

Hubungan Jenis, Jumlah, dan Lama Pemberian Obat Anti Epilepsi dengan Kadar 25-Hidroksi Vitamin D pada Anak Epilepsi

Aji Kristianto Wijaya, Praevilia Margareth Salendu, Jose Meky Mandei

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/Rumah Sakit Umum Pusat Prof Dr. R. D. Kandou, Manado

Latar belakang. Penggunaan obat anti epilepsi diduga dapat menyebabkan defisiensi vitamin D.

Tujuan. Mengetahui adanya hubungan jenis, jumlah, dan lama pemberian obat anti epilepsi terhadap kadar 25-hidroksi vitamin D pada anak epilepsi.

Metode. Penelitian observasional analitik secara potong lintang pada anak epilepsi usia 7 bulan-18 tahun di poli neurologi anak RSUP Prof. R. D. Kandou Manado antara 1 Agustus 2022 - 31 Desember 2022.

Hasil. Dari total 66 anak epilepsi ditemukan 19 anak defisiensi vitamin D (28,8%), 20 anak insufisiensi (30,3%), dan 27 anak status vitamin D normal (40,9%). Anak yang mendapat obat asam valproat, fenitoin, dan karbamazepin memiliki kadar 25(OH)D sebesar 27,66 (15,45 – 58,10), 25,17 (21,44 – 33,50), dan 29,49 (17,89 – 41,10) dengan nilai $p = 0,991$. Anak yang mendapat pengobatan monoterapi memiliki kadar 25(OH)D lebih tinggi yaitu 28,09 (16,20 – 58,10) dibandingkan pengobatan politerapi yaitu 18,94 (15,45 – 35,10) dengan nilai $p=0,036$. Lama pemberian obat monoterapi dan politerapi dengan kadar 25(OH)D diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,000 ($\text{sig} < 0.05$) dengan koefisien korelasi sebesar $-0,528$ (0,41 – 0,60).

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan antara jenis OAE dengan kadar vitamin D. Terdapat hubungan antara jumlah OAE dan lama pemberian OAE dengan kadar vitamin D. **Sari Pediatri** 2024;25(5):328-32

Kata kunci: epilepsi, vitamin D, anak

Relationship Between Type, Amount, And Duration Of Anti-Epilepsy Drugs With 25-Hydroxy Vitamin D3 Levels In Children With Epilepsy

Aji Kristianto Wijaya, Praevillia Margareth Salendu, Jose Meky Mandei

Background. The use of anti-epileptic drugs (AED) is thought to cause vitamin D deficiency.

Objective. To determine relationship between type, amount, and duration of AED to 25-hydroxy vitamin D levels in children with epilepsy.

Methods. A cross-sectional analytic observational in pediatric epilepsy age 7 months to 18 years at pediatric neurology Prof. R. D. Kandou Hospital Manado between 1 August 2022 to 31 December 2022.

Result. From 66 children with epilepsy, 19 children were deficiency (28.8%), 20 children insufficiency (30.3%), and 27 children normal vitamin D status (40.9%). Patients who received valproic acid, phenytoin, and carbamazepine were 27.66 (15.45 – 58.10), 25.17 (21.44 – 33.50), and 29.49 (17.89 – 41, 10) with p value = 0.991. Patient monotherapy had higher levels of 25(OH)D: 28.09 (16.20 – 58.10) compared to polytherapy: 18.94 (15.45 – 35.10) with p value = 0.036. Duration monotherapy and polytherapy with 25(OH)D levels obtained a sig value of 0.000 ($\text{sig} < 0.05$) with correlation coefficient was -0.528 (0.41 – 0.60).

Conclusion. There is no relationship between the type of OAE and vitamin D levels. There is a relationship between the amount of OAE and the duration of OAE administration and vitamin D levels. **Sari Pediatri** 2024;25(5):328-32

Keywords: epilepsy, vitamin D, children

Alamat korespondensi: Aji Kristianto Wijaya. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Jl. Woler Monginsidi 56, Malalayang Manado, 95163. Email: ajikristianto89@gmail.com

Epilepsi merupakan kelainan neurologis yang umum terjadi pada anak. Di negara berkembang, angka kejadian epilepsi anak sejak dari lahir sampai usia 16 tahun diperkirakan sekitar 61-124 dari 100.000 anak per tahun.¹ Epilepsi menurut International League Against Epilepsy (ILAE) didefinisikan sebagai kejang berulang dua kali atau lebih tanpa provokasi dengan interval lebih dari 24 jam.² Sementara itu, belum tersedia data nasional yang valid mengenai insiden epilepsi pada anak di Indonesia.³

Pengobatan epilepsi merupakan terapi jangka panjang, efek samping obat anti epilepsi (OAE) seringkali menjadi faktor utama dalam penghentian terapi epilepsi. Vitamin D berperan penting dalam banyak fungsi fisiologis yang berbeda. Prevalensi defisiensi vitamin D pada anak dengan epilepsi bervariasi di berbagai negara. Penelitian yang dilakukan di Korea dari tahun 2011 sampai 2015 mendapatkan sekitar 62,6% anak epilepsi mengalami defisiensi vitamin D.⁴ Sementara itu, penelitian jenis kasus kontrol di Iran dari tahun 2014 sampai 2015 mendapatkan 37,5% anak epilepsi mengalami defisiensi vitamin D, sedangkan pada kelompok anak sehat sekitar 12,5% yang mengalami defisiensi vitamin D.⁵

Penggunaan OAE dapat menyebabkan defisiensi vitamin D, diduga salah satunya melalui mekanisme induksi sitokrom P450 yang menyebabkan katabolisme vitamin D. Penelitian di Malaysia mendapatkan prevalensi defisiensi vitamin D pada anak usia tiga hingga 18 tahun sebesar 25%. Dalam penelitian tersebut, pemakaian OAE sebagai politerapi juga dihubungkan dengan penurunan kadar 25-hidroksi vitamin D3 yang lebih besar dibandingkan OAE sebagai monoterapi.⁶ Satu penelitian di Indonesia dilakukan di poliklinik rawat jalan RSUD Mawardi, Surakarta, didapatkan prevalensi defisiensi vitamin D pada anak epilepsi usia ≤ 18 tahun sebesar 27,5%. Pada penelitian tersebut, penurunan kadar 25-hidroksi vitamin D lebih besar pada pemberian OAE lebih dari dua tahun.⁷ Terapi defisiensi vitamin D pada anak sangat penting untuk mengoptimalkan tumbuh kembang anak, pertumbuhan tulang, dan mengurangi risiko fraktur atau osteoporosis saat mereka usia dewasa. Pada berbagai negara terdapat rekomendasi pemeriksaan berkala kadar 25-hidroksi vitamin D3 pada anak epilepsi yang mendapatkan pengobatan OAE dalam jangka waktu lama, dan memiliki rekomendasi suplementasi vitamin D pada anak epilepsi. Oleh karena itu, perlu dilakukan

penelitian untuk mengetahui hubungan pemberian OAE dengan kadar 25-hidroksi vitamin D pada anak epilepsi.

Metode

Desain penelitian ini adalah observasional analitik secara potong lintang dengan pengukuran kadar 25-hidroksi vitamin D pada pasien epilepsi yang mendapatkan OAE mulai dari bulan Agustus 2022 hingga Desember 2022 di Poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Kriteria inklusi adalah pasien epilepsi berusia tujuh bulan – 18 tahun yang mendapatkan OAE minimal selama enam bulan. Kriteria eksklusi adalah riwayat pemberian suplementasi vitamin D atau kalsium dalam enam bulan terakhir. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Jumlah sampel dihitung dengan rumus penelitian analisis numerik berpasangan.

Analisis data numerik dilakukan dengan uji beda *T-test* bila data terdistribusi normal atau dengan uji *Mann-Whitney* bila data tidak terdistribusi normal. Selanjutnya, untuk mengetahui hubungan antara variabel data numerik kadar 25-hidroksi vitamin D dengan jenis, jumlah, dan lama pemberian OAE dilakukan uji korelasi *Pearson* bila data terdistribusi normal atau dengan uji *Spearman* bila data tidak terdistribusi normal.

Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p \leq 0,05$. Status vitamin D diklasifikasikan menjadi defisiensi dan tidak defisiensi, analisis bivariat menggunakan *chi square test*. Regresi logistik multipel digunakan untuk memprediksi faktor-faktor yang memengaruhi kadar 25-hidroksi vitamin D. Semua analisis dilakukan dengan bantuan *software SPSS 25.0 for MacOS*. Penelitian ini sudah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado.

Hasil

Dari 68 sampel penelitian sebanyak 66 sampel memenuhi kriteria inklusi dan dua sampel dieksklusi karena memiliki riwayat konsumsi suplemen vitamin D dalam enam bulan terakhir. Berdasarkan Tabel 1 diketahui sampel didominasi anak laki-laki (63,6%) dengan rerata usia $8,27 \pm 4,78$ dan memiliki status vitamin D normal (40,9%).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=66)
Jenis kelamin (%)	
Laki-Laki	42 (63,6)
Perempuan	24 (36,4)
Usia, rerata ±SD (%)	8,27±4,78
1-5 tahun	20 (30,4)
6-10 tahun	23 (34,8)
>10 tahun	23 (34,8)
Status gizi (%)	
Buruk	1 (1,7)
Kurang	3 (4,5)
Baik	56 (84,8)
<i>Overweight</i>	3 (4,5)
Obesitas	3 (4,5)
Tipe kejang(%)	
Fokal	18 (27,3)
Umum	48 (72,7)
Status vitamin D (%)	
Defisiensi (≤20 ng/ml)	19 (28,8)
Insufisiensi (21-29 ng/ml)	20 (30,3)
Normal (≥30 ng/ml)	27 (40,9)
Jumlah obat(%)	
Monoterapi	58 (87,8)
Politerapi	8 (12,2)
Jenis obat monoterapi (%)	
Asam valproat	53 (80,3)
Fenitoin	3 (4,5)
Karbamazepin	2 (3,1)
Jenis obat politerapi (%)	
Asam valproat - karbamazepin	1 (1,6)
Asam valproat - levetirasetam	7 (10,5)

Dari Tabel 2 terlihat bahwa anak yang mendapat monoterapi memiliki kadar 25(OH)D lebih tinggi, yaitu 28,09 (16,20–58,10) dibandingkan pengobatan politerapi yaitu 18,94 (15,45–35,10). Hasil *mann whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (p=0,036).

Dari Tabel 3 diketahui bahwa anak yang mendapat asam valproate (n=53) memiliki kadar 25(OH)D sebesar 27,66 (15,45 – 58,10), fenitoin (n=3) sebesar 25,17 (21,44 – 33,50) dan karbamazepine (n=2) sebesar 29,49 (17,89 – 41,10). Hasil uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai p = 0,991 menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar 25(OH)D berdasarkan jenis obat tunggal.

Berdasarkan hasil uji korelasi lama monoterapi dengan kadar 25(OH)D diperoleh nilai sig sebesar 0,000 (sig < 0,05) yang menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan (Tabel 4). Koefisien korelasi yang diperoleh adalah -0,479 dengan kekuatan cukup kuat (0,41 – 0,60). Hasil uji korelasi lama politerapi dengan kadar 25(OH)D diperoleh nilai sig sebesar 0,000 (sig < 0,05) yang menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan. Koefisien korelasi yang diperoleh adalah -0,528 dengan kekuatan cukup kuat (0,41 – 0,60). Arah hubungan adalah negatif memberikan arti bahwa semakin lama waktu pemberian obat maka akan menurunkan kadar 25(OH)D.

Pembahasan

Pengobatan epilepsi diawali dengan prinsip monoterapi karena sebagian besar epilepsi dapat terkontrol dengan

Tabel 2. Uji *Mann Whitney* hubungan jumlah obat dan kadar 25(OH)D

Variabel	Jumlah pengobatan	Median (min-max)	Nilai p
Kadar 25(OH)D	Monoterapi (n=58)	28,09 (16,20 – 58,10)	0,036
	Politerapi (n=8)	18,94 (15,45 – 35,10)	

Tabel 3. Uji *Kruskal Wallis* hubungan jenis obat monoterapi dengan kadar 25(OH)D

Variabel	Jenis Obat	Median (min-max)	Nilai p
Kadar 25(OH)D	Asam Valproate (n=53)	27,66 (15,45 – 58,10)	0,991
	Fenitoin (n=3)	25,17 (21,44 – 33,50)	
	Karbamazepine (n=2)	29,49 (17,89 – 41,10)	

Tabel 4. Hasil Korelasi Spearman

Variabel bebas	Variabel terikat	Sig	r
Lama monoterapi	Kadar 25 (OH)D	0,000	-0,479
Lama politerapi		0,000	-0,528

baik melalui penggunaan monoterapi, baik sebagai lini pertama maupun kedua. Pada penelitian ini, 87,8% subjek penelitian menggunakan monoterapi. Obat anti epilepsi yang paling umum digunakan dalam kelompok monoterapi adalah asam valproat (80,3%), fenitoin (4,5%), dan karbamazepin (3,1%). Proses inaktivasi vitamin D oleh OAE diduga akibat induksi enzim-enzim hati dan akibat aktivasi dari *pregnane X receptor* (PXR), *steroid dan xenobiotic receptor* (SXR). Aktivasi awal vitamin D (D2 dan D3) terjadi di hati dengan proses hidroksilasi menjadi 25(OH)D oleh CYP27A. Obat antiepilepsi bergabung dan mengaktifkan SXR, kemudian berinteraksi dengan *retinoid X receptor* (RXR), yang selanjutnya mengaktifkan enzim 24-hydroxylase dengan berinteraksi pada elemen responsif vitamin D yang mengarah pada destruksi 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D.⁸ Walaupun demikian, beberapa penelitian melaporkan tidak terdapat perbedaan antara OAE penginduksi enzim dan non penginduksi enzim terhadap status vitamin D. Studi di Iran oleh Nakhaemoghadam dkk,⁵ dilaporkan bahwa kadar vitamin D pada pasien epilepsi tidak berhubungan dengan tipe/jenis obat (fenitoin, karbamazepin, asam valproat dan topiramet). Begitu pula, Chaudhuri dkk⁹ juga melaporkan bahwa jenis obat karbamazepin, asam valproat dan fenitoin tidak memengaruhi kadar vitamin D secara signifikan. Suatu studi *systematic review* yang dilakukan oleh Zhang dkk¹⁰ tidak menemukan bukti yang cukup untuk menjelaskan bahwa jenis OAE tertentu memengaruhi kadar vitamin D serum.

Jika pemberian OAE lini pertama tidak efektif atau gagal dengan monoterapi maka dapat ditambahkan OAE jenis lain (politerapi). Pada kelompok politerapi digunakan kombinasi dua obat atau lebih. Sebanyak 12,2% penderita epilepsi dalam penelitian ini menerima politerapi, dengan kombinasi asam valproat dan levetiracetam menjadi yang paling umum. Hasil penelitian menunjukkan pasien yang mendapat monoterapi memiliki rerata kadar 25(OH)D lebih tinggi, yaitu 28,09 ng/mL dibandingkan pengobatan politerapi yaitu 18,94 ng/mL. Hasil rata-rata kadar 25(OH)D pada pengobatan politerapi lebih rendah dibandingkan pengobatan monoterapi dan perbedaan kedua kelompok tersebut signifikan.

Hasil ini berbeda dengan penelitian Tantri dkk⁷ yang meneliti efek penggunaan OAE jangka panjang terhadap kadar vitamin D pada pasien epilepsi usia kurang dari 18 tahun di Surakarta. Menurut Tantri, tidak terdapat perbedaan rerata kadar vitamin D antara

kelompok monoterapi dan politerapi. Di Spanyol, penelitian Dura-Trave dkk¹¹ menunjukkan bahwa penggunaan asam valproat dan levetiracetam sebagai monoterapi selama 12 bulan menurunkan kadar vitamin D serum secara signifikan. Di Malaysia, penelitian Fong dkk⁶ menyatakan bahwa politerapi merupakan salah satu faktor risiko penurunan kadar vitamin D pada penderita epilepsi. Mekanisme penyebabnya hingga saat ini belum diketahui jelas, mungkin dikarenakan oleh adanya berbagai interaksi yang kompleks antara berbagai OAE terhadap metabolisme vitamin D.

Durasi pasti pemakaian OAE yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin D belum jelas diketahui. Penelitian yang dilakukan oleh Qiu dkk¹² menunjukkan bahwa kadar vitamin D secara signifikan menurun setelah 18 bulan pemakaian OAE. Puspa dkk¹³ menyebutkan bahwa pemakaian OAE lebih dari enam bulan menyebabkan defisiensi vitamin D sebesar 35%. Sejalan dengan itu, Xu dkk¹⁴ juga melaporkan adanya penurunan kadar vitamin D pada pasien yang mendapat OAE selama enam bulan, dengan kadar vitamin D sebelum pengobatan dalam batas normal (25(OH)D \geq 30 ng/mL). Pada hasil penelitian ini didapatkan jenis obat asam valproat tidak berhubungan signifikan dengan penurunan kadar vitamin D.

Obat anti epilepsi jenis lain tidak banyak didapatkan pada populasi penelitian. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa asam valproat menginduksi CYP3A4 dan CYP24A1, yang terlibat dalam katabolisme vitamin D, menjadikan asam valproat sebagai kandidat OAE yang menyebabkan defisiensi vitamin D. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa asam valproat dan metabolit 4-ene-VPA dapat bersifat hepatotoksik, terutama terhadap fungsi mitokondria, yang dapat mempengaruhi fungsi hidroksilasi hati dan ginjal melalui penghambatan aktivitas isozim P450 CYP2C191 dan transferase uridin difosfat, sehingga lebih lanjut mempengaruhi penurunan sintesis 1,25(OH)₂D₃.¹⁵ Keterbatasan penelitian ini adalah tidak adanya data kadar vitamin D sebelum dimulai penggunaan OAE dan tidak membandingkan pada kelompok anak yang sehat, sehingga sulit menentukan apakah kadar vitamin D yang tidak normal (<30 ng/mL) murni akibat penggunaan OAE atau tidak. Keterbatasan juga ditemui pada variasi jenis OAE, dimana mayoritas sampel penelitian diterapi menggunakan asam valproat, sehingga dalam menganalisa hubungan jenis obat dalam monoterapi atau politerapi, sampel terlalu sedikit.

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan antara jenis OAE dengan kadar vitamin D. Terdapat hubungan antara jumlah OAE dan lama pemberian OAE dengan kadar vitamin D.

Daftar pustaka

1. Mangunatmadja I, Handyastuti S, Amalia, penyunting. *Epilepsi pada anak*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.h.4-13.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, dkk. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
3. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana epilepsi pada anak*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
4. 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.
5. Nakhaemoghadam M, Teimouri A, Khaje A, Hoseini SB. Bone metabolism disorder in epileptic children. *Iran J Child Neurol* 2018;12:17-24.
6. Fong CY, Kong AN, Poh BK, Mohamed AR, Khoo TB, Ng RL, dkk. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:1271-9.
7. Tantri N L, Nur FT, Salino H. Pengaruh pemberian obat antiepilepsi terhadap kadar vitamin D pada anak penderita epilepsi. *Sari Pediatri* 2017;19:97-102.
8. Alshafei MM, Abdelkarim HM, Daoud EM, Hassuna HZ. Serum vitamin D and carboxy-terminal telopeptide type I collagen levels: as markers for bone health affection in patients treated with different antiepileptic drugs. *Am-Euras J Toxicol Sci* 2015;7:256-60.
9. Chaudhuri IR, Mridula KR, Rathnakishore Ch, Balaraju B, Bandaru VCS. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency in pediatric epileptic patients. *Iran J Child Neurol* 2017;11:48-56.
10. Zhang X, Zhong R, Chen Q, Li M, Lin W, Cui L. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2020;48:1-11.
11. Durá-travé T, Victoriano FG, Chacon MM, Gonzalez PM, Albesa SA, Petri MEY. Vitamin d deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res* 2018;139:80-4.
12. Qiu J, Guo H, Li L, Xu Z, Jing X, Hu Y, dkk. Valproic acid therapy decreases serum 25-hydroxyvitamin D level in female infants and toddlers with epilepsy—a pilot longitudinal study. *J Biomed Res* 2021;35:61-7.
13. Pusparini P. Defisiensi vitamin D terhadap penyakit. *Indones J Clin Pathol Med Lab* 2018;21:90-5.
14. Xu Z, Jing X, Li G, Sun J, Guo H, Hu Y dkk. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure* 2019;71:60-5.
15. Meseguer ES, Elizalde MU, Borobia AM, Ramírez E. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. *J Clin Med* 2021;10:1-13.