



**HUBUNGAN KADAR SERUM *MALONDIALDEHYDE (MDA)*
DENGAN FREKUENSI BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI
DENGAN KOMBINASI FENITOIN DAN ASAM VALPROAT**

Aji Noegroho
22041318310008

Pembimbing

- 1. Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S(K)**
- 2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K)**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang
2023**

**HUBUNGAN KADAR SERUM *MALONDIALDEHYDE (MDA)*
DENGAN FREKUENSI BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI
DENGAN KOMBINASI FENITOIN DAN ASAM VALPROAT**

TESIS

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujikan
Pada Bulan Juni 2023

Oleh
Aji Noegroho
Lahir di Solo

PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR SERUM *MALONDIALDEHYDE (MDA)* DENGAN FREKUENSI BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI DENGAN KOMBINASI FENITOIN DAN ASAM VALPROAT

disusun oleh

Aji Noegroho

22041318310008

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Aris Catur Bintoro Sp.S (K)

NIP. 196407081991021001

Tanggal:

Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K)

NIP. 196607201995121001

Tanggal:

Penguji I

Penguji II

Penguji III

Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), dr. Herlina Surawati, Sp.S(K) dr. Elta Diah Pasmanasari, Sp.S,
MSi.Med

NIP. 195409041984102001

Tanggal:

NIP. 196201031987112001

Tanggal:

NIP. H.7 198001252021042001

Tanggal:

Mengetahui,
Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran UNDIP

dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S(K), M.Kes

NIP. 19650421 200501 1 001

Tanggal:

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 27 April 2023

Aji Noegroho
22041318310008

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya, sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “**Hubungan Kadar Serum Malondialdehyde (MDA) dengan Frekuensi Bangkitan pada Pasien Epilepsi dengan Kombinasi Fenitoin dan Asam Valproat**”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan tugas Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP)/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena kemampuannya yang terbatas. Namun karena bimbingan para guru dan bantuan serta dorongan keluarga dan teman-teman maka tulisan ini dapat terwujud. Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya, kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum, sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh PPDS I Ilmu Penyakit Syaraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K), sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan selaku pembimbing II karya akhir yang telah memberikan kesempatan, waktu dan bimbingannya bagi penulis dalam menempuh PPDS I Ilmu Penyakit Syaraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. drg. Farichah Hanum, MKes sebagai Direktur Utama RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian hingga selesai.
4. Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S(K), selaku Ketua Satuan Medik Fungsional Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang, selaku pembimbing I dalam penyusunan karya akhir ini yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini dan juga selaku wali
5. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S(K), M.Kes, selaku Kepala Program Studi PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.

6. Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med selaku penguji dalam penyusunan hasil penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.
7. dr. Herlina Suryawati, Sp.S(K) selaku penguji dalam penyusunan hasil penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.
8. dr. Elta Diah Pasmanasari, Sp.S, MSi.Med selaku penguji dalam penyusunan hasil penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.
9. Bapak dan Ibu Guru kami sebagai pahlawan tanpa tanda jasa, penulis akan tetap menyimpan ajaran dan nasehat yang diberikan, terimakasih yang tak terkira penulis sampaikan untuk dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), MSc, Prof. dr. MI Widiastuti, PAK, Sp.S(K), MSc, Dr .dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), M.H. (alm) dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S(K), KIC, M.KM., Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K), dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S(K), M.Kes, dr. Trianggoro Budisulistyo, Sp.S(K), Dipl of Pain, RA, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S(K), dr. Suryadi, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, Sp.S(K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Maria Belladona, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, Sp.S(K), dr. Elta Diah Pasmanasari, Sp.S, MSi.Med, dr Rahmi Ardhini, Sp.S(K), dr. Aditya Kurnianto, Sp.S, AIFO-K, FINA selaku staf pengajar Bagian Neurologi yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialis ini.
10. Kepala Laboratorium GAKI FK UNDIP dan Ibu Farida selaku analis yang membantu penelitian ini.
11. Ibu Sri Dewi Yuliasuti, Ibu Galih Ratna Fragilia, Ibu Wahyu Setyoningsih, Ibu Neni Pasono, Mbak Dea yang banyak sekali memberikan bantuan dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan selama proses pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Pasien-pasien epilepsi yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
13. Orang tua Alm. Moelyono Joko Basuki, Bapak Sunarno, Ibunda Siti Nurjanah, dan Ibunda Gunarmi , terima kasih atas doa yang tiada henti, dukungan dan pengertiannya sehingga penulis bisa menempuh seluruh proses pendidikan ini.

14. Istri tercinta Latin Rohmaningtyas dan pejuang hafidz dan hafidzah kami, Fathan Fauzan Noegroho, Althof Faiz Noegroho dan Nusaibah Adzilla Noegroho yang dengan penuh kesabaran dan pengorbanan menanti Abinya pulang, senantiasa memberikan cinta kasih yang besar, doa, semangat, dorongan dan motivasi dalam menempuh pendidikan ini.
15. Teman seperjuangan angkatan 70 PPDS I Neurologi dr. Danar Dwi Anandika, Sp.N, dr. Yudhistira Herlambang, Sp.N, dr. Firmansyah, Sp.N, dr. Hermanto, Sp.N, dr. Andyna Cylvia, Sp.N, dr. Marison Julistian, Sp.N, dan dr. Radian Anom Wiralabda yang telah berjuang bersama dalam menempuh seluruh proses pendidikan selama ini.
16. Seluruh saudara seperjuangan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih atas pengorbanan, kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi dalam menempuh pendidikan ini.
17. LPDP yang telah memberikan pembiayaan penuh kepada penulis selama 9 semester PPDS Neurologi
18. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya. Penulis mengucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan kritik dan saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian di masa yang akan datang. Besar harapan penulis agar karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian selanjutnya.

Semarang, 27 April 2023

Aji Noegroho

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENJELAS JUDUL	ii
PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan umum	4
2. Tujuan khusus	4
D. Manfaat Penelitian	5
1. Bidang akademis	5
2. Bidang penelitian	5
3. Bidang pelayanan kesehatan	5
E. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Epilepsi	11
1. Definisi.....	11
2. Epidemiologi	11
3. Klasifikasi	13
4. Etiologi	15
5. Diagnosis	16
6. Tata laksana	19
7. Fenitoin	24
8. Asam valproat	26

B. Bangkitan	30
1. Definisi	30
2. Patofisiologi	31
3. Frekuensi Bangkitan	34
C. Stres Oksidatif dan Epilepsi	38
D. MDA sebagai Produk Peroksidasi Lipid akibat Stres Oksidatif	41
1. Proses peroksidasi lipid	41
2. MDA sebagai hasil utama peroksidasi lipid	44
3. Kadar serum MDA sebagai petanda biologis stres oksidatif	45
4. Pengukuran kadar serum MDA	45
5. Faktor yang Mempengaruhi Kadar MDA	46
E. Kerangka Teori	50
F. Kerangka Konsep	51
G. Hipotesis	51
1. Hipotesis mayor	51
2. Hipotesis minor	51
BAB III METODE PENELITIAN	52
A. Ruang Lingkup Penelitian	52
B. Tempat dan Waktu Penelitian	52
C. Jenis dan Rancangan Penelitian	52
D. Populasi dan Subjek Penelitian	53
1. Populasi target	53
2. Populasi terjangkau	53
3. Subjek penelitian	53
a. Kriteria inklusi	53
b. Kriteria eksklusi	54
E. Cara Pemilihan Subjek Penelitian	54
F. Besar Subjek Penelitian	54
G. Variabel Penelitian	55
H. Definisi Operasional Variabel Penelitian	55
I. Cara Penelitian	56
J. Alur Penelitian	58
K. Analisis Data	59
L. Etika Penelitian	59

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	60
A. Hasil Penelitian	60
B. Pembahasan	65
C. Keterbatasan Penelitian	73
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	74
A. Kesimpulan	74
B. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	87

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan MDA, stres oksidatif dan epilepsi	6
Tabel 2. Spektrum efektivitas OAE	23
Tabel 3. Jangka waktu terjadinya <i>acute symptomatic seizure</i> pada beberapa penyakit	31
Tabel 4. Faktor tersering yang memicu bertambahnya frekuensi bangkitan	36
Tabel 5. Definisi operasional variabel	55
Tabel 6. Karakteristik subjek penelitian	61
Tabel 7. Hasil data variabel penelitian	62
Tabel 8. Analisis hubungan antar variabel	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Insiden dan prevalensi epilepsi di beberapa negara	12
Gambar 2.	Kerangka klasifikasi epilepsi	13
Gambar 3.	Klasifikasi tipe bangkitan	14
Gambar 4.	Klasifikasi tipe bangkitan (<i>expanded version</i>)	14
Gambar 5.	Algoritma tata laksana epilepsi	19
Gambar 6.	Struktur kimia fenitoin	25
Gambar 7.	Struktur kimia valproat	27
Gambar 8.	Kemungkinan intervensi HDACs, termasuk asam valproat	28
Gambar 9.	Interaksi antara astrosit reaktif dan neuron eksitatorik	32
Gambar 10.	Peranan Glutamate dan GABA	34
Gambar 11 .	Mekanisme kerusakan jaringan, stres oksidatif dan timbulnya bangkitan..	40
Gambar 12.	Stres oksidatif mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid	43
Gambar 13.	Produk peroksidasi lipid	44
Gambar 14.	Rumus bangun MDA	45
Gambar 15.	Kerangka teori	50
Gambar 16.	Kerangka konsep	51
Gambar 17.	Jenis dan rancangan penelitian	52
Gambar 18.	Alur penelitian	58
Gambar 19.	Tahapan penelitian	60
Gambar 20.	<i>Scatter plot</i> hubungan kadar MDA dengan frekuensi bangkitan	63
Gambar 21.	<i>Scatter plot</i> hubungan frekuensi bangkitan dengan lama pengobatan	64
Gambar 22.	<i>Scatter plot</i> hubungan frekuensi bangkitan dengan usia onset	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Persetujuan	87
Lampiran 2. Kuesioner	88
Lampiran 3. Keterangan Layak Etik	89
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian RSUP dr.Kariadi	90
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan MDA	91
Lampiran 6. Hasil SPSS	92
Lampiran 7. Daftar Riwayat Hidup	94
Lampiran 8. Jadwal Penelitian	95
Lampiran 9. Pembiayaan Penelitian	96

DAFTAR SINGKATAN

AMPA	: <i>Amino-3-hydroxy-5-Methyl-isoxasole Propionic Acid</i>
CAT	: <i>Catalayse</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECG	: <i>Electrocardiography</i>
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GAD	: <i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroksidase</i>
GR	: <i>Glutathione Reductasase</i>
GST	: <i>Glutathione-S-Transferase</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen Peroxide</i>
HDACs	: <i>Hystone Deacetylase</i>
4-HNE	: <i>4-hydroxynonenal</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
JME	: <i>Juvenile MyocloniC Epilepsy</i>
LGS	: <i>Lennox Gastatut Syndrome</i>
MRS	: <i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
NMDA	: <i>N-methyl, D-Aspartic acid</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NREM	: <i>Non Rapid Eye Movement</i>
OAE	: <i>Obat Anti Epilepsi</i>
PC	: <i>Protein Carbonylation</i>
PERDOSSI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia</i>
PET-SCAN	: <i>Positron Emission Tomography Scan</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
ROO	: <i>radikal lipid peroksida</i>
ROOH	: <i>radikal lipid hidroperoksida</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Super Oxide Dismutase</i>
SPECT	: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TBA	: <i>Thiobarbituric Acid</i>
TMB	: <i>Tetramethylbenzidine</i>
TSC	: <i>Tuberous Sclerosis</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

**HUBUNGAN KADAR SERUM MALONDIALDEHYDE (MDA) DENGAN
FREKUENSI BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI DENGAN
KOMBINASI FENITOIN DAN ASAM VALPROAT**

Aji Noegroho*, Aris Catur Bintoro, Dwi Pudjonarko****

*Residen Bagian Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Staf Pengajar Bagian Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar belakang: Stres oksidatif diyakini menjadi salah satu faktor yang terlibat dalam patogenesis epileptogenesis, dimana terjadi peroksidasi lipid yang menghasilkan MDA. Epilepsi dan beberapa OAE dapat memperbaiki atau memperburuk frekuensi bangkitan sehingga secara signifikan mengubah kadar MDA dalam darah.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar serum MDA dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat

Metode: Penelitian belah lintang pada 46 subjek pasien epilepsi dengan terapi kombinasi fenitoin dan asam valproat. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Rawat Jalan Poli Neurologi Merpati RSUP Dr. Kariadi pada bulan Desember 2022 – Februari 2023. Kadar MDA diukur menggunakan metode ELISA. Hubungan kadar serum MDA dengan frekuensi bangkitan dianalisis dengan uji *Spearman*, hasil bermakna bila $p < 0.05$.

Hasil: Tidak terdapat hubungan antara kadar MDA dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat. ($p=0.516$) Terdapat hubungan bermakna antara frekuensi bangkitan dengan lama pengobatan ($p=0.026$). Terdapat hubungan bermakna antara frekuensi bangkitan dengan usia onset epilepsi ($p=0.037$)

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara kadar MDA dengan frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi dengan kombinasi fenitoin dan asam valproat. Terdapat hubungan bermakna antara frekuensi bangkitan dengan lama pengobatan. Terdapat hubungan bermakna antara frekuensi bangkitan dengan usia onset epilepsi.

Kata kunci: MDA, frekuensi bangkitan, fenitoin, valproat

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS
WITH THE SEIZURE FREQUENCY IN EPILEPSY PATIENTS
WITH THE COMBINATION OF PHENYTOIN AND VALPROIC ACID**

Aji Noegroho*, Aris Catur Bintoro**, Dwi Pudjonarko**

*Neurology Resident of FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Neurology Staff Medical Faculty of FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRACT

Background: Oxidative stress is believed to be one of the factors involved in the pathogenesis of epileptogenesis where lipid peroxidation occurs which produces MDA. Epilepsy and some AEDs can improve or worsen seizure frequency thereby significantly changing blood MDA levels.

Objective: To determine the relationship between serum MDA levels and seizure frequency in epileptic patients treated with a combination of phenytoin and valproic acid

Methods: A cross-sectional study of 46 subjects with epilepsy receiving combination therapy with phenytoin and valproic acid. The research was conducted at the Neurology Polyclinic at RSUP Dr. Kariadi in December 2022 – February 2023. MDA levels were measured using the ELISA method. The relationship between serum MDA levels and seizure frequency was analyzed using Spearman's test, the results were significant if $p < 0.05$.

Results: There was no relationship between MDA levels and seizure frequency in epileptic patients with the combination of phenytoin and valproic acid. ($p=0.516$) There is a significant relationship between the frequency of seizures and the length of treatment ($p=0.026$). There is a significant relationship between the frequency of seizures and the age of onset of epilepsy ($p=0.037$)

Conclusion: There is no relationship between MDA levels and seizure frequency in epileptic patients with the combination of phenytoin and valproic acid. There is a significant relationship between the frequency of seizures and the length of treatment, also frequency of seizures and the age of onset of epilepsy.

Keywords: MDA, seizure frequency, phenytoin, valproate