

**PENGARUH PEMAKAIAN OBAT ANTIEPILEPSI JANGKA PANJANG
TERHADAP DENSITAS TULANG DAN KADAR ALKALI FOSFATASE PADA
PENDERITA EPILEPSI YANG BEROBAT DI POLIKLINIK SARAF
RS. DR. M. DJAMIL PADANG
Meiti Frida**

Abstract

Background : Epilepsy is considered as one health problem that could impact medical, social, psikosocial and economic status in community. Epilepsy therapy itself may also result many problems, associated with long-term therapy and other aspects. General principle of epilepsy therapy is to keep patients in non convulsion state without having any significant adverse effects. The use of long-term anti epileptic drugs could affect bones, decreasing bone mineral density and increasing alkaline phospatase level.

Methods : A cross sectional study was performed since November 1st 2007 until April 30th 2008. The subject of the study is epilepsy patients receiving long-term anti epileptic drugs in neurology out-clinic DR.M.Djamil Hospital Padang. The information were obtained from questionnaire and medical record data. A Student's t test and Mann Whitney test were then used to compare the difference between groups.

Results : 49 patients were evaluated in this study. 23 were male and 26 were female. Mean age is 33,16 years old. There was significant difference between anti epileptic drugs and bone mineral density in female patients ($p<0,05$). No significant difference between anti epileptic drugs with bone mineral density nor alkaline phospatase level were found in male patients, although a decreasing bone mineral density feature was captured in the field.

Conclusions : Long-term anti epileptic drugs affects bone mineral density, particularly in female patients. Further study is needed to observe the effect of mono and poli therapy on bone mineral density in patients with epilepsy.

Keyword : anti epileptic drugs, mineral density, alkaline phospatase.

Abstrak

Latar Belakang : Epilepsi merupakan masalah kesehatan yang sering menyebabkan berbagai masalah medis, sosial, psikosial dan ekonomi. Pengobatan epilepsi sendiri juga menjadi masalah, disebabkan lamanya pengobatan dan berbagai aspek lainnya. Prinsip umum pengobatan epilepsi adalah untuk membebaskan penderita dari kejang dengan tidak menimbulkan efek samping klinis yang nyata. Salah satu efek samping pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang adalah terhadap tulang, dimana terjadi penurunan densitas mineral tulang dan peningkatan kadar alkali fosfatase.

Metode Penelitian : Penelitian dengan Cross Sectional Study ini menggunakan subjek penelitian penderita epilepsi yang memakai obat antiepilepsi jangka panjang selama berobat di poliklinik saraf RS. DR. M. Djamil Padang sejak 1 November 2007 sampai 30 April 2008. Data diperoleh dari kuisioner dan data rekam medik penderita. Variabel yang diteliti diuji dengan t test dan Mann-Whitney.

Hasil : Dari 49 penderita epilepsi yang diteliti, penderita wanita merupakan yang terbanyak. Usia yang terbanyak adalah usia muda. Setelah melakukan serangkaian analisis, didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang pada wanita ($p<0,05$), sedangkan kadar alkali fosfatase darah tidak berhubungan dengan pemakaian obat. Pada penderita pria, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang maupun kadar alkali fosfatase darah, meskipun dalam temuan di lapangan terdapat penurunan densitas tulang.

Kesimpulan : Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang dengan penurunan densitas mineral tulang pada penderita epilepsi wanita yang berobat ke poliklinik saraf RS. Dr. M. Djamil. Sedangkan pada penderita pria tidak ditemukan hubungan yang bermakna, meskipun dalam temuan di lapangan terdapat penurunan densitas tulang.

Kata kunci : obat antiepilepsi, densitas tulang, alkali fosfatase

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan masalah kesehatan yang sering menyebabkan berbagai masalah medis, sosial, psikosial dan ekonomi.¹ Insiden penyakit ini di seluruh dunia mencapai 44

kasus per 100 ribu penduduk per tahun, dimana setiap tahun ditemukan sekitar 125 ribu kasus baru.² Di Asia, prevalensi epilepsi per 1000 populasi adalah: 3,5 di Singapura, 1,7 di Jepang, 2,47 di India, 4,7 di Cina, 9,85 di Pakistan dan 9,0 di Srilangka. Menurut Sjahrir (2000), jika di Indonesia diperkirakan prevalensi epilepsi per 1000 populasi adalah 5 orang, maka penderita epilepsi mencapai 1 juta orang.³

Prinsip umum pengobatan epilepsi adalah untuk membebaskan penderita dari kejang dengan tidak menimbulkan efek samping klinis yang nyata. Prinsip ini telah diperluas, yang juga mencakup peningkatan kualitas hidup yang dihubungkan dengan fungsi fisik, mental, pendidikan, sosial, dan psikologik dari pasien.⁴ Dalam panduan yang diterbitkan oleh American Academy of Neurology mengenai penghentian obat antiepilepsi pada pasien yang bebas kejang, antara lain dijelaskan bahwa pemberian obat dapat dihentikan setelah pasien bebas kejang selama 2 hingga 5 tahun.^{2,5} Dengan pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang ini, tidak jarang dijumpai efek samping obat yang mungkin dapat mempengaruhi pasien.

Salah satu efek samping pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang adalah terhadap densitas tulang, yang berpotensi menyebabkan fraktur. Pertanyaan mengenai kemungkinan berkurangnya kepadatan tulang dan meningkatnya risiko fraktur akibat pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang telah muncul selama tiga dekade ini.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh the Study of Osteoporotic Fractures menunjukkan terdapat penurunan densitas mineral tulang pada pemakai obat antiepilepsi sekitar 50% dibanding pasien yang tidak memakai obat.⁷

Penanda terjadinya pembentukan tulang dan aktivitas osteoblas adalah alkali fosfatase tulang (bone Alkaline Phosphatase). Enzim ini merupakan glikoprotein yang ditemukan pada permukaan membran plasma osteoblas. Enzim ini dapat digunakan untuk menilai kemungkinan terjadinya gangguan pembentukan tulang pada berbagai penyakit dan kelainan metabolisme tulang.^{8,9}

METODE

Subjek

Subjek penelitian adalah penderita epilepsi yang berobat ke poliklinik saraf RS. DR. M. Djamil Padang dan memakai obat antiepilepsi selama lebih dari 1 tahun. Data diperoleh dari hasil wawancara terpimpin dengan panduan kuisisioner, dan data rekam medis pasien

selama berobat. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dinilai densitas tulangnya dan kadar alkali fosfatase darah sekaligus.

Alat

Densitas mineral tulang dinilai dengan alat Densitometer calcaneus ALOKA AOS-100, sedangkan kadar alkali fosfatase darah dinilai dengan alat Autoanalyser COBAS INTEGRA. Alat tambahan lainnya untuk pengambilan data adalah kuisioner yang mencakup jenis kelamin, umur, jumlah obat yang dikonsumsi, dan lama pemakaian.

Densitometer calcaneus ALOKA AOS-100 adalah alat untuk menilai densitas mineral tulang pada os calcaneus, dengan nilai normal lebih dari 2,5 berdasarkan standar WHO. Autoanalyser COBAS INTEGRA adalah alat pencatat kadar alkali fosfatase darah, dimana nilai normalnya adalah 35 – 104 U/L.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Cross Sectional Study, yang dilakukan dari 1 November 2007 sampai 30 April 2008. Lokasi penelitian adalah di Poliklinik saraf RS. DR. M. Djamil Padang. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah penderita epilepsi yang telah mengkonsumsi obat lebih dari 1 tahun, tidak mengalami penyakit atau gangguan tulang, dan tidak mendapat preparat hormonal yang mempengaruhi tulang. Data yang dikumpulkan dikelompokkan, diedit dan diproses dengan sistem komputer. Analisis data dua kelompok dilakukan dengan t test, dan analisis Mann Whitney dipakai pada data dengan distribusi tidak normal.

HASIL PENELITIAN

Dari tanggal 1 November 2007 sampai 30 April 2008, terdapat 66 penderita epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Dalam proses pengumpulan data, terdapat 4 pasien yang tidak memiliki data densitas mineral tulang, 12 pasien yang tidak memiliki data kadar alkali fosfatase darah, dan 1 pasien yang tidak memiliki kedua data tersebut. Sehingga di akhir kegiatan pengumpulan data, didapatkan 49 data pasien yang dapat diteliti.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik demografi		N	%
Jenis kelamin	Laki-laki	23	46,9

	Perempuan	26	53,1
Umur	15 – 24 tahun	18	36,7
	25 – 34 tahun	9	18,4
	35 – 44 tahun	7	14,3
	45 – 54 tahun	13	26,5
	≥ 55 tahun	2	4,1

Penderita epilepsi wanita merupakan yang terbanyak (53,1 %), dengan kelompok usia 15 – 24 tahun sebagai kelompok umur yang terbanyak (36,7 %). Dalam penelitian ini juga terdapat penderita epilepsi dengan kelompok usia ≥ 55 tahun.

Tabel 2. Data hubungan jumlah obat yang diminum dengan densitas mineral tulang pada wanita

	Obat yang diminum (%)		Total (%)
	Satu macam	Lebih dari satu macam	
Densitas mineral normal	4 (15,4)	5 (19,3)	9 (34,7)
Densitas mineral menurun	15 (57,6)	2 (7,7)	17 (65,3)

$p = 0,006$

Dari tabel 2 didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang pada pasien wanita ($p=0,006$). Dari 26 pasien, terdapat 7 (26,9%) orang yang mengkonsumsi obat antiepilepsi lebih dari satu macam.

Tabel 3. Data hubungan jumlah obat yang diminum dengan kadar alkali fosfatase darah pada wanita

	Obat yang diminum (%)		Total (%)
	Satu macam	Lebih dari satu macam	
Alkali fosfatase normal	7 (26,9)	3 (11,5)	10 (38,4)
Alkali fosfatase meningkat	12 (46,2)	4 (15,4)	16 (71,6)

$p = 0,325$

Dari tabel 3 tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang dengan peningkatan kadar alkali fosfatase darah pada pasien epilepsi wanita. Nilai distribusi variabel yang tidak normal diuji dengan Mann-Whitney, dan nilai p adalah 0,325.

Tabel 4. Data hubungan jumlah obat yang diminum dengan densitas mineral tulang pada pria

	Obat yang diminum (%)		Total (%)
	Satu macam	Lebih dari satu macam	
Densitas mineral normal	8 (34,8)	3 (13,0)	11(47,8)
Densitas mineral menurun	10 (43,5)	2 (8,7)	12 (52,2)

p = 0,881

Dari tabel 4 tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang pada pasien pria. Nilai p (0,881) lebih besar dari nilai p yang diharapkan.

Tabel 5. Data hubungan jumlah obat yang diminum dengan kadar alkali fosfatase darah pada pria

	Obat yang diminum (%)		Total (%)
	Satu macam	Lebih dari satu macam	
Alkali fosfatase normal	7 (30,5)	3 (13,0)	10 (43,5)
Alkali fosfatase meningkat	11 (47,8)	2 (8,7)	13 (56,5)

p = 0,391

Tabel 5 menunjukkan hubungan antara pemakaian obat antiepilepsi dengan peningkatan kadar alkali fosfatase darah pada pasien epilepsi. Pada pasien pria, sebagian besar pasien (78,2%) menggunakan 1 macam obat antiepilepsi. Namun, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang pada penderita epilepsi. Nilai p (0,391) lebih besar dari nilai p yang diharapkan.

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang dengan penurunan densitas mineral tulang pada penderita epilepsi wanita. Sedangkan kadar alkali fosfatase darah tidak memiliki hubungan dengan pemakaian obat antiepilepsi.

Berbagai penelitian mengenai pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang menunjukkan pengaruhnya terhadap densitas mineral tulang, terutama pada wanita. Wanita yang mendapat pengobatan antiepilepsi jangka panjang dengan dilantin cenderung mengalami penurunan densitas tulang dua kali lebih besar dari wanita yang tidak mendapat obat.^{10,11} Jika dibandingkan dengan penderita epilepsi pria, pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang lebih terlihat efek sampingnya terhadap tulang pada wanita, terutama wanita dengan aktivitas fisik yang terbatas. Durasi pemakaian obat juga berpengaruh, demikian juga dengan pemakaian lebih dari satu macam obat (polifarmasi), meskipun penelitian mengenai hal ini masih menggunakan sampel yang kecil dan metodologi yang berbeda.^{11,12,13}

Obat-obat antiepilepsi seperti fenitoin dan karbamazepin terbukti menurunkan kadar vitamin D. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kerapuhan tulang akibat hipokalsemia, hipofosfatemia dan hiperparatiroidisme sekunder.^{11,14} Obat-obat antiepilepsi akan menyebabkan teraktivasinya pregnane x reseptor (PXR) yang kemudian menginduksi enzim 24-hidroksilase. Enzim ini akan mengubah metabolisme vitamin D3 aktif menjadi bentuk inaktif (asam kalsitroat).¹⁴ Efek ini selanjutnya menyebabkan konsentrasi vitamin D seluler menurun, dan akibatnya terjadi hipokalsemia, hiperparatiroidisme sekunder dan aktivitas pergantian tulang meningkat yang memicu penurunan densitas mineral tulang dan kerapuhan tulang. Namun, proses ini masih menjadi pertanyaan pada pemakaian obat asam valproat yang mengakibatkan penurunan densitas mineral tulang, dimana obat ini tidaklah mengaktivasi PXR, dan merupakan inhibitor enzim sitokrom P450.^{14,15}

Penurunan kadar vitamin D3 akan mempengaruhi aktivitas osteoblas melalui jalur aromatase. Aromatase adalah suatu enzim yang terdapat dalam jaringan ekstragonadal seperti tulang, hati, kulit, yang berfungsi mengubah androgen sirkulasi menjadi estrogen. Vitamin D3 merupakan regulator penting untuk aktivitas aromatase dan konsentrasi fisiologik vitamin ini diperlukan untuk mempertahankan aktivitas aromatase pada osteoblas.¹⁶

Obat antiepilepsi juga mengakibatkan gangguan pembentukan hormon steroid sex, kadar globulin terikat hormon sex (SHBG), yang juga akan mengakibatkan penurunan densitas mineral tulang melalui mekanisme umpan balik (feedback) negatif. Karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat terbukti menghambat biosintesis testosteron dalam sel Leydig testis pada hewan coba. Terjadinya mekanisme umpan balik negatif menyebabkan pengurangan kadar testosteron bebas, estradiol dan androstenedion dalam darah. Perubahan ini akan mempercepat penurunan densitas mineral tulang dengan berkurangnya substrat androgen untuk aktivitas aromatasase.^{16,17}

Densitas massa tulang diperkirakan akan menurun pada dekade ketiga kehidupan atau beberapa tahun sebelum menopause. Setelah dekade ketiga kehidupan proses resorpsi tulang akan lebih tinggi dibandingkan pembentukan massa tulang, sehingga mempercepat penurunan densitas mineral tulang.¹⁷

Pemakaian obat antiepilepsi lini pertama yang lebih dari satu macam (politerapi) juga mungkin berperan terhadap efek samping penurunan densitas mineral tulang pada penderita epilepsi.^{18,19} Sebagian besar penelitian menyebutkan bahwa pemakaian obat antiepilepsi yang lebih dari satu macam dapat menyebabkan efek samping yang lebih besar dibanding satu macam obat saja. Kemungkinan terjadinya efek samping ini adalah akibat kadar obat di dalam tubuh yang berlebihan.¹⁹ Namun, terdapat penelitian lainnya yang menolak pendapat bahwa pemakaian obat antiepilepsi yang lebih dari satu jenis akan menyebabkan efek samping yang lebih besar. Deckers dan kawan-kawan (2001) melakukan penelitian dan mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan efek samping yang bermakna antara monoterapi dan politerapi pada pasien epilepsi yang mendapat obat antiepilepsi jangka panjang.^{20,21,22}

Pada studi ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi dengan densitas mineral tulang dan kadar alkali fosfatase darah pada penderita epilepsi pria. Kemungkinan hal ini disebabkan distribusi hasil yang tidak merata pada sampel pria.

Sampai saat ini masih sedikit kesepakatan diantara ahli neurologi tentang pengaruh obat antiepilepsi terhadap densitas mineral tulang. Karena berbagai bukti menunjukkan bahwa obat antiepilepsi memang berperan terhadap terjadinya osteoporosis pada penderita epilepsi, Valmadrid dan kawan-kawan (2001) menganjurkan pemberian suplemen kalsium dan vitamin D sebagai tindakan pencegahan osteoporosis tersebut. Selain itu juga diharapkan

adanya perhatian dari dokter yang merawat penderita epilepsi yang berobat lama untuk melakukan pemeriksaan tulang penderita secara berkala.^{23,24}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara pemakaian obat antiepilepsi jangka panjang dengan penurunan densitas mineral tulang pada penderita epilepsi wanita yang berobat ke poliklinik saraf RS. Dr. M. Djamil. Sedangkan pada penderita pria tidak ditemukan hubungan yang bermakna, meskipun dalam temuan di lapangan terdapat penurunan densitas tulang.

Dari hasil penelitian ini, penderita epilepsi yang berobat ke poliklinik saraf RS. Dr. M. Djamil Padang perlu mendapatkan suplemen kalsium dan vitamin D untuk mempertahankan densitas mineral tulang yang normal selama pengobatan. Selain itu perlu dilakukan pemeriksaan densitas mineral tulang secara berkala.

DAFTAR PUSTAKA

1. K Ela, Panggabean R, Aminah S, Wibisono Y. Pengukuran kualitas hidup anak epilepsi dengan menggunakan kuesioner modifikasi the quality of life in childhood epilepsy questionnaire (QOLCE). *Neurona*. 2005;22;20-6
2. Gidal BE, Garnett WR. Epilepsy. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (ed), *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*. 6 th ed. New York: McGraw Hill Companies, 2005:1023-48
3. Ritarwan K., Sjahrir H. Anti-Epileptic Drug Usage in 2 Hospitals 5 primary Health centers and private practices in Medan: *Epilepsi*, 2000;5:24-30
4. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsies. In: *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on ILAE classifications*. New York: Springer, 2007;1-2
5. The National Society for Epilepsy. Epilepsy information: medication for adults with epilepsy. Available from URL <http://www.epilepsynse.org.uk.2007>
6. Anonymous. Treatment with anti-epileptic medication. Available from URL <http://www.epilepsy.org.uk.2006>
7. Ropper AH, Brown RH. Epilepsy and other seizures. In: Adams and Victor's principles of neurology. 8 th ed. New York: McGraw Hill Companies, 2005: 271-301
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Antiepileptic drugs. In: *Pharmacology*. 5 th ed. London: Churchill Livingstone, 2005:550-61
9. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D Levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47 (3):510-5
10. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (9): 1141-7
11. Use of older anti-epileptic drugs may worsen osteoporosis. *Neurology* 2004; 62: 2051-7
12. Canterbury District Health Board. Bone-specific alkaline phosphatase (ostase). Available from URL <http://www.cdhb.govt.nz.2003>
13. Anonymous. Biochemical markers of bone cell activity. Available from URL <http://www.courses.washington.edu>.
14. Kelompok studi epilepsi. Pedomana tatalaksana epilepsi. Edisi kedua cetakan kedua. Jakarta: Perdossi, 2007
15. Shorvon S. Definition and classification of epilepsy. In: *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell science Ltd, 2000;1-15
16. Chang BS, Lowenstein DH. Mechanism of disease-epilepsy. *New england journal of medicine* 2003;349:1257-66

17. Lowenstein DH. Seizure and epilepsy. In: Hauser SL et al (ed). Harrison's neurology in clinical medicine. New York:McGraw Hill Companies, 2006: 187-212
18. Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy currents* 2003;3(3): 91-5
19. Gross RA, Gidal BE, Pack AM. Antiseizure drugs and reduced bone density. *Neurology* 2004;62: 24-5
20. Pack AM, Gidal BE, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleveland clinic journal of medicine* 2004;71 supp 2: S42-8
21. Vinayan KP, Nisha B. Epilepsy, antiepileptic drugs and bone health. *Annals of indian academy of neurology* 2006;9(2): 90-7
22. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutrition and metabolism* 2006;3(36): 1-11