

---

# Perbedaan Fungsi Tiroid pada Epilepsi yang Mendapat Pengobatan Asam Valproat dan Karbamazepin

Aniceto Cardoso Barreto, R.M Ryadi Fadil, Herry Garna

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

**Latar belakang.** Obat-obat antiepilepsi seperti asam valproat (AVP) dan karbamazepin (KBZ) mempengaruhi fungsi tiroid dengan adanya perubahan kadar TSH (*thyroid stimulation hormone*) dan fT<sub>4</sub> serum (*free tetraiodothyroxine*). Kadar AVP meningkatkan akumulasi GABA (*gama amino-butiric acid*) dalam hipofisis, hal ini diduga sebagai penyebab meningkatnya kadar TSH serum karena reseptor GABA-A mempunyai afinitas yang kuat terhadap TRH (*thyroid releasing hormone*) untuk mengeluarkan TSH. Karbamazepin meningkatkan induksi enzim sitokrom P450 hepar, akibatnya eliminasi hormon tiroid dapat meningkat.

**Tujuan.** Mengetahui perbedaan kadar TSH dan fT<sub>4</sub> serum anak epilepsi yang mendapat pengobatan AVP dibandingkan KBZ.

**Metode.** Penelitian *cross sectional* terhadap 60 anak epilepsi (30 AVP dan 30 KBZ) yang memenuhi kriteria inklusi dan dipilih secara selektif sampling pada bulan Juni-Juli 2007 di Poliklinik Neuropediatrik Anak RSHS, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar TSH dan fT<sub>4</sub> serum. Perbedaan hasil kedua kelompok dianalisis dengan uji-t untuk data distribusi normal dan uji Mann-Whitney bila uji normalitas data tidak berdistribusi normal.

**Hasil.** Pada kelompok AVP 12 (40%) anak perempuan dan 18 (60%) laki-laki. Tidak didapatkan perbedaan karakteristik antara kedua kelompok. Sembilan subjek mempunyai kadar TSH serum meningkat, satu subjek kadar fT<sub>4</sub> serum rendah. Kelompok KBZ, 16 (53%) perempuan dan 14 (47%) laki-laki, dua subjek kadar fT<sub>4</sub> serum di bawah normal sedangkan TSH serum normal. Kadar TSH serum kedua kelompok berbeda bermakna ( $p=0,043$ ), sedangkan kadar fT<sub>4</sub> serum tidak berbeda ( $p=0,871$ ).

**Kesimpulan.** Obat asam valproat cenderung menyebabkan subklinis hipotiroid dibanding karbamazepin (**Sari Pediatri** 2008;10(1):66-70).

**Kata kunci:** TSH, fT<sub>4</sub>, epilepsi, asam valproat, karbamazepin

---

## Alamat Korespondensi:

Aniceta Cardoso, dr. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40163, Indonesia. Telp. 022-2035957.

Penelitian tentang pengaruh obat antiepilepsi (OAE) terhadap hormon tiroid masih banyak dilakukan. Hipotiroid subklinis merupakan suatu keadaan asimtomatik yang ditandai

dengan meningkatnya kadar TSH (*thyroid stimulation hormone*) serum (5-25  $\mu$ IU/dL) sedangkan kadar fT4 (*free tetrayodothyroxin*) serum umum normal.<sup>1</sup> Secara klinis bangkitan epilepsi dapat terjadi akibat gangguan fisiologis, gangguan biokimia, kelainan anatomis, atau gabungan ketiga aspek tersebut. Bangkitan epilepsi dapat berupa gangguan kesadaran, sensorik, motorik, fungsi autonom, fungsi luhur, atau tingkah laku. Tujuan utama terapi epilepsi untuk menghentikan dan mengontrol kejang dengan menggunakan jenis OAE yang didasarkan pada jenis dan sifat serangan epilepsi.<sup>2-5</sup>

Hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid. Sintesis hormon tiroid diatur oleh mekanisme umpan balik (*feedback*) melalui sumbu hipotalamus-hipofise-tiroid. Hipotalamus menghasilkan TRH (*thyroid releasing hormone*) yang akan merangsang hipofise anterior untuk mengeluarkan TSH yang akan menstimulasi kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid (T4 dan T3). Selanjutnya hormon tiroid akan mengatur sekresi TRH melalui mekanisme umpan balik. Pengukuran kadar TSH serum merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk skrining fungsi tiroid, meliputi pemeriksaan untuk mendeteksi sirkulasi hormon tiroid, evaluasi integritas sistem *negative-feedback*, dan evaluasi *reuptake* radioaktif.<sup>6-8</sup>

Obat-obat antiepileptik dapat mengganggu fungsi tiroid melalui beberapa mekanisme antara lain efek langsung menekan atau merangsang sekresi TSH dan atau TRH, mengganggu pelepasan hormon tiroid dari ikatan dengan protein plasma, mengganggu konversi T4 menjadi T3, dan menginduksi sekresi hormon tiroid.<sup>9-12</sup>

Asam valproat (AVP) diduga dapat meningkatkan kadar TSH serum karena AVP mengganggu sekresi, metabolisme, dan atau regulasi sekresi TSH. Asam valproat menghambat kerja enzim degradasi GABA (*gamma amino butiric acid*) dan enzim transaminase GABA sehingga menyebabkan peningkatan jumlah GABA di CNS (*central nervus system*) dan pituitaria. Peningkatan jumlah GABA ini dapat menyebabkan meningkatnya kadar TSH serum karena reseptor GABA-A mempunyai afinitas stimulator yang kuat terhadap TRH untuk memproduksi TSH.<sup>10-15</sup> Sedangkan pengaruh karbamazepin (KBZ) terhadap hormon tiroid sudah dapat terdeteksi setelah dua bulan pengobatan. KBZ dapat meningkatkan induksi enzim sitokrom P450 hepar dan efeknya metabolisme dan eliminasi hormon T4 (*tetrayodothyroxine*) dan T3 (*triiodothyroxine*) menjadi tinggi, namun demikian pengaruh karbamazepin

terhadap perubahan kadar TSH serum sampai sekarang belum diketahui dengan pasti.<sup>16,17</sup> Kadar TSH dan fT4 serum bervariasi menurut usia dan sesuai alat ukur atau pemeriksaan yang dipakai.<sup>9,18,19</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar TSH dan fT4 serum pada anak epilepsi yang mendapat pengobatan AVP dengan KBZ.

## Metode

Penelitian *crosssectional* komparatif dilakukan pada anak yang menderita epilepsi yang berobat jalan di Poliklinik Neuropediatrik, Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak bulan Juni sampai Juli 2007. Subjek penelitian dipilih secara *selective sampling*. Kriteria inklusi, usia anak di atas 3 bulan dan kurang dari 14 tahun, sedang teratur minum obat AVP dan atau KBZ lebih dari 2 bulan dengan dosis terapi. Pasien tidak diikutsertakan apabila secara klinis tampak kuning, mendapat obat antiepilepsi kombinasi, mendapat pengganti obat antiepilepsi lama dengan yang baru, mendapat obat-obatan tertentu seperti metokloperamid, kortokosteroid lebih dari dua minggu, amiodoran, dan mendapat pengobatan penyakit tiroid. Darah vena yang diambil lebih kurang 5 mililiter, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar TSH dan FT4 serum dengan menggunakan metode *radioimmunoassay* (IRMA). Nilai normal kadar TSH dan FT4 serum didasarkan pada nilai standar kit reagen RIA yaitu untuk TSH serum antara 0,3-5 mikroIU/mL dan kadar FT4 serum berkisar antara 0,8-1,9 ng/dL.

Untuk homogenitas karakteristik kedua kelompok dilakukan analisis dan atau *matching*. Hasil perbandingan kadar TSH dan FT4 serum kedua kelompok diuji dengan menggunakan uji t untuk data yang berdistribusi normal, dan untuk data dengan uji normalitas distribusi tidak normal diuji dengan Uji Mann Whitney. Pengolahan data dan uji statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 13 *for windows*.

## Hasil

Selama dua bulan penelitian jumlah kunjungan pasien epilepsi anak 220 orang, 60 diantaranya memenuhi kriteria inklusi dan ikut serta dalam penelitian ini.

Kelompok subjek penelitian AVP terdiri dari 12 (40%) perempuan dan 18 anak (60%) laki-laki, sedangkan kelompok yang mendapat KBZ 16 (53%) perempuan dan 14 (47%) anak laki-laki. Usia subjek penelitian berkisar 1,8-13,5 tahun dengan usia rata-rata 7,75 tahun. Berdasarkan hasil uji statistik karakteristik subjek kedua kelompok tidak ada perbedaan (Tabel 1). Dengan demikian kedua kelompok subjek penelitian AVP dan KBZ dapat dibandingkan.

Hasil pemeriksaan serum subjek kelompok AVP didapatkan 21 (70%) subjek mempunyai kadar TSH serum normal dan sembilan (30%) subjek kadar TSH serumnya lebih tinggi dari normal, sebanyak 29 (96,7%) subjek mempunyai kadar fT4 normal dan satu (3,3%) subjek kadar fT4-nya lebih rendah dari normal. Sedangkan hasil pemeriksaan serum kelompok KBZ

Tabel 2. Perbandingan kadar TSH dengan fT4 serum berdasarkan kelompok subjek penelitian

Variabel	Kelompok terapi		Kemaknaan
	AVP n=30	KBZ n=30	
TSH			
rerata (SB)	4,03(2,89)	2,46(1,17)	$Z_{M-W} = 2,018$ $p=0,043$
median	2,56	2,20	
rentang	1,08-10,71	0,89-5,01	
fT4			
rerata (SB)	1,31(0,40)	1,32(0,36)	$t=0,16$ $p=0,872$
median	1,30	1,31	
rentang	0,25-1,98	0,55-1,96	

Keterangan:  $Z_{M-W}$  = Uji Mann Whitney,  $\bar{x}$  = rerata, SB = simpang baku,  $t$  = Uji t,  $p$  bermakna bila  $<0,05$

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, status gizi, dan lama mendapat obat

Karakteristik	Kelompok terapi		Kemaknaan (nilai $p$ , $p_{EF}$ )
	AVP n=30	KBZ n=30	
Jenis kelamin			
Laki	18	14	$\chi^2 = 1,71$ $p = 0,301$
Perempuan	12	16	
Usia (tahun)			
< 2	-	1	$t = 1,13$ $p = 0,262$
2-<7	18	13	
$\geq 7$	12	16	
Berat badan (kg)			
rerata (SB)	21,8 (10,5)	25,6 (14,7)	$t = 1,14$ $p = 0,262$
Tinggi badan (cm)			
rerata (SB)	106,9 (20,3)	118,6 (27,9)	$t = 1,86$ $p = 0,068$
BB/TB (%NCHS)	102,8 (20,5)	98,8 (14,9)	$t = 0,88$ $p = 0,384$
Status gizi (CDC 2000).			
<i>Non underweight</i>	27	28	$p_{EF} = 1,00$
<i>Underweight</i>	3	2	
Lama mendapat obat (bulan)			
rerata (SB)			$Z_{M-W} = 1,254$ $p = 0,210$
median	28,5(23,6)	31,6(17,8)	
rentang	24	33	
	2-108	8-96	

**Keterangan :**

$\chi^2$  = Uji chi kuadrat,  $t$  = Uji t,  $p_{EF}$  = nilai p berdasarkan uji eksak Fisher,  $p$  bermakna bila  $<0,05$ ,  $\bar{x}$  = mean, SB = simpang baku,  $Z_{M-W}$  = Uji Mann Whitney, CDC = Centers for Disease Control, NCHS = National Center for Health Statistics

Tabel 3. Hubungan kadar TSH dan fT4 serum dengan dosis obat dan lama mendapat obat

Variabel	Asam valproat		Karbamazepin	
	rs	p	rs	p
Dosis obat dengan TSH	0,460	0,011	-0,222	0,238
Dosis obat dengan fT4	-0,438	0,075	0,278	0,137
Lama mendapat obat dengan TSH	0,423	0,020	-0,209	0,267
Lama mendapat obat dengan fT4	-0,303	0,103	-0,010	0,958

Keterangan : rs= Koefisien korelasi uji *Rank Spearman* p bermakna bila <0,05

didapatkan 28 (93,3%) subjek mempunyai kadar TSH dan fT4 serum normal dan dua (6,7%) subjek kadar TSH-nya normal tapi kadar fT4-nya lebih rendah dari normal.

Dari uji statistik Mann Whitney diperoleh hasil perbedaan bermakna kadar TSH antara kelompok AVP dan kelompok KBZ ( $p=0,043$ ), sedangkan kadar fT4 serum kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p=0,872$ ) (Tabel 2). Dosis obat dan lamanya mendapat obat semua subjek dicatat, ternyata lama mendapat obat subjek kelompok AVP antara 2-108 bulan, sedangkan subjek kelompok KBZ antara 8-90 bulan. Hubungan kadar TSH dan fT4 serum dengan dosis obat dan lama mendapat obat disajikan pada Tabel 3.

Ternyata untuk kelompok KBZ tidak didapatkan hubungan bermakna dosis obat dan lama pemberian obat dengan TSH dan fT4 serum subjek. Berbeda dengan kelompok KBZ, pada AVP, terdapat hubungan yang bermakna dosis obat dan lama pemberian obat dengan kadar TSH serum, tetapi tidak berbeda terhadap kadar fT4 serum. Hal ini menunjukkan kecenderungan adanya korelasi bahwa semakin besar dosis obat AVP makin tinggi kadar TSH serum. Demikian juga korelasi lama pengobatan AVP dengan kadar TSH serum, makin lama pengobatan AVP semakin tinggi kadar TSH serum.

## Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien epilepsi yang mendapat terapi KBZ tidak mengalami peningkatan kadar TSH serum, dan hanya dua subjek mempunyai kadar fT4 serum menurun. Berbeda dengan pasien yang mendapat terapi AVP, 9 (30%) subjek mengalami peningkatan kadar TSH serum tapi hanya 1 (3,3%) subjek kadar fT4 serum menurun. Pada kelompok terapi AVP terdapat peningkatan TSH

serum dibandingkan dengan kelompok terapi KBZ, namun sebaliknya tidak ada perbedaan bermakna kadar fT4 serum pada kedua kelompok tersebut.

Secara keseluruhan hasil penelitian kami berbeda dengan penelitian Kirimi dkk<sup>17</sup> pada 23 pasien epilepsi anak, yaitu kelompok AVP tidak mengalami perubahan bermakna baik kadar TSH serum maupun fT4 serum, sedangkan subjek kelompok KBZ mengalami penurunan T4 dan fT4 serum. Hasil laporan Pylvanen<sup>11</sup> pada penelitian terhadap 51 pasien epilepsi dewasa (usia 19-51 tahun) yang mendapat terapi AVP, yaitu adanya peningkatan bermakna kadar TSH serum dan penurunan tidak bermakna kadar fT4 serum yang dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan hasil penelitian Mikati dkk<sup>1</sup> terhadap 143 pasien epilepsi yang mendapat AVP, 25,2% subjek mengalami peningkatan kadar TSH serum.

Hubungan kadar TSH dan fT4 dengan dosis obat. Didapatkan hubungan dosis AVP dengan kadar TSH serum, namun tidak ada hubungan dengan kadar fT4 serum. Sebaliknya tidak terdapat hubungan antara dosis KBZ dengan kadar TSH maupun fT4 serum. Kirimi dkk dalam penelitiannya terhadap 23 anak mendapatkan pengaruh dosis KBZ terhadap TSH dan fT4 serum dibandingkan jenis OAE lain yaitu fenobarbital, AVP, dan fenitoin, walaupun dalam penelitiannya tidak disebutkan besar dosis KBZ.<sup>17</sup>

Hubungan kadar TSH dan fT4 serum dengan lamanya pengobatan OAE. Didapatkan bahwa KBZ tidak berhubungan dengan TSH dan fT4 serum dengan lamanya pengobatan. Pada penelitian Kirimi dkk<sup>17</sup> terhadap 23 pasien epilepsi anak yang mendapat terapi KBZ rata-rata 17 bulan tidak mempengaruhi kadar TSH maupun fT4 serum. Penelitian Isojarvi dkk<sup>16</sup> terhadap 40 pasien epilepsi dewasa laki-laki (19-50 tahun) dengan pengobatan KBZ rata-rata 8 bulan, didapatkan kadar fT4 serum yang rendah dibanding dengan kelompok terapi OAE lain (AVP dan oksakarbazepin) tetapi

kadar TSH serum tidak mengalami perubahan. Sedangkan lama pemberian AVP berhubungan dengan kadar TSH serum, namun tidak berhubungan dengan fT<sub>4</sub> serum. Isojarvi dkk<sup>16</sup> dan Kirimi dkk<sup>17</sup> tidak mendapatkan perubahan kadar TSH dan fT<sub>4</sub> serum pada pasien epilepsi yang mendapat terapi AVP. Dosis obat yang dipergunakan dalam berbagai penelitian berbeda-beda, pada penelitian kami dosis AVP rata-rata 557,5 mg/hari sedangkan pada penelitian Isojarvi dkk, 413 mg/hari, dosis rata-rata KBZ berturut-turut 462,5 mg/hari dan 641 mg/hari.<sup>16,17</sup> Disimpulkan bahwa pasien epilepsi yang mendapat pengobatan asam valproat cenderung mengalami hipotiroid subklinik dibanding kelompok karbamazepin.

## Daftar pustaka

1. Mikati MA, Tarabay H, Khaul A, Rahi C, Banna EL, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproate acid therapy. *J Pediatr* 2006; 151:178-81.
2. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric epilepsy: an overview. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, penyunting. *Pediatric neurology principles & practice*. Edisi-3. Philadelphia: Mosby; 1994. h. 629-33.
3. Engel Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 1981;6:796-803.
4. Lazuardi S. Pengobatan epilepsi. Dalam: Soetomenggolo T, Ismail S, penyunting. *Buku ajar neurologi anak*. Edisi-2. Jakarta: BP IDAI; 2000. h. 226-43.
5. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of epilepsies. Dalam: Joel GH, Limbird LE, Gilman AG, penyunting. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Edisi-10. New York: McGraw-Hill; 2001. h. 521-42.
6. Fisher DA. The thyroid. Dalam: Kaplan SA, penyunting. *Clinical pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. h. 87-126.
7. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. Dalam: Wilson JD, Foster DW, penyunting. *Textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. h. 358-480.
8. Greenspan FS. The thyroid gland. Dalam: Greenspan FS, Gardner DG, penyunting. *Basic & clinical endocrinology*. Edisi ke-6. New York: McGraw Hill Co; 2001. h. 201-72.
9. Wood JJ. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med*. 1995 (diunduh 10 Januari 2007). Didapat dari: [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
10. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *Wist J Medicine* (diunduh 2 April 2007). Didapat dari: [www.wist.com](http://www.wist.com).
11. Pylvanen V. Insulin related metabolic and endocrine effects of valproate in patients with epilepsy (diunduh 12 Desember 2006). Tersedia dari: <http://hercules.oulu.fi/isbn>.
12. Tapia LA, Roussel JP, Astier H. Evidence for dual effect on gamma-amino-butyric acid on TRH-releasing hormone-induced TSH release from perfused rat pituitaries. *Endocrinology* 1987; 121:980-6.
13. Grabot EB, Taupignon A, Tramu G, Garret M. Molecular and electrophysiological evidence for a GABA<sub>c</sub> receptor in thyrotropin-secreting cells. *Endocrinology* 2000; 141:1627-32.
14. Kondo T, Koneco S, Ishida M, Hirano T, Fukushima Y, Muranaka H. Association between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 1992; 33:172-7.
15. Wiegand T, Kent OR, Herbert H. Toxicity, Valproat. *eMedicine*, 2005 (diunduh 20 April 2007). Didapat dari: [www.eMedicine](http://www.eMedicine).
16. Isojarvi JIT, Turkka J, Parkarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:930-4.
17. Kirimi E, Karasalihoglu S, Boz A. Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs. *Est J Medicine* 1999; 4:23-6.
18. Sobel EH, Saenger P. Hypothyroidism in the newborn. *Ped in Rev*. 1989; 11:15-20.
19. Barners EG, Barners LA. Endocrine disorder. Dalam: Barners EG, Barners LA, penyunting. *Clinical use of pediatric diagnostic test*. Edisi ke-1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. h. 637-99.