penelitiannya berbasis populasi menyatakan epilepsi dapat meningkatkan risiko *acut myocard infark* dan memperburuk prognosis dari AMI dan stroke.<sup>19</sup> Laporan studi pada populasi secara umum, dimana terjadi peningkatan angka mortalitas pada pasien epilepsi karena penyakit jantung dan stroke pada usia 25-64 tahun sebesar 49%. Studi lain sehubungan dengan penebalan tunika intima dilaporkan juga meningkat secara signifikan pada pasien yang menggunakan OAE golongan induksi enzim. Hal ini sangat mendukung terhadap adanya suatu kelainan pada vaskuler yang menyebabkan penyakit jantung dan stroke yang menyebabkan kematian.<sup>14</sup>

Laporan beberapa studi diatas menggambarkan suatu kecendrungan OAE golongan induksi enzim sitokrom P450 yang dapat berpengaruh terhadap profil lipid atau dislipidemia terutama fenitoin, karbamazepin, asam valproat sehingga menjadi salah satu faktor risiko disfungsi endotel yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit kardiovaskler dan cerebrovaskuler seperti yang disebutkan diatas.<sup>14</sup>

Berdasarkan pembahasan diatas, maka peneliti merasa perlu adanya suatu pembuktian secara ilmiah apakah terapi OAE dalam hal ini CBZ, PHT, VPA yang merupakan obat spesifik untuk bangkitan kejang (*specific drugs in treatment of seizures*) yang masih sering digunakan terutama di negara-negara berkembang dapat berpengaruh terhadap profil lipid yang mengarah ke suatu kondisi dislipidemia atau *lipid disorders*.<sup>13.16</sup>

## **1.2.Rumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, dimana terapi OAE sering dilakukan dalam jangka waktu yang lama, bahkan sering harus dilakukan kombinasi dengan beberapa macam OAE, dan dari beberapa laporan penelitian sebelumnya terhadap pengaruh dari OAE (fenitoin, karbamazepin, asam valproat) terhadap profil lipid maka masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah jenis OAE yaitu golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL?

2. Apakah besar dosis OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL?
3. Apakah lama pemberian OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL dengan tanpa mengklasifikasikan cara pemberian ?
4. Apakah lama pemberian OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL pada cara pemberia tunggal dan kombinasi ?

### **1.3.Tujuan penelitian**

#### **1.3.1.Tujuan umum :**

Mengetahui pengaruh penggunaan OAE golongan PHT, CBZ, VPA terhadap profil lipid pada pasien epilepsi berdasarkan jenis OAE, besar dosis dan lama terapi

#### **1.3.2. Tujuan khusus :**

1. Menganalisis perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL berdasarkan jenis OAE yaitu golongan fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat
2. Menganalisis perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL berdasarkan besar dosis terapi.

3. Menganalisis perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL berdasarkan lama terapi tanpa mengklasifikasikan cara pemberian.
4. Menganalisis perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL berdasarkan lama terapi pada cara pemberian OAE tunggal dan kombinasi.

#### **1.4. Manfaat penelitian**

1. Bahan informasi bagi dokter untuk lebih proaktif dalam melihat kondisi klinis penderita yang sedang mendapatkan terapi obat anti-epilepsi.
2. Memberikan informasi kepada penderita terhadap efek samping yang mungkin timbul.
3. Untuk dijadikan landasan penelitian yang lebih sempurna.

#### **1.5. Originalitas penelitian**

Penelitian tentang gangguan profil lipid akibat penggunaan OAE golongan fenitoin, karbamazepin, asam valproat sudah banyak dilakukan di beberapa negara, namun yang membedakan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah: Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia, dan Indonesia merupakan negara berkembang yang masih sangat banyak menggunakan OAE lini pertama seperti fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat sebagai obat spesifik untuk bangkitan kejang<sup>13,15</sup>



Beberapa penelitian sebelumnya tentang gangguan profil lipid pada pengguna obat anti epilepsi (OAE) ditampilkan pada tabel berikut (tabel 1):

No	Judul & Peneliti	Tahun	Rancangan penelitian dan jumlah kasus	Hasil penelitian
1	<p>Gangguan metabolik &amp; hormonal pada wanita dengan epilepsi pada pengobatan tunggal anti-epilepsi</p> <p>Peneliti :</p> <p>Jee Young Kim dan Hyang Woon Lee</p>	2007	<p><i>Studi cross sectional</i></p> <p>Jumlah n= 54 pasien</p>	<p>Indeks massa tubuh dan kolesterol-HDL meningkat pada pasien yang mendapat terapi tunggal VPA dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan CBZ, LTG, dan TPM</p> <p>Terjadinya sindroma metabolik lebih sering pada pasien yang mendapatkan terapi VPA (41,7%) dibandingkan dengan CBZ (5,3%), LTG (0%), TPM (0%) . Tidak terdapat perbedaan kondisi hormonal dan metabolik antara kelompok epilepsi generalisata primer dan epilepsi lokal.<sup>18</sup></p>
2	<p>Efek Obat anti konvulsan terhadap profil lipid pada pasien epilepsi.</p> <p>Peneliti :</p> <p>Pankaj Kumar Manoj Tyagi Yogesh Kamar Tyagi Amit Kumar Ajay Kumar Yogesh Kumar Rai</p>	2004	<p><i>Case control study</i></p> <p>Jumlah n=120 pasien</p>	<p>Secara signifikan, terjadinya peningkatan kadar gliserida serum, kolesterol total, HDLc, VLDLc pada kombinasi fenitoin &amp; phenobarbita, PHT dan CBZ, atau PHT saja. Pada CBZ saja hanya terjadi peningkatan trigliserida &amp; VLDLc, namun tidak ada perubahan pada kolesterol total dan HDLc secara signifikan.<sup>20</sup></p>

3	Efek obat anti-epilepsi terhadap profil lipid, homosistein, C-reaktif protein		<i>Case control study</i>	Hasilnya adalah dari 34 orang penderita epilepsi yang menggunakan terapi phenitoin dan carbamazepin dapat meningkatkan kolesterol LDL, trigliserida secara signifikan. <sup>16</sup>
	Peneliti :		Jumlah n=34 pasien	
	Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, Sperling MR	2009		
4	Efek obat anti epilepsi terhadap lipoprotein plasma (a) dan profil lipid lainnya pada anak	2001	<i>Studi kohort prospektif</i>	22 penderita epilepsi anak dilakukan penelitian efek PB, CBZ, VPA, terhadap perubahan lipoprotein (a), kolesterol total, trigliserida, LDLc, HDLc, apolipoprotein A, dan Apo B.
	Peneliti :		Jumlah n=22 pasien	Setelah 3 sampai 6 bulan, pada pengamatan ditemukan terjadinya peningkatan lipoprotein (a), HDLc pada group 1. <sup>21</sup>
	F. Mujgan Aynaci, MD. Fazil Orhan, MD. Asim Oream, MD. Sarmet Yildirmis, PhD. Yusuf Gedik, MD.			
5	Penilaian dan pencegahan efek samping terhadap metabolik pada terapi OAE	2004	<i>Case control study</i>	Kolesterol total dapat meningkat secara signifikan pada kelompok yang menggunakan CBZ (P<.001), & menurun pada penggunaan VPA (P<.05). CBZ dapat meningkatkan HDLc secara signifikan (P<.001). Pada kelompok yang menggunakan CBZ & PHT dapat meningkatkan LDLc secara signifikan (P<.05). VPA dapat menurunkan trigliserida. CBZ & PHT, PB dapat meningkatkan level trigliserida. <sup>22</sup>
	Peneliti :		Jumlah n= 101 pasien	
	Bany E. Gidal, PhamD, BCPS, RPh.			