



**HUBUNGAN KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPIN*
FACTOR (BDNF) PADA PASIEN EPILEPSI YANG DIobati
ASAM VALPROAT DAN FENITOIDEN DENGAN
FUNGSI KOGNITIF**

Hasil Penelitian Untuk Karya Ilmiah/Thesis

Kharis Madi

22041317310005

**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

2022

**HUBUNGAN KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPIN*
FACTOR (BDNF) PADA PASIEN EPILEPSI YANG DIobati
ASAM VALPROAT DAN FENITOIN DENGAN
FUNGSI KOGNITIF**

KARYA AKHIR

Untuk Memperoleh Gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujikan
Pada Bulan Juli 2022

Oleh
Kharis Madi
Lahir di Bekasi

PENGESAHAN KARYA AKHIR
HUBUNGAN KADAR BRAIN DERIVED NEUROTROPIN
FACTOR (BDNF) PADA PASIEN EPIELPSI YANG DIOBATI
ASAM VALPROAT DAN FENITOIN DENGAN FUNGSI KOGNITIF

Kharis Madi

22041317310005

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Aris Catur Bintoro, SpS(K)

Prof. dr. MI. Widiastuti, PAK, SpS(K), MSc.

NIP. 19640708 199102 1 001

NIP. 19441207 196910 2 001

Tanggal: Juni 2022

Tanggal : Juni 2022

Penguji I

Penguji II

Penguji III

Dr. dr. Endang Kustiowati, SpS(K),
MSi. Med.

dr. Hexanto Muhartomo, SpS(K),
MKes

dr. Elta Diah Pasmanasari, SpS, MSi. Med.

NIP. 19540904 198410 2 001

NIP. 19650421 200501 1001

NIP. 19800125 011501 2 013

Tanggal:

Tanggal :

Tanggal:

Mengetahui,

Ketua Program Studi Neurologi

Fakultas Kedokteran UNDIP

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

NIP. 19650421 200501 1001

Tanggal :

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa thesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian manapun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar Pustaka.

Semarang, Juni 2022

Kharis Madi

22041317310005

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah Yang Maha Kuasa atas limpahan kasih dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “HUBUNGAN KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPIN FACTOR* (BDNF) PADA PASIEN EPILEPSI YANG DIOBATI ASAM VALPROAT DAN FENITOIN DENGAN FUNGSI KOGNITIF” Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

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 memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M. Kes, Sp.S (K) sebagai Dekan FK UNDIP saat ini yang telah memberikan kesempatan dan bimbingannya bagi penulis dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

3. drg. Farichah Hanum, Mkes sebagai Direktur Utama RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian hingga selesai.
4. dr. Aris Catur Bintoro, SpS(K), selaku Kepala SMF Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang dan memberikan ijin penulis dalam melaksanakan penelitian ini, juga selaku pembimbing pertama karya akhir, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan selama pendidikan hingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.
5. dr. Hexanto Muhartomo, MKes, SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang, juga selaku penguji dalam penyusunan hasil penelitian ini, terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Prof. dr. MI. Widiastuti, PAK, SpS(K), MSc selaku pembimbing kedua karya akhir, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar – besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

7. Dr .dr. Endang Kustiowati, 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 penelitian ini.
8. dr. Elta Diah Pasmanasari, SpS, 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 penelitian ini.
9. Dr. dr. Retnaningsih, SpS(K), KIC selaku dosen wali, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. 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, SpS(K), dr. R.B. Wirawan, SpS(K), dr. M. Noerjanto, SpS(K), dr. Soetedjo, SpS(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, SpS(K), MSc, Prof. dr. MI Widiastuti, PAK, SpS(K), MSc, Dr .dr. Endang Kustiowati, SpS(K), Dr. dr. Dodik Tugasworo, SpS(K), (alm) dr. Dani Rahmawati, SpS(K), Dr. dr. Retnaningsih, SpS(K), KIC, Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, MKes, SpS(K), dr. Hexanto Muhartomo, SpS(K), MKes, dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS(K), Dipl of Pain, RA, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, SpS, dr. Herlina Suryawati, SpS(K), dr. Suryadi, SpS(K), MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, SpS(K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Maria Belladona,

SpS(K), MSi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, SpS(K), dr. Elta Diah P, SpS, dr Rahmi Ardhini, SpS(K), dr. Aditya Kurnianto, SpS. selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialis ini.

11. dr. Sholihul Muhibbi, Sp.S, MSi.Med atas motivasi dan dukungannya yang selalu menyemangati penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.
12. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi, saran dan masukan, serta memotivasi.
13. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
14. Untuk istri dr. Rizna dan anak-anak tercinta Afnan Abidzar Al Khalifi Kharismadi, Arfan Abrisan Al Biansyah Kharismadi dan Adzira Rumaisa An Noura Kharismadi atas doa dan restunya. Berkat dukungan kalianlah, maka penulis dapat menyelesaikan ini semua.
15. Untuk Ayahanda (alm) Drs. H. Abdullah, Ibunda (alm) Hj. Amah Mulyanah, mertua H. Usman Hasan dan Hj. Siti Mariyam, kakak (alm) Hj. Apri Diani dan H. Hari Mudin, SE, adik Kharisma Tiara Anisa, SKom atas doa dan restunya. Berkat dukungan kalianlah, maka penulis dapat menyelesaikan ini semua.
16. Untuk teman seperjuangan angkatan 68 PPDS I Neurologi dr. Dicky Rinaldi, dr. Riris Lestari Silalahi, dr. Maria Wahyuni, dr. Josep Rio dan dr. Tomy Nugroho yang telah mendukung dan membantu dalam penelitian ini.

17. 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.
18. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan, penelitian maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati. Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian di masa yang akan datang.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pemurah memberkati dan melimpahkan kasih serta karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

<u>DAFTAR TABEL</u>	14
<u>DAFTAR GAMBAR</u>	15
<u>DAFTAR SINGKATAN</u>	16
<u>BAB I. PENDAHULUAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>A. Latar Belakang</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>B. Rumusan Masalah</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>C. Tujuan Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
1. <u>Tujuan Umum</u>	Error! Bookmark not defined.
2. <u>Tujuan Khusus</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>D. Manfaat Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
1. <u>Bidang Akademis</u>	Error! Bookmark not defined.
2. <u>Bidang Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
3. <u>Bidang Pelayanan Kesehatan</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>E. Orisinalitas Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>2.1 Epilepsi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.1.1. <u>Definisi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 <u>Epidemiologi</u>	Error! Bookmark not defined.

2.1.3	<u>Klasifikasi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.1.4	<u>ETIOLOGI</u>	Error! Bookmark not defined.
2.1.5	<u>PATOFISIOLOGI</u>	Error! Bookmark not defined.
2.1.6	<u>Diagnosis</u>	Error! Bookmark not defined.
A.	<u>Anamnesis</u>	Error! Bookmark not defined.
B.	<u>Pemeriksaan fisik umum dan neurologis</u> .	Error! Bookmark not defined.
C.	<u>Pemeriksaan penunjang</u>	Error! Bookmark not defined.
D.	<u>Tatalaksana Farmakologi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.2	<u>FUNGSI KOGNITIF</u>	Error! Bookmark not defined.
2.2.1	<u>Definisi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.2.2	<u>Anatomi</u>	Error! Bookmark not defined.
2.2.3	<u>Domain Fungsi Kognitif</u>	Error! Bookmark not defined.
2.2.4	<u>Faktor Yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif</u>	Error! Bookmark not defined.
		defined.
2.2.5	<u>Pemeriksaan Fungsi Kognitif</u>	Error! Bookmark not defined.
2.3	<u>Epilepsi Dan Gangguan Fungsi Kognitif</u> .	Error! Bookmark not defined.
2.4	<u>Obat Antiepilepsi Dan Fungsi Kognitif</u> ...	Error! Bookmark not defined.
3.	<u>Brain Derived Neutrophin Factor (BDNF)</u>	Error! Bookmark not defined.
3.1	<u>Definisi</u>	Error! Bookmark not defined.
3.2	<u>Biologi Dan Fungsi BDNF</u>	Error! Bookmark not defined.

3.3	<u>BDNF Pada Kejang, Epilepsi Dan Status Epileptikus..</u>	Error! Bookmark not defined.
3.3.1	<u>BDNF Pada Gangguan Fungsi Kognitif ..</u>	Error! Bookmark not defined.
5.	<u>KERANGKA KONSEP.....</u>	Error! Bookmark not defined.
6.	<u>HIPOTESIS PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.
1.	<u>Hipotesis Mayor.....</u>	Error! Bookmark not defined.
2.	<u>Hipotesis Minor</u>	Error! Bookmark not defined.
	<u>BAB III. METODE PENELITIAN.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.1	<u>RUANG LINGKUP PENELITIAN.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.2	<u>TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.3	<u>JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN... </u>	Error! Bookmark not defined.
3.4.	<u>POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN... </u>	Error! Bookmark not defined.
1.	<u>Populasi Target</u>	Error! Bookmark not defined.
2.	<u>Populasi Terjangkau.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.	<u>Subyek Penelitian.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3a.	<u>Kriteria Inklusi.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3b.	<u>Kriteria Eksklusi.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.5.	<u>SAMPEL PENELITIAN.....</u>	Error! Bookmark not defined.
3.6.	<u>VARIABEL PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.
3.7.	<u>CARA PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.

<u>3.8. DEFINISI OPERASIONAL</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>3.9 Alur Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>3.10. ANALISIS DATA</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>3.11. ETIKA PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>BAB IV. HASIL PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>4.1. HASIL PENELITIAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>4.1.1. Alur Pelaksanaan Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>4.2. ANALISIS UNIVARIAT</u>	Error! Bookmark not defined.
a. <u>Karakteristik Subjek Penelitian</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>BAB V. PEMBAHASAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>6.1. Hubungan Kadar BDNF Dengan Fungsi Kognitif</u>	Error! Bookmark not defined.
defined.	
<u>6.2. Pengaruh Faktor Usia, Tingkat Pendidikan, Usia Onset Kejang, Frekuensi Bangkitan Kejang, Lama Terapi Kombinasi Dan Jenis Kejang Terhadap Hubungan Kadar BDNF Dengan Fungsi Kognitif Pada Pasien Epilepsi Yang Diobati Fenitoin Dan Asam Valproate</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>A. KESIMPULAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>B. SARAN</u>	Error! Bookmark not defined.
<u>DAFTAR PUSTAKA</u>	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR LAMPIRAN.....**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian terkait terdahulu.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 2. Mekanisme obat anti epilepsi³²**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 3 Karakteristik Demografi Subjek Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 5. Hubungan Antara Kadar BDNF Dengan Skor Fungsi Kognitif **Error! Bookmark not defined.**

Tabel 6. Uji korelasi hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif dengan mengontrol usia, tingkat Pendidikan, frekuensi kejang, lama terapi kombinasi, onset kejang dan jenis kejang.....**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Klasifikasi Epilepsi Menurut ILAE 2017¹⁷ .**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. Klasifikasi berdasarkan ILAE 2017 (basic scheme)¹⁷ **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 3. Klasifikasi berdasarkan ILAE 2017 (expanded scheme)¹⁷ **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 4. Skema interaksi antara astrosit dan neuron eksitatorik²⁵ **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. (Kiri) MRI T2 pada pasien dengan hippocampal sclerosis kiri, (Kanan) MRI T2 FLAIR pada pasien dengan hippocampal sclerosis kiri²⁹ .. **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 6. (Kiri) Hipokampus normal, (Kanan) Hippocampal³⁰ **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 7. Efek asam valproat pada celah sinaptik dan jalur intraseluler.... **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 8. Sistem Lymbic **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 9. Struktur Memori⁴⁷ **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 10. Jalur sinyal yang menghasilkan pelepasan BDNF⁷³ Error!

Bookmark not defined.

Gambar 11. Jalur proses LTP Error! Bookmark not defined.

Gambar 12. Kejang menyebabkan peningkatan BDNF yang cepat dan lambat.

..... Error! Bookmark not defined.

Gambar 13. Model peran BDNF dalam pembelajaran dan memori..... Error!

Bookmark not defined.

Gambar 14. Kerangka Teori Error! Bookmark not defined.

Gambar 15. Kerangka Konsep..... Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophin Factor</i>
PNES	<i>Psychogenic Non Epileptic Seizure</i>
TLE	<i>Temporal Lobe Epilepsy</i>
VIQ	<i>Vidyamandir Intellect Quest</i>
PIQ	<i>Performance Intelligence Quotient</i>

FSIQ	<i>Full Scale Intelligence Quotient</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
ELISA	<i>Elisa Linked Immunosorbent Assay</i>
WISCR	<i>Wechler Intelligence Scale for Children</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA-INA	<i>Montreal Cognitive Assessment Indonesia</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IBE	<i>International Bureau for Epilepsy</i>
PERDOSSI	<i>Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia</i>
CDT	<i>Clock Drawing Test</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
EEG	<i>Electroencephalography</i>
Na ⁺	<i>Natrium</i>
Ca ²⁺	<i>Calcium</i>
K ⁺	<i>Kalium</i>
Mg ²⁺	<i>Magnesium</i>
Cl ⁻	<i>Chlorida</i>

NMDA	<i>N-Metil-D-Aspartic Acid</i>
AMPA	<i>α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionic Acid</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GAD	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
EEAT	<i>Excitatory Amino Acid Transporter</i>
GLAST	<i>Glutamate Aspartate Transporter</i>
ELT	<i>Erythrocytelike Transcription Factor</i>
AQP4	<i>Aquaporin-4</i>
ENT	<i>Equilibrative Nucleoside Transporter</i>
CNT	<i>Concentrative Nucleoside Transporter</i>
AHD	<i>After Hyperpolaritation</i>
ATP	<i>Adenosin Triphospate</i>
PDS	<i>Paroxysmal Depolaritation Shift</i>
SDA	<i>Sawar Darah Otak</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
DNET	<i>Dysembrioplastic Neuroepithelial Tumor</i>

PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
MRS	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
OAE	<i>Obat Anti Epilepsi</i>
EKG	<i>Electrocardiography</i>
PTP	<i>Post Tetanic Potentiation</i>
AMP	<i>Adenosine Monofosfat Protein</i>
NT	<i>Neurotrophine</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
IIS	<i>Interictal Spikes</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
mRNA	<i>messenger Ribo Nukleotid Acid</i>
CAMK	<i>Calmodulin-dependent protein kinase</i>
Trk	<i>Tropomyosin receptor Kinase</i>
p75NTR	<i>p75 neurotrophin receptor</i>
VGEF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

CREB	<i>c-AMP Responsive Element Binding Protein</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
pBDNF	<i>perifer Brain Derived Neurotrophin Factor</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
OAE	<i>Obat Anti Epilepsi</i>
RSUP	<i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>

HUBUNGAN KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPIN FACTOR* (BDNF) PADA PASIEN EPILEPSI YANG DIOBATI ASAM VALPROAT DAN FENITOIN DENGAN FUNGSI KOGNITIF

Kharis Madi* Aris Catur Bintoro** M.I Widiastuti**

*Residen Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang

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

Email : madiafnan23@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang

Epilepsi dialami sekitar 70 juta orang di seluruh dunia. Kasus epilepsi yang membutuhkan multiterapi OAE terdapat pada 40 % total kasus epilepsi. Usia, tingkat pendidikan, onset dan frekuensi epilepsi serta lama terapi OAE memiliki implikasi terhadap fungsi kognitif penderita. Banyak pasien dirujuk ke RSUP Dr Kariadi Semarang karena terjadinya epilepsi intraktabel. Peran BDNF di hipokampus sangat penting pada proses belajar dan memori manusia dalam jangka panjang karena aktivitasnya dalam proses plastisitas sinaps. Kejang meningkatkan ekspresi BDNF mRNA dan protein. Penurunan level BDNF akan menyebabkan gangguan terutama pada LTP sehingga proses *learning and memory* juga terganggu.

Tujuan penelitian

Mengetahui hubungan kadar *Brain Derived Neurotrophin Factor* (BDNF) pada pasien epilepsi yang menggunakan kombinasi asam valproate dan fenitoin dengan fungsi kognitif. Menganalisis hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang diobati asam valproate dan fenitoin yang dipengaruhi faktor usia, tingkat Pendidikan, usia onset kejang, frekuensi bangkitan kejang, lama terapi kombinasi dan jenis kejang.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional berlangsung pada Januari – Mei 2022. Subyek penelitian adalah pasien epilepsi yang menggunakan kombinasi fenitoin – asam valproat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data pasien diperoleh dari rekam medik dan pengisian kuesioner. Pasien diminta untuk puasa selama \pm 8-10 jam. Selanjutnya, pengambilan sample darah (\pm 5 ml) BDNF dilakukan pada pukul 08.00-10.00 WIB. Penilaian fungsi kognitif dilakukan menggunakan MoCa-INA dan skala penilaian depresi Hamilton. Analisa data dengan uji korelasi Spearman dan uji korelasi partial. Hasil dikatakan bermakna bila nilai $p < 0.05$.

Hasil Penelitian

Tiga puluh dua subyek penelitian menggunakan kombinasi fenitoin – asam valproat. Pasien epilepsi yang menggunakan kombinasi fenitoin-asam valproate terbanyak laki-laki 18 subjek (56.3%), rata-rata usia 34 tahun (20-60), berpendidikan SMA 17 subjek (53,1), jenis kejang terbanyak adalah kejang fokal (62,6%), rata-rata frekuensi bangkitan kejang 2 (1-25) kali per bulan, rata-rata usia onset kejang 10 (1-32) tahun, rata-rata lama terapi kombinasi fenitoin-asam valproate 10 (1-30) tahun dan didapatkan rata-rata skor MoCa-Ina 26,50 (22-28). Nilai kadar BDNF didapatkan rata-rata 39,93 (19,66-47,20) ng/mL. Dari uji korelasi Spearman antara hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang diobati asam valproate dan fenitoin didapatkan nilai $Rho = -0.676$ dan $p = < 0,001$. Dari uji korelasi partial antara hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif masih tetap sama kuat setelah dikendalikan usia ($r = 0,692$), frekuensi bangkitan kejang ($r = 0,641$), lama terapi kombinasi ($r = 0,700$), usia onset kejang ($r = 0,693$). Dari uji korelasi partial antara hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang diobati asam valproate dan fenitoin semakin meningkat setelah dikendalikan tingkat pendidikan ($r = 0,812$) dan jenis kejang ($r = 0,747$).

Kesimpulan

Terdapat hubungan derajat kuat antara hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang diobati asam valproate dan fenitoin. Hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif masih tetap sama kuat setelah dikendalikan usia, frekuensi bangkitan kejang, lama terapi kombinasi dan usia onset kejang serta terjadi peningkatan korelasi yang semakin kuat setelah dikendalikan tingkat pendidikan dan jenis kejang.

Kata Kunci: Epilepsi, fungsi kognitif, *Brain Derived Neurotrophin Factor* (BDNF), skor MoCa-INA

RELATIONSHIP LEVELS BRAIN DERIVED NEUROTROPHINE FACTOR (BDNF) IN EPILEPSY PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID AND PHENYTOIN WITH COGNITIVE FUNCTION

Kharis Madi* Aris Catur Bintoro** MI Widiastuti**

*Resident of Neurology FK UNDIP / Dr Kariadi Hospital Semarang

**Lecturer of Neurology FK UNDIP / Dr Kariadi Hospital Semarang

Email : madiafnan23@gmail.com

ABSTRACT

Background

Epilepsy affects about 70 million people worldwide. Epilepsy cases requiring multitherapy with OAE account for 40% of total epilepsy cases. Age, education level, onset and frequency of epilepsy and duration of OAE therapy have implications for the cognitive function of patients. Many patients are referred to Dr Kariadi Hospital Semarang because of the occurrence of intractable epilepsy. The role of BDNF in the hippocampus is very important in the process of learning and human memory in the long term because of its activity in the process of synaptic plasticity. Seizures increase the expression of BDNF mRNA and

protein. A decrease in BDNF levels will cause disturbances, especially in LTP so that the process of learning and memory also disturbed.

Research purposes

Knowing the relationship Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF) in epilepsy patients taking a combination of valproic acid and phenytoin with cognitive function. Analyzing the relationship between BDNF levels and cognitive function in epilepsy patients treated with valproic acid and phenytoin which was influenced by age, education level, age of seizure onset, frequency of seizures, duration of combination therapy and type of seizures.

Research methods

This study is a cross-sectional study that took place from January to May 2022. The subjects of this study were epilepsy patients who used the combination of phenytoin – valproic acid who met the inclusion and exclusion criteria. Patient data was obtained from medical records and filling out questionnaires. Patients were asked to fast for \pm 8-10 hours. Furthermore, blood sampling (\pm 5 ml) of BDNF was carried out at 08.00-10.00 WIB. Cognitive function assessments were performed using the Moca-INA and Hamilton depression rating scales. Data analysis with Spearman correlation test and partial correlation test. The results are said to be meaningful if the p value <0.05 .

Research result

Thirty-two study subjects used the combination of Phenytoin – Valproic Acid. Epileptic patients who used the phenytoin-valproic acid combination were mostly male, 18 subjects (56.3%), the average age was 34 years (20-60), 17 subjects had high school education (53.1), the most type of seizures were focal seizures (62.6%), the mean frequency of seizures was 2 (1-25) times per month, the mean age of seizure onset was 10 (1-32) years, the mean duration of combination therapy with phenytoin-valproic acid was 10 (1-30) years and obtained an average Moca-Ina score of 26.50 (22-28). The value of BDNF levels obtained an average of 39.93 (19.66-47.20) ng/mL. From the Spearman correlation test between the relationship between BDNF levels and cognitive function in epilepsy patients treated with valproic acid and phenytoin, it was found that $Rho = -0.676$ and $p < 0.001$. From the partial correlation test, the relationship between BDNF levels and cognitive function remained the same after controlling for age ($r = 0.692$), seizure frequency ($r = 0.641$), duration of combination therapy ($r = 0.700$), age of seizure onset ($r = 0.693$). From the partial correlation test, the relationship between BDNF levels and cognitive function in epilepsy patients treated with valproic acid and phenytoin increased after controlling for education level ($r = 0.812$) and seizure type ($r = 0.747$).

Conclusion

There is a strong correlation between BDNF levels and cognitive function in epilepsy patients treated with valproic acid and phenytoin. The relationship between BDNF levels and cognitive function remained the same after controlling for age, frequency of seizures, duration of combination therapy and age of seizure onset, and the correlation was even stronger after controlling for education level and type of seizures.

Keywords: Epilepsy, cognitive function, Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF), MoCa-INA score