

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Epilepsi ialah kelainan neurologis jadi permasalahan kesehatan warga global.¹ Penyembuhan epilepsi dengan obat antiepilepsi(OAE) ialah penyembuhan jangka panjang serta kerap kali mengaitkan sebagian obat sehingga kita wajib mencermati dampak samping dari tiap- tiap OAE. ² Salah satu dampak samping yang jadi atensi para klinisi akhir- akhir ini merupakan defisiensi vit D. Banyak sekali kedudukan vit D untuk kesehatan manusia, paling utama dalam pengaturan metabolisme kalsium serta tulang. Defisiensi vit D tidak hanya berkaitan dengan kasus tulang, pula tingkatkan resiko bermacam penyakit semacam kanker, penyakit autoimun, hipertensi, serta penyakit peradangan. Prevalensi defisiensi vit D terus menjadi bertambah tiap tahunnya, jumlah ini terus menjadi bertambah pada pengidap epilepsi. ³

Vit D ialah anggota dari keluarga besar hormon steroid yang dirangsang lewat reseptor terpaut nuklear serta membran. Banyak sekali kedudukan vit D untuk kesehatan manusia, paling utama dalam pengaturan metabolisme kalsium serta tulang. Tidak hanya itu vit D ialah komponen yang berarti buat pertumbuhan guna otak serta perkembangan.³

Reaksi inflamasi terjadi di otak pada berbagai penyakit sistem saraf pusat, termasuk gangguan autoimun, neurodegeneratif, dan epilepsi. Sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dan molekul terkait telah dijelaskan dalam SSP dan plasma, dalam model eksperimental kejang dan dalam kasus klinis epilepsi. Peradangan

melibatkan sistem imun bawaan dan adaptif dan berbagai molekul dan jalur yang juga diaktifkan oleh infeksi sistemik. Studi eksperimental pada hewan pengerat menunjukkan bahwa reaksi inflamasi di otak dapat meningkatkan rangsangan saraf, mengganggu kelangsungan hidup sel, dan meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak terhadap molekul dan sel yang dibawa darah. Selain itu, beberapa pengobatan antiinflamasi mengurangi kejang pada model eksperimental dan dalam beberapa kasus, dalam kasus klinis epilepsi.^{14,15}

Sitokin pro inflamasi TNF- α , yang diekspresikan dan diaktivasi oleh mikroglia dan astrosit. Sel glia memiliki fungsi untuk mendeteksi kadar glutamat pada ekstraselular, dan apabila glutamat terdeteksi rendah maka sel glia akan merangsang TNF- α untuk meningkatkan regulasi sinapsis dan mempertahankan pada tingkat tertentu dari input eksitasi neuronal. Hal ini telah dilaporkan bahwa TNF- α meregulasi *N-cadherin* yang merupakan sebuah molekul adhesi yang terlibat dalam pembentukan dan pengorganisasian eksitasi dan inhibisi sinapsis. Selanjutnya TNF- α telah ditemukan untuk meningkatkan pelepasan glutamat pada mikroglia melalui peningkatan regulasi glutaminase dan peningkatan kadar glutamat pada celah antar sinap. Selain itu TNF- α juga meningkatkan regulasi dari reseptor AMPA serta menambah transmisi dari glutamanergik. Peningkatan reseptor AMPA akan memungkinkan terjadinya penyerapan kalsium (Ca^{2+}) secara berlebih yang akan menyebabkan neurotoksisitas. TNF- α tidak hanya merangsang peningkatan glutamat saja, namun juga menginduksi endositosis reseptor GABA sehingga mengurangi proses inhibisi dan menyebabkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi, yang akan memungkinkan terjadinya eksitasi berlebih.¹³

Pemahaman yang lebih dalam tentang mediator kimia dan reseptor yang relevan dengan inflamasi saraf dapat menjelaskan mekanisme neurobiologis yang berkontribusi terhadap epileptogenesis. Bentuk aktif vitamin D telah terbukti mengurangi peradangan dan mengubah keseimbangan sitokin penghambat dan eksitasi. Hubungan antara vitamin D dan epilepsi masih sedikitnya diteliti.¹³

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh suplementasi Vitamin D terhadap perubahan kadar TNF- α pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D dan perubahan Frekuensi bangkitan pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D pada pasien epilepsi

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisa pengaruh suplementasi Vitamin D terhadap perubahan kadar TNF- α pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D dan perubahan frekuensi bangkitan pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D pada pasien epilepsi

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisa perbedaan kadar TNF- α pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D pada pasien epilepsi.
- b. Menganalisa perbedaan frekuensi bangkitan pre suplementasi vitamin D dan post suplementasi vitamin D pada pasien epilepsi.

- c. Menganalisa hubungan antara faktor-faktor resiko dengan perubahan (δ) TNF- α pada pasien epilepsi
- d. Menganalisa hubungan antara perubahan (δ) kadar TNF- α , faktor-faktor resiko dengan perubahan (δ) frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bidang Akademis

- a. Menambah pengetahuan mengenai data dasar kadar TNF- α serta mekanisme patofisiologi terjadinya kejang pada epilepsi.
- b. Memberikan pengetahuan mengenai peran suplementasi vitamin D terhadap penatalaksanaan epilepsi.
- c. Menambah pengetahuan dalam penatalaksanaan epilepsi pada pasien epilepsi

1.4.2. Bidang Penelitian

- a. Memberikan informasi peranan vitamin D pada penatalaksanaan epilepsi.
- b. Sebagai bahan informasi dan rujukan untuk perkembangan penelitian lebih lanjut tentang hubungan antara vitamin D dan perubahan kadar TNF- α pada penatalaksanaan epilepsi.

1.4.3. Bidang Pelayanan Kesehatan

- a. Memberi kontribusi suplementasi Vitaim D sebagai terapi tambahan pada penatalaksanaan epilepsi secara komprehensif.

- b. Memberikan informasi peranan vitamin D pada penataklaksanaan epilepsi.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan suplementasi vitamin D, kadar TNF- α , dan epilepsi

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	András Holló, Zsófia Clemens, Anita Kamondi, Péter Lakatos, Anna Szűcs (2012, <i>Epilepsy & Behavior</i> (24): 131-133)	Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study	<p>Desain:Penelitian eksperimental dengan pendekatan pre and post treatment.</p> <p>Subyek: 13 pasien epilepsi resisten obat.</p> <p>Perlakuan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien dengan kadar 25(OH)D rendah (<30 ng/ml), diberikan dosis oral 40.000-200.000 IU bolus vitamin D3 untuk menormalkan defisiensi vitamin D, dan kemudian pengobatan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan harian 2000-2600 IU. • Pasien dengan kadar 25(OH)D serum normal hanya diberikan dosis pemeliharaan. • Kadar 25(OH)D diperiksa ulang 3 bulan setelah pengobatan dimulai untuk memastikan normalisasi kadar serum dan untuk menyingkirkan kemungkinan overdosis. 	Koreksi kadar vitamin D dapat memberikan efek antikejang. Terdapat penurunan secara signifikan pada frekuensi kejang setelah pemberian suplementasi vitamin D. Median penurunan frekuensi kejang sebesar 40%. ²²
2.	Diane L. Teagarden, Kimford J. Meador, David W. Loring	Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy	<p>Desain:Penelitian observasional dengan pendekatan belah lintang</p> <p>Subyek:596 pasien epilepsi.</p> <p>Perlakuan: Tidak ada</p>	Kekurangan vitamin D sering terjadi pada pasien epilepsi yang menggunakan obat

	(2014, Epilepsy Research (108): 1352-1356)		Metode: Kadar vitamin D 25-OH dikategorikan sebagai rendah (<20 ng/ml), borderline (20-29 ng/ml), atau normal (≥ 30 ng/ml). Obat antiepilepsi dikategorikan berdasarkan sifat penginduksi enzimnya. Statistik deskriptif dan inferensial digunakan.	antiepilepsi. Defisiensi vitamin D terjadi pada 54% kelompok obat antiepilepsi yang menginduksi enzim dan 37% yang tidak menginduksi enzim. ²⁷ Pada pasien epilepsi dengan menggunakan obat antiepilepsi harus mendapat asupan Vitamin D.
3.	Haya Fernandez, Heba Tallah Mohammed, Tejal Patel (2018, Epilepsia: 1-12)	Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review	Desain: <i>Systematic review</i> Strategi penelusuran: Penelusuran database dengan kata kunci “epilepsy”, “bone”, dan “vitamin D”. Kualitas metodologi dinilai menggunakan alat <i>Cochrane Collaboration</i> dan Skala <i>Newcastle Ottawa</i> yang dimodifikasi untuk studi yang tidak diacak. Hasil penelusuran: <ul style="list-style-type: none"> • Sebanyak 9 penelitian terkait telah dianalisa • Sebanyak 3 dari 8 studi menemukan peningkatan kalsium serum menjadi signifikan, • Sebanyak 6 dari 8 studi menemukan penurunan alkaline phosphatase menjadi signifikan, 	Vitamin D tampaknya memiliki beberapa manfaat untuk kesehatan tulang pada orang dewasa dengan epilepsi, dan oleh karena itu suplementasi berpotensi menjadi syarat untuk menggunakan beberapa AED. ³⁸

			<ul style="list-style-type: none"> • Sebanyak 2 dari 4 studi menemukan penurunan hormon paratiroid menjadi signifikan. • Namun, karena berbagai metodologi, dampak vitamin D pada mineralisasi tulang tidak dapat disimpulkan. 	
4.	Alinw Kegler, Eduardo T. Pascotini, Ana Leticia Fornari Caprara, Josi Arend, Patricia Gabbi, Marta MMF. Duarte, Luiz Fernando Freire Royes, Michele Rechia Fighera.	Relationship between seizure type, metabolic profile, and inflammatory markers in blood samples of patients with epilepsy	<p>Desain: Penelitian prospective</p> <p>Subyek: 43 subjek epilepsi dan subjek kontrol</p> <p>Perlakuan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjek epilepsi dinilai dengan kuesioner klinis, menurut jenis kejangnya • Di ukur laboratorium darah penanda metabolisme, penanda inflamasi, kemudian dibandingkan kelompok subjek epilepsi tipe kejang dengan subjek kontrol 	Berdasarkan hasil penelitian ini, pasien epilepsi menunjukkan parameter penanda inflamasi yang tinggi dibandingkan dengan subjek kontrol. Marker inflamasi TNF- α secara signifikan lebih tinggi pada kelompok subjek epilepsi tipe kejang dibandingkan dengan kelompok subjek kontrol. ⁴⁴
5.	Christopher M. DeGiorgio, Dieter Hertling, Ashley Curtis, Diana Murray, Daniela Markovic (2019, Epilepsy & Behavior: 195-197)	Safety and tolerability of Vitamin D3 5000 IU/day in epilepsy	<p>Desain: Penelitian eksperimental tanpa kontrol</p> <p>Subyek: 20 pasien</p> <p>Perlakuan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjek menerima vitamin D3 5000 IU/hari selama 12 minggu • Pengukuran kadar vitamin D3 dan frekuensi kejang selama 6 minggu dan 12minggu • Pengukuran Tekanan darah, Calcium, Ureum dan kreatinin diawal suplementasi, 	Berdasarkan hasil penelitian ini, kadar vitamin D3 yang kurang (kadar < 20 ng/ml) dengan frekuensi kejang 5,18 kejang/bulan perbaikan setelah pemberian suplementasi vitamin D3 (5000 IU/hari), menjadi

			selama suplementasi 6 minggu dan 12minggu	3,64 kejang/bulan selama 6 minggu. Tidak ditemukan gangguan kadar Tekanan darah, Calcium, Ureum dan kreatinin pada pemberian suplementasi vitamin D3 (5000 IU/hari) selama 6 minggu. ³³
6.	Sintha Restuningwiyani, Ariani Ariani, Hidayat Sujuti, Masruroh Rahayu, Krisni Subandiyah (Journal of Tropical Life Science Vol 8, No 3, 2018)	Correlation of Malondialdehyde (MDA) and C-reactive Protein (CRP) Level to Neurodevelopmental Outcome in Children After the Episode of Convulsive Type Status Epilepticus	Desain: Penelitian observasional dengan pendekatan belah lintang Subyek: 26 pasien Status Epilepsi , 15 kontrol Perlakuan: Tidak ada	Berdasarkan hasil penelitian, baik MDA (independen t-test, $p < 0,05$) dan tingkat CRP (Mann-Whitney test, $p < 0,05$) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok status epileptikus tipe kejang dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar MDA (uji korelasi Spearman, $p = 0,000$, $r = 0,756$) dan CRP (uji korelasi Spearman, $p = 0,000$, $r = 0,835$) berkorelasi positif dengan SE tipe kejang. ⁴⁰

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada beberapa penelitian sebelumnya menggunakan desain belah lintang, review analitik sistematis. Pada penelitian sebelumnya menggunakan marker yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya hanya mengukur kadar vitamin D. Pada penelitian sebelumnya memiliki sampel penelitian yang berbeda dan tidak melihat faktor lama pemberian OAE, serta lama waktu penelitian. Pada penelitian ini, menganalisis perubahan kadar TNF- α dan perubahan frekuensi bangkitan sebelum dan sesudah suplementasi vitamin D, serta menganalisis hubungan perubahan (δ) kadar TNF- α dan perubahan (δ) frekuensi bangkitan sebelum dan sesudah suplementasi vitamin D.

