



**POTENSI IBUPROFEN SEBAGAI AGEN ANTIKEJANG:  
TELAAH LITERATUR SISTEMATIS**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana mahasiswa Program  
Studi Kedokteran**

**ARIEL TRISTAN  
22010119130133**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**POTENSI IBUPROFEN SEBAGAI AGEN ANTIKEJANG:  
TELAAH LITERATUR SISTEMATIS**

Disusun oleh

**ARIEL TRISTAN**

**22010119130133**

**Telah disetujui**

Semarang, 16 November 2022

**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

**dr. Noor Wijayahadi, M.Kes., Ph.D.**  
NIP. 196406301996031001

**Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes.**  
NIP. 19590527198632001

**Ketua Penguji**

**dr. Santoso, M.Si.Med, Sp.N.**  
NIP. 198302132008121001

**Mengetahui,**  
**Ketua Program Studi Kedokteran**

**dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D.**  
NIP. 198302182009122004

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Ariel Tristan  
NIM : 22010119130133  
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Potensi Ibuprofen sebagai Agen Antikejang:  
Telaah Literatur Sistematis

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 16 November 2022

Yang membuat pernyataan

Ariel Tristan

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya hanturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan Laporan Hasil Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **“Potensi Ibuprofen sebagai Agen Antikejang: Telaah Literatur Sistematis”**.

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari bahwa penulisan Karya Tulis Ilmiah ini akan sangat sulit untuk diselesaikan apabila tidak ada bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan fasilitas kepada saya agar dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik.
3. Kepala Program Studi Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memfasilitasi saya untuk dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik.
4. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D. selaku dosen pembimbing I, Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes. selaku dosen pembimbing II, dan dr. Santoso, M.Si.Med., Sp.N. selaku dosen penguji yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk dapat membantu dan membimbing saya dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah.
5. Orang tua saya yang senantiasa memberikan doa, dukungan baik secara moral maupun material, serta semangat dan dorongan agar Karya Tulis Ilmiah saya dapat diselesaikan dengan baik.
6. Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

7. Serta bantuan pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang turut membantu saya menyelesaikan Karya Tulis ini dengan baik. Akhir kata saya berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa membalas semua kebaikan seluruh pihak yang telah membantu. Saya harap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan menjadi masukkan dalam dunia pendidikan.

Semarang, 16 November 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
DAFTAR ISTILAH .....	xv
ABSTRAK.....	xviii
ABSTRACT.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian .....	2
1.2.1 Permasalahan Umum .....	2
1.2.2 Permasalahan Khusus .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.3.1 Tujuan Umum .....	2
1.3.2 Tujuan Khusus .....	2
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.4.1 Manfaat untuk Pengetahuan.....	3
1.4.2 Manfaat untuk Penelitian .....	3

1.5 Keaslian Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Bangkitan Kejang.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.1.1 Kejang Akut Simtomatik .....	6
2.1.1.2 Bangkitan Kejang Epileptik/ Tidak Terprovokasi .....	6
2.1.1.3 Bangkitan Kejang Non-Epileptik.....	7
2.1.2. Etiologi.....	7
2.1.2.1 Gangguan Neurologik Primer .....	7
2.1.2.2 Gangguan Metabolik atau Sistemik .....	8
2.1.3 Klasifikasi Bangkitan Kejang .....	9
2.1.4 Patofisiologi .....	11
2.1.4.1 Genetik .....	12
2.1.4.2 Komorbiditas Psikiatri .....	12
2.1.4.3 Neuroinflamasi.....	12
2.1.5 Pemeriksaan Penunjang .....	15
2.1.5.1 Modalitas untuk Membedakan Bangkitan Kejang.....	15
2.1.5.2 <i>Biomarker</i> untuk Menentukan Lokasi Jaringan Otak Epileptogenik.....	16
2.1.6 Terapi Farmakologi untuk Menangani Bangkitan Kejang.....	16
2.2 Ibuprofen .....	17
2.3 Kerangka Teori.....	19
2.4 Kerangka Konsep .....	20
2.5 Hipotesis.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	21

3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	21
3.3 Populasi dan Sampel .....	21
3.3.1 Populasi Target.....	21
3.3.2 Populasi Terjangkau.....	21
3.3.3 Sampel.....	22
3.3.3.1 Kriteria Inklusi .....	22
3.3.3.2 Kriteria Eksklusi.....	22
3.3.4 Cara Sampling .....	22
3.3.5 Besar Sampel.....	22
3.4 Variabel Penelitian .....	23
3.4.1 Variabel Bebas .....	23
3.4.2 Variabel Terikat .....	23
3.5 Definisi Operasional.....	23
3.6 Cara Pengumpulan Data.....	24
3.6.1 Cara Kerja .....	24
3.7 Alur Penelitian .....	26
3.8 Penelusuran Jurnal .....	27
3.9 Asesmen Kualitas Jurnal .....	30
3.10 Analisis Data .....	32
3.11 Etika Penelitian .....	32
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
4.1 Hasil Kualitas Jurnal .....	33
4.2 Hasil Seleksi Jurnal .....	36
4.3 Karakteristik Studi yang Diinklusi.....	39
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>



BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	43
6.1 Simpulan .....	43
6.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44
LAMPIRAN.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 1. Keaslian Penelitian (lanjutan) .....	5
Tabel 2. Definisi Operasional .....	23
Tabel 3. Strategi Pencarian Kata Kunci .....	24
Tabel 4. <i>SYRCLE Risk of Bias Tool</i> .....	31
Tabel 5. Hasil Seleksi Jurnal .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan klasifikasi bangkitan kejang menurut <i>International League Against Epilepsy (ILAE) 2017</i> <sup>13</sup> .....	10
Gambar 2. Diagram komponen pada neuroinflamasi pemicu epileptogenesis <sup>18</sup> ..	15
Gambar 3. Kerangka Teori.....	19
Gambar 4. Kerangka Konsep .....	20
Gambar 5. Alur Penelitian.....	26
Gambar 6. <i>PRISMA Flowchart</i> <sup>28</sup> .....	29
Gambar 7. Ringkasan Penilaian SYRCLE <i>Risk of Bias Tool</i> .....	34

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>PRISMA Checklist</i> <sup>28</sup> .....	50
Lampiran 2. <i>SWiM guidelines</i> <sup>29</sup> .....	52
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> .....	53
Lampiran 4. Asesmen SYRCLE <i>Risk of Bias Tool</i> . <sup>30</sup> .....	54
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian .....	66
Lampiran 6. Biodata Peneliti .....	69

## DAFTAR SINGKATAN

AINS	: Anti-Inflamasi Non-Steroid
AMPA	: <i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy 5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
EEG	: <i>Electroencehalogram</i>
GABA	: <i><math>\gamma</math>-aminobutyric acid</i>
HMGB1	: <i>High Mobility Group Box 1</i>
HOFs	: <i>High-Frequency Oscillations</i>
ICE	: <i>Interleukin-1 Converting Enzyme</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
KEPK	: Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan
LCS	: <i>Liquocerebrospinal</i>
miRNA	: <i>mikro Ribonucleic Acid</i>
MPTP	: <i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine</i>
NLR	: <i>Nod-Like Receptor</i>
NLRP3	: <i>NLR(Nod-Like Receptor) family pyrin domain containing 3</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>

OAE	: Obat Antiepilepsi
PAF	: <i>Platelet-activating factor</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
P-gp	: glikoprotein-P
PICO	: <i>Population/Intervention/Comparison/Outcome</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PTZ	: <i>Pentylentetrazole</i>
SWiM	: <i>Synthesis Without Meta-Analysis</i>
SYRCLE	: <i>Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR ISTILAH

Epileptogenesis	: proses perkembangan suatu jaringan hingga bisa menciptakan kejang secara spontan
Antikonvulsan	: obat/zat yang digunakan untuk mengatasi kejang
Prokonvulsan	: obat/zat yang dapat memicu kejang
Neuroinflamasi	: proses inflamasi dalam sistem saraf pusat
Iktogenesis	: kecenderungan menciptakan bangkitan kejang
Metabolik	: proses kimia dalam tubuh yang dibutuhkan untuk hidup
Sistemik	: sesuatu yang meliputi seluruh tubuh
Idiopatik	: tanpa penyebab yang diketahui
Trauma	: cedera secara fisik
Stroke	: kerusakan pada otak yang disebabkan gangguan aliran darah ke jaringan otak tersebut
Massa	: benjolan di tubuh
Disgenesis kortikal	: gangguan yang meliputi perkembangan korteks serebral
Hipoglikemia	: keadaan gula darah dibawah kadar normal
Hiponatremia	: keadaan kadar natrium dalam darah lebih rendah dari normal
Hiperosmolaritas	: keadaan darah mengandung konsentrasi zat yang tinggi

Hipokalsemia	: keadaan kadar kalsium dalam darah lebih rendah dari normal
Ensefalopati	: kerusakan atau penyakit pada otak
Uremia	: keadaan kadar zat sisa terlalu banyak dalam darah
Porfiria	: penyakit dimana adanya penumpukan porfirin karena pembentukan heme yang tidak sempurna
Eklampsia	: kondisi serius yang terbentuk saat kehamilan akhir
Hipertermia	: keadaan suhu tubuh terlalu tinggi
Autoimun	: keadaan tubuh tidak mampu mengenali sel tubuh sendiri sehingga diserang
<i>Neurotransmitter</i>	: molekul yang disekresi neuron untuk memengaruhi sel lainnya setelah sinaps
<i>Gold standard</i>	: metode paling baik untuk mendeteksi atau mengatasi penyakit
Antipiretik	: obat-obatan untuk mengatasi demam
Analgesik	: obat-obatan untuk mengatasi nyeri
<i>Selection bias</i>	: keadaan pemilihan subjek atau data untuk analisis sedemikian rupa sehingga pengacakan tidak tercapai dan mempengaruhi hasil secara statistic



- Performance bias* : perbedaan perlakuan pada subjek penelitian diakibatkan adanya pengetahuan intervensi pada yang melakukan eksperimen sehingga ada perhatian khusus terhadap kelompok perlakuan tertentu
- Detection bias* : keadaan adanya perbedaan antara kelompok perlakuan subjek saat pengambilan hasil
- Attrition bias* : keadaan adanya subjek yang meninggalkan penelitian saat masih berlangsung sehingga hasilnya dapat terpengaruh karena kehilangan data
- Reporting bias* : keadaan suatu peneliti tidak melaporkan seluruh data atau hasil yang didapatkan dari penelitiannya

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Epilepsi merupakan salah satu penyakit sistem saraf pusat yang paling umum di dunia. Pengobatan untuk mengatasi kejang epileptik sudah tersedia, namun beberapa pasien masih resisten terhadap obat yang ada. Target terapi lain yang ditemukan berhubungan dengan epileptogenesis adalah neuroinflamasi dan beberapa obat seperti AINS (Anti-Inflamasi Non Steroidal) telah diteliti. Akan tetapi, ibuprofen yang merupakan salah satu obat AINS dan sudah umum digunakan belum diteliti secara mendalam.

**Tujuan:** Untuk mengetahui ada/tidaknya efek antikejang oleh ibuprofen pada hewan coba dan apakah ibuprofen dapat mengurangi frekuensi bangkitan kejang.

**Metode:** Penelitian merupakan *systematic review* menggunakan *database* jurnal ScienceDirect, SpringerLink, Nature, dan Pubmed. Penelusuran jurnal menggunakan kata kunci “ibuprofen” dan (“*epilepsy*” atau “*anticonvulsant*” atau “*antiseizure*” atau “*epileptic*” atau “*neuroinflammation*”) dalam tahun 2012 – 2022, serta diskriming menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. *Review* ini akhirnya menginklusi hanya tiga dari 1376 jurnal yang diskriming. Pemeriksaan *risk of bias* menggunakan *SYRCLE Risk of Bias Tool* dan sintesis data menggunakan *Synthesis Without Meta-Analyses (SWiM guidelines)*.

**Hasil:** Berdasarkan 3 jurnal yang dapat diinklusi ke dalam review didapatkan hasil bahwa ibuprofen memiliki efek pada bangkitan kejang dengan mengurangi intensitas bangkitan kejang pada tikus yang diinduksi oleh *Pentylentetrazole*

(PTZ). Pemeriksaan *risk of bias* menunjukkan beberapa potensi *bias*, meskipun demikian, tetap menunjukkan potensi ibuprofen dalam mengatasi bangkitan kejang epileptik selain kejang demam.

**Simpulan:** Ibuprofen memiliki efek antikejang pada hewan model kejang dengan mengurangi intensitas kejang, namun tidak ada jurnal inklusi yang membahas ibuprofen dapat mengurangi frekuensi bangkitan kejang.

**Kata kunci:** *Antikejang, Epilepsi, Ibuprofen, Neuroinflamasi*

## ABSTRACT

**Background:** Epilepsy is one of the most common central nervous system disorders in the world. Although there are medications available to treat epileptic seizures, many patients are still resistant to treatment. Neuroinflammation has been studied as a potential treatment target and several medications were linked, such as NSAIDs. However, ibuprofen, which is a commonly used NSAID, has not been thoroughly researched.

**Objective:** To determine whether ibuprofen has an anticonvulsant effect in experimental animals by reducing the intensity of seizures.

**Methods:** The study was a systematic review using the journal databases ScienceDirect, SpringerLink, Nature, and Pubmed. Journal searches using the keywords "ibuprofen" and ("epilepsy" or "anticonvulsant" or "antiseizure" or "epileptic" or "neuroinflammation") in 2012–2022, screened with inclusion and exclusion criteria. Out of the 1376 articles screened, only three were finally included in this review. The SYRCLE Risk of Bias Tool was used to assess risk of bias, and the data was synthesized using SWiM guidelines.

**Results:** According to the three journals included in the review, ibuprofen had an effect on seizures by reducing the seizure intensity in PTZ-induced rats. Despite the fact that the risk of bias assessment revealed some potential bias in the studies, the potential of ibuprofen in treating epileptic seizures in addition to febrile seizures was demonstrated.

**Conclusion:** In animal models of seizures, ibuprofen has an anticonvulsant effect by reducing seizure intensity.

**Keywords:** *Anticonvulsant, Epilepsy, Ibuprofen, Neuroinflammation*