

# Pengaruh Pemberian Obat Antiepilepsi terhadap Kadar Vitamin D pada Anak Penderita Epilepsi

Narulita Laksmia Tantri, Fadhilah Tia Nur, Harsono Salimo  
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

**Latar belakang.** Pengobatan epilepsi dengan obat antiepilepsi (OAE) merupakan pengobatan jangka panjang dan berisiko terhadap berbagai efek samping, salah satunya defisiensi vitamin D. Selain berkaitan dengan permasalahan tulang, defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan banyak penyakit yang lain.

**Tujuan.** Menganalisis pengaruh pemberian obat antiepilepsi terhadap kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi.

**Metode.** Penelitian potong lintang dilakukan pada bulan Oktober–Desember 2016 di poliklinik anak RS Dr. Moewardi Surakarta. Subyek penelitian 40 anak diambil secara konsekutif. Data dianalisis menggunakan statistik uji t independen, *Mann Whitney*, dan *Chi square* dengan program SPSS 22.0.

**Hasil.** Rerata kadar vitamin D  $22,80 \pm 7,58$  ng/ml. Angka kejadian defisiensi vitamin D 27,5%. Usia  $\geq 5$  tahun dan lama terapi  $\geq 2$  tahun berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D ( $p < 0,05$ ) pada anak penderita epilepsi.

**Kesimpulan.** Terdapat penurunan kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi yang mengonsumsi OAE. **Sari Pediatri** 2017;19(2):97-102

**Kata kunci:** epilepsi, obat antiepilepsi, vitamin D

## The Effect of Antiepileptic Drugs to Vitamin D Levels in Epileptic Children

Narulita Laksmia Tantri, Fadhilah Tia Nur, Harsono Salimo

**Background.** Epileptic treatment with antiepileptic drugs is a long-term treatment and has risks to several side effects, one of them is vitamin D deficiency. Besides bone-related problem, vitamin D deficiency is so related to many other diseases.

**Objectives.** To analyze the effect of antiepileptic drugs to vitamin D levels in epileptic children.

**Methods.** A Cross sectional study was conducted between October and Desember 2016 at children outpatient clinic Moewardi hospital. Forty children were enrolled consecutively. Data were analyzed with SPSS 22.0 statistical analyzes used independent t test, Mann Whitney test, and Chi square test.

**Results.** The average level of vitamin D in this study was  $22,80 \pm 7,58$  ng/ml. Vitamin D deficiency presented in 27,5% children. Age  $\geq 5$  years old and duration of therapy  $\geq 2$  years were risk factors for vitamin D deficiency in epileptic children.

**Conclusion.** There is a decrease levels of vitamin D in epileptic children who consume antiepileptic drugs. **Sari Pediatri** 2017;19(2):97-102

**Keywords:** epilepsy, antiepileptic drug, vitamin d

**E**pilepsi merupakan kelainan neurologis yang paling sering ditemui pada anak dengan insiden kasus 5-7 per 10.000 anak pada usia 0-15 tahun.<sup>1</sup> Pengobatan epilepsi dengan obat antiepilepsi (OAE) merupakan pengobatan jangka panjang dan seringkali melibatkan beberapa obat sehingga kita harus memperhatikan efek samping dari masing-masing OAE. Salah satu efek samping yang menjadi perhatian para klinisi akhir-akhir ini adalah defisiensi vitamin D. Banyak sekali peran vitamin D bagi kesehatan manusia, terutama dalam pengaturan metabolisme kalsium dan tulang. Defisiensi vitamin D selain berkaitan dengan permasalahan tulang, juga meningkatkan risiko berbagai penyakit seperti kanker, penyakit autoimun, hipertensi, dan penyakit infeksi.<sup>2</sup> Prevalensi defisiensi vitamin D pada anak semakin meningkat setiap tahunnya, jumlah ini semakin meningkat pada penderita epilepsi. Data dari Korea, sekitar 61,5 % anak dengan epilepsi akan mengalami defisiensi vitamin D, serupa dengan penelitian dari Swiss dengan prevalensi defisiensi vitamin D 55% pada anak epilepsi yang mengonsumsi obat antiepilepsi.<sup>3,4</sup> Penggunaan obat antiepilepsi menyebabkan defisiensi vitamin D, salah satunya melalui induksi sitokrom P450 yang menyebabkan katabolisme vitamin D.<sup>5</sup> Di Indonesia, penelitian mengenai efek defisiensi vitamin D akibat penggunaan obat antiepilepsi pada anak masih jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian obat antiepilepsi terhadap kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi.

## Metode

Studi potong lintang dengan kriteria inklusi anak berusia  $\leq 18$  tahun yang telah tegak terdiagnosis epilepsi dan mendapatkan obat antiepilepsi, antara lain, asam valproat, karbamazepin, fenobarbital. Penggunaan obat dalam waktu paling sedikit 6 bulan di Poliklinik rawat jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta antara bulan Oktober hingga Desember 2016. Kriteria eksklusi pasien dengan status gizi *overweight* dan obesitas serta pasien dengan gangguan fungsi hati. Subjek adalah 40 pasien. Pengambilan sampel digunakan metode konsekutif. Kadar vitamin D berupa kadar serum 25(OH)D total dalam darah diukur dengan metode *electro chemiluminescence immunoassay* milik laboratorium klinik Prodia. Variabel perancu adalah

paparan sinar matahari dan suplementasi vitamin D. Definisi defisiensi vitamin D adalah pasien dengan kadar 25(OH)D total  $< 20$  ng/ml. Penelitian dilakukan atas persetujuan Komite Etik RS Dr. Moewardi dan orangtua dengan menandatangani *informed consent*. Data dianalisis menggunakan program SPSS 22.0 dengan uji t independen, uji *Mann Whitney*, dan uji *Chi Square*.

## Hasil

Dari 40 subjek didapatkan 11 pasien dengan defisiensi vitamin D. Pada Tabel 1, terlihat rerata usia subyek adalah 8 tahun dengan dominasi jenis kelamin lelaki. Rerata lama terapi adalah 1,7 tahun dengan status gizi subyek penelitian sebanding antara gizi kurang dan gizi lebih. Profil kadar vitamin D pada subjek tertera pada Tabel 2

Pada Tabel 2 didapatkan variabel jenis kelamin, jumlah obat antiepilepsi, lama terapi, status gizi, dan jenis kejang yang memiliki kadar 25(OH)D tidak berbeda bermakna di antara kelompok. Sementara variabel kelompok usia  $< 5$  tahun dengan kelompok usia  $\geq 5$  tahun yang memiliki median kadar 25(OH)D berbeda bermakna. Analisis faktor risiko kejadian defisiensi vitamin D pada subyek penelitian tertera pada Tabel 3.

Pada Tabel 3 didapatkan faktor risiko kejadian defisiensi vitamin D adalah usia  $\geq 5$  tahun dan lama terapi  $\geq 2$  tahun. Pada kelompok usia  $< 5$  tahun tidak ada subyek yang mengalami defisiensi vitamin D. Kejadian defisiensi vitamin D hanya terjadi pada kelompok usia  $\geq 5$  tahun sehingga tidak dapat dilakukan analisis statistik untuk menghitung nilai p dan *odds ratio*. Pada variabel lama terapi, subyek dengan lama terapi  $\geq 2$  tahun merupakan faktor risiko kejadian defisiensi vitamin D dengan nilai p 0,03 dan *odds ratio* 6,38.

## Pembahasan

Kejadian defisiensi vitamin D pada pasien epilepsi anak bervariasi antara 4% sampai 75%. Penelitian yang dilakukan Fong dan Riney<sup>6</sup> pada pasien epilepsi anak yang mengonsumsi obat antiepilepsi selama  $> 2$  tahun didapatkan angka kejadian defisiensi vitamin D 22%. Penelitian Karaoglu dkk<sup>7</sup> pada 40 pasien anak dengan

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Parameter	Total (n=40)
Usia (tahun, rerata $\pm$ SD)	8,60 $\pm$ 4,96 (range 1-17)
Jenis kelamin	
Lelaki	22
Perempuan	18
25(OH)D total (ng/ml, rerata $\pm$ SD)	22,80 $\pm$ 7,58 (range 7-38)
Kadar 25(OH)D, ng/ml	
<20	11
20-29	24
$\geq$ 20	5
Jenis OAE	
Monoterapi	
Fenobarbital	5
Asam Valproat	15
Politerapi	20
Lama terapi OAE (tahun, rerata $\pm$ SD)	1,76 $\pm$ 0,66 (range 1-3)
Status gizi	
Kurang	20
Baik	20
Jenis kejang	
Umum	24
Fokal	16

Tabel 2. Profil kadar vitamin D pada subjek penelitian

Variabel	Profil vitamin D		p
	Uji <i>Mann Whitney</i> Median (Minimum- Maksimum)	Uji T independen Rerata (SD)	
Usia (tahun)			
<5	28,60 (21-38)		0,006
$\geq$ 5	22,00 (7-30)		
Jenis kelamin			
Lelaki		23,66 (6,51)	0,431
Perempuan		21,74 (8,78)	
Jumlah OAE			
Monoterapi	22,28 (8-32)		0,787
Politerapi	23,32 (7-38)		
Lama terapi (tahun)			
<2		24,62 (5,46)	0,142
$\geq$ 2		21,15 (8,89)	
Status gizi			
Kurang	23,75 (11-38)		0,552
Baik	23,00 (7-32)		
Jenis kejang			
Umum	22,10 (7-32)		0,109
Fokal	26,40 (11-38)		

Tabel 3. Faktor risiko defisiensi vitamin D pada pasien epilepsi yang mendapat OAE

Variabel	Kadar vitamin D		OR	p
	Defisiensi (n= 11)	Non defisiensi (n=29)		
Usia (tahun)				
≥5	11	18	Tidak bisa dihitung	
<5	0	11		
Jenis kelamin				
Perempuan	6	12	1,70	0,46
Lelaki	5	17		
Jumlah OAE				
Politerapi	7	13	1,18	0,82
Moterapi	4	16		
Lama terapi (tahun)				
≥2	9	12	6,38	0,03
<2	2	17		
Status gizi				
Kurang	5	15	1,29	0,72
Baik	6	14		
Jenis kejang				
Umum	6	18	0,66	1,36
Fokal	5	11		

epilepsi refrakter mempunyai angka kejadian defisiensi vitamin D yang tinggi, yaitu 62,5%. Angka kejadian defisiensi vitamin D yang bervariasi ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti nilai *cut-off* defisiensi yang berbeda-beda, kondisi geografis negara yang berhubungan dengan paparan sinar matahari, maupun kriteria inklusi yang berbeda.<sup>6</sup> Pada penelitian ini, kriteria defisiensi vitamin D menggunakan *Guideline Endocrine Society* tahun 2011 yang menyatakan kadar 25(OH)D < 20 ng/ml sebagai defisiensi dan kadar 25(OH)D antara 21-29 ng/ml sebagai insufisiensi.<sup>8</sup> Batasan lain yang sering dipakai dalam menentukan defisiensi vitamin D adalah kadar 25(OH)D <10 ng/ml. Dengan batasan ini, angka kejadian defisiensi vitamin D akan lebih rendah dibanding batasan yang dipakai dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini didapatkan profil kadar 25(OH)D yang berbeda bermakna antara usia <5 tahun dengan ≥5 tahun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Lee dan Yu<sup>9</sup> yang melaporkan perubahan kadar vitamin D pada pasien epilepsi anak yang mengonsumsi obat antiepilepsi selama 3 tahun. Lee dan Yu<sup>9</sup> melaporkan

bahwa faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D berupa perubahan musim dan usia >12 tahun. Farhat<sup>10</sup> juga melaporkan hasil serupa bahwa defisiensi vitamin D yang diakibatkan oleh obat antiepilepsi lebih banyak terjadi pada usia remaja dibandingkan anak-anak. Penelitian lain oleh Lee dkk<sup>3</sup> melaporkan bahwa usia tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar vitamin D pada pasien epilepsi anak. Kadar vitamin D akan semakin menurun seiring dengan bertambahnya usia. Hal tersebut dimungkinkan karena pada usia remaja, aktivitas fisik di luar rumah yang terpapar sinar matahari sudah mulai berkurang bila dibandingkan dengan usia anak. Selain itu, proses usia yang bertambah juga akan menyebabkan penurunan dari 7-dehidrokolesterol, suatu prekursor dari vitamin D3.<sup>2,11</sup>

Pasien epilepsi memiliki kadar 25(OH)D yang tidak berbeda bermakna antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Penelitian dengan hasil sama dikemukakan oleh Fong dan Riney<sup>6</sup> dan juga Baek dkk<sup>12</sup> yang melaporkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh pada perubahan kadar vitamin D pada

pasien epilepsi anak. Penelitian dengan hasil berbeda dilaporkan oleh Shellhaas dkk<sup>13</sup> yang melaporkan bahwa jenis kelamin perempuan berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D pada penggunaan obat antiepilepsi dalam jangka waktu lama.

Obat antiepilepsi yang dikonsumsi pasien dibedakan menjadi monoterapi dan politerapi. Kelompok monoterapi menggunakan pilihan obat asam valproat atau fenobarbital. Pada penelitian ini menggunakan dua jenis obat tersebut karena obat tersebut yang banyak digunakan oleh pasien epilepsi di poliklinik rawat jalan RSUD Dr. Moewardi. Pada kelompok politerapi, digunakan kombinasi > 2 jenis obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna kadar 25(OH)D antara kelompok pasien yang mengkonsumsi monoterapi dibandingkan kelompok pasien yang mengonsumsi politerapi. Hasil tersebut sama dengan penelitian Ginige dkk<sup>14</sup> yang meneliti efek penggunaan obat antiepilepsi jangka panjang pada 119 pasien epilepsi berusia 1-12 tahun. Menurut Ginige, defisiensi vitamin D yang terjadi pada kelompok pasien dengan monoterapi dan politerapi, tidak ada perbedaan secara bermakna. Sebaliknya, penelitian oleh Lee dkk menyatakan bahwa politerapi merupakan salah satu faktor risiko penurunan kadar vitamin D pada pasien epilepsi.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan obat antiepilepsi yang lama akan berpengaruh terhadap penurunan kadar vitamin D pada pasien epilepsi. Penelitian di India oleh Patil dan Rai<sup>15</sup> merupakan salah satu penelitian yang mendukung pernyataan tersebut. Pada penelitian mereka disebutkan bahwa pada anak penderita epilepsi usia 2-16 tahun, semakin lama mengonsumsi obat antiepilepsi akan semakin meningkat pula angka kejadian defisiensi vitamin D. Pada penelitian di poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi, kadar 25(OH)D berbeda secara bermakna antara kelompok yang mengonsumsi obat selama <2 tahun dengan kelompok yang mengonsumsi obat selama ≥2 tahun. Hasil tersebut berbeda dari hasil penelitian dari Fong dan Riney<sup>6</sup> yang melaporkan bahwa lama terapi tidak bermakna menyebabkan defisiensi vitamin D pada pasien epilepsi.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa status gizi tidak berpengaruh terhadap kadar vitamin D. Hasil tersebut berbeda dengan hasil penelitian Lee dkk<sup>3</sup> yang melaporkan bahwa anak epilepsi dengan berat badan lebih akan memiliki kadar vitamin D lebih rendah daripada anak dengan berat badan normal.

Pernyataan peningkatan BMI merupakan faktor risiko dari defisiensi vitamin D juga didukung oleh penelitian dari Shellhaas dkk<sup>13</sup> yang melaporkan bahwa obesitas berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D pada penggunaan obat antiepilepsi dalam jangka waktu lama. Pada penelitian ini, obesitas merupakan salah satu kriteria eksklusi sehingga tidak didapatkan status gizi obesitas pada data penelitian. Obesitas merupakan faktor risiko defisiensi vitamin D. Aktivitas fisik pasien obesitas terbatas sehingga kegiatan di luar rumah yang terpapar sinar matahari akan lebih sedikit dibandingkan pasien dengan berat badan normal. Paparan sinar matahari yang kurang ini menyebabkan defisiensi vitamin D.

Penelitian ini juga menganalisis jenis kejang terhadap kadar vitamin D, dengan hasil tidak ada perbedaan bermakna kadar 25(OH)D antara jenis kejang umum maupun fokal. Hasil serupa didukung oleh penelitian Baek dkk<sup>12</sup> yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna kadar vitamin D terhadap jenis kejang. Penelitian oleh Karaoglu dkk<sup>7</sup> juga mendukung hasil penelitian tersebut. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak adanya data kadar vitamin D pada subyek sehat dan kadar vitamin D sebelum penggunaan obat antiepilepsi sehingga sulit menilai defisiensi vitamin D murni karena pengaruh obat antiepilepsi atau bukan. Pada penelitian ini juga tidak menghitung paparan sinar matahari serta tidak menghitung *bone mineral density* sehingga tidak diketahui seberapa berat pengaruh defisiensi vitamin D terhadap kondisi tulang. Selain itu, penelitian ini memiliki desain penelitian potong lintang sehingga tidak bisa menyatakan hubungan sebab akibat.

## Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan penggunaan obat antiepilepsi menurunkan kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi.

## Daftar pustaka

1. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, dkk. Effects 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.

2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
3. Lee YJ, Park KM, Kim YM, Yeon GM, Nam SO. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol* 2015;52:153-9.
4. Ramelli V, Ramelli GP, Lava SA, Siegenthaler GM, Cantu M, Bianchetti M.G, dkk. Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in southern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13996.
5. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz, EG. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006;116:1703-12.
6. Fong CY, Riney CJ. Vitamin D deficiency among children with epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol* 2013;00:1-6.
7. Karaoglu P, Polat AI, Ayanoglu M, Yis U, Hiz S. Evaluation of vitamin D status in children with refractory epilepsy. *Dergisi* 2014;4:167-170.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heanley RP, dkk. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
9. Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20:198-205.
10. Farhat G, Yamout B, Mikati AM. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
11. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:e362-70.
12. Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. Vitamin D levels in children with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Med J* 2014; 55:417-21.
13. Shellhaas RA, Barks AK, Joshi SM. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010;42:422-6.
14. Ginige N, de Silva KSH, Wanigasinghe JK, Gunawardane NS, Munasinghe TMJ. Effects of long term anti epileptic drugs on serum vitamin D levels and bone profile in a cohort of Sri Lankan children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015; (Suppl 1):P66.
15. Patil N, Rai S. Study of vitamin D Levels in epileptic children in age group of 2-16 years. *Asian J Pharm Clin Res* 2015; 8:242-3.