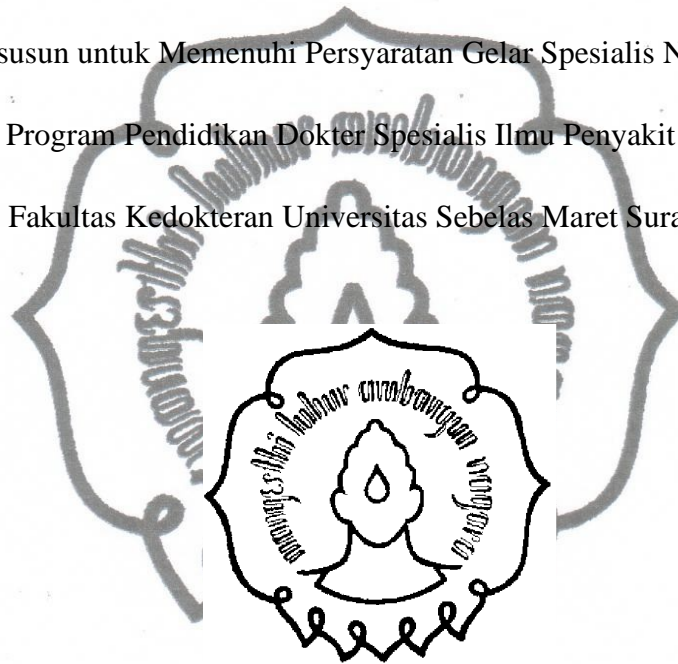


**HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOIN DENGAN KEJADIAN  
NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**TESIS**

Disusun untuk Memenuhi Persyaratan Gelar Spesialis Neurologi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Oleh :

**dr. Teddy Tejomukti**

**S551508004**

**PPDS I ILMU PENYAKIT SARAF**

**LAB/SMF ILMU PENYAKIT SARAF RSUD Dr. MOEWARDI**

**SURAKARTA**

**2019**

**HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOID DENGAN KEJADIAN  
NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

disusun oleh:  
**dr. Teddy Tejomukti**  
**S551508004**

Telah disetujui oleh tim pembimbing

Jabatan      Nama

Tanda tangan

Pembimbing I : Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S (K)  
NIP : 196807072003122001

Pembimbing II : Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F, M.M  
NIP : 19500303197609100



Telah dinyatakan memenuhi syarat  
Pada tanggal : 16 September 2019

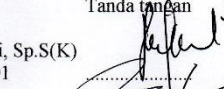

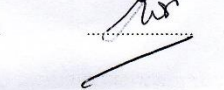
Mengetahui  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi  
FK UNS/ RSDM Surakarta



dr. Subandi, Sp.S (K), FINS  
NIP : 197208142015041001

**HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOID DENGAN KEJADIAN  
NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**Disusun oleh:  
dr. Teddy Tejomukti  
S551508004**

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S(K) NIP : 19680707 200312 2 001		19/9 2019
Pembimbing II	Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F, M.M NIP : 19500303 19760 9 100		19/9 2019
Penguji	dr. Risono, Sp.S(K) NIP: 19491111 1976101 001		19/9 2019

**Telah dipertahankan di depan penguji**

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal : 19 September 2019 .

Mengetahui  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis Saraf  
FK UNS/ RSUD Surakarta



dr. Subangi, Sp.S (K), FINS  
NIP: 19730814 201412 1 001

**PERNYATAAN**

Yang bertandatangan di bawah ini :

**Nama : dr. Teddy Tejomukti**

**NIM : S551508004**

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang berjudul **HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOIN DENGAN KEJADIAN NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA** adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya, dalam tesis ini diberi tanda citasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, 13 Mei 2019

Yang membuat pernyataan,

dr. Teddy Tejomukti

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOIDIN DENGAN KEJADIAN NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA.

Tesis ini disusun sebagai untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Terselesainya tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah member kemudahan dalam melaksanakan Program Pendidikan Dokter Spesialis I IP. Saraf
2. Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kesempatan mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf.
3. Dr. Suharto, dr., Sp.U(K), selaku PLT Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajaran direksi yang telah mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf.
4. Rivin Danuaji dr., Sp.S(K), M.Kes., selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM dan Pembimbing yang telah memberikan kesempatan, membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini serta memberi kemudahan kepada penulis dalam menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
5. Subandi, dr., Sp.S(K), FINS, selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RS dr. Moewardi yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.

6. Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S(K) dan Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F.MM, selaku pembimbing tesis yang telah memberikan masukan untuk kesempurnaan dalam penulisan tesis ini.
7. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN, Prof. Dr. dr. OS Hartanto, Sp.S(K), dr. Risono, Sp.S(K), dr. Suratno, Sp.S(K), dr. Agus Soedomo, Sp.S(K), dr. FX. Sutedjo, Sp.S(K), dr. Subandi, Sp.S(K), FINS, dr. Rivan Danuaji, Sp.S(K), M.Kes, dr. Pepi Budianto, Sp.S, FINR, FINA, dr. Yetty Hambarsari, Sp.S, dr. Baarid Luqman Hamidi, Sp.S, dan dr. Hanindia Riani Prabaningtyas, Sp.S yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
8. Orangtua terhormat dan terkasih, Prof. Agus Subekti, M.Sc., Ph.D. dan Surtiwi, S.Pd, serta Bp Agus Muhaimin dan Ibu Dra. Masrevita Vipawati yang telah memberikan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
9. Istri dan anak terkasih drg. Dinda Ayu Sukma Pangestuti, Riffat Ibrahim Mukti dan Sarah Shabirah Mukti yang memberikan bantuan, semangat, dorongan, doa dan perhatian dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
10. Saudara-saudara tercinta Gigih Prio Nugroho, S.Kom beserta Hana Masita Widatari, S.Ei, Putri Nur Astiwi, S.E., M.Sc., Febrian Rahman Adi, drg. Jehan Suci Sukma Saraswati beserta Dimas Seto Irawan, S.ST, Setiawan Agung Prayoga, S.ST dan Cahaya Muqaffi Usmani, S.ST yang selalu memberikan doa, semangat dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
11. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr. David Noor Umam, dr. R. Andi Ario Tedjo, dr. Reza Handry Pratama dan adik-adik tingkat yang telah memberikan dukungan kepada penulis.

12. Mbak Pip Retnowati, Mbak Ambar, dan Mas Purwanto selaku sekretariat bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan pada penulis selama menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf selama ini.
13. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis maupun menjalani pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan penelitian tesis.



Surakarta, Agustus 2019

Penyusun



## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan .....	iii
Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel .....	x
Daftar Gambar .....	xi
Daftar Singkatan.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiv
Abstrak .....	xv
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. RUMUSAN MASALAH .....	4
C. TUJUAN .....	4
D. MANFAAT .....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
A. KAJIAN TEORI .....	6
1. EPILEPSI .....	6
2. FENITOIN .....	9
3. NEUROPATI PERIFER .....	15
4. NEUROPATI TERKAIT USIA .....	21
5. NEUROPATI TERINDUKSI FENITOIN .....	22



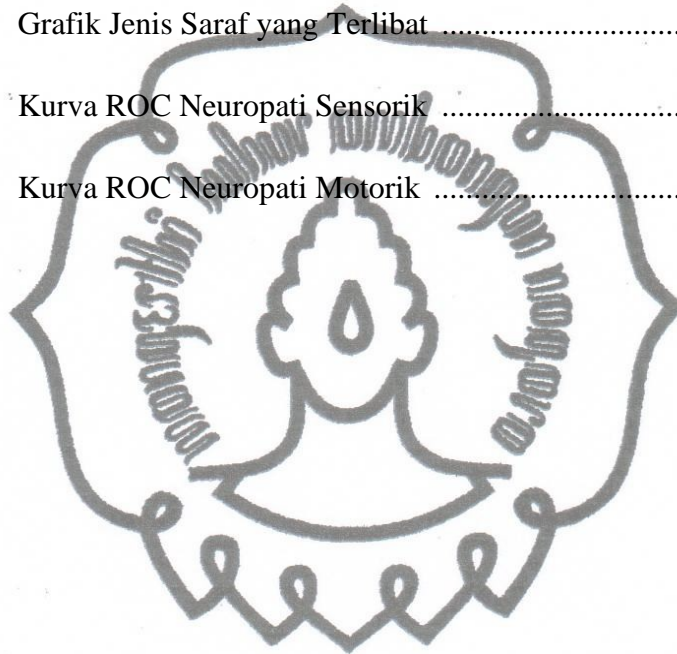
B. PENELITIAN YANG RELEVAN .....	27
C. KERANGKA BERPIKIR .....	28
D. HIPOTESIS .....	29
BAB III. METODE PENELITIAN .....	30
A. JENIS PENELITIAN .....	30
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	30
C. POPULASI DAN SAMPEL .....	30
D. VARIABEL PENELITIAN .....	31
E. DEFINISI OPERASIONAL .....	31
F. ALUR PENELITIAN .....	33
G. PROSEDUR PENELITIAN .....	33
H. ANALISIS STATISTIK .....	36
I. WAKTU PENELITIAN .....	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....	52
DAFTAR PUSTAKA .....	53
LAMPIRAN .....	56

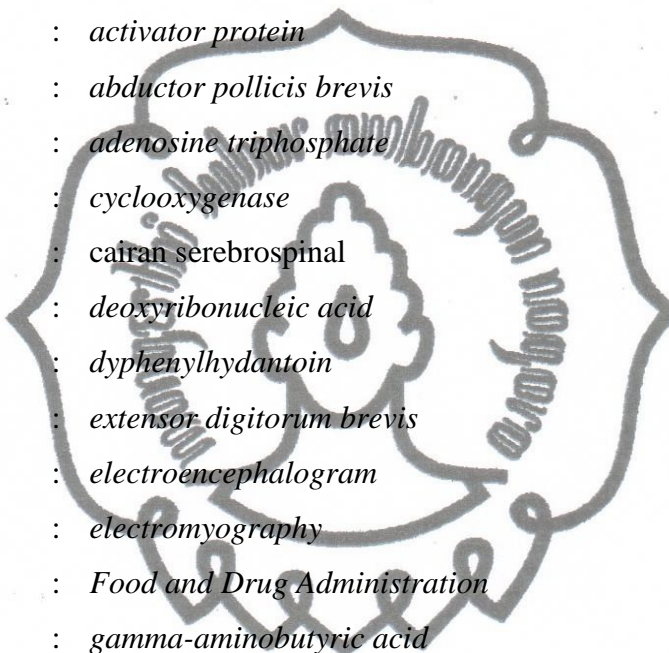
**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Efek samping fenitoin .....	14
Tabel 4.1 Frekuensi Karakteristik Responden .....	37
Tabel 4.2 Data Penelitian .....	38
Tabel 4.3 Hasil Uji Kolmogorov Smirnov .....	40
Tabel 4.4 Hasil Uji Korelasi Spearman Variabel Bebas Terhadap Neuropati Sensorik .....	40
Tabel 4.5 Hasil Uji Korelasi Spearman Variabel Bebas Terhadap Neuropati Motorik .....	42
Tabel 4.6 Hasil Analisis Uji Regresi Logistik Multivariat Neuropati Sensorik .....	42
Tabel 4.7 Hasil Analisis Uji Regresi Logistik Multivariat Neuropati Sensorik .....	43
Tabel 4.8 <i>Area Under The Curve</i> (AUC) Neuropati Sensorik .....	43
Tabel 4.9 Koordinat Kurva ROC Neuropati Sensorik .....	44
Tabel 4.10 <i>Area Under The Curve</i> (AUC) Neuropati Motorik .....	45
Tabel 4.11 Koordinat Kurva ROC Neuropati Motorik .....	45

## DAFTAR GAMBAR

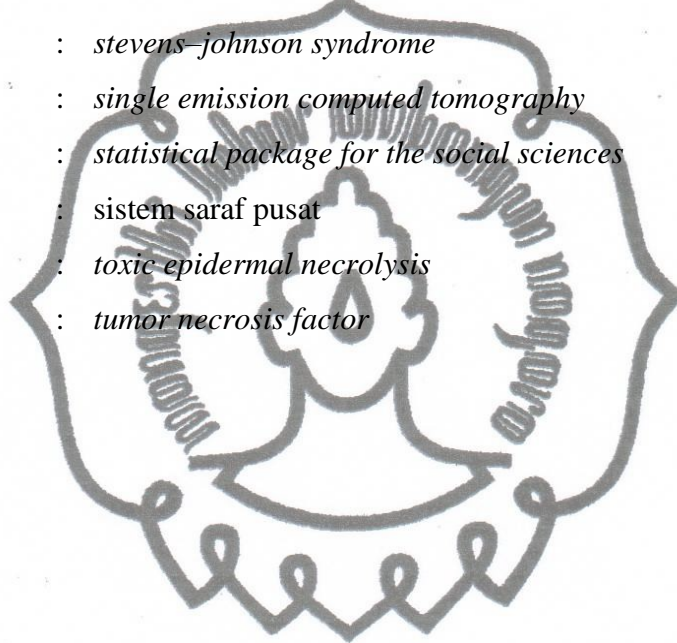
Gambar 2.1. Skema stres oksidatif & overaktivasi poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) pada neuropati perifer .....	26
Gambar 4.1 Grafik Hasil Pemeriksaan ENMG .....	39
Gambar 4.2 Grafik Jenis Saraf yang Terlibat .....	39
Gambar 4.3 Kurva ROC Neuropati Sensorik .....	44
Gambar 4.4 Kurva ROC Neuropati Motorik .....	45



**DAFTAR SINGKATAN**

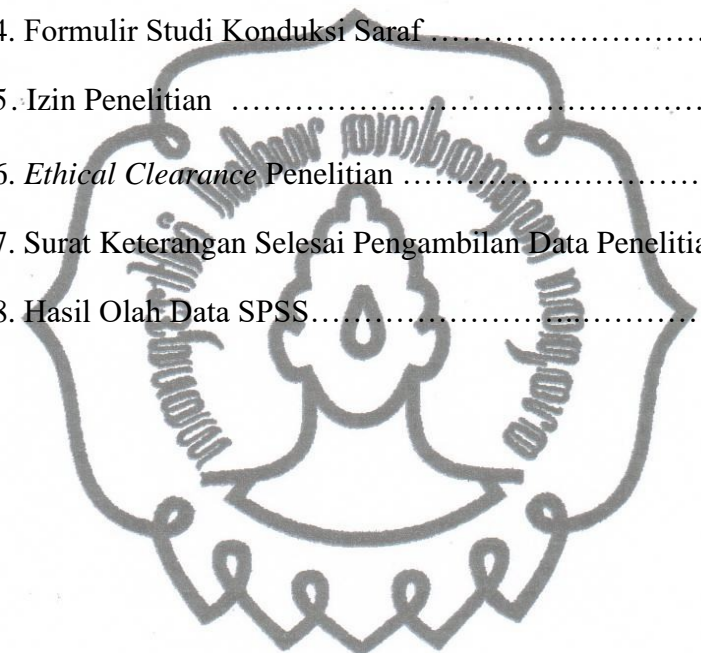
ADM	: <i>abductor digiti minimi</i>
AHB	: <i>abductor hallucis brevis</i>
AIF	: <i>apoptosis-inducing factor</i>
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
AP	: <i>activator protein</i>
APB	: <i>abductor pollicis brevis</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
CSS	: <i>cairan serebrospinal</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DPH	: <i>dyphenylhydantoin</i>
EDB	: <i>extensor digitorum brevis</i>
EEG	: <i>electroencephalogram</i>
EMG	: <i>electromyography</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	: <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
ICAM	: <i>intracellular adhesion molecule</i>
IL	: <i>interleukin</i>
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
KTP	: <i>kartu tanda penduduk</i>
MAP	: <i>mitogen-activated protein</i>
MCP	: <i>monocyte chemotactic protein</i>
MPT	: <i>membrane permeability transition</i>
MRS	: <i>magnetic resonance spectroscopy</i>
NCV	: <i>nerve conduction velocity</i>
NCS	: <i>nerve conduction study</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>

NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
OAE	: obat anti epilepsi
PAR	: <i>poly (ADP) ribosyl</i>
PARP	: <i>poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PET	: <i>positron emission tomography</i>
PKC	: <i>protein kinase C</i>
RSUD	: rumah sakit umum daerah
SJS	: <i>stevens-johnson syndrome</i>
SPECT	: <i>single emission computed tomography</i>
SPSS	: <i>statistical package for the social sciences</i>
SSP	: sistem saraf pusat
TEN	: <i>toxic epidermal necrolysis</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>



### DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i> .....	56
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> RSUD Dr. Moewardi Surakarta .....	58
Lampiran 3. Data Dasar Subyek Penelitian .....	59
Lampiran 4. Formulir Studi Konduksi Saraf .....	62
Lampiran 5. Izin Penelitian .....	63
Lampiran 6. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian .....	64
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data Penelitian .....	65
Lampiran 8. Hasil Olah Data SPSS.....	66



## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua yang ditemukan pada semua umur yang dapat menyebabkan kecacatan serta kematian. Salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan berbagai bentuk epilepsi adalah fenitoin. Ada beberapa efek samping yang disebabkan obat fenitoin, salah satunya neuropati perifer. Neuropati terkait fenitoin disebabkan karena efek stabilisasi kanal natrium sehingga membuat gangguan konduksi saraf pada polineuropati yang asimtomatik dan simtomatik reversibel. Neuropati perifer merupakan proses patologi yang mengenai susunan saraf perifer, berupa proses demielinisasi atau degenerasi aksonal atau kedua-duanya. Neuropati termasuk neuron sensorik dan motorik. Saraf yang sering terkena neuropati sensorik nervus suralis, sedangkan saraf yang sering terkena neuropati motorik nervus peroneal. Neuropati perifer dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti diabetes, penyakit ginjal, porfiria, defisiensi vitamin B1, B6, B12 dan asam folat. Keterlambatan diagnosis dan perawatan neuropati perifer dapat menimbulkan beberapa komplikasi, salah satunya tidak merasakan perubahan suhu atau rasa sakit pada bagian tubuh yang mati rasa sehingga dapat terjadi luka bakar, trauma kulit dan infeksi. Studi elektrodagnostik memainkan peran penting dalam evaluasi pasien dengan gangguan neuromuskuler. Studi konduksi saraf (NCS) dan *electromyography* (EMG) jarum merupakan inti dari studi elektrodagnostik.

**Tujuan Penelitian :** Mengetahui hubungan lama pengobatan fenitoin dengan kejadian neuropati berdasarkan studi konduksi saraf pada pasien epilepsi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

**Metode Penelitian :** Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif analitik observasional dengan pendekatan cross sectional, dengan populasi sampel pasien epilepsy yang dirawat di ruang rawat inap dan poliklinik pada periode bulan Juli-September 2019, didapatkan n (51) subjek penelitian sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan

**Hasil :** Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara skor neuropati sensorik dengan lama pengobatan fenitoin ( $p=0,000$ ) secara analisis bivariat. Namun tidak didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara skor neuropati sensorik dengan usia ( $p=0,405$ ) serta dosis harian fenitoin ( $p=0,817$ ) secara bivariat. Didapatkan pula hasil yang berhubungan signifikan secara statistik antara skor neuropati motorik dengan lama pengobatan ( $p=0,001$ ) secara bivariat. Tetapi tidak didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara skor neuropati motorik dengan usia ( $p=0,355$ ) serta dosis harian ( $p=0,302$ ) secara bivariat. Hasil uji regresi logistik didapatkan nilai signifikansi lama pengobatan



fenitoin ( $p=0,005$ ) terhadap neuropati sensorik dan juga nilai signifikansi lama pengobatan fenitoin ( $p=0,020$ ) terhadap neuropati motorik.

**Simpulan** : Kejadian neuropati berhubungan signifikan secara statistik dengan lama pengobatan fenitoin pada uji regresi logistik.

**Kata Kunci** : Epilepsi, neuropati perifer, fenitoin, studi konduksi saraf



## ABSTRACT

**Background:** Epilepsy is one of the oldest neurological diseases found at any age that can cause disability and death. One of the drugs used for the treatment of various forms of epilepsy is phenytoin. There are several side effects caused by phenytoin drugs, one of which is peripheral neuropathy. Phenytoin-related neuropathy is caused by the stabilizing effect of sodium channels, thereby making nerve conduction disorders in asymptomatic and reversible symptomatic polyneuropathies. Peripheral neuropathy is a pathological process involving peripheral nerve structures, in the form of a demyelinating or axonal degeneration process or both. Neuropathies include sensory and motor neurons. The nerve that is often affected by sensory neuropathy is the sural nerve, while the nerve that is often affected by motoric neuropathy is the peroneal nerve. Peripheral neuropathy can be caused by several conditions, such as diabetes, kidney disease, porphyria, vitamin B1, B6, B12 deficiency and folic acid. Delay in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy can cause several complications, one of which does not feel changes in temperature or pain in the numbed body parts so that burns, skin trauma and infections can occur. Electrodiagnostic studies play an important role in the evaluation of patients with neuromuscular disorders. Nerve conduction studies (NCS) and needle electromyography (EMG) are at the core of electrodiagnostic studies.

**Objective:** To find out the relation between phenytoin treatment duration and the incidence of neuropathy based on nerve conduction studies in epilepsy patients at RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

**Research Method:** This research is a quantitative observational analytic study with cross sectional approach, with a sample population of epilepsy patients treated in the inpatient and polyclinic rooms in the period July-September 2019, found n (51) research subjects according to inclusion and exclusion criteria that have been determined

**Results:** There was a statistically significant relation between sensory neuropathy scores and phenytoin treatment time ( $p = 0,000$ ) by bivariate analysis. However, there was no statistically significant relation between sensory neuropathy scores with age ( $p = 0.405$ ) and the daily dose of phenytoin ( $p = 0.817$ ) on a bivariate basis. There was also a statistically significant relation between motor neuropathy and the duration of treatment ( $p = 0.001$ ) by bivariate. But there was no statistically significant relation between motor neuropathy scores with age ( $p = 0.355$ ) and daily dose ( $p = 0.302$ ) on a bivariate basis. The logistic regression test results obtained the significance value of phenytoin treatment duration ( $p = 0.005$ ) on sensory

neuropathy and also the significance value of phenytoin treatment duration ( $p = 0.020$ ) on motor neuropathy.

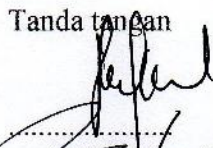
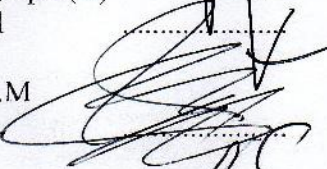
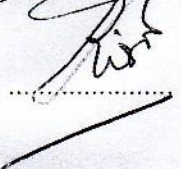
**Conclusion:** The incidence of neuropathy was statistically significant related to the duration of phenytoin treatment in the logistic regression test.

**Keywords:** Epilepsy, peripheral neuropathy, phenytoin, nerve conduction studies



**HUBUNGAN LAMA PENGOBATAN FENITOIDIN DENGAN KEJADIAN  
NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN EPILEPSI  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**Disusun oleh:  
dr. Teddy Tejomukti  
S551508004**

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Pembimbing I	Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S(K) NIP : 19680707 200312 2 001		19/9 2019
Pembimbing II	Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F, M.M NIP : 19500303 19760 9 100		19/9 2019
Penguji	dr. Risono, Sp.S(K) NIP: 19491111 1976101 001		19/9 2019

**Telah dipertahankan di depan penguji**

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal : 19 September 2019 .

Mengetahui

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Saraf

FK UNS/ RSUDM Surakarta



dr. Subandi, Sp.S (K), FINS  
NIP: 19730814 201412 1 001