

**PENGARUH JENIS OBAT, DOSIS DAN LAMA
PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI TERHADAP
PROFIL LIPID PASIEN EPILEPSI**

***EFFECT OF DRUG, DOSAGE AND DURATION
THERAPY OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS TO LIPID
PROFILE OF EPILEPSY PATIENTS***



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf

Fajriman
G4A006025

**PROGAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2011

TESIS

**PENGARUH JENIS OBAT, DOSIS DAN LAMA
PEMBERIAN OBAT ANTI EPILEPSI TERHADAP
PROFIL LIPID PASIEN EPILEPSI**

Disusun oleh

dr. Fajrman

Telah Dipertahankan di Depan Tim Penguji
Pada Tanggal 10 Mei 2011
dan Telah Memenuhi Syarat Untuk Diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama,

Pembimbing Kedua,

**dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), M.Si.Med
SpGK**

NIP. 195409041984102001

dr. Niken Puruhita, M.Med, SC,

NIP. 197202091998022001

Mengetahui,

**Ketua Program Studi,
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP
UNDIP**

**Ketua Program Studi,
Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran**

Dr.dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K).DMM
NIP. 194906171978021001

dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S
NIP. 196407081991021001

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 10 Mei 2011 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Fajriman

Bagian : Ilmu Penyakit Saraf

Judul : Pengaruh jenis obat, dosis dan lama

Pemberian obat anti-epilepsi terhadap profil lipid pasien epilepsi

No	Nama	Narasumber	Tanda Tangan	Tanggal
1	dr. Endang Kustiowati, SpS(K), M.Si.Med	Pembimbing I		
2	dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)	Pembimbing II		
3	dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD	Penguji		
4	Prof.dr. Lisyani Suromo, Sp.PK(K)	Penguji		
5	Dr.drg. Henry Setyawan Susanto, M.Sc	Penguji		
6	Dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S	Penguji		
7	Dr.dr. Winarto, Sp.MK,Sp.M(K), DMM	Penguji		
8	Dr.dr. Andrew Johan, M.Si	Penguji		
9	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Penguji		

Diletakkan di halaman setelah lembar Pengesahan Tesis yang telah direvisi

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini 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. Penelitian ini juga tidak ada *conflict of interest* dengan produk yang diteliti. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2011

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Fajriman
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A006025
Tempat/Tanggal Lahir : Keude Trienggadeng
Kab. Pidie. NAD/9 September 1970
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-Laki
Alamat : Tampomas Selatan II No. 5, Kelurahan
Petompon, Kec. Gajahmungkur

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Negeri No I Trienggadeng : Lulus tahun 1983
2. SMP Negeri Trienggadeng : Lulus tahun 1986
3. SMA Negeri 3 Banda Aceh : Lulus tahun 1989
4. FK Universitas Syahkuala : Lulus tahun 1996
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf UNDIP : Januari 2007 – sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter PTT Puskesmas Lapang Kab. Aceh Utara NAD 2000 – 2001
2. Dokter PNS Puskesmas Gempang Kab. Pidie NAD 2002 – 2003
3. Dokter PNS Puskesmas Delima Kab. Pidie NAD 2003 – 2005
4. Dokter Dinas Kesehatan Kab. Pidie NAD 2005
5. Dokter Kembangtanjung Kab. Pidie NAD 2005 – 2006

D. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Isteri : Julina Razali Badal
2. Nama Anak :
 - Haya Julfi Shabirah
 - Fayiz Julfi Khairy
 - Fathir Julfi Mubarak

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkah dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Pengaruh Jenis Obat, Dosis, dan Lama Pemberian Obat Anti-Epilepsi terhadap Profil Lipid Pasien Epilepsi”**, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam Bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Sudarto P, MES, PhD selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini Prof.Dr.dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2003 – 2006) beserta jajarannya yang telah memberikan izin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

2. dr. Endang Ambarwati, Sp.RM (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang
4. Dr.dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang
5. Dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang saat ini, dr Naharuddin Jenie, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr.

Kariadi Semarang periode tahun 2006 – 2008 yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang

6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), M.Si.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
8. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), M.Si.Med sebagai Pembimbing Utama 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. Niken Puruhita, MMed.Sc, Sp.G(K) sebagai Pembimbing Kedua 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

10. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M.Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof.dr.M.I.Widiastui Samekto, PAK, M.Sc, Sp.S(K), Prof.dr.Amin Husni, PAK, M.Sc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur, Sp.S, dr.Retnaningsih,Sp.S-KIC, dr.Hexanto Muhartomo, Mkes, Sp.S, dr.Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, Msi Med selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.
11. Tim penguji Tesis yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
12. Seluruh sahabat dan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi.
13. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi
14. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini
15. Kepada orang tua penulis, Bapak Djuaini Hasballah, dan Ibu Aisah Abdullah dan saudaraku tercinta, terimakasih yang setulus-tulusnya atas

doa, dorongan dan segala bantuan dengan segenap kasih sayang sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

16. Khususnya untuk Isteriku Julina, Anak-anakku tersayang Haya Julfi Shabirah, Fayiz Julfi Khairy, Fathir Julfi Mubarak, penulis ucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas dorongan, pengorbanan, dorongan, semangat curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

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 ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, oleh karena itu kritik dan saran kami sarankan untuk perbaikannya.

Akhirnya tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam kehidupan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan Rahmat serta Karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Maret 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR MONITORING.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
ABSTRAK.....	xxi
<i>ABSTRACT</i>	xxii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus.....	7
1.4 Manfaat penelitian.....	8
1.5 Orisinalitas penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Epilepsi.....	11

2.2	Strategi terapeutik.....	13
2.3	Metabolisme obat anti-epilepsi.....	15
2.4	Efek samping obat anti-epilepsi.....	25
2.4.1	Pengaruh terapi obat anti-epilepsi terhadap profil lipid.....	27
2.4.2	Monitoring terapi.....	39
2.5	Penyebab lain gangguan profil lipid.....	39
2.6	Kerangka teori.....	44
2.7	Kerangka konsep.....	45
2.8	Hipotesis penelitian.....	45

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Ruang lingkup penelitian.....	46
3.2	Tempat dan waktu penelitian.....	46
3.3	Desain penelitian.....	46
3.4	Populasi dan sampel.....	47
3.4.1	Populasi penelitian.....	47
3.4.2	Sampel penelitian.....	47
3.4.3	Cara pengambilan sampel.....	48
3.4.4	Besar sampel.....	48
3.5	Instrumen penelitian dan cara pemeriksaan.....	49
3.6	Variabel penelitian.....	50
3.6.1	Variabel bebas.....	50
3.6.2	Variabel tergantung.....	50
3.7	Definisi operasional dan variabel.....	50
3.8	Alur kerja.....	51

3.9	Analisis data.....	51
3.10	Etika penelitian.....	52
BAB IV HASIL PENELITIAN		
4.1	Karakteristik sampel.....	53
4.2	Pengaruh jenis obat, cara pemberian obat dan durasi pemberian obat terhadap profil lipid pasien epilepsi.....	53
4.3	Gambaran dislipidemia berdasarkan jenis obat, cara pemberian obat dan durasi pemberian obat.....	55
4.4	Pengaruh besar dosis OAE terhadap profil lipid pasien epilepsi.....	58
4.4.1	Obat anti-epilepsi golongan CBZ.....	58
4.4.2	Obat anti-epilepsi golongan PHT.....	58
4.5	Pengaruh durasi pemberian OAE berdasarkan cara pemberian tunggal terhadap profil lipid pasien epilepsi.....	60
4.6	Pengaruh durasi pemberian OAE berdasarkan cara pemberian kombinasi terhadap profil lipid pasien epilepsi.....	60
4.7	Perbedaan umur, IMT dan jenis kelamin pada masing-masing perbandingan.....	61
BAB V PEMBAHASAN DAN KETERBATASAN		
5.1	Pembahasan.....	62
5.2	Keterbatasan.....	68
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		
6.1	Simpulan.....	69
6.2	Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....		71

LAMPIRAN I	Surat Ijin Penelitian (<i>Ethical Clearance</i>)
LAMPIRAN II	Surat Persetujuan (<i>Informed Consent</i>)
LAMPIRAN III	Kuesioner Penelitian
LAMPIRAN IV	Lembaran pemeriksaan profil lipid
LAMPIRAN V	Rekapitulasi data kuesionaer dan hasil laboratorium
LAMPIRAN VI	Analisa statistik

DAFTAR TABEL

1. Tabel Matriks Penelitian Terdahulu.....	9
2. Tabel <i>Pharmacokinetics phenytoin carbamazepine, valproic acid</i>	25
3. Tabel <i>Idiosyncratic adverse reactions reported with antiepileptic drug</i>	26
4. Tabel <i>Effect of antiepileptic drugs on CYP 450 liver enzyme</i>	27
5. Tabel Penyebab gangguan profil lipid.....	40
6. Tabel Klasifikasi BMI.....	41
7. Tabel Kategori ambang batas IMT untuk Indonesia.....	41
8. Tabel Definisi operasional dan variabel.....	50
9. Tabel Perbandingan Profil Lipid Berdasarkan Jenis Obat, Cara Pemberian dan Durasi Pemberian Obat.....	54
10. Tabel Tabulasi Silang Durasi Pemberian Obat dengan Displidemia.....	55
11. Tabel Perbandingan Profil Lipid Berdasarkan Besar Dosis.....	59
12. Tabel Perbandingan Profil Lipid Berdasarkan durasi pada cara pemberian obat tunggal dan kombinasi.....	60
13. Tabel Perbedaan Umur, IMT dan Jenis Kelamin pada masing-masing perbandingan.....	61

DAFTAR GAMBAR

1. <i>Aetiology of Epilepsy at Different Ages</i>	11
2. Bagan pedoman pengobatan epilepsi.....	14
3. Algoritma pilihan terapi epilepsi pada negara bebrkembang berdasarkan pertimbangan pembiayaan.....	15
4. Endogeneous dam xenobiotic lipophilic compounds.....	28
5. Control hepatic lipid homeostasis.....	31
6. Selected portions of the cholesterol synthetic pathway.....	36
7. Kerangka teori.....	44
8. Kerangka konsep.....	45
9. Alur kerja.....	51
10. Box plot kadar kolesterol berdasarkan durasi pemberian obat.....	56
11. Box plot kadar LDL berdasarkan durasi pemberian obat.....	56
12. Box plot kadar HDL berdasarkan durasi pemberian obat.....	57
13. Box plot kadar trigliserida berdasarkan durasi pemberian obat.....	57

DAFTAR SINGKATAN

OAE	: Obat Anti Epilepsi
FASN	: <i>Fatty acid synthase</i>
ACLY	: <i>ATP citrat lyase</i>
SCD-1	: <i>Stearoyl CoA desaturase-1</i>
CAR	: <i>Constitutive androstant receptor</i>
PXR	: <i>Pregnane X receptor</i>
LXR	: <i>Liver X Receptor</i>
PHT	: Fenitoin
CBZ	: Carbamazepine
VPA	: Asam valproat
SHEEP	: <i>Stockholm Heart Epidemiology Program</i>
AMI	: <i>Acut myocard infark</i>
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
EEG	: <i>Elektroensefalografi</i>
SPECT	: <i>Simple Photon Emission Computed Tomography</i>
PET	: <i>Positio Emission Tomography</i>
MEG	: <i>Multichannel magnetoencephalography</i>
GABA	: <i>Gaba-amino-butiric-acid</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamate Oksaloasetate Transaminase</i>
CYP	: <i>Chitocrome</i>

UGT	: <i>UDP-Glucuronosyltransferase</i>
UDP	: <i>Uridine diphosphate</i>
SULT	: <i>Sulfotransferase</i>
GST	: <i>Glutation transferase</i>
TR	: <i>Thyroid hormone receptor</i>
PPAR	: <i>Peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator</i>
SREBP	: <i>Sterol regulatory element-binding proteins</i>
FXR	: <i>Farnesoid x receptor</i>
PGC-1 α	: <i>The peroxysome proliferator activated receptor γ coactivator 1α</i>
SHP	: <i>Small heterodimer partner</i>
IDL	: <i>Intermediate density lipoprotein</i>
FDA	: <i>Food Drugs Administration</i>
AAN	: <i>American Academy of Neurology</i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
LTG	: <i>Lamotrigin</i>
TPM	: <i>Topiramate</i>
GBP	: <i>Gabapentin</i>
LEV	: <i>Levetiracetam</i>
OXZ	: <i>Oxcarbazepin</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
LCFA	: <i>Skeletal muscle fatty acid oxidation</i>
FAT	: <i>Fatty acid transpor</i>
DG	: <i>Diacylglycerol</i>
PL	: <i>Phospholipids</i>

FFA	: <i>Free fatty acid</i>
HHPC	: <i>Lipogenic pathway human hepatocytes</i>
HMG-CoA	: <i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i>
PB	: <i>Phenobarbital</i>
HDLc	: <i>High density lipoprotein cholesterol</i>
LDLc	: <i>Low density lipoprotein</i>
HCY	: <i>Homocysteine</i>
CHD	: <i>Coronary artery disease</i>
NCEP	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
LDLR	: <i>Low density lipoprotein receptor</i>
LRP-1	: <i>Low density lipoprotein receptor protein-1</i>
TNF	: <i>Tumour necrosis factor</i>
mEH	: <i>Microsomal epoxide hydrolase</i>