

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Sistem Saraf Pusat

2.1.1 Anatomi Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf adalah suatu gabungan sinyal listrik dan kimiawi yang memungkinkan sel-sel saraf untuk berkomunikasi satu sama lain. Sistem saraf pusat terbentuk oleh tiga struktur utama, yakni otak besar (*serebrum*), otak kecil (*serebelum*), dan sumsum tulang belakang, yang terletak di dalam tengkorak dan kanalis vertebralis (Meutia *et al.*, 2021).

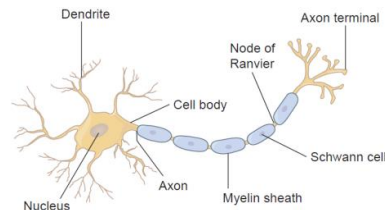
Otak Besar (*serebrum*) mengatur fungsi-fungsi seperti pengendalian gerakan dan persepsi sensorik, perilaku sadar dan tidak sadar, pengalaman emosional, kecerdasan, dan penyimpanan memori (Maldonado *et al.*, 2023). Otak besar memiliki 4 lobus, yaitu **Lobus Frontal**, terletak di depan dan berfungsi mengatur kegiatan motoric sadar, kemampuan bicara, kemampuan berfikir dan emosi, **Lobus Parietal**, terletak dibelakang belakang lobus frontal, merupakan pusat sensorik, **Lobus Temporal**, terletak dibawah lobus parietal, lebih tepatnya dibagian sisi otak besar, berfungsi sebagai pusat pendengaran dan bahasa, dan **Lobus Oksipital**, bagian belakang yang memiliki fungsi utama sebagai pusat penglihatan (Fadilah, 2018).

Otak Kecil (*cerebellum*) merupakan bagian yang berada dibagian belakang kepala manusia, posisinya dekat dengan ujung leher pada bagian atas. Otak kecil mengatur berbagai fungsi otomatis yang ada diotak manusia, seperti mengontrol dan menjaga keseimbangan tubuh, serta mengkoordinasikan antara otot dengan gerak tubuh, selain itu otak kecil (*cerebellum*) juga bisa melakukan gerakan yang terjadi secara tiba-tiba, akan tetapi gerakan tersebut sebelumnya sudah pernah dilakukan (Ahmat Miftakul Huda & Suyadi, 2020).

Batang otak merupakan bagian pusat relay yang menghubungkan otak besar dan otak kecil dengan sumsum tulang belakang. Batang otak memiliki fungsi mengatur proses otomatis seperti bernapas, denyut jantung, suhu tubuh, siklus bangun dan tidur, pencernaan, bersin, batuk, muntah, dan menelan

(Fadilah, 2018). Batang otak menampung pusat-pusat utama yang menjalankan fungsi otonom seperti pernapasan, pengaturan suhu, pernapasan, detak jantung, siklus bangun-tidur, batuk, bersin, pencernaan, muntah, dan menelan (Maldonado *et al.*, 2023).

2.1.2 Mikroanatomi Otak



Gambar 2. 1 Anatomi Neuron (Pradnyawati, 2017)

Neuron adalah unit struktural dan fungsional terkecil dalam sistem saraf yang merupakan unsur penyusun sistem saraf dan dikhususkan untuk komunikasi lebih cepat. Struktur utama neuron mencakup badan sel (soma atau perikaryon), dendrit, dan akson. Dendrit yang berfungsi sebagai penerima stimulasi dari neuron lain, badan sel atau soma berfungsi untuk menjaga kelangsungan hidup sel yang mengandung nukleus (informasi genetik dari neuron), akson berfungsi menghantarkan informasi, ujung akson (sinaptik) yaitu bagian sel saraf dimana informasi disampaikan dengan cara melepaskan neurotransmitter dari vesikel sinaptik (Altarabi, 2017). Proses menghantarkan sinyal listrik satu sel saraf dimulai ketika dendrit menerima sinyal listrik dari sel saraf lain yang akan mengalir menuju badan sel. Kemudian badan sel menghantarkan sinyal listrik menuju akson dan berakhir pada terminal akson. Selanjutnya sinyal listrik akan melewati sinapsis untuk menuju dendrit sel saraf lain (Sunindri *et al.*, 2015).

2.1.3 Sistem Neurotransmitter Pada Sistem Saraf Pusat

Neurotransmitter eksitasi (aktivitas pemicu kejang) yaitu glutamat, aspartat, asetilkolin, norepinefrin, histamin, faktor pelepas kortikotripin, purin, peptid, sitokin, dan hormone steroid, sedangkan neurotransmitter inhibisi (aktivitas penghambat) adalah GABA dan dopamin. Efek eksikator dan inhibisi pada membran pascasinaps neuron bergantung pada jumlah respon pascasinaps pada sinaps yang berbeda. Jika efek keseluruhannya adalah depolarisasi,

neuron akan terstimulasi dan potensial aksi akan dibangkitkan pada segmen inisial akson dan impuls saraf dihantarkan sepanjang akson. Jika efek keseluruhan adalah hiperpolarisasi, neuron akan diinhibisi dan tidak ada impuls saraf yang timbul (Altarabi, 2017).

2. 2 Epilepsi

2.2.1. Definisi

Epilepsi adalah kejadian sementara yang ditandai atau dengan gejala kejang akibat kelainan yang berlebihan atau sinkron aktivitas saraf di otak. Epilepsi terjadi dua kali atau lebih dengan interval waktu lebih dari 24 jam, akibat lepasnya muatan listrik berlebihan di neuron otak (Hasibuan & Dimyati, 2020). Epilepsi suatu penyakit otak kronis yang tidak menular dan mempengaruhi sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. Penyakit ini dicirikan oleh kejang berulang, yang merupakan episode singkat gerakan tak sadar yang mungkin melibatkan sebagian tubuh atau seluruh tubuh, seringkali disertai hilangnya kesadaran dan kehilangan kontrol (WHO, 2023).

2.2.2. Etiologi

- a. **Idiopatik**, epilepsi disebabkan faktor genetik, tetapi belum diketahui secara pasti faktor genetik berperan dalam perkembangan epilepsi.
- b. **Kriptogenik**, dianggap simptomatik tetapi penyebabnya belum diketahui.
- c. **Simptomatik**, bangkitan epilepsi disebabkan oleh kerusakan pada otak, misalnya cedera kepala, infeksi otak, stroke, toksik (alkohol, obat) (Aura Nabigha, 2023).

2.2.3. Faktor Resiko

Usia berpengaruh pada kemampuan tubuh untuk beradaptasi dengan kondisi kesehatan. Orang yang lebih muda cenderung memiliki kemampuan adaptasi yang lebih baik, sementara bertambahnya usia secara signifikan terkait dengan peningkatan masalah kesehatan. Ini khususnya berlaku pada pasien epilepsi pada usia tua menghadapi tantangan kesehatan tambahan yang berkontribusi pada penurunan kualitas hidup (Pinzon *et al.*, 2020). Faktor risiko penting lainnya untuk munculnya epilepsi adalah cedera otak. Cedera kepala,

baik yang disebabkan secara langsung maupun tidak langsung, dapat mengakibatkan gangguan fungsi neurologis dalam aspek fisik, kognitif, dan psikososial, baik secara sementara maupun permanen. Trauma kepala dapat menjadi pemicu terjadinya epilepsi (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022). Selain itu, stroke juga menjadi faktor risiko epilepsi yang muncul setelah stroke (Ikra *et al.*, 2016).

2.2.4. Klasifikasi

Tabel II. Klasifikasi Epilepsi

Klasifikasi Tipe Kejang Epilepsi	
Kejang umum	<ul style="list-style-type: none"> • Tonik • Klonik • Tonik klonik • Absens • Mioklonik • Atonik
Kejang Parsial	<ul style="list-style-type: none"> • Kejang parsial sederhana (Tanpa gangguan kesadaran) • Kejang parsial kompleks <ul style="list-style-type: none"> - Dengan gangguan kesadaran pada awal serangan - Diawali parsial sederhana lalu diikuti dengan gangguan kesadaran
Kejang yang belum dapat diklasifikasi	

1. Kejang Umum

Kejang umum terjadi hilang kesadaran kemudian diikuti gejala lain yang bervariasi yang merupakan gejala awal manifestasi kejang. Beberapa tipe kejang umum ditandai gejala dan gerakan motorik yang terlihat; tonik, klonik, tonik-klonik, mioklonik, atau atonik (Kemenkes, 2017).

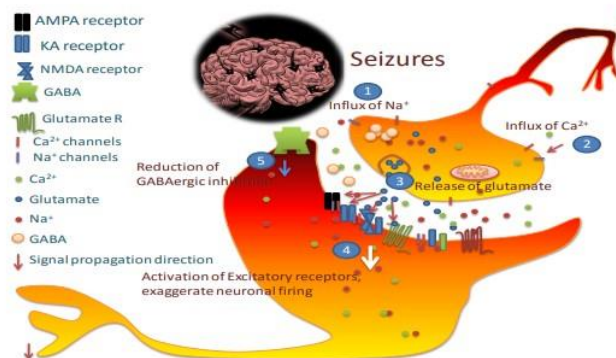
2. Kejang Parsial atau Kejang Fokal

Kejang parsial atau fokal disebabkan oleh lesi atau kelainan di otak. Diagnostik yang menunjukkan adanya lesi, misalnya tumor, stroke, trauma. Kejang parsial atau fokal ini dibagi menjadi dua, yaitu Kejang parsial sederhana tidak disertai gangguan atau penurunan kesadaran. Manifestasi klinis dapat sangat bervariasi, termasuk manifestasi motorik seperti gerakan tonik (kaku), gerakan klonik (menyentak). Dan kejang parsial kompleks terjadi penurunan kesadaran terjadi selama 1-3 menit, setelah terjadi serangan akan tampak bingung, mengantuk, dan menunjukkan perubahan perilaku (Harsono, 2021).

2.2.5. Epidemiologi

Epilepsi merupakan penyakit otak kronis tidak menular yang menyerang semua usia. Sekitar 50 juta orang di seluruh dunia mengidap epilepsi, di negara-negara berpendapatan tinggi diperkirakan bahwa 49 per 100.000 orang didiagnosis mengalami epilepsi setiap tahunnya. Sementara itu, di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, angka ini dapat mencapai 139 per 100.000 penduduk. Hampir 80% dari total penderita epilepsi tinggal di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah (WHO, 2023). Setiap tahun di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru (Saraswati *et al.*, 2022). Di Jawa Timur belum ada data pasti mengenai prevalensi atau kejadian epilepsi (Bismantara G.P.S & Ardy C, 2018).

2.2.6. Patofisiologi



Gambar 2. 2 Patofisiologi Epilepsi (Malau *et al.*, 2023)

Serangan kejang terjadi karena terjadi ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi dalam Sistem Saraf Pusat (CNS). Hiperpolarisasi neurotransmitter inhibitori akan membuka kanal Cl, yang memicu masuknya ion Cl. Pembukaan kanal Cl juga akan menurunkan resistensi membran, yang pada gilirannya mengurangi respons terhadap neurotransmitter eksitatori (Novianae & Sumarno, 2020). Neuron otak yang rentan mengalami eksitasi berlebih disebabkan oleh ketidakseimbangan perangsangan (eksitasi) dan hambatan (inhibisi) sinyal sehingga terjadi kejang. Neurotransmitter utama yang berperan dalam proses eksitasi sinyal adalah glutamat. Glutamat akan berikatan dengan reseptornya yaitu, N-metil-Daspartat (NMDA) dan AMPA (amino-3-hidroxy-5-methyl-isoxasole propionic acid). Neurotransmitter utama yang berperan dalam proses inhibisi sinyal adalah asam gamma-aminobutirat (GABA). GABA akan berikatan dengan reseptornya, yakni GABA-A dan GABA-B. Kejang terjadi apabila terdapat ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi sehingga terjadi hipereksitabilitas kemudian terjadi peningkatan eksitasi glutamat yang akhirnya merangsang depolarisasi sel. Kondisi ini juga dapat memengaruhi sel neuron di sekitarnya. Apabila sejumlah sel neuron teraktivasi pada waktu yang bersamaan (hipersinkroni), potensial eksitasi yang besar akan terbentuk sehingga menimbulkan manifestasi klinis (Aura Nabigha, 2023).

2.2.7 Manifestasi Klinis Epilepsi

Epilepsi memiliki gejala khas berupa kejang berulang yang diakibatkan oleh lepasnya muatan listrik pada neuron otak secara berlebihan. Gejala epilepsi ini terjadi dengan serangan yang bermacam-macam tergantung dengan tipe epilepsi (Rahmat, 2021).

1. Kejang Umum

a. Kejang Tonik Klonik

Kejang tonik klonik dicirikan tubuh mengalami kaku (tonik), diikuti dengan gerakan otot yang bersifat sentakan (klonik). Durasi kejang biasanya berlangsung sekitar dua menit atau kurang. Kejang ini disertai dengan penurunan kesadaran atau apnea (Kristanto, 2017).

b. Kejang Tonik

Serangan kejang melibatkan peningkatan kontraksi otot yang berlangsung selama beberapa detik atau menit, dan gejala klinisnya dapat berupa kekakuan pada anggota tubuh atau leher (Sarmast *et al.*, 2020). Ini mencakup kontraksi otot yang bersifat kaku, menyebabkan ekstremitas tetap dalam satu posisi. Umumnya, terjadi deviasi bola mata dan kepala ke satu sisi, seringkali pada seluruh batang tubuh. Wajah mungkin mengalami perubahan warna, dari pucat menjadi merah, dan kemudian kebiruan karena kesulitan bernafas. Selama serangan, mata bisa terbuka atau tertutup (Repindo & Zanariah, 2017).

c. Kejang Klonik

Kejang klonik adalah tipe kejang yang ditandai oleh serangkaian sentakan mioklonik pada sekelompok otot, dengan pengulangan secara teratur sekitar 2-3 siklus per detik serta berlangsung lama. Kejang ini melibatkan kedua sisi tubuh. Meskipun gerakan pada kejang klonik mirip dengan serangan mioklonik, kejang klonik bersifat repetitif dengan kecepatan yang lebih lambat daripada serangan mioklonik (Kemenkes, 2017). Sentakan ritmis yang berlangsung terus-menerus pada sekelompok otot (Sarmast *et al.*, 2020).

d. Kejang Atonik

Terjadi secara tiba-tiba, menyebabkan kelemahan otot yang membuat penderita merasa lemas dan dapat jatuh jika berdiri. Umumnya, keadaan ini dapat menyebabkan cedera dan luka pada kepala. Meskipun tidak ada tanda-tanda kehilangan kesadaran, pemulihan terjadi dengan cepat kecuali jika terjadi cedera (Kristanto, A. (2017).

e. Kejang Absans

Kejang absans tipikal ditandai dua manifestasi utama hilang kesadaran sementara (Kemenkes, 2017). Kejang ini dicirikan oleh gangguan aktivitas yang muncul secara mendadak dengan ekspresi wajah kosong dan kadang-kadang disertai perubahan arah pandangan mata. Kejadian ini berlangsung selama beberapa detik hingga setengah menit, diikuti oleh pemulihan yang cepat (Sarmast *et al.*, 2020).

f. Kejang Mioklonik

Kejang ini diawali oleh serangkaian sentakan berirama, yang selanjutnya diikuti oleh fase menatap yang berulang (Sarmast *et al.*, 2020). Kejang mioklonik adalah kontraksi otot (sentakan) singkat yang terjadi pada wajah, badan, dan ekstremitas (Dipiro *et al.*, 2021).

2. Kejang Parsial atau Kejang Fokal

a. Kejang Parsial Sederhana

Penderita merasakan gerakan berulang pada jari atau wajah dalam bentuk kedutan, yang dapat menyebar ke bagian tubuh lain. Mereka tetap sadar selama serangan tersebut terjadi (Kemenkes, 2017).

b. Kejang Parsial Kompleks

Kejang parsial kompleks adalah kejang fokal disertai hilang atau perubahan kesadaran. Kejang parsial kompleks dapat mengambil salah satu dari dua manifestasi di bawah ini:

- kejang parsial sederhana pada awal serangan diikuti hilang kesadaran
- hilang kesadaran dimulai dari saat awal serangan (Kemenkes, 2017).

2.3 Diagnosa Penderita Epilepsi

2.3.1. Anamnesis

Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan melalui anamnesis diri pasien (*autoanamnesis*) dan informasi dari saksi mata yang menyaksikan kejadian bangkitan (*alloanamnesis*). Data yang dapat diperoleh melibatkan gejala prodormal sebelum kejadian bangkitan, selama kejadian bangkitan, dan setelah kejadian bangkitan. Gejala prodormal mencakup kondisi fisik dan psikis pasien sebelum kejadian bangkitan, seperti perubahan perilaku, keringat berlebih, kantuk, dan hipotermia. Pada saat kejadian bangkitan, penting untuk mengetahui jenis bangkitan, durasinya, keberadaan aura, dan deskripsi kejadian secara rinci, termasuk gerakan kepala, gerakan tubuh, keadaan lidah, pucat, dan keringat. Setelah kejadian bangkitan, informasi mengenai kesadaran dan keadaan pasien, adanya nyeri kepala, hemiparesis, kebingungan, kegelisahan. Tidak hanya itu, informasi penting lainnya yang perlu diketahui melibatkan faktor pencetus, riwayat penyakit pasien dan keluarga, serta riwayat kejadian bangkitan sebelumnya, termasuk usia, durasi, frekuensi, dan interval antar kejadian bangkitan (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022).

2.3.2. Pemeriksaan Fisik

Secara prinsip, proses tersebut melibatkan pengamatan terhadap gejala-gejala gangguan yang terkait dengan epilepsi, termasuk cedera kepala, infeksi telinga, masalah bawaan sejak lahir, ketergantungan pada alkohol atau obat terlarang, kanker (Repindo, A., & Zanariah, Z. (2017). Pemeriksaan fisik secara umum mencakup aspek-aspek seperti tingkat kesadaran, GCS (*Glasgow Coma Scale*), tekanan darah, denyut nadi, laju pernapasan, dan suhu tubuh (Abdullah & Ikhssani, 2021).

2.3.3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium melibatkan evaluasi pemeriksaan darah lengkap seperti Hemoglobin, GDS, Na, leukosit, K, Trombosit (Abdullah & Ikhssani, 2021). Pemeriksaan ini dilakukan pada awal pengobatan, kemudian diulang setelah beberapa bulan jika muncul gejala klinis, dan rutin dilakukan setiap tahun sekali (Repindo, A., & Zanariah, Z. (2017).

2.3.4. Pemeriksaan diagnostic Lain

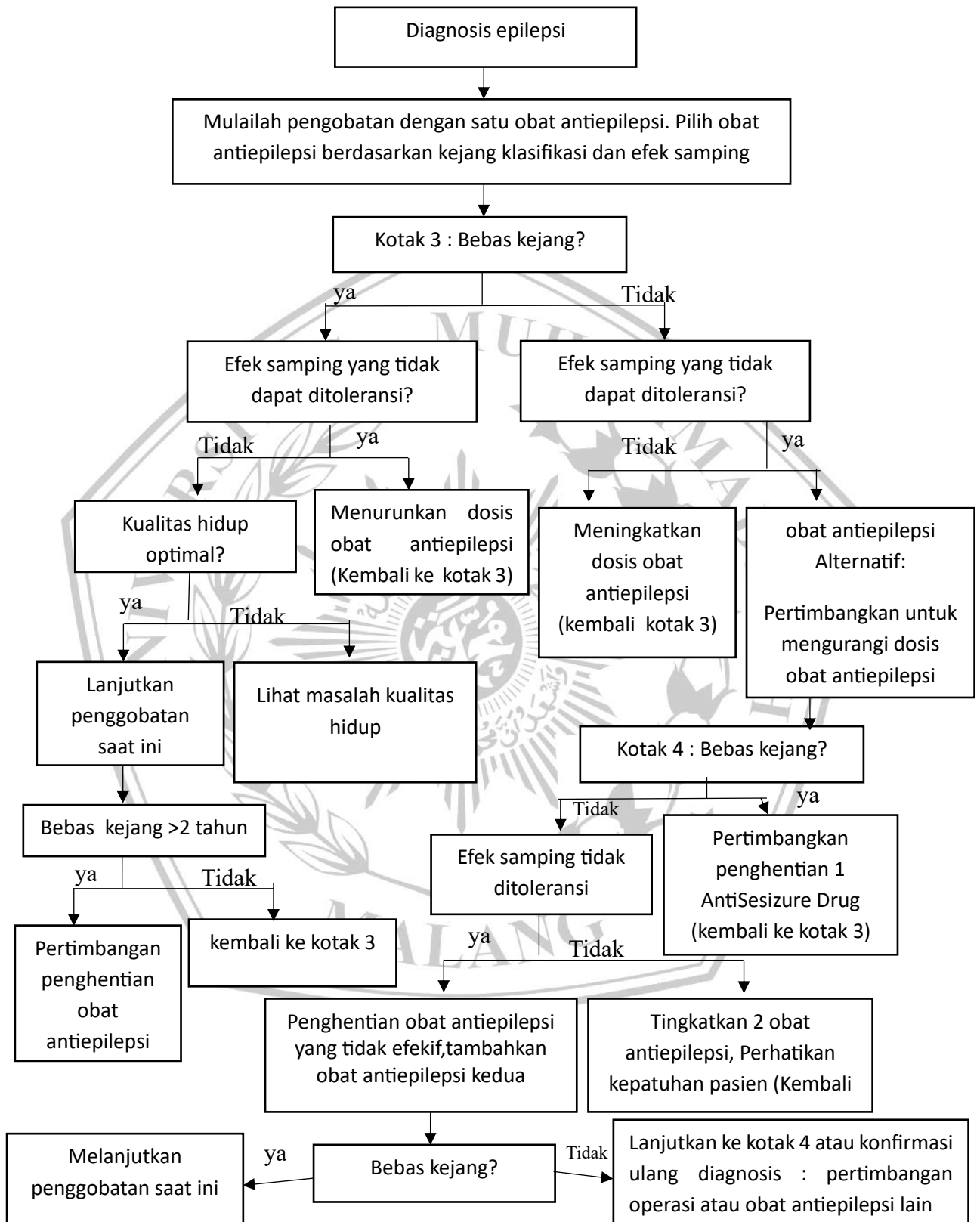
1. EEG (*Elektroensefalografi*)

Merupakan alat untuk merekam aktivitas listrik yang dihasilkan oleh otak dengan menggunakan elektroda yang ditempatkan pada posisi standar di kulit kepala selama pemeriksaan. Dengan EEG, aktivitas yang tidak normal dapat terdeteksi. Rekaman pertama mungkin normal pada 30-40% pasien dengan kejang epileptik, sehingga perlu diulang. Pemeriksaan EEG bertujuan untuk membantu menentukan prognosis dan menilai kebutuhan pengobatan dengan obat anti epilepsi (OAE) (Sihaloho & Indrianti, 2019).

2. Neuroimaging

Pemeriksaan neuroimaging juga dikenal sebagai pemeriksaan radiologis, bertujuan untuk melihat struktur otak dengan melengkapi data EEG. Dua pemeriksaan yang umum digunakan adalah *Computer Tomography Scan* (CT Scan) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Dibandingkan dengan CT Scan, MRI lebih sensitif dan memberikan gambaran anatomi yang lebih rinci. MRI bermanfaat untuk membandingkan struktur hipocampus kiri dan kanan (Sihaloho & Indrianti, 2019).

2. 4 Penatalaksanaan



Gambar 2. 3 Algoritma Epilepsi (Dipiro *et al.*, 2021)

Pemilihan obat tergantung pada jenis kejang dan klasifikasi epilepsi serta karakteristik spesifik pasien termasuk usia, kerentanan terhadap efek samping, kondisi medis penyerta, interaksi dengan obat lain, kemampuan untuk mematuhi pengobatan, dan biaya terapi. Mulailah dengan monoterapi, sekitar 65% pasien dapat dipertahankan dengan satu obat antiepilepsi, meskipun belum tentu bebas kejang, hingga 60% pasien epilepsi tidak patuh. Karbamazepin, etosuksimida, asam valproat, asam fenitoin, dan zonisamid mempunyai bukti yang cukup kuat untuk diberi label mujarab atau efektif atau mungkin mujarab atau efektif seperti monoterapi awal pada jenis kejang tertentu. Beberapa obat antiepilepsi mungkin memicu atau memperburuk jenis kejang tertentu, dan disarankan agar digunakan dengan hati-hati pada pasien tersebut. Contohnya adalah karbamazepin, fenitoin, tiagabin, dan vigabatrin pada anak-anak dengan epilepsi mioklonik absen (Dipiro *et al.*, 2021).

2. 5 Terapi Pada Pasien Epilepsi

Pengobatan memiliki tujuan untuk mengendalikan atau mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan kejang, mengurangi efek samping sebanyak mungkin, serta memastikan kepatuhan pasien, sehingga memungkinkan mereka menjalani kehidupan sehari-hari secara normal (Dipiro *et al.*, 2021). Pendekatan utama dalam penanganan epilepsi melibatkan penggunaan obat antiepilepsi (OAE) dengan tujuan mengontrol kejadian bangkitan. Di Indonesia, terdapat beragam obat antiepilepsi yang tersedia, termasuk opsi yang menjadi pilihan utama (*first line*) dan opsi kedua (*second line*), baik yang berbentuk generik maupun paten. Beberapa contoh obat antiepilepsi lini pertama mencakup karbamazepin, asam valproat, dan fenitoin (Sri *et al.*, 2022).

2.5.1 Terapi Farmakologi

- **ASD Generasi Pertama**

- a. Fenitoin**

Fenitoin adalah pengobatan jangka panjang kejang tonik-klonik atau kejang parsial, serta pengobatan darurat status epilepticus (Amelia *et al.*, 2023). Dosis fenitoin 3-5 mg/kg (200-400 mg) *Loading Dose* 15-20 mg/kg. Efek samping fenitoin diplopia, pusing, mengantuk dan lesu (Dipiro *et al.*, 2021). Mekanisme kerja fenitoin yaitu menghalangi kanal ion natrium sehingga

mencegah aktivitas elektrik, menghalangi potensial pascakejang, dan mencegah menjalarnya kejang (Sekarsari *et al.*, 2020).

b. Karbamazepin

Pemberian dosis setiap 12 jam dengan sediaan pelepasan terkontrol dan berkelanjutan dianggap setara dengan pemberian dosis setiap 6 jam. Dosis karbamazepin adalah 400-1600 mg/hari. Karbamazepin digunakan untuk mengatasi kejang tonik-klonik dan kejang fokal, tetapi tidak efektif untuk kejang absens (Dipiro *et al.*, 2021). Karbamazepin menghambat kanal Ion Na⁺, sehingga influks atau pemasukan ion Na ke dalam sel saraf tidak dapat terjadi, menyebabkan tidak adanya depolarisasi yang berlebihan dan kejang dapat segera dihentikan. Karbamazepin mampu menghasilkan blokir saluran Kanal Ion Na⁺ yang tergantung terhadap tegangan dan frekuensi. Karbamazepin berikatan dengan saluran yang tidak aktif dengan afinitas yang lebih tinggi daripada saluran dalam keadaan istirahat atau terbuka (Malau *et al.*, 2023).

c. Etosuksimid

Etosuksimid adalah obat lini pertama untuk pengobatan umum kejang absan. Dosis etosuksimid yaitu 500-1500 mg/hari (Dipiro *et al.*, 2021). Etosuxinamida bekerja dengan cara menghambat kanal natrium, menurunkan eskitasi glutamate, dan meningkatkan penghambatan GABA. Tingkat puncak diamati 3-7 jam setelah pemberian oral dari kapsul. Etoksusimid tidak terikat pada protein. Selama pemberian jangka panjang, sekitar 20% dosis diekskresikan tidak diubah oleh ginjal. Sisa obat dimetabolisme di hati, terutama melalui hidroksilasi CYP3A, menjadi metabolit tidak aktif. Waktu paruh sekitar 40 jam (Katzung, 2021).

d. Valproat

Dosis awalnya adalah 400-500 mg/hari, dan dosis pemeliharannya berkisar antara 500-2500 mg/hari. Efek samping, seperti hepatotoksisitas, pusing, tremor, gangguan sistem saraf pusat, atau efek lainnya, tercatat dalam rekam medis pasien. *Bioavailabilitas* lebih besar dari 80%, waktu paruh asam valproat 9-18 jam (Agustina *et al.*, 2022). Mekanisme kerja valproat yaitu terkait GABA tampaknya yang paling relevan dengan efek terapi, meskipun

obat ini tidak memiliki efek pada sistem GABA secara langsung (Husna & Kurniawan, 2018).

e. Fenobarbital

Fenobarbital termasuk obat lini pertama dengan dosis awal anak 1-3 mg/kg/hari dan dosis dewasa 10-20 mg/kg/hari kisaran dosis maksimum 180-300 mg. fenobarbital penginduksi enzim yang kuat, berinteraksi dengan banyak obat. Efek samping yaitu diplopia, pusing, mengantuk, dan lesu (Dipiro *et al.*, 2021). Fenobarbital berkerja untuk mengikat reseptor GABA-A memperpanjang pembukaan saluran korida, yang hiperpolarisasi neuron dan menyebabkan depresi SSP (Forni *et al.*, 2023).

• ASD Generasi Kedua

a. Lamotrigin

Lamotrigin berguna sebagai terapi tambahan dan monoterapi untuk kejang parsial dan dapat dianggap sebagai terapi lini pertama atau kedua. Dosis lamotrigin adalah 100-200 mg (Dipiro *et al.*, 2021). Lamotrigin bertindak dengan menghambat arus natrium dengan mengikat selektif ke saluran natrium yang tidak aktif, menekan pelepasan asam amino, dan beraksi sebagai antiglutamat. Efek samping lamotrigin yaitu Lamotrigin yaitu mengantuk, dizziness atau nyeri kepala, dan ruam kulit (Malau *et al.*, 2023).

b. Tiagabin

Tiagabin adalah terapi tambahan untuk pasien berusia 12 tahun ke atas dengan serangan kejang fokal yang gagal dalam terapi awal. Dosis awal 4 mg/hari dan dosis maksimum 56 mg (Dipiro *et al.*, 2021). Tiagabin bekerja memblokir kembalinya GABA ke presinaptik sehingga lebih banyak GABA untuk berikatan dengan reseptor (Katzung, 2021).

c. Topiramat

Topiramat adalah obat untuk pasien dengan kejang parsial sebagai terapi tambahan atau monoterapi. Dosis harus disesuaikan pada pasien gangguan ginjal. Peningkatan dosis dapat terjadi setiap 1 atau 2 minggu. Untuk pasien dengan *AntiseizureDrug* lain, dosis yang lebih besar dari 400 mg/hari tampaknya tidak meningkatkan kemanjuran dan dapat meningkatkan efek

samping (Dipiro *et al.*, 2021). Topiramat bekerja memblokir saluran Na, menghambat saluran Ca yang diaktifkan oleh voltase tinggi (Katzung, 2021).

- **Genarasi ketiga**

- a. Klobazam**

Sebagai penginduksi CYP3A4, clobazam dapat menurunkan kadar serum beberapa kontrasepsi oral. Ini adalah penghambat CYP2D6. Pada orang lanjut usia dan metabolisme CYP2C19 yang buruk, mulai pemberian dosis seperti pada pasien dengan berat badan kurang dari 30 kg 20 mg-40 mg (Dipiro *et al.*, 2021). Klobazam bekerja meningkatkan kanal dan peningkatan GABA (Katzung, 2021).

- b. Vigabatrin**

Vigabatrin adalah monoterapi untuk kejang infantil pada bayi usia 1 bulan-2 tahun, dan obat tambahan lini ketiga untuk kejang parsial kompleks yang sulit disembuhkan pada pasien berusia 10 tahun atau lebih. Dosis awal 1000 mg/hari dan maksimum 3000 mg (Dipiro *et al.*, 2021). Mekanisme kerja vigabatrin menghambat enzim GABA transaminase yang menyebabkan peningkatan konsentrasi GABA di sistem saraf pusat yang meningkatkan penghambatan sinaptik dan mengurangi aktivitas kejang (Katzung, 2021).

2.5.2 Terapi Non Farmakologi

1. **Diet Katogenik**

Pemberian diet ketogenik dapat digunakan sebagai terapi pendukung pada kasus epilepsi yang sulit diatasi dan dapat mengurangi frekuensi kejang. Diet ketogenik adalah pola makan yang membatasi asupan karbohidrat dan meningkatkan asupan lemak. Diet ini menyebabkan tubuh menghasilkan zat keton, yang dapat digunakan sebagai sumber energi alternatif. Diet ini terbukti efektif dalam mengobati epilepsi, tetapi tidak dianjurkan untuk tujuan penurunan berat badan atau kesehatan umum. Perlu diperhatikan bahwa pemberian diet ketogenik pada anak usia 6-12 tahun dapat menyebabkan pertumbuhan yang melambat, risiko pembentukan batu ginjal, dan potensi fraktur (Kemenkes, 2017).

2. *Stimulasi Nervus Vagus*

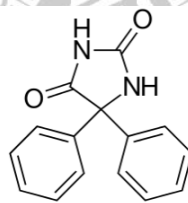
Stimulasi nervus vagus merupakan bentuk terapi pendukung yang dilakukan pada pasien dengan kejang sulit diatasi dan tidak memenuhi syarat untuk terapi bedah reseksi. *Stimulasi nervus vagus* menggunakan arus listrik untuk merangsang saraf vagus. Saraf vagus yaitu saraf panjang yang memanjang dari otak ke dada dan perut. Terapi *stimulasi nervus vagus* terbukti efektif dalam mengurangi frekuensi kejang pada kasus epilepsi parsial serta pada epilepsi yang tidak merespons baik terhadap terapi obat-obatan (Kemenkes, 2017)

3. Pembedahan Lobus Temporalis

Pembedahan lobus temporalis adalah prosedur bedah yang dilakukan untuk mengangkat bagian dari lobus temporalis otak. Lobus temporalis bertanggung jawab untuk proses pendengaran, memori dan emosi. Terapi bedah dilakukan hanya untuk pengobatan yang resisten terhadap obat antiepilepsi (Kemenkes, 2017).

2. 6 Tinjauan Tentang Fenitoin

2.6.1 Struktur Kimia



Gambar 2. 4 Struktur kimia (Faturachman *et al.*, 2022)

Fenitoin juga dikenal sebagai difenilhidantoin, adalah analog hidantoin yang bersubstitusi 5,5-difenil. Hidantoin yang merupakan molekul cincin lima anggota dengan struktur serupa dengan barbiturat yang berbasis cincin enam anggota. Fenitoin sulit larut dalam air, tetapi natrium fenitoin larut dalam air (17 mg/mL). Biasanya, fenitoin diresepkan dalam kapsul *extended-release* yang mengandung fenitoin natrium dan bahan tambahan lain untuk menjamin penyerapan yang lambat dan berkepanjangan, dengan puncak konsentrasi dalam darah terjadi antara 4 hingga 12 jam setelah konsumsi. Bentuk ini berbeda dari bentuk kapsul natrium fenitoin cepat yang memberikan tingkat

penyerapan cepat dengan konsentrasi darah puncak dari 1,5 hingga 3 jam. (Katzung, 2021)

2.6.2 Efek Farmakologi

Fenitoin merupakan obat epilepsi yang efektif untuk mencegah kejang parsial dan juga kejang tonik-klonik (BNF, 2022). Fenitoin bekerja dengan menargetkan dan memblokir saluran natrium berpintu tegangan di sistem saraf, yang membantu mengurangi aktivitas listrik abnormal di otak yang menyebabkan kejang. Fenitoin mempunyai berbagai efek samping sehingga penggunaannya harus dipertimbangkan. Penggunaan fenitoin juga harus dipertimbangkan pada seseorang yang hipersensitif terhadap fenitoin atau hidantoin lainnya, wanita hamil, dan wanita menyusui (Faturachman *et al.*, 2022).

2.6.3 Mekanisme Kerja

Mekanisme utama fenitoin yakni menghambat kanal natrium yang merupakan saluran ion yang memungkinkan masuknya natrium ke dalam sel saraf. Ketika kanal natrium terbuka, natrium akan mengalir ke dalam sel saraf, yang menyebabkan aktivitas saraf. Penurunan eskitasi glutamat dengan menghambat reseptor glutamat dan meningkatkan repolarisasi neuron dengan kembalinya neuron ke keadaan istirahat setelah melepas impuls saraf dapat mencegah terjadinya kejang (Katzung, 2021).

2.6.4 Farmakokinetika

Fenitoin akan larut dalam larutan yang mengandung pH 6-8. Bila diberikan secara oral, 10% dosis diekskresikan utuh bersama feses di duodenum (bagian dari usus halus) karena duodenum memiliki pH 7-7,5. Penyerapan maksimal terjadi di duodenum sedangkan di jejunum (usus halus) dan ileum (penyerapan usus) lebih lambat, dan penyerapan tidak terjadi di rektum. Konsentrasi maksimum setelah pemberian oral dicapai dalam waktu 4-8 jam setelah pemberian (Faturachman *et al.*, 2022).

Fenitoin secara luas (~90%) terikat pada albumin serum dan rentan terhadap perpindahan sebagai respons terhadap berbagai faktor (misalnya, hiperbilirubinemia atau obat-obatan seperti warfarin atau valproate), yang dapat menyebabkan toksisitas. Proses metabolisme fenitoin melibatkan enzim

CYP2C9 dan CYP2C19, mengubahnya menjadi metabolit yang tidak aktif yang kemudian diekskresikan melalui urin. Pada tingkat konsentrasi darah rendah, metabolisme fenitoin mengikuti kinetika orde pertama, dengan hasil metabolit tidak aktif diekskresikan melalui urin. Waktu paruh fenitoin bervariasi antara 12 hingga 36 jam pada sebagian besar pasien, dengan rata-rata 24 jam pada rentang terapeutik yang rendah hingga menengah. Waktu paruh yang lebih panjang terlihat pada konsentrasi yang lebih tinggi (Katzung, 2021).

2.6.5 Dosis

Dosis fenitoin 3-5 mg/kg/hari (200-400 mg), *Loading dose* 15-25 mg/kg (Dipiro *et al.*, 2021). Efek samping fenitoin adalah diplopia, nistagmus, ataksia, sukar bicara (*slurred speech*), dan sedasi sehingga mengakibatkan dan gangguan konsentrasi (Sekarsari *et al.*, 2020).

Kejang tonik-klonik - Kejang fokal

Oral :

- Anak 1 bulan–11 tahun: Awalnya 1,5–2,5 mg/kg dua kali setiap hari, kemudian disesuaikan dengan respons terhadap 2,5–5 mg/kg dua kali sehari, dosis juga disesuaikan maksimal 300 mg per hari
- Anak 12–17 tahun: Awalnya 75–150 mg dua kali sehari, kemudian disesuaikan berdasarkan respon terhadap 150-200 mg dua kali setiap hari (maks. per dosis 300 mg dua kali sehari), dosis juga disesuaikan dengan konsentrasi fenitoin plasma
- Dewasa: Awalnya 3–4 mg/kg setiap hari, sebagai alternatif 150–300 mg sekali sehari, sebaiknya diminum bersama atau sesudah makan, dosis sesuai ditingkatkan secara bertahap sesuai kebutuhan, khususnya dosis yang lebih tinggi dapat digunakan pencegahan dan pengobatan kejang selama atau setelahnya bedah saraf atau cedera kepala parah (BNF, 2022).

Injeksi Intravena :

- Anak 1 bulan – 11 tahun: *Loading dose* 20 mg/kg, lalu (injeksi intravena lambat atau dengan infus intravena) 2,5–5 mg/kg dua kali sehari

- Anak 12–17 tahun: Dosis awal 20 mg/kg, kemudian (oleh infus intravena atau dengan injeksi intravena lambat) hingga 100 mg 3-4 kali sehari
- Dewasa: Dosis awal 20 mg/kg (maks. per dosis 2 g), dosis pemeliharaan masing-masing 100 mg 6–8 jam disesuaikan dengan konsentrasi plasma (BNF, 2022).

2.6.6 Interaksi Obat

Ada berbagai obat yang dapat berinteraksi dengan fenitoin untuk menurunkan atau meningkatkan kadar fenitoin. Obat yang dapat menurunkan kadar fenitoin akibat interaksi yang mempengaruhi penyerapan saluran cerna adalah antasida, kalsium glukonat, dan oksasilin. Obat yang dapat menurunkan konsentrasi fenitoin plasma dengan menggantikan fenitoin dari tempat pengikatan plasma albumin adalah asam valproat, fenilbutazon, aspirin, sulfafurazol, sulfametoksipiridin, dan tolbutamida. Obat yang dapat meningkatkan kadar fenitoin serum dengan cara menghambat metabolisme fenitoin adalah sulthiamine, isoniazid, kloramfenikol, sulfonamid, fenobarbital, dan warfarin. Obat yang dapat menurunkan kadar fenitoin dengan menginduksi metabolisme fenitoin adalah asam folat, karbamazepin, fenobarbital, benzodiazepin, dikloralfenazon, quinidin, dan misonidazol (Faturachman *et al.*, 2022).

2.6.7 Toksisitas

Toksisitas Tanda-tanda awal pemberian fenitoin antara lain nistagmus dan hilangnya gerakan mengejar ekstraokular yang halus. Diplopia dan ataksia, *Gingiva hiperplasia* dan hirsutisme terjadi pada tingkat tertentu pada sebagian besar pasien. Penggunaan jangka panjang adalah dikaitkan dengan wajah yang kasar dan dengan neuropati perifer ringan, biasanya dimanifestasikan oleh berkurangnya refleks tendon dalam pada ekstremitas bawah. Penggunaan jangka panjang juga dapat menyebabkan kelainan metabolisme vitamin D, yang menyebabkan menjadi osteomalasia. Sebuah kulit ruam mungkin menunjukkan hipersensitivitas pasien terhadap obat. Demam juga dapat terjadi, dan dalam kasus yang jarang terjadi, lesi kulit mungkin parah dan eksfoliatif (Katzung, 2021).