

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN DAN KETERBATASAN**

#### **5.1. Pembahasan**

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh OAE golongan fenitoin, karbamazepin, asam valproat terhadap profil lipid pasien pada 70 orang penderita epilepsi dengan usia 15 tahun keatas, jenis kelamin laki-laki dan perempuan yang telah menggunakan terapi obat anti-epilepsi (OAE) PHT, CBZ dan VPA lebih dari 6 bulan dengan hasil penelitiannya adalah: Ditemukan pengaruh terhadap profil lipid, dimana terdapat perbedaan rerata dan bermakna terhadap peningkatan fraksi lipid terutama kolesterol dan LDL pada terapi OAE dengan durasi diatas 5 tahun dibandingkan dengan durasi 1-5 tahun dengan tanpa mengklasifikasikan cara penggunaan baik tunggal maupun kombinasi serta jenis OAE yang digunakan, demikian juga terdapat hubungan bermakna antara durasi pemberian obat dengan dislipidemia.

Analisis berdasarkan besar dosis OAE yang digunakan, didapatkan CBZ pada dosis diatas 200 mg/hari yang berpengaruh terhadap profil lipid fraksi LDL.

Berdasarkan durasi pada pemberian OAE tunggal tanpa mengklasifikasi jenis OAE, pada durasi diatas lima tahun dapat berpengaruh terhadap profil lipid yaitu terjadi peningkatan secara signifikan kadar kolesterol, LDL, trigliserida dibandingkan dengan durasi 1-5 tahun.

Berdasarkan durasi pada pemberian kombinasi tanpa mengklasifikasikan model kombinasi, terdapat pengaruh terhadap profil lipid secara bermakna pada durasi diatas 5 tahun dibandingkan durasi 1-5 tahun terjadi peningkatan fraksi LDL.

Tidak terdapat perbedaan bermakna umur, IMT dan jenis kelamin pada masing-masing uji perbandingan yang telah dilakukan, kecuali hanya terdapat perbedaan umur ketika dilakukan perbandingan profil lipid berdasarkan dosis obat PHT. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan umur, IMT dan jenis kelamin sampel pada masing - masing perbandingan profil lipid yang telah dilakukan relatif sudah homogen, sehingga bisa dianggap variabel umur, IMT dan jenis kelamin bukan variabel pengganggu. Hanya ketika membandingkan profil lipid berdasarkan dosis PHT, terdapat perbedaan umur antara dosis 200 mg/hr dengan dosis 300 mg/hari. Median umur sampel yang menerima dosis 300 mg / hari adalah 18 tahun, jauh lebih muda dari pada median umur sampel yang menerima dosis 200 mg / hari yaitu 35 tahun.

Hasil penelitian ini mempunyai kesamaan dengan beberapa penelitian sebelumnya, yang menyatakan bahwa dislipidemia lebih sering terjadi pada pasien epilepsi pada umur yang sama dengan yang tidak menderita epilepsi.<sup>18</sup> Penelitian lain juga melaporkan 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>

Beberapa penelitian penggunaan PHT, CBZ, 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.<sup>14</sup>

Penelitian lain juga menunjukkan 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 pasien yang mendapatkan asam valproat.<sup>18,37</sup>

Penelitian yang dilakukan pada manusia yang menggunakan OAE diantaranya adalah CBZ, PHT dapat meningkatkan 20 kali lipat kadar *4β-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 7α-hydroxycholesterol*, yang hanya mempunyai waktu paruh 12 jam. Tampaknya aktivasi PXR akan meningkatkan CYP3A dalam mengkatalisasi *4β-hydroxylation of cholesterol*.<sup>43</sup>

Dari percobaan yang dilakukan pada hewan, dengan memberikan suatu *egent* 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.<sup>14</sup>

Berdasarkan hasil dari penelitian ini dan laporan beberapa penelitian lain, maka OAE terutama golongan PHT, CBZ, VPA suatu *agen* yang sangat kuat menginduksi enzim sitokrom P450 yang merupakan suatu enzim yang juga berperan pada sejumlah jalur metabolisme *endogen* (*endogenous metabolic path way*) seperti sintesis kolesterol, vitamin D, hormon seks, steroid.<sup>14</sup>

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),<sup>9,10</sup> bahkan melibatkan beberapa sistem imun seperti IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang mempunyai hubungan timbal balik antara hiperkolesterolemia dan penurunan HDL dengan peningkatan sejumlah pro-inflamasi tersebut.<sup>45,46</sup>

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).<sup>47</sup> Namun pada kondisi dimana

terjadi produksi yang berlebihan dari IL-6 akan menyebabkan penurunan kadar lipid melalui regulasi *very-low-density lipoprotein receptor* (VLDLR).<sup>48</sup>

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  $\beta$ -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).<sup>9,10</sup>

Hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran bahwasanya OAE terutama golongan induksi enzim seperti PHT, CBZ VPA dapat menyebabkan perubahan metabolisme lipid yang mengarah ke suatu dislipidemia yang merupakan suatu faktor risiko penyakit jantung dan stroke secara tidak langsung melalui mekanisme disfungsi endotel. Data yang diperoleh dari *Stockholm Heart Epidemiology Program* (SHEEP), dalam penelitiannya berbasis populasi menyatakan epilepsi dapat meningkatkan risiko *acute myocardial infarction* dan memperburuk prognosis dari AMI dan stroke, kondisi ini

kecendrungan dapat disebabkan oleh obat-obatan anti-epilepsi terutama fenitoin, karbamazepin, fenobarbital atau mungkin juga disebabkan oleh epilepsi itu sendiri.<sup>19</sup>

Terjadinya peningkatan angka mortalitas pada pasien epilepsi karena penyakit jantung dan stroke pada usia 25-64 tahun sebesar 49%, serta Studi penebalan tunika intima 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 pada pasien epilepsi.<sup>14</sup>

Berdasarkan pertimbangan pembiayaan terutama di negara-negara yang sedang berkembang, OAE golongan PHT, CBZ, VPA merupakan OAE lini pertama yang direkomendasikan, kecuali untuk beberapa sindroma epilepsi yang memerlukan penanganan khusus.<sup>30</sup> Mengingat dampak efek samping terhadap profil lipid dari terapi OAE lini pertama ini lebih sering dibandingkan dengan OAE yang *non-inducing*, maka perlu perhatian secara lebih ekstra terhadap kondisi klinis penderita serta pemeriksaan rutin kadar lipid selama menjalankan terapi.<sup>40</sup>

Fenomena induksi enzim ini akan berdampak terhadap perubahan berbagai metabolisme termasuk metabolisme 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.<sup>20</sup>

Perbedaan hasil dari masing-masing fraksi lipid pada penelitian ini kemungkinan besar disebabkan oleh karakteristik sampel serta variabilitas ekspresi

enzim CYP450 masing-masing individu berbeda-beda, terutama pengaruh faktor genetik (*genetic polymorphism*). faktor patofisiologi dan lingkungan, termasuk administrasi dan jenis obat yang digunakan.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini juga dapat memberikan suatu pemahaman secara lebih bijaksana dengan mempertimbangkan faktor-faktor pembiayaan dan ketersediaan obat, sehingga dapat merujuk pada rekomendasi FDA dan AAN, ILAE untuk menggunakan obat anti-epilepsi lini kedua seperti gabapentin, lamotrigin, levitiracetam, oxarbazepin dan topiramate.<sup>14</sup>

## **5.2. Keterbatasan penelitian**

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan yaitu tidak dilakukannya penilaian terhadap asupan makanan serta keadaan umum pasien yang dapat mempengaruhi kadar lipid dikarenakan keterbatasan peneliti. Desain penelitian adalah *cross-sectional* yang mengabaikan temporalitas, sulit menentukan sebab dan akibat karena pengambilan data risiko dan efek dilakukan pada saat yang bersamaan serta pengambilan sampling secara *non-random sampling*.