

GAMBARAN KADAR LIPID PADA PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI TUNGGAL GENERASI PERTAMA

LIPID PROFILE IN MONOTHERAPY OF FIRST GENERATION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Dian Cahyani*, Fitri Octaviana**, Lyna Soertidewi**, Astri Budikayanti**, Joedo Prihartono***

ABSTRACT

Introduction: Longterm therapy with first generation of antiepileptic drugs (AED) has been associated with adverse effects, such as serum lipid profile changes which can increase risk of cardiovascular and cerebrovascular disease. These AEDs are commonly used in neurology clinic of RSCM. Knowledge of lipid profile and prevalence of dyslipidemia on monotherapy of first generation AEDs can be used for preventing of cardiovascular and cerebrovascular accidents.

Aims: to describe lipid profile and dyslipidemia prevalence in epilepsy patients receiving AEDs with its risk factors.

Methods: This was a cross sectional study to epilepsy patients receiving carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and valproate as monotherapy for more than 6 months after had fulfilled both inclusion and exclusion criteria. This study used nonrandom consecutive sampling, where all subjects were interviewed, food recalled and underwent physical examination and measurements of serum lipid profile. Blood samples were taken after 8-10 hour overnight fasting.

Results: There were 59 subjects, 27 with carbamazepine, 16 phenytoin, 10 phenobarbital, 6 valproate. Prevalence of dyslipidemia is 20.3%. Patients with phenytoin showed the highest mean of total cholesterol, LDL, and triglyceride level. Patients with valproate showed the lowest mean of HDL level. There was significant difference in mean of total cholesterol, LDL, and triglyceride level according to AEDs. The duration of carbamazepine and phenobarbital therapy was significantly associated with higher HDL level.

Discussion: The mean of lipid profile was below population level. Dyslipidemia were more frequent in patients receiving phenytoin. The duration of AEDs therapy was significantly associated with higher HDL level.

Keywords: Antiepileptic drugs, dyslipidemia, lipid profile.

ABSTRAK

Pendahuluan: Pemberian obat anti epilepsi (OAE) generasi pertama jangka panjang sering menimbulkan efek samping seperti perubahan kadar lipid plasma yang akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Diharapkan dengan diketahuinya gambaran kadar lipid plasma pada penggunaan OAE tunggal generasi pertama dapat dilakukan prevalensi dislipidemia, serta pencegahan timbulnya penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular.

Tujuan: untuk mengetahui gambaran kadar lipid dan prevalensi dislipidemia pada penggunaan OAE tunggal generasi pertama (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat) lebih dari 6 bulan serta hubungannya dengan jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), jenis, dan durasi penggunaan OAE.

Metode: Disain penelitian berupa studi potong lintang terhadap pasien epilepsi dengan pengobatan tunggal karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan valproat minimal 6 bulan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek diperoleh secara konsekutif *nonrandom*, kemudian dilakukan wawancara data medis, *recall* makanan, pemeriksaan fisik dan kadar lipid darah. Pemeriksaan kadar lipid dilakukan setelah puasa 8-10 jam.

Hasil: Diperoleh 59 subjek dengan pengobatan OAE: 27 karbamazepin, 16 fenitoin, 10 fenobarbital, dan 6 valproat. Prevalensi dislipidemia sebesar 20,3%. Rerata kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada pasien dengan fenitoin lebih tinggi dari OAE lain. Rerata HDL terendah ditemukan pada pengguna valproat. Didapat perbedaan rerata kolesterol total, LDL, dan trigliserida yang bermakna berdasarkan jenis OAE. Didapat hubungan bermakna antara durasi penggunaan OAE dengan tingginya kadar HDL pada karbamazepin dan fenobarbital.

Diskusi: Rerata kadar lipid di bawah rerata kadar lipid populasi. Dislipidemia lebih banyak ditemukan pada kelompok fenitoin. Durasi penggunaan OAE berhubungan dengan kadar HDL tinggi.

Kata Kunci: Obat anti epilepsi, dislipidemia, kadar lipid.

*Peserta Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ** Staf Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Indonesia/ RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, *** Staf Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas FK Universitas Indonesia, Jakarta.
Korespondensi: drfitri94@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penggunaan obat antiepilepsi (OAE) generasi pertama, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida. Peningkatan kadar lipid ini berhubungan dengan efek *inducer* OAE karbamazepin, fenitoin, dan fenobarbital, sedang pada asam valproat mekanisme yang terjadi berbeda.

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat dimetabolisme terutama di hepar oleh enzim sitokrom P450 (CYP450). Selain dimetabolisme oleh CYP 450, karbamazepin, fenitoin, dan fenobarbital juga dapat menginduksi CYP450 tersebut. Enzim ini memegang peranan penting dalam katalisasi berbagai reaksi dalam tubuh termasuk sintesis dan transformasi kolesterol menjadi asam empedu. Pemakaian OAE dalam waktu lama mungkin dapat menyebabkan penurunan transformasi kolesterol menjadi asam empedu dengan peningkatan kadar trigliserida.¹

Pada pasien yang menggunakan karbamazepin, fenitoin dan fenobarbital ditemukan peningkatan kadar 4β -hidroksikolesterol, oksisterol intermediat. In vitro CYP3A4 mengkonversi kolesterol menjadi 4β -hidroksikolesterol, dan CYP3A4 merupakan salah satu enzim CYP450 yang dapat diinduksi oleh OAE tersebut. Peningkatan 4β -hidroksikolesterol akan menyebabkan aktivasi *liver x receptor* (LXR). Aktivasi LXR ini akan menyebabkan peningkatan sintesis gen *squalene synthetase* dan *lanosterol 14 α -demethylase* (CYP51A1), ambilan kolesterol dan absorpsi kolesterol di usus, induksi *sterol regulatory element-binding proteins* (SREPB), sintesis asam empedu, serta berperan dalam katabolisme asam empedu.²

CYP51A1 merupakan enzim CYP450 yang berperan penting dalam regulasi sintesis kolesterol. Enzim ini mengkatalisasi konversi lanosterol menjadi kolesterol, melalui pembentukan bermacam-macam oksisterol intermediat. Oksisterol intermediat dianggap sebagai mekanisme umpan balik negatif pada *HMG-coA reductase*. Peningkatan kadar oksisterol *intermediate* akan menurunkan mekanisme umpan balik negatif pada *HMG-coA reductase* dan meningkatkan produksi kolesterol.³ Penelitian pada mencit menunjukkan peningkatan kadar *HMG-coA reductase* pada pemberian fenobarbital.⁴

Pada penggunaan asam valproat didapatkan peningkatan kadar kolesterol total, HDL, dan trigliserida serta kadar HDL yang rendah. Peningkatan kadar trigliserida dan rendahnya kadar HDL lebih nyata ditemukan pada pasien obesitas.⁵ Berbeda dengan tiga OAE diatas yang bersifat penginduksi enzim, asam valproat bersifat enzim inhibisi. Mekanisme perubahan profil lipid pada penggunaan asam valproat tidak berhubungan dengan *inducer* enzim tapi dianggap berhubungan dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang terjadi pada penggunaan asam valproat. Mekanisme hiperinsulinemia dan resistensi insulin antara lain yaitu peningkatan availabilitas asam lemak bebas yang akan mengganggu sintesis insulin dan meningkatkan rasio sekresi proinsulin/insulin serta menghambat inhibisi β -oksidasi asam lemak bebas yang menyebabkan peningkatan kadar asam lemak non-esterifikasi dan menghambat glukoneogenesis. Selain itu juga terjadi stimulasi sel β pankreas serta stress oksidatif yang menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi sel- β .⁶ Hiperinsulinemia dan resistensi insulin pada asam valproat juga

berhubungan dengan hipoadiponektinemia dan hiperleptinemia. Asam valproat dapat mensupresi gen adiponektin pada adiposit menyebabkan hipoadiponektinemia.⁶

TUJUAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran kadar lipid (kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida) dan prevalensi dislipidemia pada penggunaan OAE tunggal generasi pertama (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat) lebih dari 6 bulan serta hubungannya dengan jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), jenis, dan durasi penggunaan OAE.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di Poliklinik Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Februari sampai Juni 2013. Subjek pada penelitian ini adalah pasien epilepsi dengan terapi tunggal (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, atau asam valproat) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi subjek yang menggunakan OAE tersebut tunggal minimal 6 bulan, berusia 18-40 tahun, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah subjek dengan diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung, penyakit hepar, penyakit ginjal, tiroid, atau kehamilan, atau menggunakan obat-obatan antihipertensi, steroid, kontrasepsi estrogen, dan simvastatin. Subjek diperoleh dengan teknik konsekutif. Dilakukan wawancara, pengambilan data medis *recall* makanan dan pemeriksaan fisik serta kadar lipid darah. Sampel darah diambil pagi hari setelah puasa 8-10 jam. Pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium rawat jalan Patologi Klinik RSCM. Dikatakan dislipidemia bila kadar kolesterol total ≥ 240 mg/dL atau trigliserida ≥ 200 mg/dL atau LDL ≥ 160 mg/dL atau HDL < 40 mg/dL (NCEP ATP III).⁷ *Recall* makanan dilakukan oleh ahli gizi untuk menilai asupan lemak total, lemak jenuh, kolesterol, dan karbohidrat dalam 3 hari terakhir dan data diolah dengan *software nutrisurvey 2007*. Berdasarkan AKG 2004, asupan lemak total dikatakan cukup bila mencapai $\leq 30\%$, lemak jenuh cukup bila $< 8\%$, kolesterol cukup bila < 300 mg/hari, karbohidrat cukup bila $\leq 60\%$.⁸

Sampel dianalisis menggunakan SPSS 17.0. Batas kemaknaan yang dipakai adalah $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Uji Anova digunakan untuk data yang terdistribusi normal (kolesterol total, HDL dan LDL) sedangkan untuk data yang tidak terdistribusi normal (trigliserida) dipergunakan uji Kruskal-Wallis.

HASIL PENELITIAN

Didapatkan 59 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, 27 subjek menggunakan karbamazepin, 16 fenitoin, 10 fenobarbital, dan 6 asam valproat. Tiga puluh lima subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki dengan rerata usia $27,5 \pm 6,4$ tahun. Rerata IMT 23,7 (IK95% 22,5;24,9) dengan IMT terendah 15,2 dan IMT tertinggi 37,4. Tiga puluh empat orang diantaranya memiliki berat badan (BB) lebih dan obesitas. Rerata asupan lemak total 29,7% (IK95% 27,2;32,3) dari total kalori. Rerata asupan lemak jenuh 7,3% (IK95% 6,6;8,0) dari total kalori dan rerata asupan karbohidrat 57,5% (IK95% 54,8;60,2) dari total kalori subjek. Rerata asupan kolesterol 247,9 mg/hari (IK95% 197,6;298,2).

Rerata usia onset bangkitan adalah $13,5 \pm 6,5$ tahun. Rerata durasi penggunaan OAE secara keseluruhan adalah $8,6 \pm 8,1$ tahun (IK95% 6,5;10,7). Rerata durasi penggunaan OAE terlama (15 tahun) ditemukan pada kelompok OAE fenobarbital dan terpendek pada kelompok asam valproat (3,6 tahun). Rerata dosis OAE, fenitoin $318,7 \pm 78,3$ mg (IK95% 277;360), fenobarbital $159 \pm 43,3$ mg (IK95% 128,5;190,5). Median dosis karbamazepin dan valproat adalah 400 mg dan 875 mg. Sebagian besar subjek penelitian memiliki tipe kejang parsial (84,7%) dan sisanya memiliki tipe kejang umum.

Gambaran profil lipid pada penelitian ini adalah kolesterol total $193,5 \pm 31,9$ mg/dL, LDL $115,3 \pm 23,9$ mg/dL, HDL $59,5 \pm 18,8$ mg/dL dan trigliserida $117,0 \pm 63,6$ mg/dL. Pada

Tabel 1 terlihat rerata kolesterol total, LDL dan trigliserida pada OAE fenitoin lebih tinggi dibandingkan OAE lain, sedangkan rerata HDL ditemukan paling rendah pada kelompok OAE asam valproat.

Tabel 1. Rerata profil lipid berdasarkan jenis OAE

OAE	Profil Lipid							
	Kolesterol Total	p	Kolesterol LDL	p	Kolesterol HDL	p	Trigliserida	p
Karbamazepin (n=27)	195.9±27.2	<0.05*	116.2±19.2	<0.05*	59.6±20.5	>0.05	118.1±20.5	<0.05**
Fenitoin (n=16)	209.8±34.4		128.3±28.4		58.8±16.6		144.4±69.6	
Fenobarbital (n=10)	181,5±29.3		58.8±16.6		65.8±19.5		81.5±38.6	
Asam Valproat (n=6)	159.3±16.7		91.7±21.5		50.0±15.4		97.7±64.1	

*One way Anova. OAE-kolesterol total, uji *post hoc* LSD karbamazepin-valproat p=0.003, fenitoin vs valproat p=0.000, fenitoin vs fenobarbital p= 0.021,

**One way anova. OAE-LDL, uji *post-hoc* LSD karbamazepin-valproat p=0.006, fenitoin vs valproat p=0.001, fenitoin vs fenobarbital p= 0.029.

*** Uji Kruskal-Wallis, uji *post-hoc* Mann-Whitney bermakna untuk karbamazepin vs fenobarbital p=0.04, fenitoin vs fenobarbital p=0.005, fenitoin vs valproat p=0.047

Uji *one way Anova* memperlihatkan perbedaan rerata kadar kolesterol total dan LDL yang bermakna di antara kelompok pemakai fenitoin, karbamazepin, fenobarbital dan asam valproat. Setelah dilanjutkan dengan *post hoc* analisis didapatkan perbedaan rerata kadar kolesterol total dan LDL yang bermakna antara kelompok karbamazepin dengan asam valproat, fenitoin dengan asam valproat, dan fenitoin dengan fenobarbital. Rerata kadar trigliserida juga berbeda bermakna di antara kelompok OAE (uji Kruskal-Wallis). Analisis *post-hoc* dengan Mann-Whitney memperlihatkan perbedaan rerata kadar trigliserida antara kelompok karbamazepin dengan fenobarbital, fenitoin dengan fenobarbital, dan fenitoin dengan asam valproat.

Dislipidemia ditemukan pada 12 (20,3%) subjek penelitian (Tabel 2). Empat diantaranya dalam kelompok karbamazepin, 6 pada kelompok fenitoin, dan 2 pada kelompok valproat. Pada kelompok fenobarbital tidak temukan subjek yang memenuhi kriteria dislipidemia berdasarkan NCEP ATP III. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara dislipidemia dan jenis OAE.

Tabel 2. Hubungan OAE dengan Dislipidemia

OAE	Dislipidemia		p
	Ya n (%)	Tidak n (%)	
Karbamazepin	4 (14,8%)	23 (85,2%)	0,974*
Fenitoin	6 (37,5%)	10 (63,5%)	
Fenobarbital	0 (0%)	10(100%)	
Valproat	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Total	12 (20,3%)	47 (79,7%)	

*Kolmogorov smirnov

Tabel 3. Faktor yang Berhubungan dengan Profil Lipid

Kategori	Profil Lipid			
	TC	LDL	HDL	TG
	P	p	p	p
OAE	0.002***	0.004***	0.437***	0.019*
Jenis kelamin	0.110**	0.700**	0.000**	0.010**
Kelompok durasi Penggunaan OAE	0.163**	0.480**	0.003**	0.123**
Kelompok IMT	0.000***	0.007***	0.108*	0.001*
Asupan Lemak Total	-	-	-	-
Asupan Lemak Jenuh	0.960**	0.847**	0.080**	0.225**
Asupan Kolesterol	0.209**	0.321**	0.580**	0.749**
Asupan Karbohidrat	0.509**	0.736**	0.742**	0.433**

Keterangan:

TC = kolesterol total, TG = trigliserida

*Kruskal Wallis **Mann Withney***One way Anova

Uji *post-hoc* LSD IMT-kolesterol total; IMT normal vs IMT lebih p= 0.008, normal vs obesitas p=0.001.

Uji *post-hoc* LSD IMT- LDL; IMT kurang vs IMT lebih p=0.023, IMT normal vs IMT lebih p= 0.005, IMT normal vs obesitas p= 0.000

Tabel 4. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Profil Lipid Berdasarkan Jenis OAE

Kategori	CBZ (n=27)				PHE (n=16)				PBT (n=10)				
	TC	LDL	HDL	TG	TC	LDL	HDL	TG	TC	LDL	HDL	TG	TC
Jenis Kelamin	0.490**	0.680**	0.004**	0.198**	0.716**	0.430**	0.069**	0.090**	0.019**	0.069**	0.088**	0.240**	0.770**
Durasi Penggunaan OAE	0.205**	0.574**	0.040**	0.262**	0.832**	0.711**	0.525**	0.874**	0.067**	0.049**	0.037**	0.116**	0.355**
IMT	0.169*	0.244*	0.375*	0.050*	0.585*	0.856*	0.716*	0.115*	0.116*	0.116*	0.117*	0.600*	0.275*
Asupan Lemak Jenuh	0.164**	0.714**	0.283**	0.807**	0.664**	0.871**	0.704**	0.580**	0.086*	0.040**	0.210**	0.568**	0.355**
Asupan Kolesterol	0.707**	0.356**	0.172**	0.094**	0.086**	0.057**	0.070**	0.137**	0.574*	0.380**	0.782**	0.252**	0.343*
Asupan Karbohidrat	0.979**	0.212**	0.007**	0.100**	0.871**	0.786**	0.871**	0.159**	0.036*	0.295**	0.068**	0.239**	0.770**

Keterangan:

CBZ= Karbamazepin; PHE= Fenitoin; PBT= Fenobarbital, VPA= Valproat; TC= Kolesterol Total; TG= Trigliserida;

*Kruskal Wallis; **Mann Whitney

Pada penelitian ini didapat hubungan bermakna antara OAE dan kelompok IMT dengan rerata profil lipid kecuali rerata HDL. Terlihat juga hubungan bermakna antara jenis kelamin dan durasi penggunaan OAE dengan HDL, namun tidak untuk komponen profil lipid lain (Tabel 3). Berdasarkan jenis OAE yang digunakan, didapat hubungan bermakna antara jenis kelamin, durasi penggunaan OAE, dan asupan lemak jenuh dengan rerata HDL pada penggunaan karbamazepin (Tabel 4). Terdapat juga hubungan bermakna jenis kelamin dan asupan lemak jenuh dengan rerata kolesterol total dan durasi penggunaan OAE dengan rerata LDL pada penggunaan fenobarbital. Namun terlihat tidak terdapat hubungan bermakna antara semua faktor yang mempengaruhi rerata profil lipid dengan rerata profil lipid pada penggunaan fenitoin dan valproat.

DISKUSI

Secara umum tidak ditemukan perbedaan bermakna pada proporsi durasi penggunaan OAE. Namun pada rerata durasi penggunaan OAE ditemukan perbedaan bermakna dimana rerata tertinggi ditemukan pada kelompok OAE fenobarbital dan terendah pada kelompok valproat. Hal ini dapat dimengerti karena fenobarbital merupakan OAE

generasi pertama yang paling lama digunakan sebelum ditemukan OAE-OAE lain seperti asam valproat yang baru mulai digunakan beberapa dekade terakhir.⁷

Kejang parsial merupakan tipe bangkitan yang terbanyak ditemukan pada subjek penelitian. Lebih dari 80% subjek penelitian memiliki tipe bangkitan kejang parsial. Hal ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan kejang parsial lebih banyak ditemukan pada pasien yaitu 55% dibandingkan kejang umum (45%).⁸

Nilai baku kadar lipid untuk orang Indonesia belum ada dan penelitian profil lipid di Indonesia masih belum banyak dilakukan. Pada studi populasi di Depok 2001, didapat rerata kolesterol total 218mg/dL, LDL 133mg/dL, HDL 54mg/dL, dan trigliserida 137mg/dL.¹⁰ Dilihat dari rerata yang didapat pada penelitian ini, nilai rerata profil lipid subjek penelitian ternyata masih di bawah nilai rerata profil lipid populasi. Rerata kadar lipid yang ditemukan hampir sama dengan hasil penelitian Fadrijman, kecuali untuk rerata kadar HDL dan trigliserida. Rerata HDL pada Fadrijman untuk pengobatan tunggal OAE lebih rendah ($49,8 \pm 10,71$ mg/dL), sedangkan rerata trigliserida lebih tinggi yaitu $133,4 \pm 69,92$ mg/dL.¹¹

Pada penelitian ini hanya ditemukan dislipidemia pada 20,3% subjek penelitian. Dislipidemia lebih banyak ditemukan pada kelompok fenitoin yaitu 37,5% dibanding dengan kelompok OAE lain. Namun tidak ditemukan hubungan bermakna antara jenis OAE dan lama penggunaan OAE terhadap dislipidemia. Begitu pula dengan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi dislipidemia seperti jenis kelamin, status nutrisi, asupan nutrisi dll. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Fadrijman.¹⁰ Kriteria dislipidemia yang digunakan adalah kriteria dislipidemia menurut NCEP ATP III yaitu kolesterol total ≥ 240 , kolesterol-LDL ≥ 160 , kolesterol-HDL < 40 dan trigliserida ≥ 200 . Pada kelompok dislipidemia seluruh subjek masuk dalam kelompok IMT lebih dan obesitas, kecuali 1 subjek dalam kelompok asam valproat. Pada kelompok fenitoin terdapat 6 subyek dislipidemia, terdiri dari 1 subjek dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta HDL yang rendah; 2 subjek dengan kadar kolesterol total yang tinggi; 2 subjek dengan hipertrigliserida dan 1 subjek dengan kadar kolesterol total dan LDL yang tinggi. Pada kelompok karbamazepin terdapat 4 subjek dislipidemia, terdiri dari 2 subjek dengan kadar trigliserida yang tinggi, 1 subjek dengan peningkatan kadar kolesterol total dan 1 subjek dengan kadar kolesterol total dan trigliserida tinggi. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa pada OAE *inducer* seperti karbamazepin dan fenitoin ditemukan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Pada kelompok asam valproat ditemukan 2 subjek dislipidemia, terdiri dari 1 subjek dengan kadar trigliserida tinggi disertai HDL rendah dan 1 subjek dengan kadar HDL yang rendah saja. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan pada penggunaan asam valproat terdapat peningkatan kadar trigliserida ditemukan lebih banyak pada kelompok obesitas sedang rendahnya kadar HDL ditemukan baik pada kelompok obesitas maupun non-obesitas.⁵

Berdasarkan jenis OAE, terlihat rerata kolesterol total, LDL, dan trigliserida pada kelompok fenitoin tertinggi dibandingkan kelompok OAE lainnya. Rerata terendah HDL ditemukan pada kelompok asam valproat. Pada penelitian ini ditemukan perbedaan bermakna rerata kolesterol total, LDL, trigliserida namun tidak ditemukan perbedaan bermakna pada rerata HDL. Perbedaan bermakna rerata kadar kolesterol total dan LDL ditemukan pada kelompok karbamazepin-valproat, fenitoin-valproat sedangkan untuk trigliserida ditemukan bermakna untuk kelompok karbamazepin-valproat, karbamazepin-fenobarbital dan fenitoin-valproat. Hal ini sesuai dengan penelitian Chuang dkk yang menemukan rerata kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida pada kelompok fenitoin lebih tinggi dibandingkan kelompok karbamazepin, asam valproat dan lamotrigin.¹² Namun berbeda dengan Nikolaos, yang menemukan rerata kolesterol total dan trigliserida yang lebih tinggi pada kelompok karbamazepin dibandingkan kelompok fenitoin.¹³ Nikolaos dan beberapa penelitian lain juga menemukan rerata HDL rendah pada valproat.¹²⁻¹⁵ Dewan dkk

juga menemukan perbedaan bermakna kadar kolesterol total dan LDL pada fenitoin-asam valproat.¹⁶

Terdapat hubungan bermakna antara durasi penggunaan OAE dengan rerata HDL, dan tidak untuk rerata profil lipid lainnya. Bila dianalisis lebih lanjut hubungan bermakna ditemukan pada kelompok karbamazepin dan fenobarbital. Dapat dilihat bahwa rerata HDL tertinggi di temukan pada kelompok fenobarbital ($65,8 \pm 19,5 \text{ mg/dL}$) dan terlihat juga rerata HDL untuk kelompok karbamazepin hampir mencapai kategori kadar HDL tinggi ($59,6 \pm 20,5 \text{ mg/dL}$). Hal ini sesuai dengan penelitian Nikolaos, yang juga menemukan rerata kadar HDL yang cukup tinggi.¹³ Hal ini diasumsikan berhubungan dengan sifat penginduksi enzim pada karbamazepin dan fenobarbital yang dapat meningkatkan sintesis apolipoprotein A1 di hepar yang merupakan komponen utama dari HDL.¹³

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar lipid selain OAE seperti jenis kelamin, IMT (status nutrisi), asupan makanan, aktivitas fisik, rokok, serta genetik. Beberapa penelitian di Indonesia juga menemukan adanya pengaruh etnis pada kadar lipid orang Indonesia. Dari analisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar lipid ditemukan hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan rerata kadar HDL dan trigliserida. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa kadar HDL dan trigliserida berbeda menurut jenis kelamin, dimana kadar HDL perempuan lebih tinggi sedangkan kadar trigliserida lebih rendah dibandingkan laki-laki.⁶ Hal ini berhubungan dengan perbedaan hormonal seksual yaitu estrogen.⁶ Namun bila dianalisis lebih lanjut, hanya ditemukan hubungan bermakna pada kelompok OAE karbamazepin untuk rerata HDL dan kelompok OAE fenitoin untuk rerata trigliserida. Hal ini dapat dijelaskan pada kelompok fenitoin 75% subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki sedang pada kelompok karbamazepin proporsi jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama.

Pada analisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar lipid juga ditemukan hubungan bermakna antara status nutrisi (kelompok IMT) dengan rerata kolesterol total, LDL, dan trigliserida. Pada rerata kadar kolesterol total ditemukan hubungan bermakna antara kelompok IMT normal dengan lebih dan IMT normal dengan obesitas. Pada kelompok rerata LDL ditemukan hubungan bermakna antara kelompok IMT kurang dengan lebih, IMT normal dengan lebih dan IMT normal dengan obesitas. Literatur menyatakan pada berat badan lebih dan obesitas ditemukan peningkatan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida, hal ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi enzim HMG-coA *reductase* dan enzim-enzim lain yang berperan dalam sintesis kolesterol, peningkatan massa jaringan lemak dan menurunnya sensitivitas insulin.¹⁷ Pada kelompok karbamazepin dan fenitoin terlihat >60% subjek penelitiannya memiliki berat badan lebih dan obesitas, sedang untuk asupan makanan tidak didapat hubungan bermakna dengan kadar lipid.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan prevalensi dislipidemia pada orang dengan epilepsi yang menggunakan OAE tunggal generasi pertama adalah 20,3%. Didapat perbedaan bermakna pada rerata kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida berdasarkan jenis OAE. Rerata kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida tertinggi ditemukan pada kelompok fenitoin sedangkan rerata kadar HDL terendah pada kelompok valproat. Kadar HDL tinggi ditemukan pada penggunaan karbamazepin dan fenobarbital dan ditemukan hubungan bermakna antara kadar HDL tinggi ini dengan durasi penggunaan OAE tersebut. Jenis kelamin dan IMT merupakan faktor yang dapat mempengaruhi kadar lipid, pada penelitian ini ditemukan hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan rerata kadar HDL dan trigliserida, IMT dengan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamed SA, Nabeshima T. Critical review: the high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective, role of multivitamins. *J Pharmacol Sci.* 2005;98:1-14.

2. Bodin K, Bretillon, Aden Y, Bertilsson L, Broome U, Einarsson C, dkk. Antiepileptic drugs increase plasma level of 4 β -hydroxycholesterol in humans. *The journal of biological chemistry*. 2001;276(42):38685-9.
3. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents?. *Epilepsia*. 2009;50(8):42-50.
4. Sudjana SE, Eggertsen G, Bjorkhem I. Stimulation of HMG-CoA reductase as a consequence of fenobarbital-induced primary stimulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rat liver. *Journal of Lipid Research*. 1994;35:319-32.
5. Pylvänen V. Insulin-related metabolic and endocrine effects of valproate in patients with epilepsy [dissertation]. Oulu; Oulu University Press:2005.
6. Verotti A, D'egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Obesity management: weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obesity reviews*. 2011;12:e32-e43.
7. PERKENI. Petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Jakarta: PB PERKENI; 2004.
8. Hardinsyah, Tambunan V. Kecukupan energi, protein, lemak, dan serat makanan. Dalam: Angka kecukupan gizi dan acuan label gizi. LIPI, Deptan, Bappenas, BPOM, BPS, Menristek, PERGIZI PANGAN, PERSAGI, PDGMI. Jakarta:2004.
9. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment, forms, causes and therapy in adult and children. Edisi kedua. Massachusetts: Blackwell Publishing;2005:2:60-113.
10. Benerjee PN, Hauser WA. Incidence and prevalence. Dalam: Engel J, Pedley TA, editor. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Edisi kedua. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:45-56
11. Fadjrman. Pengaruh jenis obat, dosis dan lama pemberian obat anti epilepsi terhadap profil lipid pasien epilepsi. [Tesis]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2011.
12. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, dkk. Effect of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*. 2012; 53(1):120-128.
13. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T. dkk. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004;10: MT50-Mt52.
14. Eiris JM, Lojo S, del Rio MC, Novo I, Bravo P, Castro-Gago M. Effects of long-term treatment with antiepileptic drugs on serum lipid levels in children with epilepsy. *Neurology*. 1995;45:1155-1157.
15. Ahmed ASD, Ahmed I M, Mohamed I A. Non alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescent on long term antiepileptic drug therapy. *Pakistan J Biol Sciences*. 2012;15(2): 68-77.
16. Pooja D, Anju A, Faridi M.M.A. Effect of phenytoin, valproic acid, and carbamazepine on serum lipids and liver function test. *Indian Pediatrics*. 2008;45:855-858.
17. Al-Bayati R, Al-Bairmani HK, Al-Garawi Z, Falih AS. Cigarette smoking and the accompanied alterations in lipid profile in a group of students in Al-Mustansiriyah university. *National J Chemistry*. 2009;35:521-527.