

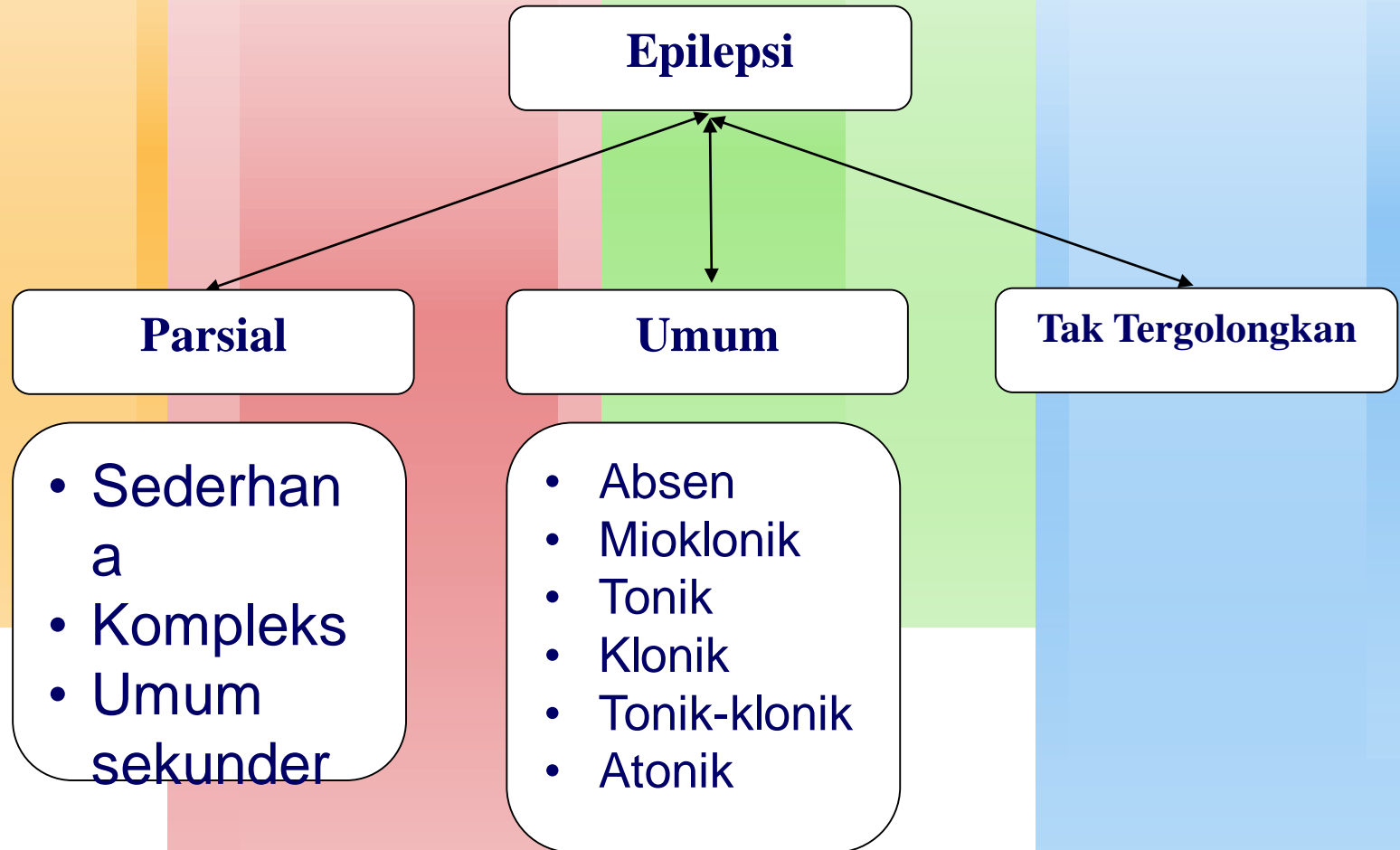
# EPILEPSI

Oleh :

Dr. Durrotul Djannah, SpS

# Cont..

## Klasifikasi epilepsi menurut ILAE



# Epilepsi parsial

Epilepsi parsial adalah epilepsi yang memiliki focus epilepticus (pusat epilepsi) terbatas di sebelah hemisphere (belahan otak) saja.

- 1) Parsial sederhana
- 2) Parsial kompleks
- 3) Umum sekunder

# 1) Serangan parsial sederhana (kesadaran tidak terganggu)

- Dengan gejala motorik, contoh pergerakan tangan dan kaki yang tidak normal (menggelepar, mengangkat secara kaku)
- Dengan gejala sensorik, contoh: sensasi rasa gatal
- Dengan gejala otonom, contoh: gerakan dibawah sadar (automatisme) seperti menggerakkan tangan tanpa diinginkan.
- Dengan gejala psikis, contoh: perasaan bingung



# 1) Serangan parsial kompleks (kesadaran terganggu)

- Serangan parsial sederhana diikuti dengan gangguan kesadaran
- Gangguan kesadaran saat awal serangan



# 1) Serangan umum sekunder (generalisasi sekunder)

- Berawal dari serangan parsial sederhana kemudian menjadi umum tonik-klonik (lihat penjelasan epilepsi tonik-klonik)
- Berawal dari serangan parsial kompleks kemudian menjadi umum tonik-klonik
- Parsial sederhana menjadi parsial kompleks menjadi tonik-klonik

## Serangan umum

Epilepsi umum adalah epilepsi yang memiliki focus epilepticus di kedua belah hemisphere dan kejadian epilepsi ini mempengaruhi kesadaran, hal ini disebabkan area distribusi secara bilateral (kedua arah atau bolak-balik) terganggu yaitu kortikal dan subkortikal (dari korteks dan menuju korteks).

- 1) Absen
- 2) Mioklonik
- 3) Tonik
- 4) Klonik
- 5) Tonik-klonik
- 6) Atonik

## 1) Absens (Lena)

Kejang yang ditandai dengan terhentinya tingkah laku seseorang dan berhubungan dengan aktivitas lonjakan gelombang pada EEG (alat pengukur gelombang).

- Memiliki durasi singkat (5-10 detik)
- Penderita tampak seperti tak seperti terjadi apa-apa
- Gerakan mulut seperti mengunyah
- Kerap terjadi sejak masa kanak-kanak
- Menggerak-gerakkan mata ke atas dan kebawah (eyelid movement)





## 1) Mioklonik

Kejadian singkat ( $<100$  ms) dan hampir seperti satu kali sentakan atau lebih secara tiba-tiba dan tanpa sadar, yang diakibatkan oleh aktivitas neuronal abnormal berlebih atau sinkronisasi dan berhubungan dengan lonjakan pada EEG.

- Biasanya terjadi pada pagi hari, setelah bangun tidur pasien mengalami sentakan yang tiba-tiba
- Bisa bersifat ringan, timbul gerakan tanpa diketahui orang lain
- Bersifat parah, hingga menyebabkan jatuh dan terluka
- Berkala, tiba-tiba sampai tak terduga



# 1)Klonik

Kejang epileptik yang ditandai dengan gerakan menghentak secara berkala pada tangan dan kaki, kadang-kadang terjadi pada kedua sisi tubuh (kanan, kiri).

- Berdurasi 1 menit sampai hitungan jam
- Kejang clonic berbeda dengan kejang clonic pada GTCS yang terjadi sebagai fase lanjutan dari kejang tonic
- Kejang ini berbeda juga dengan kejang lain yang biasanya ditandai dengan adanya komponen tonic bercampur komponen myoclonic atau kejang absence.



# 1)Tonik

Kejang epileptik yang ditandai dengan kekakuan otot sekujur tubuh secara tiba-tiba dan mungkin hingga terjatuh.

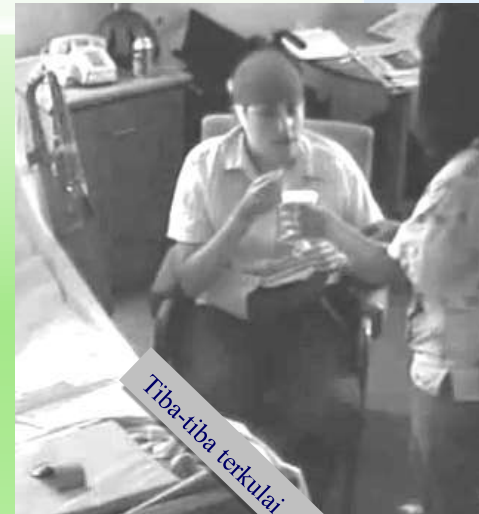
- Mengangkat kepala dari keadaan tidur, bergerak mata dan alis
- Membuka mata, bola mata mengarah ke atas
- Mulut terbuka dan lidah menjulur ke satu arah
- Kadang disertai menangis.



# 1) Atonik (Astatik)

Kejang umum yang ditandai dengan kehilangan kekuatan otot secara tiba-tiba.

- Jarang terjadi
- Pasien tiba-tiba kehilangan kekuatan otot jatuh, tapi bisa segera bangkit.



*Tiba-tiba terkulai*



## 1)Tonik-klonik

Kejang epileptik yang mula-mula ditandai dengan kekakuan otot, diikuti hentakan berkala pada tangan, biasanya berlangsung dalam beberapa menit.

- Merupakan bentuk paling banyak terjadi
- Pasien tiba-tiba jatuh, kejang, nafas terengah-engah, keluar air liur
- Bisa terjadi ngompol, atau menggigit lidah
- Terjadi beberapa menit, kemudian diikuti lemah, kebingungan, sakit kepala atau tidur
- Tampak menyakitkan tetapi sebenarnya tidak sama sekali.



# PATOFISIOLOGI



# PATOFISIOLOGI

Secara umum patofisiologi epilepsi diakibatkan oleh tidak seimbangnya neuron eksitasi dan inhibisi. Untuk lebih mengenal epilepsi lebih jauh kita harus bahas terlebih dahulu mekanisme eksitasi dan inhibisi secara mendasar.

**Eksitasi** adalah alat atau proses tapi bukan substansi signaling (perangkat pensinyalan), hanya sebagai respon sel postsinaptik (sel penerima neurotransmitter) terhadap substansi pensinyalan tersebut.

**Inhibisi** adalah aktivitas hiperpolarisasi (menjadi lebih polar) secara ionik untuk merubah potensial transmembran dari keadaan ledakan threshold (ambang pembuka untuk eksitasi).

Eksitasi (berlebihan)

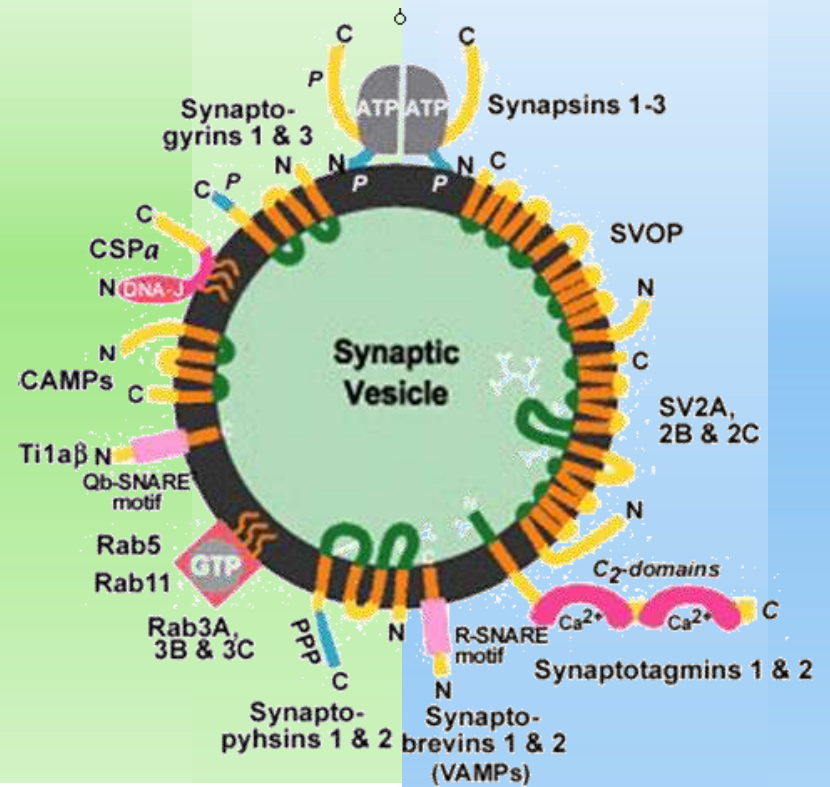
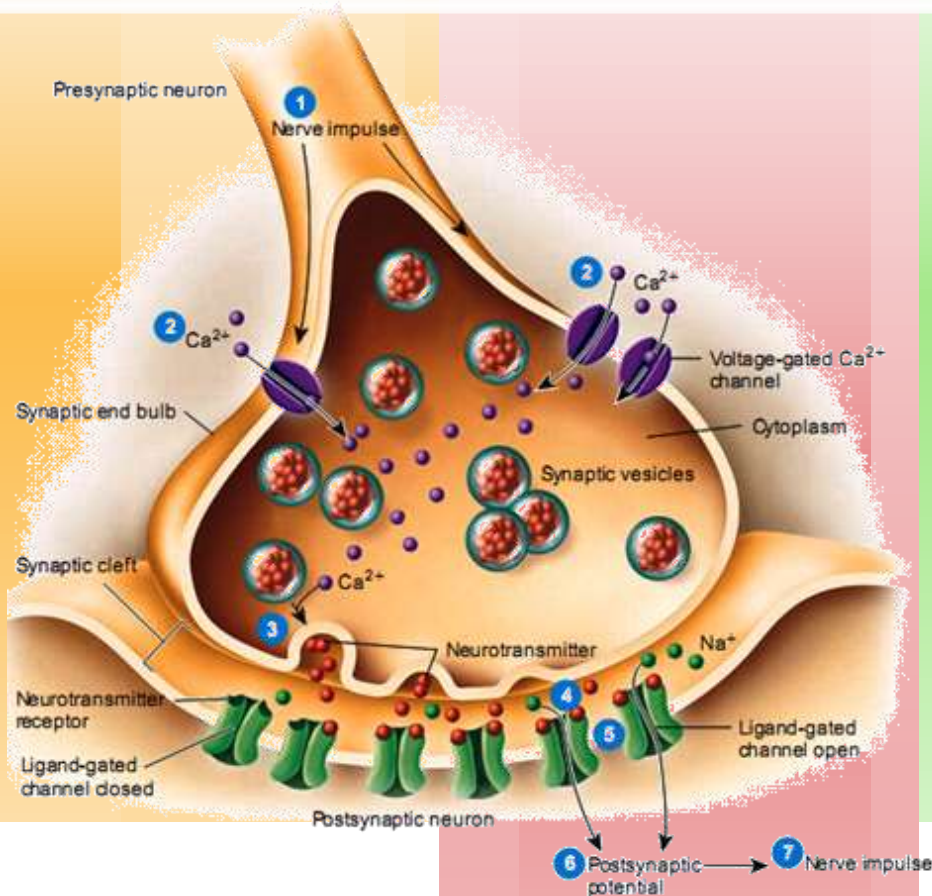
- Ion masuk -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$
- Neurotransmitter yang berpengaruh glutamat, aspartat, asetilkolin

Inhibisi (kurang)

- Ion masuk -  $\text{Cl}^-$ , arus  $\text{K}^+$  keluar
- Neurotransmitter yang berpengaruh - GABA

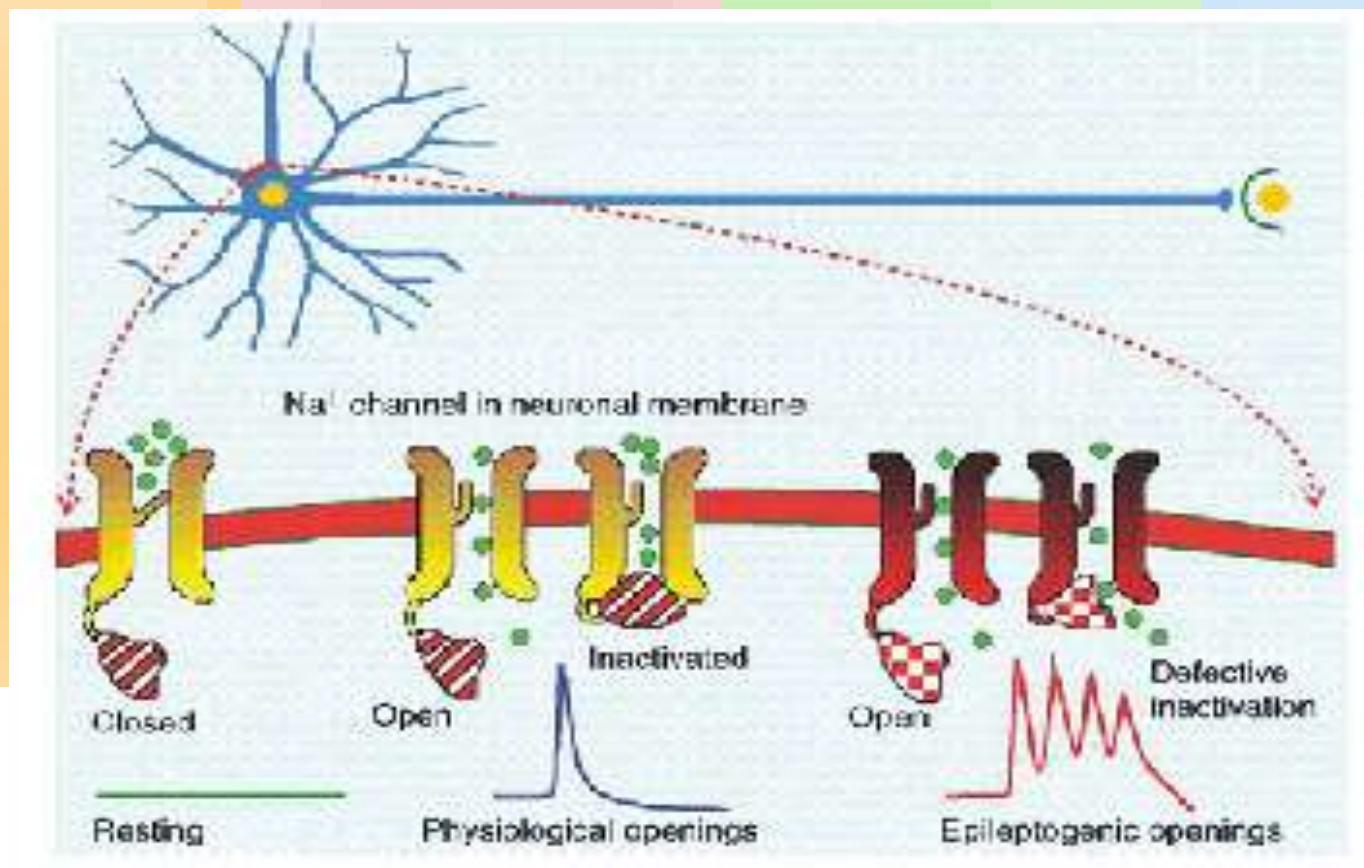


# Dasar-dasar neurotransmisi





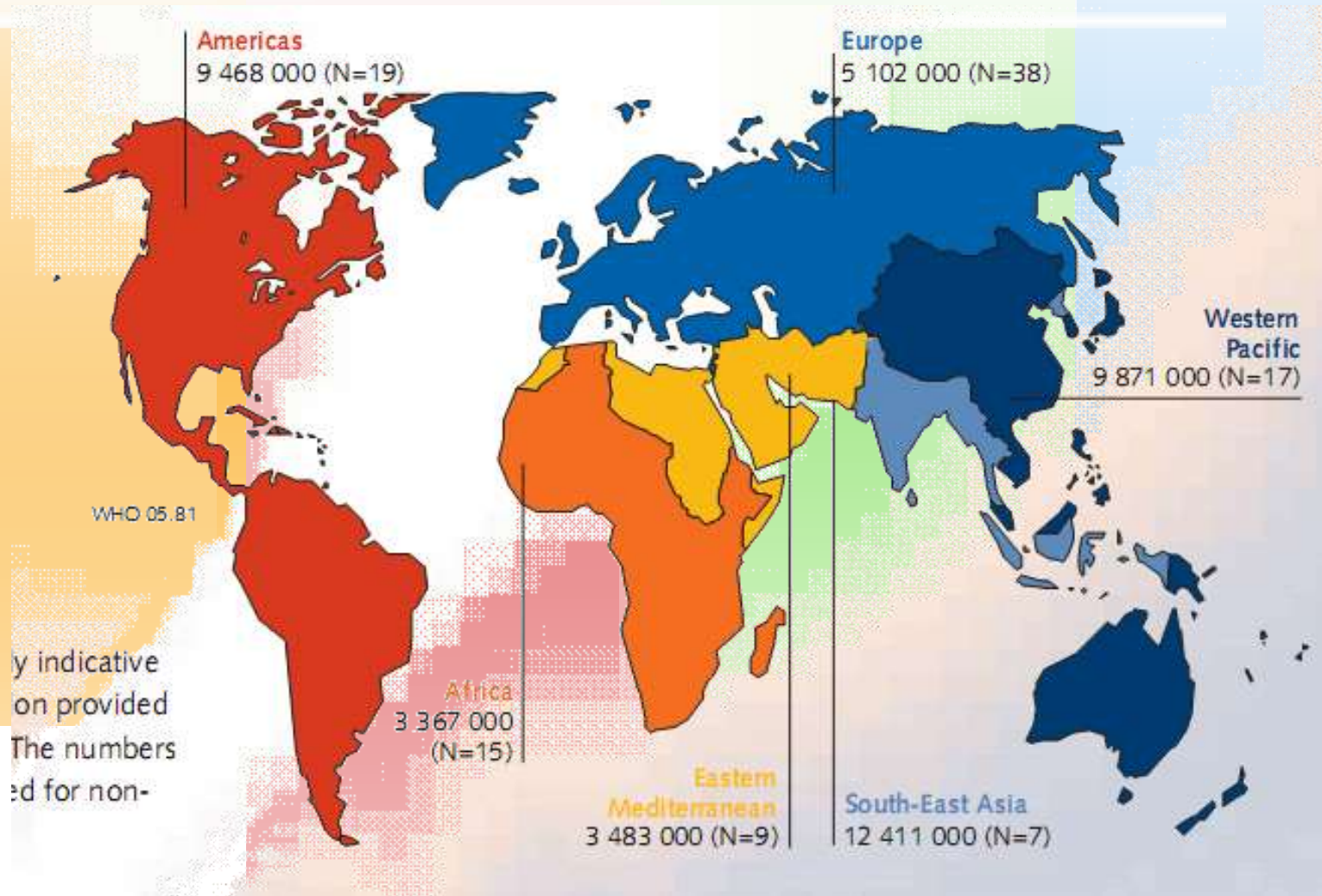
## Mutasi genetik pada kanal ion



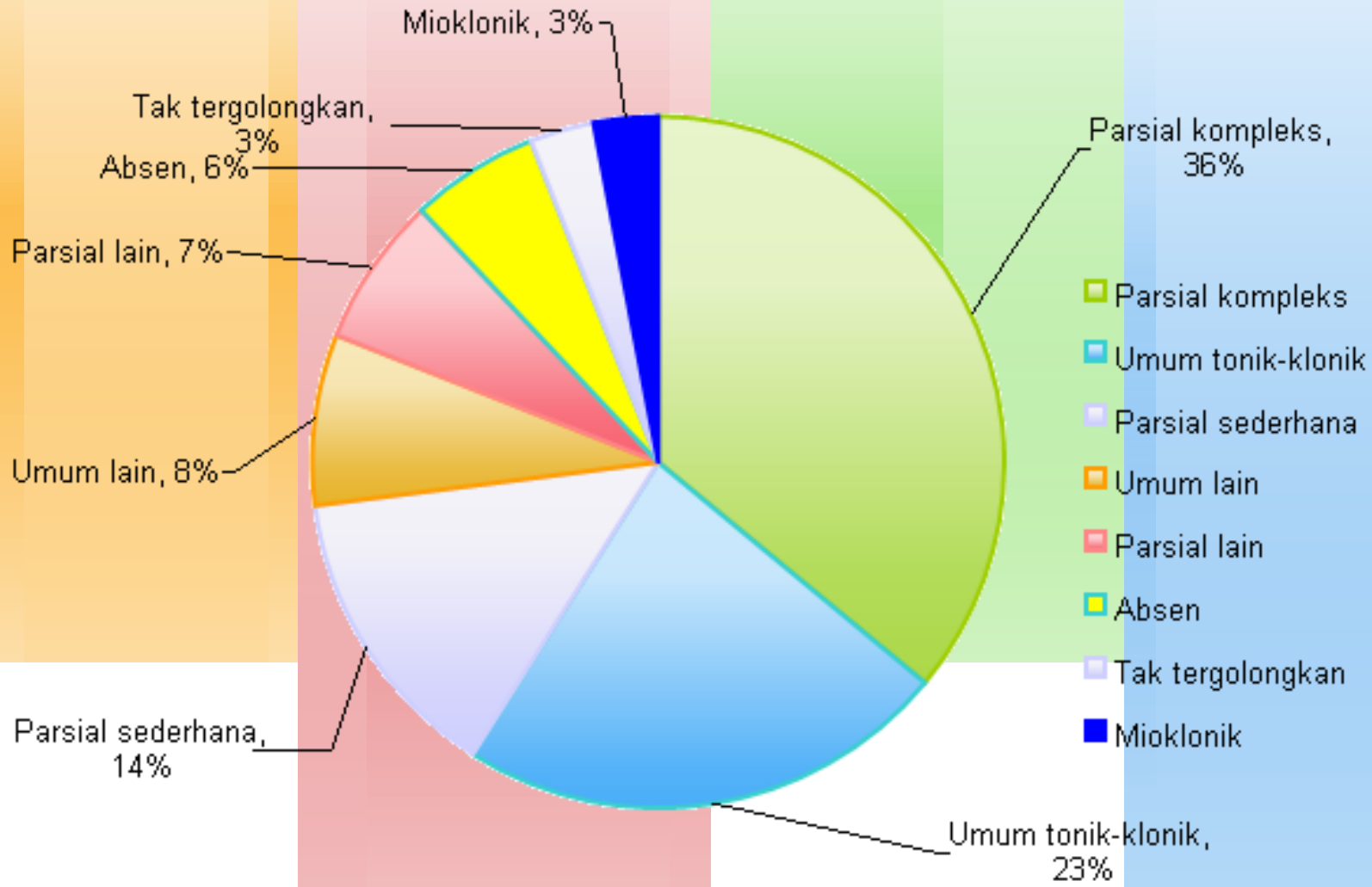
# Prevalensi epilepsi

- Prevalensi epilepsi menurut data WHO tahun 2005, total 43.704.000 orang dengan epilepsi dilaporkan dari 108 negara, yang mencakup 85.4% dari negara keseluruhan.
- Jumlah orang yang menderita epilepsi adalah 8.93 per 1000 orang (SD 8.14, median 7.59) yang diperoleh dari 105 negara.
- Jumlah orang dengan epilepsi berbeda-beda disetiap negara:
  - 12,59 per 1000 populasi di Amerika
  - 11,29 per 1000 populasi di Afrika
  - 9.97 per 1000 populasi di Asia tenggara
  - 9,4 per 1000 populasi di Mediterania timur
  - 8,23 per 1000 populasi di Eropa
  - 3,66 per 1000 populasi di barat Pasifik
- Jumlah orang dengan epilepsi berdasarkan tingkat ekonomi:
  - 7,99 per 1000 populasi di negara dengan tingkat penghasilan tinggi
  - 9,50 per 1000 populasi di negara dengan tingkat penghasilan rendah

# Peta persebaran epilepsi di dunia

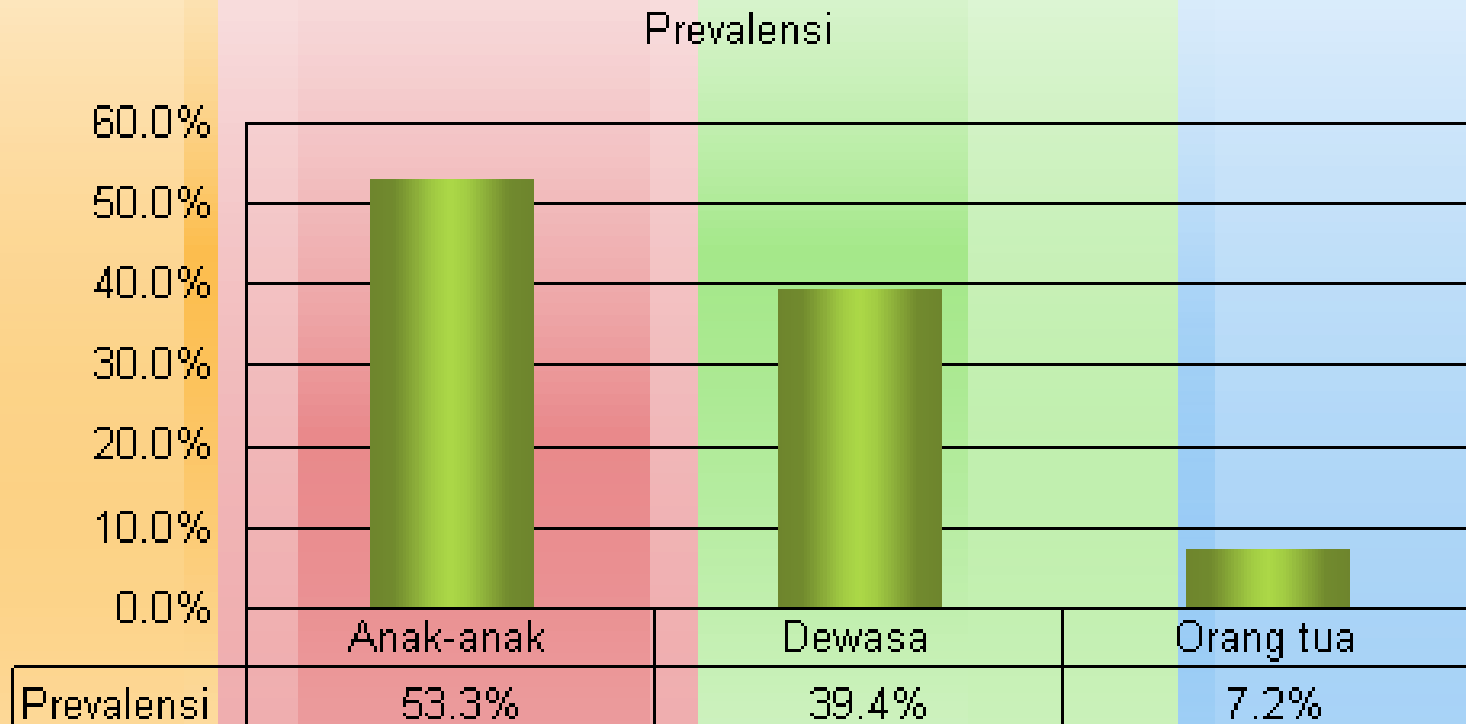


# Prevalensi Epilepsi Berdasarkan Klasifikasi di dunia, WHO 1992



Hauser WA. Epilepsia. 1992;33(suppl 4):S10.

# PREVALENSI EPILEPSI



- Prevalensi kejadian epilepsi di RS. DR Kariadi

(Husam. Perbedaan usia dan jenis kelamin pada jenis epilepsi di rsup dr. Kariadi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro 2008;vii-viii)

# PREVALENSI EPILEPSI

- Prevalensi berdasarkan jenis bangkitan

Kelompok onset usia	Parsial (%)	Umum (%)	Tidak dibedakan (%)	Total
Anak-anak	32 (33,3)	51 (53,1)	13 (13,5)	96
Dewasa-Orang tua	44 (52,4)	34 (40,5)	6 (7,1)	84
Total	76 (42,2)	85 (47,2)	19 (10,6)	180

(Husam. Perbedaan usia dan jenis kelamin pada jenis epilepsi di rsup dr. Kariadi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro 2008;ix)

# PREVALENSI EPILEPSI

## BERDASARKAN ETIOLOGI

- Penyakit serebro vaskuler 11 – 21%.
- Trauma kepala 2 – 6%.
- Tumor 4 – 7%.
- Infeksi SSP 0 – 3%.
- Idiopatik 54 – 65%.

## BERDASARKAN JENIS BANGKITAN

- Parsial 55%.
- Umum 45%.
- Pengecualian di 2 negara yaitu Pakistan (P:U = 19,5:80,5) dan Turki (P:U = 34,6:65,4).



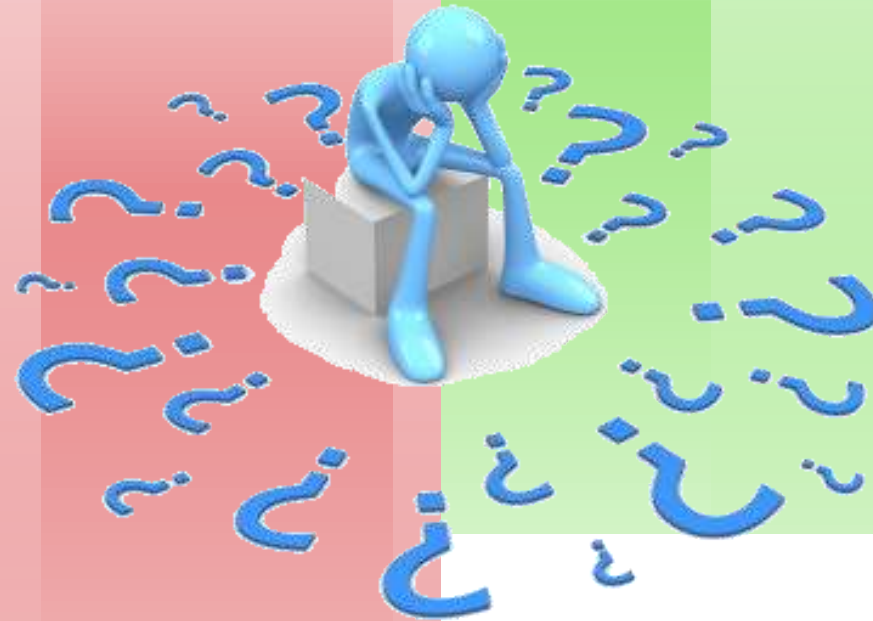
# PROGNOSIS

- Satu dari tiga orang yang pernah mengalami satu kali kejang tanpa provokasi akan mengalami kejang kedua lima tahun kemudian. Pengobatan dianjurkan untuk mencegah kejang berulang, bukan untuk mencegah epilepsi. Tanpa diobati, setelah kejang kedua berlangsung 75% akan terjadi kejang susulan satu atau dua tahun kemudian (WHO, 2005).



# ANTI EPILEPSI

# PEMILIHAN ANTIEPILEPSI



Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam memilih suatu antiepilepsi.

Faktor-faktor apa saja yang bisa menjadi acuan?

Simak beberapa statement berikut.



# Faktor yang mempengaruhi pemilihan OAE

## FAKTOR YG BERHUBUNGAN DENGAN OBAT

## Pasien

### • Khasiat

- Untuk tipe kejang tertentu
- Sebagai monotherapy

- Jenis Kelamin
- Usia

### • Keamanan dan Tolerabilitas

- Efek samping Neurologis
- Pengaruh terhadap fungsi luhur
- Reaksi Idiosynkrasi
- Efek terhadap berat badan
- Efek Kosmetik
- Efek terhadap tulang
- Efek Reproduksi endokrin
- Teratogenesis

- Comorbiditas
- Pilihan Pasien

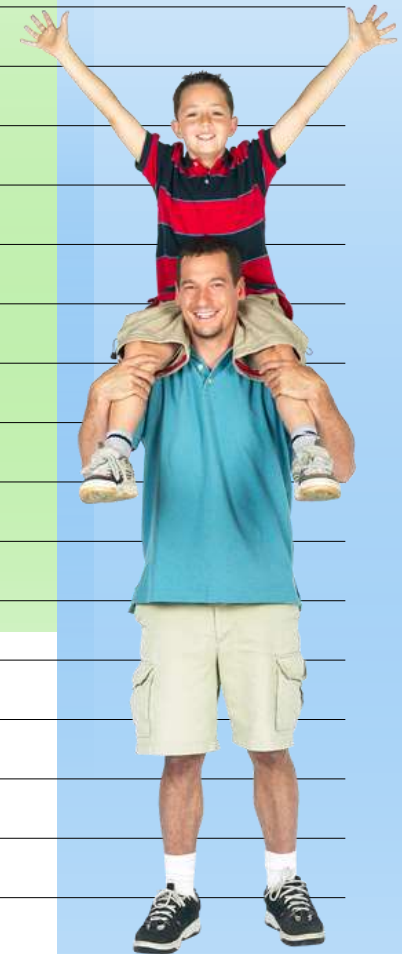
### • Karakteristik Farmacokinetik

- Bioavailabilitas
- Distribusi
- Rute eliminasi
- Interaksi obat

### • Dosis

- Dosis titrasi
- Dosis individualisasi
- Frekwensi Dosis

### • Biaya



- Jobst BC, Holmes GL, CNS Drugs (2004);18: pp. 617–628.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al Epilepsia (2006);47: pp. 1094–1120

# Drug related factor (Faktor yang berhubungan dengan obat)

## **Efficacy**

- **For particular seizure type**

Pemilihan OAE sebagian ditentukan berdasarkan jenis kejang dan sindroma epilepsi, yang ditetapkan oleh penilaian secara klinis dengan pemeriksaan laboratorium, elektrofisiologi, dan investigasi radiografis. Penggunaan OAE berspektrum luas yang dapat menanggulangi kejang parsial dan kejang umum diperlukan ketika dijumpai jenis kejang campuran, dan ketika kejang sulit untuk ditentukan. OAE yang menyediakan penanggulangan kejang parsial dan kejang umum antara lain carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin, topiramate, valproate, levetiracetam dan zonisamide.

- **As monotherapy**

Secara mendasar monoterapi lebih baik dibandingkan politerapi untuk epilepsi, karena monoterapi bisa setara atau bahkan lebih efektif dibandingkan dengan politerapi untuk mengontrol kejang dengan menurunkan risiko efek samping dan interaksi obat.

# Safety and Tolerability

- **Efek samping neurologis**

- Beberapa OAE dapat menyebabkan efek samping neurologis, kejadian yang paling sering terjadi antara lain mengantuk (carbamazepine, gabapentin, phenobarbital, pregabalin, zonisamide), pusing (gabapentin, lamotrigine, pregabalin, zonisamide), dan tremor (carbamazepine, dan valproate).
- Efek samping lain yang bersifat serius, irreversible dan jarang terjadi antara lain neuropatik perifer yang berhubungan dengan penggunaan phenytoin dan barbiturates, dan ataxia permanen berhubungan dengan penggunaan phenytoin.

## • **Effect on Body Weight**

- Hal penting yang menyangkut efek kenaikan berat badan oleh OAE dalam hal pemilihan obat, tergantung pada kebutuhan pasien secara luas, risiko dan keunggulan suatu terapi untuk pasien tersebut
- Kenaikan berat badan dapat memicu kelebihan berat badan atau obesitas, yang bisa mengakibatkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan stroke, diabetes mellitus tipe 2, dan hipertensi



- **Cosmetic effects**

Beberapa OAE dihubungkan dengan efek kosmetik spesifik yang dapat mempengaruhi pemilihan OAE, dimana efek tersebut memiliki tingkat keparahan yang bervariasi, dan reaksi pasien terhadap OAE tersebut. Cosmetic effects umumnya berkembang dengan dilakukannya pengobatan jangka panjang dan biasa terjadi pada OAE generasi pertama seperti phenytoin yang dihubungkan dengan hirsutism dan gingival hyperplasia, dan valproate yang dihubungkan dengan alopecia

## • **Teratogenicity**

- Pengobatan epilepsi selama kehamilan ditujukan untuk mengontrol kejang selama kehamilan dan menghindari kerusakan secara fatal. Beberapa OAE generasi lama seperti phenobarbital, phenytoin, dan valproat ditetapkan memiliki efek teratogenik.
- Teratogenisitas untuk OAE generasi kedua belum sepenuhnya ditetapkan.

# Pharmacokinetic characteristics

- Karakteristik farmakokinetik suatu OAE mempengaruhi khasiat, keamanan, profil tolerabilitas, administrasi, dimana hal tersebut dapat dijadikan kunci determinasi dalam pemilihan OAE.
- Secara ideal, OAE memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi, waktu paruh dijangkau dalam dosis 1x sehari atau 2x sehari, farmakokinetik yang linear, ikatan plasma protein yang minimal, tidak dimetabolisme di hati dan tidak memiliki interaksi obat.

- **Bioavailability**

- Bioavailabilitas oral yang tinggi sangat penting karena memberikan kebutuhan secara frekwentif untuk administrasi obat sehari-hari.
- Dari mulai obat diadministrasikan secara oral, absorpsi gastrointestinal yang baik dan bioavailabilitas oral yang sempurna menjadi hal penting untuk memastikan konsentrasi obat di dalam plasma

Biton V. Choosing an Antiepileptic Drug for Newly Diagnosed Epilepsy. US NEUROLOGICAL DISEASE 2006:1-8

Perucca E , Johannessen S. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come?. Epileptic Disord 2003; 5 (Suppl 1): S17–S26

- **Distribution**

Aspek utama dari distribusi obat yang mempengaruhi pemilihan suatu OAE adalah jumlah ikatan protein. Ikatan protein yang tinggi merupakan hal yang dianggap merugikan, karena hanya OAE yang tidak terikat (ikatan protein rendah) yang dapat masuk melewati blood-brain barrier (sawar darah otak) dan menghasilkan aktivitas biologis

- **Route of Elimination**

Metabolisme obat secara hepatic berhubungan dengan tingginya risiko interaksi obat yang signifikan secara klinis, dapat mengganggu fungsi hormonal yang mengarah pada efek yang tidak diinginkan dan toksisitas

## • Drug Interactions

- Semua OAE memiliki potensi untuk berinteraksi dengan OAE yang lain atau dengan obat-obatan dari kelas terapeutik lain
- Umumnya, OAE yang mengalami metabolisme aecara hepatic berhubungan dengan bermacam-macam interaksi obat. Beberapa OAE seperti lamotrigine dan valproate dimetabolisme oleh konjugasi glucuronic acid, oleh karena itu obat-obatan seperti obat kontrasepsi secara oral yang menginduksi dan menghambat glucuronidasi akan mempengaruhi metabolisme OAE tersebut

# Dosing Requirements

Beberapa pertimbangan sering dihubungkan dengan pemberian dosis dalam hal pemilihan suatu OAE. Faktor yang berpengaruh terhadap pemberian dosis bervariasi, sesuai dengan kebutuhan dan pilihan dari setiap pasien secara individual.



- **Dose Titration**

Periode titrasi yang singkat dengan hasil pencapaian yang cepat diiringi pemberian dosis yang efektif menjadi hal penting dalam suatu pemilihan OAE, terutama pada pasien yang memiliki kejang frekwentif bahkan parah

## • Dose Individualization

- Seberapa banyak obat harus diberikan untuk mencapai dosis optimal, berbeda pada setiap OAE. Kebutuhan individualisasi dosis dan TDM dilakukan untuk memperkirakan relasi antara konsentrasi suatu OAE dan efek secara klinis, umumnya memiliki hubungan yang terbalik dalam hal prediktabilitas farmakokinetik suatu obat
- Sebagian besar OAE generasi kedua memiliki profil farmakokinetik yang bisa di prediksi dibandingkan dengan OAE generasi pertama

- **Dosing Frequency**

Frekwensi dosis memegang peranan penting dalam pemilihan obat, hal ini berpengaruh terhadap kenyamanan pasien dalam menjalani pengobatan, dan sangat diperlukan pada saat maintenance konsentrasi terapeutik OAE di dalam darah dan pengendalian kejang.

- **Cost**

Meskipun harga OAE generasi pertama umumnya lebih murah dibandingkan dengan OAE generasi kedua, biaya tambahan lain baik secara langsung maupun secara tidak langsung berkontribusi terhadap profil ekonomi dari suatu terapi.

Contoh: TDM (Therapeutical Drug Monitoring) dilakukan untuk memonitor efektivitas OAE selama terapi, secara tidak langsung hal ini membutuhkan biaya tambahan.

# Patient-Related Factors

- **Gender**

- OAE mempengaruhi dan dipengaruhi oleh hormon endokrin, dan interaksi antara OAE dan hormon dapat menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan pada saat pengontrolan kejang dan pemberian obat
- Keterkaitan tersebut mempengaruhi kesehatan wanita pengidap epilepsi

- **Age**

Usia tua dan muda masing-masing terhubung dengan pertimbangan secara spesifik yang mempengaruhi pemilihan OAE. Epilepsi pada anak-anak akan sukar untuk ditangani, disebabkan frekwensi kekambuhan dari kejang yang bersifat parah, dan tingkat kejadian keterbelakangan mental yang tinggi serta abnormalitas kognisi dan tingkah laku

## **NICE guideline 2012**

Menurut NICE guideline 2012 Strategi penggunaan antiepilepsi harus secara individu yang mengacu pada jenis bangkitan, sindroma, pengobatan tambahan, penyakit penyerta, usia, gaya hidup, keluarga, dan karir.



**Thank You!**