



**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP
PERUBAHAN KADAR TNF- α DAN PERUBAHAN FREKUENSI
BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI**

Hasil Penelitian untuk Karya Ilmiah/Tulis

Disusun oleh :

Daynuri

22041318320012

Pembimbing :

- 1. Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med**
- 2. Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), M.Sc**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF (NEUROLOGI)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2022

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI VITAMIN D
TERHADAP PERUBAHAN KADAR TNF- α DAN PERUBAHAN
FREKUENSI BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI**

KARYA AKHIR

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi pada Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro

Oleh

Daynuri

Lahir di Jakarta

HALAMAN PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP
PERUBAHAN KADAR TNF- α DAN PERUBAHAN FREKUENSI
BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI**

Di susun oleh:

Daynuri

NIM: 22041318320012

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing I :

Pembimbing II:

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

NIP 195409041984102001

Tanggal :

Prof.dr. Amin Husni, PAK, SpS(K), M.Sc

NIP 194905071976031002

Tanggal :

Mengetahui,

Ketua Program Studi Neurologi

Fakultas Kedokteran UNDIP

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

NIP. 196504212005011001

Tanggal :

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya 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 di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Oktober 2022

Daynuri
22041318320012

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan kasih dan setia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian dengan judul **“Pengaruh Pemberian Suplementasi Vitamin D terhadap Perubahan Kadar TNF- α dan Perubahan Frekuensi Bangkitan pada Pasien Epilepsi”**. Hasil penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan tugas PPDS I Program Studi Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

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, M.Kes. sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan selama menjalankan pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang.
4. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.N(K), M.Kes. sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis

sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

5. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S (K), selaku Kepala SMF Neurologi RSUP dr.Kariadi Semrang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Dr.dr.Dodik Tugasworo,Sp.N (K) selaku ketua Pengurus Pusat PERDOSSI Indonesia, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Dr.dr. Endang Kustiowati,Sp.S (K), MSi.Med selaku pembimbing pertama dan selaku Dosen Wali, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), M.Sc selaku pembimbing kedua karya akhir, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala

kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

9. Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S(K)KIC sebagai tim penguji pertama karya akhir dan Ketua Pengurus PERDOSSI Cabang Semarang, yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. dr. Herlina Suryawati, SpS (K) selaku sebagai tim penguji kedua karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. dr. Rahmi Ardhini, SpS(K), sebagai tim penguji ketiga karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
12. Bapak dan Ibu Guru 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. Soetejo, SpS(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), M.Sc, Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, SpS(K), MSc, Dr. dr. Endang Kustiowati, Sp.S (K), Msi.Med, Dr dr. Dodik Tugasworo, SpS(K), (Alm) Dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S (K), Dr. dr. Retnaningsih, SpS(K), KIC, dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS(K), Dipl of Pain, RA, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, SpS, dr. Suryadi, SpS(K), MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, SpS (K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Maria Belladonna Rahmawati, Sp.S (K), Msi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, SpS(K), dr.Elta Diah, SpS, Msi.Med, 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.

13. Seluruh paramedis dan staf administrasi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
14. Pasien-pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah bersedia menjadi responden penelitian
15. Ibu saya Shaleha dan almarhum bapak saya Taufik Rahman yang selama ini telah memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang begitu besar dalam membesarkan dan mendidik saya, yang senantiasa mendoakan, mendukung dan memberikan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
16. Putri tercinta saya Aisyah Rizky Abdilla dan seluruh keluarga besar saya, terima kasih atas doa, pengorbanan, kesabaran, dukungan dan pengertiannya yang begitu besar selama menempuh pendidikan ini

17. Teman-teman seperjuangan angkatan 71: dr. Tami, dr. Melly, dr. Widia, dr. Loco, dr. Dayu dan dr. Dianita yang telah berjuang bersama-sama dalam menempuh pendidikan selama ini
18. Seluruh residen di Program Studi Neurologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
19. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karenanya, kritik dan saran yang membangun penulis terima dengan senang hati. Harapan penulis semoga Hasil Penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca untuk menambah ilmu pengetahuan.

Semarang, Oktober 2022

Penulis

Daynuri

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Bidang Akademis	4
1.4.2. Bidang Penelitian.....	5
1.4.3. Bidang Pelayanan Kesehatan.....	5
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1. Epilepsi	11
2.1.1. Definisi	11
2.1.2. Klasifikasi.....	12
2.1.3. Epidemiologi.....	12
2.1.4. Etiologi	13
2.1.5. Patofisiologi	14

2.1.6. Diagnosa	17
2.1.7. Tatalaksana	20
2.2. Vitamin D	40
2.2.1. Struktur dan Fungsi	40
2.2.2. Metabolisme	42
2.3. Biomarker Inflamasi	51
2.4. Patomekanisme Vitamin D Pada Epilepsi	54
2.4.1. Proses Inflamasi pada Epilepsi	54
2.4.2. Hubungan Vitamin D terhadap Inflamasi Sistim Saraf Pusat.....	59
2.4.3. Hubungan Vitamin D dan OAE.....	65
2.4.4. Peran Vitamin D pada Epilepsi.....	66
2.5. Kerangka Teori	68
2.6. Kerangka Konsep	69
2.7. Hipotesis	69
2.7.1. Hipotesis Mayor.....	69
2.7.2. Hipotesis Minor	70
BAB III METODE PENELITIAN	71
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	71
3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian	71
3.3. Jenis Dan Rancangan Penelitian.....	71
3.4. Populasi Dan Subyek Penelitian	72
3.5. Besar Sampel	73
3.6. Variabel Penelitian	73
3.7. Definisi Operasional	74
3.8. Cara Penelitian	76
3.9. Alur Penelitian	77
3.10. Analisa Data	78
3.11. Etika Penelitian	78

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	79
4.1. Gambaran umum penelitian	79
4.2. Karakteristik Subjek Penelitian	79
4.3. Pembahasan	85
4.4. Keterbatasan Penelitian	89
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	90
5.1. Simpulan	90
5.2. Saran	91
DAFTAR PUSTAKA.....	92
<u>LAMPIRAN</u>	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Klasifikasi <i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) 2017	12
Gambar 2.	Glutamate dan GABA	17
Gambar 3.	Algoritma tatalaksana epilepsi	20
Gambar 4.	Mekanisme kerja OAE. Perampanel memiliki spektrum mekanisme kerja, dengan efek baik pada terminal saraf inhibisi (kiri) maupun eksitasi (kanan). <i>AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid; GABA, γ-aminobutyric acid; GAT-1, sodium- and chloride-depended GABA transporter 1; SV2A, synaptic vesicle glycoprotein</i>	25
Gambar 5.	Skematis sintesis dan metabolisme vitamin D	43
Gambar 6.	Metabolisme Vitamin D	45
Gambar 7.	Skematik metabolisme Vitamin D.....	46
Gambar 8.	Biomarker Inflamasi	52
Gambar 9.	Patofisiologi proses inflamasi pada epilepsi.....	57
Gambar 10.	Kerangka Teori Penelitian.....	68
Gambar 11.	Kerangka Konsep Penelitian	69
Gambar 12.	Rancangan Penelitian	71
Gambar 13.	Alur Penelitian.....	77
Gambar 14.	Uji Normalitas data Perubahan Kadar TNF α	80
Gambar 15.	Uji Normalitas data perubahan frekuensi bangkitan	82

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Daftar penelitian yang terkait dengan suplementasi vitamin D, kadar IL-1, dan epilepsi.	6
Tabel 2.	Pemilihan OAE berdasarkan bentuk bangkitan	24
Tabel 3.	Definis operasional variabel	74
Tabel 4.	Karakteritik subyek penelitian	80
Tabel 5.	Perubahan kadar TNF α pre suplementasi vitamin D dan kadar TNF α post suplementasi vitamin D	81
Tabel 6.	Perubahan frekuensi bangkitan pre suplementasi vitamin D dan kadar TNF α post suplementasi vitamin D	82
Tabel 7.	Hubungan antara faktor-faktor resiko dengan perubahan (δ) kadar TNF α	83
Tabel 8.	Hubungan antara faktor-faktor resiko dengan perubahan (δ) frekuensi bangkitan	84

DAFTAR SINGKATAN

<i>NMDA</i>	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
<i>AMPA</i>	<i>Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxasole propionic acid</i>
<i>EPSP</i>	<i>Excitatory Post Synaptic Potencial</i>
<i>GABA</i>	<i>Gamma-amino-butyric acid</i>
<i>GAD</i>	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
<i>GABA_A</i>	<i>Gamma-amino-butyric acid receptor</i>
<i>BBB</i>	<i>Blood Brain Barier</i>
<i>ILs</i>	<i>Interleukin</i>
<i>IFN</i>	<i>Interferon</i>
<i>TNF α</i>	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
<i>MIP-1 β</i>	<i>Macrophage inflammatory protein 1β</i>
<i>MCP-1</i>	<i>Monocyte cemoattractant protein 1</i>
<i>TGF- β</i>	<i>Transformatting Growth Factor- β</i>
<i>CNS</i>	<i>Central Nervous System</i>
<i>NGF</i>	<i>Nerve Growth Factor</i>
<i>NT</i>	<i>Neurotrofin</i>
<i>GDNF</i>	<i>Glial cell line derived neurotrophic factor</i>
<i>NO</i>	<i>Nitric Oxide</i>
<i>ROS</i>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factors</i>
<i>LTP</i>	<i>Long Term Potential</i>
<i>EEG</i>	<i>Electroenchephalografi</i>

<i>ILAE</i>	<i>International League Against Epilepsy</i>
<i>IBE</i>	<i>International Bureau for Epilepsy</i>
<i>HIV</i>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<i>CT</i>	<i>Computerized Tomography</i>
<i>MRI</i>	<i>Magnetic Resonansi Imaging</i>
<i>JME</i>	<i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>
<i>ATP</i>	<i>Adenosine Triphosphate</i>
<i>VDR</i>	<i>Vitamin D Receptor</i>
<i>UVB</i>	<i>Ultraviolet B</i>
<i>PTH</i>	<i>Paratyroid Hormone</i>
<i>OAE</i>	<i>Obat Anti Epilepsi</i>
<i>CSS</i>	<i>Cairan Serebro Spinal</i>
<i>PET</i>	<i>Positron Emission Tomography</i>
<i>DNET</i>	<i>Dysembryoplastic Neurorpthelial Tumor</i>
<i>SPECT</i>	<i>Singel Photon Emission Computed Tomography</i>
<i>MRS</i>	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
<i>RIA</i>	<i>Radio-immunoassays</i>

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP
PERUBAHAN KADAR TNF- α DAN PERUBAHAN FREKUENSI
BANGKITAN PADA PASIEN EPILEPSI**

Daynuri* Endang Kustiowati Amin Husni** Retnaningsih** Herlina Suryawati****

Rahmi Ardhini**

***Residen Neurologi FK UNDIP/RSUP dr.Kariadi Semarang**

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

ABSTRAK

Latar Belakang : Epilepsi kelainan neurologis menjadi masalah kesehatan masyarakat global. Bentuk aktif vitamin D 5000 iu/hari selama 42 hari, mampu menekan inflamasi dan mengubah keseimbangan antara sitokin inhibisi dan sitokin eksitasi, sehingga mampu menekan bangkitan kejang berulang.

Tujuan : Menganalisa pengaruh suplementasi Vitamin D 5000 terhadap perubahan kadar TNF- α pre dan post suplementasi vitamin D dan perubahan frekuensi bangkitan pre dan post suplementasi vitamin D pada pasien epilepsi

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kuasi experimental dengan pendekatan *pre and post test without control*. Subjek adalah pasien yang didiagnosis epilepsi yang telah memenuhi kriteria inklusi. Subjek penelitian sebelumnya di cek kadar TNF- α , kemudian diberikan suplementasi vitamin D-5000IU/hari selama 42 hari, kemudian di cek kembali kadar TNF- α . Kemudian dilakukan analisa bivariat.

Hasil : Didapatkan perbedaan bermakna antara perubahan kadar TNF- α Pre dan suplementasi vitamin D 5000IU/hari selama 42 hari ($p=0.001$). Terdapat perbedaan bermakna frekuensi bangkitan Pre dan suplementasi vitamin D-5000IU/hari selama 42 hari ($p=0.002$). Terdapat hubungan yang bermakna antara (δ) TNF- α terhadap (δ) frekuensi bangkitan pre dan post suplementasi vitamin D-5000IU/hari, berhubungan kuat dan bernilai positif ($p<0.001$ dan $r=0.661$). Tidak terdapat hubungan faktor-faktor resiko dengan (δ) TNF- α . Tidak terdapat hubungan antara faktor-faktor resiko dengan (δ) frekuensi bangkitan.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- α Pre dan post suplementasi vitamin D. Terdapat perbedaan bermakna antara frekuensi bangkitan Pre dan suplementasi vitamin D. Terdapat hubungan antara (δ) TNF- α terhadap (δ) frekuensi bangkitan pre dan post suplementasi vitamin D.

Kata Kunci : TNF- α , epilepsi, frekuensi bangkitan, vitamin D-5000IU/hari.

THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON CHANGES IN TNF- α LEVELS AND CHANGES IN FREQUENCY OF SEIZURES IN EPILEPSY PATIENTS

Daynuri* Endang Kustiowati** Amin Husni** Retnaningsih** Herlina Suryawati**
Rahmi Ardhini**

*Neurology Resident of UNDIP Medicine faculty/Dr. Kariadi Hospital, Semarang

**Senior Lecturer in the Neurology Department, UNDIP Medical Faculty /RSUP dr. Kariadi
Semarang

ABSTRACT

BACKGROUND: Epilepsy, a neurological disorder, is a global public health problem. The active form of vitamin-D is 5000IU/day for 42 days, able to push inflammation and change the balance between inhibitory cytokine and excitatory cytokine, to suppress recurrent seizures

AIM: Analyze the effect of vitamin-D 5000 supplementations on changes in TNF- α levels pre-and-post-vitamin-D supplementation and changes in the frequency of seizures pre-and post-vitamin-D supplementation in epilepsy patients.

METHOD: This research is a quasi-experimental analytic observational study with a pre-and-post-tests approach without control. Subjects were patients diagnosed with epilepsy who had met the inclusion criteria. Previous research subjects were checked for TNF- α levels, then given vitamin-D supplementation of 5000IU/day for 42 days, then rechecked TNF- α levels. Then performed a bivariate analysis.

RESULT: There was a significant difference between changes in TNF- α pre-and-post-levels of vitamin-D supplementation of 5000IU/day for 42 days ($p < 0.001$). There was a significant difference in the frequency of seizures pre-and-post-levels of vitamin D supplementation 5000IU/day for 42 days ($p = 0.002$). There is a significant relationship between (δ)TNF- α on (δ)the frequency of seizures pre-and-post-vitamin-D supplementation 5000IU/day, strongly and positively related ($p < 0.001$; $r = 0.661$). There is no relationship between risk factors with (δ)TNF- α . There is no relationship between risk factors with (δ)seizure frequency.

CONCLUSION: There is a significant difference in the levels of TNF- α pre-and-post-vitamin-D supplementation. There is a significant difference between the frequency of seizures pre-and-post-vitamin-D supplementation. There is a relationship between (δ)TNF- α and (δ)the frequency of seizures pre-and-post-vitamin-D supplementation.

Keywords: TNF- α , epilepsy, frequency of seizures, vitamin-D5000IU/day