

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Epilepsi

1. Definisi

Epilepsi merupakan gangguan susunan saraf pusat yang dicirikan oleh terjadinya serangan (*seizure, fit, attack, spell*) yang bersifat spontan (*unprovoked*) dan berkala. Serangan dapat diartikan sebagai modifikasi fungsi otak yang bersifat mendadak dan sepiantas, yang berasal dari sekelompok besar sel selotak, bersifat sinkron dan berirama. Serangan dapat berupa gangguan motorik, sensorik, kognitif atau psikis. Istilah epilepsi tidak boleh digunakan untuk serangan yang terjadi hanya sekali saja, serangan yang terjadi selama penyakit akut berlangsung dan *occasional provokes seizures* misalnya kejang atau serangan pada hipoglikemia (Prasad *et al*, 1999)

Epilepsi didefinisikan sebagai gangguan kronis yang ditandai adanya bangkitan epileptik berulang akibat gangguan fungsi otak secara intermiten yang terjadi oleh karena lepas muatan listrik abnormal neuron-neuron secara paroksismal akibat berbagai etiologi. Bangkitan epilepsi adalah manifestasi klinis dari bangkitan serupa (stereotipik) yang berlebihan dan abnormal, berlangsung secara mendadak dan sementara, dengan atau tanpa perubahan kesadaran, disebabkan oleh hiperaktifitas listrik sekelompok sel saraf di otak yang bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut (*unprovoked*). Sindrom epilepsi adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis epilepsi yang terjadi bersama-sama meliputi berbagai etiologi, umur, onset, jenis serangan, faktor pencetus, kronisitas (Pallgren, 1996)

2. Patofisiologi

Serangan epilepsi terjadi apabila proses eksitasi di dalam otak lebih dominan dari pada proses inhibisi. Perubahan-perubahan di dalam

eksitasiaferen, disinhibisi, pergeseran konsentrasi ion ekstraseluler, *voltage-gated ion channel opening*, dan menguatnya sinkronisasi neuron sangat penting artinya dalam hal inisiasi dan perambatan aktivitas serangan epileptik. Aktivitas neuron diatur oleh konsentrasi ion di dalam ruang ekstraseluler dan intraseluler, dan oleh gerakan keluar-masuk ion-ion menerobos membran neuron (Prasad *et al*, 1999)

Lima buah elemen fisiologi sel dari neuron–neuron tertentu pada korteks serebri penting dalam mendatangkan kecurigaan terhadap adanya epilepsi:

1. Kemampuan neuron kortikal untuk bekerja pada frekuensi tinggi dalam merespon depolarisasi diperpanjang akan menyebabkan eksitasi sinaps dan inaktivasi konduksi Ca²⁺ secara perlahan.
2. Adanya koneksi eksitatorik rekuren (*recurrent excitatory connection*), yang memungkinkan adanya umpan balik positif yang membangkitkan dan menyebarkan aktivitas kejang.
3. Kepadatan komponen dan keutuhan dari pandangan umum terhadap sel-sel piramidal pada daerah tertentu di korteks, termasuk pada hippocampus, yang bisa dikatakan sebagai tempat paling rawan untuk terkena aktivitas kejang. Hal ini menghasilkan daerah-daerah potensial luas, yang kemudian memicu aktifitas penyebaran nonsinaptik dan aktifitas elektrik.
4. Bentuk siap dari frekuensi terjadinya potensiasi (termasuk juga merekrut respon NMDA) menjadi ciri khas dari jaras sinaptik di korteks.
5. Efek berlawanan yang jelas (contohnya depresi) dari sinaps inhibitor rekuren dihasilkan dari frekuensi tinggi peristiwa aktifasi. Serangan epilepsi akan muncul apabila sekelompok kecil neuron abnormal mengalami depolarisasi yang berkepanjangan berkenaan dengan cetusan potensial aksi secara tepat dan berulang-ulang.

Cetusan listrik abnormal ini kemudian membawa neuron-neuron yang terkait di dalam proses. Secara klinis serangan epilepsi akan

tampak apabila cetusan listrik dari sejumlah besar neuron abnormal muncul secara bersamaan, membentuk suatu badai aktivitas listrik di dalam otak (Selzer & Dichter, 1992)

Badai listrik tadi menimbulkan bermacam-macam serangan epilepsi yang berbeda (lebih dari 20 macam), bergantung pada daerah dan fungsi otak yang terkena dan terlibat. Dengan demikian dapat dimengerti apabila epilepsi tampil dengan manifestasi yang sangat bervariasi (Prasad *et al*, 1999)

Sebagai penyebab dasar terjadinya epilepsi terdiri dari 3 katagori yaitu (Meliala, 1999) :

1. *Non Spesifik Predisposing Factor* (NPF) yang membedakan seseorang peka tidaknya terhadap serangan epilepsi dibanding orang lain. Setiap orang sebetulnya dapat dimunculkan bangkitan epilepsi hanya dengan dosis rangsangan berbeda-beda.
2. *Specific Epileptogenic Disturbances* (SED). Kelainan epileptogenik ini dapat diwariskan maupun didapat dan inilah yang bertanggung jawab atas timbulnya *epileptiform activity* di otak. Timbulnya bangkitan epilepsi merupakan kerja sama SED dan NPF.
3. *Presipitating Factor* (PF). Merupakan faktor pencetus terjadinya bangkitan epilepsi pada penderita epilepsi yang kronis. Penderita dengan nilai ambang yang rendah, PF dapat membangkitkan *reactive seizure* dimana SED tidak ada.

Hipotesis secara seluler dan molekuler yang banyak dianut sekarang adalah :

Membran neuron dalam keadaan normal mudah dilalui oleh ion kalium dan ion klorida, tetapi sangat sulit dilalui oleh ion natrium dan ion kalsium. Dengan demikian konsentrasi yang tinggi ion kalium dalam sel (intraseluler), dan konsentrasi ion natrium dan kalsium ekstraseluler tinggi. Sesuai dengan teori dari Dean (*Sodium pump*), sel hidup mendorong ion natrium keluar sel, bila natrium ini memasuki sel, keadaan ini sama halnya dengan ion kalsium.

Bangkitan epilepsi karena transmisi impuls yang berlebihan di dalam otak yang tidak mengikuti pola yang normal, sehingga terjadi sinkronisasi dari impuls. Sinkronisasi ini dapat terjadi pada sekelompok atau seluruh neuron di otak secara serentak, secara teori sinkronisasi ini dapat terjadi (Widiastuti, 2001)

1. Fungsi jaringan neuron penghambat (neurotransmitter GABA dan Glisin) kurang optimal hingga terjadi pelepasan impuls epileptik secara berlebihan.
2. Keadaan dimana fungsi jaringan neuron eksitatorik (Glutamat dan Aspartat) berlebihan hingga terjadi pelepasan impuls epileptik berlebihan juga.

Fungsi neuron penghambat bisa kurang optimal antara lain bila konsentrasi GABA (*gamma aminobutyric acid*) tidak normal. Pada otak manusia yang menderita epilepsi ternyata kandungan GABA rendah. Hambatan oleh GABA dalam bentuk inhibisi potensial postsinaptik (IPSPs = *inhibitory post synaptic potentials*) adalah lewat reseptor GABA. Suatu hipotesis mengatakan bahwa aktifitas epileptik disebabkan oleh hilang atau kurangnya inhibisi oleh GABA, zat yang merupakan neurotransmitter inhibitorik utama pada otak. Ternyata pada GABA ini sama sekali tidak sesederhana seperti yang disangka semula. Riset membuktikan bahwa perubahan pada salah satu komponennya bisa menghasilkan inhibisi tak lengkap yang akan menambah rangsangan (Budiarto, 1999).

Berbagai macam penyakit dapat menyebabkan terjadinya perubahan keseimbangan antara neuron inhibitor dan eksitator, misalnya kelainan heriditer, kongenital, hipoksia, infeksi, tumor, vaskuler, obat atau toksin. Kelainan tersebut dapat mengakibatkan rusaknya faktor inhibisi dan atau meningkatnya fungsi neuron eksitasi, sehingga mudah timbul epilepsi bila ada rangsangan yang memadai. Daerah yang rentan terhadap kerusakan bila ada abnormalitas otak antara lain di hipokampus. Oleh karena setiap serangan kejang selalu menyebabkan

kenaikan eksitabilitas neuron, maka serangan kejang cenderung berulang dan selanjutnya menimbulkan kerusakan yang lebih luas. Pada pemeriksaan jaringan otak penderita epilepsi yang mati selalu didapatkan kerusakan di daerah hipokampus. Oleh karena itu tidak mengherankan bila lebih dari 50% epilepsi parsial, fokus asalnya berada di lobus temporalis dimana terdapat hipokampus dan merupakan tempat asal epilepsi dapatan (Joesoef, 1997).

3. Diagnosis

Diagnosis epilepsi didasarkan atas anamnesis dan pemeriksaan klinis dengan hasil pemeriksaan EEG dan radiologis. Namun demikian, bila secara kebetulan melihat serangan yang sedang berlangsung maka epilepsi (klinis) sudah dapat ditegakkan

1. Anamnesis

Anamnesis harus dilakukan secara cermat, rinci dan menyeluruh, karena pemeriksa hampir tidak pernah menyaksikan serangan yang dialami penderita. Penjelasan perihal segala sesuatu yang terjadi sebelum, selama dan sesudah serangan (meliputi gejala dan lamanya serangan) merupakan informasi yang sangat berarti dan merupakan kunci diagnosis. Anamnesis juga memunculkan informasi tentang trauma kepala dengan kehilangan kesadaran, meningitis, ensefalitis, gangguan metabolik, malformasi vaskuler dan obat-obatan tertentu Anamnesis (auto dan aloanamnesis), meliputi:

- a. Pola / bentuk serangan
- b. Lama serangan
- c. Gejala sebelum, selama dan paska serangan
- d. Frekwensi serangan
- e. Faktor pencetus
- f. Ada / tidaknya penyakit lain yang diderita sekarang
- g. Usia saat serangan terjadinya pertama

- h. Riwayat kehamilan, persalinan dan perkembangan
 - i. Riwayat penyakit, penyebab dan terapi sebelumnya
 - j. Riwayat penyakit epilepsi dalam keluarga
2. Pemeriksaan fisik umum dan neurologis

Melihat adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi, seperti trauma kepala, infeksi telinga atau sinus, gangguan kongenital, gangguan neurologik fokal atau difus. Pemeriksaan fisik harus menepis sebab-sebab terjadinya serangan dengan menggunakan umur dan riwayat penyakit sebagai pegangan. Pada anakanak pemeriksa harus memperhatikan adanya keterlambatan perkembangan, organomegali, perbedaan ukuran antara anggota tubuh dapat menunjukkan awal gangguan pertumbuhan otak unilateral.

3. Pemeriksaan penunjang

a. Elektro ensefalografi (EEG)

Pemeriksaan EEG harus dilakukan pada semua pasien epilepsi dan merupakan pemeriksaan penunjang yang paling sering dilakukan untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Adanya kelainan fokal pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya lesi struktural di otak, sedangkan adanya kelainan umum pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya kelainan genetik atau metabolik. Rekama EEG dikatakan abnormal.

- 1) Asimetris irama dan voltase gelombang pada daerah yang sama di kedua hemisfer otak.
- 2) Irama gelombang tidak teratur, irama gelombang lebih lambat dibanding seharusnya misal gelombang delta.
- 3) Adanya gelombang yang biasanya tidak terdapat pada anak normal, misalnya gelombang tajam, paku (*spike*), paku-ombak, paku majemuk, dan gelombang lambat yang timbul secara paroksimal.

Bentuk epilepsi tertentu mempunyai gambaran EEG yang khas, misalnya spasme infantile mempunyai gambaran EEG *hipsaritmia*, epilepsi *petit mal* gambaran EEG nya gelombang paku ombak 3 siklus per detik (3 spd), epilepsi mioklonik mempunyai gambaran EEG gelombang paku / tajam / lambat dan paku majemuk yang timbul secara serentak (sinkron).

b. Rekaman video EEG

Rekaman EEG dan video secara simultan pada seorang penderita yang sedang mengalami serangan dapat meningkatkan ketepatan diagnosis dan lokasi sumber serangan. Rekaman video EEG memperlihatkan hubungan antara fenomena klinis dan EEG, serta memberi kesempatan untuk mengulang kembali gambaran klinis yang ada. Prosedur yang mahal ini sangat bermanfaat untuk penderita yang penyebabnya belum diketahui secara pasti, serta bermanfaat pula untuk kasus epilepsi refrakter. Penentuan lokasi fokus epilepsi parsial dengan prosedur ini sangat diperlukan pada persiapan operasi.

c. Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan yang dikenal dengan istilah neuroimaging bertujuan untuk melihat struktur otak dan melengkapi data EEG. Bila dibandingkan dengan CT Scan maka MRI lebih sensitif dan secara anatomik akan tampak lebih rinci. MRI bermanfaat untuk membandingkan hipokampus kanan dan kiri (Foldvary & Wyllie., 1999).

4. Klasifikasi epilepsi

Berdasarkan tanda klinik dan data EEG, kejang dibagi menjadi :

- a. Kejang umum (generalized seizure) jika aktivasi terjadi pd kedua hemisfere otak secara bersama-sama. Kejang umum terbagi atas:

1. *Tonic-clonic convulsion = grand mal*

Merupakan bentuk paling banyak terjadi pasien tiba-tiba jatuh, kejang, nafas terengah-engah, keluar air liur bisa terjadi sianosis, ngompol, atau menggigit lidah terjadi beberapa menit, kemudian diikuti lemah, kebingungan, sakit kepala.

2. *Abscense attacks = petit mal*

Jenis yang jarang umumnya hanya terjadi pada masa anak-anak atau awal remaja penderita tiba-tiba melotot, atau matanya berkedip-kedip, dengan kepala terkulai kejadiannya cuma beberapa detik, dan bahkan sering tidak disadari.

3. *Myoclonic seizure*

Biasanya tjd pada pagi hari, setelah bangun tidur pasien mengalami sentakan yang tiba-tiba jenis yang sama (tapi non-epileptik) bisa terjadi pada pasien normal.

4. *Atonic seizure*

Jarang terjadi pasien tiba-tiba kehilangan kekuatan otot jatuh, tapi bisa segera recovered.

b. Kejang parsial/focal jika dimulai dari daerah tertentu dari otak.

Kejang parsial terbagi menjadi :

1. *Simple partial seizures*

Pasien tidak kehilangan kesadaran terjadi sentakan-sentakan pada bagian tertentu daritubuh

2. *Complex partial seizures*

Pasien melakukan gerakan-gerakan tak terkendali: gerakan mengunyah, meringis, dll tanpa kesadaran (Ali, 2001).

5. Penatalaksanaan

- a. Non farmakologi
 - 1) Amati faktor pemicu
 - 2) Menghindari faktor pemicu (jika ada), misalnya: stress, OR, konsumsi kopi atau alkohol, perubahan jadwal tidur, terlambat makan, dll.

- b. Farmakologi

Menggunakan obat-obat antiepilepsi yaitu :

- 1) Obat-obat yang meningkatkan inaktivasi kanal Na⁺:

Inaktivasi kanal Na, menurunkan kemampuan syaraf untuk menghantarkan muatan listrik. Contoh: fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, valproat.

- 2) Obat-obat yang meningkatkan transmisi inhibitori GABAergik:

Agonis reseptor GABA, meningkatkan transmisi inhibitori dg mengaktifkan kerja reseptor GABA, contoh: benzodiazepin, barbiturat. Menghambat GABA transaminase, konsentrasi GABA meningkat, contoh: Vigabatrin. Menghambat GABA transporter, memperlama aksi GABA, contoh: Tiagabin.

Meningkatkan konsentrasi GABA pada cairan cerebrospinal pasien mungkin dg menstimulasi pelepasan GABA dari non-vesikular pool contoh: Gabapentin (Anonim, 2007)

B. Interaksi Obat

1. Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan; atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu bersamaan dapat memberikan efek tanpa saling mempengaruhi, atau bisa jadi saling berinteraksi.

Interaksi tersebut dapat berupa potensiasi atau antagonisme satu obat oleh obat lainnya, atau kadang efek yang lain (Fradgley, 2003)

2. Mekanisme interaksi obat :

a. Interaksi farmakodinamika

Interaksi farmakodinamika adalah interaksi di mana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau interaksi obat pada sistem fisiologi yang sama.

b. Interaksi farmakokinetika

Interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk menimbulkan efek farmakologinya (Fradgley, 2003).

C. Permasalahan Dosis

Dosis obat adalah jumlah atau takaran tertentu dari suatu obat yang memberikan efek tertentu terhadap suatu penyakit atau gejala sakit. Jika dosis terlalu rendah (under dose) maka efek terapi tidak tercapai. Sebaliknya jika berlebih (over dose) bisa menimbulkan efek toksik/keracunan bahkan sampai kematian (Cipolle *et al.*, 1998).

Penyebab dosis terlalu rendah:

- 1) dosis obat salah
- 2) frekuensi pemberian tidak tepat
- 3) durasi pemakaian obat tidak tepat
- 4) penyimpanan obat yang tidak tepat
- 5) pemberian obat tidak tepat
- 6) interaksi obat

Penyebab dosis terlalu tinggi :

- 1) dosis obat salah
- 2) frekuensi pemberian tidak tepat
- 3) durasi pemberian obat tidak tepat
- 4) interaksi obat

