

DISERTASI

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP PERUBAHAN KADAR PLASMA HOMA-IR, ADIPONEKTIN, HOMOSISTEIN, DAN Hs-CRP SEBAGAI BIOMARKER SINDROM METABOLIK DAN ATEROSKLEROSIS PADA PENDERITA EPILEPSI YANG MENDAPAT OBAT ANTIBANGKITAN ENZIMATIK

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor Sains Biomedis



SRI HANDAYANI

04013682025003

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP PERUBAHAN KADAR PLASMA HOMA-IR, ADIPONEKTIN, HOMOSISTEIN, DAN Hs-CRP SEBAGAI BIOMARKER SINDROM METABOLIK DAN ATEROSKLEROSIS PADA PENDERITA EPILEPSI YANG MENDAPAT OBAT ANTIBANGKITAN ENZIMATIK

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelar Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:

SRI HANDAYANI

04013682025003

Palembang, 3 Juli 2025

Promotor,



Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-K.R, M.Kes
NIP 197207172008012007

Ko-Promotor I,



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002

Kopromotor II,



Dr. dr. Fitri Octaviana, Sp.S(K), M.Pd.Ked
NIP 197510072009122001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul “Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Perubahan Kadar Plasma HOMA-IR, Adiponektin, Homosistein, dan Hs-CRP sebagai Biomarker Sindrom Metabolik dan Aterosklerosis pada Penderita Epilepsi yang Mendapat Obat Antibangkitan Enzimatik” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Doktor Sains Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Juli 2025.

Palembang, 3 Juli 2025

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Disertasi

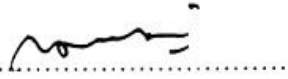
Ketua:

Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



Anggota:

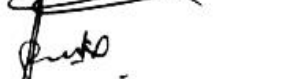
Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-K.R, M.Kes
NIP 197207172008012007



Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed
NIP 197212291998031002



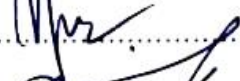
Dr. dr. Fitri Octaviana, SpS(K), M.Pd.Ked
NIP 197510072009122001



Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP 198812132014042001



Dr. dr. Zulkhair Ali, Sp.PD-KGH
NIP 196104211987101002



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001



Dr. dr. Astri Budikayanti, Sp.S(K)
NIP 197803212010122002



Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001



Plt. Wakil Dekan Bidang Akademik

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sri Handayani
NIM : 04013682025003
Judul : Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Perubahan Kadar Plasma HOMA-IR, Adiponektin, Homosistein, dan Hs-CRP sebagai Biomarker Sindrom Metabolik dan Aterosklerosis pada Penderita Epilepsi yang Mendapat Obat Antibangkitan Enzimatik

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim Promotor dan Ko-Promotor dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku. Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 3 Juli 2025



Sri Handayani

NIM 04013682025003

ABSTRAK

Pendahuluan: Epilepsi merupakan manifestasi gangguan otak yang dikaitkan dengan morbiditas tinggi. Penurunan kadar vitamin D dan kejadian sindrom metabolik pada pasien yang menerima obat antibangkitan (OAB) telah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar plasma HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP sebagai biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada pasien epilepsi yang mendapat OAB enzimatik.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain uji klinis *double-blind placebo-controlled randomized controlled trial* (RCT). Intervensi yang diberikan berupa pemberian vitamin D dosis 2.000 IU per hari selama 12 minggu dengan kelompok pembandingan plasebo. Pengukuran kadar vitamin D, HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP dilakukan sebelum dan setelah intervensi dan perbedaan kadar yang dianggap berbeda secara signifikan bila uji statistik menunjukkan $p < 0,05$.

Hasil: 40 pasien diikutsertakan pada awal penelitian, dengan 34 di antaranya menyelesaikan penelitian dan terlokasi dengan rasio 1:1 untuk kedua kelompok. Kadar vitamin D, HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP sebelum intervensi tidak berbeda antara kedua kelompok. Setelah intervensi, terdapat peningkatan signifikan rerata kadar 25(OH)D pada kelompok vitamin D dibandingkan plasebo. Terdapat perbedaan signifikan pada perubahan kadar 25(OH)D, adiponektin, dan hs-CRP ($p < 0,05$), di mana terdapat peningkatan kadar 25(OH)D dan adiponektin disertai penurunan kadar hs-CRP.

Simpulan: Pemberian vitamin D pada pasien epilepsi yang mendapat OAB enzimatik berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan kadar vitamin D serta perubahan kadar biomarker adiponektin dan hs-CRP selaku biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis.

Registrasi uji klinis: Penelitian ini terdaftar di ina-crr.id (INA-13022025BB3713B)

Kata kunci: Epilepsi, Obat Antibangkitan, Vitamin D, HOMA-IR, adiponektin, homosistein, hs-CRP

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a manifestation of brain disorders that is associated with high morbidity. Decreased vitamin D levels and incidence of metabolic syndrome in patients receiving antiseizure medications (ASMs) have been reported. This study aimed to analyse the effect of vitamin D administration on changes in plasma levels of HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, and hs-CRP as biomarkers of metabolic syndrome and atherosclerosis in epilepsy patients receiving enzymatic AEDs.

Methods: This study encompassed a double-blind placebo-controlled randomised controlled trial (RCT) design. The intervention was vitamin D dose of 2,000 IU per day for 12 weeks. Measurements of vitamin D, HOMA-IR, adiponectin, hs-CRP, and homocysteine levels were conducted before and after the intervention and differences in levels were considered significantly different when statistical tests showed $p < 0.05$.

Results: 40 patients were enrolled at baseline, of whom 34 completed the study and were allocated in a 1:1 ratio to both groups. Vitamin D, HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, and hs-CRP levels before intervention did not differ between the two groups. After the intervention, there was a significant increase in mean 25(OH)D levels in the vitamin D group compared to placebo. There were significant differences in changes in 25(OH)D, adiponectin, and hs-CRP levels ($p < 0.05$), where there was an increase in 25(OH)D and adiponectin levels with a decrease in hs-CRP levels.

Conclusion: Vitamin D administration in epilepsy patients receiving enzymatic AEDs has a significant effect on the increase of vitamin D levels as well as changes in adiponectin and hs-CRP biomarker levels as biomarkers of metabolic syndrome and atherosclerosis.

Clinical trial registration: This study is registered at [ina-crr.id](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=INA-13022025BB3713B&rank=1) (INA-13022025BB3713B).

Keywords: Epilepsy, Antiseizure Medications, Vitamin D, HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, hs-CRP

RINGKASAN

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP PERUBAHAN KADAR PLASMA HOMA-IR, ADIPONEKTIN, HOMOSISTEIN, DAN Hs-CRP SEBAGAI BIOMARKER SINDROM METABOLIK DAN ATEROSKLEROSIS PADA PENDERITA EPILEPSI YANG MENDAPAT OBAT ANTIBANGKITAN ENZIMATIK

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi, 3 Juli 2025

Sri Handayani, Radiyati Umi Partan, Zen Hafy, Fitri Octaviana

Program Studi Sains Biomedis Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

145 + 20 halaman, 15 gambar, 8 tabel, 9 lampiran

Epilepsi merupakan penyakit neurologis yang berkaitan dengan stigma di masyarakat, komorbiditas psikiatrik, dan biaya ekonomi tinggi. Sekitar 30% pasien epilepsi mengalami resistensi obat sehingga membutuhkan pengobatan dengan obat antibangkitan (OAB) jangka panjang yang berpotensi menimbulkan berbagai efek samping, termasuk defisiensi vitamin D, sindrom metabolik, dan aterosklerosis. Kondisi sindrom metabolik dan aterosklerosis dapat dideteksi dengan gejala klinis yang ada dan dari penanda biologis atau biomarker tertentu. Saat ini terdapat beberapa biomarker yang diketahui berhubungan dengan kejadian sindrom metabolik dan aterosklerosis, termasuk HOMA-IR (*homeostasis assessment insulin resistance*), adiponektin, homosistein, dan hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar plasma HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP sebagai biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada pasien epilepsi yang mendapat obat antibangkitan enzimatik.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji klinis berpembandingan acak buta ganda/*double-blind randomized controlled trial (RCT)* terkontrol plasebo dengan intervensi berupa pemberian vitamin D dengan dosis 2.000 IU selama 12 minggu. Kadar vitamin D dan biomarker diukur sebelum dan setelah intervensi. Uji komparatif beda rerata berpasangan dilakukan untuk menganalisis perubahan kadar vitamin D dan biomarker sebelum dan setelah intervensi. Sementara itu, uji

komparatif beda rerata dua kelompok dilakukan untuk membandingkan kadar vitamin D dan biomarker dan perubahan terhadap garis dasar pada kelompok intervensi dan kontrol setelah perlakuan. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2024 sampai Mei 2025 di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Dalam penelitian ini, terdapat 40 subjek yang diikutsertakan pada awal penelitian dengan 34 pasien di antaranya memenuhi proses penelitian sampai akhir dengan distribusi sama pada kedua kelompok ($n=17$). Rerata kadar 25(OH)D, HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP sebelum intervensi pada kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan. Setelah intervensi, terdapat peningkatan yang berbeda secara signifikan pada rerata kadar 25(OH)D antara kelompok vitamin D dan plasebo. Analisis lebih lanjut dilakukan untuk mengetahui perbedaan perubahan kadar 25(OH)D dan biomarker lainnya setelah intervensi. Hasilnya, perbedaan signifikan pada perubahan kadar 25(OH)D, adiponektin, dan hs-CRP ($p<0,05$), di mana terdapat peningkatan kadar 25(OH)D dan adiponektin disertai penurunan kadar hs-CRP.

Pemberian vitamin D pada pasien epilepsi yang mendapat OAB enzimatik berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan kadar vitamin D serta perubahan kadar biomarker adiponektin dan hs-CRP selaku biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis.

Kata kunci: Epilepsi, Obat Antibangkitan, Vitamin D, HOMA-IR, adiponektin, homosistein, hs-CRP

SUMMARY

THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON CHANGES IN PLASMA LEVELS OF HOMA-IR, ADIPONECTIN, HOMOCYSTEINE, AND Hs-CRP AS BIOMARKERS OF METABOLIC SYNDROME AND ATHEROSCLEROSIS IN EPILEPSY PATIENTS RECEIVING ENZYMATIC ANTISEIZURE MEDICATIONS

Scientific Thesis in the form of a Dissertation, 3rd July 2025

Sri Handayani, Radiyati Umi Partan, Zen Hafy, Fitri Octaviana

Doctoral Program in Biomedical Science, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

145 + xx pages, 15 figures, 8 tables, 9 attachments

Epilepsy is a neurological disease associated with community stigma, psychiatric comorbidity and high economic costs. Approximately 30% of patients with epilepsy develop drug resistance, requiring treatment with long-term antiseizure medications (ASMs) which have the potential to cause various side effects, including vitamin D deficiency, metabolic syndrome, and atherosclerosis. The conditions of metabolic syndrome and atherosclerosis can be detected by existing clinical symptoms and from certain biological markers or biomarkers. Currently, there are several biomarkers that are known to be associated with the occurrence of metabolic syndrome and atherosclerosis, including HOMA-IR (homeostasis assessment insulin resistance), adiponectin, homocysteine, and hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein). This study aims to analyse the effect of vitamin D administration on changes in plasma levels of HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, and hs-CRP as biomarkers of metabolic syndrome and atherosclerosis in epilepsy patients who receive enzymatic ASMs.

This study was conducted using a placebo-controlled double-blind randomised controlled trial (RCT) research design with an intervention of vitamin D administration at a dose of 2,000 IU for 12 weeks. Vitamin D levels and biomarkers were measured before and after the intervention. A paired t-test was conducted to analyse changes in vitamin D and biomarker levels before and after the intervention. Meanwhile, a two-group mean difference comparative test was conducted to

compare vitamin D and biomarker levels and changes to baseline in the intervention and control groups after treatment. This study was conducted from October 2024 to May 2025 at the Neurology Polyclinic of Dr. Mohammad Hoesin Central General Hospital Palembang.

In this study, there were 40 subjects included at the beginning of the study with 34 patients who fulfilled the study process until the end with the same distribution in both groups (n=17). The mean levels of 25(OH)D, HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, and hs-CRP before intervention in both groups were not significantly different. After the intervention, there was a significantly different increase in mean 25(OH)D levels between the vitamin D and placebo groups. Further analyses were conducted to determine the differences in changes in 25(OH)D levels and other biomarkers after the intervention. The results showed significant differences in changes in 25(OH)D, adiponectin, and hs-CRP levels, where there was an increase in 25(OH)D and adiponectin levels with a decrease in hs-CRP levels.

Vitamin D administration in epilepsy patients receiving enzymatic ASMs has a significant effect on increasing vitamin D levels as well as changes in adiponectin and hs-CRP biomarker levels as biomarkers of metabolic syndrome and atherosclerosis.

Keywords: Epilepsy, Antiseizure Medications, Vitamin D, HOMA-IR, adiponectin, homocysteine, hs-CRP

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

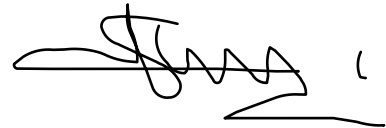
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sri Handayani
NIM : 04013682025003
Judul : Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Perubahan Kadar Plasma HOMA-IR, Adiponektin, Homosistein, dan Hs-CRP sebagai Biomarker Sindrom Metabolik dan Aterosklerosis pada Penderita Epilepsi yang Mendapat Obat Antibangkitan Enzimatik

Memberikan izin kepada Promotor dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Promotor sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 3 Juli 2025



Sri Handayani
NIM 04013682025003

KATA PENGANTAR

Rasa syukur atas nikmat tak terhingga disampaikan kepada Allah SWT atas izinNya sehingga penelitian dan penulisan disertasi berjudul “Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Perubahan Kadar Plasma HOMA-IR, Adiponektin, Homosistein, dan Hs-CRP sebagai Biomarker Sindrom Metabolik dan Aterosklerosis pada Penderita Epilepsi yang Mendapat Obat Antibangkitan Enzimatik”. Penelitian disertasi ini diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar Doktor di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Peneliti dalam melaksanakan proses penelitian dan penulisan disertasi telah banyak mengalami hambatan dan keterbatasan, namun berkat dukungan yang penuh dari suami, toleransi anak-anak serta doa yang tulus dari orang tua sebagai penyebab selesainya disertasi ini. Kepada seluruh saudara, kerabat, sahabat, dosen dan tenaga kependidikan Program Studi Pendidikan Dokter serta Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri, serta pimpinan, penulis haturkan terimakasih.

Penulis juga menyampaikan rasa terima kasih kepada Prof. Dr.dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-K.R, M.Kes, Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked, Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed, Dr. dr. Fitri Octaviana, SpS(K), M.Pd.Ked, Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd, Dr. dr. Zulkhair Ali, Sp.PD-KGH dan Dr. dr. Astri Budikayanti, spS(K) yang telah membimbing serta memberikan masukan selama penelitian dan penyusunan disertasi ini. Terima kasih juga penulis persembahkan kepada orang-orang terdekat yang tidak dapat disebutkan satu-persatu namun turut membantu selama proses penyusunan disertasi ini.

Penelitian disertasi ini diharapkan ke depannya bisa bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya sains biomedis. Akhirnya, penulis berharap mendapatkan saran dan kritik yang membangun sebagai bahan perbaikan di masa yang akan datang.

Palembang, 3 Juli 2025

Sri Handayani

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
RINGKASAN	vii
<i>SUMMARY</i>	ix
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xi
KATA PENGANTAR.....	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	4
1.3 Pertanyaan Penelitian	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Tujuan Penelitian.....	5
1.6 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Epilepsi.....	7
2.1.1 Definisi Epilepsi.....	7
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patofisiologi Epilepsi	9
2.1.5 Obat Antibangkitan (OAB)	12

2.1.5.1. OAB Generasi Pertama yang Menginduksi Enzim Hepatik (CYP-450 <i>Enzyme Inducer</i>)	15
2.1.5.2. OAB Generasi Pertama yang Menginhibisi Enzim Hepatik (CYP-450 <i>Enzyme Inhibitor</i>).....	16
2.1.5.3. OAB Generasi Baru (OAB Generasi Kedua dan Ketiga)	17
2.2 Sindrom Metabolik.....	19
2.2.1 Diagnosis Sindrom metabolik	20
2.2.2 OAB dan Sindrom Metabolik	22
2.2.3 Biomarker Sindrom Metabolik.....	27
2.2.3.1 Adiponektin.....	29
2.2.3.2 Leptin	30
2.2.3.3 CRP	31
2.3 Aterosklerosis.....	33
2.3.1 Definisi Aterosklerosis	33
2.3.2 Epidemiologi	33
2.3.3 Faktor Risiko	34
2.3.3.1 Faktor risiko mayor	34
2.3.3.2 Faktor risiko minor.....	35
2.3.4 Patofisiologi	36
2.3.5 Manifestasi Klinis dan Derajat Aterosklerosis	37
2.3.6 Diagnosis	38
2.3.7 Biomarker Aterosklerosis	38
2.3.8 Efek OAB terhadap Aterosklerosis	39
2.4 Vitamin D	50
2.4.1 Sumber vitamin D	50
2.4.2 Metabolisme Vitamin D	50
2.4.3 <i>Vitamin D receptor</i> (VDR)	52
2.4.4 Fungsi Vitamin D	53
2.4.5 Defisiensi Vitamin D	54
2.4.6 Faktor-faktor yang mempengaruhi status vitamin D.....	55
2.4.6.1. Defisiensi vitamin D terkait paparan sinar UVB	55
2.4.6.2. Defisiensi vitamin D terkait kondisi medis/fisik	56

2.4.7	Efek OAB terhadap Vitamin D	59
2.4.8	Efek Vitamin D pada Sindrom metabolik	60
2.4.9	Efek Vitamin D pada Inflamasi	62
2.4.10	Efek Vitamin D terhadap Aterosklerosis	64
2.5	Kerangka Teori.....	66
2.5	Kerangka Konsep	71
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		72
3.1	Desain Penelitian.....	72
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	72
3.3	Populasi dan Sampel	72
3.3.1	Populasi	72
3.3.2	Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Withdrawal</i>	72
3.3.3	Besar Sampel.....	73
3.3.4	Cara Rekrutmen Subjek	74
3.4	Variabel Penelitian.....	74
3.5	Definisi Operasional.....	75
3.6	Teknik Sampling.....	78
3.7	Intervensi	79
3.8	Pengukuran.....	79
3.9	Cara Pemeriksaan Kadar Vitamin D dan Biomarker.....	79
3.10	Pemantauan Efek Samping.....	80
3.11	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	82
3.12	Alur Penelitian.....	83
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		84
4.1	Hasil Penelitian	84
4.1.1	Karakteristik Penelitian	84
4.1.2	Analisis Univariat.....	85
4.1.3	Analisis Bivariat.....	88
4.1.3.1	Perbandingan Kadar 25(OH)D serta Biomarker Sindrom Metabolik dan Aterosklerosis antara Kelompok Suplementasi Vitamin D dan Plasebo....	88
4.1.3.2	Uji Interaksi Intervensi, Durasi Terapi dan Jenis OAB terhadap Kadar Biomarker antara Kelompok Suplementasi Vitamin D dan Plasebo.....	89

4.2	Pembahasan.....	91
4.2.1	Kadar 25(OH)D pada Pasien Epilepsi yang Mendapat OAB dan Pengaruh Suplementasi Vitamin D.....	93
4.2.2	Tingkat HOMA-IR pada Pasien Epilepsi yang Mendapat OAB dan Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Tingkat HOMA-IR.....	96
4.2.3	Kadar Adiponektin pada Pasien Epilepsi yang Mendapat OAB dan Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar Adiponektin	99
4.2.4	Kadar Homosistein pada Pasien Epilepsi yang Mendapat OAB dan Pengaruh Suplementasi Vitamin D.....	102
4.2.5	Kadar Hs-CRP pada Pasien Epilepsi yang Mendapat OAB dan Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Kadar Hs-CRP	105
4.2.6	Pengaruh Durasi Terapi OAB dan Jenis OAB terhadap Perubahan Biomarker Pasca Intervensi.....	107
4.3	Keterbatasan Penelitian	108
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....		110
5.1	Kesimpulan.....	110
5.2	Saran.....	110
DAFTAR PUSTAKA		112
LAMPIRAN		127
Lampiran 1. Pemantauan Efek Samping berbasis Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ¹⁸¹		127
Lampiran 2. Penjelasan Penelitian Terhadap Peserta Penelitian.....		129
Lampiran 3. Persetujuan Setelah Penjelasan (<i>Informed Consent</i>):		132
Lampiran 4. Persetujuan Tindakan Medis.....		136
Lampiran 5. Daftar Informasi Penelitian		137
Lampiran 6. Data Subjek Penelitian.....		138
Lampiran 7. SERTIFIKAT ETIK.....		142
Lampiran 8. REGISTRASI PENELITIAN KLINIS INDONESIA.....		143
Lampiran 9. FLYER SOSIALISASI PENELITIAN.....		144
BIODATA		145

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme Neuronal Kejang ³⁴	12
Gambar 2. Mekanisme Kerja OAB ¹⁴	14
Gambar 3. Efek OAB Terhadap Sindrom Metabolik.....	28
Gambar 4. Perkembangan plak aterosklerosis ⁷⁷	37
Gambar 5. Mekanisme peningkatan berat badan oleh asam valproat ⁸⁸	43
Gambar 6. Mekanisme atherosklerosis akibat hipotiroid ⁹¹	46
Gambar 7. Mekanisme OAB menyebabkan aterosklerosis.....	47
Gambar 8. Efek OAB terhadap sindroma metabolik dan aterosklerosis	49
Gambar 9. Metabolisme vitamin D dan organ yang terlibat ¹⁰⁴	52
Gambar 10. Efek OAB terhadap vitamin D	60
Gambar 11. Efek Vitamin D pada sindrom metabolik.....	61
Gambar 12. Regulasi sistem imun oleh vitamin D ¹⁰	62
Gambar 13. Efek Vitamin D terhadap Aterosklerosis	66
Gambar 14. Diagram alur seleksi pasien penelitian.....	855
Gambar 15. Metabolisme homosistein dan varian genetik yang terlibat dalam jalur metabolisme folat dan vitamin D. ¹⁷³	102

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Nilai batas lingkaran pinggang menurut kelompok etnis ¹⁷	21
Tabel 2. Definisi operasional	75
Tabel 3. Gejala dan tindakan terhadap efek samping intervensi.....	82
Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian	866
Tabel 5. Karakteristik kadar 25(OH)D, HOMA-IR, hs-CRP, adiponektin, dan homosistein sebelum dan setelah intervensi	877
Tabel 6. Perbandingan kadar 25(OH)D serta biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis dalam kelompok suplementasi vitamin D dan plasebo sebelum dan setelah intervensi.....	888
Tabel 7. Perbandingan kadar vitamin D dan biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis antara kelompok suplementasi vitamin D dan plasebo....	90
Tabel 8. Uji interaksi intervensi, durasi terapi, dan jenis OAB terhadap kadar biomarker antara kelompok suplementasi vitamin D dan plasebo setelah intervensi.....	9191

DAFTAR ISTILAH

ABPI	<i>Ankle Brachial Pressure Index</i>
ACADSB	<i>Acyl-CoA Dehydrogenase Short/Branched Chain</i>
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AHA/ NHLBI	<i>American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute</i>
AMPA	<i>Methyl-isoxazole-4-propionic acid</i>
CA	<i>Carbonic Anhydrase</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
EEG	<i>Elektroensefalografi</i>
EKG	<i>Elektrokardiografi</i>
FDA	<i>Food and Drug Association</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMT	<i>Indeks massa tubuh</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
MHD	<i>Monohydroxy derivative</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCEP ATP3	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NMDA	<i>N-methyl- D-aspartic acid</i>
NO	<i>Nitrit oksida</i>

NPY	<i>Neuropeptide Y</i>
OAB	Obat antibangkitan
PERDOSSI	Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PJK	Penyakit jantung koroner
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>
RAAS	<i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i>
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i>
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
UGT	<i>UDP- glukuronosiltransferase</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VPA	<i>Valproic acid</i>
WHO	World Health Organization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah manifestasi gangguan otak akibat berbagai etiologi yang dicirikan oleh gejala khas berupa serangan berulang karena pelapasan muatan listrik kortikal secara berlebih. Epilepsi diketahui sebagai salah satu penyakit tertua pada bidang neurologi dan berhubungan dengan stigma tertentu di masyarakat, komorbiditas psikiatrik, dan biaya ekonomi tinggi. Studi World Health Organization (WHO) pada tahun 2010 menempatkan epilepsi sebagai gangguan neurologis kedua yang paling memberatkan di seluruh dunia dalam hal kecacatan dengan angka kejadian adalah 61,44 per 100.000 orang tiap tahunnya.¹

Di negara berkembang, prevalensi epilepsi ditemukan lebih tinggi bila dibandingkan dengan negara maju, yaitu sekitar 5-74 per 1000 orang. Di negara Asia, prevalensi epilepsi aktif tertinggi dilaporkan di Vietnam, yaitu sekitar 10,7 per 1.000 orang.^{2,3} Angka kematian akibat epilepsi di negara berkembang juga dilaporkan lebih tinggi. Insiden SUDEP (*Sudden Unexpected Death*) mencapai 1,21 per 1000 pasien dengan bangkitan umum tonik klonik sebagai jenis bangkitan dengan risiko SUDEP tertinggi.⁴

Saat ini sekitar 30% pasien epilepsi berkembang menjadi epilepsi resisten obat dan tetap mengalami serangan walaupun sudah mendapatkan politerapi dengan dosis optimal.⁵ Epilepsi resisten obat ini memiliki konsekuensi pengobatan dengan obat antibangkitan (OAB) yang lama bahkan seumur hidup. Penggunaan OAB jangka panjang akan menimbulkan beberapa efek samping.

Secara umum, OAB dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok, yaitu OAB yang memengaruhi sitokrom P450 (CYP-450) dan yang tidak mempengaruhi CYP-450. OAB yang menginduksi enzim CYP-450 di hati dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D.⁶ Sampai saat ini, terdapat beberapa penelitian mengenai hubungan penurunan kadar vitamin D dengan jenis OAB. Pada penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa partisipan yang mengonsumsi

okskarbazepin (obat golongan *hepatic enzyme inducer*) secara signifikan memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang mengonsumsi asam valproat (obat golongan *hepatic enzyme inhibitor*).⁷ Penelitian lain menyatakan bahwa kadar serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] lebih rendah secara signifikan pada pasien yang mengonsumsi OAB penginduksi enzim dibandingkan pasien yang mengonsumsi OAB tipe non penginduksi dan kelompok kontrol.^{8,9}

Vitamin D sendiri berfungsi dalam metabolisme kalsium. Selain itu Vitamin D diketahui memiliki kemampuan meregulasi sistem imun. Vitamin D mampu menghambat diferensiasi sel monosit menjadi sel dendritik dan menghambat proses maturasi sel dendritik, selanjutnya mempertahankan sel dendritik pada tahap imatur sehingga tidak dilepaskan mediator inflamasi. Vitamin D juga menghambat aktivasi sel T yang bergantung pada sel dendritik, sehingga menurunkan sekresi sitokin Th1 dan Th2 serta menginduksi perkembangan sel T regulator.¹⁰

Selain efek terhadap kadar vitamin D, efek samping OAB yang lain adalah terjadinya sindrom metabolik. Pada penderita epilepsi, prevalensi sindrom metabolik berkisar 23,5-52,6%.^{11,12} OAB dapat mempengaruhi sekresi hormon antidiuretik dan transmisi GABA_A (*Gamma-Aminobutyric Acid A*) dari hipotalamus yang dapat menstimulasi nafsu makan, juga dapat meningkatkan kadar leptin dan insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia dan dapat juga menginduksi enzim CYP-450 yang mempengaruhi sintesis dan metabolisme kolesterol. Hal-hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan berat badan, peningkatan gula darah, hipertensi, penurunan HDL (*high-density lipoprotein*) dan juga peningkatan trigliserid yang merupakan bagian dari sindrom metabolik.^{13,14,15,16} Selanjutnya sindrom metabolik dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit jantung koroner (PJK) sebesar 34% dan penyakit serebrovaskular sebesar 68% pada penderita epilepsi berdasarkan sebuah studi berbasis populasi secara potong lintang.¹⁷

Kondisi sindrom metabolik yang lama merupakan risiko timbulnya aterosklerosis pada pasien epilepsi. Aterosklerosis itu sendiri merupakan suatu kondisi akumulasi lemak, kolesterol, dan zat lain baik di dalam maupun di dinding arteri dan dianggap sebagai penyebab utama penyakit kardiovaskular. Penyakit

kardiovaskular aterosklerotik utamanya yaitu penyakit jantung iskemik dan stroke iskemik, di mana masing-masing merupakan penyebab kematian pertama dan kelima di dunia.¹⁸ Prevalensi penyakit kardiovaskuler di seluruh dunia diperkirakan mencapai 31% dari total kematian, dan angka ini terus meningkat setiap tahun dan pasien epilepsi memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular dibandingkan populasi umum.^{19,20}

Kondisi sindrom metabolik dan aterosklerosis ini dapat dideteksi dengan gejala klinis yang ada dan dari penanda biologis atau biomarker tertentu. Biomarker diartikan sebagai indikator biologis yang dapat diukur secara objektif dan digunakan untuk mengevaluasi proses biologis normal, proses penyakit, atau respons terhadap intervensi terapeutik. Sebagai alat diagnostik, biomarker memungkinkan deteksi dini terhadap penyakit. Diagnosis dini yang didukung biomarker dapat meningkatkan efektivitas terapi dan memperbaiki prognosis pasien. Saat ini telah banyak dikenali beberapa biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis, pada penelitian ini biomarker yang akan diukur adalah kadar HOMA-IR (*homeostasis assessment insulin resistance*), adiponektin, homosistein, dan hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*) dikarenakan pertimbangan potensi biomarker tersebut terhadap kondisi sindrom metabolik dan aterosklerosis.²¹

Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa HOMA-IR dan adiponektin dapat dijadikan biomarker sindrom metabolik. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa HOMA-IR lebih baik dari pada adiponektin sebagai biomarker sindrom metabolik.²² Akan tetapi, penelitian suatu penelitian di Sidoarjo dan Surabaya menyebutkan bahwa adiponektin lebih baik dibandingkan HOMA-IR sebagai biomarker sindrom metabolik.²³ Akhirnya penelitian lain juga menyebutkan bahwa rasio adiponektin/HOMA-IR merupakan biomarker untuk sindrom metabolik dan memiliki nilai prognostik keluaran klinis.²⁴

Terkait biomarker aterosklerosis, Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) merupakan biomarker potensial aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular.²⁵ Penelitian meta-analisis menunjukan kadar homosistein yang tinggi berhubungan dengan PJK dan kadar homosistein lebih tinggi di populasi Asia dan Afrika dibandingkan populasi Eropa dan Amerika.²⁶ Kadar homosistein yang direkomendasikan adalah $<10 \mu\text{mol/L}$.²⁷

Keterkaitan vitamin D, kejadian sindrom metabolik, dan aterosklerosis pada penggunaan obat epilepsi jangka panjang menjadi hal yang harus dipahami. Sejauh ini, belum ada penelitian yang secara terperinci mengeksplorasi efek vitamin D pada sindrom metabolik dan aterosklerosis khusus pada pasien epilepsi. Sebagian besar studi yang ada membahas asosiasi vitamin D dengan sindrom metabolik dan aterosklerosis secara umum, tetapi tidak fokus pada kelompok pasien epilepsi. Kondisi pasien epilepsi yang memerlukan perhatian khusus dikarenakan risiko terjadinya defisiensi vitamin D sebagai efek samping OAB menjadi sangat menarik untuk diteliti.

Originalitas penelitian ini terletak pada penggabungan aspek yang belum pernah diteliti yaitu bagaimana vitamin D mempengaruhi perkembangan sindrom metabolik dan aterosklerosis pada individu dengan epilepsi. Penelitian ini dapat memberikan wawasan baru tentang potensi intervensi nutrisi sebagai strategi pencegahan. Karena itu peneliti menyusun suatu rancangan penelitian tentang efek vitamin D terhadap biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada pasien epilepsi yang mendapatkan OAB enzimatis.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan penjelasan pada latar belakang, masalah penelitian yang dapat diidentifikasi adalah sebagai berikut.

1. Kadar Vitamin D pada pasien epilepsi dipengaruhi oleh penggunaan obat antibangkitan.
2. Sindrom metabolik dan Aterosklerosis merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi pada pemakaian obat antibangkitan.
3. Vitamin D yang mempunyai peran pada beberapa proses metabolisme dan inflamasi berpotensi memperbaiki kadar HOMA-IR, adiponektin, homositein dan hs-CRP sebagai biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada pasien epilepsi yang mendapat obat antibangkitan enzimatis, namun penelitiannya belum ada.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah pemberian vitamin D dapat mempengaruhi indeks HOMA-IR pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik?
2. Apakah pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar adiponektin pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik?
3. Apakah pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar homosistein pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik?
4. Apakah pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar Hs-CRP pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik?

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian vitamin D dapat mempengaruhi indeks HOMA-IR pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.
2. Pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar adiponektin pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.
3. Pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar homosistein pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.
4. Pemberian vitamin D dapat mempengaruhi kadar hs-CRP pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.

1.5 Tujuan Penelitian

1.5.1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar plasma HOMA-IR, adiponektin, homosistein, dan hs-CRP sebagai biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada pasien epilepsi yang mendapat obat antibangkitan enzimatik.

1.5.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar HOMA-IR pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.
2. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar adiponektin pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.

3. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar homosistein pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.
4. Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap perubahan kadar hs-CRP pada pasien epilepsi yang mendapatkan obat epilepsi enzimatik.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan tentang manfaat pemberian vitamin D terhadap perubahan biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis pada penderita epilepsi yang mendapatkan obat antiepileptik enzimatik.

1.6.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan bukti akan perlunya pemberian vitamin D pada penderita epilepsi secara rutin sehingga perlu dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada panduan tatalaksana epilepsi untuk mencegah efek samping penggunaan obat epilepsi yang lama. Jika memungkinkan di masa datang dapat dibuat satu algoritma/rumus (dengan mempertimbangkan biomarker sindrom metabolik dan aterosklerosis) yang dapat dipakai klinisi untuk dasar memberikan suplemen vitamin D rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies [published correction appears in *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642]. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Sep;77(10):1005–12.
3. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):533–43.
4. Hui ACF, Tang A, Wong KS, Mok V, Kay R. Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*. 2001;42(1):94–7.
5. Kwan P BM. Early identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–9.
6. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1146–52.
7. Baek J hyun, Seo Y ho, Kim G ha, Kim M kyung, Eun B lin. Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Antiepileptic Drug Treatment. 2014;55(2):417–21.
8. Ramelli V, Paolo G, Lava SAG, Siegenthaler GM, Cantù M, Bianchetti MG. Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in Southern Switzerland. 2014;144:w13996.
9. Rajan G V, Sreenivasaiah B, Lunavath N, Yerroju K. Effect of antiepileptic drugs on bone metabolism in children using biochemical markers : a case control study. 2023;10(7):1100–7.
10. Daramatasia W. Peran Vitamin D Dalam Regulasi Sistem Imunitas Melalui Sel Dendritik. *J Ilm Kesehat Media Husada*. 2012;1(1):55–76.
11. Beyene Kassaw A, Tezera Endale H, Hunie Tesfa K, Derbew Molla M. Metabolic syndrome and its associated factors among epileptic patients at Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia; a hospital-based comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279580.

12. Vooturi S, Jayalakshmi S. Metabolic syndrome in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;106:106992.
13. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia.* 2007;48(7):1366–70.
14. Husna M, Nandar S. Biomolecular mechanism of anti epileptic drugs. *MNJ (Malang Neurol Journal).* 2018 Jan 1;4(1):38–45.
15. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012;53(1):120–8.
16. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of effect of antiepileptic drugs on serum lipid profile among young adults with epilepsy in a tertiary care hospital in Pondicherry. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(8):HC05-HC9.
17. Cabral LS, Cherubini PA, de Oliveira MA, Bianchini L, Torres CM, Bianchin MM. Diagnostic yield and accuracy of different metabolic syndrome criteria in adult Patients with epilepsy. *Front Neurol.* 2017;8:460.
18. Pahwa R JI. Atherosclerosis. In: NCBI Bookshelf. StatPearls-NCBI Bookshelf; 2022.
19. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO (World Health Organisation).
20. Gaertner ML, Mintzer S, DeGiorgio CM. Increased cardiovascular risk in epilepsy. *Front Neurol.* 2024;15:1339276.
21. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182–8.
22. Cândido APC, B G, A C, J VAC, N FR, N FS. Adiponectin, HOMA-Adiponectin, HOMA-IR in Children and Adolescents: Ouro Preto Study A. *Indian J Pediatr.* 2021;88(4):336–44.
23. Widjaja NA, Irawan R, Hanindita MH, Ardianah E. Adiponectin index to assess metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Sri Lanka J Child Heal.* 2024;53(1):9–14.
24. De Abreu VG, Martins CJ de M, De Oliveira PAC, Francischetti EA. High-molecular weight adiponectin/HOMA-IR ratio as a biomarker of metabolic syndrome in urban multiethnic Brazilian subjects. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180947.
25. Zubirán R, Neufeld EB, Dasseux A, Remaley AT, Sorokin A V. Recent Advances in Targeted Management of Inflammation In Atherosclerosis: A Narrative Review. *Cardiol Ther.* 2024;13(3):465–91.

26. Unadkat S V., Padhi BK, Bhongir AV, Gandhi AP, Shamim MA, Dahiya N, et al. Association between homocysteine and coronary artery disease—trend over time and across the regions: a systematic review and meta-analysis. *Egypt Hear J.* 2024;76(1):29.
27. Smith AD, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021;290(4):826–54.
28. Waheed A, Pathak S, Mirza R. Epilepsy: A brief review. *PharmaTutor.* 2016;4(9):21–8.
29. Kusumastuti K, Gunadharma S KE. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi.* 6nd ed. Jakarta: Airlangga Press; 2019.
30. Anwar H, Khan QU, Nadeem N, Pervaiz I, Ali M, Cheema FF. Epileptic seizures. *Discov (Craiova, Rom.* 2020 Jun;8(2):e110.
31. Voros NS, Antonopoulos CP, editors. *Cyberphysical Systems for Epilepsy and Related Brain Disorders.* London: Springer; 2015.
32. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of Seizures and Epilepsy. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al., editors. *Swaiman’s Pediatric Neurology: Principles and Practice.* 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2018. p. 506–12.
33. Berlinski GA. New Concepts in Operational Seizure Classification. *MedPageToday [Internet]. MedPage Today.* 2017. Available from: <https://www.medpagetoday.com/resource-centers/focus-on-epilepsy/new-concepts-operational-seizure-classification/1520>
34. Kusumastuti K, Gunadharma S KE. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi.* 5th ed. Airlangga, editor. Surabaya: PERDOSSI; 2014.
35. PERDOSSI I. *Panduan Praktik Klinis Neurologi.* Perhimpunan Dr Spes Saraf Indones. 2016;1–305.
36. Budikayanti A. Bangkitan Epileptik. In: *Buku Ajar Neurologi.* 2nd ed. Jakarta, Indonesia: Departemen Neurologi FKUI-RSCM; 2022. p. 331–41.
37. Perucca E, Engel JJ, Shorvon S. *The Treatment of Epilepsy* Fourth edition. 2016;709–22.
38. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):357–75.
39. Hanaya R, Arita K. *The New Antiepileptic Drugs: Their*

- Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 May;56(5):205–20.
40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (SIGN publication no. 143) Diagnosis and management of epilepsy in adults [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2018. Available from: <https://www.sign.ac.uk/>
 41. NICE. Epilepsies : diagnosis and management. NICE Clin Guidel 137. 2012;(January):1–110.
 42. Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE. Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America: Working Toward a World Without Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2018;18(4 Suppl 1):1–26.
 43. 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.
 44. Chaudhuri JR, Mridula KR, Rathnakishore C, Balaraju B, Bandaru S. Association of 25-hydroxyvitamin d deficiency in pediatric epileptic patients. *Iran J Child Neurol*. 2017;11(2):48–56.
 45. Söylemez E, Öztürk O, Baslo SA, Balçık ZE, Ataklı D. Metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome among patients with epilepsy on monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107296.
 46. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013;107(1–2):1–8.
 47. Rakitin A, Eglit T, Köks S, Lember M, Haldre S. Comparison of the metabolic syndrome risk in valproate-treated patients with epilepsy and the general population in Estonia. *PLoS One*. 2014;9(7):e103856.
 48. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):291–5.
 49. Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Res*. 2007;75(1):1–9.
 50. Ndayambaje FX, Gahutu JB, Rugera SP, Natukunda B. Prevalence and risk factors for the metabolic syndrome among patients with epilepsy attending a neuropsychiatric hospital in Kigali, Rwanda. *Int J Adv Sci Res Manag*. 2021;6(4):1–8.
 51. Sareen S, Vyas RK, Soni Y, Verma A. A Prospective Study of Lipid Profile Changes In Patients on Anti-Epileptic Drug Therapy. 2019;6(9):123–7.

52. Nair SS, Harikrishnan S, Sarma PS, Thomas S V. Metabolic syndrome in young adults with epilepsy. *Seizure*. 2016;37:61–4.
53. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):643–8.
54. Aulia F, Imran Y. Comparison between effect of fenitoin and valproic acid on total cholesterol in epilepsy. *Int J Pharm Res*. 2020;12(4):2620–4.
55. Khuda IE, Nazish S, Zeeshan MA, Shariff E, Aljaafari D, Alabdali M. Non-HDL Cholesterol, Obesity, and Metabolic Syndrome in Epileptic Patients. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022 Jun;24(3):21m03057.
56. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2014;6(6):2206–16.
57. Liu Z, Liang S, Que S, Zhou L, Zheng S, Mardinoglu A. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2018;9:1238.
58. Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:76.
59. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2018. p. 1031–63.
60. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res*. 2021 Jan;128(1):136–49.
61. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin/adiponectin receptor in disease and aging. *NPJ Aging Mech Dis*. 2015;1:15013.
62. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70(May):537–56.
63. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016 Dec;231(3):R77–99.
64. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Vol. 372, *Nature*. 1994. p. 425–32.

65. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
66. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100(1):96–102.
67. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:3706508.
68. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douadi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes, *International Journal of Preventive Medicine*. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927–46.
69. Maharani A, Sujarwoto, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARTHealth Extend study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215219.
70. Sarihati ID. Makrofag Dan Aterosklerosis. *Meditory J Med Lab*. 2017;5(1):61–7.
71. Poznyak A V., Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko A V., et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:959285.
72. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):281–3.
73. Prasad K, Mishra M. Mechanism of Hypercholesterolemia-Induced Atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(6):212.
74. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12394.
75. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
76. Acharya AB, Wroten M. Broca Aphasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436010/>
77. Hall HJG. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier;
78. Lewis SJ. Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Practitioner's Guide for 2008. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S38–50.

79. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Absolute risk of cardiovascular disease and lipid management targets. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(9):689–97.
80. Poznyak A V., Sukhorukov VN, Eremin II, Nadelyaeva II, Orekhov AN. Diagnostics of atherosclerosis: Overview of the existing methods. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1134097.
81. Zhang W, Speiser JL, Ye F, Tsai MY, Cainzos-Achirica M, Nasir K, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Modifies the Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1083–94.
82. Mhaimeed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am J Prev Cardiol.* 2024 Jun;18:100649.
83. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, El-Shereef HK, Abdellah MM, Omar H. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005;66(1–3):173–83.
84. Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, Ahmed SM, El-Jaafary SI, Abdelaziz GH. Epilepsy and antiepileptic drugs: Risk factors for atherosclerosis. *Int J Neurosci.* 2015;125(7):507–11.
85. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: Role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8(2):100–6.
86. Hamed SA. Atherosclerosis in epilepsy: Its causes and implications. *Epilepsy Behav.* 2014;41:290–6.
87. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2001;56(2):172–7.
88. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: Pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12(5):32–43.
89. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol.* 2000;22(5):361–4.
90. Miyake Z, Ishii K, Tamaoka A. Hypothyroidism induced by phenytoin and gabapentin: A case report. *Med (United States).* 2018;97(43):43–5.
91. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.*

2010;52(3–4):151–6.

92. Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. Vol. 96, *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004. p. 465–73.
93. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018;278(October):226–31.
94. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, Fonferko-Shadrach B, Harris D, Akbari A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia*. 2021 Jul 1;62(7):1604–16.
95. Kaur J, Khare S, Sizar O, Givler A. Vitamin D Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
96. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
97. Fink C, Peters RL, Koplin JJ, Brown J, Allen KJ. Factors affecting vitamin D status in infants. *Children*. 2019;6(1):7.
98. Herrmann M, Farrell CJL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of Vitamin D status - A changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):3–26.
99. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):118–26.
100. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752–8.
101. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:138–45.
102. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357–64.
103. Naeem Z. Vitamin D deficiency- an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010 Jan;4(1):V–VI.
104. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):684–700.

105. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Overview of Vitamin D. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>
106. Fong CY, Kong AN, Poh BK, Mohamed AR, Khoo TB, Ng RL, et al. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(8):1271–9.
107. Paticheep S, Chotipanich C, Khusiwilai K, Wichaporn A, Khongsaengdao S. Antiepileptic drugs and bone health in thai children with epilepsy. *J Med Assoc Thail*. 2015;98(6):535–41.
108. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy - Antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia*. 2013;54(11):1997–2004.
109. Ahmad BS, Hill KD, O'Brien TJ, Gorelik A, Habib N, Wark JD. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology*. 2012;79(2):145–51.
110. Haider F, Ghafoor H, Hassan OF, Farooqui K, Bel Khair AOM, Shoaib F. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cureus*. 2023;15(11):e49734.
111. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):14–29.
112. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):359–63.
113. Singh D. Role of vitamins in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Diet Suppl Food Ingredients*. 2023;183–98.
114. Zalkhani R, Moazedi A. Basic and clinical role of vitamins in epilepsy. *J Res Appl Basic Med Sci*. 2020;6(2):104–14.
115. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.
116. Abdel-Wahab AF, Afify MA, Mahfouz AM, Shahzad N, Bamagous GA, Al Ghamdi SS. Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats. *Brain Res*. 2017;1673:78–85.

117. Chang HH, Sung PS, Liao WC, Chang AYW, Hsiao YH, Fu TF, et al. An open pilot study of the effect and tolerability of add-on multivitamin therapy in patients with intractable focal epilepsy. *Nutrients*. 2020;12(8):2359.
118. Louisa M, Paramita. Berbagai Manfaat Vitamin D. *Dep Farmakol dan Ter Fak Kedokt Univ Indones Jakarta, Indones*. 2017;44(10):736–40.
119. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3–4):216–23.
120. Lestari ND, Suhandar R, Mutiawati E, Adista MA. Prevalence of Epilepsy in Dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2022;(Special Edition (October)):1–2.
121. Newale S, Bachani DS. Demographic characteristics of epilepsy patients and antiepileptic drug utilization in adult patients: Results of a cross-sectional survey. *Neurol India*. 2016;64(6):1180–6.
122. Sillanpää M, Schmidt D. Long-term outcome of medically treated epilepsy. *Seizure*. 2017;44:211–6.
123. Liu Y, Gong C, Li J, Ning X, Zeng P, Wang L, et al. Vitamin D content and prevalence of vitamin D deficiency in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2024;11:1439279.
124. Cebeci AN, Ekici B. Epilepsy treatment by sacrificing vitamin D. *Expert Rev Neurother*. 2014 May;14(5):481–91.
125. Cahill V, McCorry D, Soryal I, Rajabally YA. Newer anti-epileptic drugs, vitamin status and neuropathy: A cross-sectional analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(1):62–6.
126. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014 Oct;108(8):1352–6.
127. Pack AM, Morrell MJ. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Structure. *CNS Drugs*. 2001;15(8):633–42.
128. DeGiorgio CM, Hertling D, Curtis A, Murray D, Markovic D. Safety and tolerability of Vitamin D3 5000 IU/day in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 May;94:195–7.
129. Bashiri FA, Hudairi A, Hamad MH, Al-Sulimani LK, Al Homyani D, Al Saqabi D, et al. Vitamin D Supplementation for Children with Epilepsy on Antiseizure Medications: A Randomized Controlled Trial. *Child (Basel, Switzerland)*. 2024 Sep;11(10):1187.

130. Chassoux F, Navarro V, Quirins M, Laurent A, Gavaret M, Cousyn L, et al. Vitamin D deficiency and effect of treatment on seizure frequency and quality of life parameters in patients with drug-resistant epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2024 Sep;65(9):2612–25.
131. Viraraghavan VR, Seth A, Aneja S, Singh R, Dhanwal D. Effect of high dose vitamin d supplementation on vitamin d nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs - A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Feb;29:36–40.
132. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, Moreno-González P, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res*. 2018;139:80–4.
133. Saket S, Varasteh N, Halimi Asl AA, Saneifard H. How Antiepileptics May Change the Serum Level of Vitamin D, Calcium, and Phosphorus in Children with Epilepsy. *Iran J child Neurol*. 2021;15(1):19–27.
134. Abdullah AT, Mousheer ZT. Vitamin D Status in Epileptic Children on Valproic Acid; a Case-Control Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e13.
135. Maharani AP, Syariva H, Ngestiningsih D, Wati AP, Jaeri S. Association of Type of Antiepileptic Drugs and Serum Vitamin D Levels among People with Epilepsy. *Diponegoro Int Med J*. 2022;3(1):14–8.
136. Albaghdadi O, Alhalabi MS, Alourfi Z, Youssef LA. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Jul;146:52–6.
137. Garip Ustaoglu Ş. The effects of levetiracetam as anti-epileptic drug on bone and vitamin d metabolism. *Turkiye Klin J Med Sci*. 2020;40(3):349–57.
138. Nissen-Meyer LSH, Svalheim S, Taubøll E, Gjerstad L, Reinholt FP, Jemtland R. How can antiepileptic drugs affect bone mass, structure and metabolism? Lessons from animal studies. *Seizure*. 2008 Mar;17(2):187–91.
139. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15–37.
140. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):47.
141. Pakdaman H, Harandi AA, Gharagozli K, Alaeddini F, Esfandani A,

- Mirbehbahani SH, et al. Epilepsy lifetime prevalence in Iran: a large population- based national survey. *Sci Rep*. 2021;11(1):9437.
142. Owolabi LF, Adamu B, Jibo AM, Owolabi SD, Isa AI, Alhaji ID, et al. Prevalence of active epilepsy, lifetime epilepsy prevalence, and burden of epilepsy in Sub-Saharan Africa from meta-analysis of door-to-door population-based surveys. *Epilepsy Behav*. 2020 Feb;103(Pt A):106846.
 143. Sawires R, Kuldorff M, Fahey M, Clothier H, Buttery J. Snotwatch: an ecological analysis of the relationship between febrile seizures and respiratory virus activity. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):359.
 144. Alhashimi R, Thoota S, Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, et al. Comorbidity of Epilepsy and Depression: Associated Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2022 Jan;14(1):e21527.
 145. Fonseca E, Quintana M, Lallana S, Luis Restrepo J, Abaira L, Santamarina E, et al. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):545–54.
 146. Nadeem MD, Memon S, Qureshi K, Farooq U, Memon UA, Aparna F, et al. Seizing the Connection: Exploring the Interplay Between Epilepsy and Glycemic Control in Diabetes Management. *Cureus*. 2023 Sep;15(9):e45606.
 147. Güler SK, Güneş N, Çokal BG, Yoldaş T, Söker EB. Development of Insulin Resistance in Patients with Epilepsy During Valproate and Carbamazepine Monotherapy. *Epilepsi*. 2016 Jan 1;22(3):102–7.
 148. Sarangi SC, Pattnaik SS, Dash Y, Tripathi M, Velpandian T. Is there any concern of insulin resistance and metabolic dysfunctions with antiseizure medications? A prospective comparative study of valproate vs. levetiracetam. *Seizure*. 2024 Oct;121:123–32.
 149. Ferreira AJ, Laing EM, Hausman DB, Hall DB, McCabe GP, Martin BR, et al. Vitamin D Supplementation Does Not Impact Insulin Resistance in Black and White Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1710–8.
 150. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA. The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1659–69.
 151. Yin X, Chen JY, Huang XJ, Lai JH, Huang C, Yao W, et al. Association between vitamin D serum levels and insulin resistance assessed by HOMA-IR among non-diabetic adults in the United States: Results from NHANES 2007-2014. *Front Nutr*. 2022;9:883904.
 152. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Al Hayek

- S, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord.* 2020 Jun;20(1):85.
153. Haidari F, Samadi M, Mohammadshahi M, Jalali MT, Engali KA. Energy restriction combined with green coffee bean extract affects serum adipocytokines and the body composition in obese women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(6):1048–54.
 154. Chyra M, Rocznik W, Świętochowska E, Dudzińska M, Oświęcimska J. The Effect of the Ketogenic Diet on Adiponectin, Omentin and Vaspin in Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Nutrients.* 2022;14(3):1–17.
 155. Shan Y, Chen Y, Gu H, Wang Y, Sun Y. Regulatory Basis of Adipokines Leptin and Adiponectin in Epilepsy: from Signaling Pathways to Glucose Metabolism. *Neurochem Res.* 2023 Jul;48(7):2017–28.
 156. Aly RH, Amr NH, Saad WE, Megahed AA. Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand.* 2015 Mar;131(3):169–75.
 157. Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascilar E, Pirgon O, Canpolat FE, et al. New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *Eur Cytokine Netw.* 2011 Jun;22(2):118–22.
 158. Nisha Y, Bobby Z, Wadwekar V. Biochemical derangements related to metabolic syndrome in epileptic patients on treatment with valproic acid. *Seizure.* 2018 Aug;60:57–60.
 159. Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure.* 2017 May;48:15–21.
 160. Qiao L, Schaack J, Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology.* 2006 Feb;147(2):865–74.
 161. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002 Jul 15;110(2):229–38.
 162. Lee KW, Lip GYH. Insulin resistance and vascular remodelling, in relation to left ventricular mass, geometry and function: an answer to LIFE? *J Hum Hypertens.* 2003;17(5):299–304.
 163. Bidulescu A, Morris AA, Stoyanova N, Meng YX, Vaccarino V, Quyyumi AA, et al. Association between Vitamin D and Adiponectin and Its Relationship with Body Mass Index: The META-Health Study. *Front public*

Heal. 2014;2:193.

164. Verdoia M, Nardin M, Gioscia R, Saghir Afifeh AM, Viglione F, Negro F, et al. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug;52(2):523–31.
165. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1646–54.
166. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997 Jul;337(4):230–6.
167. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol*. 1993 Sep;13(9):1327–33.
168. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002 Nov;325(7374):1202.
169. Bhatt N, Waly MI, Ali A. Anti-inflammatory Role of Anthocyanins in the Prevention of Hyperhomocysteinemia-Mediated Cardiometabolic Diseases BT - Nutritional Management and Metabolic Aspects of Hyperhomocysteinemia. In: Waly MI, editor. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 33–49.
170. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2181–9.
171. Sen U, Pushpakumar SB, Amin MA, Tyagi SC. Homocysteine in renovascular complications: Hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator. *Nitric Oxide*. 2014;41:27–37.
172. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004 Sep;6(9):494–500.
173. Jones P, Luccock M, Martin C, Thota R, Garg M, Yates Z, et al. Independent and Interactive Influences of Environmental UVR, Vitamin D Levels, and Folate Variant MTHFD1-rs2236225 on Homocysteine Levels. *Nutrients*. 2020;12(5):1455.
174. Zhong R, Chen Q, Li M, Zhang X, Lin W. Elevated Blood C-Reactive Protein Levels in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:974.

175. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1579–86.
176. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I. Overexpressed nuclear factor-kappaB can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBPbeta and signal transducer and activator of transcription-3. *Immunology*. 2003 Apr;108(4):539–47.
177. Wang Q, Li H, Xie H, Fu M, Guo B, Ding Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 attenuates experimental periodontitis through downregulation of TLR4 and JAK1/STAT3 signaling in diabetic mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 May;135:43–50.
178. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul;12(7).
179. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141770.
180. Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 1;52(1):260–71.
181. Institute NI of HNC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;5:1–147.