

DAFTAR ISI

Halaman

SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PERSYARATAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
PANITIA PENGUJI	v
HALAMAN PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMAKASIH	viii
RINGKASAN	x
SUMARY	xiv
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
DAFTAR ISI	xx
DATAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DFTAR SINGKATAN	xxv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvi
BAB I	PENDAHULUAN	
	1.1 Latar Belakang	1
	1.2 Rumusan Masalah	6
	1.3 Tujuan Penelitian	7
	1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	
	2.1. Definisi Epilepsi	9
	2.1.1 Epidemiologi epilepsi	13
	2.1.2 Patofisiologi epilepsi	15

	2.1.2.1 Potensial aksi	16
	2.1.2.2. Reseptor neurotransmitter eksitator membran sel postsinapsis	18
	2.1.2.3. Reseptor neurotransmitter inhibisi membran sel postsinapsis.	20
	2.1.3 Faktor Risiko epilepsi	23
	2.1.4 Klasifikasi epilepsi	24
	2.1.5 Diagnosis epilepsi	29
	2.1.6 Landasan Teori	35
	2.2 Hubungan Sitokin dan Epilepsi	38
	2.2.1 Peran Sitokin Proinflamasi	40
	2.3 Konsep Prolaktin	
	2.3.1 Prolaktin	42
	2.3.2 Hubungan Prolaktin Serum dan epilepsi	47
	2.3.3 Peningkatan Prolaktin serum	49
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
	3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	52
	3.2 Hipotesis	54
BAB IV	METODE PENELITIAN	
	4.1 Jenis Penelitian	55
	4.2 Populasi dan sampel	
	4.2.1 Populasi Penelitian	55
	4.2.2 Sampel Penelitian	56
	4.2.3 Besar Sampel Penelitian	56
	4.2.4 Kriteria Inklusi	56
	4.2.5 Kriteria eksklusi	56
	4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	57
	4.3.1 Variabel Penelitian	57
	4.3.2 Definisi operasional	57
	4.4. Instrumen dan Jaminan Mutu Penelitian	58

4.4.1 Instrumen Penelitian	58
4.4.2. Jaminan Mutu	59
4.5 Prosedur dan Cara Kerja	61
4.5.1 Prosedur Penelitian	61
4.5.2 Cara Kerja	61
4.6 Reliabilitas dan Validitas	62
4.6.1 Uji Reliabilitas	62
4.6.2 Validitas	62
4.7 Skema Kerangka Operasional	63
4.8 Tempat dan Waktu Penelitian	
4.8.1 Tempat Penelitian	63
4.8.2 Waktu Penelitian	64
4.9 Persetujuan Etik	64
5.0 Analisa Data	64
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian	68
5.2. Pemeriksaan EEG	69
5.3. Analisis sensitivitas dan spesifisitas prolaktin serum sebagai potensi diagnostik kejang epilepsi.....	70
5.3.1. Pemeriksaan kadar prolaktin pada penderita epilepsi dan non epilepsi	70
5.3.2. Penentuan nilai <i>cut off</i> prolaktin serum.....	70
5.3.3. Hasil pemeriksaan EEG dibandingkan dengan pemeriksaan prolaktin serum.....	72
5.3.4. Nilai diagnostik prolaktin serum	73
5.4. Hasil Uji Sensitivitas dan spesitifitas Il-6 terhadap penderita kejang epilepsi dan non epilepsi.....	74

5.4.1 Pemeriksaan kadar IL-6 pada penderita kejang epilepsi dan non epilepsi	74
5.4.2 Penentuan Nilai <i>Cut off</i> kadar IL-6	74
5.4.3 Hasil Pemeriksaan EEG Dibandingkan dengan Pemeriksaan Interleukin-6	76
5.4.4 Nilai diagnostik interleukin -6	78
5.4.5 Uji normalitas data kadar IL – 6 dengan kadar prolaktin serum pada kejang epilepsi	78
5.4.6 Hasil Uji Korelasi Spearman	79
5.4.7 Nilai Diagnostik Prolaktin Serum dan Interleukin-6 dibanding dengan EEG sebagai standar baku emas	79
5.5. Hubungan antara Interleukin-6 dan prolaktin serum pada penderita epilepsi dan non epilepsi.....	81
5.6 Faktor yang berperan terhadap perubahan prolaktin serum	82
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1. Analisis sensitivitas dan spesifisitas prolaktin serum sebagai potensi diagnostik kejang epilepsi	86
6.2. Hubungan prolaktin serum dan interleukin-6	91
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	94
7.2 Saran	94
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2..1. Perbedaan Level prolaktin serum Berdasarkan Jenis Kelamin	43
Tabel 2..2. Faktor yang mempengaruhi peningkatan Sekresi Prolaktin	50
Tabel 4..1 Hasil diagnostik keberadaan penyakit	65
Tabel 5.1. Karakteristik Subyek Penelitian	69
Tabel 5.2. Hasil pemeriksaan kadar prolaktin serum (ng/ml) pada penderita kejang epilepsi dan non epilepsi	70
Tabel 5.3. Nilai sensitivitas, spesifisitas dan beberapa asumsi <i>cut off</i> kadar prolaktin serum	71
Tabel 5.4.. Hasil Pemeriksaan EEG Dibandingkan dengan Pemeriksaan Prolaktin	72
Tabel 5.5. Nilai Diagnostik prolaktin serum dibanding EEG sebagai standar baku emas	73

- Tabel 5.6. Hasil pemeriksaan kadar Il-6 (pg/ml) pada penderita kejang epilepsi dan kejang non epilepsi
 74
- Tabel 5.7. Nilai Sensitivitas, Spesifisitas dan beberapa asumsi *cut off* pada Interleukin-6

 75
- Tabel 5.8. Hasil Pemeriksaan EEG Dibandingkan dengan Pemeriksaan Interleukin-6
 77
- Tabel 5.9. Nilai Diagnostik Interleukin-6 dibanding dengan EEG sebagai standar baku emas

78
- Tabel 5.10. Uji normalitas data kadar IL – 6 dengan kadar prolaktin serum pada kejang epilepsi

 79
- Tabel 5.11. Hasil Uji Korelasi Spearman
 79
- Tabel 5.12. Nilai Diagnostik Prolaktin Serum dan Interleukin-6 dibanding dengan EEG sebagai standar baku emas
 81

Tabel 5.13. Hubungan karakteristik Subyek dihubungkan dengan prolaktin serum

..... 82

Tabel 5.14. Hasil Analisis multivariat regresi logistik

..... 84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Transmisi sinap normal	15
.....	15
Gambar 2.2. Penyebaran kejang	28
.....	28
Gambar 5.1. Nilai <i>cut off point</i> kadar prolaktin serum berdasarkan Kurva ROC (<i>Receiver Operating Characteristics</i>) dibandingkan EEG pada kejang epilepsi.....	72
Gambar 5.2 Nilai <i>cut off point</i> Il-6 serum berdasarkan Kurva ROC (<i>Receiver Operating Characteristics</i>) dibandingkan EEG pada kejang epilepsi	76
.....	76
Gambar 5.3. Korelasi Skor IL 6 dengan kadar prolaktin serum pada kejang epilepsi.....	80
Gambar 5.4. Nilai <i>cut off point</i> prolaktin dan Il-6 serum berdasarkan Kurva ROC (<i>Receiver Operating Characteristics</i>) dibandingkan EEG pada kejang epilepsi.....	81
Gambar 5.5. Kurva ROC model skor total (AUC : 91% (IK95% 0.000 – 1.000)).....	85

DAFTAR SINGKATAN

AMPA	:	Amino 3 hydroxy 5 methyl 4 isoxazole propionic acid
EEG	:	Electroencephalographie
ELISA	:	Enzyme linked immune sorbent assay
ELFA	:	Enzyme linked fluorescence immune assay
EPSP	:	Exitatory post sinaps potensial
GABA	:	Gamma amino butyric acid
GTCS	:	General tonic clonic seizure
IL	:	Interleukin
ILAE	:	International League Against Epilepsy
INF-Y	:	Interferon y
LCS	:	Liquor cerebro spinalis
NMDA	:	N methyl D aspartate
PIF	:	Prolactin inhibitory factor
PRL	:	Prolactin
SSP	:	Susunan saraf pusat

SST : Serum separator tube
TLE : Temporal lobe epilepsy
TNF : Tumor necrosis factor

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Lembar Persetujuan Komite Etik
- Lampiran 2. Lembar Penjelasan tentang Penelitian
- Lampiran 3. Lembar Persetujuan *Informed Consent*
- Lampiran 4. Data dasar Subyek Penelitian
- Lampiran 5. Output uji data statistik

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan penyakit kronis yang paling sering menimbulkan permasalahan medik dan kualitas hidup yang buruk bagi penyandanginya (Mills *et al.*,1997). Epilepsi berpengaruh luas pada aspek kehidupan penyandanginya, keluarga, dan lingkungan sosialnya (Gilliam, 2001). Epilepsi dihubungkan dengan angka cedera yang tinggi, angka kematian yang tinggi, stigma sosial yang buruk, kecemasan, gangguan kognitif dan gangguan psikiatrik(Shafer,2002). Pada penyandang usia anak-anak dan remaja, permasalahan yang terkait dengan epilepsi menjadi lebih kompleks. Penyandang epilepsi pada masa anak dan remaja dihadapkan pada masalah keterbatasan interaksi sosial dan kesulitan dalam mengikuti pendidikan formal (Smith,1998). Mereka memiliki resiko lebih besar terhadap terjadinya kecelakaan dan kematian yang berhubungan dengan epilepsi (WHR, 2001)

Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita, tanpa memandang umur dan ras. Jumlah penderita epilepsi meliputi 1% - 2 % populasi. Secara umum diperoleh gambaran bahwa insidens epilepsi menunjukkan pola bimodal, puncak insiden terdapat pada golongan anak dan lanjut usia (Baker *et al.*,1999). Jumlah penyandang epilepsi di Indonesia saat ini diperkirakan 1-1,5 juta orang dengan prevalensi 0,5%-1,2% dari jumlah penduduk Indonesia yang pada saat ini mencapai jumlah 210 juta jiwa (Pinzon dan Rizaldi, 2007). Hasil penelitian Shackleton *et al* (1999) menunjukkan bahwa angka insidensi kematian di

kalangan penyandang epilepsi berkisar 6,8 per 1000 orang, sedangkan dari hasil penelitian Silanpaa dkk(1998) mendapatkan 6.23 per 1000 penyandanginya.

Gejala dan tanda klinik bangkitan epilepsi sangat bervariasi dan tergantung pada lokasi neuron kortikal yang mengalami gangguan. Loncatan elektrik abnormal sebagai pencetus serangan sangat sering berasal dari neuron-neuron kortikal. Faktor lain yang ikut berperan dalam terjadinya bangkitan adalah ketidakseimbangan neurotransmitter eksitasi dan inhibisi dan gangguan saluran ion di reseptor yang berperan terhadap kegiatan eksitatorik neurotransmitter. Ikatan eksitatorik dengan reseptor terkait akan membuka pintu untuk masuknya ion kalsium yang berlebihan kedalam sel sebagai penyebab dari kematian sel yang berdampak pada kualitas otak dalam hal ini fungsi hipokampus dan korteks serta mengarah pada gangguan perilaku termasuk bunuh diri. (Holmes and Ben-Ari , 2001; Christensen *et al.*, 2007)

Tidak semua kejang merupakan gejala epilepsi. Perlu dibedakan antara kejang dan epilepsi. Kejang atau *seizure* merupakan gangguan fungsi otak yang bersifat sementara akibat pelepasan aktifitas listrik neuron-neuron kortikal yang berlebihan, sedangkan epilepsi merupakan suatu kondisi yang dikarakteristikan dengan kejang epileptik yang berulang dua kali atau lebih dengan interval lebih dari 24 jam dan tanpa provokasi oleh penyebab apapun yang teridentifikasi. (Fisher,2005)

Pemeriksaan *electroencephalographie (EEG)* merupakan sarana penunjang diagnostik utama untuk menilai pasien dengan bangkitan epilepsi atau kecurigaan suatu bangkitan epilepsi. Gambaran EEG dapat membantu menegakkan diagnosis,

mengklasifikasikan bangkitan, dan mengidentifikasi suatu sindroma epilepsi. Beberapa sindroma epilepsi mempunyai gambaran yang khas. Evaluasi, diagnosis dan pengobatan epilepsi pada anak memerlukan pertimbangan khusus, sehingga pemeriksaan EEG merupakan salah satu sarana penunjang yang informatif pada penderita epilepsi. Manifestasi klinis yang dikombinasikan dengan pola EEG yang epileptiform sangat menunjang diagnosis epilepsi. Oleh karena diagnosis merupakan langkah awal dalam penatalaksanaan pasien maka gambaran EEG diperlukan untuk membantu mengklasifikasikan jenis bangkitan, membantu pemilihan obat antiepilepsi (OAE) yang tepat dan meramalkan prognosis. (Pellock ,1998).

Sensitivitas EEG dalam membantu diagnosis terutama dalam klasifikasi sindroma epilepsi yakni 50%-55%, artinya kemampuan alat EEG untuk mendeteksi penyakit sebesar 50%-55%., sedangkan spesifisitasnya dapat mencapai 96% artinya kemampuan EEG untuk menentukan bahwa subyek tidak sakit. (Oliviera , Rosado, 2004). Oleh karena itu pemeriksaan EEG pada epilepsi bisa normal, non-patognomonik atau tidak meyakinkan. Disamping itu pemeriksaan EEG sukar dilakukan pada anak dan harga yang cukup mahal. (Chen *et al.*,2005). Selain itu tidak semua rumah sakit atau fasilitas kesehatan mempunyai alat EEG dan tidak semua dokter anak dapat membaca EEG dengan baik dan benar.

Oleh karena itu dicari alternatif lain yang mudah di akses sehingga biaya lebih efektif yaitu dengan melihat perubahan serum hormon yang berhubungan dengan kejang yang mempengaruhi fungsi otak dan metabolisme (Pack , 2005).

Trimble adalah orang pertama yang menunjukkan bahwa kejang tonik klonik umum menghasilkan peningkatan prolaktin serum sedangkan pada epileptik psikogenik tidak terjadi peningkatan prolaktin serum. (Aghayar *et al.*,2009)

Prolaktin (PRL) adalah suatu hormon yang dilepaskan dari kelenjar pituitari dan dikontrol oleh hipotalamus melalui faktor penghambat sekresi PRL yaitu dopamin. Dihipotesakan bahwa aktivitas epilepsi iktal pada struktur temporal mesial dapat menyebar luas ke hipotalamus, mengubah pengaturan sekresi PRL di hipotalamus sehingga terjadi peningkatan prolaktin serum, kemudian akibat berkurangnya aktifitas listrik dan deplesi penyimpanan prolaktin akan terjadi penurunan prolaktin secara progresif (Aghayar *et al.*,2009)

Penelitian pada orang dewasa sensitivitas dan spesifisitas prolaktin serum untuk mendiagnosa epilepsi menjadi bahan perdebatan dan penggunaan test prolaktin untuk diagnosis epilepsi tergantung pada klasifikasi kejang dan desain studi. Berbagai penelitian mendapatkan rata rata sensitivitas prolaktin serum berkisar 53 % dan rata rata spesifisitas prolaktin serum 93 %.(Chen and Fisher, 2005). Pada beberapa penelitian lain dilaporkan bahwa peningkatan prolaktin serum post iktal tidak terjadi pada penderita epilepsi. (Shukla and Bhatia,2004).

Beberapa penelitian mengenai hubungan peningkatan prolaktin pada epilepsi sudah pernah dilakukan, Ehsan dkk (1996) meneliti 50 pasien epilepsi pada umur 6th – 60th yang menjalani pemeriksaan video - EEG monitoring dan pemeriksaan sampel darah diperoleh 15 menit dan 75 menit setelah episode kejang. Hasilnya prolaktin serum meningkat pada pasien epilepsi (Ehsan and Fisher ,1996).

Sementara itu Alving (1998) dalam penelitiannya membandingkan prolaktin serum pada kejang epilepsi dengan kejang bukan epilepsi pada subyek berumur 13 tahun sampai 68 tahun yang menjalani video – EEG monitoring dan sampel darah diambil dalam kurun dua jam setelah kejang, ternyata prolaktin serum meningkat secara signifikan pada pasien kejang epilepsi. Shukla dan Bhatia (2004) melakukan penelitian kadar prolaktin serum pada penderita PNES (*Psychogenik Non Epileptic Seizure*) dan kejang epilepsi, hasilnya tidak ditemukan perbedaan kadar prolaktin serum secara signifikan pada kedua kelompok. Penelitian lain yang dilakukan oleh Aghayar dkk (2009) pada Anak umur 6 bulan sampai 5 tahun yang menderita kejang demam dan kejang epilepsi, mendapatkan peningkatan prolaktin serum terjadi pada kejang epilepsi .

Inflamasi adalah faktor penting dalam patofisiologi terjadinya kejang epilepsi. Meskipun sedikit yang diketahui tentang peran peradangan pada epilepsi, telah dihipotesakan bahwa aktivasi dari sistem kekebalan tubuh bawaan dan reaksi inflamasi di otak dapat memediasi beberapa perubahan molekuler yang terjadi selama dan setelah kejang. Sitokin proinflamasi meskipun hanya sedikit pada jaringan otak sehat tetapi cepat diinduksi pada saat terjadi iskemi atau kerusakan jaringan otak (Vezzani and Granata, 2005). Sitokin dianggap memainkan peran penting pada kejang. Sitokin juga diketahui terlibat dalam gangguan neurodegenerative lainnya. Sitokin proinflamasi seperti, IL-1b,IL-6, TNF-alpha dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) serta molekul sitokin anti-inflamasi IL-10 telah ditemukan dalam susunan saraf pusat dan darah pada model eksperimental dan kejang epilepsi.(Rao *et al.*, 2009), namun

peningkatan konsentrasi IL-6 pada LCS dan darah lebih signifikan meningkat dibanding IL-1b dan TNF-alpha (Peltola *et al.*,2000). Sekresi Prolaktin distimulasi oleh serotonin, estrogen, TRH (Christensen, 2007), interleukin 1 (IL-1), interleukin 2 (IL-2) dan interleukin 6 (IL-6) (Chikanza , 1999) dan dihambat oleh Gama amino butyric acid (GABA), Dopamin (Christensen *et al.*,2007) dan Interferon γ (INF γ), Endotelin 3. (Chikanza ,1999)

Penelitian peningkatan kadar prolaktin serum terhadap epilepsi dilakukan terutama pada orang dewasa, sedangkan orisinalitas pada penelitian ini adalah penelitian kadar prolaktin serum sebagai sarana diagnosis epilepsi pada anak dan mempunyai nilai prediktif terhadap diagnostik epilepsi belum pernah dilakukan. Berdasarkan berbagai teori diatas peneliti akan meneliti potensi diagnostik kadar prolaktin serum sebagai alternatif diagnosis epilepsi pada anak.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan diatas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah kadar prolaktin serum mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk mendiagnosis kejang epilepsi pada anak?
2. Apakah ada hubungan kadar IL – 6 dengan kadar prolaktin serum pada kejang epilepsi pada anak?.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai potensi diagnostik kadar prolaktin serum sebagai alternatif diagnosis kejang epilepsi pada anak

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar prolaktin serum mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk mendiagnosis kejang epilepsi pada anak.
2. Menganalisis hubungan kadar IL – 6 dengan kadar prolaktin serum pada kejang epilepsi pada anak.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ditinjau dari beberapa aspek, yaitu ilmu pengetahuan, penerapan dan masyarakat

1.4.1. Manfaat ilmu pengetahuan

Sebagai penambah keilmuan dalam bidang ilmu pengetahuan, khususnya tentang kadar prolaktin serum yang dapat digunakan sebagai alat pemeriksaan untuk mendiagnosa terjadinya epilepsi pada anak.

1.4.2. Manfaat Penerapan

Bagi Tenaga Medis : Sebagai acuan untuk meningkatkan mutu pelayanan kesehatan khususnya dalam mendiagnosis epilepsi.

1.4.3. Bagi masyarakat

Ditemukannya metode diagnosis yang cepat, murah, sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis epilepsi.