

GAMBARAN KADAR VITAMIN D PADA PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI TUNGGAL GENERASI PERTAMA

VITAMIN D LEVEL IN FIRST GENERATION OF ANTI EPILEPTIC DRUGS

Sri Utami Ningsih*, Fitri Octaviana**, Lyna Soertidewi**, Astri Budikayanti**, Joedo Prihartono***

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs (AEDs) are known to interfere vitamin D metabolism through activating of the pregnane x receptor (PXR). This PXR increased regulation 24-hydroxylase and trigger vitamin D changes into inactive metabolites. As found in Lebanon, hypovitaminosis D reaches 70% and 23.6% in Thailand. Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and valproic acid, the first generation AEDs, are widely used in Cipto Mangunkusumo Hospital. Knowledge of vitamin D level, prevalence of hypovitaminosis D, and its influencing factors can be reduced the adverse effect of longterm AEDs.

Aims: To investigate the correlation of vitamin D level in epileptic patient using >6 months solely carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or valproic acid and its factors.

Methods: It was a cross-sectional study with consecutive sampling. Subjects were people with epilepsy taking carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or valproic acid for at least 6 months and fulfilled both inclusion and exclusion criteria. All subjects were interviewed, food recalled and underwent physical examination and measurements of vitamin D level. Data was analysed using SPSS 17.0.

Results: There are 59 subjects, male more than female (1.4:1). Most subjects were taking carbamazepine (45.8%) with duration of OAE therapy is 0.5-35 years. The prevalence of hypovitaminosis D is 30.5%. The median and mean of vitamin D are 36.9ng/ml and 36.1ng/ml.

Discussions: Mean of vitamin D level is normal. There is no relationship between gender, type of OAE, duration of OAE therapy, vitamin D intake and blood levels of vitamin D. There is a significant association between sun exposure with vitamin D levels.

Keywords: Antiepileptic drugs, vitamin D.

ABSTRAK

Pendahuluan: Kadar vitamin D dapat menurun pada penggunaan OAE lebih dari 6 bulan karena mengaktivasi *pregnane x receptor* (PXR) yang selanjutnya akan meningkatkan regulasi 24-hydroxylase dan memicu perubahan vitamin D menjadi metabolit inaktif. Seperti yang didapatkan di Libanon kadar vitamin D rendah mencapai 70% dan 23,6% di Thailand. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat merupakan jenis OAE generasi pertama yang banyak digunakan di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Perlu diketahui gambaran kadar vitamin D dan faktor-faktor yang mempengaruhi penggunaan OAE generasi tunggal.

Tujuan: Mengetahui gambaran kadar vitamin D pada orang dengan epilepsi pada penggunaan fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, dan valproat tunggal lebih dari 6 bulan dan faktor yang mempengaruhinya.

Metode: Disain penelitian berupa studi potong lintang dengan pengambilan sampel secara konsekutif. Subjek penelitian adalah orang dengan epilepsi yang mengonsumsi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, atau asam valproat minimal 6 bulan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada subjek dilakukan wawancara, pengisian kuesioner, pemeriksaan fisik, *recall* makanan, dan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar vitamin D. Analisis data menggunakan SPSS 17.0.

Hasil: Didapatkan 59 subjek dengan rasio lelaki:perempuan adalah 1,4:1. Sebagian besar subjek menggunakan karbamazepin (45,8%) dengan durasi penggunaan OAE berkisar 6 bulan–35 tahun. Lebih banyak subjek yang mendapatkan paparan sinar matahari yang cukup lebih banyak dibandingkan yang kurang. Prevalensi kadar vitamin D rendah 30,5% dengan median 36,9 ng/ml dan rerata 36,1 ng/ml.

Diskusi: Kadar vitamin D pada penggunaan OAE generasi pertama tunggal lebih dari 6 bulan normal. Tidak didapatkan hubungan antara jenis kelamin, jenis OAE, durasi penggunaan

OAE, asupan vitamin D, dan kadar vitamin D. Terdapat hubungan yang bermakna antara paparan sinar matahari dengan kadar vitamin D yang rendah.

Kata kunci : Obat anti epilepsi, vitamin D.

*Peserta Program Dokter Spesialis Departemen 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

Obat anti epilepsi generasi pertama seperti fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, dan asam valproat merupakan jenis OAE yang banyak digunakan. Jenis OAE ini diketahui dapat menyebabkan penurunan densitas tulang dan kadar vitamin D. Penurunan densitas tulang dapat mencapai 65% pada penggunaan fenitoin lebih dari 1 tahun seperti yang didapatkan Farida pada penelitiannya di RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada wanita dengan epilepsi usia 20-40 tahun. Namun Farida tidak meneliti faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan densitas tulang tersebut seperti kalsium dan vitamin D.¹

Kadar vitamin D dapat dipengaruhi oleh obat seperti OAE yang dapat mengaktivasi *pregnane X receptor* (PXR) dan selanjutnya terbentuk PXR-*ligand* yang memiliki kemiripan dengan *vitamin D receptor* (VDR) di dalam DNA. Dengan aktivasi PXR-*ligand* akan meningkatkan regulasi 24-*hydroxylase* yang selanjutnya akan meningkatkan degradasi 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D menjadi bentuk metabolit inaktif.² Obat anti epilepsi yang menginduksi enzim CYP450 juga akan meningkatkan metabolisme 25-*hydroxyvitamine D* (25-OHD) menjadi bentuk yang tidak aktif, yang selanjutnya akan menyebabkan defisiensi vitamin D, mengakibatkan penurunan mineralisasi tulang, menurunkan penyerapan kalsium di intestinum, meningkatkan mobilisasi kalsium dari skeleton untuk mempertahankan eukalsemi dan menurunkan densitas tulang.^{3,4}

Asam valproat merupakan OAE yang menghambat enzim CYP450 dan meningkatkan aktivitas osteoklas yang selanjutnya akan menurunkan kepadatan tulang.⁵ Risiko fraktur meningkat pada orang dengan epilepsi (tiga kali lebih tinggi dibandingkan populasi).^{6,7}

Kadar vitamin D yang menurun pada penggunaan OAE secara tunggal maupun kombinasi selama 6 bulan dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin D sampai 90% seperti yang didapatkan pada penelitian yang dilakukan Menon 2010 di India.⁸ Kulak di Brazil (2003) mendapatkan defisiensi vitamin D pada 34% pasien dengan penggunaan OAE setelah 1 tahun.^{9,10} Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, dan asam valproat merupakan jenis OAE terbanyak yang merupakan pilihan pertama dalam terapi epilepsi di RSCM. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D diantaranya adalah diet, warna kulit, dan jumlah paparan sinar matahari yang berkaitan dengan lokasi negara terhadap garis khatulistiwa. Kadar vitamin D pada orang berkulit hitam akan lebih rendah karena melatonin menghalangi penetrasi sinar matahari, begitu juga pada orang yang tinggal di timur tengah akan berbeda dengan orang yang tinggal di *western*. Insidens dan prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia berbeda dengan penduduk negara lain karena Indonesia beriklim tropik dengan sosial ekonomi dan adat istiadat yang berbeda. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang gambaran kadar vitamin D pada penggunaan OAE tunggal generasi pertama di Jakarta khususnya di RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

TUJUAN

Mengetahui gambaran kadar vitamin D pada orang dengan epilepsi pada penggunaan fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, atau valproat tunggal lebih dari 6 bulan dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik secara potong lintang dengan pengambilan sampel tidak acak dan konsekutif yang dilakukan di RSCM pada bulan Februari-Juni 2013. Subjek penelitian ini adalah orang dengan epilepsi yang terdaftar di poliklinik rawat jalan neurologi RSCM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang telah terdiagnosis epilepsi dan tercantum dalam data rekam medis, mendapatkan fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, atau asam valproat secara tunggal minimal 6 bulan, berusia 18-40 tahun, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusinya adalah pasien yang mendapat terapi hormonal estrogen, progesteron, steroid, kalsitonin, menderita penyakit hati, penyakit ginjal, hamil, penyakit tiroid, dan keganasan.

Data primer diperoleh dari anamnesis pasien dan keluarga dengan kuesioner dan catatan medik. Dilakukan pemeriksaan berat badan, tinggi badan, pemeriksaan fisik, dan neurologis sebelum pengambilan darah. Status gizi dikelompokkan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) untuk Asia menjadi gizi kurang (IMT <18,5%), normal (IMT=18,5-22,9%), berlebih (IMT=23-24,9%), dan obesitas (IMT \geq 25).

Pengukuran asupan diet vitamin D dilakukan oleh ahli gizi dengan metode *recall* makanan yang dikonsumsi dalam 3 hari terakhir dan dianalisis dengan perangkat lunak Nutrisurvey 2007. Angka kecukupan gizi vitamin D berdasarkan prosiding Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi tahun 2004 untuk kelompok usia 18-40 tahun adalah 500mcg.¹¹

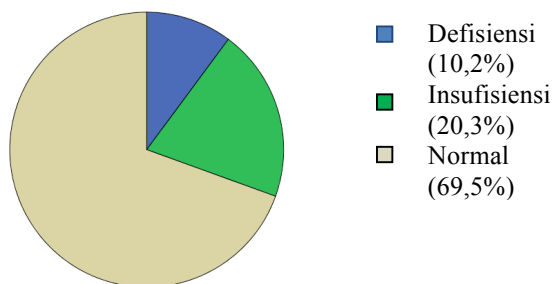
Jumlah paparan sinar matahari didapatkan dengan anamnesis kuesioner tentang frekuensi, durasi, dan waktu terpapar matahari langsung dalam 1 minggu. Jumlah ini dikelompokkan menjadi kurang (jika lama paparan tidak mencapai 1 minimal *erythermal dose* (MED)) dan cukup (jika mencapai minimal 1 MED) berdasarkan rumus Hollick dan penelitian Setiati.¹²

Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan dengan pengambilan darah vena 3 ml, diambil serumnya, dan disimpan pada suhu -20°C. Pemeriksaan vitamin D berupa 25(OH)D total setelah semua sampel terkumpul, menggunakan metode ELISA dengan reagen Euroimun®. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium terpadu Makmal FKUI/RSUPNCM Jakarta. Kadar vitamin D dikelompokkan menjadi defisiensi (kadar 25(OH)D <20 ng/ml), insufisiensi (kadar 25(OH)D=20-30 ng/ml), dan normal (kadar 25(OH)D >30-70 ng/ml).^{1,13} Selanjutnya kelompok defisiensi dan insufisiensi vitamin D dinyatakan sebagai kelompok kadar vitamin D rendah.

Sampel dianalisis menggunakan program SPSS versi 17.0. Hubungan antar dua variabel kualitatif akan dinilai dengan *Chi Square* atau uji mutlak Fisher, hubungan antara lebih dari 2 kelompok kualitatif menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Variabel yang memiliki hubungan yang bermakna atau ($p < 0,15$) dan jenis OAE dilakukan uji multivariat.

HASIL

Didapatkan 59 orang subjek dengan karakteristik demografik seperti pada Tabel 1. Rerata kadar vitamin D adalah $36,1 \pm 11,6$ ng/ml dan median 36,9 ng/ml (9,45-56,9 ng/ml), yaitu termasuk dalam kelompok kadar vitamin D normal. Prevalensi orang dengan epilepsi yang memiliki kadar vitamin D yang rendah pada penelitian ini sebesar 30,5%. Gambar 1 menunjukkan jumlah yang mengalami defisiensi lebih sedikit dibandingkan dengan insufisiensi (1:2).



Gambar 1. Proporsi Kadar Vitamin D Pada Penggunaan OAE

Tabel 1. Karakteristik Demografi (n=59)

Karakteristik	Jumlah	%	Median
Jenis kelamin			
• Lelaki	35	59,3	
• Perempuan	24	40,7	
Usia (tahun)			27(18-40)
• < 30 tahun	38	64,4	
• ≥ 30 tahun	21	35,6	
Pendidikan			
• Tidak sekolah/ tidak tamat SD	6	10,2	
• SD	9	15,3	
• SMP	2	3,4	
• SMU	30	50,8	
• Akademi/S1/S2	12	20,3	
IMT			23,4 (15,2-37,4)
• <18,5	5	8,5	
• 18,5-22,9	20	33,9	
• 23-24,9	16	27,1	
• >25	18	30,5	
Paparan Sinar matahari			
• Kurang	20	33,9	
• Cukup	39	66,1	
Asupan (µg)			1,7(0-14,4)
• Kurang	37	62,7	
• Cukup	13	22	
• Lebih	9	15,3	
OAE			
• Karbamazepin	27	45,8	
• Fenitoin	16	27,1	
• Fenobarbital	10	16,9	
• Valproat	6	10,2	
Usia onset (tahun)			14 (1-30)
Durasi penggunaan OAE			7 (0,5-35)
• ≤ 5tahun	25	42,4	
• > 5tahun	34	57,6	
Lama sakit (tahun)			12 (1-37)
Kontrol Kejang	29	49,2	
Dosis (mg)			
• Karbamazepin			400 (100-1150)
• Fenitoin			312 (200-450)
• Fenobarbital			162 (75-210)
• Valproat			875 (500-1000)
Tipe kejang			

• Parsial	50	84,7
• Umum	9	15,3

Tabel 2. Sebaran Vitamin D Berdasarkan Jenis OAE (n=59)

Jenis OAE	Vitamin D (ng/ml)				p
	Rerata	SD	IK95%	Median	
Karbamazepin (n=27)	36,7	10,6	32,5-40,9	38,1 (15,4-57)	0,976*
Fenitoin (n=16)	35,2	12,7	28,5-41,9	36,8 (17,3-52,9)	
Fenobarbital n=10)	34,8	14,4	24,5-45,1	35,1 (9,4-52,6)	
Valproat(n=6)	38,1	10,6	27,0-49,2	38,6 (24,9-53,9)	

* Kruskal-Wallis

Tabel 3. Karakteristik dan Hubungan Faktor Penentu Kadar Vitamin D Rendah pada Penggunaan OAE (n=59)

Faktor-faktor	Vitamin D		Jumlah	p
	Rendah* (n=18)	Normal (n=41)		
Jenis kelamin				0,046**
- Lelaki	7 (20%)	28 (80%)	35	
- Perempuan	11 (45,8%)	13 (54%)	24	
Durasi				0,403**
- 6 bulan-5 tahun	6 (24%)	19 (76%)	25	
- > 5 tahun	12 (35,3%)	22 (64,7%)	34	
- Rerata (tahun)	10,6±10	7,8±7,05		0,443***
- Median(tahun)	7,5 (0,5-35)	6 (0,5-29)		
Paparan Sinar matahari				0,001**
- Kurang	12 (60%)	8 (40%)	20	
- Cukup	6 (16,4%)	33 (84,6%)	39	
IMT				0,759****
- Kurang	1 (20%)	4 (80%)	5	
- Normal	9 (45%)	11 (55%)	20	
- Lebih	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16	
- Obesitas	5 (27,8%)	13 (72,2%)	18	
- Rerata (%)	22,7±42,9	24,2±7,7		0,443***
Diet				1****
- Kurang	11 (29,7%)	26 (70,3%)	37	
- Cukup	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13	
- Lebih	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9	
- Rerata(mg)	3,6±3,9	3,1±3,2		0,427***
OAE				1****
- Karbamazepin	7	20	27	
- Fenitoin	6	10	16	
- Fenobarbital	3	7	10	
- Asam Valproat	2	4	6	

*Rendah=defisiensi+insufisiensi **Fischer ***Mann-Whitney U ****Kolmogorov-Smirnov

Dari Tabel 2 terlihat tidak didapatkan perbedaan rerata kadar vitamin D antar jenis OAE. Dari semua faktor yang diteliti, hanya paparan sinar matahari yang berhubungan bermakna dengan kadar vitamin D yang rendah (Tabel 3).

Tabel 4. Analisis Regresi Logistik Terhadap Kadar Vitamin D Rendah

Variabel	p	RO	IK95%	
			Min	maks
Fenitoin	0,806	1,33	0,14	12,72
Karbamazepin	0,815	0,76	0,08	7,42
Fenobarbital	0,930	1,13	0,08	16,43
Perempuan	0,296	2,19	0,50	9,57

Kurang sinar matahari	0,010	6,30	1,54	25,76
-----------------------	-------	------	------	-------

RO: rasio Odds

Dilakukan analisis multivariat pada variabel yang memiliki $p < 0,15$ dan jenis OAE (Tabel 4), terlihat bahwa kurangnya paparan sinar matahari merupakan faktor risiko rendahnya kadar vitamin D dalam darah ($p < 0,05$; Rasio Odds=6,30).

DISKUSI

Dari Tabel 1 terlihat total sampel 59 subjek dengan proporsi jenis kelamin laki lebih banyak dari perempuan (1,4:1). Hasil ini sesuai yang didapatkan Farida di RSCM (2007), dengan proporsi laki sedikit lebih banyak dibandingkan wanita (1,2:1).¹

Sebagian besar subjek berusia < 30 tahun (64,4%) dengan rerata usia subjek $27,5 \pm 6,4$ tahun. Sebaran usia ini sesuai dengan yang didapatkan Farida, pada penelitiannya dengan sampel usia 20-40 tahun sebagian besar berada pada kelompok usia < 30 tahun.¹ Tingkat pendidikan terbanyak adalah tamat SMU (50,8%) dan tingkat akademi/S1/S2 20,8%.

Status nutrisi sebagian besar subjek adalah kelompok gizi normal (33,9%) dengan median IMT 23,3%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Farida.¹ Sebagian besar subjek mendapatkan sinar matahari yang cukup (66,1%) dan sepertiga subjek perempuan mengenakan hijab. Asupan vitamin D pada penelitian ini yaitu, 62,7% termasuk dalam asupan diet kurang. Jenis OAE terbanyak pada penelitian ini adalah karbamazepin (45,8%) dan berturut-turut fenitoin, fenobarbital, dan valproat.

Rerata usia onset bangkitan yaitu $13,5 \pm 6,5$ tahun. Median durasi penggunaan OAE adalah 7 tahun (6 bulan-35 tahun). Lama sakit berkisar antara 1-37 tahun dengan median 12 tahun. Hampir separuh subjek tidak mengalami serangan dalam 1 bulan terakhir. Penggunaan OAE > 5 tahun merupakan kelompok durasi OAE yang lebih banyak dibandingkan < 5 tahun. Tipe kejang terbanyak adalah tipe kejang parsial (84,7%), hal ini sesuai dengan yang didapatkan Farida di RSCM dan literatur.¹

Median kadar vitamin D penelitian ini adalah 36,9 ng/ml dan rerata 36,1 ng/ml. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa orang dengan epilepsi yang mendapatkan OAE tunggal generasi pertama masih termasuk dalam kelompok vitamin D normal. Tidak didapatkan perbedaan rerata vitamin D antara jenis OAE. Hasil rerata tertinggi didapatkan pada kelompok obat valproat (38,1 ng/ml). Hal ini sesuai dengan yang penelitian Farhat dkk di Libanon mendapatkan rerata kadar vitamin D pada OAE yang menginduksi hepar lebih rendah dibandingkan OAE yang tidak menginduksi.⁴ Hasil rerata vitamin D penelitian ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan yang didapatkan Phabphal dkk (39,2 ng/ml) namun lebih tinggi dibandingkan rerata vitamin D yang diperoleh Kulak dkk di Brazil (28,2 ng/ml).^{1,9}

Prevalensi kadar vitamin D rendah pada penelitian ini adalah 30,5% yang terdiri dari defisiensi 10,2 %, dan insufisiensi 20,3%. Dibandingkan dengan orang normal, hasil penelitian ini lebih rendah dari hasil penelitian Arabi dkk yang dilakukan pada populasi wanita usia 18-40 tahun di Jakarta dan Malaysia yaitu, 60% dan sedikit lebih rendah dari hasil penelitian Setiati di Jakarta dan sekitarnya (35,1%).^{1,14} Jika dibandingkan dengan populasi orang dengan epilepsi yang mendapatkan OAE lebih dari 6 bulan, prevalensi hipovitaminosis pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan yang didapatkan oleh Phabphal, Thailand (23,6%).¹⁵ Pada penelitian di Libanon didapatkan kadar vitamin D yang rendah mencapai lebih dari 70%. Hal ini dapat dipengaruhi oleh perbedaan warna kulit, musim, diet, pola hidup, paparan sinar matahari, dan *latitude*. Indonesia dan Thailand berada di Asia Tenggara, sedangkan Libanon di Timur Tengah memiliki perbedaan geografis. Hal ini dapat menjadi salah satu yang membedakan kecukupan sinar matahari yang diperoleh. Indonesia mendapatkan sinar matahari yang adekuat sepanjang tahun.¹

Faktor yang Berhubungan Dengan Kadar Vitamin D

Konsumsi obat anti epilepsi (OAE) lebih dari 6 bulan diketahui mempengaruhi kepadatan tulang dan vitamin D.^{4,15-19} Vitamin D dianggap sebagai faktor yang signifikan menyebabkan kelainan tulang yang terjadi.¹⁹ Pada penelitian ini didapatkan kadar vitamin D yang rendah sebesar 30,5%. Diketahui penurunan kadar vitamin D pada penggunaan OAE lebih 6 bulan dapat disebabkan oleh mekanisme aktivasi PXR *ligand* oleh OAE *inducer* (karbamazepin, fenitoin, dan fenobarbital) yang merupakan kelompok obat *xenobiotics*, selanjutnya akan mengkatalisis konversi vitamin D menjadi bentuk metabolit inaktif. Sedangkan valproat bukan merupakan obat yang menginduksi hepar ternyata dapat mempengaruhi kadar vitamin D melalui aktivasi CYP24 di ginjal yang merupakan gen target VDR dan PXR. Mekanisme selanjutnya sama dengan kelompok OAE *inducer*.^{21,22}

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kadar vitamin D. Namun pada kelompok lelaki proporsi yang memiliki kadar vitamin D normal lebih banyak (80%) dibandingkan kelompok perempuan (54%). Hasil ini juga didapatkan pada penelitian Nettekoven dkk, tidak didapatkan hubungan antara jenis kelamin dan umur dengan kadar vitamin D. Green dkk pada penelitian di Jakarta dan Kuala Lumpur mengungkapkan kadar vitamin D pada wanita lebih rendah dikarenakan faktor etnik seperti cara berpakaian.

Pada penelitian ini kelompok usia yang diteliti adalah 18-40 tahun karena pertimbangan usia delapan belas merupakan batas usia dewasa terendah yang kontrol di poli neurologi dewasa. Puncak kedua proses pembentukan tulang pada usia 20 dan bertahan sampai usia 40 yang kemudian kepadatan akan semakin menurun. Sehingga pada rentang usia tersebut diasumsikan belum terjadi perubahan metabolisme yang dapat mempengaruhi kadar vitamin D. Batasan usia ini sesuai dengan penelitian Pack dkk.²³ Rerata usia pada penelitian ini $27,5 \pm 6,4$ tahun, sesuai dengan yang didapatkan Farida $27,5 \pm 6,3$ tahun dan sedikit berbeda dengan hasil penelitian Pack dkk 32 ± 6 tahun.^{1,23}

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara durasi penggunaan OAE dengan kadar vitamin D. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Mikati, Libanon dan penelitian Farhat dkk yang tidak mendapatkan hubungan antara rerata vitamin D dengan durasi penggunaan OAE.¹⁶ Hal lain yang dapat menjelaskan hal ini adalah distribusi data antara jenis OAE yang tidak merata dan subjek penelitian ini adalah pasien yang berobat ke RSCM yang merupakan rumah sakit rujukan, sehingga subjek yang datang dapat pernah memperoleh terapi OAE sebelumnya yang tidak diketahui secara jelas oleh pasien dan keluarga.

Paparan sinar matahari mempunyai hubungan dengan kadar vitamin D melalui proses fotokimia terhadap *7-dehidrokolesterol* dibawah kulit yang akan merubah previtamin D3 yang selanjutnya menjadi vitamin D yang aktif.¹³ Pada penelitian ini didapatkan hasil adanya hubungan yang bermakna antara paparan sinar matahari yang cukup dengan kadar vitamin D. Diketahui bahwa vitamin D sangat dipengaruhi oleh faktor endogen yaitu previtamin D yang terdapat di bawah kulit.

Penelitian ini tidak dapat menunjukkan adanya hubungan antara nilai IMT dengan kadar vitamin D. Kadar vitamin D yang rendah lebih banyak didapatkan pada kelompok dengan IMT normal (50%). Diketahui bahwa IMT yang tinggi berhubungan dengan tingginya kadar lemak yang berkaitan dengan bioavailabilitas vitamin D. Hal lain yang dapat menjelaskan hal ini adalah kemungkinan adanya faktor predisposisi lain seperti paparan sinar matahari.

Berdasarkan penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara jumlah asupan diet vitamin D dengan kadarnya di dalam darah. Hal ini dapat dijelaskan bahwa ada faktor lain seperti faktor endogen, yaitu previtamin D di dalam tubuh. Setiati mendapatkan bahwa rendahnya kadar vitamin D berhubungan dengan jumlah paparan sinar matahari dan hal ini dipengaruhi oleh letak geografis suatu negara. Hal lain yang ikut berpengaruh dalam menentukan kadar vitamin D pada orang dengan epilepsi adalah kebutuhan asupan

vitamin D yang lebih banyak dibandingkan orang normal. Pada penelitian Mikati dijelaskan bahwa pada orang dengan konsumsi OAE yang mendapatkan asupan vitamin D dengan jumlah 10 kali dibandingkan dengan asupan normal selama 1 tahun akan menghasilkan jumlah kejadian insufisiensi lebih rendah (31%:55%) tanpa ada kasus defisiensi.¹⁶

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis OAE baik jenis OAE yang menginduksi enzim hepar maupun OAE yang tidak menginduksi enzim hepar dengan kadar vitamin D. Dari penelitian terdahulu diketahui bahwa asam valproat sebagai OAE yang tidak menginduksi enzim CYP hepar ternyata dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D melalui CYP3A4 yang selanjutnya akan mengaktifasi *pregnant-X-receptor* yang ikut serta dalam degradasi vitamin D menjadi metabolit inaktif. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Tangpricha dkk, tidak mendapatkan hubungan antara vitamin D yang rendah dengan kelompok OAE yang menginduksi ataupun OAE yang tidak menginduksi enzim hepar.¹⁰

Dari Tabel 5 dan 6 terlihat bahwa setelah dibersihkan dari pengaruh interaksi antar variabel independen hasil uji regresi logistik didapatkan hanya faktor kurangnya paparan sinar matahari yang secara bermakna berhubungan. Secara statistik paparan sinar matahari yang kurang meningkatkan risiko terjadinya vitamin D rendah sebesar 8,25 kali lebih tinggi dibanding yang mendapat cukup paparan sinar matahari.

KESIMPULAN

Rerata vitamin D pada orang dengan epilepsi yang mendapatkan OAE tunggal generasi pertama lebih dari 6 bulan adalah 36,1 ng/L (normal). Prevalensi kadar vitamin D yang rendah pada orang dengan epilepsi yang mendapat terapi karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan valproat lebih dari 6 bulan yaitu 30,5%. Didapatkan hubungan bermakna antara jumlah paparan sinar matahari dan kadar vitamin D pada orang dengan epilepsi yang mendapat OAE tunggal generasi pertama lebih dari 6 bulan. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara jenis OAE, jenis kelamin, durasi pemakaian OAE, IMT, asupan, dan kadar vitamin D pada orang dengan epilepsi yang mendapat OAE tunggal generasi pertama lebih dari 6 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Farida. Densitas masa tulang penyanggah epilepsi usia 20-40 tahun dengan terapi fenitoin. [Tesis]. Jakarta: FK Universitas Indonesia; 2007.
2. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001;15:633-42.
3. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, and El-Hajj Fulleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*. 2002;58:1348-53.
4. Menon B dan Harinarayan CV. The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism-A longitudinal study. *Seizure*. 2010;19:153-8.
5. Nettekoven S, Strohle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, dkk. Effect of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1369-77.
6. Kulak CAM, Botrba VZC, Bilezikian JP, Silvado CE, de Paola L, and Boguszewski. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):940-8.
7. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav*. 2003;5:S3-15.
8. Mattson RH and Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2004;5:S36-40.
9. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Thomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:768-72.
10. PERSAGI. Prosiding widyakarya nasional pangan dan gizi VIII ketahanan pangan dan gizi di era otonomi daerah dan globalisasi. Jakarta: PERSAGI;2004.

11. Setiati S. Pengaruh sinar ultraviolet B matahari terhadap konsentrasi vitamin D dan hormon paratiroid pada perempuan usia lanjut Indonesia. *J Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2008;2(4):147-53.
12. Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Disorders in bone and mineral metabolism. In *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-16. New York: McGraw-Hill; 2005.
13. Grober U dan Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):158-66.
14. Arabi A, Rassy RE, Fulleihan GE. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factor and outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:550-5.
15. Pabphal K, Geater A, Leelawattana R, Sathirapunya P, Sattawatcharawanich S, Limapichat K. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *Bone*. 2009;45:232-7.
16. Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rahi AC, Fuleihan El Hajj. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsant: impact on bone. *Neurology*. 2006;67:2005-14.
17. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Shouma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol*. 2010;43(5):320-4.
18. Jaeger P, Jones W, Ciemens TL, Hayslett. Evidence that calcitonin stimulates 1,25-dihydroxyvitamin D production and intestinal absorption of calcium in vivo. *J Clin Invest*. 1986;78:456-61.
19. Kim SH, Lee JW, Choi K, Chung H, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy behav*. 2007;10(2):291-5.
20. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Hiraoka M, Oshima Y, Shigematsu, dkk. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on longterm antiepileptic drug therapy. *Pediatr Int*. 2001;44:247-53.
21. Xu Y, Hashizume T, Shuhart M, Davis CL, Nelson WL, Sakaki T, dkk. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyzed hydroxylation of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: implications for drug-induced osteomalacia. *Mol Pharmacol*. 2006;69:56-65.
22. Vrzal R, Dorcakova A, Novotna A, Bachleda P, Bitman M, Pavek P, dkk. Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D₃: A possible cause of valproic acid-induced osteomalacia?. *Toxicol lett*. 2011;200(3):146-53.
23. Pack AM, Gidal BE. Long-term adverse events. Dalam: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. Edisi ke-2. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

