

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH, MEKANISME, DAN
DURASI PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI
DENGAN SINDROMA METABOLIK PADA
PENDERITA EPILEPSI DI INSTALASI RAWAT
JALAN RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



DIAH WIDIASTUTI

04072722125004

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

TESIS

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH, MEKANISME DAN DURASI PENGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI DENGAN SINDROMA METABOLIK PADA PENDERITA EPILEPSI DI INSTALASI RAWAT JALAN RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Neurologi (Sp.N)**



DIAH WIDIASTUTI

04072722125004

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH, MEKANISME DAN DURASI
PENGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI DENGAN SINDROMA
METABOLIK PADA PENDERITA EPILEPSI DI INSTALASI
RAWAT JALAN RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Dokter
Spesialis Neurologi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Neurologi

Oleh:

dr. DIAH WIDIASTUTI

04072722125004

Palembang, Desember 2024

Pembimbing I



dr. Sri Handayani, Sp.S(K)
NIP. 197710242008122001

Pembimbing II



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

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Sriwijaya



dr. Syarif Husin, M.S.

NIP. 196412091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis dengan judul “Hubungan antara Jumlah, Mekanisme dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Desember 2024.

Palembang, 13 Desember 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua:

1. dr. Yunni Diansari, Sp.S(K)

NIP. 197906292006042011

: (.....)

Anggota:

2. dr. Hj. Sri Handayani, Sp.S(K)

NIP. 197710242008122001

: (.....)

3. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed

NIP. 197212291998031002

: (.....)

4. dr. Afriani, Sp.S(K)

NIP. 197704102006042014

: (.....)

5. dr. Andika Okparasta, Sp.S(K)

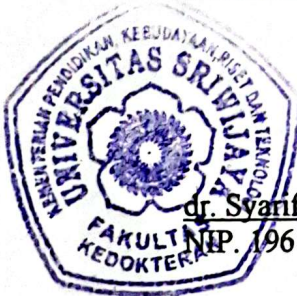
NIP. 198510122020122003

: (.....)

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran

Ketua Program Studi Neurologi



dr. Syarif Husin, M.S.
NIP. 196112091992031003

dr. Pinto D. Ramadhoni, Sp.S(K), FINA
NIP. 198306282016071201

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : DIAH WIDIASTUTI
NIM : 04072722125004
Prodi : SP1 NEUROLOGI

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Tesis yang berjudul Hubungan antara Jumlah, Mekanisme dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang adalah 8%.

Dicek oleh operator*: 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Indralaya, Desember 2024

Menyetujui
Dosen pembimbing,



dr. Sri Handayani, Sp.S(K)
NIP. 197710242008122001

Yang menyatakan,



dr. Diah Widiastuti
NIM. 04072722125004

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Diah Widiastuti

NIM : 04072722125004

Judul : Hubungan antara Jumlah, Mekanisme dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

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



Palembang, 16 Desember 2024


dr. Diah Widiastuti

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Diah Widiastuti

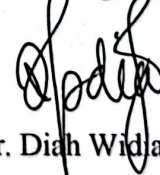
NIM : 04072722125004

Judul : Hubungan antara Jumlah, Mekanisme dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang

Memberikan izin kepada Pembimbing 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 Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

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

Palembang, Desember 2024



dr. Diah Widiastuti

NIM. 04072722125004

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan izin-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Hubungan Antara Jumlah, Mekanisme, dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang” ini dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu bentuk pembelajaran akademik sekaligus salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang.

Penyusunan tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa dukungan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak yang telah memberikan kontribusi besar kepada penulis selama proses pendidikan. Oleh karena itu, dengan tulus penulis menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada:

1. Prof. Dr. Taufik Marwa, SE. M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi.
2. dr. Syarif Husin, MS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan jajarannya, atas dukungan dan fasilitasi selama masa studi.
3. dr. Siti Khalimah, Sp.KJ, MARS selaku Direktur Utama Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya, atas izin dan dukungan yang diberikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan.
4. dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S (K), FINA selaku Koordinator Program Studi, yang telah memberikan arahan, masukan dan ilmu yang berharga selama penulis menjalani pendidikan.
5. dr. Selly Marisdina, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas bimbingan, arahan, dan masukan yang diberikan.
6. dr. H. Achmad Junaidi, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Staf Medik Neurologi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang atas nasihat, pengalaman dan ilmu yang dibagikan selama Pendidikan.

7. dr. Sri Handayani, Sp.S (K) dan Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed, selaku pembimbing utama dan pembimbing kedua, yang dengan sabar meluangkan waktu untuk membimbing penulis dalam penyusunan tesis ini.
8. Semua Guru yang saya hormati dr. Alwi Shahab, Sp.S(K), dr. H.A.R. Toyo, Sp.S(K), dr. Billy Indra Gunawan, Sp.S(K), dr. Chrisianto Asnawi, Sp.S(K), M.Kes, dr. H. Hasnawi Haddani, Sp.S(K), dr Theresia Christin, SpS (K), dr. Yunni Diansari, Sp.S(K), dr. Afriani, Sp.S, dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K), dr. Andika Okparasta Sp.S (K), dr. Masita, Sp.S(K), dr. Mukhlisa, Sp.N, dr. Rini Nindela, Sp.N, M.Kes, dan dr. Dya Anggraeni, Sp.N, dr. Lenny Oktavinawaty, Sp.N, FINA, dr Rizka Aprillia, Sp.N terima kasih atas ilmu, pengalaman, dan motivasi yang diberikan selama masa Pendidikan.
9. dr. Yusril, Sp.S (K) sebagai pembimbing saya selama distase Muara Enim, terima kasih atas bimbingan, nasihat, pengalaman yang telah banyak diberikan selama saya menjalani stase/proses pendidikan di RSUD Dr. H.M Rabain Muara Enim. Terima kasih juga saya ucapkan untuk segenap pimpinan, direksi, staf serta perawat yang telah banyak membantu selama saya menempuh pendidikan di RSUD Dr. H.M Rabain Muara Enim.
10. dr. Nursaenah, Sp.N, dr. Laila Zamhariro, Sp.S dan dr. Fulvian Budi Azhar, Sp.N sebagai pembimbing saya selama distase Sekayu. Terima kasih atas bimbingan, nasihat, pengalaman yang telah banyak diberikan selama saya menjalani stase/proses pendidikan di RSUD Sekayu. Terima kasih juga saya ucapkan untuk segenap pimpinan, direksi, staf serta perawat yang telah banyak membantu selama saya menempuh pendidikan di RSUD Sekayu.
11. Semua Guru yang saya hormati dr. Msy. Rita Dewi, Sp.A(K), dr. R.M Indra, SpA (K), Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD-KKV, FINASIM, dr. Mediarty, Sp.PD- KHOM, FINASIM, Dr. dr. Zulkhair Ali, Sp.PD-KGH, FINASIM, dr. Alwi Shahab, Sp.PD-KEMD, FINASIM, dr. R.M. Faisal, Sp.Rad(K), dr. Jalalin, Sp.KFR, dan dr. Abdullah Sahab, Sp.KJ, MARS atas ilmu dan bimbingannya selama proses pendidikan pada tempat guru sekalian.
12. Semua senior-senior saya, dr. Bayu Haswatty, Sp.N, dr. Novy Rosalia Chandra, Sp.N, dr. Sri Yani, Sp.N, dr. Satalina Mutiara, Sp.N, dr. Dian Destriyanah, Sp.N, dr. Magista, Sp.N, dan dr. Riski Amanda, Sp.N, dr.

Rafika, Sp.N, dr. Ashita, Sp.N, dr. Nova, Sp.N, dr. Hediatty, Sp.N, dr. Ika, Sp.N, dan dr. Andra, Sp.N, dr. Try Susanti, Sp.N, dr. Asep Riswandi, SpN, dr. Renard Cristian, SpN, dr. M. Ramadhandie Odiesta, SpN, dr. Muchtar Leonardi, SpN, dr. Dedi France, dr. Daryl, dr. Eka Azwinda, Sp.N, dr. Daniel Mahendra, Sp.N dan dr. Bobby Suryawan, Sp.N atas ilmu, kerja sama dan nasihatnya selama menjalani proses pendidikan.

13. Teman seperjuangan yang telah menemani berbagi suka duka, tangis bahagia dan naik turun kehidupan selama proses pendidikan dr. Ferawaty, dr. Agustina, dr. Minda dan dr. Bharmatisma atas kebersamaan dan segenap bantuan selama proses pendidikan.
14. Seluruh teman-teman residen, dr. Syaukat, dr. Yohanes, dr. Nabila, dr. Fithry, dr. Citra, dr. Devi, dr. Safitri, dr. Nurlia, dr. Atika, dr. Wahyudo, dr. Hutomo, dr. Rachmat, dr. Hendra, dr. Sakinah, dr. Neni, dr. Miftahul Jannah, dr. Rifka, dr. Karina, dr. Barkah, dr. Amirah, dr. Ardy, dr. Dini, dr. Emelda, dr. Puri, dr. Hawari, dr. Uswati, dr. Febryana, dr. Tryvanie, dr. Taufan, dr. Vidia, dr. Tania, dr. Hany, dr. Kifeb, dr. Tia, dr. Gita, dr. Shifa, dr. Usmel, dr. Etha, dr. Uli, dr. Dona, dr Pipit, dr. Anas, dr. Fira, dr. Aji, dr. Uty, dr. Gilvi, dr. Balkis, dr. Sihan, dr. Dwi, dr. Ressi, dr. Elian, dr. Yaya, dr. Arma, dr. Ghozi, dr. Chandra, dr. Sasa, dr. Sarah dan dr. Fizha atas semua bantuan dan Kerjasama selama Pendidikan, juga tetap semangat dan semoga diberikan kelancaran dan kemudahan dalam menjalani proses pendidikannya.
15. Semua rekan paramedis di *Brain and Heart Center* (BHC) dan poliklinik Neurologi RS Mohammad Hoesin Palembang atas semua dukungan dan kerja sama selama masa pendidikan.
16. Yuk Elyn, Kak Budi, dan Yuk Lia terima kasih atas bantuannya dalam proses administrasi selama saya menempuh proses pendidikan.
17. Kepada orang tua tersayang Untung Wijaya, Maryati, Zulkarnain Husin dan Nurmalina atas semua doa, dukungan, bantuan selama menjalani proses pendidikan. Juga kepada seluruh saudara Mbak Yati, Ana, Abi, Aji, Yuk Liza, Kak Adhie, Yuk Dyah, dan Eki atas semua doa dan dukungan selama menjalani studi.

18. Kepada suami tercinta, Ir. Muhammad Arrizbari, ST, MM. serta kedua putri terkasih Arsyila Nadhira Anindiaz dan Annisa Shahia Anindiaz atas kesabarannya, keridhoannya, yang senantiasa menjadi inspirasi dan alasan terbesar penulis untuk terus melangkah dan menyelesaikan pendidikan ini.
19. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang turut membantu saya dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki keterbatasan, baik dari segi isi maupun metode. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan karya-karya di masa depan. Semoga hasil dari tesis ini dapat memberikan manfaat bagi pembacanya, baik dalam bidang pelayanan, pendidikan, maupun penelitian.

Palembang, Desember 2024

Penulis

ABSTRAK
HUBUNGAN ANTARA JUMLAH, MEKANISME, DAN
DURASI PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI DENGAN
SINDROMA METABOLIK PADA PENDERITA EPILEPSI DI
INSTALASI RAWAT JALAN RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG

(Diah Widiastuti, 13 Desember 2024, 137 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Epilepsi adalah kelainan neurologis yang ditandai dengan kecenderungan berulang untuk mengalami bangkitan epileptik, yang berdampak pada aspek neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial. Penggunaan obat anti epilepsi (OAE) diketahui dapat menyebabkan efek samping jangka panjang, salah satunya adalah sindroma metabolik. Prevalensi sindroma metabolik di antara penderita epilepsi berkisar antara 23,5% hingga 52,6%.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik desain potong lintang, menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien epilepsi yang berobat di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang pada Maret hingga Mei 2023. Data dianalisis menggunakan univariat dan bivariat dengan uji *Chi Square* untuk mengevaluasi hubungan jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan OAE serta variable perancu (usia, jenis kelamin dan pekerjaan) dengan sindroma metabolik.

Hasil: Dari 76 pasien yang diteliti, 25% menderita sindroma metabolik. Usia, jenis kelamin, pekerjaan dan jumlah OAE tidak berhubungan signifikan dengan sindroma metabolik. Namun, mekanisme OAE ($p = 0,035$) dan durasi penggunaan OAE ($p = 0,017$) menunjukkan hubungan bermakna. Pasien yang menggunakan OAE bermekanisme enzimatik dengan durasi > 3 tahun memiliki risiko tujuh kali lebih tinggi dibandingkan yang menggunakan OAE ≤ 3 tahun (OR 7,00; IK95% 1,45-33,69, nilai $p = 0,020$) untuk terkena sindroma metabolik.

Kesimpulan: Mekanisme dan durasi penggunaan OAE meningkatkan risiko sindroma metabolik pada penderita epilepsi. Pemantauan klinis jangka panjang diperlukan untuk mencegah komplikasi metabolik akibat terapi OAE.

Kata Kunci: obat anti epilepsi, sindroma metabolik, epilepsi.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUMBER, MECHANISM, AND DURATION OF ANTIEPILEPTIC DRUG USE WITH METABOLIC SYNDROME IN EPILEPSY PATIENTS AT THE OUTPATIENT DEPARTMENT OF MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL, PALEMBANG

(Diah Widiastuti, December 13, 2024, 137 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Epilepsy is a neurological disorder characterized by a recurrent tendency to experience epileptic seizures, which impact neurobiological, cognitive, psychological and social aspects. The use of anti-epileptic drugs (OAEs) is known to cause long-term side effects, one of which is metabolic syndrome. The prevalence of metabolic syndrome among epilepsy patients ranges from 23.5% to 52.6%.

Methods: This study was an analytical study of cross-sectional design, using secondary data from the medical records of epilepsy patients at the Outpatient Clinic of RS Mohammad Hoesin Palembang from March to May 2023. Data were analyzed using univariate and bivariate with the Chi Square test to evaluate the relationship between the number, mechanism, and duration of AED use, as well as confounding variables (age, gender, and occupation), with metabolic syndrome.

Results: Among 76 patients studied, 25% had metabolic syndrome. Age, gender, occupation and number of OAEs were not significantly associated with metabolic syndrome. However, OAE mechanism ($p = 0.035$) and duration of OAE use ($p = 0.017$) showed significant association. Patients using enzymatic-mechanism OAEs with duration > 3 years had a seven times higher risk than those using OAEs ≤ 3 years (OR 7.00; IK95% 1.45-33.69, p value = 0.020) of developing metabolic syndrome.

Conclusion: The mechanism and duration of OAE use increase the risk of metabolic syndrome in patients with epilepsy. Long-term clinical monitoring is needed to prevent metabolic complications due to OAE therapy.

Keywords: antiepileptic drugs, metabolic syndrome, epilepsy

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH, MEKANISME, DAN DURASI PENGGUNAAN OBAT ANTI EPILEPSI DENGAN SINDROMA METABOLIK PADA PENDERITA EPILEPSI DI INSTALASI RAWAT JALAN RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa tesis, 13 Desember 2024

Diah Widiastuti, dibimbing oleh dr. Sri Handayani, Sp.S(K) dan Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed

Program Studi Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxii + 137 halaman, 5 gambar, 15 tabel, 9 lampiran

Epilepsi adalah kelainan neurologis yang ditandai dengan kecenderungan berulang untuk mengalami bangkitan epileptik, yang berdampak pada aspek neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial. Penggunaan obat anti epilepsi (OAE) diketahui dapat menyebabkan efek samping jangka panjang, salah satunya adalah sindroma metabolik. Prevalensi sindroma metabolik di antara penderita epilepsi berkisar antara 23,5% hingga 52,6%. Sindroma ini sering dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular. Penelitian ini merupakan studi analitik dengan desain potong lintang, menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien epilepsi yang berobat ke Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang pada periode 1 Maret hingga 31 Mei 2023. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan uji *Chi Square* untuk mengevaluasi hubungan antara variabel independen (jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan OAE), variabel perancu (usia, jenis kelamin dan pekerjaan) dengan variabel dependen (kejadian sindroma metabolik). Sampel penelitian melibatkan 76 pasien, dengan 25% di antaranya menderita sindroma metabolik. Faktor usia, jenis kelamin, pekerjaan dan jumlah pengobatan tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan sindroma metabolik. Namun, terdapat hubungan bermakna antara mekanisme OAE (nilai $p = 0,035$) dan durasi penggunaan OAE (nilai $p = 0,017$) terhadap kejadian sindroma metabolik. Pasien yang menggunakan OAE bermekanisme enzimatis dengan durasi lebih dari 3 tahun memiliki risiko tujuh kali lebih tinggi mengalami sindroma metabolik dengan durasi pengobatan ≤ 3 tahun (OR 7,00; IK95% 1,45-33,69, nilai $p = 0,020$). Mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya sindroma metabolik pada penderita epilepsi. Penelitian ini menekankan pentingnya evaluasi klinis rutin untuk memantau efek jangka panjang penggunaan OAE pada pasien epilepsi.

Kata Kunci: obat anti epilepsi, sindroma metabolik, epilepsi.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUMBER, MECHANISM, AND DURATION OF ANTIEPILEPTIC DRUG USE WITH METABOLIC SYNDROME IN EPILEPSY PATIENTS AT THE OUTPATIENT DEPARTMENT OF MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL, PALEMBANG

Scientific Thesis, December 13, 2024

Diah Widiastuti, supervised by Dr. Sri Handayani, Sp.S(K) and Dr. Zen Hafy, M.Biomed
Neurology Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxii + 137 pages, 5 figures, 15 tables, 9 appendices

Epilepsy is a neurological disorder characterized by a recurrent tendency to experience seizures, impacting neurobiological, cognitive, psychological, and social aspects. The use of antiepileptic drugs (AEDs) is known to cause long-term side effects, one of which is metabolic syndrome. The prevalence of metabolic syndrome among epilepsy patients ranges from 23.5% to 52.6%. This syndrome is often associated with cardiovascular and cerebrovascular complications. This study was an analytical cross-sectional study using secondary data from medical records of epilepsy patients treated at the Outpatient Department of Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, from March 1 to May 31, 2023. Data were analyzed using univariate and bivariate analyses with the Chi-Square test to evaluate the relationship between independent variables (number, mechanism, and duration of AED use), confounding variables (age, gender, and occupation), and the dependent variable (occurrence of metabolic syndrome). The study sample included 76 patients, with 25% diagnosed with metabolic syndrome. Factors such as age, gender, occupation, and the number of medications showed no significant relationship with metabolic syndrome. However, there was a significant relationship between the mechanism of AEDs ($p = 0.035$) and the duration of AED use ($p = 0.017$) with the occurrence of metabolic syndrome. Patients using enzymatic AEDs for more than three years had a seven-fold higher risk of developing metabolic syndrome compared to those with a treatment duration of \leq three years (OR 7.00; 95% CI 1.45–33.69; $p = 0.020$). The mechanism and duration of antiepileptic drug use significantly increase the risk of metabolic syndrome in epilepsy patients. This study highlights the importance of routine clinical evaluations to monitor the long-term effects of AED use in epilepsy patients.

Keywords: antiepileptic drugs, metabolic syndrome, epilepsy

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Persetujuan	iv
Surat Keterangan Pengecekan Similarity	v
Halaman Pernyataan	vi
Kata Pengantar	viii
Abstrak	xii
Abstract	xiii
Ringkasan	xiv
Summary	xv
Daftar Isi	xvi
Daftar Gambar	xviii
Daftar Tabel	xix
Daftar Lampiran	xx
Daftar Singkatan	xxi
BAB I PENDAHULUAN	
1. 1. Latar Belakang	1
1. 2. Rumusan Masalah	3
1. 3. Tujuan Penelitian	3
1. 4. Hipotesis	4
1. 5. Manfaat Penelitian	5
1. 6. Originalitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2. 1. Epilepsi	8
2. 2. Etiologi Epilepsi	8
2. 3. Patofisiologi Epilepsi	9
2. 4. Tatalaksana Epilepsi	12
2. 5. Sindroma Metabolik.....	31
2. 6. Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi.....	33
2. 7. Kerangka Teori	41

2. 8. Kerangka Konsep	42
BAB III METODE PENELITIAN	
3. 1. Jenis Penelitian	43
3. 2. Waktu dan Tempat Penelitian	43
3. 3. Populasi dan Sampel Penelitian	43
3. 4. Besar dan Cara Pengambilan Sampel.....	43
3. 5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
3. 6. Variabel Penelitian	44
3. 7. Definisi Operasional	45
3. 8. Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data	48
3. 9. Cara Pengolahan Data dan Analisis Data	49
3. 10. Alur Penelitian	50
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4. 1. Karakteristik Subjek Penelitian	51
4. 2. Hubungan Karakteristik Sosiodemografi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi.....	54
4. 3. Hubungan Jumlah, Mekanisme dan Durasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi....	56
4. 4. Hubungan Jenis Obat Anti Epilepsi dengan Sindroma Metabolik pada Penderita Epilepsi	61
BAB V PEMBAHASAN	63
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6. 1. Kesimpulan	86
6. 2. Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	89
LAMPIRAN	95

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses eksitasi (a) dan inhibisi (b)	11
Gambar 2.2. Mekanisme kerja OAE	15
Gambar 2.3. Bagan kerangka teori	41
Gambar 2.4. Bagan kerangka konsep	42
Gambar 3.1. Bagan alur penelitian	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Tabel penelitian terdahulu	6
Tabel 2.1. Dosis dan efek samping OAE	24
Tabel 2.2. Nilai batas lingkaran pinggang menurut kelompok etnis	32
Tabel 3.1. Definisi operasional	45
Tabel 4.1. Prevalensi sindroma metabolik pada penderita epilepsi	51
Tabel 4.2. Karakteristik sindroma metabolik pada penderita epilepsi	52
Tabel 4.3. Distribusi penderita epilepsi dengan sindroma metabolik berdasarkan karakteristik siodemografi.....	53
Tabel 4.4. Distribusi jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi pada penderita epilepsi dengan sindroma metabolik	53
Tabel 4.5. Distribusi jenis OAE pada penderita epilepsi dengan sindroma metabolik	54
Tabel 4.6. Hubungan karakteristik sosiodemografi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	55
Tabel 4.7. Hubungan jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	56
Tabel 4.8. Hubungan antar mekanisme obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	58
Tabel 4.9. Hubungan antar durasi penggunaan obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	59
Tabel 4.10. Hubungan antar mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	60
Tabel 4.11. Hubungan jenis obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian Terhadap Peserta Penelitian.....	95
Lampiran 2. Persetujuan Setelah Penjelasan (<i>Informed Consent</i>).....	97
Lampiran 3. Persetujuan Tindakan Medis.....	100
Lampiran 4. Kuisisioner Penelitian	101
Lampiran 5. Surat Keterangan Layak Etik	102
Lampiran 6. Data Subjek Penelitian	103
Lampiran 7. Analisis SPSS	107
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	136
Lampiran 9. Hasil Pengecekan Similarity	137

DAFTAR SINGKATAN

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
AHA/ NHLBI	: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
AHP	: After hyperpolaritation
AMPA	: Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid
ApoA	: Apolipoprotein
AP	: Activator protein
ATP	: Adenosin triphosphate
BMI	: Body Mass Index
Ca	: Kalsium
CI	: <i>Confidence Interval</i> (tingkat kepercayaan)
Cl	: Chlorida
CYP	: <i>Cytochrome</i>
DOC	: <i>Deoxycorticosterone</i>
DRESS	: <i>Drug-related rash with eosinophilia and systemic symptom</i>
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
EPSP	: <i>Excitatory Postsynaptic Potential</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
GABA	: <i>γ-aminobutyric-acid</i>
GAD	: <i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
GSK	: <i>Glycogen synthase kinase</i>
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
INaP	: Arus natrium persisten
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LpA	: Lipoprotein

LPL	: Lipoprotein lipase
MAPKs	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
Mg	: Magnesium
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
Na	: Natrium
NCEP ATP III	: <i>The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NPC	: <i>Neural progenitor cell</i>
NPY	: <i>Neuropeptide Y</i>
NREM	: <i>Non-Rapid Eye Movement</i>
OAE	: Obat anti epilepsi
PKC	: Protein kinase C
POMC	: <i>Proopiomelanocortin</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin-Aldosterone System</i>
RS	: Rumah Sakit
RSMH	: Rumah Sakit Mohammad Hoesin
SJS	: <i>Stevens-Johnson syndrome</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SNV	: Stimulasi nervus vagus
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SV2A	: <i>Synaptic Vesicle 2A</i>
TEN	: <i>Toxic epidermal necrolysis</i>
UGT	: <i>Uridine Glucuronosyltransferase System</i>
α MSH	: alfa melanocyte

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Epilepsi adalah kelainan neurologis yang ditandai dengan kecenderungan berulang untuk mengalami bangkitan epileptik yang dapat berdampak signifikan terhadap aspek neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial.¹ Prevalensi epilepsi di negara maju diperkirakan mencapai 5-10 per 1.000 individu dengan sekitar 50 dari 100.000 individu (berkisar antara 40-70 dari 100.000 individu pertahun) yang berkembang menjadi epilepsi setiap tahunnya. Sementara itu, di negara berkembang, prevalensinya lebih tinggi, berkisar 100-190 per 100.000 individu per tahun.² Di Indonesia, prevalensi kasus epilepsi dilaporkan sebanyak 8,2 per 1.000 penduduk dengan angka insiden mencapai 50 per 100.000 penduduk.³

Sebagai kondisi kronis, epilepsi dapat mengganggu kualitas hidup dan membutuhkan biaya perawatan yang cukup tinggi. Gangguan kualitas hidup ini sering disebabkan oleh komorbiditas yang terkait dengan epilepsi, efek jangka panjang dari Obat Anti Epilepsi (OAE) yang digunakan, serta keterbatasan dalam aktivitas sosial dan keseharian.⁴ Salah satu gangguan kualitas hidup yang disebabkan dampak jangka panjang dari penggunaan OAE adalah sindroma metabolik.

Sindroma metabolik merupakan kumpulan kondisi metabolik yang mencakup intoleransi glukosa, dislipidemia, obesitas sentral dan hipertensi yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Kejadian sindroma metabolik telah meningkat seiring dengan epidemi obesitas global, yang dilaporkan meningkat sebesar 82% antara tahun 1990 hingga 2010 berdasarkan data Global Burden of Disease (GBD).⁵ Prevalensi sindroma metabolik di seluruh dunia pada populasi dewasa berkisar antara 24,7-28,8%.⁶ Di Asia Pasifik, prevalensi sindroma metabolik berkisar antara 11,9-37,1%, dengan Indonesia melaporkan prevalensi sebesar 21,66% dan Sumatera Selatan prevalensinya sebesar

19,78%.⁵ Di antara penderita epilepsi, prevalensi sindroma metabolik dapat bervariasi antara 23,5-52,6%.^{7,8}

Sindroma metabolik pada penderita epilepsi sering kali dikaitkan dengan efek samping OAE yang digunakan. OAE dapat mempengaruhi sekresi hormon antidiuretik dan transmisi GABA_A dari hipotalamus yang dapat meningkatkan nafsu makan. Selain itu, OAE juga dapat meningkatkan kadar leptin dan insulin, berpotensi menyebabkan hiperinsulinemia serta menginduksi enzim sitokrom P450 yang mempengaruhi sintesis dan metabolisme kolesterol.⁹⁻¹² Hal - hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan berat badan, peningkatan gula darah, hipertensi, penurunan HDL dan peningkatan trigliserida, semua yang merupakan komponen dari sindroma metabolik. Sindroma metabolik sendiri dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebesar 34% dan penyakit serebrovaskular sebesar 68% pada penderita epilepsi, menurut sebuah studi berbasis populasi secara potong lintang.¹³

Obat anti epilepsi yang terkait dengan terjadinya sindroma metabolik mencakup OAE enzimatis (penghambat/ penginduksi enzim) seperti asam valproat, karbamazepin, fenitoin, dan fenobarbital, dan OAE non-enzimatis seperti levetiracetam, okskarbazepin, klobazam, dan topiramate. Angka kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi yang menggunakan OAE ini bervariasi; misalnya pada penderita epilepsi yang mendapat asam valproat, sindroma metabolik dapat terjadi dalam kisaran 18,2 % hingga 38,89%.^{8,13,14} Penggunaan karbamazepin dikaitkan dengan sindroma metabolik dalam 19,63% hingga 61,4% kasus.^{13,14} Penderita epilepsi yang mendapat fenitoin mengalami sindroma metabolik sekitar 9,1% hingga 25,9% kasus.^{13,14} Pada klobazam, prevalensi sindroma metabolik mencapai 27,78% hingga 57,6%.^{8,14} Penderita epilepsi dengan sindroma metabolik yang mendapat levetiracetam terdapat pada sekitar 12,5% hingga 18,9% kasus.^{15,16} Sindroma metabolik terjadi pada penderita epilepsi yang mendapat okskarbazepin sekitar 4,5% hingga 15,8% kasus.^{8,15} Penderita epilepsi dengan sindroma metabolik yang mendapat fenobarbital sekitar 5,56% hingga 10% kasus, sedangkan yang mendapat topiramate

hanya sekitar 2,4% kasus.^{14,16} Data-data tersebut merupakan hasil penelitian yang dilakukan di India, Etiopia, Rwanda dan Turki.

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara khusus menginvestigasi hubungan sindroma metabolik pada penderita epilepsi yang dipengaruhi penggunaan OAE di Indonesia. Pengetahuan mengenai keterkaitan sindroma metabolik dengan OAE sangat penting untuk pengawasan efek samping yang mungkin terjadi pada penderita epilepsi, guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan komplikasi, terutama kejadian serebrovaskular dan kardiovaskular. Tatalaksana dalam pengelolaan sindroma metabolik pada penderita epilepsi melibatkan pendekatan multidisipliner yang mencakup pengawasan rutin terhadap parameter metabolik, penyesuaian dosis dan jenis OAE yang digunakan, serta intervensi gaya hidup seperti diet seimbang dan olahraga teratur. Pemberian edukasi kepada pasien dan keluarga tentang efek samping AOE dan pentingnya pemeriksaan berkala juga penting untuk mencegah perkembangan sindroma metabolik. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi hubungan antara jumlah, mekanisme dan durasi OAE terkait dengan kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi di Instalasi Rawat Jalan RS Mohammad Hoesin Palembang. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan pengetahuan yang lebih mendalam mengenai sindroma metabolik kepada penderita epilepsi, menjadi pertimbangan bagi para neurolog dalam menentukan terapi dan mendorong pemeriksaan berkala terkait efek samping sindroma metabolik pada pengobatan epilepsi.

1. 2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini yaitu “Apakah terdapat hubungan antara jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi terhadap kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi?”

1. 3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi terhadap kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi sindroma metabolik pada penderita epilepsi.
2. Mengetahui karakteristik sindroma metabolik yaitu obesitas, abnormalitas HDL, abnormalitas trigliserida, disglukemia dan hipertensi pada penderita epilepsi.
3. Mengetahui distribusi penderita epilepsi dengan sindroma metabolik berdasarkan karakteristik sosiodemografi.
4. Mengetahui hubungan karakteristik sosiodemografi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi
5. Mengetahui distribusi jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi yang dikonsumsi penderita epilepsi dengan sindroma metabolik.
6. Mengetahui distribusi jenis obat anti epilepsi yang dikonsumsi penderita epilepsi dengan sindroma metabolik.
7. Menganalisis hubungan antara jumlah, mekanisme, dan durasi penggunaan obat anti epilepsi yang dikonsumsi penderita epilepsi dengan sindroma metabolik

1. 4. Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan antara jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi terhadap kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi.

H1: Terdapat hubungan antara jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi terhadap kejadian sindroma metabolik pada penderita epilepsi.

1. 5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat dalam bidang akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai hubungan jumlah, mekanisme dan durasi penggunaan obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi, menjadi sarana untuk melatih kemampuan penulis dalam melakukan penelitian dan dapat digunakan sebagai rujukan penelitian selanjutnya.

1.5.2. Manfaat dalam bidang klinis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam evaluasi tatalaksana dan pemantauan berkala penderita epilepsi sehingga dapat mengidentifikasi terjadinya sindroma metabolik secara dini yang merupakan faktor risiko kejadian serebrovaskular maupun kardiovaskular.

1.5.3. Manfaat dalam bidang sosial

Melalui penelitian ini diharapkan dapat mengoptimalkan kualitas hidup penderita epilepsi dengan terdeteksinya sindroma metabolik dan tatalaksana yang adekuat sehingga mencegah komplikasi yang mempunyai morbiditas dan mortalitas yang tinggi.

1. 6. Originalitas Penelitian

Sebelumnya terdapat beberapa penelitian yang membahas hubungan obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi namun belum ada penelitian yang menghubungkan jumlah, mekanisme dan durasi obat anti epilepsi dengan sindroma metabolik pada penderita epilepsi di Indonesia.

Tabel 1.1 Tabel penelitian terdahulu

Penelitian	Lokasi	Metode	Tujuan	Hasil
Nair dkk pada Januari 2012- Juni 2013	Trivandrum, India	Penelitian observasional potong lintang pada penderita epilepsi berusia 20-49 tahun menggunakan obat anti epilepsi rutin selama 3 tahun. Subjek diperiksa sampel darah untuk gula darah puasa dan profil lipid	Untuk mengetahui prevalensi sindroma metabolik dan faktor risiko kardiovaskular pada dewasa muda dengan epilepsi dan hubungannya dengan penggunaan obat antiepilepsi	Total 183 penderita sebagai sampel dan ditemukan sindroma metabolik melalui kriteria ATP III sebanyak 29,5% dengan obesitas sentral 50%, hipertrigliseridemia 55,5%, diabetes/ gula darah puasa terganggu 27,8%. Usia lebih tua dan penggunaan valproat berhubungan dengan peningkatan risiko sindroma metabolik
Ndayambaje dkk pada 2021	Rwanda	Penelitian observasional potong lintang pada Desember 2018 hingga Desember 2019 pada penderita epilepsi yang mendapat obat antiepilepsi minimal 2 tahun.	Untuk mengetahui sindroma metabolik dan faktor risiko sindroma metabolik pada penderita epilepsi yang mendapat obat antiepilepsi	Dari 1076 partisipan didapatkan sindroma metabolik menurut kriteria NCEP ATP III sebanyak 30,6% dengan faktor risiko signifikan yaitu asam valproat, pola hidup <i>sedentary</i> , lingkar pinggang > 102 cm, kadar trigliserida yang tinggi, tekanan darah tinggi dan

					gula darah puasa >6,1 mmol.
Kassaw pada 2022	dkk tahun	Etiopia	Penelitian potong lintang pada 25 Juni hingga 20 Agustus 2021 dengan pengumpulan data melalui wawancara tatap muka dan analisa biokimia seperti glukosa darah puasa dan profil lipid melalui teknik enzimatik	Untuk menganalisa faktor-faktor terkait sindroma metabolik pada penderita epilepsi dan dibandingkan dengan kontrol	Prevalensi sindroma metabolik pada penderita epilepsi 25,5% sesuai kriteria NCEP ATP III dan 23,5% sesuai kriteria IDF. Sedangkan pada kontrol sebesar 13,7% sesuai kriteria NCEP ATP III dan 14,7% sesuai kriteria IDF. Berdasarkan kriteria IDF, yang berhubungan secara signifikan dengan sindroma metabolik yaitu aktivitas fisik rendah, politerapi obat anti epilepsi, kolesterol total \geq 200 mg/dl dan indeks massa tubuh. Berdasarkan kriteria NCEP ATP III yang berhubungan secara signifikan dengan sindroma metabolik yaitu politerapi obat anti epilepsi, kolesterol total \geq 200 mg/dl dan indeks massa tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kustiowati E, Mirawati DK, Husna M, Gunadharma S, Bintoro AC, Suryawati H, et al. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi*. 6th ed. Kusumastuti K, Gunadharma S, Kustiowati E, editors. Surabaya: Airlangga University Press; 2019. 13–58 p.
2. 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 May;112(4):291–5.
3. Maryam IS. Karakteristik Klinis Pasien Epilepsi di Poliklinik Saraf Rsup Sanglah Periode Januari – Desember 2016. *Callosum Neurology*. 2018 Oct 9;1(3).
4. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak* HK.01.07/MENKES/367/2017
5. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019 Apr 3;19(1).
6. Rakitin A, Eglit T, Kõks 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 Jul 31;9(7).
7. 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.
8. Vooturi S, Jayalakshmi S. Metabolic syndrome in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2020 May 1;106.
9. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1366–70.
10. Husna M, Kurniawan SN. Biomolecular Mechanism Of Anti Epileptic Drugs. *MNJ (Malang Neurology Journal)*. 2018 Jan 1;4(1):38–45.

11. 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 Jan;53(1):120–8.
12. 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. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(8).
13. 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 Sep 1;8(SEP).
14. Nair SS, Harikrishnan S, Sarma PS, Thomas S V. Metabolic syndrome in young adults with epilepsy. *Seizure*. 2016 Apr 1;37:61–4.
15. Söylemez E, Öztürk O, Baslo SA, Balçık ZE, Ataklı D. Metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome among patients with epilepsy on monotherapy. *Epilepsy and Behavior*. 2020 Oct 1;111.
16. Ndayambaje FX, Bosco Gahutu J, Rugera SP, Natukunda B. Prevalence and Risk Factors for the Metabolic Syndrome among Patients with Epilepsy Attending a Neuropsychiatric Hospital in Kigali, Rwanda. *International Journal of Medical Research & Health Sciences [Internet]*. 2021;10(3):101–9. Available from: www.ijmrhs.com
17. Kusumastuti K, Basuki M. Definisi, Klasifikasi dan Etiologi Epilepsi. In: Kusumastuti K, editor. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI*. Kelima. Surabaya: Airlangga University Press; 2014. p. 14–8.
18. Octaviana F, Budikayanti A, Wiratman W, Indriawati LA, Syeban Z. Bangkitan dan Epilepsi. In: Aninditra tiara, Wiratman W, editors. *Buku Ajar Neurologi*. Pertama. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI RSCM; 2017. p. 75–97.
19. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? Vol. 54, *Epilepsia*. 2013. p. 11–27.
20. Shnayder NA, Grechkina V V., Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, et al. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. Vol. 13, *Metabolites*. MDPI; 2023.

21. Rakitin A, Eglit T, Kõks 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 Jul 31;9(7).
22. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. Vol. 107, *Epilepsy Research*. 2013. p. 1–8.
23. Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. Vol. 75, *Epilepsy Research*. 2007. p. 1–9.
24. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2006 May;8(3):643–8.
25. Nazish S. Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Epilepsy, their Relation with Epilepsy Control. *Ann Afr Med*. 2023 Apr;22(2):136–44.
26. Aulia F, Imran Y. Comparison between effect of fenitoin and valproic acid on total cholesterol in epilepsy. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020 Oct 1;12(4):2620–4.
27. 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 7;24(3).
28. Vancampfort D, Ward PB. Physical activity correlates across the lifespan in people with epilepsy: a systematic review. Vol. 43, *Disability and Rehabilitation*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 1359–66.
29. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. Vol. 8, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 103–14.
30. Ambachew S, Endalamaw A, Worede A, Tegegne Y, Melku M, Biadgo B. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Ethiopian Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Obes*. 2020 Dec 16;2020:1–14.
31. Fayaz A, Raza M, Khan A, Mohandas P, Getnet Ayalew H, Perswani P, et al. Comparison of Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Between Patients With and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cureus*. 2024 Feb 22;
32. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Moolenaar RL, Leahy MA, Martinroe JC, Spriggs SR, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention *MMWR* Editorial and Production Staff

MMWR Editorial Board [Internet]. Vol. 62. 2013. Available from: <http://seer.cancer.gov/>

33. Li YX, Guo W, Chen RX, Lv XR, Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Aug 1;19(8 August).
34. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: A narrative review. *Seizure*. 2014 Oct;23(9):677–84.
35. Herkes GK. Weighty matters. Vol. 84, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2013. p. 711.
36. Fang J, Chen S, Tong N, Chen L, An D, Mu J, et al. Metabolic syndrome among Chinese obese patients with epilepsy on sodium valproate. *Seizure*. 2012 Oct;21(8):578–82.
37. Alwi Shahab. *Tinjauan Pustaka Patofisiologi dan Penatalaksanaan Dislipidemia*. Palembang; 2013.
38. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. Vol. 92, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2019. p. 71–81.
39. Vyas M V., Davidson BA, Escalaya L, Costella J, Saposnik G, Burneo JG. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsy Res*. 2015 Jul;113:44–67.
40. Dehury S, Patro P, Sahu L, Nayak L, Mallik A k. Evaluation of Metabolic Parameters on Use of Newer Antiepileptics Versus Conventional Antiepileptics in Patients of Generalised Tonic-Clonic Seizure: An Observational Study. *Cureus*. 2023 Feb 19;
41. Tien N, Wu TY, Lin CL, Chu FY, Wang CCN, Hsu CY, et al. Association of epilepsy, anti-epileptic drugs (AEDs), and type 2 diabetes mellitus (T2DM): a population-based cohort retrospective study, impact of AEDs on T2DM-related molecular pathway, and via peroxisome proliferator-activated receptor γ transactivation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14.
42. Harnod T, Chen HJ, Li TC, Sung FC, Kao CH. A high risk of hyperlipidemia in epilepsy patients: A nationwide population-based cohort study. *Ann Epidemiol*. 2014 Dec 1;24(12):910–4.
43. Muhigwa A, Preux PM, Gérard D, Marin B, Boumediène F, Ntamwira C, et al. Comorbidities of epilepsy in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).

44. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front Neurol*. 2019 May 14;10.
45. Nisha Y, Bobby Z, Wadwekar V. Biochemical derangements related to metabolic syndrome in epileptic patients on treatment with valproic acid. *Seizure*. 2018 Aug 1;60:57–60.
46. Sharma PK, Jukkarwala A, Mehta VK, Waghalkar M. Cross sectional descriptive study to study the prevalence of metabolic syndrome among patients with epilepsy on antiepileptic drugs in a tertiary care centre. *IP Indian Journal of Neurosciences*. 2022 Sep 28;8(3):172–8.
47. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Frontiers in Epidemiology*. 2023 Aug 30;3.
48. Sura G, Vijaya Babu D, Bhargav Y, Sweekruthi Thatikonda S, Sweekruthi Thatikonda Junior Resident S. A prospective observational study of the metabolic syndrome in antiepileptic drug-treated epileptic patients. *International Journal of Life Sciences*. 2024;13(2).
49. Pan Z, Xu X, Wu S, Chen X, Luo X, Chen C, et al. Temporal trends, in-hospital outcomes, and risk factors of acute myocardial infarction among patients with epilepsy in the United States: a retrospective national database analysis from 2008 to 2017. *Front Neurol*. 2024;15.
50. Vivanco-Hidalgo RM, Gomez A, Moreira A, Díez L, Elosua R, Roquer J. Prevalence of cardiovascular risk factors in people with epilepsy. *Brain Behav*. 2017 Feb 1;7(2).
51. Gadže ŽP, Hodžić A, Kovač AB. Metabolic Syndrome in Patients with Epilepsy. 2024; Available from: www.preprints.org
52. Li YW, Wang CH, Chen CJ, Wang CCN, Lin CL, Cheng WK, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipogenic gene regulation and hyperlipidemia risk in Taiwan: a nationwide population-based cohort study and supporting in vitro studies. *Arch Toxicol*. 2018 Sep 1;92(9):2829–44.
53. 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 1;48:15–21.
54. 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 Jan;53(1):120–8.

55. 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.
56. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1366–70.
57. Rakitin A, Eglit T, Kōks S, Lember M, Haldre S. Prevalence Of Metabolic Syndrome In Valproate-Treated Adult Patients With Epilepsy (P6.187). *Neurology*. 2014 Apr 8;82(10_supplement).
58. Mujtaba Junejo G, Channa NA, Khichi K, Shaikh M, Noorani L, Khan M. EFFECT OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS ON SERUM LIPIDS IN EPILEPTIC PATIENTS-A CASE-CONTROL STUDY.
59. 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.