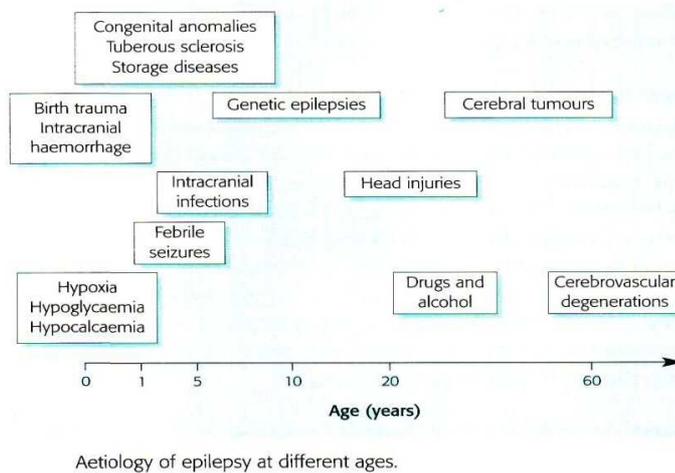


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epilepsi

Epilepsi sebagai gejala klinis bisa bersumber dari beberapa kelainan yang ada di otak. Sekitar 70% kasus epilepsi yang tidak diketahui sebabnya dikelompokkan sebagai epilepsi idiopatik, umumnya berpredisposisi genetik, dan 30% yang diketahui sebabnya dikelompokkan sebagai epilepsi simtomatik, misalnya trauma kepala, infeksi, kongenital, lesi desak ruang, gangguan peredaran darah otak, toksik, dan metabolik. Epilepsi kriptogenik dianggap sebagai simtomatik tetapi penyebabnya belum diketahui, misalnya *West syndrome* dan *Lennox Gastaut syndrome*.^{3,23}



Gambar 1: Penyebab epilepsi yang dikelompokkan berdasarkan usia
 Sumber: Brodie MJ, Schachter SC³

Bangkitan epilepsi terjadi apabila proses eksitasi di dalam otak lebih dominan daripada proses inhibisi. Perubahan-perubahan di dalam eksitasi aferen, disinhibisi, pergeseran konsentrasi ion ekstraseluler, *voltage-gated ion-channel opening*, dan menguatnya sinkronisasi neuron sangat penting dalam hal inisiasi dan perambatan aktivitas bangkitan epileptik. Aktivitas neuron diatur oleh konsentrasi ion di dalam ruang ekstraseluler dan intraseluler, dan oleh gerakan keluar-masuk ion-ion menerobos membran.²⁴

Adanya temuan klinis, dapat menjadikan suatu *gold standard* dalam menegakkan diagnosis eplepsi, karena jarang sekali serangan epilepsi disaksikan langsung oleh dokter, maka keterangan yang diberikan oleh keluarga dan penderita sendiri merupakan sesuatu yang sangat penting. Pemeriksaan penunjang seperti EEG sangat membantu dalam menegakkan diagnosis. Namun EEG yang dibuat diluar serangan (*interictal*) sering tidak menunjukkan kelainan, namun belum dapat menyingkirkan seseorang terhadap diagnois epilepsi, sehingga diperlukan suatu perekaman EEG selama dan antara serangan epileptik. Video EEG juga diperlukan untuk mendapatkan hasil diagnosis yang tepat, dimana rekaman EEG video dilakukan secara simultan pada waktu ada serangan, dengan cara ini diharapkan dapat mengamati secara jelas dan memberikan gambaran pasti terhadap fokus serangan. Selain neuroimajing struktural, dapat juga digunakan neuroimajing fungsional seperti SPECT dan PET. Pada kasus-kasus yang akan dilakukan operasi pembedahan dimana

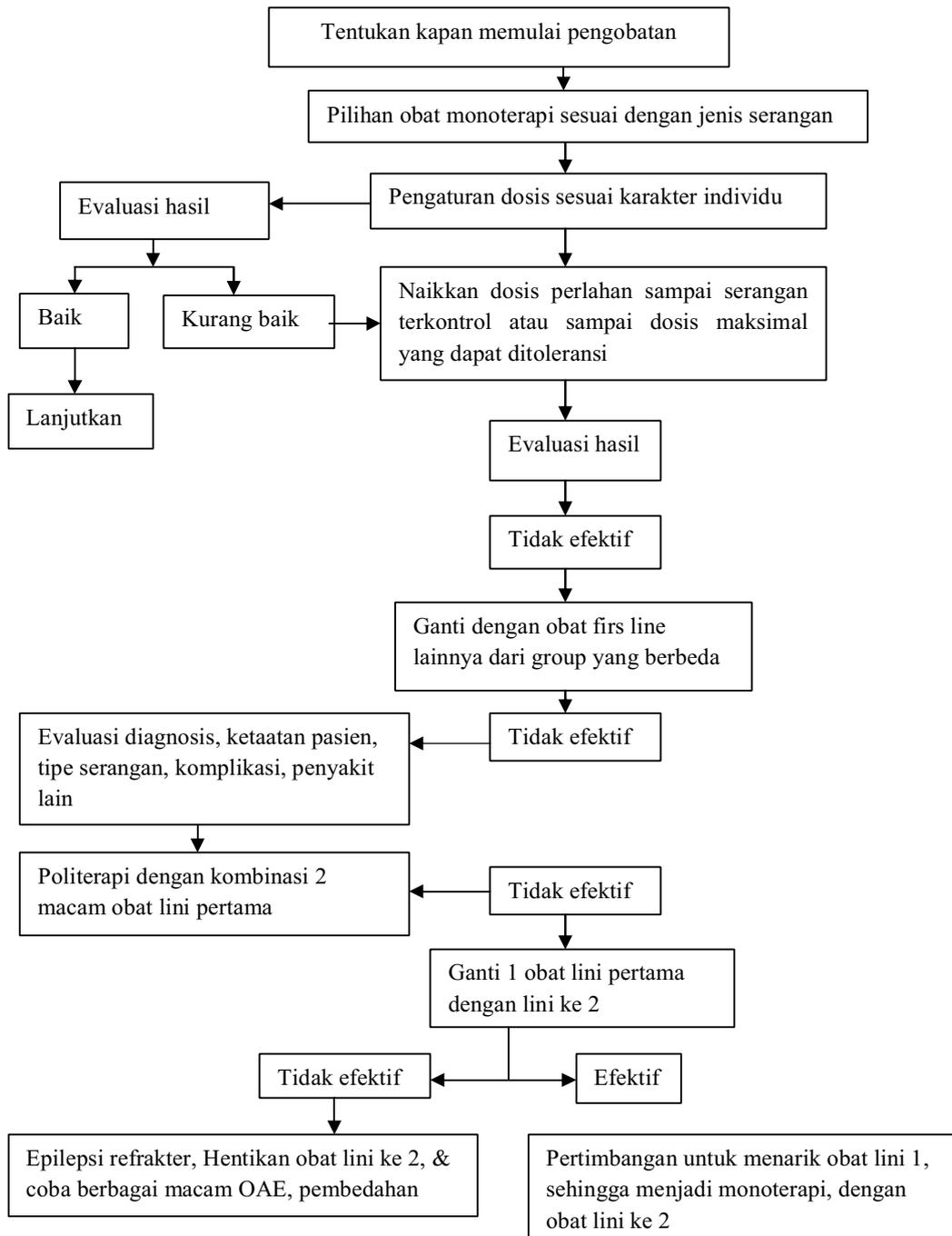
terjadi hasil yang berlawanan antara temuan klinis dan pemeriksaan penunjang *non invansiv*, dapat dilakukan pemeriksaan EEG intracranial dan MEG.^{25.26}

2.2. Strategis terapeutik

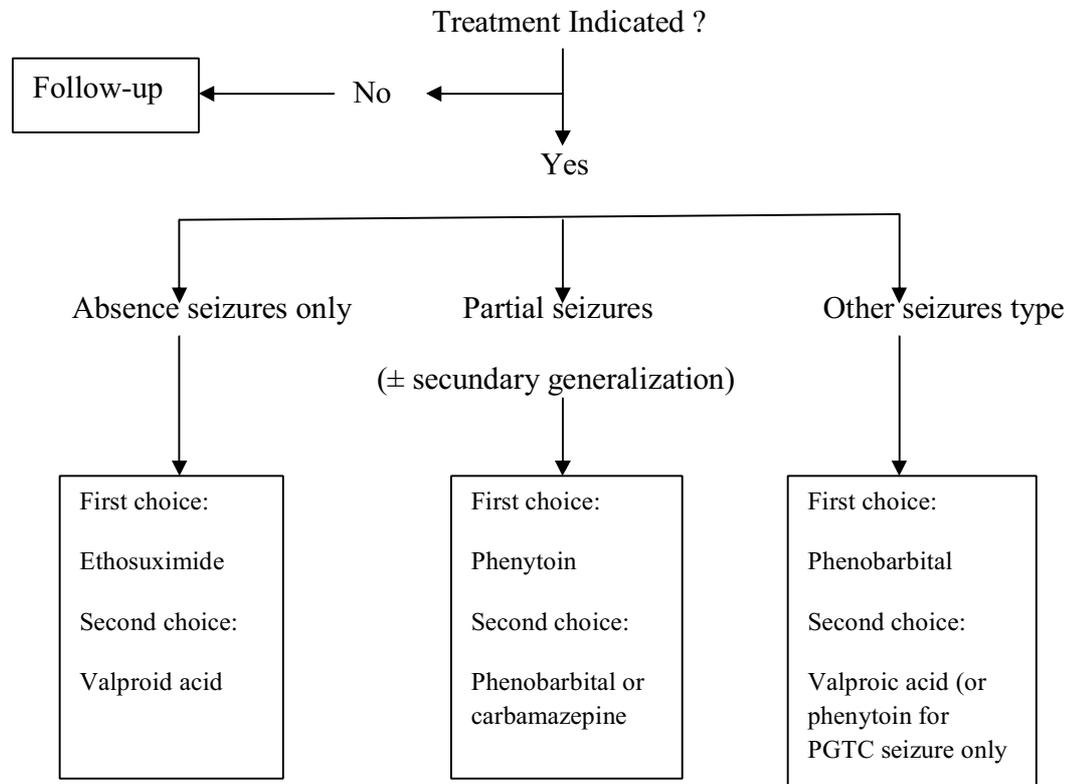
Berdasarkan aspek biomelekuler dan analisis fungsi otak serta klasifikasi dan penyebab epilepsi, maka perlunya terapi epilepsi sesuai jenis bangkitan, perlunya terapi epilepsi jangka panjang sampai benar-benar penderita bebas dari kejang, bahkan sering harus dilakukan peningkatan dosis dan menggabungkan lebih dari satu macam OAE. Adapun mekanisme pokok yang diharapkan adalah sebagai berikut: Membatasi letupan berulang yang lama dan bertahan (*sustained repetitive firing*), misalnya penyekat kanal Na⁺, penguatan inhibisi oleh GABA, mengurangi aktivasi kanal *voltage-sensitive* Ca⁺⁺, menurunkan eksitasi glutamat.²⁷

Menajemen penanganan dengan obat-obatan masih merupakan pilihan utama untuk terapi epilepsi pada berbagai usia dan jenis kelamin, oleh karena itu perlu dipertimbangkan efek samping terapi serta kondisi pasien saat memulai terapi.^{6,28}

Tujuan dari pengobatan epilepsi adalah untuk membebaskan penderita dari serangan, ada kelompok penderita yang dapat terbebas dari minum obat setelah 2-4 tahun secara terus menerus, namun ada juga yang sembuh secara alamiah setelah mencapai usia tertentu, dan ada pula yang harus minum OAE seumur hidup, bahkan ada yang tidak mampu dikendalikan bangkitan dengan jenis OAE apapun, bahkan dengan dosis maksimum yang sering disebutkan dengan epilepsi refrakter.²⁹



Gambar 2: Bagan pedoman pengobatan epilepsi. Sumber Wibowo.S.⁶



Gambar 3: Algoritma pilihan terapi epilepsi pada negara berkembang berdasarkan pertimbangan pembiayaan.

Sehubungan dengan pembiayaan, karbamazepin, fenitoin dan asam valproat dapat digolongkan jenis OAE yang relatif murah dan mudah didapatkan. Golongan karbamazepin dan fenitoin efektif untuk bangkitan tonik-klonik idiopatik atau *primarily generalized tonic-clinic* (PGTC). Namun untuk beberapa sindroma epilepsi memerlukan pilihan terapi OAE yang lain. Sumber: Perucca E³⁰

2.3. Metabolisme obat anti-epilepsi

Metabolisme obat terjadi terutama di hati, namun dapat juga oleh enzim-enzim pada jaringan ekstra-hepatik seperti pada epitel usus, paru-paru, dan ginjal. Gerakan

meleku melintasi membran biologis ke dalam dan keluar sel dapat terjadi melalui difusi pasif atau trasport aktif. Metabolisme dari suatu obat dapat menyebabkan inaktivasi senyawa aktif maupun aktivasi senyawa aktif. Proses metabolisme juga dapat terjadi pembentukan metabolit aktif dari zat-zat toksik, maupun senyawa aktif dan inaktif. Kondisi ini dapat dimengerti bahwa enzim memiliki konsekuensi yang berbeda tergantung pada sifat senyawa masing-masing obat. Pada kondisi penurunan aktivitas enzim maka akan terjadi peningkatan konsentrasi plasma subtrak dari obat, berarti akan meningkatnya efek dan toksisitas. Namun sebaliknya, pada kondisi konsentrasi plasma menurun akan menyebabkan berkurangnya efektivitas dari obat.³¹

Berbicara mengenai terapi OAE dan profil lipid, tidak terlepas dari dua organ tubuh yaitu hati dan jaringan intestin, yang masing-masing mempunyai fungsi terhadap metabolisme obat dan lipid. Hati merupakan komponen utama yang berperan dalam metabolisme berbagai macam obat dan melakukan proses biotransformasi dari hasil metabolisme ke sirkulasi dan jaringan. Maka dapat dimengerti bila terjadi kelainan hati oleh sesuatu sebab, maka akan mengganggu pula metabolisme yang lain seperti metabolisme lipid.³² Sistem sirkulasi hepatic menentukan ukuran kemampuan hati dalam memindahkan hasil metabolismenya ke dalam sirkulasi dan jaringan (*Hepatic inflow*). Pada ekstraksi obat yang lebih tinggi yang diabsorpsi oleh usus yang kemudian menuju hati, biasanya akan menghasilkan hasil metabolisme yang lebih cepat masuk ke dalam sistem sirkulasi sistemik yang dikenal dengan hasil awal dari metabolisme (*First-pass metabolism*). Apabila terjadi penurunan dari aliran darah

hepar (*liver blood flow*), maka akan terjadi juga penurunan transformasi hasil metabolit, meningkatkan bioavailability, sehingga memungkinkan terjadinya akumulasi obat dalam sirkulasi. Obat-obat yang mempunyai ekstraksi yang lebih rendah akan mempengaruhi aliran darah hepar lebih ringan, namun dapat mempengaruhi kapasitas dari fungsional sel-sel hepar (*functional capacity of hepatocytes*).³²

Kapasitas metabolisme hati terhadap obat tergantung pada aliran darah hati dan aktifitas sistem enzim hati yang beragam. Aktifitas ini dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Fase I : Melalui proses tahapan fungsionalisasi (*nonsynthetic*) yang meliputi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis
2. Fase II : Melalui suatu proses sintesis atau konjugasi yang meliputi glucuronidation, methylation, dan reaksi acetylation.

Beberapa bentuk dari sitokrom P-450 terlibat dalam metabolisme fase I. Proses metabolisme tidak sama pada setiap individu, kungkin ada hubungan dengan konstribusi genetik dengan terlibatnya *cytochrom CYP2D6 related polymorphsm*, sehingga hal ini menjadi penting untuk mengetahui mana dari isoenzim dari sitokrom yang terlibat dalam metabolisme obat tertentu.³²

Peran dari enzim hati dapat merangsang atau menghambat metabolisme obat. Rangsangan dari enzim akan menyebabkan metabolisme obat lebih cepat. Kondisi ini akan menyebabkan peningkatan *clearance*, akan memperpendek waktu paruh, dan menurunkan *bioavailability*. Namun sebaliknya jika enzim ini tidak berkerja dengan

baik, maka metabolisme obat menjadi terhambat, dapat menurunkan *clearance*, meningkatkan waktu paruh, dan meningkatkan *bioavailability* dari obat.³²

Hati pada kondisi normal akan memproduksi albumin dan glikoprotein alpha, sehingga beberapa obat dapat terikat secara luas dalam protein plasma. Apabila terjadi perubahan kemampuan hati untuk mensintesis protein, sehingga akan menurunkan jumlah obat yang terikat protein, dan meningkatkan fraksi obat yang bebas yang dapat mengaktifasi aktifitas farmakologisnya dengan berikatan pada reseptor yang lain.³²

Beberapa faktor pasien yang dapat mengubah kemampuan hati untuk metabolisme obat diantaranya ialah konsumsi makanan, usia, jenis kelamin, ras, kehamilan, hormon, irama sirkadian (*circadian variability*).³²

Kemampuan hati untuk melakukan metabolisme juga akan berkurang apabila terjadi penurunan aliran darah hati (*hepatic blood flow*), berkurangnya kemampuan hepatosit, sehingga menyebabkan peningkatan *bioavailability*, menurunnya jumlah obat yang terikat pada protein plasma, dan meningkatnya jumlah obat yang bebas yang terikat pada reseptor lain. Kelainan hati yang dapat mengubah disposisi obat adalah *cirrosis hepatis, acute hepatitis, drug-induced hepatotoxicity, choletasis, infiltrative or neoplastic disease*.³²

Gangguan hematologi dapat menghasilkan berbagai macam gangguan neurologis. Bila kejang timbul karena disfungsi hematologi, pengobatannya sering kali jauh lebih kompleks dimana sebagai obat yang digunakan untuk mengontrol kejang dapat mempengaruhi kondisi yang mendasari atau berinteraksi dengan obat yang

digunakan untuk mengobatinya. Secara umum, pengobatan harus menjadi salah satu pilihan yang tepat, jika mungkin, diberikan sebagai *agent* tunggal dengan efek samping minimal dengan keberhasilan yang maksimal. Mengidentifikasi gangguan toksik atau metabolik sebagai pememicu kejang dan menangani masalah ini lebih utama. Setelah fungsi telah normal, maka OAE profilaksis dapat diberikan sambil melakukan observasi lebih lanjut.³³

Obat-obat yang diberikan secara oral akan dilarutkan terlebih dahulu dalam saluran cerna, kemudian akan di absorpsi pada dinding usus menuju ke sirkulasi. Proses ini tergantung pada banyak faktor diantaranya adalah kelarutan lipid, konsentrasi *nonionized melecules*, aliran darah lambung (*gastric blood flow*), waktu pengosongan lambung, PH usus, waktu makan, banyaknya makanan yang dikonsumsi, struktur anatomi usus. Selain memainkan peranan dalam penyerapan, saluran gastrointestinal juga memberikan kontribusi untuk metabolisme obat. Sebagai contoh dua enzim yang ditemukan dalam usus yaitu alkohol *dehidrogenase* dan CYP3A4. Enzim ini akan berkontribusi untuk *xenobiotic metabolism*.³⁴

Secara luas OAE dimetabolisme oleh suatu enzim sitokrom P450, melalui proses oksigenase, termasuk enzim yang bertanggung jawab dalam metabolisme fenitoin, asam valproat oleh isoform dari subfamili CYP2C, sedangkan karbamazepin secara luas dimetabolisme terutama oleh enzim CYP3A4.³⁵

Efek farmakodinamik OAE terhadap kelainan hati tidak sepenuhnya diketahui. Pada pasien dengan penyakit hati kronis, dokter harus mengantisipasi memulai terapi

pemeliharaan dengan dosis rendah, membuat penyesuaian dosis pada interval yang lama. Meningginya enzim hati adalah efek buruk dari OAE. Sebagai contoh, 50% pasien yang menggunakan OAE dapat meningkatkan *gamma-glutamyl transferase*, tanpa menunjukkan gejala kelainan hati.³⁶

Asam valproat berhubungan dengan peningkatan SGOT, dan sampai setengah dari pasien yang memakai asam valproat akan menyebabkan *hyperammonemia*. Hepatotoksisitas serius yang disebabkan oleh OAE, seperti carbamazepine, fenitoin, dan fenobarbital sangat langka, angka kejadiannya kurang dari 1 kasus dari 3.000 eksposur. Jenis hepatotoksisitas biasanya dimulai dalam waktu 2 sampai 8 minggu setelah mulai terapi dengan tanda awal munculnya ruam, demam, yang disebut juga dengan sindroma hipersensitifitas OAE. Ketinggian enzim hati adalah prediktor buruk terhadap toksisitas hati, oleh karena itu pasien harus dimonitor secara menyeluruh.³⁶

Peran enzim CYP pada fase II adalah merubah larutan lipid menjadi agen yang polar yang mudah dikeluarkan dari dalam tubuh melalui urin dan feces. Pada beberapa kasus reaksi konjugasi terjadi setelah reaksi fase I, oleh karena itu disebut juga sebagai fase II reaksi. Konjugasi juga dapat terjadi oleh *untransformed drug*. Konjugasi mencakup penambahan glukuronat, sulfat, atau kelompok metil asetil, *glutathione* atau asam amino.³¹

Glucuronidation merupakan langkah penting dalam beberapa proses eliminasi senyawa, tetapi pada beberapa kondisi juga bisa menjadi penggerak suatu senyawa. *UDPglucuronosyltransferases* (UGTs) yang mengkatalisis penambahan senyawa *UDP*

glucuronic acid. Saat ini telah diidentifikasi ada sekitar 20 enzim UGT yang berbeda, dan mereka dibagi menjadi dua famili, UGT1 dan UGT2, setiap kelompok famili memiliki urutan setidaknya 50% homolog satu dengan yang lainnya. Selanjutnya UGT dikelompokkan lagi kedalam kelompok subfamili (UGT1A, UGT2A dan UGT2B) untuk menunjukkan identitas masing-masing enzim. UGTs didapatkan di hati, ginjal, usus, kelenjar adrenal, paru-paru dan otak. Distribusi enzim UGTs ini sangatlah spesifik, dan faktor-faktor yang mengatur regulasi belum dapat teridentifikasi secara spesifik.³¹

Substrat dari UGTs sangat bervariasi, dan ini adalah yang menjadi penting pada reaksi fase II untuk metabolisme xenobiotic dan senyawa endogen seperti asam empedu, hormon steroid, biogenik amin, dan hormon tiroid. Sub famili yang paling banyak ditemukan di dalam hati adalah UGT1A1, yang merupakan enzim utama yang bertanggung jawab untuk glucuronidation bilirubin. substrat spesifik lainnya termasuk beberapa fenol dan *ethinylestradiol*. Setiap individu mempunyai perbedaan terhadap ekspresi UGT1A1, dan enzim ini juga dapat berkurang oleh karena terinduksi oleh fenitoin (*Sindroma Gilbert*).³¹

Sulfation merupakan senyawa elektrofilik yang lebih berperan pada sintesis dan metabolisme steroid. Sulfation dikatalisis oleh *sulfotransferases* (SULTs), terutama enzim sitosol. Dari hasil pengujian dibagi sub-famili fenol (SULT1), dan hidrosisteroid (SULT2). Masing-masing enzim ini mempunyai peran yang sangat

tumpang tindih, namun diperkirakan 60% SULT1 mempunyai peran utama dalam proses metabolisme.³¹

Konjugasi *glutathione* adalah senyawa nukleofilik yang dapat direduksi dan dikatalis oleh *glutathione transferase*, disebut juga dengan *Glutathione-S-Transferases* (GST). Ada tiga famili protein yang dapat mengaktivasi GST yaitu, larutan sitosol, mitokondria GSTs, dan membran mikrosoma GST. Apabila terjadi penggabungan senyawa *glutathion* kedalam senyawa eksogen, akan menyebabkan detoksifikasi, bioaktivasi GSTs menurun, dan dapat menurunkan aktivitas senyawa endogen.³¹

Penghambatan metabolisme obat akan menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma dari senyawa induk. Kondisi ini akan memberikan efek terhadap efikasi dari obat sehubungan dengan metabolisme xenobiotik secara sempurna. Namun proses inhibisi ini juga akan memberikan efek sangat besar jika jalur alternatif eliminasi tidak tersedia. Biasanya penghambatan metabolisme obat mengarah ke peningkatan efektivitas dan toksisitas. Proses inhibisi akan segera memasuki sel yang mengandung enzim, meningkatkan sintesis protein dan mempengaruhi proses metabolisme yang lain. Belakangan ini banyak dipelajari mengenai obat-obat yang dapat menginduksi enzim CYP seperti OAE, kortikosteroid, rifamfisinsin, dan polisiklik hidrokarbon.^{31,37}

Obat-obat yang telah mengalami proses metabolisme ditubuh menghasilkan metabolit aktif. Proses ini sering disebut sebagai senyawa induk atau pro-drug yang mengalami perubahan melalui proses kimia dan enzimatik menjadi senyawa aktif, kemudian berinteraksi dengan reseptor menghasilkan respon farmakologis.³⁷

Adapun faktor farmakodinamik yang mempengaruhi aktifitas metabolisme obat yaitu enzim sitokrom P450 yang merupakan enzim pereduksi, pembentukan metabolit yang dapat memberikan efek farmakologi yang lebih kompleks, lokasi atau tempat kerja dari metabolit yang dihasilkan, dan perbedaan antara profil farmakokinetik dan farmakodinamik dari metabolit masing-masing obat. Perbedaan ini menyebabkan konsentrasi dan intensitas efek farmakologik metabolit dari obat berbeda-beda. Perbedaan konsentrasi metabolit ini memungkinkan toksisitas atau efek samping dari obat. Respon metabolit bervariasi tergantung kondisi masing-masing individu.³⁷

Sebagian besar OAE dapat berinteraksi dengan sitokrom p450 (CYP450) yaitu enzim mikrosomal hati yang terlibat dalam sistem biotransformasi OAE. Namun sejumlah OAE klasik seperti karbamazepin, fenitoin, phenobarbital, primidon, dan asam valproat dapat menginduksi lebih kuat dari sistem enzim ini. Kerugian yang dari induksi enzim atau inhibisi enzim hati ini adalah interaksi dengan terapi farmakologis lainnya. Induksi dari enzim ini dapat menurunkan konsentrasi serum dan efikasi terapi obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP450, dalam hal ini termasuk OAE itu sendiri dan obat lain seperti antikoagulan, antibiotik, anti-neoplastik, immunosupresan, dan statin. Sebagai contoh, pasien yang menggunakan karbamazepin yang bersamaan dengan penggunaan warfarin sebagai antikoagulan, metabolisme warfarin akan meningkat dan efikasi terapi akan berkurang. Demikian pula, fenitoin, karbamazepin dapat meningkatkan metabolisme asam valproat sehingga sangat sulit untuk mencapai target *serum level valproic acid*, bahkan dengan dosis yang sangat tinggi sekalipun.

Kondisi ini tidak hanya meningkatkan metabolit aktif, tetapi juga menghasilkan efek toksik yang dapat menimbulkan *idiosyncratic hepatitis* dan pankreatitis.^{16,38}

Seperti telah diketahui bahwa sistem enzim CYP450 termasuk enzim yang mensintesis dan pemecahan zat endogen, seperti vitamin D, hormon seks steroid, kolesterol dan profil lipid lainnya. Oleh karena itu penggunaan OAE yang dapat menginduksi enzim tersebut dapat dikaitkan dengan berkurangnya kepadatan tulang, gangguan hormon seks, dan perubahan profil lipid.³⁷

Enzim CYP450 dibagi lagi menjadi beberapa subfamili isoenzim, yang paling penting untuk proses biotransformasi agen terapeutik adalah CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 dan CYP3A4. Setiap isoform CYP merupakan produk gen tertentu dan memiliki karakteristik yang berbeda-beda. Didapatkan beberapa variabilitas dalam ekspresi dan aktivitas isoenzymes ini yang menyebabkan perbedaan antar individu dalam metabolisme obat, seperti faktor genetik, faktor patofisiologi dan lingkungan, termasuk administrasi dan jenis obat yang digunakan.³¹

Mutasi sejumlah gen akan menyebabkan enzim isiform CYP ini mempunyai varian yang lebih tinggi, lebih rendah atau tidak ada aktivitas sama sekali (*genetic polymorphism*). Polimorfisme CYP yang memiliki implikasi klinis terbesar dan paling penting untuk metabolisme obat terutama phenobarbital, fenitoin, asam valproat, adalah CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19.³¹ sedangkan untuk karbamazepin oleh enzim CYP3A4.³⁵

Enzim CYP adalah yang paling penting pada fase I, fungsinya dapat mengkatalisasi oksidasi, proses reduksi dan hidrolisis. 40% famili dari kelompok enzim CYP mempunyai urutan yang sama dengan asam amino. Masing-masing keluarga dari enzim ini ditunjukkan dengan *Arabic numeral*. 55% sub-famili dari kelompok enzim CYP ini mempunyai kesamaan. Kelompok famili enzim 1, 2, dan 3 telah terbukti bertanggung jawab untuk metabolisme xenobiotik, sementara enzim CYP yang lainnya sebagai metabolisme senyawa lain seperti asam lemak, steroid dan kolesterol. Substrat dari enzim CYP sangat bervariasi, bahkan dalam subfamili enzim yang sama dapat dimetabolisme oleh beberapa enzim CYP, hal ini menunjukkan adanya suatu mekanisme inhibisi dan induksi dari enzim tersebut.³¹

Tabel 2. *Pharmacokinetic characteristics phenytoin, carbamazepine, valproic acid:*

AED	Oral bioavailability	t 1/2 (hour)	Clearance	Active metabolites	Enzymes involved in the metabolism of the compound
Carbamazepine	75–85%	12–24	>95% Hepatic	Carbamazepine-10,11-epoxide	CYP3A4/5, CYP2C8, CYP1A2, mEH, UGTs
Phenytoin	95%	20–50	>90% Hepatic	—	CYP2C9, CYP2C19 UGTs
Valproic acid	<100%	8–16	>95% Hepatic	—	UGTs, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2B6

Sumber: Saruwatari J⁸, Spina E³⁷

2.4. Efek samping terapi obat anti-epilepsi

Beberapa efek samping yang dapat disebabkan oleh OAE dapat berupa reaksi *idiosyncratic* dan hipersensitifitas. Namun mekanisme bagaimana terjadi reaksi

sampai menimbulkan Efek samping belum dimengerti sepenuhnya, diperkirakan ada hubungan erat dengan jenis OAE serta lamanya pemberian dan besar dosis yang diberikan.³⁹ Melakukan monitoring rutin baik pemeriksaan laboratorium, dan gejala klinis selama terapi OAE adalah sangat diperlukan.⁴⁰

Tabel.3. Idiosyncratic adverse reactions reported with antiepileptic drug:

System	Idiosyncratic adverse effect
Cardiac	Arrhythmia, eosinophilic, myocarditis
Eye	Visual field constriction (vigabatrin)
Gastrointestinal	Serum amylase elevation, acute pancreatitis, enterocolitis
Hematologi	Aplastic anemia, pure red cell aplasia, leucopenia, neutropenia, agranulocytoma, thrombocytopeni, platelet dysfunction, von Willebrand disease, macrocytosis, DIC
Immunologic	Selective IgA deficiency, SLE, pseudo-lymphoma
Kidneys	Interstitial nephritis
Liver	Abnormal liver function test, microvesicular steatosis, cholestasis, hepatitis, fulminant hepatic failure
Lungs	Pulmonary eosinophilia, acute pneumonitis
Metabolic	Weight gain, insulin resistance, dyslipidemia, folate deficiency, hyperhomocysteinemia, polycystic ovarian syndrome, thyroid disfunction, osteoporosis, osteomalacia, bone fractures
Skin	eruption, erythematous, hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.
Other effect	Sexual dysfunction, peripheral neuropathies, cerebellar atrophy, teratogenicity. cognitive

Sumber: Pirmohamed M, Arroyo S³⁹

Tabel.4. *Effects of antiepileptic drugs on CYP450 liver enzyme:*

Induce/inhibit CYP450 Enzymes	No effect on CYP450 Enzymes
Carbamazepine	Gabapentine
Felbamate	Lamotrigine
Oxcarbazepine*†	Levetiracetam
Phenobarbital	Tiagabine
Phenytoin	Zonisamide
Primidone	
Topiramate*†	
Valproate ‡	

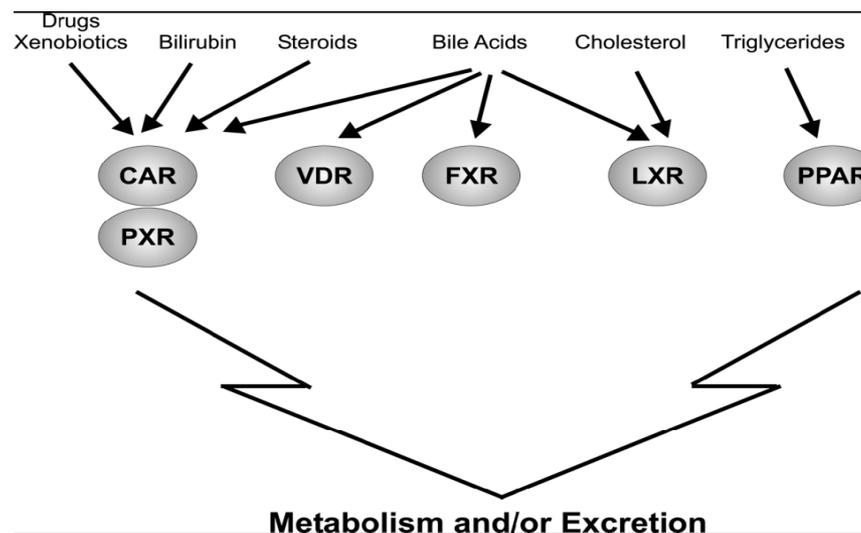
*Modest, dose dependent induction of CYP 3A4. †Selective inhibitor of CYP 2C19 enzyme. ‡Inhibitor of certain enzyme CYP and UDP-glucuronil transferase isozymes. Data from Pack and Morrell.

Sumber: Gidal B.E.²²

2.4.1. Pengaruh obat anti-epilepsi terhadap profil lipid

Asupan lipid berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan dan pemeliharaan organisme. Koordinasi jalur-jalur yang mengatur metabolisme, absorpsi dan transformasi bergantung pada sensor yang merespon terhadap *nutrien* dan melakukan mekanisme adaptasi yang melindungi organisme dari gangguan patologis. Availabilitas kolesterol hepatic diatur oleh mekanisme *feedback* kompleks yang melibatkan sintesis, degradasi dan absorpsi intestinal. Lipoprotein disintesis dan dikatabolisme dalam 3 jalur yang berbeda yaitu jalur kilomikron, jalur VLDL, LDL, IDL dan jalur HDL dimana jalur-jalur tersebut saling berinteraksi satu dengan yang lain. Jalur yang berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserida diperantara oleh jalur endogen dan eksogen dengan perantara sejumlah enzim sitokrom P-450 seperti CYP7A1, CYP27, CYP46, yang berada hanya dalam hati adalah CYP7A1, sedangkan CYP46 diekspresikan dalam otak, dan CYP27 didistribusikan sangat luas dan ditemukan hampir semua organ dan jaringan.^{41,42}

Hati merupakan organ utama dalam homeostasis lipid yang meliputi *fatty acid synthese* (FASN), *ATP citrate lyase* (ACLY), *steroyl CoA desaturase-1* (SCD-1) dan reseptor utama yang berperan dalam implikasi homeostasis lipid adalah *liver x receptor alfa* dan *beta* (LXR α , LXR β) atau *thyroid hormone receptor* (TR). Peran LXR terhadap lipogenesis terjadi secara simultan dengan sejumlah reseptor lain yang telah diidentifikasi seperti *pregnane X receptor* (PXR), *liver X receptor* (LXR), *farnesoid X receptor* (FXR), *constitutive androstane receptor* (CAR), *peroxysome proliferator activated receptor γ coactivator* (PPAR) melalui suatu mekanisme yang sangat kompleks (gambar 4).^{10,43}



Gambar 4: *Endogenous and xenobiotic lipophilic compounds.*

Ikatan lipofilik xenobiotic dan endogenous mengaktifkan sejumlah neuklear reseptor yang dikontrol oleh intra dan ekstra hepatic. Subfamili dari nuclear reseptor NR1I, dan NR1H diaktifkan oleh berbagai lipid xenobiotic dan metabolisme endogen. Secara umum, reseptor-reseptor ini meregulasi terhadap metabolisme dan ekskresi. Sumber: Handschin C⁴³

Penelitian pada tikus, dengan membuang *nuclear receptor* CAR dan PXR akan mengurangi mekanisme induksi CYPs oleh berbagai macam obat. Aktifasi CAR dan PXR mempunyai perbedaan, namun memiliki peran yang tumpang tindih terhadap target gen. PXR terletak dalam nukleus yang memiliki aktifitas basal yang rendah, dan sangat tergantung pada aktifasi ligand binding, sebaliknya pada kondisi tidak terinduksi CAR berada di dalam sitoplasma, dan bila terinduksi oleh obat tertentu, maka CAR dari nukleus akan mengaktifkan gen target. Aktifasi CAR diatur oleh suatu mekanisme fosforilasi berbagai protein. CAR dapat berfungsi sebagai hepatoprotektan dari asam empedu *exposure* dengan meningkatkan sulfation dan ekskresi. Penelitian pada tikus dengan pemberian agen induksi CYP7A1 dapat meningkatkan ekspresi LXR sehingga menyebabkan hiperkolesterolemia.⁴³

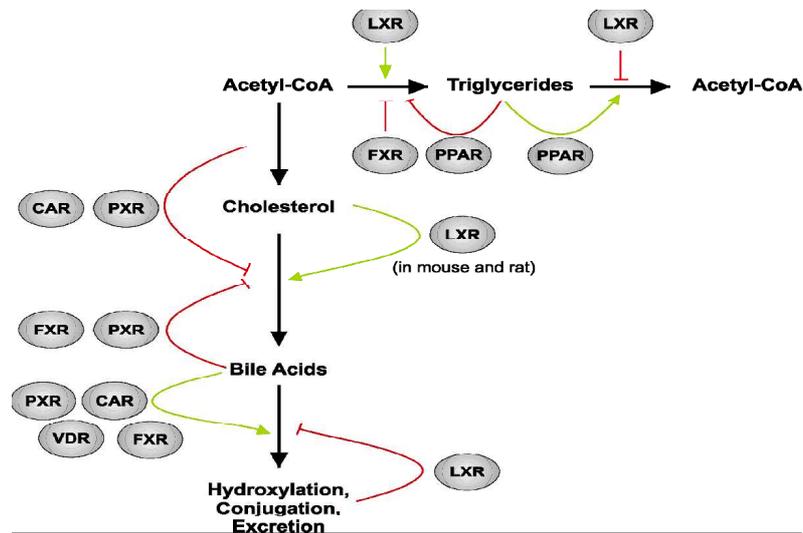
Biosintesis kolesterol dan biogenesis trigliserida dipengaruhi secara luas oleh *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBP), ada tiga isoform yaitu SREBP-2, yang mengkoordinasi aktifasi gene saat kolesterol hepatic rendah, SREBP-1c, dapat menginduksi biosintesis trigliserida, SREBP-1a, sebagai interkoneksi semua regulasi SREBP.⁴⁵ Biosintesis kolesterol dari Acetil-CoA melalui langkah yang sangat kompleks paling sedikit dengan melibatkan 15 enzim, namun metabolisme utamanya melibatkan *acetoacetyl-CoA, hydroxyl methylglutaryl-CoA, mevalonate*, dan *squalene*, dan beberapa prekursor ini juga berfungsi untuk *biosynthetic pathways* yaitu *7-dehydrocholesterol* untuk sintesis vitamin D. Namun sebaliknya CAR dan PXR dapat teraktifasi oleh prekursor jalur biosintesis kolesterol yaitu melalui metabolisme

isoprenoids dan squalene. Ketika biosintesis kolesterol dihambat, CAR dan PXR akan diaktifasi oleh prekursor kolesterol dan kemudian akan menghambat metabolisme kolesterol menjadi asam empedu dengan menekan CYP7A. PXR dapat teraktifasi oleh ligan lain, yang menyebabkan penurunan kolesterol tidak mencapai kepada tingkat yang paling rendah atau *dropping level*.⁴³

Penelitian yang dilakukan pada manusia yang menggunakan OAE diantaranya adalah CBZ, PHT dapat meningkatkan 20 kali lipat kadar *4 β -hydroxycholesterol* dibandingkan subyek kontrol, dan mempunyai waktu paruh *oxysterol* dalam plasma 52 jam lebih panjang dari *oxysterol* lain seperti *24-hydroxycholesterol* or *27 hydroxycholesterol and 7 α -hydroxycholesterol*, yang hanya mempunyai waktu paruh 12 jam. Tampaknya aktivasi PXR akan meningkatkan CYP3A dalam mengkatalisasi *4 β -hydroxylation of cholesterol*.⁴³

FXR dan LXR, selain dapat berperan terhadap homeostasis kolesterol dan asam empedu, juga dapat meningkatkan biosintesis trigliserida dan sintesis asam lemak yang dimediasi SREBP 1-c. Namun sebaliknya transkripsi FXR dapat meningkat pada *the fasting liver by the peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α* (PGC-1 α). Interaksi FXR dengan PGC-1 α akan menyebabkan induksi terhadap *genes promoters triglyceride clearance* dan *acid β -oxidation* yang akhirnya terjadi reduktasi transkripsi *lipogenic gene*. Sehubungan dengan ekspresi FXR terhadap target gene, *small heterodimer partner* (SHP) merupakan penentu utama terhadap inhibisi SREBP-

1c, yang diinduksi oleh LXRs. Namun SHP juga dapat berperan sebagai aktifator metabolisme asam lemak, dan aktifator PPAR α (gambar 5).⁴³



Gambar 5: *Control hepatic lipid homeostasis*

FXR, LXR, PPAR, CAR, PXR, dan VDR mengontrol homeostasis lipid hepatic. LXR diaktivasi oleh oksisterol sehingga akan meningkatkan metabolisme kolesterol menuju asam empedu. LXR juga menstimulasi lipogenesis dengan menginduksi SREBP-1c dan gen-gen lipogenik lainnya secara simultan. LXR juga dapat menghambat PPAR α memediasi oksidasi asam lemak dengan cara menghambat ikatan PPAR α pada lokasi target. PPAR α , FXR, CAR, PXR, and VDR memiliki efek pengaturan yang berlawanan terhadap LXR dalam regulasi trigliserida, seperti juga regulasi kolesterol, dan asam empedu. Secara lebih luas nuclear reseptor berfungsi untuk regulasi sejumlah metabolisme obat dan homeostasis lipid.. Sumber: Handschin C⁴³

Berdasarkan pembahasan diatas, maka kelainan metabolisme lipid sering dikaitkan dengan penggunaan obat-obat anti-konvulsan melalui proses induksi enzim sitokrom P450 yang dapat meningkatkan traskripsi sejumlah nuklear reseptor yang berperan dalam metabolisme lipid. Mekanisme ini menjadi penting mengingat gangguan metabolisme lipid yang mengarah ke suatu dislipidimia atau hiperlipidemia

dapat menyebabkan arteriosklerosis yang merupakan faktor risiko penyakit jantung dan stroke melalui mekanisme tidak langsung dimana OAE dapat menyebabkan hiperlipidemia, sehingga menyebabkan *endothelin dependent relaxation* berkurang yang kemudian berlanjut dengan arteriosklerosis, dalam hal ini LDL adalah faktor penentu utama pada mekanisme ini melalui komponen aktif lisolestinin yang dapat mengurangi serotonin, agregasi platelet, trombin yang merupakan komponen yang menentukan relaksasi endotel.^{14,19,44}

Meskipun telah banyah sejumlah OAE baru selama dua puluh tahun terakhir ini, namun obat-obat OAE lini pertama yang sangat potensial menginduksi enzim sitokrom P450 masih sering digunakan diseluruh dunia, termasuk di Amerika dan Eropa, sehingga kemungkinan akan munculnya efek yang merugikan perlu dipertimbangkan. Telah banyak bukti-bukti bahwasanya OAE lini pertama dapat memberikan efek terhadap kelainan metabolik, hal ini perlu langkah-langkah pembuktian secara ilmiah yang lebih sempurna untuk mendukung hal tersebut, termasuk memikirkan secara bijaksana untuk menggunakan obat anti-epilepsi yang *non-inducing*.¹⁴

PHT, CBZ, VPA adalah suatu *egen* yang kuat dapat menginduksi enzim sitokrom P450, namun VPA dapat menyebabkan hepatotoksitas lebih tinggi, sementara phenobarbital (PB) kurang dapat menginduksi CYP450.¹² OAE lini pertama tersebut diatas masih sangat sering digunakan dinegara-negara berkembang. Kondisi ini telah mendorong penggunaan OAE lini kedua yang telah direkomendasikan oleh

Food Drugs Administration (FDA) dan *American Academy of Neurology* (AAN) beserta *The International League Against Epilepsy* (ILAE) seperti gabapentin (GBP), lamotrigin (LTG), levitiracetam (LEV), oxarbazepin (OXZ), topiramate (TPM).¹⁴

Enzim sitokrom P450 diidentifikasi pada tahun 1961, yang saat itu masih dianggap berfungsi hanya untuk detoksifikasi senyawa asing, namun selama 20 tahun terakhir ini, ternyata enzim ini juga berfungsi pada sejumlah jalur metabolisme endogen (*endogenous metabolic pathway*), yang merupakan jalur untuk sintesis sejumlah besar zat-zat endogen seperti vitamin D, hormon seks, steroid, kolesterol dan profil lipid lainnya.¹⁴

Pengaruh OAE PHT, CBZ, VPA terhadap profil lipid sangatlah kompleks, dan belum sepenuhnya dapat dipahami, begitu juga dengan masing-masing OAE yang disebutkan di atas dapat menginduksi enzim yang berbeda pula. Tampaknya variabelitas genetik, usia, jenis kelamin, berat badan, merokok, status gizi, kelainan hati dan ginjal serta administrasi penggunaan OAE itu sendiri akan memberikan kontribusi penting terhadap efikasi, tolerabilitas, serta efek samping dari OAE.⁸

Mekanisme induksi enzim pada dasarnya mempercepat proses detoksifikasi, dan metabolisme xenobiotic, namun proses induksi ini juga dapat berpengaruh terhadap berbagai metabolisme lain seperti interaksi obat, toksikologi dan metabolisme lipid melalui mekanisme transkripsi enzim CYP450 yang dimediasi sejumlah *nuclear receptor* seperti *constitutive androstane* (CAR), *liver x receptor* (LXR), *pregnane x receptor* (PXR),^{9,10} bahkan melibatkan beberapa sistem imun

seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang mempunyai hubungan timbal balik antara hiperkolesterolemia dan penurunan HDL dengan peningkatan sejumlah pro-inflamasi tersebut.^{45,46}

Keterlibatan sistem imun dapat berupa terjadinya defisiensi IL-6, sehingga akan terjadi peningkatan regulasi *skeletal muscle fatty acid* (LCFA) *oxidation*, yang menyebabkan meningkatnya *fatty acid transpor* (FAT), akumulasi *diacylglycerol* (DG), *phospholipids* (PL) dan *tracylglycerols* (TG).⁴⁷ Namun pada kondisi dimana terjadi produksi yang berlebihan dari IL-6 akan menyebabkan penurunan kadar lipid melalui regulasi *very-low-density lipoprotein receptor* (VLDLR).⁴⁸

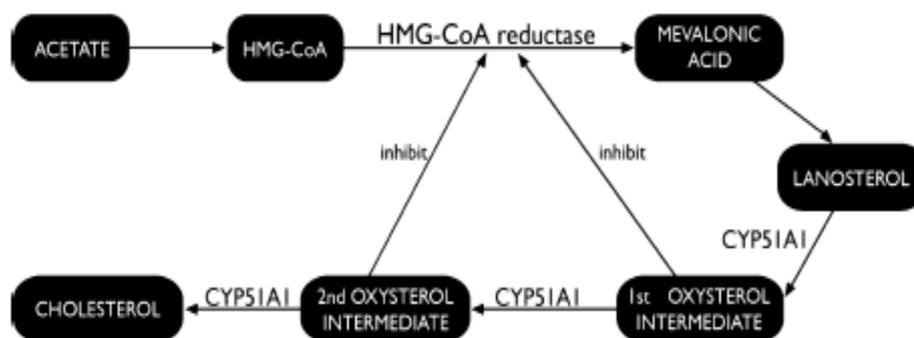
Mekanisme induksi enzim CYP450 oleh obat anti-epilepsi golongan PHT, CBZ, VPA saat ini telah diidentifikasi secara spesifik diantaranya ialah: CYP2B, CYP3A, CYP2C, CYP2B6 yang dapat meningkatkan transkripsi CAR, LXR, PXR dalam *human hepatocyte* sehingga merubah homeostasis lipid dengan meningkatnya lipogenesis dan *hepatic deposit of triglycerides*. Peningkatan transkripsi PXR akan meningkatkan ekspresi *fatty acid synthase* (FASN), dan *ATP citrate lyase* (ACLY) yang akhirnya akan terjadi akumulasi sintesis asam lemak dan lipogenesis *de novo*. Penelitian yang dilakukan pada binatang, aktivasi PXR terhadap homeostasis lipid akan menurunkan β -*oxidation*, peningkatan *free fatty acid* (FFA). Perubahan ini akan menyebabkan peningkatan trigliserida, *hepar steatosis*, bahkan dapat menyebabkan resistensi insulin melalui jalur *lipogenic pathway human hepatocytes* (HHPC).^{9,10}

Penelitian pada binatang, VPA dapat menginduksi hepatotoksitas yang ditandai dengan perubahan kadar serum hepar, rendahnya kadar fibrinogen plasma sebanyak 20% pada tiga bulan terapi VPA. Induksi hepatotoksitas akan menyebabkan *vesicular steatosis*, yang akan menyebabkan ekspresi LXR yang dapat mengganggu transpor lipid dan peningkatan biosintesis trigliserida, kolesterol dan *fatty acid oxidation*. Perubahan transpor lipid juga ditandai dengan penambahan *hepatic uptake fosfolipid* dan kolesterol ester dari HDL. Mekanisme Induksi VPA dapat mengekspresikan bermacam-macam gen yang berhubungan dengan *major signaling pathways* seperti, *cytokine*, dan *chemokine* dan *G-protein-mediated signaling pathway*. Identifikasi sejumlah ekspresi gen pada jaringan hati tikus setelah mendapatkan VPA, dapat menyebabkan regulasi gen yang sangat berperan terhadap transpor lipid, biosintesis trigliserida dan kolesterol, dan *fatty acid oxidation*.¹² Baru-baru ini dilaporkan juga CBZ dapat menyebabkan *mild hepatotoxicity* sebagai implikasi dari *glutathion-S-transferase*.⁸

Kerusakan efek terhadap kolesterol, enzim CYP450 terutama CYP51A1 terlibat secara luas terhadap regulasi sintesis kolesterol melalui suatu proses katalisis dengan beberapa langkah yang berbeda, dimana lanosterol dikonversi menjadi kolesterol melalui pembentukan beberapa *oxysterol intermediat* yang merupakan substrat dari CYP51A1. *Oxysterol intermediat* tampak yang menjadi sumber utama umpan balik terhadap inhibisi *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase*. Dari percobaan yang dilakukan pada hewan, dengan memberikan suatu *agent inhibitor*

CYP450 seperti ketokenazol akan menyebabkan peningkatan *oxysterol intermediate* dan terjadi penurunan produksi kolesterol, namun sebaliknya pada kondisi induksi enzim CYP450 akan menurunkan *oxysterol intermediate level* dan mengurangi proses inhibisi umpan balik *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase* sehingga meningkatnya produksi kolesterol.¹⁴

Beberapa penelitian pada penggunaan PHT, CBZ, PB, dapat meningkatkan kolesterol dan fraksi lipid lainnya seperti LDLc, HDLc, dan trigliserida serum (TRIGs). Studi lain dimana ditemukan peningkatan kolesterol pada pasien yang menggunakan PHT dan CBZ, namun setelah beralih ke OAE non inducing terjadi penurunan kolesterol total rata-rata 26 mg/dl setelah enam minggu. Penggunaan OAE yang bersifat menginduksi enzim juga dapat meningkatkan lipoprotei(a) atau Lp(a) homosistein (HCY), dan CRP yang semuanya ini adalah faktor risiko penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler.¹⁴



Gambar.6. Selected portions of the cholesterol synthetic pathway. HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A. *Epilepsia* © ILAE. Sumber: Mintzer S, Mattson RT¹⁴

Salah satu pengamatan penting dalam studi *Mintzer et al* adalah bahwa ada heterogenitas yang cukup besar antara individu-individu yang berkaitan dengan perubahan profil lipid. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan profil lipid ini belum tentu oleh induksi enzim spesifik saja. ⁶Selanjutnya, *Mintzer et al* menunjukkan bahwa temuan ini mencerminkan heterogenitas farmakogenetik sebagai akibat dari varian genetik CYP450. Seperti halnya individu-individu tertentu secara genetik cenderung toksisitas obat tertentu, sementara individu lain mungkin cenderung untuk perubahan terhadap profil lipid oleh akibat induksi enzim CYP450.¹⁶

Sebagai hasil dari kompleksitas dan peran yang luas dari sistem CYP450, mungkin memiliki pengaruh yang tak terduga. Oleh karena itu hubungan induksi enzim dan risiko kardiovaskular dan serebrovaskuler perlu dikaji lebih lanjut baik pada OAE *enzyme-inducers* maupun *non-enzyme inducers*.¹⁶

Laporan penelitian, kombinasi OAE baik fenitoin dengan phenobarbital atau fenitoin dengan karbamazepin akan merangsang *sintesis hepatic cholesterase* dan meningkatkan pembentukan asam empedu, yang pada gilirannya akan diikuti oleh peningkatan penyerapan kolesterol oleh usus, Peningkatan kolesterol serum dapat dianggap sebagai dampak buruk terhadap pengobatan epilepsi, karena dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler. Oleh karena itu kadar profil lipid dalam serum harus dipantau secara teratur pada pasien yang menjalani terapi OAE.²⁰

Penelitian yang dilakukan pada binatang, PHT dilaporkan dapat meningkatkan HDLc, hal ini akan memberikan efek yang menguntungkan yaitu dapat mencegah arteriotrombosis, dimana kenaikan 1% HDLc dapat menurunkan 3% kejadian penyakit jantung koroner, dan pada terapi PHT dapat menurunkan 29% kematian akibat *coronary artery disease* (CHD). Temuan ini dapat diterima secara luas, namun mekanismenya belum dapat didefinisikan secara jelas.¹⁷

Hasil penelitian lain juga telah dilaporkan, terjadinya resistensi insulin pada penggunaan VPA yang kemudian dilanjutkan dengan peningkatan insulin serum sebagai efek lipolisis jaringan lemak sehingga menyebabkan perubahan profil lemak seperti resistensi leptin. Kondisi ini mungkin ada hubungan dengan penelitian yang menyatakan bahwa VPA dapat berinteraksi dengan cabang asam lemak pendek, dan berkerja langsung pada membran plasma, kemudian bermigrasi melintasi membran menuju lapisan ganda lipid. Penelitian lain menyatakan bahwa terjadi peningkatan trigliserida dan berat badan pada kelompok pasien yang mendapatkan VPA.^{18,37}

Laporan dari dua kasus, seorang laki-laki muda kulit putih dengan epilepsi yang diterapi dengan CBZ, jangka pendek, telah terbukti dapat menyebabkan hipertrigliseridemia. Laporan kasus yang lain, seorang laki-laki 35 tahun, terjadi peningkatan hipertrigliseridemia, peningkatan kolesterol, berkurangnya HDL, fungsi hati tetap normal. Setelah CBZ di hentikan kadar trigliserida menjadi normal.⁴¹

Meskipun kejadian komplikasi kejang telah menurun dengan penggunaan terapi antikonvulsan, namun efek dari terapi OAE seperti kelainan metabolik dan

berbagai fungsi endokrin perlu dipikirkan pada pasien epilepsi. OAE sering kali digunakan dalam jumlah besar dan jangka panjang, sehingga memungkinkan terjadinya kelainan metabolit, sistem endokrin dan hati dengan mengubah fungsi hati dan meningkatkan aktivitas enzim mikrosomal hati. Fenomena induksi enzim ini akan berdampak terhadap perubahan metabolisme berbagai macam zat dan lipid. Anomali ini telah memusatkan perhatian pada perubahan profil lipid selama terapi jangka panjang OAE. Namun mekanisme bagaimana OAE dapat merubah profil lipid belum sepenuhnya dipahami.²⁰

2.4.2 Monitoring terapi

Mengingat banyaknya efek samping yang dapat timbul pada terapi OAE, maka monitoring sangat diperlukan terutama pada terapi jangka lama, penderita anak-anak dan usia tua, biasanya efek samping dan sejumlah abnormalitas metabolik dapat terjadi pada pengobatan lebih dari 6 bulan, oleh karena itu salah satu pemeriksaan laboratorium rutin yang dianjurkan ialah kolesterol.⁴⁰

2.5. Penyebab lain gangguan profil lipid

Beberapa faktor lain selain OAE yang dapat menyebabkan perubahan profil lipid, diantaranya ialah yang tercatum pada tabel dibawah ini :⁴⁹

Tabel 5. Penyebab gangguan profil lipid:

Penyebab primer	Penyebab sekunder
- Polygenic hypercholesterolaemia	- Diabetes mellitus
- Familial hypercholesterolaemia	- Hyperthyroidism
- Familial defective Apo-B100	- Alcohol excess
- Familial combined dyslipidemia	- Obesity
- Remnant particle disease	- Chronic renal failure
- Familial hypertriglyceridemia	- Nephrotic syndrome
- Lipoprotein lipase deficiency	- Cholestasis
	- Gout
	- Pregnancy
	- Anorexia nervosa
	- Hypopituitarism
	- Drug treatment
	- Anticonvulsants
	- Androgens
	- Atypical antipsychotic
	- β -blockers
	- Corticosteroid
	- Cyclosporin
	- HIV/Anti-retroviral therapy
	- Oral oestrogens - Retinoid

Available from: URL: http://www.Sas-centre.Org/assays/cardiovascular_biomarkers/cardiovascular_handbook.Pdf

Untuk meminimalisir kemungkinan adanya beberapa faktor yang dapat menyebabkan gangguan profil lipid seperti yang disebutkan diatas, maka peneliti melakukan anamnesis melalui format kuesioner penelitian, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Secara spesifik untuk mengetahui asupan lipid sebelumnya, peneliti akan melakukan salah satu pengukuran yaitu *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT), dengan rumusnya adalah: $IMT = BB(kg) / TB^2(m)^2$

Tabel 6: Klasifikasi *Body Mass Index* (BMI)

BMI	Klasifikasi
≥ 40	Obesitas-grade 3
35-39,9	Obesitas-grade 2
30-34,9	Obesitas-grade 1
25-29,9	<i>Overweight</i>
18,5-24,9	Normal
$<18,4$	<i>Underweight</i>

Sumber: Lefton J.MS. RD. CNSD, Malon A. M. MS. RD. CNSD ⁵⁰

Tabel 7: Katagori ambang batas IMT untuk indonesia

	Katagori	IMT
Kurus	Kekurangan BB tingkat berat	$< 17,0$
	Kekurangan BB tingkat ringan	17,0-18,5
Normal		18,7-25,0
Gemuk	Kelebihan BB tingkat ringan	25,0-27,0
	Kelebihan BB tingkat berat	$>27,0$

Sumber :Saryono ⁵¹

2.6. Prosedur pemeriksaan dan kriteria diagnostik dislipidemia

Dislipidemia sering disebut juga dengan *lipid disorders*, *hyperlipoproteinemia*, *hyperlipidemia*, dan *hypercholesterolemia*. Prosedur pemeriksaan dilakukan dengan pengambilan darah vena 5 sampai 7 ml dan masukkan ke dalam tabung, hindari hemolisis, puasa 12-14 jam sebelum pemeriksaan, anjurkan pasien untuk mengkonsumsi makanan rendah lemak pada malam atau sore hari sebelum pemeriksaan. tidak diperbolehkan minum alkohol selama 24 jam. ⁴⁹

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. ¹¹

Berbagai pedoman telah dibuat untuk menilai hasil tes lipid darah. Oleh *The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III 2001* menetapkan klasifikasi kolesterol dan trigliserida, yang merupakan pedoman untuk interpretasi klinik hasil tes lipid darah sebagai berikut :

A. Total Kolesterol ⁵²

1. Kurang dari 200 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol yang diinginkan.
2. Antara 200 - 239 mg/dl, dikategorikan garis batas kadar kolesterol tinggi
3. Lebih besar atau sama dengan 240 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol tinggi.

B. Kolesterol-LDL ⁵³

1. Kurang dari 100 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol-LDL optimal
2. Antara 100 - 129 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol LDL mendekati optimal
3. Antara 130 - 159 mg/dl, dikategorikan garis batas kadar kolesterol-LDL tinggi
4. Antara 160 - 189 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol-LDL tinggi
5. Lebih besar atau sama dengan 190 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol sangat tinggi.

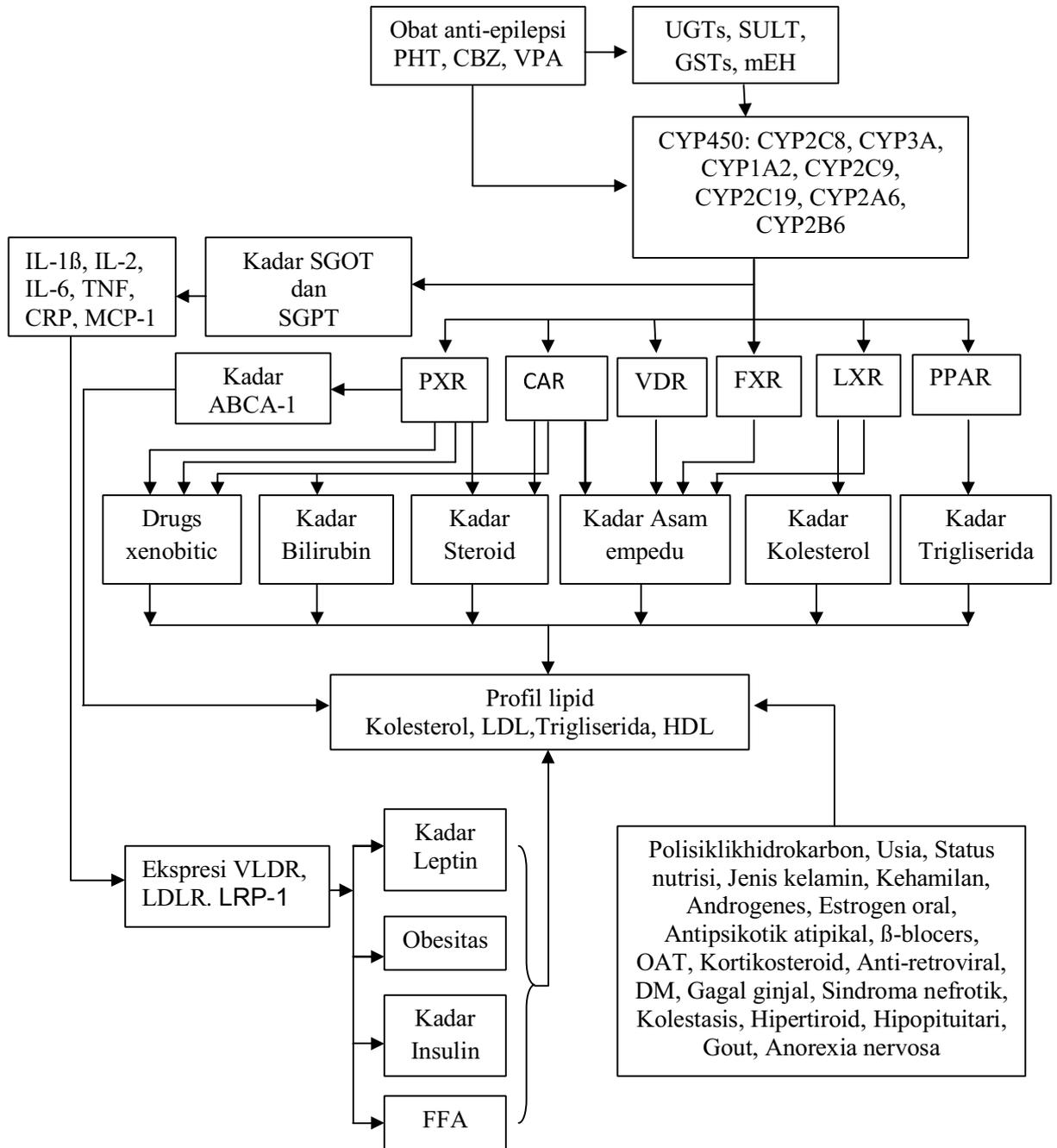
C. Kolesterol-HDL ⁵⁴

1. Kurang dari 40 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol HDL rendah
2. Lebih besar atau sama dengan 60 mg/dl, dikategorikan kadar kolesterol tinggi.

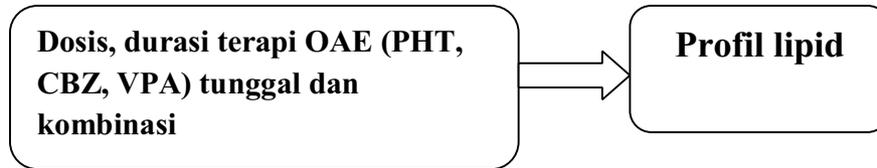
D. Trigliserida ⁵⁵

1. Kurang dari 150 mg/dl, dikategorikan trigliserida normal
2. Antara 150 - 199 mg/dl, dikategorikan kadar garis batas level trigliserida tinggi
3. Antara 200 - 499 mg/dl, dikategorikan kadar trigliserida tinggi
4. Lebih besar atau sama dengan 500 mg/dl, dikategorikan kadar trigliserida sangat tinggi.

2.7. Kerangka teori



2.8. Krangka konsep



2.9. Hipotesis penelitian

1. Berdasarkan jenis terapi yaitu golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL
2. Besar dosis OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL
3. Lama pemberian OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL tanpa mengklasifikasikan cara pemberian
4. Lama pemberian OAE golongan fenitoin, karbamazepin dan asam valproat dapat menyebabkan perubahan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dan HDL pada cara pemberian tunggal dan kombinasi.