

Oleh: LINA EKA DEWI

HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPSI JANGKA LAMA
DENGAN PROFIL LIPID DAN KADAR LIPOPROTEIN (a)

ABSTRAK

Penggunaan OAE jangka lama sering berhubungan dengan berbagai efek samping seperti gangguan metabolik dan hormonal. Disfungsi endotel vaskuler dapat disebabkan oleh OAE jangka lama akibat peningkatan beberapa zat seperti homosistein, asam folat, dan lipoprotein. Terdapat sejumlah penelitian kontroversi berhubungan dengan efek OAE jangka lama terhadap profil lipid dan kadar lipoprotein (a). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan OAE jangka lama dengan profil lipid dan kadar lipoprotein (a).

Penelitian dengan disain *cross sectional study* dilakukan terhadap 72 pasien epilepsi. Berdasarkan proporsional random sampling, subjek dibagi atas kelompok fenitoin 26 orang, karbamazepin 13 orang, politerapi 27 orang dan valproat 6 orang. Sampel darah subjek diambil setelah 12 jam puasa dan diperiksa dengan metode imunoturbidimetri untuk kadar lipoprotein (a) dan spektrofotometer untuk kadar profil lipid. Data dianalisis dengan uji *one way ANOVA*, *independent t test* dan *Kruskal Wallis*. Hasil bermakna bila nilai $p < 0,05$.

Pada penelitian ini didapatkan rerata lama OAE adalah 120,14 bulan. Rerata kadar kolesterol total $204,01 \pm 44,94$ (mg/dL), kadar LDL $120,45 \pm 41,67$ (mg/dL), kadar HDL $65,13 \pm 20,07$ (mg/dL), kadar trigliserida $96,33 \pm 60,52$ (mg/dL) dan Lp (a) $35,76 \pm 37,94$ (mg/dL). Setelah uji statistik didapatkan hubungan bermakna pada penggunaan OAE lebih dari 10 tahun dengan peningkatan kadar kolesterol total khususnya pada penggunaan karbamazepin lebih dari 10 tahun.

Didapatkan hubungan bermakna antara penggunaan OAE jangka lama dengan peningkatan kadar kolesterol total khususnya pada penggunaan karbamazepin lebih dari 10 tahun. Fenitoin, valproat dan politerapi dengan tambahan klobazam atau fenobarbital tidak memperlihatkan peningkatan profil lipid dan kadar lipoprotein (a).

Kata kunci: OAE jangka lama, kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, Lipoprotein (a)

By: Lina Eka Dewi

THE RELATIONSHIP BETWEEN LONG TERM USE OF ANTI
EPILEPTIC DRUGS WITH LIPID PROFILE AND
LIPOPROTEIN (a) LEVEL

ABSTRACT

Long term use of AEDs is often associated with various side effects such as metabolic and hormonal disturbances. Vascular endothelial dysfunction can be caused by long term use of AEDs due to the increase of several substances such as homocystein, folic acid, and lipoprotein. There were numerous controversial studies regarding the effect of long term AED to lipid profile and lipoprotein (a) level. This study was aimed to determine the relationship between the use of longterm AED with lipid profile and lipoprotein (a) level.

This research using cross sectional study in 72 epileptic patients. According the proportional random sampling, the patients divided into groups of phenytoin are 26 subjects, carbamazepine 13 subjects, polytherapy 27 subjects and 6 subjects with valproic acid . The subject's blood samples were taken after 12 hours of fasting and was examined by using the immunoturbidimetry method to determine the levels of lipoprotein (a) and spectrophotometer to determine the levels of lipid profile. Datas were analyzed by *one-way ANOVA test, independent t-test* and *Kruskal Wallis*. The result was considered significant if the value of $p < 0,05$.

The mean usage of AEDs is 120,14 month. Average total cholesterol level in this study was $204,01 \pm 44,94$ (mg/dL); LDL level $120,45 \pm 41,67$ (mg/dL); HDL level $65,13 \pm 20,07$ (mg/dL); triglycerides level $96,33 \pm 60,52$ (mg/dL) and Lp (a) level $35,76 \pm 37,94$ (mg/dL). The statistical tests revealed significant relationship of AEDs to increased levels of total cholesterol, especially on the use of carbamazepine more than 10 years.

There is a significant relationship between the use of long term AED with an increase of total cholesterol levels, especially on carbamazepine's use. The use of phenytoin, valproic acid, and polytherapy (carbamazepine or phenytoin, with clobazam or phenobarbital alone or combined) did not show significant increase of lipid profile and lipoprotein (a) level.

Key Words: longterm AED, total cholesterol, LDL, HDL, Triglycerides,
Lipoprotein (a)

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Disain Penelitian

Penelitian ini dirancang sesuai dengan studi cross-sectional.

4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel Dan Teknik Pengambilan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik bagian/SMF Penyakit Saraf RS.DR.M.Djamil Padang, dengan jumlah 121 orang (rincian pada lampiran).

4.2.2 Sampel penelitian

Sampel yang diteliti diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

Jumlah sampel ditetapkan berdasarkan rumus proporsi (Chandra, 2008).

4.2.2.1 Kriteria inklusi

1. Pasien epilepsi di poliklinik bagian/SMF Penyakit Saraf RS.DR.M.Djamil Padang.
2. Telah mendapat terapi OAE \geq 1 tahun secara teratur.
3. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini.

4.2.2.2 Kriteria eksklusi

1. Menderita penyakit degeneratif secara klinis (hipertensi, stroke, penyakit jantung koroner, diabetes melitus/ gangguan tiroid, riwayat gagal ginjal dan kelainan ginjal)
2. Menderita *rheumatoid arthritis* secara klinis
3. Memakai obat atau zat yang mempengaruhi metabolisme lipid

4.2.3 Besar sampel

Sampel diambil dengan menggunakan rumus perhitungan besar subjek berdasarkan proporsi: (Chandra, 2008)

$$n_0 = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan :

n_0 = besar sampel tahap pertama

Z_{α} = taraf kepercayaan (signifikan); pada nilai $\alpha = 0,1$; nilai $Z_{\alpha} = 1,645$

p = proporsi penggunaan salah satu OAE dari populasi target, diambil dari CBZ yaitu 0,2

$q = 1 - p = 0,8$

d = derajat kekeliruan pengambilan sampel, ditetapkan sebesar 5%

N = banyaknya populasi yang diteliti/populasi referens (121 orang)

(Komunikasi pribadi-Bagian Rekam Medis RS.DR.M.Djamil, 2011)

Sehingga didapat hasil :

$$n_0 = \frac{1,6452 \times 0,2 \times 0,8}{0,052} = 173 \text{ (besar sampel tahap pertama)}$$

Selanjutnya dilakukan korelasi dengan jumlah populasi referens dengan

$$\text{rumus : } n_1 = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0 - 1}{N}}$$

$$n_1 = \frac{173}{1 + \frac{173 - 1}{121}} = \frac{173}{2,42} = 71 \text{ (jumlah sampel terpilih)}$$

Dalam rangka penetapan anggota sampel maka rumus proporsi adalah : $n_1/N \times$

$100\% = 71/121 \times 100\% = 58,7\%$ dan angka ini dipergunakan sebagai prosentase proporsi

untuk tiap kelompok dalam menetapkan jumlah sampel masing-masing kelompok,

peroleh:

- Sampel untuk CBZ = $58,7\% \times 22 = 12,9 \sim 13$ orang
- Sampel untuk PHT = $58,7\% \times 43 = 25,2 \sim 26$
- Sampel untuk politerapi = $58,7\% \times 46 = 27$
- Sampel untuk VPA = $58,7\% \times 10 = 5,9 \sim 6$

Sehingga total sampel yang dibutuhkan dalam penelitian menjadi = $13 + 26 + 27 + 6 = 72$ orang.

4.2.4 Tehnik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel ditentukan dengan metode proporsional random sampling, semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak sampai jumlahnya sesuai dengan besar sampel yang telah ditentukan menurut rumus sampel dan dikelompokkan atas 4 kelompok yaitu kelompok PHT, CBZ, VPA dan politerapi (2 OAE/lebih).

4.3 Klasifikasi Variabel Dan Definisi Operasional Variabel

4.3.1 Klasifikasi variabel

Penelitian ini merupakan penelitian multivariat yang terdiri dari;

4.3.1.1 Variabel bebas

1. Pasien epilepsi dengan monoterapi OAE
2. Pasien epilepsi dengan politerapi OAE

4.3.1.2 Variabel tergantung

1. Kolesterol total
2. LDL
3. Trigliserida
4. Kadar Lp(a)

4.3.2 Definisi Operasional Variabel

1. **Epilepsi dengan OAE jangka lama:** memenuhi kriteria ILAE dan memakai OAE sedikitnya dalam 1 tahun terakhir secara teratur (Engel and Pedley, 2008; Castro-Gago et al., 2006).
2. **Peningkatan kadar kolesterol:** bila kadar kolesterol serum ≥ 200 mg/dL (AHA, 2002).
3. **Peningkatan kadar LDL:** bila kadar LDL > 130 mg/dL (AHA, 2002).
4. **Peningkatan kadar trigliserida :** bila kadar trigliserida > 150 mg/dL (AHA, 2002).
5. **Peningkatan kadar Lp(a) :** dikatakan memiliki resiko aterosklerosis bila kadar dalam serum > 30 mg/dL (Cheng et al., 2010).

4.4 Bahan Dan Instrumen Penelitian

4.4.1 Bahan Yang Diperlukan Dalam Penelitian

1. Sampel serum penderita
2. KIT reagen Lipoprotein (a) - (Roche)
3. KIT reagen Kolesterol total, LDL, HDL, Trigliserida (Rajawali Nusindo)

4.4.2 Instrumen Penelitian

1. Protokol penelitian
2. *Automatic spektrofotometer*

4.5 Tempat Dan Waktu penelitian

4.5.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di :

1. Poliklinik Bagian/SMF Penyakit Saraf RSUP DR. M. Djamil, Padang untuk mendapatkan peserta dalam penelitian ini.
2. Laboratorium Patologi Klinik RS.DR. M.Djamil untuk pengambilan subjek serum Lp (a) dan profil lipid

4.5.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan dalam waktu 12 (duabelas) bulan dengan jadwal seperti pada lampiran.

4.6 Persyaratan etik penelitian.

Sebelum penelitian dilakukan, diminta terlebih dahulu persetujuan etik dari Panitia Etik Penelitian RS Dr M Djamil Padang. Di dalam protokol penelitian dilampirkan informasi yang diberikan kepada subjek penelitian yang meliputi alasan pasien diikutsertakan dalam penelitian, subjek bebas menolak, tujuan penelitian, waktu yang diperlukan, imbalan yang didapat, pemberitahuan hasil penelitian, resiko penelitian dan manfaat langsung. Implikasi etik pada penelitian ini mengikuti ketentuan Deklarasi Helsinki. (Oemijati *et al.*, 1987, Derenzo & Moss, 2006)

Peneliti melaksanakan penelitian ini dengan penuh tanggung jawab melalui organisasi penelitian, antara lain:

- a. Tenaga yang terlibat dalam penelitian ini diberi pembekalan terlebih dahulu tentang informasi yang lengkap dan jelas akan tujuan penelitian. Mereka mampu melakukan pencatatan dan memverifikasi data serta dapat mempersiapkan laporan hasil penelitian dengan baik.
- b. Peneliti menjamin kerahasiaan dokumen yang berkaitan dengan data subjek.
- c. Penelitian ini dilakukan dan diawasi oleh dokter yang berkompetensi.
- d. Peneliti sangat menghormati kepentingan subjek dan selalu mengutamakan kepentingan-kepentingan ilmiahnya sendiri.
- e. Peneliti akan memberikan informasi yang akurat kepada pihak yang berkepentingan apabila diperlukan.
- f. Segala akibat yang ditimbulkan pada pelaksanaan penelitian ini yang menyangkut tindakan intervensi terhadap pasien adalah menjadi tanggung jawab peneliti.

4.7 Validitas Dan Realibitas Penelitian

4.7.1 Uji Reliabilitas

Uji Reliabilitas penggunaan instrumen dilakukan terhadap pemeriksaan tekanan darah (hipertensi) Mengingat pemeriksaan ini dilakukan oleh beberapa orang observer, maka untuk mendapatkan tingkat realibilitas yang baik akan dilakukan uji realibilitas untuk pemeriksaan tekanan darah.

Untuk pemeriksaan tekanan darah dilakukan uji statistik keandalan *Kappa* (Viera and Garrett, 2005). Uji statistik *Kappa* bertujuan untuk menghitung kesepakatan diantara 2 dokter pemeriksa di Bagian Penyakit Saraf yang sudah dilatih dalam penelitian ini (*interobserver agreement*).

4.7.2 Validitas Penelitian

Pemeriksaan laboratorium dilakukan pada Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Bagian Patologi Klinik RSUP DR. M. Djamil Padang, yang diawasi masing-masingnya oleh 1 (satu) orang dokter Spesialis Patologi Klinik.

Pemeriksaan menggunakan alat *automatic spectrofotometer* dengan merek Cobas Integra untuk pemeriksaan Lp (a) dan profil lipid. Alat tersebut sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu mengikuti prosedur standar laboratorium secara periodik menurut *Quality Control System*, dengan menentukan harga *coefficient of variation* (CV). Harga CV untuk Lp(a) adalah 0,7% dan 2,3%; Kolesterol 2,5%-3,5%, trigliserida 5,3% dan HDL 2,5%, baru dilakukan penetapan kadar subjek. Analisis subjek dilakukan pada hari yang sama dengan pengambilan subjek (Roche Diagnostics, 2004).

4.8 Prosedur Penelitian

Semua pasien yang berkunjung ke poliklinik penyakit saraf yang telah terdiagnosis epilepsi (rekam medis) dan memakai obat anti epilepsi jangka lama secara teratur minimal 1 tahun terakhir diidentifikasi sebagai calon subjek penelitian.

Calon subjek penelitian ini kemudian diwawancara untuk menjelaskan tujuan penelitian. Dilakukan pemeriksaan lebih lanjut melalui kuesioner untuk kriteria inklusi dan menyingkirkan kriteria eksklusi. Setelah subjek menerima penjelasan dan menyatakan persetujuan untuk ikut serta berpartisipasi dalam penelitian ("Persetujuan Setelah Penjelasan"), maka pasien disodori formulir *informed consent* untuk dibaca dan dipahami. Kemudian partisipan (subjek penelitian) menandatangani *informed consent*.

Didapatkan 4 (empat) golongan subjek, yaitu kelompok I pasien epilepsi dengan penggunaan obat PHT saja, kelompok II pasien epilepsi dengan obat CBZ saja, kelompok III pasien epilepsi dengan obat VA saja dan kelompok IV pasien epilepsi dengan politerapi (salah satu obat PHT, CBZ, VA dengan PB atau CLB).

4.9 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan setelah subjek mengisi *Informed Consent* dan pengisian protokol penelitian setelah menjalani berbagai pemeriksaan yang diperlukan sesuai protokol.

Langkah langkah mengumpulkan data adalah sebagai berikut :

1. Untuk menjamin keberhasilan mengumpulkan data, diperlukan kerjasama yang baik anggota tim dengan melakukan pelatihan anggota tim untuk mendapatkan persepsi yang sama diantara sesama observer, dan mendapatkan persetujuan dari Panitia Etik Penelitian dan Bagian/SMF yang terkait.
2. Setelah subjek menyetujui (penjelasan sebelum persetujuan = PSP) untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dengan menanda tangani *informed consent*, maka dilakukan pengisian identitas subjek selengkapnya.
3. Dilakukan seleksi peserta penelitian dengan kriteria subjek sesuai dengan kriteria inklusi pada 4.2.2. dengan tehnik pengambilan subjek sesuai petunjuk 4.2.4.

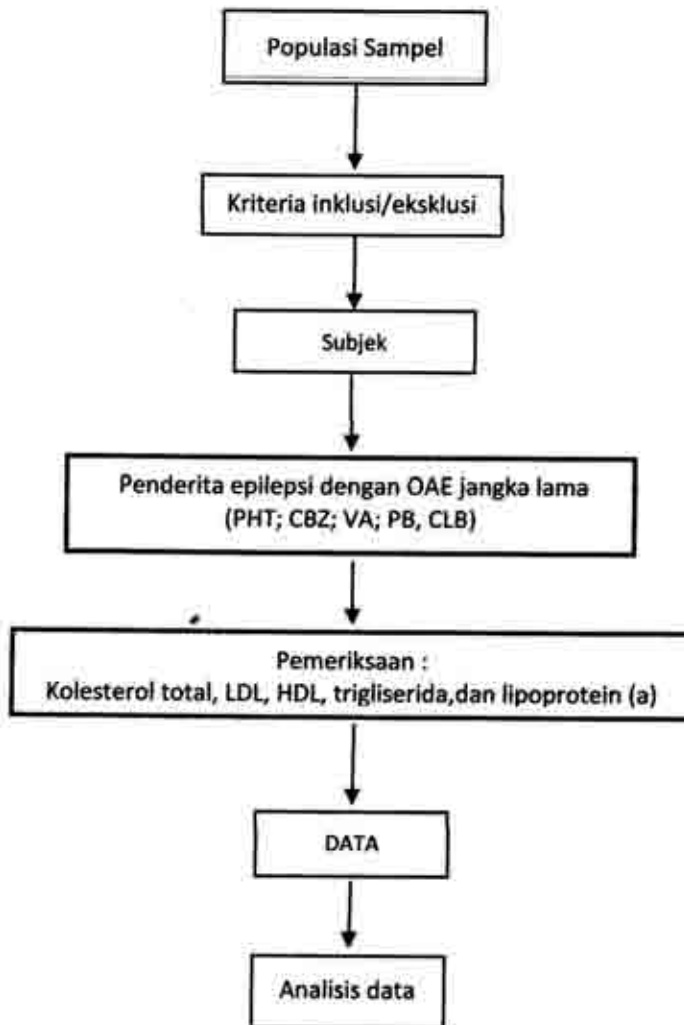
4. Dilakukan pengisian kuesioner pada keempat kelompok partisipan yaitu kelompok PHT saja, CBZ saja, VPA saja dan politerapi sesuai dengan prosedur.
5. Selanjutnya pasien dikirim ke laboratorium untuk pengambilan subjek darah untuk pemeriksaan profil lipid dan Lp (a) dengan keharusan berpuasa dulu 12 jam sebelum pemeriksaan.
6. Dua orang anggota tim peneliti (peneliti pendamping) melakukan telaah (review) terhadap kelengkapan dan nilai data yang dicantumkan, dan disamping itu peneliti pendamping mempunyai tanggung jawab melakukan *coding* data. Upaya yang dilakukannya adalah memeriksa segala kekurangan atau ketidak lengkapan pencatatan sebelum formulir *data dikirimkan untuk *data entry*.
7. Formulir yang sudah ditelaah dan diterima kemudian disimpan dalam computer (temporary data files)
8. Langkah terakhir adalah mendeskripsikan data dan melakukan coding, selanjutnya data sudah siap untuk dianalisis.

4.10 Analisis Data

Analisis data dilakukan secara multivariat dengan ANOVA dengan perhitungan F test setelah melalui uji persyaratan: 1. Normalitas

2. Homogenitas

4.11 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 4.1 Bagan Kerangka Operasional

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien epilepsi yang berobat secara rutin minimal dalam 1 tahun terakhir pada poliklinik bagian/SMF Penyakit Saraf RS.DR.M.Djamil Padang. Pengambilan sampel dilaksanakan mulai bulan November 2011 sampai bulan Januari 2012. Dari 121 orang pasien epilepsi yang rutin berobat, dipilih 72 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, berdasarkan metode proporsional random sampling sebagai subjek penelitian. Jumlah subjek untuk masing-masing jenis OAE adalah fenitoin 26 orang, karbamazepin 13 orang, politerapi 27 orang dan valproat sebanyak 6 orang, sesuai dengan jumlah subjek yang telah ditetapkan sebelumnya.

5.1 Karakteristik Sampel

Karakteristik dasar dari subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1. Terdiri dari 31 orang pria (43,1%) dan 41 orang wanita (56,9%). Rerata usia subjek penelitian adalah 29,46 tahun dengan usia termuda 14 tahun dan tertua 56 tahun. Rerata usia subjek dengan PHT adalah $29,50 \pm 12,10$ tahun dengan usia termuda 14 tahun dan tertua 54 tahun. Rerata usia subjek dengan CBZ adalah $30,62 \pm 14,08$ tahun dengan usia termuda 14 tahun dan tertua 56 tahun. Rerata usia subjek dengan politerapi adalah $30,26 \pm 9,44$ tahun dengan usia termuda 16 tahun dan tertua 50 tahun. Rerata usia subjek dengan VPA adalah $23,17 \pm 8,70$ tahun dengan usia termuda 14 tahun dan tertua 35 tahun.

Berdasarkan jenis kelamin, secara keseluruhan subjek terbanyak berjenis kelamin wanita sebanyak 41 orang (56,9%) dan jenis kelamin wanita juga lebih banyak ditemukan dibandingkan pria pada subjek yang mendapat terapi PHT sebanyak 15 orang (57,7%); CBZ 9 orang (69,2%), dan VPA sebanyak 4 orang (66,7%) sedangkan pada kelompok politerapi lebih banyak berjenis kelamin pria dengan jumlah 14 orang (51,9%).

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

	n = 72	Jenis OAE			
		PHT (n = 26)	CBZ (n = 13)	Politerapi (n = 27)	VPA (n = 6)
Usia					
Mean (tahun)±SD	29,46±11,81	29,50±12,10	30,62±14,08	30,26±9,44	23,17±8,70
Terendah	14	14	14	16	14
Tertinggi	56	54	56	50	35
Sex (n%)					
Laki-laki	31 (43,1)	11 (42,3)	4 (30,8)	14 (51,9)	2 (33,3)
Wanita	41 (56,9)	15 (57,7)	9 (69,2)	13 (48,1)	4 (66,7)
Etiologi (n%)					
Idiopatik	67 (93,1)				
Simptomatik	5 (6,9)				
Jenis Terapi (n%)					
Monoterapi	45 (62,5)	26(36,1)	13(18,1)		6(8,3)
Politerapi	27 (37,5)				
Lama OAE	120,14±111,				
Mean (bulan)±SD	97				

Sebagian besar subjek mendapat pengobatan tunggal (monoterapi) sebanyak 62,5%, yaitu dengan terapi PHT sebanyak 26 orang (36,1%), CBZ 13 orang (18,1%), VPA 6 orang (8,3%) dan politerapi sebanyak 27 orang (37,5%) (tabel 5.1).

5.2 Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Pada Berbagai OAE

Profil lipid yang diperiksa pada penelitian ini adalah kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta Lp (a). Sebelum dilakukan uji beda kadar keempat profil lipid dan Lp (a) tersebut berdasarkan jenis obat dan lama pemberian obat, dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu. Uji normalitas dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov dan menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dan LDL berdistribusi normal ($p > 0,05$) sedangkan kadar trigliserida dan Lp(a) tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Setelah dilakukan uji normalitas, trigliserida dapat dinormalkan sedangkan Lp(a) tidak. Hasil uji ini mengakibatkan analisis kadar kolesterol total dan LDL dilakukan dengan uji *one way Anova* dan trigliserida dengan *independent t-test* sedangkan untuk kadar Lp(a) dengan uji *Kruskal Wallis*.

Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar kolesterol total, LDL, trigliserida dan Lp (a) pada penggunaan ke-4 jenis terapi yang diberikan. Rerata kadar kolesterol total pada penelitian ini adalah $204,01 \pm 44,94$ mg/dL, kadar LDL $120,45 \pm 41,67$ mg/dL, kadar trigliserida $96,33 \pm 60,52$ mg/dL dan Lp (a) $35,76 \pm 37,94$ mg/dL (tabel 5.2).

Tabel 5.2
Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Secara Keseluruhan Dan Per-Jenis Terapi

	n = 72	Jenis OA			
		PHT (n = 26)	CBZ (n = 13)	Politerapi (n = 27)	VPA (n = 6)
mean (mg/dL)±SD					
Kolesterol total	204,01±44,94	198,03±52,00	226,40±44,23	205,07±33,21	176,65±48,24
-terendah	61,8	61,8	165	148	121
-tertinggi	347	347	309	275	236
LDL	120,45±41,67	116,35±43,34	144,15±46,68	117,50±33,31	100,17±46,64
-terendah	22	22	76	70	40
-tertinggi	227	226	227	175	170
Trigliserida	96,33±60,52	109,81±81,89	86,70±28,98	90,95±48,95	83,07±49,51
-terendah	37,39	49	55	42,81	37,39
-tertinggi	371	371	162	286,90	160,90
Lipoprotein (a)	35,76±37,94	41,75±42,92	36,55±36,94	31,93±36,30	25,28±26,50
-terendah	8,51	8,51	8,51	8,51	8,51
-tertinggi	166	133,71	101,91	166	77

5.2.1 Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Pada Penggunaan PHT

Pada penelitian ini terdapat 26 orang yang memakai PHT dengan rerata kadar kolesterol total $198,03 \pm 52,00$ mg/dL; rerata kadar LDL $116,35 \pm 43,34$ mg/dL; dan rerata kadar trigliserida $109,81 \pm 81,89$ mg/dL serta kadar Lp (a) $41,75 \pm 42,92$ mg/dL (tabel 5.2).

5.2.2 Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Pada Penggunaan CBZ

Subjek yang memakai OAE golongan CBZ berjumlah 13 orang, dengan rerata kadar kolesterol total $226,40 \pm 44,23$ mg/dL; rerata kadar LDL $144,15 \pm 46,68$ mg/dL; rerata kadar trigliserida $86,70 \pm 28,98$ mg/dL serta kadar Lp (a) $36,55 \pm 36,94$ mg/dL (tabel 5.2).

5.2.3 Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Pada Penggunaan Politerapi

Subjek yang memakai OAE golongan politerapi berjumlah 27 orang, dengan rerata kadar kolesterol total $205,07 \pm 33,21$ mg/dL; rerata kadar LDL $117,50 \pm 33,31$ mg/dL; rerata kadar trigliserida $90,95 \pm 48,95$ mg/dL dan rerata kadar Lp (a) $31,93 \pm 36,30$ mg/dL (5.2).

5.2.4 Gambaran Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Pada Penggunaan VPA

Subjek yang memakai OAE golongan valproat berjumlah 6 orang, dengan rerata kadar kolesterol total $176,65 \pm 48,24$ mg/dL; rerata kadar LDL $100,17 \pm 46,64$ mg/dL; rerata kadar trigliserida $83,07 \pm 49,51$ mg/dL dan rerata kadar Lp (a) $25,28 \pm 26,50$ mg/dL (tabel 5.2).

5.3 Pengaruh Jenis OAE Terhadap Profil Lipid Dan Kadar Lp (a)

Dari paparan diatas tampak bahwa kadar kolesterol > 200 mg/dL ditemukan pada penggunaan karbamazepin dan politerapi dengan nilai kadar kolesterol total tertinggi sebesar $226,40 \pm 44,23$ mg/dL ditemukan pada penggunaan CBZ; sedangkan peningkatan kadar Lp (a) ditemukan pada penggunaan PHT, CBZ dan politerapi, dengan nilai tertinggi pada penggunaan fenitoin sebesar $41,75 \pm 42,92$ mg/dL, karena sebaran data tidak normal, dipakai nilai median Lp(a) sebesar 19,67 mg/dL.

Setelah dilakukan uji beda kadar keempat profil lipid tersebut berdasarkan jenis dengan analisis multivariat *one way Anova* dan *independent t-test* untuk kolesterol LDL, dan trigliserida serta Lp(a) dengan *Kruskal Wallis* tidak ditemukan perbedaan bermakna peningkatan kadar tersebut dengan jenis OAE ($p > 0,05$) (tabel 5.3).

Tabel 5.3
Perbandingan Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Berdasarkan Jenis OAE

	Jenis OAE				P
	PHT (n = 26)	CBZ (n = 13)	Politerapi (n = 27)	VPA (n = 6)	
	Mean (mg/dL)±SD				
Kolesterol total	198,03±52,00	226,40±44,23	205,07±33,21	176,65±48,24	0,113
LDL	116,35±43,34	144,15±46,68	117,50± 33,31	100,17±46,64	0,109
Trigliserida	109,81±81,89	86,70±28,98	90,95±48,95	83,07±49,51	0,584
Lipoprotein (a); Median (mg/dL)	41,75±42,92; 19,67	36,55±36,94; 13,91	31,93±36,30; 19,07	25,28±37,94; 13,29	0,955

Berdasarkan pengelompokkan obat atas monoterapi dan politerapi didapatkan hasil peningkatan kadar kolesterol diatas nilai normal baik pada monoterapi sebesar 203,37 ±51,05 mg/dL maupun politerapi sebesar 205,07± 33,21 mg/dL dan peningkatan kadar Lp (a) baik pada kelompok monoterapi sebesar 38,05±39,11 mg/dl dengan nilai median 18,67 mg/dL maupun politerapi sebesar 31,93±36,30 mg/dL dengan nilai median 19,07 mg/dL. Setelah dilakukan analisis statistik dengan *independent t-test* tidak ditemukan kemaknaan ($p > 0,05$) (tabel 5.4).

Tabel 5.4
Perbandingan Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Berdasarkan Klasifikasi Terapi OAE

	Klasifikasi Terapi OAE		P
	Monoterapi	Politerapi	
	Mean mg/dL±SD		
1. Profil Lipid (mg/dL)			
-Kolesterol total	203,37±51,05	205,07±33,21	0,878
-LDL	122,22±46,23	117,50±33,31	0,645
-Trigliserida	99,57±66,83	90,95±48,95	0,582
2. Lipoprotein (a); Median (mg/dL)	38,05±39,11; 18,67	31,93±36,30; 19,07	0,511

Berdasarkan rerata lama OAE yang dipakai yaitu 120 bulan (±10 tahun), subjek dibagi atas 2 kelompok; dengan OAE lebih atau sama dengan 10 tahun dan dengan OAE kurang dari 10 tahun. Rerata kadar kolesterol total pada subjek yang memperoleh

pengobatan lebih dari 10 tahun adalah $218,62 \pm 39,23$ mg/dL; lebih tinggi dari yang mendapat pengobatan kurang dari 10 tahun $193,58 \pm 46,27$ mg/dL dan setelah diuji secara statistik memiliki kemaknaan. Rerata kadar LDL pada subjek yang memperoleh pengobatan lebih dari 10 tahun $131,05 \pm 42,19$ mg/dL dan pengobatan kurang dari 10 tahun $112,88 \pm 44,09$ mg/dl dan tidak ditemukan peningkatan dari nilai normal. Rerata kadar trigliserida pada subjek yang mendapat pengobatan lebih dari 10 tahun $97,12 \pm 68,18$ mg/dL dan yang kurang dari 10 tahun $95,77 \pm 55,26$ mg/dL, tetapi kedua kelompok masih dalam rentang kadar trigliserida yang normal. Rerata kadar Lp (a) pada subjek yang mendapat pengobatan lebih dari 10 tahun adalah $30,68 \pm 28,70$ mg/dL dengan nilai median $19,34$ mg/dL dan yang kurang dari 10 tahun $39,38 \pm 43,34$ mg/dL dengan nilai median $17,34$ mg/dL dan secara statistik peningkatan ini tidak bermakna (tabel 5.5).

Tabel 5.5.
Perbandingan Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Berdasarkan Lama OAE

	Klasifikasi Terapi OAE		P
	< 10 tahun	≥ 10 tahun	
	Mean (mg/dL) \pm SD		
1. Profil Lipid (mg/dL)			
-Kolesterol total	$193,58 \pm 46,27$	$218,62 \pm 39,23$	0,019
-LDL	$112,88 \pm 44,09$	$131,05 \pm 42,19$	0,068
-Trigliserida	$95,77 \pm 55,26$	$97,12 \pm 68,18$	0,927
2. Lipoprotein (a);			
Median (mg/dL)	$17,34$	$19,34$	0,309

Secara keseluruhan, ditemukan perbedaan bermakna OAE terhadap peningkatan kadar kolesterol total tetapi tidak ada peningkatan bermakna pada LDL, trigliserida, dan kadar Lp(a) pada penggunaan OAE lebih atau sama dengan 10 tahun (tabel 5.6). Setelah dilakukan analisis hubungan penggunaan OAE berdasarkan lama terapi dengan profil lipid dan kadar Lp (a) per-jenis terapi, ditemukan peningkatan bermakna kadar kolesterol total

pada penggunaan CBZ, dimana dengan terapi lebih atau sama dengan 10 tahun memiliki kadar kolesterol total lebih tinggi dengan nilai normal sebesar $250,54 \pm 45,32$ mg/dL dibandingkan pada terapi kurang dari 10 tahun sebesar $198,23 \pm 21,51$ mg/dL ($p < 0,05$). Pada hasil penelitian terhadap fenitoin dan politerapi, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara yang memakan obat lebih dari 10 tahun dengan yang kurang dari 10 tahun. Kadar Lp(a) pada penggunaan PHT tidak bisa disimpulkan meningkat secara bermakna pada kelompok yang memakai PHT kurang dari 10 tahun karena distribusi datanya tidak normal. Pada terapi valproat karena tidak ada subjek yang memakan obat lebih atau sama dengan 10 tahun maka data kelompok ini tidak dapat dianalisis lebih lanjut.

Tabel 5.6.
Perbandingan Profil Lipid Dan Kadar Lp (a) Berdasarkan Lama OAE Per-Jenis Terapi

	PHT (n = 26)	CBZ (n = 13)	Politerapi (n = 27)	VPA (n = 6)
	Mean (mg/dL)±SD			
Kadar kolesterol				
< 10 tahun	195,94±61,99	198,23±21,51	196,14±33,00	176,65±48,24
≥ 10 tahun	201,38±33,00	250,54±45,32	214,68±31,90	-
P	0,801	0,024	0,151	-
Kadar LDL				
< 10 tahun	112,25±48,71	120,00±19,24	116,00±35,26	100,167±46,64
≥ 10 tahun	122,90±34,45	164,86±54,47	119,12±32,43	-
P	0,553	0,078	0,814	
Kadar Trigliserida				
< 10 tahun	106,24±77,64	100,39±33,94	87,29±31,51	83,07±49,51
≥ 10 tahun	115,51±92,32	74,96±19,29	94,90±63,90	-
P	0,785	0,118	0,695	
Kadar Lp (a)				
< 10 tahun; Median (mg/dL)	55,39±47,81; 40,66	38,18± 44,50; 10,61	27,65±41,21; 15,51	25,28±37,94; 13,29
≥ 10 tahun; Median (mg/dL)	19,92±21,18; 9,72	35,16±32,77; 24,84	36,54±31,66; 25,15	
P	0,017	0,890	0,535	

**HUBUNGAN PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI
JANGKA LAMA DENGAN PROFIL LIPID
DAN KADAR LIPOPROTEIN (a)**

TESIS

Oleh:

LINA EKA DEWI

BP. 06229004



**BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS/
RSUP DR. M DJAMIL PADANG
2012**

DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association. 2002. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*; 106; 3143.
- Arida RM, Scorza CA, Schmidt B, de Albuquerque M, Cavalheiro EA, Scorza FA, 2008. Physical activity in sudden unexpected death in epilepsy: much more than a simple sport. *Neurosci. Bull.* 24: 374-380.
- Ariyo AA, Thach C, Tracy R. 2003. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *New England Journal of Medicine* 349; 22: 2108-2115.
- Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroianni S, Garoufi A, 2006. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 71: 229-232.
- Aynaci FM, Orhan F, Orem A, Yildirmis S, Gedik Y. 2000. Effect of antiepileptic drugs on plasma Lp (a) and other lipid levels in childhood. Available at *Journal of Child Neurology*. Vol.16 (5): 367-369.
- Banerjee PN, Filippi D, Allen HW, 2009. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 85, 31-45.
- Banerjee PN, Hauser WA. 2008. Incidence and prevalence. In: *Epilepsy a comprehensive text book*. Engel J, Pedley TA. 2 nd Ed. Vol 1. New York. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bell GS, Sander JW, 2001. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*, 10, 306-314.
- Ben-Menachem E, French JA. 2008. Choice of Antiepileptic Drugs. In: *Epilepsy a comprehensive text book*. Engel J, Pedley TA. 2 nd Ed. Vol1. New York Lippincott Williams & Wilkins.
- Beydoun AA, Farrell K, Nasreddine WM. 2008. Valproate. In: *Epilepsy a comprehensive Text Book*. 2nd Ed. Vol.2. New York. Lippincott Williams & Wilkins.
- Brodie MJ, Dichter MA. 1996. Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*; 334: 168-175.
- Castro-Gago M, Novo-Rodrigues MI, Blanco-Barca MO; de Cortazar AU, Rodriguez-Garcia J, *et al.*, 2006. Evolution of serum lipids and Lp (a) levels in epileptic children treated with carbamazepine, valproic acid, and phenobarbital. *J Child Neurol*; 21: 48-53
- Chandra B, 2008. Metodologi penelitian kesehatan. Cetakan ke-1. Jakarta. EGC.