

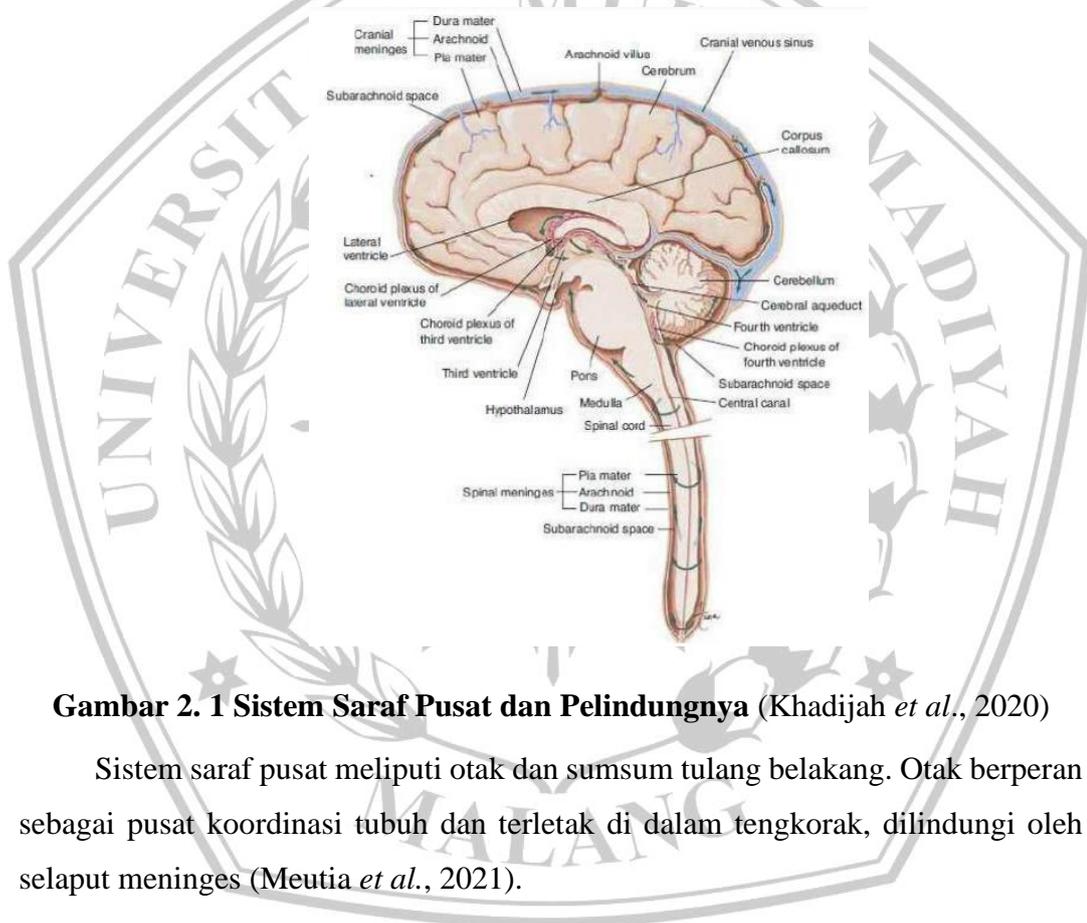
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Saraf Pusat

2.1.1 Anatomi Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf merupakan suatu sistem koordinasi yang melibatkan pengiriman impuls saraf ke susunan saraf pusat, pengolahan impuls saraf, dan merespons rangsangan (Felix & Santoso, 2021). Secara anatomi, sistem saraf terbagi menjadi SSP (terdiri dari otak dan medula spinalis) serta saraf tepi atau perifer (melibatkan saraf kranial dan spinal) (Felix & Santoso, 2021).



Gambar 2. 1 Sistem Saraf Pusat dan Pelindungnya (Khadijah *et al.*, 2020)

Sistem saraf pusat meliputi otak dan sumsum tulang belakang. Otak berperan sebagai pusat koordinasi tubuh dan terletak di dalam tengkorak, dilindungi oleh selaput meninges (Meutia *et al.*, 2021).

2.1.2 Mikroanatomi Otak

Otak merupakan organ yang terdiri dari jaringan saraf yang mengendalikan respons, gerakan, indra, emosi, bahasa, komunikasi, pemikiran, dan memori selama melaksanakan tugas, terdiri atas cerebrum, cerebellum, dan batang otak :

2.1.2.1 Cerebrum (otak besar)

Terdiri dari belahan kanan dan kiri yang berfungsi mengontrol informasi sensorik, motorik, perilaku sadar/tidak sadar, perasaan, kecerdasan dan memori. Otak besar terdiri dari : Lobus frontal berfungsi sebagai fungsi motorik, bahasa, dan kognitif. Lobus parietal berfungsi sebagai penafsiran fungsi penglihatan, pendengaran, motorik, sensorik, dan memori. Lobus temporal berfungsi untuk memahami bahasa lisan, tulisan, menyimpan ingatan, emosi selain itu juga berperan dalam pendengaran. Lobus oksipital berfungsi untuk menafsirkan informasi visual (Maldonado *et al.*, 2023).

2.1.2.2 Cerebellum (otak kecil)

Berfungsi dalam proses koordinasi dan keseimbangan (Amin, 2018). Mengontrol koordinasi gerakan secara spontan dan menerima informasi sensorik dari otak dan sumsum tulang belakang, serta berperan dalam fungsi kognitif (perhatian, bahasa, dan memori) (Maldonado *et al.*, 2023).

2.1.2.3 Brainstem (batang otak)

Penghubung otak besar dan otak kecil dengan sumsum tulang belakang. Berfungsi dalam fungsi otonom seperti pernafasan, suhu, detak jantung, pencernaan (Maldonado *et al.*, 2023).

2.1.3 Neurotransmitter pada Sistem Saraf Pusat

Neurotransmitter adalah pembawa pesan pada sel-sel dalam sistem saraf untuk berkomunikasi satu sama lain. Proses ini terjadi saat neurotransmitter bergerak melintasi sinapsis untuk mengaktifkan reseptor pada sel postsinaptik (Kerage *et al.*, 2019). Neurotransmitter memiliki jenis dengan fungsi yang berbeda yang dihasilkan diberbagai area otak. Berdasarkan sifat kimianya neurotransmitter terbagi menjadi asam amino, amina dan molekul lain (Teleanu *et al.*, 2022). Neurotransmitter seperti dopamin (DA), *Gamma-aminobutyric acid* (GABA), glutamat, dan serotonin berperan dalam mengatur perubahan kemampuan rangsangan saraf dengan cara yang terkoordinasi dan kompleks (Wu *et al.*, 2023).

Asam α -amino, seperti glutamat, *Gamma amino butyric-acid* (GABA), termasuk dalam patogenesis beberapa gangguan seperti epilepsi yang dapat memengaruhi fungsi otak normal. Neurotransmitter rangsang utama di SSP yaitu glutamat. Glutamat dilepaskan dari neuron prasinaptik ke celah sinaptik,

mengaktifkan reseptor *N-metil-d-aspartat* (NMDA) dan reseptor *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), yang memediasi masuknya kalsium dan natrium ke dalam neuron pascasinaps (Teleanu *et al.*, 2022).

2.2 Epilepsi

2.2.1 Pengertian Epilepsi

Epilepsi adalah kondisi kejang berulang yang terjadi akibat adanya efek dari aktivitas saraf yang tidak normal baik secara fokal maupun umum, yang melibatkan eksitasi berlebihan, dan/atau kekurangan inhibisi. Kejang dapat dibedakan menjadi dua jenis utama, yaitu kejang parsial yang melibatkan satu belahan otak, dan kejang umum yang melibatkan kedua belahan otak (Clarke, 2022).

2.2.2 Epidemiologi

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan ada 50 juta kasus epilepsi di seluruh dunia (WHO, 2019 dalam Priyoherianto *et al.*, 2021). Di negara berkembang, insiden menjadi lebih tinggi berkisar antara 100-190 kasus per 100.000 orang per tahun (Priyoherianto *et al.*, 2021). Secara umum, kejadian epilepsi di negara maju diperkirakan sekitar 40-70 per 100.000/tahun (Rugg-GUNN & Stapley, 2017).

Diperkirakan rata-rata prevalensi kasus epilepsi di Indonesia mencapai 8,2% per 1.000 penduduk (Siregar & Nasution, 2021). 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). Sedangkan di Jawa Timur belum ada data pasti mengenai prevalensi maupun insiden epilepsi (Bismantara G.P.S & Ardy C, 2018).

2.2.3 Etiologi

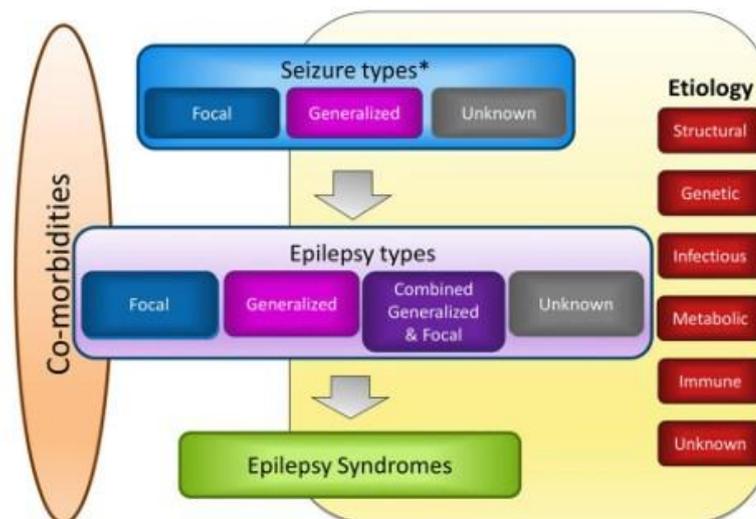
Menurut ILAE, etiologi epilepsi terbagi menjadi tiga kategori. Pertama, **idiopatik** yaitu tidak memiliki kelainan struktural otak dan diperkirakan berkaitan dengan faktor genetik. Kedua, **kriptogenik** yaitu epilepsi yang menunjukkan gejala tetapi penyebabnya tidak diketahui. Ketiga, **epilepsi simtomatis** yang disebabkan oleh kelainan atau kerusakan struktur otak, seperti trauma kepala dan stroke (Fitriyani & Januarti, 2023). Etiologi seringkali ditentukan pertama kali dengan melibatkan *neuroimaging*, seperti MRI. Hal tersebut untuk menentukan apakah termasuk etiologi struktural pada pasien epilepsi (Scheffer *et al.*, 2017).

2.2.4 Faktor Risiko

Faktor risiko epilepsi selain cedera kepala dan stroke, usia juga termasuk kedalam faktor risiko epilepsi (Yang *et al.*, 2021). Usia memiliki peran signifikan dalam faktor risiko terjadinya epilepsi. Penderita epilepsi terbanyak terjadi pada rentang usia 0-5 tahun. Epilepsi lebih umum diderita bayi dan anak-anak, namun menurun pada dewasa muda dan pertengahan, kemudian meningkat lagi pada usia lanjut (Khairin *et al.*, 2020). Menurut Wangidjaja & Wreksoatmodjo (2020) menyatakan bahwa usia yang lebih muda cenderung memiliki kemampuan adaptasi kesehatan yang lebih baik. Sebaliknya, bertambahnya usia secara signifikan berkaitan dengan meningkatnya masalah kesehatan, khususnya pada pasien epilepsi usia tua yang juga menghadapi tantangan kesehatan lainnya, yang secara erat terkait dengan penurunan kualitas hidup (Pinzon *et al.*, 2020). Cedera kepala juga termasuk faktor risiko terjadinya epilepsi. Cedera kepala mengakibatkan gangguan fungsi neurologis. Epilepsi dapat disebabkan akibat trauma kepala (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022). Kemudian penyakit stroke juga merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi (Ikra *et al.*, 2016).

2.2.5 Klasifikasi

Klasifikasi menghubungkan etiologi pada masing-masing tingkatan (Scheffer *et al.*, 2017).



Gambar 2. 2 Klasifikasi epilepsi (Scheffer *et al.*, 2017)

Klasifikasi epilepsi menurut *International League Against Epilepsy* (2017), antara lain :

Tabel II. 1 Klasifikasi Tipe Kejang Epilepsi (Fisher *et al.*, 2017)

Klasifikasi Tipe Epilepsi	
Kejang Fokal (parsial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kesadaran baik (kejang parsial sederhana) ▪ Kesadaran terganggu (kejang parsial kompleks) ▪ Kejang fokal yang menyebar ke seluruh otak menjadi umum (<i>secondary generalized</i>)
Kejang Umum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorik <ul style="list-style-type: none"> - Tonik klonik - Klonik - Tonik - Myoklonik - Atonik ▪ Non Motorik (Absens) <ul style="list-style-type: none"> - Tipikal - Atipikal
Kejang tidak diketahui	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorik ▪ Non Motorik ▪ Tidak terklasifikasi

2.2.5.1 Kejang fokal (parsial)

Kejang fokal disebut juga dengan istilah kejang parsial. Kejang fokal ditandai dengan gangguan pada satu belahan otak. Kejang parsial terdiri dari tiga jenis, meliputi kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks, dan kejang parsial yang menyebar ke seluruh otak menjadi umum (*secondary generalized*) (Kemenkes RI, 2017).

2.2.5.1.1 Kejang parsial sederhana

Kejang parsial sederhana disebut juga kejang dengan kesadaran yang baik, tidak terjadi gangguan kesadaran. Kejang parsial sederhana ini dapat menggambarkan manifestasi berupa gejala motorik, sensorik, otomatisme, dan perubahan perilaku (Kemenkes RI, 2017).

2.2.5.1.2 Kejang parsial kompleks

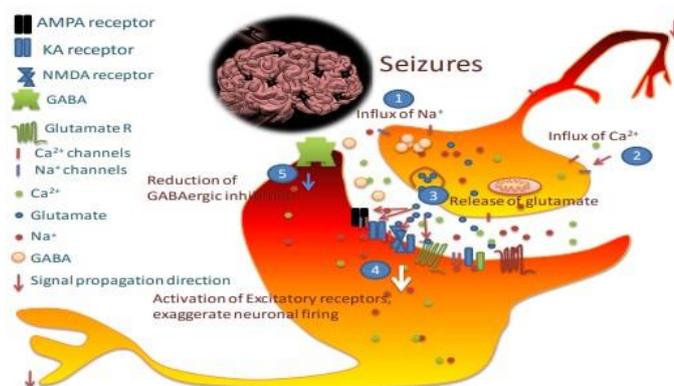
Kejang parsial yang disertai dengan gangguan kesadaran adalah kejang parsial kompleks (Kemenkes RI., 2017). Sebagian besar kejang parsial kompleks dimulai dengan timbulnya tatapan kosong, serta terlihat bingung (Kristanto, 2017).

2.2.5.1.3 Kejang umum

Kejang umum terjadi diseluruh bagian otak, gangguan kesadaran muncul pada fase awal serangan kejang (Kristanto, 2017). Kejang umum terdiri dari motorik dan non motorik dengan gejala utama hilangnya kesadaran. Tonik terjadi kekakuan singkat pada seluruh otot tubuh (Kristanto, 2017). Klonik dicirikan oleh kontraksi berulang secara teratur dari sekelompok otot (Kemenkes RI, 2017). Tonik-klonik (kejang klonik umum atau kejang tonik umum) (Rugg-GUNN & Stapley, 2017). Mioklonik ditandai oleh kontraksi otot yang intens terjadi pada bagian atas tubuh singkat dan cepat. Kejang atonik ditandai dengan kehilangan kekuatan otot (Kristanto, 2017).

Kejang absens (*petit mal*) non motorik ditandai dengan hilangnya kesadaran, tatapan kosong, kehilangan ekspresi (Kristanto, 2017). Kategori kejang absens terdiri dari absens tipikal dan atipikal. Kejang absens tipikal umumnya muncul tanpa disertai bentuk kejang lain tetapi beberapa penderita menunjukkan manifestasi motorik yaitu klonik, atonik, tonik. Absans atipikal memiliki manifestasi motorik yang serupa dengan absans tipikal, tetapi lebih parah dapat menyebabkan penderita jatuh (Kemenkes RI, 2017).

2.2.6 Patofisiologi



Gambar 2. 3 Patofisiologi epilepsi

(Mulki *et al.*, 2023).

Mekanisme kejang dimulai dengan gangguan ion kalsium Ca^{2+} dan Na^+ . Tegangan yang dihasilkan mengakibatkan pelepasan neurotransmitter glutamat dalam jumlah banyak kedalam celah sinaptik. Reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate* (AMPA) diaktifkan oleh akumulasi glutamat yang mengalami kenaikan sehingga mengakibatkan ion Na^+ dan Ca^{2+} masuk melalui saluran reseptor ini, sehingga mengakibatkan hipereksitabilitas saraf. Kenaikan glutamat yang tidak terkendali disertai dengan penurunan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), yang mengakibatkan berkurangnya neurotransmitter penghambat *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas membran neuron sehingga terjadi epilepsi atau kejang (Mulki *et al.*, 2023). Kejang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara rangsangan glutamat dan penghambatan *gamma-aminobutyric acid* (GABA) (Dipiro *et al.*, 2021).

2.2.7 Manifestasi Klinis Epilepsi

Gejala epilepsi mencakup kejang yang berulang bervariasi tergantung tipe kejangnya dan lokasi terjadinya serangan (Wijaya *et al.*, 2020).

2.2.7.1 Kejang fokal (parsial)

Kejang fokal merupakan kejang dengan gangguan pada satu belahan otak yang menunjukkan perubahan fungsi motorik (misalnya berkedut atau gemetar), gejala sensorik (misalnya mati rasa atau kesemutan), otomatisme (gerakan berulang tanpa tujuan) dan perubahan perilaku. Kejang parsial sederhana tidak terdapat gangguan kesadaran sedangkan kejang parsial kompleks terdapat gangguan kesadaran (Dipiro *et al.*, 2021). Setelah kejang parsial kompleks, penderita sering mengalami kebingungan dan mungkin tidak dapat mengingat peristiwa yang terjadi selama kejang. Durasi kejang parsial bervariasi antara 30 detik hingga 3 menit (Kristanto, 2017).

2.2.7.2 Kejang umum

Terjadi gangguan diseluruh bagian otak, gangguan kesadaran muncul pada fase awal serangan kejang. Kejang umum terdiri dari motorik dan non motorik yang meliputi:

(1) Tonik

Terjadi secara tiba-tiba, kekakuan singkat pada semua otot tubuh menyebabkan seseorang menjadi kaku dan terjatuh jika sedang berdiri. Kejang tonik juga dapat terjadi saat sedang tertidur (Kristanto, 2017). Berlangsung dalam rentang waktu beberapa detik hingga beberapa menit (Kemenkes RI, 2017).

(2) Klonik

Klonik yaitu kontraksi kelompok otot sekitar 2-3 siklus per detik, dan berlangsung dalam periode yang lebih lama, umumnya melibatkan kedua sisi tubuh. Gerakan ini menyerupai serangan mioklonik, tetapi kejang klonik ditandai dengan kecepatan yang lebih rendah dibandingkan dengan serangan mioklonik (Kemenkes RI, 2017).

(3) Tonik klonik (*Grand mal*)

Gejalanya sering kali diikuti oleh tangisan, terjatuh apabila dalam posisi berdiri, otot tubuh akan mengalami kekakuan (tonik), dan kemudian diikuti oleh sentakan otot (klonik). Pola pernapasan menjadi dangkal dan kadang-kadang terhenti sesaat, menyebabkan bibir dan kulit tampak keabu-abuan atau biru. Air liur dapat mengumpul dalam mulut, terkadang bercampur dengan darah jika lidah tergigit. Kemungkinan kehilangan kontrol kandung kemih juga dapat terjadi. Durasi kejang biasanya berlangsung sekitar 2 menit atau kurang. Setelah kejang, seringkali penderita mengalami kebingungan dan sakit kepala (Kristanto, 2017). Pasien sering lelah, nyeri otot, sakit kepala setelah kejang tonik-klonik umum (Rugg-GUNN & Stapley, 2017).

(4) Mioklonik

Kontraksi otot tunggal atau beberapa otot yang terjadi secara mendadak dan cepat (kurang dari 100 milidetik) terjadi pada bagian atas tubuh singkat dan cepat. Penderita dapat menjatuhkan atau menumpahkan sesuatu yang dipegang (Kristanto, 2017).

(5) Atonik

Hilangnya tonus otot secara tiba-tiba berlangsung \geq 1-2 detik yang ditandai dengan kepala terkulai dan kehilangan daya genggam, tetapi jarang

mengakibatkan pasien terjatuh. Sementara batang tubuh melengkung (Kemenkes RI, 2017).

(6) Absens (*Petit mal*)

Terjadi serangan secara mendadak, tatapan kosong/hampa dan perputaran mata yang singkat ke arah atas. Selama serangan ini, hanya ada periode perubahan kesadaran yang sangat singkat, yang berlangsung detik saja (Dipiro *et al.*, 2021). Berlangsung sekitar 10 detik dan berhenti dengan tiba-tiba. Setelah itu, penderita akan segera kembali sadar dan melanjutkan aktivitas yang sedang dilakukan sebelum kejadian tanpa memiliki ingatan tentang kejang yang terjadi (Kristanto, 2017).

Kategori kejang absens terdiri dari absens tipikal dan atipikal. Kejang absens tipikal ditandai oleh hilangnya kesadaran secara sementara. Beberapa penderita menunjukkan manifestasi motorik yaitu klonik (kedutan kelopak mata, alis dan mulut), atonik (kehilangan tonus otot ditandai dengan kepala terkulai, hilangnya daya genggam), tonik (mata berputar ke atas) dan automatisasi (mengecap-gecap, menelan). Absans atipikal memiliki manifestasi motorik yang serupa dengan absans tipikal, tetapi lebih parah dapat menyebabkan penderita jatuh, sementara proses kehilangan kesadaran berlangsung secara lebih lambat, pemulihan yang memerlukan waktu lebih lama daripada bentuk tipikal yang terjadi dengan cepat dan mendadak (Kemenkes RI, 2017).

2.2.8 Diagnosis Epilepsi

2.2.8.1 Anamnesis

Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan melalui autoanamnesis (informasi yang diberikan oleh pasien sendiri) dan alloanamnesis (informasi yang diberikan oleh saksi mata) terkait kejadian kejang. Informasi yang dapat dikumpulkan melibatkan gejala prodromal sebelum kejang, selama kejang, dan setelah kejang. Gejala prodromal mencakup perubahan perilaku, mengantuk, sensitivitas sebelum kejang. Pada saat kejang, penting untuk mengetahui tipe kejang, durasinya dan deskripsi kejang termasuk gerakan kepala, gerakan tubuh, lidah tergigit dan pucat. Setelah kejang, pertanyaan dapat diajukan terkait kesadaran dan kondisi pasien, termasuk keberadaan nyeri kepala, kebingungan, kegelisahan, dan amnesia. Informasi

penting yang perlu diketahui juga mencakup faktor pencetus, riwayat penyakit sebelumnya baik pada pasien maupun keluarganya, dan riwayat kejadian kejang sebelumnya (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022).

2.2.8.2 Pemeriksaan Fisik

2.2.8.2.1 Pemeriksaan Fisik Umum

Pemeriksaan ini melibatkan pengamatan terhadap gangguan yang terkait dengan epilepsi, seperti trauma kepala, gangguan bawaan sejak lahir, gangguan kongenital (Repindo & Zanariah, 2017).

2.2.8.2.2 Pemeriksaan Neurologik

Pemeriksaan neurologis dilakukan untuk mendeteksi tanda-tanda defisit neurologis fokal atau difus yang mungkin terkait dengan epilepsi (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022).

2.2.8.3 Pemeriksaan Penunjang

2.2.8.3.1 Pemeriksaan *Electroencepalography* (EEG)

Pemeriksaan *electroencepalography* (EEG), yang mencakup rekaman EEG, merupakan metode pemeriksaan yang mencurigai kejadian kejang. Pemeriksaan EEG berperan dalam menegakkan diagnosis, mengidentifikasi jenis kejang. Pemeriksaan EEG juga dapat digunakan untuk penentuan informasi kondisi medis dan membantu menentukan apakah obat antiepilepsi (OAE) diperlukan atau tidak (Repindo & Zanariah, 2017). Pemeriksaan EEG dilakukan dengan pemasangan elektroda EEG pada kulit kepala. Perekaman gelombang otak dilakukan dalam dua fase, yakni saat pasien dalam keadaan terbangun dan ketika pasien tidur (Harahap *et al.*, 2021). Pada kasus epilepsi, karakteristik EEG dapat ditunjukkan oleh munculnya gelombang paku dengan amplitudo tinggi (*high voltage*) yang diikuti oleh gelombang lambat (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022).

2.2.8.3.2 Pemeriksaan CT Scan dan MRI

Pemeriksaan CT scan (*Computed Tomography*) dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dilakukan untuk mengidentifikasi lesi epileptogenik di otak (Repindo & Zanariah, 2017). *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) memiliki tingkat sensitivitas tertinggi untuk mendeteksi perubahan struktural otak. (Wangidjaja & Wreksoatmodjo, 2022). MRI dapat mendeteksi perbedaan kontras jaringan lebih

baik daripada CT Scan disebabkan MRI sangat baik digunakan untuk mendeteksi lesi pada jaringan lunak (Annisa *et al.*, 2020).

2.2.8.4 Pemeriksaan Laboratorium

2.2.8.4.1 Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan hematologi mengidentifikasi tentang hemoglobin, leukosit, hematokrit, trombosit, dan elektrolit. Pemeriksaan dilakukan pada fase awal pengobatan, diulang beberapa bulan kemudian jika muncul gejala klinis, dan secara rutin dilakukan setiap tahun (Repindo & Zanariah, 2017).

2.2.8.4.2 Pemeriksaan Kadar OAE

Pemeriksaan kadar obat antiepilepsi (OAE) diulang setiap tahun untuk memantau kepatuhan pasien. Selain itu, pemeriksaan ini juga dilakukan jika terjadi kekambuhan kejang, muncul gejala toksisitas, akan dikombinasi dengan obat lain, dan saat melepaskan kombinasi dengan obat lain (Repindo & Zanariah, 2017).

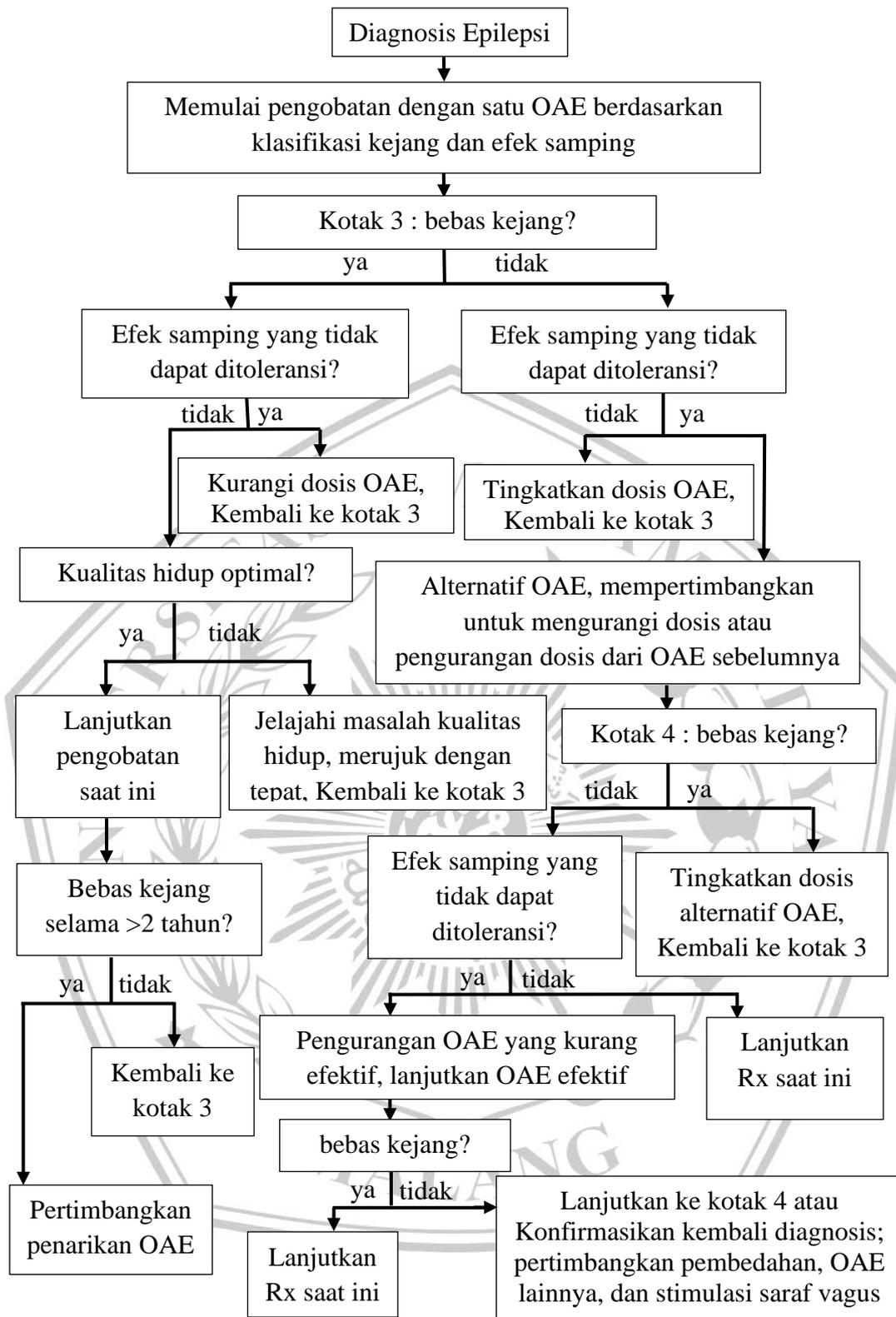
2.2.9 Terapi Epilepsi

2.2.9.1 Tujuan Terapi pada Pasien Epilepsi

Tujuan utama terapi pasien epilepsi yaitu untuk mengurangi frekuensi bangkitan kejang dengan efek samping yang sedikit agar penderita epilepsi mendapatkan kualitas hidup yang optimal. Terapi pasien epilepsi dibagi menjadi terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Kepatuhan pasien sangat berpengaruh pada keberhasilan terapi pasien epilepsi. Penderita dinyatakan sembuh apabila kejang dapat dikontrol dengan terapi dan mencapai dua tahun bebas kejang (Wijaya *et al.*, 2020).

2.2.9.2 Penatalaksanaan Terapi Epilepsi

Penatalaksanaan epilepsi didasarkan pada diagnosis yang akurat, dan tergantung pada jenis kejangnya. Penatalaksanaan epilepsi mencakup terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi dengan penggunaan obat antiepilepsi (OAE) yang bertujuan untuk mengontrol bangkitan epilepsi atau mengurangi frekuensi bangkitan kejang (Tedyanto *et al.*, 2020).



Gambar 2. 4 Algoritma Farmakoterapi Epilepsi (Dipiro *et al.*, 2021)

Algoritma farmakoterapi epilepsi merupakan suatu panduan yang merekomendasikan pendekatan pengobatan epilepsi (Dipiro *et al.*, 2021).

2.2.10 Terapi Non Farmakologi

2.2.10.1 Diet Ketogenik

Diet ini merupakan pola makan khusus yang tinggi lemak dan rendah karbohidrat, yang dapat membantu mengendalikan kejang. Minat terhadap terapi non farmakologi ini mengalami penurunan setelah diperkenalkannya obat antiepilepsi. Minat terhadap jenis diet ini kembali meningkat pada tahun 1990-an, terutama setelah berbagai penelitian menunjukkan manfaat praktisnya (Wisnu *et al.*, 2017).

Diet ketogenik menurunkan kadar glukosa darah, menyebabkan otak menggunakan badan keton sebagai sumber energi. Badan keton, terutama asetoasetat, memiliki efek antiepilepsi. Badan keton merangsang produksi neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA), yang memiliki efek menghambat neuron di otak, dan secara langsung menghambat transportasi glutamat. Badan keton dapat mengurangi kerentanan terhadap kejang (Ayasasmita R *et al.*, 2022).

2.2.10.2 Stimulasi Saraf Vagus

Stimulasi saraf vagus digunakan untuk pertimbangan pada pasien resisten obat anti epilepsi. Dilakukan penanaman alat dengan baterai yang menstimulasi saraf vagus secara berulang, dengan cara ditanam di dada bagian atas dan dihubungkan dengan kabel yang ditempelkan pada saraf vagus kiri (Mahendrakisna & Taslim Pinzon, 2020). Stimulasi saraf vagus menyebabkan peningkatan tingkat neurotransmitter penghambat GABA (Alqahtani *et al.*, 2020). Stimulasi saraf vagus dapat menyebabkan batuk dan perubahan suara (Mahendrakisna & Taslim Pinzon, 2020).

2.2.10.3 Pembedahan Lobus Temporalis

Tindakan pembedahan saraf menjadi pertimbangan pasien epilepsi yang masih mengalami kejang meskipun telah menjalani kombinasi antiepilepsi, tidak merespons terhadap diet ketogenik. Jenis tindakan ini melibatkan pengangkatan lesi yang menjadi fokus epilepsi. Pemilihan jenis operasi akan bergantung pada tipe dan area tempat kejang (Kemenkes RI, 2017). Apabila pasien epilepsi tetap kejang meskipun telah diterapi 2 tahun maka dilakukan terapi bedah epilepsi (Wijaya *et al.*, 2020).

2.2.11 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada pasien epilepsi yaitu dengan pemberian obat antiepilepsi (OAE) yang umumnya berfungsi meningkatkan neurotransmisi penghambatan dengan meningkatkan aktivitas GABA dalam sistem saraf pusat, dan juga mengatur neurotransmisi rangsang dengan mengurangi atau menghambat glutamat. Pendekatan awal yang disarankan adalah memulai dengan monoterapi, di mana sekitar 65% pasien dapat mengontrol kejangnya dengan satu obat anti kejang, meskipun kejang mungkin tidak sepenuhnya terhindari. Pasien yang mengalami dua kali kejang atau lebih sering kali harus memulai pengobatan dengan obat antiepilepsi, penting untuk memantau kejang dan efek samping pada pasien (Dipiro *et al.*, 2021).

2.2.11.1 Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama

2.2.11.1.1 Asam Valproat

Asam valproat merupakan obat antiepilepsi generasi pertama yang diperkenalkan dalam praktik klinis sekitar 50 tahun yang lalu. Asam valproat digunakan untuk mengatasi epilepsi fokal dan umum (Katzung, 2021). Asam valproat bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas neurotransmitter penghambatan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), menghambat *gamma-aminobutyric acid* (GABA transaminase) sehingga meningkatkan ekstraseluler GABA. Asam valproat juga menghambat masuknya ion natrium dengan menghalangi kanal ion natrium (Mishra *et al.*, 2022). Efek samping dari pengobatan asam valproat yang paling umum yaitu mual, muntah dan gangguan gastrointestinal lainnya seperti sakit perut (Katzung, 2021).

2.2.11.1.2 Karbamazepin

Karbamazepin merupakan obat antiepilepsi generasi pertama. Karbamazepin digunakan untuk mengatasi epilepsi tonik klonik umum dan epilepsi fokal (Ullah *et al.*, 2018). Mekanisme kerjanya menghambat kanal ion Na^+ , mengakibatkan penghentian influks Na^+ ke dalam sel saraf (Mulki *et al.*, 2023). Efek samping dari karbamazepin yaitu ketidaknyamanan gastrointestinal yang ringan, pusing, penglihatan kabur, diploia, dan ataksia (Katzung, 2021).

2.2.11.1.3 Klonazepam

Klonazepam merupakan obat antiepilepsi generasi pertama yang digunakan untuk mengatasi epilepsi fokal (Perdossi, 2019). Klonazepam juga dapat digunakan untuk epilepsi mioklonik (Dipiro *et al.*, 2021). Klonazepam termasuk dalam golongan obat benzodiazepin. Mekanisme benzodiazepin dengan cara berikatan dengan situs allosterik reseptor GABA-A yang mengandung subunit $\gamma 2$ dan memodulasi reseptor tersebut sehingga meningkatkan frekuensi pembukaan kanal dan dapat meningkatkan GABA (Husna & Kurniawan, 2018). Efek samping dari klonazepam yaitu mengantuk dan ataksia (Brigo *et al.*, 2022).

2.2.11.1.4 Fenobarbital

Fenobarbital diperkenalkan pada tahun 1912 memiliki manfaat dalam pengobatan epilepsi. Fenobarbital termasuk obat antiepilepsi yang berguna untuk mengatasi epilepsi fokal dan epilepsi tonik klonik umum (Katzung, 2021). Mekanisme kerjanya dengan cara peningkatan neurotransmitter inhibisi GABA dan penurunan eksitasi glutamat dengan menghambat reseptor AMPA (Trinka, 2023). Efek samping dari fenobarbital adalah sedasi dan ataksia (Suryoputri *et al.*, 2021)

2.2.11.1.5 Fenitoin

Fenitoin merupakan salah satu obat antiepilepsi yang termasuk dalam generasi lama dan efektif untuk mengatasi epilepsi fokal dan epilepsi tonik klonik umum (Katzung, 2021). Mekanisme kerja fenitoin dengan cara mengurangi eksitasi, yaitu melalui penghalangan kanal ion natrium. Penggunaan fenitoin dapat menimbulkan efek samping seperti diplopia dan sedasi (Sekarsari & Setyopranoto, 2020).

2.2.11.2 Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi kedua

2.2.11.2.1 Lamotrigin

Lamotrigin merupakan terapi untuk mengobati epilepsi parsial, epilepsi tonik-klonik umum, absens, mioklonik, dan atonik (Dipiro *et al.*, 2021). Obat ini bekerja dengan cara menghambat saluran natrium. Efek samping dari lamotrigin adalah pusing, sakit kepala, diplopia, mual, ruam kulit (Katzung, 2021).

2.2.11.2.2 Tiagabin

Tiagabin merupakan pengobatan tambahan bagi pasien epilepsi fokal yang berusia 12 tahun ke atas yang tidak merespon terhadap terapi awal (Dipiro *et*

al., 2021). Mekanisme kerjanya dengan cara memblokir kembalinya GABA ke presinaptik sehingga lebih banyak GABA untuk berikatan dengan reseptor. Efek samping dari tiagabin meliputi kegugupan, pusing, gemetar, kesulitan konsentrasi, dan depresi (Katzung, 2021).

2.2.11.2.3 Topiramate

Topiramate merupakan obat antiepilepsi untuk pasien epilepsi parsial sebagai terapi tambahan atau sebagai monoterapi, epilepsi mioklonik dan epilepsi tonik-klonik umum (Katzung, 2021). Mekanisme kerjanya dengan cara memblokir saluran Na^+ , menghambat saluran Ca^{2+} , menghambat transmisi saraf yang dimediasi glutamat, meningkatkan GABA (Bai *et al.*, 2022). Efek samping topiramate adalah mengantuk, kelelahan, pusing, gugup, dan kebingungan (Katzung, 2021).

2.2.11.3 Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi ketiga

2.2.11.3.1 Klobazam

Klobazam merupakan obat antiepilepsi untuk tipe epilepsi fokal dan termasuk kedalam golongan benzodiazepin (Katzung, 2021). Mekanisme benzodiazepin dengan cara berikatan dengan situs allosterik reseptor GABA-A yang mengandung subunit $\gamma 2$ dan memodulasi reseptor tersebut sehingga meningkatkan frekuensi pembukaan kanal dan dapat meningkatkan GABA (Husna & Kurniawan, 2018). Efek samping dari klobazam yaitu mengantuk, sedasi, peningkatan produksi air liur, dan perubahan perilaku (Katzung, 2021).

2.2.11.3.2 Vigabatrin

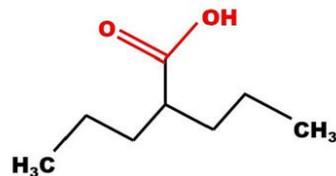
Vigabatrin digunakan sebagai terapi tunggal untuk mengatasi kejang pada bayi yang berusia 1 bulan hingga 2 tahun, serta pilihan lini ketiga dalam penanganan epilepsi parsial kompleks yang sulit disembuhkan pada pasien yang berusia 10 tahun ke atas (Dipiro *et al.*, 2021). Mekanisme kerjanya dengan cara menghambat GABA transaminase sehingga meningkatkan ekstraseluler GABA. Efek sampingnya seperti mengantuk, sakit kepala, pusing, dan peningkatan berat badan (Katzung, 2021).

2.2.12 Tinjauan Obat Asam Valproat

Asam valproat merupakan obat antiepilepsi generasi pertama yang diperkenalkan dalam praktik klinis sekitar 50 tahun yang lalu (Mishra *et al.*, 2022).

Asam valproat digunakan untuk mengatasi epilepsi fokal dan umum seperti tonik-klonik, mioklonik, atonik dan absens. Efek samping dari pengobatan asam valproat yang paling umum yaitu mual, muntah dan gangguan gastrointestinal lainnya seperti sakit perut (Katzung, 2021).

2.2.12.1 Rumus Bangun Kimia Asam Valproat



(Safdar & Ismail, 2023)

2.2.12.2 Nama dan Struktur Kimia Asam Valproat

Asam 2-propilvalerik yang mempunyai rumus molekul $C_8H_{16}O_2$ dan berat molekul 144,21 (Kemenkes RI, 2020).

2.2.12.3 Rumus Kimia

$C_8H_{16}O_2$ (Kemenkes RI, 2020).

2.2.12.4 Efek Farmakologi Asam Valproat

Asam valproat merupakan obat anti epilepsi lini pertama yang banyak digunakan untuk epilepsi umum seperti tonik-klonik, mioklonik, atonik dan absens. Asam valproat juga efektif pada epilepsi fokal pada orang dewasa dan anak-anak (Katzung, 2021).

2.2.12.5 Mekanisme Kerja Asam Valproat

Mekanisme kerja asam valproat dengan cara meningkatkan aktivitas neurotransmitter penghambatan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), menghambat *gamma-aminobutyric acid* (GABA transaminase) sehingga meningkatkan ekstraseluler GABA. Asam valproat juga menghambat masuknya ion natrium dengan menghalangi kanal ion natrium (Mishra *et al.*, 2022).

2.2.12.6 Farmakokinetik Asam Valproat

Asam valproat merupakan obat dengan indeks terapi sempit yang memiliki profil farmakokinetik non linear (Parfati & Purnamayanti, 2018). Asam valproat memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 80%. Kadar darah puncak obat ini dapat diamati sekitar 2 jam. Proses penyerapan dapat diperlambat dengan makanan. Volume distribusi asam valproat yang rendah sekitar 0,15 L/kg. Asam valproat sangat terikat pada protein plasma dan mencapai titik jenuh jika konsentrasi

meningkat pada batas atas rentang terapeutik, yang mengakibatkan peningkatan dalam fraksi bebas valproat plasma dari 10% pada konsentrasi plasma hingga 75 mcg/mL menjadi 30% pada tingkat melebihi 150 mcg/mL (Katzung, 2021).

Asam valproat sebagian besar dimetabolisme dihati. Terdapat 3 jalur metabolisme asam valproat pada manusia yaitu *5-diphospho-glucuronosyl-transferase* (UGT) jalur yang dimediasi, jalur oksidasi β mitokondria (Zhu *et al.*, 2017). Asam valproat juga mengalami oksidasi yang dimediasi sitokrom P450 mikrosom hati. Waktu paruh dari asam valproat sekitar 9-18 jam (Katzung, 2021).

2.2.12.7 Dosis Asam Valproat

Sediaan asam valproat di Indonesia secara peroral untuk pasien epilepsi terdiri dari tablet lepas lambat 250 mg, tablet lepas lambat 500 mg, tablet salut enterik 250 mg dan sirup 250 mg/5 ml (Kemenkes RI, 2021). Dosis awal 15 mg/kg (500-1000 mg) dan dosis maksimum 60 mg/kg (3000-5000 mg) (Dipiro *et al.*, 2021). Berdasarkan Perdossi (2019) dosis awal asam valproat 400-500mg/hari dilanjutkan dosis rumatan 500-2500 mg/hari dan pada anak-anak dosis asam valproat 15-40 mg/kg/hari.

2.2.12.8 Efek Samping Asam Valproat

Efek samping dari asam valproat yang paling umum yaitu mual, muntah dan gangguan gastrointestinal lainnya seperti sakit perut. Efek samping lain seperti bertambahnya berat badan, nafsu makan yang meningkat dan rambut rontok. Toksisitas hati yang parah termasuk efek samping yang jarang terjadi. Penggunaan asam valproat selama trimester pertama kehamilan telah terkait dengan risiko sekitar 1-2% cacat tabung saraf, termasuk spina bifida (Katzung, 2021).

2.2.12.9 Interaksi Asam Valproat

Asam valproat dapat menghambat metabolisme fenobarbital, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi stabil dari obat-obatan tersebut. Asam valproat menggeser protein plasma, menyebabkan peningkatan fraksi bebas fenitoin, dan konsentrasi total fenitoin dalam kisaran terapeutik mungkin terkait dengan toksisitas (Katzung, 2021).