

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Epilepsi

2.1.1 Definisi Epilepsi

Epilepsi adalah penyakit gangguan saraf yang ditandai dengan seseorang mengalami bangkitan secara berulang serta gangguan kognitif, psikologis, dan konsekuensi sosial (DiPiro *et al.*, 2020). Ada banyak jenis epilepsi yang ditandai dengan jenis kejang yang berbeda, dengan tingkat keparahan dan etiologi yang berbeda-beda. Epilepsi ditandai oleh salah satu kondisi seperti minimal 2 bangkitan tanpa provokasi dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam. Satu bangkitan tanpa provokasi dengan kemungkinan minimal 60% terjadinya bangkitan berulang dalam waktu 10 tahun berikutnya, dan telah ditegakkan sindrom epilepsi (Perdossi, 2016).

Selain kejang, penderita epilepsi menghadapi banyak tantangan karena mereka mungkin menunjukkan keterlambatan perkembangan saraf, gangguan kognitif, dan sering kali menderita depresi dan kecemasan yang menyertai. Selain itu, pasien epilepsi mungkin menghadapi tantangan pendidikan, kesulitan hidup mandiri, dan menjadi korban stigma dan kesalahpahaman masyarakat. *International League Against Epilepsy* (ILAE) mendefinisikan epilepsi tidak hanya sebagai suatu kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan yang bertahan lama untuk menimbulkan serangan epilepsi tetapi juga sebagai konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial dari kondisi ini (DiPiro *et al.*, 2020).

2.1.2 Epidemiologi epilepsi

Epilepsi menyumbang secara signifikan pada beban penyakit global, memengaruhi sekitar 50 juta individu diseluruh dunia. Secara global, diperkirakan 5 juta orang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya. Di negara-negara berpendapatan tinggi, diperkirakan terdapat 49 per 100.000 orang yang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya. Sementara di

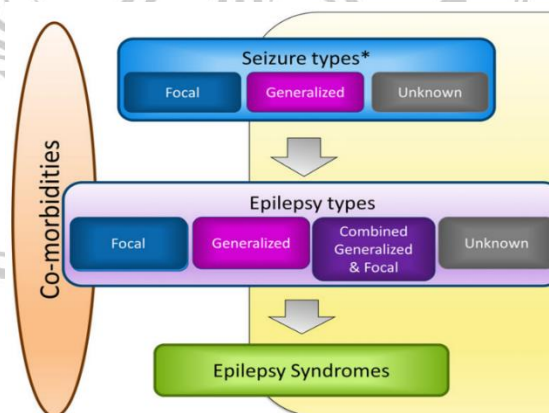
negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, angka ini bisa mencapai 139 per 100.000 penduduk. Hampir 80% penderita epilepsi tinggal dinegara-negara berpenghasilan rendah dan menengah.

Di Amerika Serikat sekitar 3,4 juta orang menderita epilepsi dengan prevalensi 1,2%. Meskipun epilepsi merupakan penyakit kronis yang dapat terjadi pada semua usia, jumlah kasus (insiden) epilepsi baru tertinggi akan terjadi pada masa anak-anak dan pada geriatri (DiPiro *et al.*, 2020).

Populasi penderita epilepsi dengan gejala kejang tidak terkontrol dan yang memerlukan pengobatan diperkirakan antara 4-10/1000 penduduk, untuk di negara berkembang diperkirakan 6- 10/1000 penduduk. Indonesia sendiri merupakan salah satu negara berkembang yang angka kejadian epilepsi bisa dikatakan cukup tinggi karena prevalensinya berkisar antara 0,5% sampai 2%. Setidaknya terdapat 700.000 hingga 1.400.000 kasus epilepsi yang terjadi di Indonesia dan mengalami penambahan sebanyak 70.000 kasus baru tiap tahunnya (Trisha *et al.*, 2021). Di Jawa Timur sendiri terdapat 2-3% dari 100 balita pada tahun 2009-2010 anak mengalami kejang (Rachmah *et al.*, 2021).

2.1.3 Klasifikasi Epilepsi

Klasifikasi Epilepsi meliputi epilepsi fokal, umum (*generalized*), kombinasi umum dan fokal, dan epilepsi yang tidak diketahui. (ILAE, 2017)



Gambar 2. 1 Klasifikasi Epilepsi (DiPiro et al., 2020)

Epilepsi fokal atau parsial termasuk gangguan bangkitan yang melibatkan satu hemisfer otak. Kejang fokal atau parsial yaitu kejang parsial sederhana yaitu diawali dengan kejang singkat, ini diistilahkan “aura” atau “warning” dan terjadi sebelum kejang parsial kompleks atau kejang tonik klonik. Tidak ada penurunan kesadaran, dengan durasi kurang dari satu menit. dan kejang parsial kompleks yaitu dimulai dengan dengan tatapan kosong, kehilangan ekspresi atau samar-samar, penampilan bingung. Kesadaran terganggu dan orang mungkin tidak merespon. Kadang-kadang orang memiliki perilaku yang tidak biasa. Perilaku umum termasuk mengunyah, gelisah, berjalan di sekitar atau bergumam. Kejang parsial dapat berlangsung dari 30 detik sampai tiga menit. Setelah kejang, penderita sering bingung dan mungkin tidak ingat apa-apa tentang kejang (IDAI, 2016)

Sementara itu pada kejang umum terjadi gangguan pada kedua hemisfer di otak dengan gejala kehilangan kesadaran awal yang merupakan awal manifestasi kejang. Pasien epilepsi umum dapat memiliki berbagai tipe bangkitan termasuk absans, mioklonik, atonik, tonik dan bangkitan tonik-klonik (Kemenkes, 2017). Berikut beberapa pengertiannya :

1. Tonik-klonik (Grand mal)

Diawali dengan hilangnya kesadaran dan sering penderita akan menangis. Jika berdiri, orang akan terjatuh, tubuh menegang (tonik) dan diikuti sentakan otot (klonik). Bernafas dangkal dan sewaktu-waktu terputus menyebabkan bibir dan kulit terlihat keabuan/ biru. Air liur dapat terakumulasi dalam mulut, terkadang bercampur darah jika lidah tergigit. Dapat terjadi kehilangan kontrol kandung kemih. Kejang biasanya berlangsung sekitar dua menit atau kurang. Hal ini sering diikuti dengan periode kebingungan, agitasi dan tidur. Sakit kepala dan nyeri juga biasa terjadi setelahnya.

2. Absens (Petit mal)

Kejang ini biasanya dimulai pada masa anak-anak (tapi bisa terjadi pada orang dewasa), seringkali keliru dengan melamun atau pun tidak perhatian.

Sering ada riwayat yang sama dalam keluarga. Diawali mendadak ditandai dengan menatap, hilangnya ekspresi, tidak ada respon, menghentikan aktifitas yang dilakukan. Terkadang dengan kedipan mata atau juga gerakan mata ke atas. Durasi kurang lebih 10 detik dan berhenti secara tiba-tiba. Penderita akan segera kembali sadar dan melanjutkan aktifitas yang dilakukan sebelum kejadian, tanpa ingatan tentang kejang yang terjadi. Penderita biasanya memiliki kecerdasan yang normal. Kejang pada anak-anak biasanya teratasi seiring dengan pubertas.

3. Mioklonik

Kejang berlangsung singkat, biasanya sentakan otot secara intens terjadi pada anggota tubuh atas. Sering setelah bangkitan mengakibatkan menjatuhkan dan menumpahkan sesuatu. Meski kesadaran tidak terganggu, penderita dapat merasa kebingungan dan mengantuk jika beberapa episode terjadi dalam periode singkat. Terkadang dapat memberat menjadi kejang tonik-klonik.

4. Tonik

Terjadi mendadak. Kekakuan singkat pada otot seluruh tubuh, menyebabkan orang menjadi kaku dan terjatuh jika dalam posisi berdiri. Pemulihannya cepat namun cedera yang terjadi dapat bertahan. Kejang tonik dapat terjadi pula saat tertidur.

5. Tonik

Terjadi mendadak, kehilangan kekuatan otot, menyebabkan penderita lemas dan terjatuh jika dalam posisi berdiri. Biasanya terjadi cedera dan luka pada kepala. Tidak ada tanda kehilangan kesadaran dan cepat pemulihan kecuali terjadi cedera.

Ada kelompok baru epilepsi yang merupakan gabungan umum dan fokal. Epilepsi “tidak diketahui” digunakan untuk menunjukkan kondisi epilepsi tetapi tidak dapat ditentukan jenisnya karena informasi tidak cukup tersedia (Korespondensi *et al.*, 2022).

2.1.4 Etiologi Epilepsi

Menurut ILAE, Etiologi epilepsi dibagi menjadi 3 kategori :

1. Idiopatik

Tidak terdapat kerusakan struktural di otak. Diperkirakan mempunyai kecenderungan genetik dan biasanya berkaitan dengan usia.

2. Kriptogenik

Dianggap simtomatis tetapi penyebabnya belum diketahui.

3. Simtomatik

Serangan epilepsi kelainan struktural di otak, misalnya cedera kepala, kelainan kongenital, gangguan peredaran darah otak, toksik (alkohol, obat), kelainan neurodegeneratif.

2.1.5 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor resiko dari penyakit epilepsi yaitu :

1. Usia : Faktor usia, usia saat onset kejang pertama muncul, dan durasi epilepsi memiliki potensi mempengaruhi kualitas hidup pasien epilepsi.
2. *Genetic Epilepsy Syndrome* : Pasien epilepsi yang diduga disebabkan karena kelainan genetic.
3. *Structural/metabolic syndrome epilepsy* : pasien dengan kelainan metabolik yang menyebabkan seorang berisiko mengalami epilepsi, contohnya epilepsi sebelum atau setelah stroke, cedera kepala atau infeksi sistem saraf pusat.

(Kemenkes, 2017)

2.1.6 Manifestasi Klinis

Gejala pasien epilepsi bergantung pada tipe kejang yang dialami. Pada kejang umum, terjadi kehilangan kesadaran awal yang dapat merupakan gejala awal manifestasi kejang. Kejang umum terbagi menjadi 5 jenis yaitu kejang tonik, kejang klonik, kejang tonik-klonik, kejang absans, dan kejang atonik. Kejang tonik ditandai dengan kontraksi otot yang berlangsung selama beberapa detik sampai menit serta ekstremitas tubuh terlihat kaku. Kejang ini sering

terjadi saat tidur, dan jika terjadi saat pasien sadar, sering menyebabkan pasien terjatuh. Kejang klonik ditandai dengan sentakan sekelompok otot yang berulang secara teratur lebih kurang 2-3 siklus per detik dan berlangsung lama, biasanya pada kedua sisi tubuh. Kejang tonik-klonik (*grand mal*) ditandai dengan kontraksi klonik bilateral dari otot somatis yang disertai dengan penurunan kesadaran. Kejang absans ditandai dengan hilangnya kesadaran yang bersifat sementara serta gambaran EEG khas berupa gelombang paku-ombak pada frekuensi 2,5 – 3 Hz. Penderita juga dapat mengalami kedutan kelopak mata dan mulut serta kepala terkulai karena hilangnya tonus secara mendadak. Kejang atonik ditandai dengan hilangnya tonus otot tanpa didahului kejang mioklonik atau tonik yang berlangsung 1-2 detik, melibatkan kepala, batang tubuh, serta otot ekstremitas. Sementara itu, kejang parsial dibagi menjadi 3 yaitu kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks, dan kejang parsial yang menjadi umum. Pasien tidak mengalami gangguan kesadaran pada kejang parsial sederhana melainkan disertai dengan gangguan gejala motorik, somatosensorik, atau perilaku. Berbeda dengan kejang parsial sederhana, pasien dengan kejang parsial kompleks akan mengalami perubahan kesadaran. Sementara itu, pasien kejang parsial menjadi umum dapat mengalami kejang fokal pada awalnya yang akan berubah menjadi kejang umum (Kemenkes, 2017).

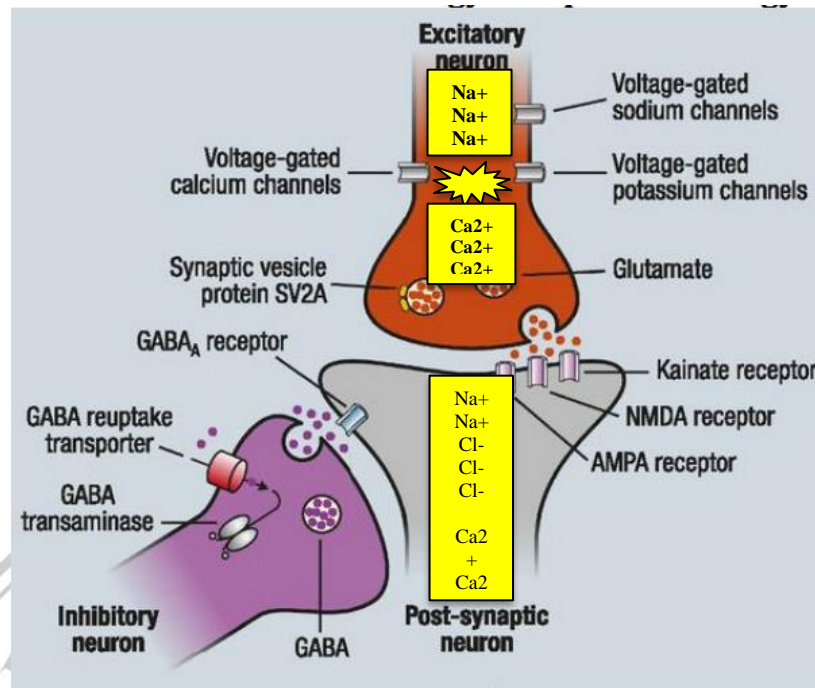
2.1.7 Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi umum yang mendasari semua epilepsi adalah gangguan regulasi aktivitas listrik di otak yang mengakibatkan pelepasan neuron yang tersinkronisasi berlebihan (DiPiro *et al.*, 2020)

Penyakit otak ini terjadi ketika sel-sel saraf gagal berkomunikasi dengan baik, sehingga mengakibatkan kejang yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan progresif pada neuron. Bagian yang mempunyai ambang kejang paling kecil adalah hipokampus. Sklerosis hipokampus muncul sebagai penyusutan jaringan, hilangnya sel, dan gliosis reaktif di hipokampus. Kapasitas beberapa populasi neuron untuk menghasilkan pelepasan sinkron

frekuensi tinggi mendasari perkembangan epileptogenesis kortikal fokal. Neuron di sekitar fokus epileptogenik mengalami hiperpolarisasi dan GABAergik sehingga menghambat neuron didalam fokus. Penyebaran kejang bergantung pada faktor atau agen apapun yang mengaktifkan neuron di fokus atau menghambat neuron disekitarnya. Ketika intensitas pelepasan kejang melebihi titik tertentu, ia mengatasi pengaruh penghambatan neuron disekitarnya dan menyebar ke daerah kortikal dan subkortikal yang berdekatan melalui koneksi sinaptik kortiko-kortikal yang pendek. Penyebaran eksitasi ke pusat kortikal, talamus, dan batang otak berhubungan dengan fase tonik kejang dan kehilangan kesadaran, serta tanda-tanda sistem saraf otonom (Chauhan P *et al.*, 2022).

Glutamat di otak berfungsi sebagai neurotransmitter rangsang utama, sedangkan GABA berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat utama. Agar sistem saraf dapat beroperasi secara normal, tonus glutamatergik dan GABAergik harus seimbang. Ketika glutamat dilepaskan dalam jumlah besar dapat menyebabkan eksitotoksitas yang mengakibatkan kerusakan saraf, kematian sel dan disfungsi pada neuron yang tersisa setelah cedera otak. Glutamat ini menyebabkan peningkatan masuknya ion Ca^{2+} dengan mengaktifkan reseptor NMDA secara berlebihan. Dengan mengaktifkan sitoplasmprotease yang memecah sitoskeletal dan protein lainnya, sintase oksida anitrat neuron (nNOS) yang meningkatkan produksi oksida nitrat, dan peroksinitrit yang merusak DNA, kelebihan kadar CA^{2+} menyebabkan kondisi memburuk yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel saraf (Hastuti *et al.*, 2022).



Gambar 2. 2 Patofisiologi Kejang (Auspar, 2021)

2.2 Tinjauan Tentang Sistem Saraf Pusat

2.2.1 Anatomi Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf adalah jaringan kompleks yang memungkinkan suatu organisme berinteraksi dengan lingkungannya. Komponen sensorik yang mendeteksi rangsangan lingkungan, dan komponen motorik yang memberikan kendali rangka, jantung, dan otot polos serta kendali sekresi kelenjar. Sistem saraf dikoordinasikan dalam suatu sistem untuk memaksa respons motorik yang sesuai terhadap rangsangan atau masukan sensorik yang telah diterima, disimpan, dan diproses. Sistem saraf dapat dibagi menjadi sistem saraf perifer dan pusat (masing-masing PNS dan SSP). Otak terbagi menjadi empat bagian utama : (1) batang otak, terdiri dari medula, pons, dan otak tengah; (2) otak kecil; (3) diencephalon, dengan thalamus dan hipotalamus; dan (4) belahan otak, terdiri dari korteks serebral, ganglia basal, hipokampus, dan amigdala (Ludwig et al, 2020).

Saraf kranial III – XII muncul dari batang otak, dan memberikan persarafan sensorik ke kepala dan leher dengan beberapa perluasan fungsi ke

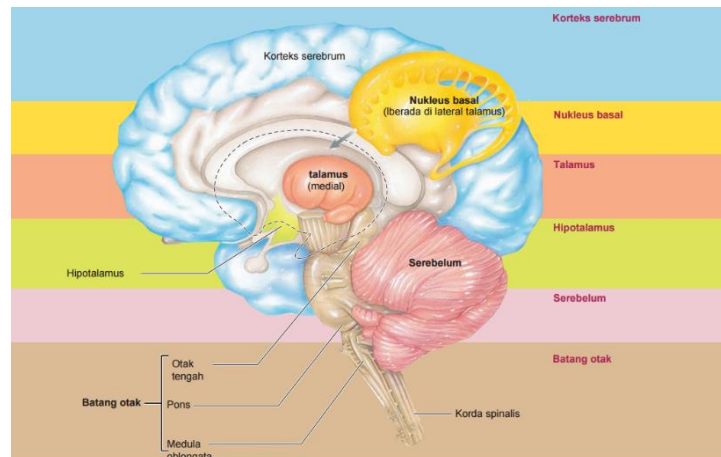
wilayah otot trapezius melalui saraf aksesori tulang belakang. Medula merupakan kelanjutan rostral dari sumsum tulang belakang dan berisi pusat otonom yang mengontrol fungsi dan sistem vital yang terlibat dalam pernapasan dan pemeliharaan tekanan darah yang sesuai. Pusat – pusat ini juga mengatur refleks diafragma dan faring. Pons terletak di antara medula dan otak tengah dan berkontribusi pada pemeliharaan postur dan keseimbangan, serta pernapasan. Pons membawa informasi dari otak besar ke otak kecil melalui saluran kortikopontocerebellar. Otak tengah adalah bagian paling rostral dari batang otak dan terlibat dalam pergerakan mata serta jalur penyampaian visual dan pendengaran melalui masing-masing inti genikulatum lateral dan inti genikulatum medial (Ludwig *et al*, 2020).

Otak kecil terletak di fossa posterior dan mengoordinasikan gerakan kepala dan mata, perencanaan dan pelaksanaan gerakan, serta pemeliharaan postur. Selain perannya yang penting dalam fungsi motorik, otak kecil telah terbukti menjadi komponen penting dari banyak proses kognitif dan sensorik-motorik, termasuk jalur pendengaran yang terlibat dalam fungsi seperti pengenalan ucapan. Talamus dan hipotalamus terletak di antara belahan otak dan batang otak. Talamus adalah wilayah pemrosesan utama informasi sensorik yang menuju korteks serebral dan informasi motorik yang berjalan berlawanan arah menuju batang otak dan sumsum tulang belakang. Hipotalamus mengontrol sekresi kelenjar hipofisis dengan mengeluarkan hormon ke dalam darah portal hipofisis yang merangsang atau menghambat pelepasan hormon hipofisis anterior. Sekresi hipofisis posterior yang meliputi hormon antidiuretik dan oksitosin juga dikendalikan oleh badan sel yang terletak di hipotalamus.

Hipokampus terutama terlibat dengan memori dan amigdala memproses informasi emosional menjadi efek pada sistem otonom melalui hipotalamus dan sekresi hormon. Korteks serebral sebagian besar terlibat dalam persepsi dan fungsi motorik yang lebih tinggi melalui pemrosesan informasi sensorik dan integrasi fungsi motorik. Korteks berisi area sensorik dan motorik primer, sekunder, dan tersier. Fungsi kortikal berpusat pada kemampuan untuk

mengintegrasikan beragam sinyal dan memberikan arahan sebagai respons. Sumsum tulang belakang adalah perpanjangan ekor dari SSP. (Ludwig *et al*, 2020).

Sumsum tulang belakang tersegmentasi, seperti halnya tulang belakang, dan memproyeksikan 31 pasang saraf tulang belakang (dengan komponen aferen dan eferen). Terdapat delapan pasang saraf tulang belakang leher, 12 pasang saraf toraks, lima pasang saraf lumbal, lima pasang saraf sakral, dan satu pasang saraf tulang ekor. Saraf aferen terdiri dari saraf sensorik dan membawa informasi dari kulit, sendi, otot, dan organ visceral; sedangkan saraf eferen terdiri dari saraf motorik, baik somatik maupun otonom, dan mempersarafi otot rangka, jantung, dan otot polos, serta jaringan kelenjar dan sel sekretorik. Sumsum tulang belakang bertanggung jawab untuk mentransmisikan sinyal antara perifer dan seluruh SSP melalui jalur naik dan turun. Transmisi impuls ke seluruh sistem saraf dilakukan melalui neuron yang menggunakan koneksi sinaptik. Akibatnya, ada komponen listrik dan kimia yang terlibat dalam transmisi sinyal. Berbagai neurotransmiter digunakan di berbagai sinapsis, neuroefektor, dan sambungan neuromuskular; contohnya termasuk asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, glutamat, asam gamma-aminobutyric (GABA), neuropeptida, hormon, dan bahkan oksida nitrat. Konsentrasi ion juga memainkan peran penting dalam pembangkitan dan konduksi impuls. Oleh karena itu, keseimbangan ion yang sehat harus dipertahankan dengan menggunakan transpor aktif. Penggunaan Na^+/K^+ -ATPase yang berlebihan menyebabkan kebutuhan glukosa pada saraf. Kalsium juga telah terbukti diperlukan untuk eksitasi pada sambungan neuromuskular dan sinapsis ganglionik, dan magnesium menghambat rangsangan (Ludwig *et al*, 2020).



Gambar 2. 3 Anatomi Otak (Sherwood, 2013)

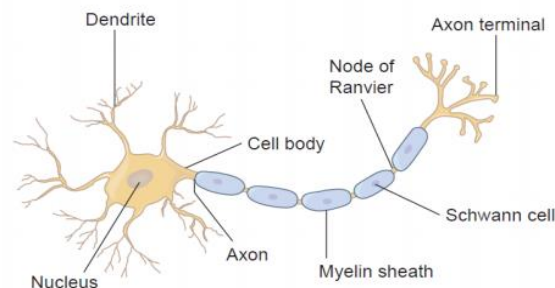
Epilepsi dikaitkan dengan perubahan anatomi pada hipokampus, amigdala, korteks frontal, korteks temporal, dan korteks penciuman. Pelepasan neuron hypersinkron yang berlebihan di otak yang menyebabkan perubahan fungsi neurologis paroksismal dikenal sebagai kejang. Epilepsi adalah kondisi neurologis yang ditandai dengan dua atau lebih kejang yang tidak diketahui. Hipereksitabilitas berarti bahwa tingkat rangsangan tertentu, atau ambang batas, harus dilampaui agar kejang dapat terjadi. Dengan kata lain, ketika eksitasi melebihi penghambatan, terjadi kejang. Hipersinkroni adalah keadaan ketika sekelompok neuron menyala secara bersamaan dan dengan kecepatan yang sama. Kejang adalah peristiwa yang terkoordinasi yang melibatkan banyak neuron yang menyala secara serempak (Chauhan P *et al.*, 2022). Area otak yang diyakini sebagai lokasi awal terjadinya serangan epilepsi adalah neokorteks, area mesial frontotemporal dan hipokampus.

2.2.2 Mikroanatomi Otak

Sistem saraf terdiri dari jutaan sel saraf yang disebut dengan neuron. Neuron dikhususkan untuk menghantarkan dan mengirimkan pesan (impuls) yang berupa rangsangan atau tanggapan. Setiap satu sel saraf (neuron) terdiri atas bagian utama berupa badan sel saraf, dendrit, dan akson. Badan sel saraf merupakan bagian yang paling besar yang didalamnya terdapat nukleus dan sitoplasma. Di dalam sitoplasma terdapat mitokondria yang berfungsi

membangkitkan energi untuk membawa rangsangan. Dendrit berfungsi untuk menerima impuls (rangsang) yang datang dari ujung akson neuron lain. Kemudian impuls dibawa ke badan sel saraf. Akson merupakan serabut yang panjang dan umumnya tidak bercabang yang berfungsi meneruskan rangsangan dari badan sel saraf ke kelenjar dan serabut-serabut otot (Meutia *et al.*, 2021).

Neuron dibagi menjadi 2, yaitu berdasarkan fungsi dan bentuknya. Berdasarkan fungsinya, saraf dibagi menjadi saraf sensorik (aferen) dan interneuron. Saraf sensorik (aferen) adalah saraf yang mengirimkan rangsang dari daerah reseptor atau indra menuju sistem saraf pusat (otak/sumsum tulang belakang). Interneuron adalah saraf penghubung yang banyak terdapat di otak dan sumsum tulang belakang. Interneuron juga berfungsi menghubungkan neuron yang satu dengan neuron yang lainnya (Sri Handayani, 2021.)



Gambar 2. 4 Neuron Otak (Neurofisiologi, 2017)

2.2.3 Sistem Neurotransmitter Pada Sistem Saraf Pusat

Neurotransmitter adalah senyawa kimia endogen yang memungkinkan neuron untuk berkomunikasi satu sama lain diseluruh tubuh. Hal tersebut memungkinkan otak untuk mengatur berbagai fungsi, melalui proses transmisi sinaptik kimia. Senyawa kimia endogen ini merupakan bagian penting dalam membentuk kehidupan fungsi sehari-hari (Sheffler *et al.*, 2023).

Neurotransmitter yang digunakan untuk melakukan berbagai fungsi termasuk asetilkolin, glutamat, GABA, glisin, dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama di otak yang juga merupakan mediator utama plastisitas sistem saraf. Glutamat terlibat dalam

sinaps yang dapat dimodifikasi yang menurut para peneliti merupakan elemen penyimpanan memori di otak. Asam gamma aminobutyric (GABA) dan glisin berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat utama. GABA dapat menyebabkan sekitar 40% proses penghambatan di otak. Glisin ditemukan di sumsum tulang belakang. Dopamin berperan penting dalam beberapa fungsi otak termasuk pembelajaran, kontrol motorik, emosi, dan terlibat dalam gangguan kejiwaan dan neurologis. Serotonin adalah neurotransmitter yang memodulasi berbagai proses neuropsikologis dan aktivitas saraf (Sheffler *et al.*, 2023).

Pelepasan neurotransmitter bergantung pada kekuatan impuls dan membutuhkan influks ion kalsium pada terminal pre-sinaps. Vesikel-vesikel pada sinaps yang berasal dari badan sel ataupun dendrit merupakan tempat sintesis serta penyimpanan neurotransmitter lebih lanjut. Vesikel tersebut dapat mengandung lebih dari satu jenis neurotransmitter. Neurotransmitter didalamnya bersifat eksitatorik maupun inhibitorik, hal ini menunjukkan bahwa pada neuron post-sinaps memang terdapat dua jenis reseptor yang berbeda fungsinya (Neurofisiologi, 2017).

2.3 Pemeriksaan Penderita Epilepsi

2.3.1 Anamnesis

Anamnesa atau anamnesis adalah cara pemeriksaan yang dilakukan dengan wawancara baik langsung pada pasien (auto anamnese) atau pada orang tua atau sumber lain (allo anamnese). Penegakan diagnosa, 80% nya didapatkan dari anamnese (Biomed, 2021)

a. Gejala dan tanda sebelum, selama, dan pasca bangkitan :

- Sebelum bangkitan/gejala prodromal:
 - Kondisi fisik dan psikis yang mengindikasikan akan terjadinya bangkitan, misalnya perubahan perilaku, berkeringat, hipotermi, mengantuk, dan lain-lain.

- Selama bangkitan/iktal :
 - Apakah terdapat aura atau gejala yang dirasakan pada awal bangkitan?
 - Bagaimana pola/bentuk bangkitan, mulai dari deviasi mata, gerakan kepala, gerakan tubuh, gerakan pada salah satu atau kedua lengan dan tungkai, bangkitan tonik/klonik, inkontinensia, lidah tergigit, pucat, berkeringat, dan lain-lain. (akan lebih baik bila keluarga dapat diminta untuk menirukan gerakan bangkitan atau merekam video saat bangkitan)
 - Apakah terdapat lebih dari satu pola bangkitan?
 - Apakah terdapat perubahan pola dari bangkitan sebelumnya?
 - Aktivitas penyandang saat terjadi bangkitan, misalnya saat tidur, saat terjaga, bermain game, berkemih, dan lain-lain.
- Pasca bangkitan/post iktal :
 - Bingung, langsung sadar, nyeri kepala, tidur, atau gaduh gelisah
- b. Faktor pencetus : kelelahan, kurang tidur, hormonal, dan stress psikologis.
- c. Usia awitan, durasi bangkitan, frekuensi bangkitan, interval terpanjang antar bangkitan, serta kesadaran antar bangkitan.
- d. Terapi epilepsi sebelumnya dan respon terhadap OAE sebelumnya:
 - Jenis obat anti epilepsi (OAE)
 - Dosis OAE
 - Jadwal minum OAE
 - Kepatuhan minum OAE
 - Kombinasi terapi OAE
- e. Penyakit yang diderita sekarang, riwayat penyakit neurologik, psikiatrik maupun sistemik yang mungkin menjadi penyebab maupun komorbiditas.
- f. Riwayat epilepsi dan penyakit lain dalam keluarga
- g. Riwayat saat berada dalam kandungan, kelahiran, dan tumbuh kembang
- h. Riwayat trauma kepala, stroke, infeksi susunan saraf pusat (SSP), dll.

2.3.2 Pemeriksaan Penunjang Dalam Diagnosa Epilepsi

2.3.2.1 EEG

Elektroensefalogram atau rekam kelistrikan otak adalah metode dalam neurofisiologi yang telah terbukti dapat diaplikasikan dalam ilmu kedokteran. Berbagai tipe dari ritme otak yang simultan menunjukkan bahwa aktivitas dari neuron korteks otak bergantung pada kondisi status mental seseorang. Tindakan ini menggunakan sensor khusus yaitu elektroda yang dipasang di kepala dan dihubungkan melalui kabel menuju komputer (Ni Komang Sri Dwi Utami *et al.*, 2019). EEG menjadi salah satu alat utama dalam mendiagnosis epilepsi, selain itu juga dapat digunakan untuk mendeteksi kelainan yang berkaitan dengan fungsi serebral. *Electroencephalography* merupakan metode untuk merekam aktivitas potensial listrik otak pada permukaan kulit kepala. Sel otak pada dasarnya hanya menghasilkan potensial listrik yang sangat rendah sehingga metode pengukuran dengan EEG hanya dapat merekam aktivitas listrik yang dihasilkan oleh kumpulan sel yang tersinkronisasi sekaligus, dan hanya terbatas pada area korteks (bagian otak besar) (Khakim dan Kusrohmaniah, 2021).

2.3.2.2 MRI

Magnetic resonance imaging adalah pemeriksaan pencitraan (*neuroimaging*) pilihan yang berfokus untuk melihat adanya epilepsi dan kelainan struktural otak lainnya yang mungkin menjadi penyebab epilepsi. MRI merupakan alat diagnostik yang menggunakan medan magnet, tanpa menggunakan sinar x sebagai radiasi pengion, yang hasilnya dapat menghasilkan potongan tubuh manusia (Putu Eka Juliantara *et al.*, 2023). Jika parameter yang digunakan tepat dan benar, akan menghasilkan citra yang baik dan detail yang dimana citra tersebut dapat membedakan antara gambaran anatomi dan patologi dengan teliti (Putu Eka Juliantara *et al.*, 2023).

MRI menjadi salah satu pemeriksaan yang sering digunakan untuk menegakkan diagnosa terutama pasien dengan klinis epilepsi yang sangat baik dalam menghasilkan gambaran terutama pada sistem neurologi (Alan pratama,

2023). Tujuan dari penggunaan alat tersebut untuk mengetahui informasi karakteristik morfologi dari lokasi, ukuran, bentuk, dan luas dari kelainan tersebut. Citra yang jelas dan detail bagian tubuh dapat dilihat dengan baik melalui pemilihan parameter yang tepat sehingga patologi dan anatomi pada jaringan tubuh mendapatkan hasil diagnosa yang akurat dan dapat di evaluasi (Putu Eka Juliantara *et al.*, 2023).

2.3 Prinsip Terapi Farmakologi Pada Pasien Epilepsi

Prinsip umum terapi epilepsi :

- Prinsip terapi obat anti epilepsi adalah memilih obat yang paling tepat, berdasarkan jenis bangkitan (*seizure*), sindroma epilepsi, efek samping, interaksi obat minimal antara OAE dengan OAE (jika digunakan terapi kombinasi) atau dengan obat lain, efek OAE terhadap kadar darah OAE lain, dan harga obat.
- Penatalaksanaan epilepsi dengan terapi obat anti epilepsi yaitu dengan menyeimbangkan antara neurotransmitter eksitatorik dengan neurotransmitter inhibitorik.
- Menggunakan obat tunggal, dimulai dari dosis efektif terendah – yang jika perlu ditingkatkan secara bertahap sampai dosis optimal (Parfati *et al.*, 2018).

2.4 Penatalaksanaan dan Tujuan Terapi pada Pasien Epilepsi

Tujuan utama terapi epilepsi adalah mengupayakan pasien dapat hidup senormal mungkin dan tercapainya kualitas hidup optimal. Harapannya adalah bebas dari bangkitan serta menghindari efek samping OAE. OAE diberikan sesuai dengan klasifikasi tipe epilepsi. Tipe epilepsi umum dibagi menjadi tonik-klonik, mioklonik, absens, dan atonik. Obat epilepsi tipe tonik-klonik yaitu karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, fenitoin, topiramit, asam valproat, dan fenobarbital. Tipe mioklonik contoh obatnya yaitu lamotrigin, levetiracetam, topiramit, asam valproat, dan zonisamid. Pada pasien epilepsi tipe absens dapat diberikan obat Etoksusimid, lamotrigin, asam valproat dan zonisamid sedangkan pada epilepsi atonik pasien dapat diberikan obat

lamotrigin, asam valproat, dan zonisamid. Sementara itu, pada epilepsi tipe fokal/parsial contoh obatnya yaitu karbamazepin, gabapentin, fenobarbital, lamotrigin, dan asam valproat (Dipiro *et al.*, 2020) Terapi OAE dimulai bila diagnosis epilepsi sudah ditegakkan dan pasien dan/atau keluarga menyetujuinya. Terapi dimulai dengan mono terapi. Pemilihan OAE disesuaikan dengan jenis bangkitan dan jenis sindrom epilepsi. Pemberian obat dimulai dari dosis rendah dan dinaikkan bertahap sampai dosis efektif tercapai atau timbul efek samping. Bila dengan penggunaan dosis maksimum OAE tidak dapat mengontrol bangkitan, ditambahkan OAE kedua. Bila OAE kedua telah mencapai kadar terapi, maka OAE pertama diturunkan bertahap perlahan-lahan. Penambahan OAE ketiga dilakukan setelah terbukti bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dosis maksimal kedua OAE pertama (Puspa Devi *et al.*, 2023).

2.5 Terapi pada Pasien Epilepsi

2.5.1 Terapi Non-Farmakologi

2.5.1.1 Diet Ketogenik

Diet ketogenik adalah diet dengan karakteristik tinggi lemak dan protein dalam jumlah sedang, serta sangat rendah karbohidrat. Asupan kalori dari makronutrien terdiri dari 55%-60% lemak, 30%-35% protein, dan 5%-10% karbohidrat (Dedyanto Henky Saputra, 2022). Sekarang ini diketahui bahwa diet ketogenik memiliki suatu peran yang mekanismenya belum jelas dalam penyakit epilepsi, terutama pada epilepsi resistensi obat yang memerlukan terapi alternatif untuk meningkatkan kualitas hidup dan menghindari mortalitas. Mekanisme kerja diet ketogenik kemungkinan memiliki kaitan dengan mekanisme kerja OAE (Khakim dan Kusrohmaniah, 2021).

2.5.1.2 Stimulus Nervus Vagus

VNS dipertimbangkan sebagai terapi paliatif pada pasien resisten obat antiepilepsi, tanpa indikasi pembedahan reseksi otak. Teknik ini sudah digunakan sebagai terapi epilepsi sejak tahun 1994 di Eropa. Mekanisme kerja VNS sebagai antiepilepsi masih belum jelas. Pada stimulasi saraf vagus,

dilakukan pembedahan penanaman alat dengan baterai yang akan menstimulasi saraf vagus secara berulang-ulang. Alat ini ditanam di dada bagian atas dan dihubungkan dengan kabel yang ditempelkan pada saraf vagus kiri di dalam selubung karotis. Alat ini berukuran seperti alat pacu jantung. Stimulasi saraf vagus seringkali dipertimbangkan pada kasus epilepsi jenis kejang fokal ataupun umum resisten obat yang tidak memenuhi kriteria pembedahan (Daniel Mahendrakrisna *et al.*, 2020).

2.5.1.3 Pembedahan

Tindakan bedah saraf dapat dipertimbangkan pada sebagian kecil penyandang epilepsi yang tetap mengalami kejang meskipun telah mendapat terapi OAE kombinasi atau terdapat kontraindikasi atau gagal dengan diet ketogenik. Terapi bedah dikerjakan hanya jika tidak ada sumber epileptogenik lain di luar area yang direncanakan akan direseksi. Tindakan tersebut dapat berupa pengangkatan area di mana kejang bermula atau pengangkatan lesi yang menjadi fokus epileptik. Pemilihan jenis operasi berdasarkan tipe dan lokalisasi kejang. Jika bedah kuratif tidak mungkin dikerjakan, anak dengan epilepsi intractabel harus dirujuk untuk prosedur bedah paliatif (Kemenkes RI, 2017).

2.5.2 Terapi Farmakologi

2.5.2.1 Fenitoin

Fenitoin adalah turunan hidantoin, obat antikonvulsan generasi pertama yang efektif dalam pengobatan kejang tonik-klonik umum, kejang parsial kompleks, dan status epileptikus tanpa mengganggu fungsi neurologis secara signifikan. Fenitoin bekerja dengan memblokir saluran natrium membran yang bergantung pada tegangan yang bertanggung jawab atas potensial aksi. Tindakan ini menghalangi umpan balik positif yang mempertahankan serangan berulang dengan frekuensi tinggi sehingga mencegah penyebaran titik fokus kejang (Phenytoin, 2023). Sediaan fenitoin di Indonesia adalah kapsul natrium fenitoin 50 mg dan 100 mg, serta injeksi intravena (Parfati *et al.*, 2018). Namun fenitoin memiliki efek samping yaitu diplopia, nistagmus, ataksia, sukar bicara

(*slurred speech*), dan sedasi sehingga mengakibatkan gangguan perhatian dan konsentrasi (Sekarsari *et al.*, 2020).

2.5.2.2 Karbamazepin

Karbamazepin dianggap sebagai obat utama untuk pengobatan tonik-klonik umum, tonik-klonik fokus-ke-bilateral, tonik-klonik onset yang tidak diketahui (tonik-klonik umum), dan kejang fokal (Goodman and Gilman, 2019). Mekanisme kerja karbamazepin memodulasi saluran natrium berpintu tegangan (VGSC), menyebabkan penghambatan potensial aksi dan penurunan transmisi sinaptik. Mirip dengan anti-kejang lainnya, karbamazepin disarankan untuk berikatan dengan subunit alfa VGSC, khususnya pada kantong pengikat yang dibentuk oleh loop pori eksternal dan bagian lapisan pori domain IV. Karbamazepin menjaga saluran natrium dalam keadaan tidak aktif yang menyebabkan lebih sedikit saluran untuk dibuka dan dengan demikian menghambat pembentukan potensi aksi. Karbamazepin juga berikatan dengan saluran ion berpintu tegangan lainnya, seperti saluran kalsium berpintu tegangan. Karbamazepin tersedia dalam bentuk tablet konvensional (100mg, 200mg), tablet pelepasan diperpanjang (100 mg, 200 mg, 300 mg, dan 400 mg), suspensi, dan larutan. Tablet *extended-release* tidak dapat dihancurkan atau dikunyah. Kadar efektif minimum pada orang dewasa dan anak di atas 12 tahun adalah 800 mg hingga 1200 mg setiap hari untuk pengobatan epilepsi. Pada anak-anak berusia enam hingga 12 tahun, tingkat efektif untuk pengobatan epilepsi adalah 400 mg hingga 800 mg setiap hari. Efek samping karbamazepin yang paling umum termasuk pusing, mengantuk, ataksia, mual, dan muntah (Dhaliwal J.S, 2020).

2.5.2.3 Diazepam

Benzodiazepin memberikan efeknya dengan memfasilitasi aktivitas asam gamma-aminobutyric (GABA) di berbagai tempat. Secara khusus, benzodiazepin berikatan di situs alosterik pada antarmuka antara subunit alfa dan gamma pada saluran ion klorida reseptor GABA-A. Pengikatan alosterik diazepam pada reseptor GABA-A meningkatkan frekuensi pembukaan saluran

klorida, menyebabkan peningkatan konduktansi ion klorida. Pergeseran muatan ini menyebabkan hiperpolarisasi membran saraf dan berkurangnya rangsangan saraf. Secara khusus, pengikatan alosterik dalam sistem limbik menyebabkan efek ansiolitik yang terlihat pada diazepam. Ikatan alosterik dalam sumsum tulang belakang dan neuron motorik adalah mediator utama dari efek myorelaxant yang terlihat pada diazepam. Mediasi efek sedatif, amnestik, dan antikonvulsan diazepam adalah melalui pengikatan reseptor di dalam korteks, thalamus, dan otak kecil (Dhaliwal J.S, 2020).

Meskipun diazepam merupakan obat yang efektif untuk pengobatan status epileptikus, durasi kerja efektif obat yang larut dalam lemak ini dipersingkat karena redistribusinya yang cepat. Seperti kebanyakan benzodiazepin, efek samping diazepam termasuk SSP dan depresi pernapasan, ketergantungan, dan sindrom penarikan benzodiazepine (Goodman and Gilman, 2019).

2.5.2.4 Fenobarbital

Fenobarbital merupakan salah satu obat sedatif-hipnotis yang termasuk dalam golongan obat barbiturat. Fenobarbital menawarkan beragam kegunaan klinis yang umumnya mencakup manajemen anti-kejang. Hal ini juga direkomendasikan sebagai agen untuk mengobati status epileptikus. Mekanisme kerja fenobarbital meningkatkan jumlah waktu terbukanya saluran klorida, akibatnya menekan sistem saraf pusat. Tindakan ini terjadi dengan bekerja pada subunit reseptor GABA-A. Ketika fenobarbital berikatan dengan reseptor ini, gerbang ion klorida terbuka dan tetap terbuka, memungkinkan aliran ion-ion ini ke dalam sel saraf. Tindakan ini menyebabkan hiperpolarisasi membran sel, meningkatkan ambang potensial aksi. Peningkatan potensial aksi inilah yang menjadi alasan mengapa obat ini efektif dalam pengobatan kejang. Jika fenobarbital diberikan secara intravena, hal ini sebaiknya dilakukan untuk kasus darurat. Jika memungkinkan, jalur administrasi lain harus diakses terlebih dahulu. Saat diberikan IV, periksa apakah ada indurasi. Komplikasi yang terkait dengan penggunaan fenobarbital adalah koma, penurunan upaya bernapas, dan

tekanan darah rendah. Efek samping yang lebih umum termasuk ketidakseimbangan, gangguan keseimbangan, dan kantuk. Efek samping ini, yang berasal dari penggunaan fenobarbital, berdampak lebih besar pada pasien geriatri. Bila digunakan dalam jangka panjang, efek samping seperti iritabilitas, kehilangan nafsu makan, nyeri pada tulang, sendi, atau otot, depresi, dan kerusakan hati (namun jarang) (CB & Adams N., 2022).

2.5.3 Tinjauan Tentang Asam Valproat

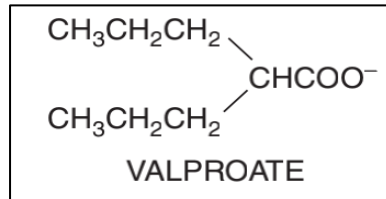
2.5.3.1 Asam Valproat

Asam valproat adalah salah satu obat antikonvulsan yang memiliki profil antiepilepsi spektrum luas. Efikasinya pada kejang fokal dan umum serta sindrom epilepsi, terutama pada populasi anak-anak. Obat ini merupakan salah satu antiepilepsi yang banyak diresepkan karena efek sampingnya relatif kecil. Penggunaan asam valproat jarang menimbulkan komplikasi serius seperti *pankreatitis hemoragic*, koagulopati, dan hepatoksisitas (Gerstner *et al.*, 2018). Asam valproat juga telah mendapatkan persetujuan dari FDA (*Food and Drugs Administration*) sebagai monoterapi atau tambahan terapi pada kasus kejang kompleks parsial untuk dewasa dan anak di atas 10 tahun sebagai terapi tunggal atau tambahan pada kasus kejang absans pasien dewasa dan pediatri serta sebagai terapi tambahan pada pasien dengan berbagai jenis kejang termasuk kejang absans (Rahman Masum, 2023). Selain itu, obat ini sudah digunakan dalam dunia kesehatan sekitar 50 tahun yang lalu serta sudah diuji profil efikasinya secara preklinis dan uji klinis. Dibandingkan dengan OAE lainnya, asam valproat memiliki potensi yang lebih kecil untuk memperburuk kondisi kejang (Romoli Michele *et al*, 2019).

2.5.3.2 Struktur Kimia Asam Valproat

Sifat anti kejang asam valproat ditemukan secara kebetulan ketika digunakan sebagai pembawa senyawa lain yang sedang diselidiki. Asam valproat (asam n-dipropilasetat) adalah asam karboksilat rantai bercabang sederhana. Asam kotakiklat rantai cabang tertentu lainnya mempunyai potensi serupa dengan asam valproat dalam melawan kejang akibat pentilenetetrazol.

Namun jumlahnya bertambah atom karbon ke sembilan memperkenalkan sifat obat penenang yang nyata. Asam karboksilat rantai lurus memiliki sedikit atau tidak ada aktivitas (Goodman and Gilman, 2019)



Gambar 2. 5 Gambar Struktur Kimia Asam Valproat

2.5.3.3 Efek Farmakologis

Asam valproat adalah salah satu obat anti kejang yang paling efektif dan dapat digunakan untuk kejang mioklonik (seperti pada epilepsi mioklonik usia remaja), atonik (seperti pada sindrom Lennox-Gastaut), dan kejang tonik-klonik dengan onset umum. Asam valproat juga efektif dalam *generalized absence seizure* (Katzung, 2018).

2.5.3.4 Mekanisme Kerja

Asam valproat menghasilkan efek pada neuron terisolasi yang mirip dengan fenitoin dan etoksuksimida. Kerja yang mirip seperti fenitoin dan karbamazepin yang dikendalikan oleh berlangsung lama pada saluran Na^+ yang teraktivasi oleh tegangan dari kondisi inaktivasi. Asam valproat tidak mengubah respons saraf terhadap GABA yang diterapkan secara iontophoresis. Pada neuron yang diisolasi dari ganglion nodosa, asam valproat juga menghasilkan sedikit reduksi tipe-T arus Ca^{2+} pada konsentrasi yang relevan secara klinis yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi perangsangan berulang berkelanjutan. Efek pada arus T ini mirip dengan etoksusimid pada neuron thalamus. Hal tersebut secara bersamaan dapat berkontribusi terhadap efektivitas asam valproat terhadap kejang fokal, tonik-klonik, dan kejang absen (Goodman and Gilman, 2019).

2.5.3.5 Farmakokinetika

Asam valproat diabsorpsi di saluran pencernaan setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas berkisar antara 81% hingga 89%. Laju penyerapan asam valproat dipengaruhi oleh waktu pengosongan lambung dan laju disolusi formulasi tertentu. Konsentrasi puncak asam valproat dalam waktu satu hingga empat jam setelah pemberian oral (Masum Rahman *et al.*, 2023). Asam valproat menunjukkan afinitas yang kuat terhadap protein plasma, terutama albumin dengan pengikatan sekitar 90%. Volume distribusi asam valproat relatif rendah berkisar antara 0,1 hingga 0,4 L/kg. Hal ini menunjukkan bahwa obat tersebut didistribusikan dalam cairan ekstraseluler dan tidak mudah menembus jaringan. Namun, asam valproat dapat melewati sawar darah otak dan memasuki cairan serebrospinal yang dapat memberikan efek antikonvulsan (Masum Rahman *et al.*, 2023).

Asam valproat mengalami metabolisme di hati (95%) dan kurang dari 5% dikeluarkan dalam bentuk yang tidak berubah melalui urin. Metabolisme hepatiknya terjadi di UGT dan oksidasi β . Durasi asam valproat adalah sekitar 15 jam tetapi berkurang pada pasien yang memakai obat anti kejang lainnya (Goodman and Gilman, 2019).

2.5.3.6 Dosis

Asam valproat memiliki $T_{1/2}$ 9 -16 jam. Pasien dengan pengobatan epilepsi diberikan dosis awal (1x15 mg/kgBB (500 – 1000 mg)) po selanjutnya dosis bisa dinaikkan hingga dosis maksimum (1x60 mg/kg) po (DiPiro *et al.*, 2020). Dosis dewasa awal 15 mg/kg kemudian ditingkatkan secara bertahap 150 – 300 mg kemudian dosis pemeliharaan 20-30 mg/kgBB (BNF, 2020). Dosis anak usia 1 bulan – 11 tahun dapat diberikan dosis awal 10 – 15 mg/kgBB per hari dibagi dalam 1 – 2 dosis dengan maksimal per dosis 600 mg, kemudian untuk anak usia 12 – 17 tahun dosisnya sama dengan dewasa (BNF *For Children*, 2020). Dosis terbagi harus diberikan bila total setiap hari dosis melebihi 250 mg (Goodman and Gilman, 2019).

2.5.3.7 Asam Valproat di Indonesia

Tabel II. 1 Obat Asam Valproat yang beredar di Indonesia (MIMS ed. 14, 2021/2022 dan ISO Vol. 52 Tahun 2019)

Jenis Sediaan	Nama Obat	Dosis Sediaan
Sirup	Depakane (Abbott Products)	250 mg/5 mL
	Depval (Marsifarma TM)	250 mg/5 mL
	Falpro	250 mg/5 mL
	Lepsio	250 mg/5 mL
	Vellepsy	250 mg/5 mL
	Veronil	250 mg/5 mL
	Tablet <i>Extended release</i>	Depakote ER
Tablet <i>Immediate release</i>	Divalpi Ec	250 mg x 100
	Ikalep	250 mg x 30

2.5.3.8 Interaksi Obat

Asam valproat menghambat metabolisme obat substrat CYP2C9, termasuk fenitoin dan fenobarbital. Asam valproat juga menghambat UGT, dengan demikian menghambat metabolisme lamotrigin dan lorazepam. Asam valproat dalam jumlah besar terikat pada albumin, dan konsentrasi molar asam valproat yang tinggi mengakibatkan penggantian fenitoin dan obat lainnya dari albumin.. Pemberian asam valproat dan klonazepam bersamaan berkaitan

dengan munculnya *absence status epilepticus*, namun komplikasi ini jarang terjadi (Goodman and Gilman, 2019).

2.5.3.9 Toksisitas

Efek samping valproat yang paling umum adalah mual, muntah, dan keluhan gastrointestinal lainnya seperti sakit perut. Selain itu, efek samping *reversible* lainnya yang terjadi pada beberapa pasien yaitu penambahan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan rambut rontok. Asam valproat jarang menyebabkan toksisitas hati yang parah dan berakibat fatal. Risiko terbesar terjadi pada pasien dibawah usia 2 tahun dengan kondisi pasien banyak mengkonsumsi obat (Katzung, 2018).

