

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epilepsi

2.1.1 Definisi

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan bertahan lama untuk menimbulkan serangan epilepsi dan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial dari kondisi ini. Definisi operasional epilepsi adalah ketika seseorang mengalami setidaknya dua kali kejang yang tidak beralasan pada hari yang berbeda, umumnya dalam selang waktu 24 jam (Ding, Gupta dan Diazarrasitia, 2016). Bangkitan epileptik adalah tanda dan/atau gejala yang timbul sepiintas akibat aktivitas neuron di otak yang berlebihan dan abnormal serta sinkron. Epilepsi adalah gangguan otak yang ditandai oleh adanya faktor predisposisi secara terus menerus untuk terjadinya suatu bangkitan epileptik, dan juga ditandai oleh adanya faktor neurobiologis, kognitif, psikologis, dan konsekuensi sosial akibat kondisi tersebut (Octaviana, F., et al. 2017). Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia, kejadian epilepsi di negara maju lebih rendah dibandingkan dengan negara berkembang yakni 49:139 per 100.000 penduduk (WHO, 2023). Di Indonesia dengan jumlah penduduk berkisar 220 juta, maka diperkirakan jumlah penyandang epilepsi per tahunnya adalah 250.000 jiwa. Dari hasil studi diperkirakan prevalensi epilepsi berkisar antara 0,5% sampai dengan 4% dengan rata-rata prevalensi epilepsi 8,2% per 1000 penduduk (Nahdhiyah dan Mulyanto, 2021).

2.1.2 Patofisiologi

Proses yang mengarahkan pada terjadinya kejang spontan dan berulang disebut epileptogenesis, mekanismenya dibagi menjadi dua tipe. Pertama, melalui jalur sinyal neurotransmitter dan kedua adalah melalui mekanisme kanal ion dan reseptor (Yin, Ahmad dan Makmor-Bakry, 2015). Elektrolit yang berperan penting dalam aktivitas otak adalah natrium (Na^+), kalsium (Ca^{2+}), kalium (K^+), magnesium (Mg^{2+}), dan klorida (Cl^-). Neurotransmitter utama pada proses eksitasi adalah glutamat yang akan berikatan dengan reseptornya, yaitu N-metil-D-aspartat (NMDA) dan non-NMDA (*amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxasole propionic acid/AMPA dan kainat*). Sementara pada proses inhibisi, neurotransmitter utama adalah GABA-asam aminobutirik (GABA) yang akan berikatan dengan reseptornya GABA_α dan GABA_β (Octaviana, F., 2017).

Adanya ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi akan menyebabkan hipereksitabilitas yang pada akhirnya akan menyebabkan bangkitan epileptik (Octaviana, F., *et al.*, 2017). Ketidakseimbangan tersebut dapat disebabkan oleh faktor internal dan eksternal. Penyebab internal berupa mutasi atau kelainan pada kanal-kanal elektrolit sel neuron. Faktor eksternal terjadi akibat berbagai penyakit, baik penyakit otak maupun sistemik. Penyakit-penyakit tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel neuron dan glia (Octaviana, F., *et al.*, 2017).

2.2 Terapi Epilepsi

Tujuan utama terapi epilepsi adalah mengupayakan kualitas hidup yang optimal untuk pasien epilepsi. Terapi utama adalah obat antiepilepsi (OAE) dan pengobatan simptomatik yang mengurangi kejadian dan keparahan kejang

(Devinsky *et al.*, 2018). Saat ini terdapat lebih dari 30 OAE yang memiliki keefektifan, farmakokinetik, dan efek samping yang berbeda, sehingga pengobatan bersifat individual (Perucca, 2021). Obat dikonsumsi dengan frekuensi 1-4 kali per hari dan dapat berlangsung selama beberapa tahun bahkan seumur hidup, sehingga berisiko menyebabkan munculnya efek samping. Efek samping obat akan muncul pada 80% pasien yang sudah memulai pengobatan, 30-40% diantaranya akan mengalami efek samping yang secara substansial mengganggu kualitas hidup atau bahkan menyebabkan pasien menghentikan pengobatan. Efek samping akut OAE dapat diminimalkan dengan memulai pengobatan pada dosis rendah dan dosis ditingkatkan perlahan bila diperlukan. Setiap pasien akan mengalami efek samping dan merasakan efektivitas yang bervariasi pada pengobatan (Devinsky *et al.*, 2018).

Pemilihan OAE didasarkan pada jenis bangkitan, pemilihan OAE yang tidak tepat dapat menyebabkan bangkitan selanjutnya dan bangkitan yang terjadi berulang kali dapat meningkatkan kerusakan pada sel otak secara permanen (Lukas *et al.*, 2016). Efek samping neurologis adalah efek samping yang sering dijumpai, seperti sedasi, gangguan keseimbangan, pusing, gangguan penglihatan, dan tremor serta terkadang dapat mengalami gejala neuropsikiatrik dan neurokognitif (Lukas *et al.*, 2016; Devinsky *et al.*, 2018; Tomson, 2019). Efek samping OAE juga dipengaruhi beberapa hal lain, misalnya profil genetik, jenis kejang, durasi pengobatan, jenis kelamin, usia, komorbiditas, kondisi kejiwaan pasien (Chen *et al.*, 2017).

Tabel 2.1 Profil Farmakologi OAE (Kusumastuti, Gunadharma dan Kustiowati, 2014)

Obat	Mekanisme Kerja	Absorpsi (Bioavailabilita %)	Ikatan dengan Protein (%)	Paruh Waktu (jam)	Rute Eliminasi
Karbamazepin	Menghambat kanal sodium (inaktivasi cepat)	Lambat (75-80)	70-80	24-45 (tunggal) 8-24 (kronis)	Metabolisme aktif di hati
Klobazam	Bersifat GABA-ergik (membuka kanal klorida)	Cepat (90-100)	87-90	10-30	Metabolisme aktif di hati
Klonazepam	Bersifat GABA-ergik (membuka kanal klorida)	Cepat (80-90)	80-90	30-40	Metabolisme di hati
Etosuksimid	Menghambat kanal kalsium	Cepat (90-95)	0	20-60	Metabolisme di hati 25% diekskresikan dalam bentuk Asli
Fenobarbital	Bersifat GABA-ergik (memperpanjang Terbukanya kanal klorida)	Lambat (95-100)	48-54	72-144	Metabolisme di hati 25% diekskresikan dalam bentuk asli
Fenitoin	Menghambat kanal sodium (inaktivasi secara cepat)	Lambat (85-90)	90-93	9-40	Metabolisme di hati
Primidone*	Bersifat GABA-ergik (memperpanjang terbukanya kanal klorida)	Cepat (90-100)	20-30	4-12	Metabolisme aktif di hati 40% diekskresikan dalam bentuk asli
Valproate	Mekanisme yang bervariasi	Cepat (100)	88-92	7-17	Metabolisme aktif di hati
Felbamate*	Mekanisme yang bervariasi	Lambat (95-100)	22-36	13-23	Metabolisme di hati, ekskresi di ginjal

Tabel 2.1 Lanjutan

Gabapentin	Menghambat kanal kalsium	Lambat (600)	0	6-9	Tidak metabolisme, ekskresi di ginjal
Lacosamid*	Menghambat kanal sodium (inaktivasi secara lambat)/ikatan dengan CRMP 2	Cepat (95-100)	<15	13	Metabolisme di hati 40% diekskresikan dalam bentuk Asli
Lamotrigine	Menghambat kanal sodium	Cepat (95-100)	55	22-36	Glukoronidasi
Levetirasetam	Berikatan dengan reseptor SV2A	Cepat (95-100)	<10	7-8	Hidrolisis non hepatic, ekskresi di Ginjal
Okskarbazepin	Menghambat kanal sodium (inaktivasi secara cepat)	Cepat (95-100)	40	8-10	Konversi di hati menjadi metabolit yang Aktif
Pregabalin	Menghambat kanal kalsium	Cepat (90-100)	0	6	Ekskresi di Ginjal
Rufinamide*	Menghambat kanal sodium (inaktivasi lambat)	Lambat	34	6-10	Metabolisme di hati
Tiagabine*	Bersifat GABA-ergik (menghambat reuptake sinaps GABA)	Cepat (95-100)	96	5-9	Metabolisme di hati
Topiramate	Mekanisme bervariasi	Lambat (80)	9-17	20-24	Metabolisme di hati, ekskresi di ginjal
Vigabatrin*	Bersifat GABA-ergik (menghambat transaminase GABA)	Lambat (60-80)	0	5-7	Tidak dimetabolisme, ekskresi di ginjal
Zonisamide	Mekanisme bervariasi	Cepat (95-100)	40-60	50-68	Metabolisme di hati, ekskresi di ginjal

Keterangan : *belum ada di Indonesia saat ini

Tabel 2.2 Efek Samping Obat (Kusumastuti, Gunadharma dan Kustiowati, 2014)

Obat	Efek Samping yang Mengancam Jiwa	Efek Samping Minor
Carbamazepine	Anemi aplastik, hepatotoksisitas, sindrom Steven-Johnson, <i>lupus like syndrome</i>	<i>Dizziness</i> , ataksia, diplopia, mual, kelelahan, agranulositosis, leukopeni, trombositopenia, hiponatremia, ruam, gangguan perilaku, tics, peningkatan berat badan, disfungsi seksual, disfungsi hormon tiroid, neuropati perifer
Fenitoin	Anemi aplastik, gangguan fungsi hati, sindrom Steven-Johnson, <i>lupus like syndrome</i> , <i>pseudolymphoma</i>	Hipertrofi gusi, hirsutisme, ataksia, nystagmus, diplopia, ruam, anoreksia, mual, <i>macroxylosis</i> , neuropati perifer, agranulositosis, trombositopenia, disfungsi seksual, disfungsi serebellar, penurunan absorpsi kalsium pada usus
Fenobarbital	Hepatotoksik, gangguan jaringan ikat dan sumsum tulang, sindrom Steven-Johnson	Mengantuk, ataksia, nystagmus, ruam kulit, depresi, hiperaktif (pada anak), gangguan belajar (pada anak), disfungsi seksual
Valproate	Hepatotoksisitas, leukopeni, pankreatitis	hiperamonemia, trombositopeni, mual, muntah, rambut menipis, tremor, amenore, peningkatan berat badan, konstipasi, hirsutisme, alopesia pada Perempuan, POS (<i>Polycystic Ovarii Syndrome</i>),
Levetiracetam	Belum diketahui	Mual, nyeri kepala, <i>dizziness</i> , kelemahan, mengantuk, gangguan perilaku, agitasi, ansietas, trombositopenia, leukopenia
Gabapentin	Teratogenik	Somnolen, kelelahan, ataksia, <i>dizziness</i> , peningkatan berat badan, gangguan perilaku (pada anak)
Lamotrigine	Sindrom Steven-Johnson, gangguan hepar akut, kegagalan multi organ, teratogenic	Ruam, <i>dizziness</i> , tremor, ataksia, diplopia, pandangan kabur, nyeri kepala, mual, muntah, insomnia, trombositopenia, nystagmus, <i>truncal ataxia</i> , tics
Okскарbazepin	Ruam dan teratogenik	<i>Dizziness</i> , ataksia, nyeri kepala, mual, kelelahan, hiponatremia, insomnia, tremor, disfungsi visual
Topiramate	Batu ginjal, hipohidrosis, gangguan fungsi hati, teratogenik	Gangguan kognitif, kesulitan menemukan kata, <i>dizziness</i> , ataksia, nyeri kepala, kelelahan, mual, penurunan berat badan, paresthesia, glaukoma
Zonisamide	Batu ginjal, hipohidrosis, anemia aplastik, <i>skin rash</i>	Mual, nyeri kepala, <i>dizziness</i> , kelelahan, paresthesia, glaukoma, lethargi, ataksia, ruam, gangguan berbahasa
Pregabalin	Belum diketahui	Peningkatan berat badan

2.2.1 Monoterapi

Monoterapi merupakan pilihan pertama untuk pasien epilepsi yang baru didiagnosis, obat yang diberikan disesuaikan dengan jenis kejang pasien. Obat yang diberikan dimulai dari dosis yang rendah kemudian dinaikkan perlahan sampai dosis efektif atau timbul efek samping. Monoterapi OAE jenis kedua diberikan apabila OAE pilihan pertama tidak dapat mengontrol kejang pada pasien epilepsi. Syarat pemberian OAE pilihan kedua adalah memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan OAE pilihan pertama (Kusumastuti, Gunadharma, dan Kustiowati, 2014). Penelitian pada tahun 2017 mengatakan bahwa pengobatan monoterapi secara signifikan lebih efektif 40,9% dibandingkan dengan politerapi 25.8% pada kategori 1 yaitu tidak ada kejang dalam setahun (Joshi *et al.*, 2018).

2.2.2 Politerapi

Politerapi OAE merupakan gabungan dua atau lebih OAE yang bertujuan untuk meningkatkan efikasi dan tolerabilitas pengobatan. Penggunaan politerapi dipilih ketika terjadi kegagalan setelah mencoba dua jenis monoterapi pilihan yang dapat ditoleransi dan sesuai dosis yang mencapai kondisi bebas bangkitan (Kusumastuti, Gunadharma, dan Kustiowati, 2014; Khairani dan Sejahtera, 2019). Syarat pemberian politerapi yang rasional adalah sebagai berikut; a) mekanisme kerja antar obat berbeda, b) tidak memiliki interaksi farmakokinetik yang kompleks, c) memiliki efek samping yang berbeda, d) dapat dikombinasikan dalam dosis kecil untuk memberikan efek obat yang maksimal (Khairani dan Sejahtera, 2019). Pengobatan politerapi terbukti efektif pada 23,7% dari pasien epilepsi berdasarkan penelitian yang dilakukan di India. Pemakaian kombinasi dua obat yang tepat didasarkan pada pendekatan individual dan profil klinis pasien secara

keseluruhan (Goel dan Mittal, 2015).

Tabel 2.3 Kombinasi OAE (Kusumastuti, Gunadharma and Kustiowati, 2014)

Kombinasi OAE	Indikasi
Sodium valproate + etosuksimid	Bangkitan lena
Carbamazepine + sodium valproate	Bangkitan parsial/kompleks
Sodium valproate + lamotrigin	Bangkitan parsial/umum
Topiramate + lamotrigin	Bangkitan parsial/umum

2.3 Kekambuhan Kejang

Kejang merupakan kondisi ketika sel otak tidak berfungsi dan mengirimkan sinyal secara tidak terkendali. Kejang yang diprovokasi adalah kejang yang terjadi dalam waktu 7 hari setelah kerusakan otak akut. Sejumlah besar kondisi klinis dapat menyebabkan kejang dan secara garis besar dibagi menjadi dua kelompok, yaitu akibat kelainan struktur otak seperti intervensi bedah saraf, stroke, infeksi sistem saraf pusat (SSP) dll. Penyebab lain adalah adanya gangguan metabolik seperti penghentian alkohol, gagal ginjal, dan gagal hati. Faktor provokasi adalah keadaan yang dapat menimbulkan kejadian kejang pada seseorang, diantaranya meningitis, demam tinggi, penggunaan obat-obat pereda nyeri, trauma kepala, hiponatremi, kelainan pembuluh darah otak, tumor otak, gangguan autoimun, dll. (Misra and Kalita, 2011). Kejang simtomatik akut dapat menunjukkan peningkatan risiko kejang tak terprovokasi berikutnya, tetapi meskipun demikian, hal itu harus dibedakan dari epilepsi yang didefinisikan sebagai kejang tak terprovokasi berulang (Herzig-Nichtweiß *et al.*, 2023). Pasien epilepsi kemungkinan akan mengalami bangkitan, dimana bangkitan merupakan kondisi abnormal yang disebabkan oleh aktifitas listrik di otak yang mengalami kelainan (Mail, Direct dan Quest, 2019). Terdapat beberapa faktor pencetus kejang yaitu suatu keadaan yang seharusnya

pada seseorang dengan kondisi normal tidak menimbulkan kejang, namun pada pasien epilepsi kondisi ini dapat memicu kejadian kejang, contohnya adalah a) kepatuhan pasien dalam pengobatan (Mawunthu *et al.*, 2019), b) obesitas, c) kurangnya waktu tidur atau istirahat (Wangidjaja and Wreksoatmodjo, 2022), d) aktivitas fisik yang berlebihan, e) dukungan keluarga dan stress emosi f) alkohol dan pencahayaan berlebih (Galtrey and Cock, 2016; Sajatovic *et al.*, 2018). Penelitian lain menyebutkan bahwa diet ketogenik merupakan pengobatan alternatif pada pasien epilepsi yang mengalami resistensi obat (Vehmeijer *et al.*, 2015; Ijff *et al.*, 2016; Baby *et al.*, 2018).

2.3.1 Kepatuhan dalam Pengobatan

Pengobatan epilepsi bertujuan untuk menekan terjadinya kekambuhan sehingga diharapkan akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Pasien dengan epilepsi akan melakukan pengobatan jangka panjang bahkan bertahun-tahun untuk mengontrol kejang. Dalam praktiknya banyak pasien epilepsi yang tidak patuh dalam pengobatan karena berbagai alasan. Penelitian yang dilakukan di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo, Bandar Lampung menyebutkan dari 25 responden yang memiliki kategori patuh pengobatan 13 orang (34,2%) diantaranya tidak mengalami kejang dan 12 orang (31,6%) lainnya pernah mengalami kejang. Sedangkan 13 responden dengan kategori tidak patuh, terdapat 0 orang (0%) dengan kejadian tidak kejang dan 13 orang (42,2%) lainnya yang memiliki kejadian pernah kejang (Susanti, Ibrahim dan Sina, 2017).

2.3.2 Olahraga dan Obesitas

Pemberian edukasi tentang olahraga, pola makan, dan langkah-langkah pencegahan dianggap efektif dalam mengurangi kambuhnya epilepsi setelah cedera

kepala. Sebuah studi di Norwegia menunjukkan bahwa 36% pasien epilepsi mengalami peningkatan kondisi dengan rutin berolahraga. Obesitas dianggap sebagai salah satu faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya bangkitan, karena kondisi ini berhubungan dengan perubahan metabolisme tubuh dan dapat memengaruhi keseimbangan fisik serta kesehatan secara keseluruhan, sehingga meningkatkan risiko terjadinya gangguan neurologis (Wangidjaja dan Wreksoatmodjo, 2022). Intervensi aktivitas fisik pada pasien epilepsi akan meningkatkan kualitas hidup dibanding dengan *sedentary life style*. Bahkan dibanyak kasus tercacat latihan fisik ringan tidak meningkatkan frekuensi kejang (Van Den Bongard *et al.*, 2020).

2.3.3 Waktu Istirahat

Vongkasamchai *et al.*, (2015) menyatakan bahwa kurang tidur merupakan salah satu faktor pemicu utama terjadinya bangkitan epilepsi. Kualitas tidur merujuk pada kemampuan seseorang untuk tetap tertidur sepanjang malam, mendapatkan waktu tidur minimal 7 jam, serta merasakan tidur yang nyenyak dalam fase REM (Rapid Eye Movement) dan NREM (Non Rapid Eye Movement) (Mail, Direct dan Quest, 2019). Beberapa obat anti epilepsi akan memberikan efek sedasi yang dapat digunakan untuk membantu pasien epilepsi yang mengalami kesulitan tidur (Takagi, 2017). Menjaga kualitas tidur yang baik dan memadai dapat berperan penting dalam mengurangi serta mencegah timbulnya bangkitan epilepsi (Latreille *et al.*, 2018).

2.3.4 Aktivitas Fisik Berlebih

Aktifitas fisik yang berlebihan dapat menyebabkan kelelahan pada penderita epilepsi, hal ini menjadi salah satu faktor pemicu terjadinya bangkitan epilepsi.

Ketika tubuh terlalu lelah akibat aktivitas yang intens, kondisi ini dapat memengaruhi kestabilan sistem saraf dan meningkatkan kemungkinan terjadinya serangan epilepsi (Sajatovic *et al.*, 2018). Bangkitan epilepsi dapat dipicu apabila seseorang mengalami cedera kepala, sehingga pembatasan aktifitas fisik bertujuan mencegah terjadinya kecelakaan seperti trauma kepala baik secara langsung maupun tidak langsung (*Epilepsy Action Australia*, 2018). Pada fase awal setelah cedera kepala, kejang yang muncul tidak hanya berkontribusi pada tingkat kematian dan kecacatan, tetapi juga menjadi faktor utama penyebab kematian yang dapat terjadi beberapa tahun setelah cedera kepala tersebut (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

2.3.5 Dukungan Keluarga dan Stress Emosi

Hasil penelitian di RS Jiwa Provinsi Jawa Barat Pada tahun 2022, 6 dari 10 keluarga yang diwawancara merupakan keluarga yang tidak memberikan dukungan kepada pasien epilepsi. Sedangkan 4 keluarga lain mengatakan saat pasien kambuh keluarga akan bergegas mengantar pasien ke RS, rajin mengingatkan pasien untuk rutin mengkonsumsi obat, dan kontrol. Hasil penelitian tersebut adalah 8 dari 10 pasien memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi (Komalasari, 2022).

2.3.6 Alkohol dan Pencapaian Berlebih

Vongkasamchai *et al.*, (2015) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa mengkonsumsi alkohol dapat mejadi faktor pencetus umum kedua terjadinya bangkitan epilepsi karena alkohol akan merusak jaringan otak. Data menunjukkan asupan alkohol dapat menimbulkan efek bifasik pada sistem saraf pusat (SSP). Awalnya terjadi penghambatan asam gamma-aminobutirat (GABA) dari alkohol akan memberikan sifat antikonvulsan SSP dan depresan. Namun, pada keadaan pasca alkohol, saat kadar alkohol dalam darah menurun, maka rangsangan saraf

akan meningkat dan memicu terjadinya kejang pada pasien epilepsi (Hamerle *et al.*, 2018).

Vongkasamchai *et al.*, (2015) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa menghindari cahaya lampu berkedip secara berlebihan dapat mengurangi risiko kejadian bangkitan epilepsi. Cahaya yang berkedip dapat memicu terjadinya eksitasi berlebihan di otak, yang kemudian menyebabkan timbulnya serangan epilepsi (*Epilepsy Scotland*, 2018).

2.3.7 Diet Ketogenik

Diet ketogenik adalah pendekatan diet yang menekankan pada asupan tinggi lemak, rendah karbohidrat dan protein yang cukup. Meskipun ada OAE, namun kini diet ketogenik dapat dijadikan sebagai pilihan terapi nonfarmakologi. Diet ketogenik dapat digunakan sebagai salah satu terapi untuk mengurangi kejang karena terbukti berperan sebagai antikonvulsif dan di beberapa penelitian mengatakan bahwa diet ketogenik dapat menurunkan jumlah serangan epilepsi sekitar 30-40% pada anak (Chan *et al.*, 2019). Namun, diet ketogenik tidak sepenuhnya efektif sebagai pengobatan karena dapat menimbulkan gangguan pencernaan dan jantung (Starnes *et al.*, 2019).