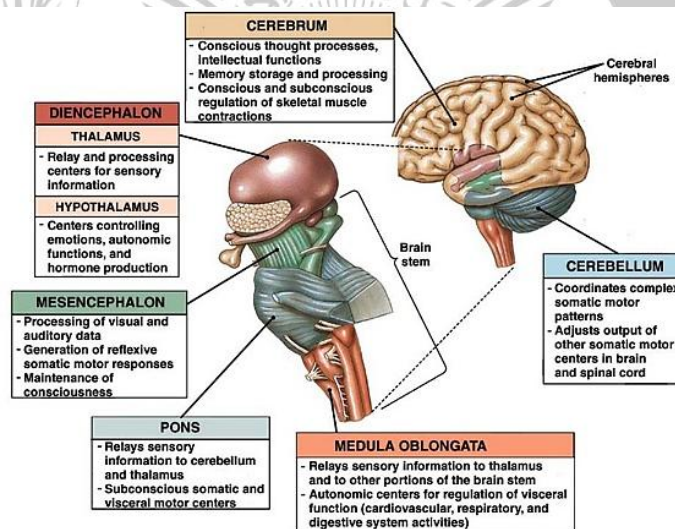


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf adalah suatu jaringan yang terdiri dari sinyal listrik dan kimia yang memungkinkan sel-sel saraf (neuron) berkomunikasi satu sama lain. Sistem ini terdiri dari jutaan neuron yang berfungsi untuk menghantarkan dan mengirimkan pesan (impuls) yang berupa rangsangan atau respons. Setiap neuron memiliki bagian utama yang terdiri dari badan sel saraf, dendrit, dan akson. Struktur sistem saraf pusat terdiri dari otak besar (serebrum), otak kecil (serebelum), dan medula spinalis, yang terletak di dalam rongga kranium dan saluran vertebral. Ketika diiris, serebrum, serebelum, dan medula spinalis menunjukkan struktur berwarna putih yang dikenal sebagai substansia alba, serta struktur berwarna abu-abu yang disebut substansia grisea. Perbedaan warna ini disebabkan oleh distribusi mielin yang berbeda (Meutia et al., 2021).



Gambar 2. 1 Anatomi Sistem Saraf Pusat (Ummah, 2019)

Susunan sistem saraf pusat berkaitan dengan sistem saraf manusia yang merupakan jaringan saraf yang kompleks, sangat khusus, dan saling terhubung. Sistem saraf memiliki tiga fungsi utama yang saling terkait, yaitu input sensoris, integrasi, dan output motoris. Input sensoris berfungsi sebagai penghantar impuls atau sinyal dari reseptor, seperti mata. Integrasi adalah proses pengolahan impuls atau sinyal untuk menghasilkan respons. Sementara itu, output motoris

adalah penghantar impuls dari pusat pengolahan (otak) ke sel-sel efektor, seperti sel-sel otot, yang akan menghasilkan respons tubuh. Dalam sistem saraf pusat, rangsangan seperti rasa sakit, panas, rasa, cahaya, dan suara awalnya diterima oleh reseptor, kemudian diteruskan ke otak dan sumsum tulang belakang. Rasa sakit dihasilkan oleh rangsangan yang diterima di otak besar (Marcos & Kusumastuti, 2016).

Sistem saraf pusat (SSP) manusia merupakan jaringan biologis yang paling rumit, terdiri dari sekitar 86,1 miliar neuron di otak dan sumsum tulang belakang pada pria, serta jumlah sel glial yang hampir setara. Neokorteks mengandung sekitar 16,34 miliar neuron dan 164 triliun sinapsis, yang berfungsi sebagai titik komunikasi antar neuron. Di seluruh SSP orang dewasa, jumlah sinapsis dapat berkisar dari beberapa ratus triliun hingga lebih dari satu kuadriliun. Selain itu, materi putih di otak orang dewasa muda mengandung sekitar 149.000 hingga 176.000-kilometer akson bermyelin yang menghubungkan neuron-neuron tersebut. Struktur seluler yang sangat kompleks ini memerlukan biaya metabolisme yang tinggi, karena otak manusia menggunakan 18% dari total oksigen tubuh saat istirahat, meskipun hanya menyumbang 2,5% dari total berat badan. SSP adalah salah satu sistem organ yang pertama kali berkembang sebelum kelahiran dan yang terakhir menyelesaikan perkembangannya setelah lahir; proses ini terus berlanjut hingga pertengahan usia 20-an atau bahkan 30-an pada beberapa area dan sirkuit saraf tertentu. Pertumbuhan SSP sangat cepat, melebihi laju pertumbuhan sistem organ lainnya dari 4 minggu pascakonsepsi hingga tahun ketiga pascakelahiran. Setelah periode tersebut, laju pertumbuhan melambat, dan proses seperti pematangan/pemangkasan sinapsis serta mielinisasi menjadi dominan. Perkembangan SSP juga ditandai dengan munculnya dan hilangnya kompartemen seluler sementara, jenis sel, dan sirkuit sinaptik (Silbereis et al., 2016).

2.2 Epilepsi

2.2.1 Definisi Epilepsi

Epilepsi merupakan kondisi yang ditandai oleh terjadinya serangan berulang (*Epileptic Seizures*) akibat pelepasan muatan listrik yang abnormal dan berlebihan di neuron-neuron otak secara paroksismal. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor etiologis dan tidak disebabkan oleh penyakit

otak akut. Dengan demikian, epilepsi bukanlah sebuah penyakit, melainkan sekumpulan gejala yang muncul (Jauhari et al., 2024). Menurut Pedoman Tatalaksana Epilepsi (PERDOSSI) epilepsi adalah suatu kondisi yang ditandai oleh terjadinya kejang berulang yang berlangsung lebih dari 24 jam tanpa adanya pemicu. Kejang epilepsi merujuk pada manifestasi klinis dari kejang yang bersifat stereotipik, berlebihan, dan abnormal, yang muncul secara tiba-tiba dan sementara, dengan atau tanpa perubahan pada kesadaran. Kondisi ini disebabkan oleh aktivitas listrik yang berlebihan dari sekelompok neuron di otak dan tidak disebabkan oleh penyakit otak akut (Devi et al., 2023).

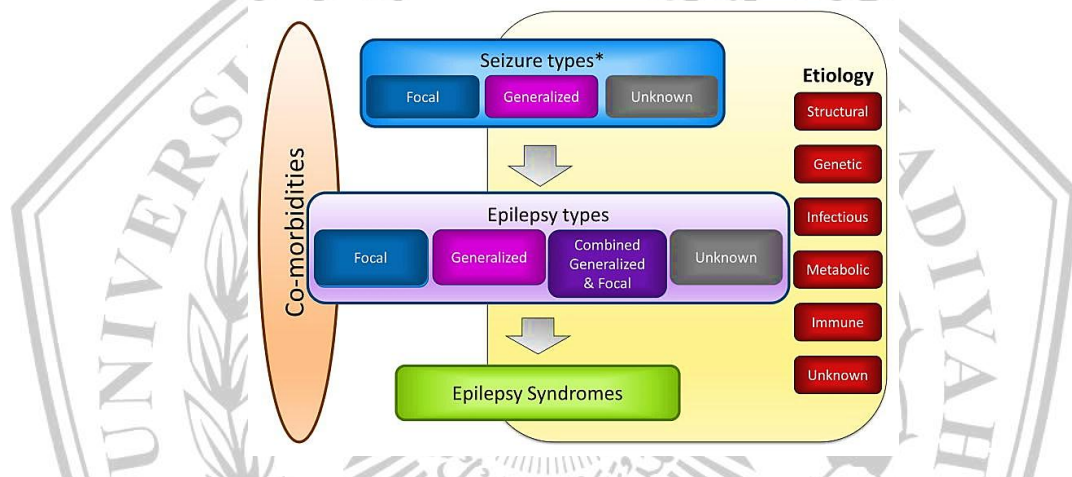
Epilepsi dianggap sebagai penyakit neurologis serius yang paling umum, terjadi pada semua usia dan di seluruh dunia, dan diperkirakan merupakan penyakit neurologis paling umum ketiga dalam hal beban penyakit secara global. Satu dari sepuluh orang akan mengalami serangan epilepsi pada suatu saat dalam hidupnya (Tomson, 2018). Menurut ILAE epilepsi dapat didiagnosis setelah terjadinya dua kali kejang epilepsi yang tidak dapat dijelaskan. Namun, diagnosis juga dapat dilakukan setelah satu kali kejang jika risiko terjadinya kejang berikutnya diperkirakan melebihi 60 persen dalam sepuluh tahun ke depan, yang sejalan dengan risiko yang umumnya terlihat setelah dua kali kejang. Selain itu, diagnosis juga dapat ditegakkan setelah kejang pertama jika gambaran klinisnya sesuai dengan sindrom epilepsi yang telah dikenal (Zelano et al., 2018).

2.2.2 Epidemiologi

Epilepsi salah satu kontributor yang signifikan terhadap krisis kesehatan global yang mempengaruhi sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. Proporsi populasi penderita epilepsi aktif (yaitu kejang yang terus menerus atau membutuhkan pengobatan) pada waktu tertentu adalah antara 4 dan 10 per 1000 orang. Secara global, diperkirakan lebih dari 5 juta orang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya. Diperkirakan di negara-negara berpenghasilan tinggi, 49 dari setiap 100.000 orang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya. Di negara-negara dengan tingkat kemiskinan dan ketidaksetaraan yang tinggi, angka ini dapat mencapai 139 per 100.000 orang (Minghui et al., 2014).

2.2.3 Klasifikasi Epilepsi

Klasifikasi epilepsi merupakan sistem bertingkat yang dirancang untuk diterapkan dalam berbagai lingkungan klinis. Sistem ini mengakui adanya variasi sumber daya yang luas di seluruh dunia, yang berarti bahwa tingkat klasifikasi yang berbeda mungkin diperlukan tergantung pada sumber daya yang tersedia bagi dokter dalam membuat diagnosis. Jika memungkinkan, diagnosis harus dilakukan pada ketiga tingkatan tersebut, serta mencari etiologi spesifik dari epilepsi pada masing-masing individu (Scheffer et al., 2017). Klasifikasi epilepsi dibagi menjadi tiga kategori yaitu tipe kejang, tipe epilepsi dan sindrom epilepsi dengan menghubungkan etiologi pada setiap tipenya.



Gambar 2. 2 Klasifikasi Epilepsi (Scheffer et al., 2017)

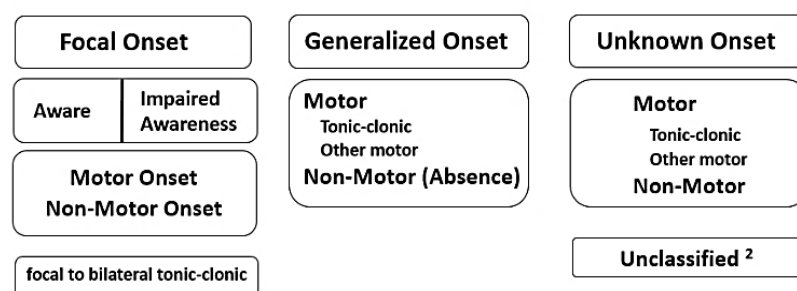
2.2.3.1 Tipe Kejang

Kejang didefinisikan sebagai "kejadian sementara dari tanda dan/atau gejala yang disebabkan oleh aktivitas neuron yang berlebihan atau tidak terkoordinasi di otak." Aktivitas kejang dapat menyebar melalui jaringan otak, sehingga terkadang sulit untuk menentukan apakah suatu kejadian adalah kejang tunggal atau serangkaian kejang yang berasal dari area yang berbeda (disebut "multifokal"). Kejang unifokal tunggal dapat muncul dengan berbagai manifestasi klinis akibat penyebaran tersebut. Oleh karena itu, penting untuk mengamati perkembangan kejang secara terus-menerus atau pola yang berulang untuk menentukan apakah suatu kejadian adalah kejang tunggal atau serangkaian kejang yang berbeda. Ketika kejang fokal tunggal muncul dengan berbagai tanda dan gejala, kejang tersebut dinamai berdasarkan tanda atau

gejala awal yang paling mencolok. Misalnya, jika kejang dimulai dengan ketidakmampuan memahami bahasa, diikuti oleh gangguan kesadaran dan kejang pada lengan kiri, maka kejang tersebut akan disebut "kejang kognitif dengan gangguan kesadaran fokal (onset non-motorik)" (yang berkembang menjadi kejang pada lengan kiri). Istilah dalam tanda kurung bersifat opsional. Jenis kejang dalam contoh ini ditentukan oleh onset non-motorik kognitif dan adanya perubahan kesadaran selama kejang (Fisher, Cross, French, et al., 2017).

Klasifikasi ILAE 2017 memungkinkan penambahan beberapa kualifikasi untuk kejang yang tidak diketahui onsetsnya, guna memberikan deskripsi yang lebih baik. Kejang yang tidak diketahui onsetsnya dapat disebut "tidak diklasifikasikan" atau dengan fitur tambahan, seperti kejang motorik, non-motorik, tonik-klonik, kejang epilepsi, dan penangkapan perilaku. Jenis kejang yang tidak diketahui onsetsnya dapat dikategorikan sebagai kejang fokal atau umum, tetapi perilaku terkait (misalnya, tonik-klonik) dari kejang yang sebelumnya tidak diklasifikasikan akan tetap berlaku. Dalam hal ini, istilah "onset yang tidak diketahui" menunjukkan ketidakpastian, bukan karakteristik dari kejang itu sendiri (Fisher, Cross, French, et al., 2017).

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹



¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper & glossary of terms

² Due to inadequate information or inability to place in other categories

Gambar 2. 3 Klasifikasi Tipe Kejang (Fisher et al., 2017)

2.2.3.2 Tipe Epilepsi

Tingkat kedua dalam klasifikasi adalah Tipe Epilepsi. Kategori ini mencakup tambahan baru yaitu "Epilepsi Gabungan Umum dan Fokal," di samping kategori yang sudah ada, yaitu Epilepsi Umum dan Epilepsi Fokal. Kategori ini juga mencakup jenis yang Tidak Diketahui, karena banyak kasus epilepsi melibatkan beberapa jenis kejang. Untuk mendiagnosis Epilepsi Umum, biasanya pasien menunjukkan aktivitas gelombang lonjakan umum pada EEG. Individu dengan epilepsi umum dapat mengalami berbagai jenis kejang, termasuk kejang tanpa adanya, mioklonik, atonik, tonik, dan tonik-klonik. Diagnosis epilepsi umum dibuat berdasarkan alasan klinis yang didukung oleh temuan khas pada pelepasan EEG interiktal. Penting untuk memperhatikan pasien dengan kejang tonik-klonik umum dan EEG yang normal, karena dalam kasus ini, diperlukan bukti tambahan untuk memastikan diagnosis epilepsi umum, seperti kejang mioklonik atau riwayat keluarga yang relevan (Scheffer et al., 2017).

2.2.3.3 Sindrom Epilepsi

Klasifikasi Epilepsi dan Sindrom Epilepsi yang diterbitkan oleh ILAE pada tahun 1985 mendefinisikan sindrom epilepsi sebagai "gangguan epilepsi yang ditandai oleh sekumpulan tanda dan gejala yang biasanya muncul bersamaan." Klasifikasi epilepsi terbaru tetap mempertahankan definisi ini, menggambarkan sindrom epilepsi sebagai kumpulan fitur yang mencakup jenis kejang yang khas, hasil EEG, dan fitur pencitraan yang cenderung muncul bersamaan. Fitur-fitur ini sering kali bergantung pada usia, seperti usia saat kejang mulai muncul, kemungkinan remisi, pemicu kejang, variasi harian, prognosis, dan komorbiditas seperti disfungsi intelektual dan masalah kesehatan mental (Zuberi et al., 2022).

Sindrom epilepsi dapat memiliki implikasi terkait penyebab, prognosis, dan pengobatan. Dalam kelompok epilepsi yang dapat sembuh sendiri, terdapat sindrom di mana varian genetik baru dan yang diwariskan menghasilkan gambaran elektroklinis yang serupa pada kasus keluarga dan non-keluarga, termasuk sindrom epilepsi yang dimulai pada masa neonatus dan bayi. Sindrom ini dibagi menjadi dua kategori: Epilepsi Terbatas Mandiri (di mana ada

kemungkinan remisi spontan) dan Ensefalopati Perkembangan dan Epilepsi (gangguan yang terkait dengan masalah perkembangan, terlepas dari aktivitas epilepsi) (Zuberi et al., 2022)

2.2.4 Etiologi

Terminologi dan konsep baru yang dikembangkan oleh ILAE mengelompokkan penyebab epilepsi ke dalam tiga kategori utama: genetik, struktural/metabolik, dan penyebab yang tidak diketahui (Apsari RKF et al., 2018).

2.2.4.1 Faktor Genetik

Konsep epilepsi genetik merujuk pada epilepsi yang disebabkan secara langsung oleh mutasi genetik yang diketahui atau diduga, di mana kejang menjadi gejala utama dari gangguan ini. Epilepsi dengan etiologi genetik sangat bervariasi, dan dalam banyak kasus, gen yang terlibat masih belum teridentifikasi. Penting untuk dicatat bahwa genetik tidak selalu berarti diturunkan. Terdapat semakin banyak mutasi *de novo* yang ditemukan pada kasus epilepsi, baik yang berat maupun ringan. Ini menunjukkan bahwa pasien mungkin memiliki mutasi baru yang muncul secara spontan, sehingga mereka tidak memiliki riwayat kejang dalam keluarga dan tidak mewarisi mutasi genetik tersebut. Namun, pasien ini mungkin sekarang memiliki bentuk epilepsi yang dapat diturunkan. Sebagai contoh, jika individu tersebut memiliki mutasi dominan *de novo*, anak-anaknya memiliki risiko 50% untuk mewarisi mutasi tersebut. Meskipun demikian, hal ini tidak menjamin bahwa anak-anak mereka akan mengalami epilepsi, karena ekspresi kondisi tersebut tergantung pada penetrasi mutasi (Zelano et al., 2018).

ILAE mendefinisikan epilepsi genetik sebagai bentuk epilepsi yang disebabkan secara langsung oleh varian genetik yang diketahui atau diduga bersifat patogenik, di mana kejang merupakan manifestasi utama dari gangguan tersebut. Dengan kemajuan dalam teknologi genetik, diperkirakan bahwa faktor genetik berkontribusi terhadap etiologi lebih dari 50% individu yang mengalami epilepsi, termasuk dalam kasus epilepsi spesifik, ensefalopati perkembangan, serta beberapa bentuk epilepsi fokal dan lesi terkait (Delanty et

al., 2024). Kemajuan dalam pengujian genetik telah menunjukkan bahwa banyak pasien dengan epilepsi, termasuk hingga setengah atau lebih dari anak-anak, memiliki dasar genetik. Varian genetik yang berkontribusi terhadap kondisi ini cenderung lebih mudah diidentifikasi pada kasus-kasus yang lebih parah dan yang muncul pada usia yang lebih dini (Goldberg, 2021). Mengenai riwayat genetik, berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor ini berpengaruh signifikan terhadap kejadian epilepsi pada anak-anak dengan riwayat kejang demam. Meskipun terdapat pengaruh yang signifikan, anak-anak tanpa riwayat genetik justru menunjukkan risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak yang memiliki riwayat genetik. Hal ini mungkin disebabkan oleh keterbatasan data yang ada dan perlunya penelitian lebih lanjut (Peleh et al., 2024).

Penelitian lain oleh (Fidora et al, 2021) menunjukkan bahwa terdapat 16 orang yang memiliki riwayat keluarga dengan epilepsi, dengan nilai $p=0,019$ dan odds ratio (OR) sebesar 8,667, yang berarti pasien dengan riwayat genetik memiliki risiko 8,667 kali lebih besar untuk mengalami epilepsi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga. Pada kembar identik, jika salah satu menderita epilepsi, kemungkinan 50-69% bahwa yang lainnya juga akan menderita epilepsi, sedangkan risiko pada individu yang tidak memiliki hubungan genetik sekitar 15%. Kerabat dekat penderita epilepsi memiliki risiko lima kali lebih besar untuk mengalami kondisi yang sama (Peleh et al., 2024).

2.2.4.2 Faktor Struktural dan Metabolik

Konsep di balik etiologi struktural menunjukkan bahwa kelainan struktural secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya epilepsi, berdasarkan studi yang dirancang dengan baik. Etiologi struktural merujuk pada kelainan yang dapat terlihat pada pencitraan saraf, di mana analisis elektro-klinis dan temuan pencitraan bersama-sama mengarah pada kesimpulan bahwa kelainan tersebut mungkin menjadi penyebab kejang pada pasien. Penyebab struktural ini bisa berasal dari kondisi seperti stroke, trauma, dan infeksi, atau bisa juga bersifat genetik, seperti berbagai malformasi perkembangan kortikal. Meskipun ada faktor genetik yang terlibat dalam malformasi tersebut, hubungan struktural

tetap menjadi dasar terjadinya epilepsi pada individu. Untuk mengidentifikasi lesi struktural yang halus, diperlukan studi MRI yang tepat dengan menggunakan protokol khusus untuk epilepsi (Zelano et al., 2018).

Etiologi struktural adalah penyebab epilepsi yang ditandai dengan adanya kelainan anatomi atau lesi di otak. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti trauma kepala, cedera saat persalinan, demam tinggi, stroke, keracunan, tumor otak, masalah kardiovaskular tertentu, gangguan keseimbangan elektrolit, infeksi, dan reaksi alergi (Pipit Mulyah, 2020). Di seluruh dunia, epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis yang paling umum dan serius, di mana sekitar 40% dari semua kasus epilepsi disebabkan oleh faktor struktural atau metabolik yang merupakan akibat dari berbagai jenis cedera otak (Vezzani et al., 2016). Gangguan pada jaringan struktural di lobus temporal pada orang dewasa dengan epilepsi telah dikaitkan dengan masalah neuropsikologis. Selain itu, efisiensi jaringan otak struktural juga berhubungan dengan perkembangan kognitif dan kecerdasan pada anak-anak dan remaja yang berkembang normal. Namun, masih sedikit penelitian yang mengeksplorasi apakah struktural jaringan otak berhubungan dengan masalah kognitif yang terlihat pada anak-anak dengan epilepsi. Beberapa penelitian telah melaporkan perubahan dalam modularitas, pengelompokan, dan panjang jalur jaringan struktural pada anak-anak dengan epilepsi dan disfungsi kognitif. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan antara ukuran jaringan otak dan kemampuan kognitif (Woodfield et al., 2023).

2.2.4.3 Faktor Tidak Diketahui

Tidak diketahui penyebab epilepsi berarti bahwa banyak pasien masih memiliki penyebab yang tidak teridentifikasi. Dalam kategori ini, sulit untuk memberikan diagnosis spesifik selain dari analisis elektroklinis dasar, seperti epilepsi lobus frontal. Kemampuan untuk menemukan penyebabnya sangat bergantung pada seberapa mendalam evaluasi yang dilakukan terhadap pasien (Zelano et al., 2018). Etiologi non-struktural merujuk pada penyebab yang tidak menunjukkan kelainan pada otak, bahkan dalam beberapa kasus, penyebabnya tidak diketahui (Pipit Mulyah, 2020). Epilepsi yang tidak diketahui penyebabnya (EUE) adalah jenis epilepsi di mana penyebabnya tidak

dapat diidentifikasi, dan tidak ada faktor genetik, struktural, infeksi, atau metabolik yang terdeteksi. Sekitar 65% pasien dengan epilepsi mengalami kondisi ini, di mana gejala kejang muncul tanpa adanya etiologi yang jelas (Zhao et al., 2020).

Etiologi dengan faktor tidak diketahui sering mengalami kematian mendadak seperti yang di jelaskan dalam sebuah penelitian bahwa kematian mendadak yang tidak terduga pada penderita epilepsi (SUDEP) merupakan penyebab utama kematian dini yang terkait dengan epilepsi, dengan angka tahunan berkisar antara 0,3 hingga 6 kasus SUDEP per 1.000 orang dewasa yang menderita epilepsi, dan 1 kasus SUDEP per 4.500 anak. SUDEP menyumbang 8-17% dari total kematian pada penderita epilepsi. Penyebab SUDEP masih belum diketahui. SUDEP didefinisikan sebagai kematian yang tiba-tiba, tidak terduga, tidak disebabkan oleh trauma atau tenggelam, pada seseorang yang memiliki epilepsi, baik disaksikan maupun tidak, di mana hasil otopsi tidak menunjukkan penyebab kematian yang jelas. SUDEP merupakan penyebab utama kematian dini yang terkait dengan epilepsi, terutama pada usia muda. Risiko terjadinya SUDEP meningkat seiring dengan tingkat keparahan epilepsi (Manolis et al., 2019).

2.2.5 Patofisiologi

Epilepsi ditandai oleh gangguan sementara pada fungsi neurologis yang disebabkan oleh bangkitan yang menyebar melalui jaringan saraf dalam waktu beberapa detik. Kondisi ini biasanya terkait dengan aktivitas hipersinkron yang terlihat pada rekaman EEG. Sinkronisasi ini diduga disebabkan oleh hipereksitabilitas neuron, yang mungkin dipicu oleh berbagai faktor, seperti gangguan perinatal, masalah mitokondria, dan mutasi genetik. Berbeda dengan epilepsi, nyeri kepala tidak disebabkan oleh aktivitas hipersinkron neuron, melainkan dapat terjadi akibat aktivasi sistem trigeminovaskular (Bauer et al., 2021).

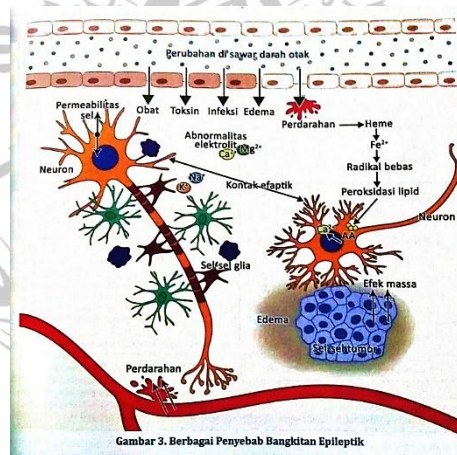
Kejang dapat dipahami sebagai kondisi yang terjadi ketika terdapat gangguan dalam keseimbangan normal antara eksitasi (E) dan inhibisi (I) di otak. Ketidakseimbangan ini bisa disebabkan oleh perubahan pada berbagai

tingkat fungsi otak, baik yang bersifat genetik maupun didapat. Patologi genetik yang menyebabkan epilepsi dapat terjadi di tingkat sirkuit, reseptor, atau fungsi saluran ion. Selain itu, cedera otak yang didapat juga dapat mempengaruhi fungsi sirkuit. Otak yang sedang berkembang sangat rentan terhadap kejang karena fungsi sinapsis eksitatori berkembang lebih awal dibandingkan dengan sinapsis penghambat. Pada tahap awal kehidupan, neurotransmitter GABA dapat menyebabkan eksitasi, yang menjelaskan kerentanan otak muda terhadap kejang, meskipun kejang cenderung menyebabkan kerusakan struktural yang lebih sedikit pada otak yang sedang berkembang dibandingkan dengan otak dewasa (Stafstrom & Carmant, 2015).

1. **Patologi Genetik:** Dapat terjadi di tingkat sirkuit, seperti konektivitas sinaptik yang tidak normal pada displasia kortikal. Di tingkat reseptor, misalnya subunit reseptor asam γ -aminobutirat (GABA) yang tidak normal pada sindrom Angelman. Pada fungsi saluran ion, contohnya mutasi saluran kalium pada epilepsi neonatal keluarga jinak (BFNE).
2. **Cedera Otak yang Didapat:** Dapat mengubah fungsi sirkuit, seperti perubahan struktural pada sirkuit hipokampus setelah kejang demam yang berkepanjangan atau trauma kepala. Otak yang sedang berkembang sangat rentan terhadap kejang karena fungsi sinapsis eksitatori berkembang lebih awal dibandingkan dengan sinapsis penghambat.
3. **Neurotransmitter GABA:** Pada tahap awal kehidupan, GABA dapat menyebabkan eksitasi, yang menjelaskan kerentanan otak muda terhadap kejang (Stafstrom & Carmant, 2015).

Patofisiologi epilepsy dapat dipahami melalui mekanisme ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi. Aktivitas kejang sangat dipengaruhi oleh perubahan dalam eksitabilitas sel-sel saraf serta interaksi antar sel saraf. Kejang dapat dipicu oleh baik eksitasi maupun inhibisi pada neuron. Glutamat yang dilepaskan dari terminal presinaps berikatan dengan reseptor glutamate, yang dikenal sebagai reseptor inotropik glutamate (iGluRs), yang terdiri dari beberapa subtype, termasuk NMDA (N-methyl-D-aspartate) dan non-NMDA (kainite dan AMPA, atau amino-3-hydroxy-5-

methyl-isoxasole propionic acid). Ketika glutamate berikatan dengan reseptor non-NMDA, ini menghasilkan neurotransmisi eksitasi yang cepat, yang dikenal sebagai excitatory postsynaptic potential (EPSP). Sebaliknya, ikatan glutamate dengan reseptor NMDA menghasilkan EPSP yang lebih lambat. Neurotransmitter Utama yang berfungsi sebagai inhibitor di otak adalah GABA. Ketika GABA dilepaskan, ia berikatan dengan reseptor GABA, yang menyebabkan masuknya ion Cl^- ke dalam sel neuron. Proses ini meningkatkan muatan negative di dalam neuron postsinaps, yang mengakibatkan hiperpolarisasi; perubahan pada potensial membrane ini dikenal sebagai inhibitory postsynaptic potential (IPSP). Reseptor GABA, yang terletak pada terminal presinaptik dan membrane postsinaptik, juga dapat diaktifkan oleh GABA, baik dari sisi presinaptik maupun postsinaptik, yang akan menghasilkan IPSP. IPSP berfungsi untuk mengurangi aktivitas listrik sel saraf. Penurunan komponen system GABA-IPSP ini dapat menyebabkan peningkatan eksitasi, yang pada gilirannya dapat memicu terjadinya epilepsi (Vera et al., 2014).



Gambar 2. 4 Patofisiologi Epilepsi (Octaviana Fet al., 2017).

2.2.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi serangan atau bangkitan epilepsi secara klinis dapat diidentifikasi sebagai gejala yang muncul secara tiba-tiba, hilang dengan sendirinya, dan cenderung terjadi berulang kali. Gejala dan tanda klinis ini sangat bervariasi, meliputi gangguan kesadaran, gangguan sensorik (yang bersifat subjektif), gangguan motorik atau kejang (yang bersifat objektif),

gangguan otonom (vegetatif), serta perubahan perilaku (psikologis). Semua ini tergantung pada lokasi fokus epileptogenesis atau area yang memicu epilepsi, serta cara penyebarannya, sehingga terdapat berbagai jenis epilepsi. Serangan atau bangkitan epilepsi, yang dikenal sebagai epileptic seizure, adalah manifestasi klinis yang serupa dan berulang secara paroksismal, yang disebabkan oleh hiperaktivitas listrik dari sekelompok sel saraf di otak yang terjadi secara spontan dan tidak disebabkan oleh penyakit otak akut (Ardilla et al., 2014).

Tanda, gejala, dan karakteristik kejang pada penderita epilepsi sangat bervariasi dan bergantung pada bagian otak yang mengalami gangguan serta penyebarannya ke area otak lainnya. Gejala yang muncul secara sementara dapat mencakup kehilangan kesadaran, gangguan gerakan, dan munculnya sensasi aneh secara tiba-tiba, seperti gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, serta perasaan takut. Selain itu, perubahan suasana hati dan fungsi kognitif lainnya juga dapat terjadi (Wati & Aztmardina, 2024)

Gejala-Gejala Epilepsi Epilepsi dapat menunjukkan gejala-gejala yang ada sesuai dengan jenis epilepsi pada pasien, yaitu: (Susano, 2016)

1. Epilepsi Tonik Klonik (Grand Mal) adalah jenis epilepsi yang muncul secara tiba-tiba, di mana penderitanya kehilangan kesadaran dan mengalami kejang-kejang, disertai dengan suara napas yang mengorok dan keluarnya buih atau busa dari mulut.
2. Epilepsi Absans (Petit mal) adalah jenis epilepsi yang menyebabkan gangguan kesadaran secara mendadak, di mana individu tampak bengong dan tidak merespons, kemudian setelah beberapa saat, mereka dapat kembali normal dan melanjutkan aktivitas seperti biasa.
3. Epilepsi Mioklonik Juvenil merupakan jenis epilepsi yang menyebabkan kontraksi singkat pada satu atau beberapa otot, mulai dari yang ringan dan tidak terlihat hingga yang lebih kuat, seperti jatuh tiba-tiba atau melemparkan benda yang dipegang secara mendadak.
4. Epilepsi Atonik atau yang juga dikenal sebagai kejang astatik, terjadi ketika otot-otot tubuh secara mendadak kehilangan kekuatan atau tonus

postural, sehingga pasien jatuh tiba-tiba. Kejadian ini berpotensi berbahaya karena dapat menyebabkan cedera akibat jatuh. Kejang atonik sering kali terkait dengan sindrom Lennox-Gastaut, yang merupakan bentuk epilepsi yang lebih kompleks (Fasya & Sari, 2024).

5. Epilepsy parsial sederhana adalah jenis epilepsi yang tidak disertai dengan kehilangan kesadaran, ditandai dengan gejala kejang, rasa kesemutan, atau sensasi kebal di area tertentu yang berlangsung selama beberapa menit hingga jam.
6. Epilepsy parsial kompleks adalah jenis epilepsi yang disertai dengan gangguan kesadaran, dimulai dengan gejala parsial sederhana, tetapi juga melibatkan halusinasi, gangguan memori, seperti perasaan bermimpi atau pikiran kosong. Jenis epilepsi ini dapat menyebabkan penderita melamun, berjalan tanpa tujuan, atau mengulang kata-kata (otomatisme) (Yunita, 2017).

2.2.7 Tatalaksana Terapi

Tujuan utama dari terapi epilepsi adalah untuk membantu pasien menjalani kehidupan yang normal dan mencapai kualitas hidup yang optimal. Harapannya adalah agar pasien bebas dari kejang dan tidak mengalami efek samping dari obat antiepilepsi (OAE). OAE biasanya mulai diberikan setelah diagnosis epilepsi ditegakkan dan pasien serta/atau keluarganya menyetujuinya. Umumnya, OAE tidak diberikan setelah kejang pertama yang tidak dipicu oleh faktor tertentu, kecuali jika terdapat fokus epilepsi yang jelas pada pemeriksaan EEG, atau jika CT scan/MRI menunjukkan adanya lesi di otak yang berhubungan dengan kejang (seperti meningioma, neoplasma, AVM, atau abses otak). Selain itu, jika pemeriksaan neurologis menunjukkan adanya kelainan yang mengindikasikan kerusakan otak, terdapat riwayat epilepsi dalam keluarga (terutama pada saudara sekandung), atau jika pasien mengalami sindrom epilepsi dengan risiko tinggi untuk kambuh seperti Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME), serta riwayat trauma kepala yang disertai penurunan kesadaran, stroke, infeksi sistem saraf pusat, atau kejang pertama yang berupa status epilepticus, maka OAE dapat dipertimbangkan (Perdossi, 2019).

2.3 Pemeriksaan pada Pasien Epilepsi

2.3.1 Anamnesis

Dalam banyak kasus, diagnosis epilepsi dapat ditentukan berdasarkan informasi yang tepat yang diperoleh dari anamnesis, yang mencakup baik autoanamnesis maupun alloanamnesis (Devi et al., 2023). Terdapat penelitian dari (Handryastuti et al., 2024) yang melakukan pengembangan dan validasi kuesioner untuk membantu diagnosis epilepsi pada anak-anak di Indonesia, terutama di daerah dengan keterbatasan akses terhadap elektroensefalografi dan spesialis epilepsi pediatrik. Kuesioner ini bertujuan untuk memberikan alternatif dalam diagnosis yang lebih mudah diakses. Penelitian ini merinci pengembangan awal dan validasi kuesioner yang dirancang untuk memudahkan diagnosis epilepsi dan membedakan epilepsi fokal dan umum pada bayi dan anak-anak yang dicurigai di Indonesia.

2.3.2 EEG

EEG secara rutin dilakukan pada kasus kejang tanpa provokasi pertama dan pada dugaan epilepsi, namun pemeriksaan ini tidak dapat dianggap sebagai standar emas untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Kelainan pada EEG dapat ditemukan pada 2-4% anak yang tidak pernah mengalami kejang, sementara itu, hasil EEG interiktal pertama bisa normal pada 55% anak yang mengalami kejang pertama tanpa provokasi. Oleh karena itu, gambaran EEG saja, tanpa mempertimbangkan informasi klinis, tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan atau menegakkan diagnosis epilepsi. Dalam pemeriksaan EEG, penting untuk memperhatikan frekuensi dan amplitudo gelombang irama dasar, adanya asimetri, serta keberadaan aktivitas epileptiform yang dapat muncul dalam bentuk gelombang paku, gelombang tajam, paku-ombak, tajam-ombak, paku multipel, burst-suppression, dan hipsaritmia. Selain itu, lokalisasi aktivitas abnormal juga perlu dicatat jika ada. sensitivitas EEG dalam mendiagnosis epilepsi berkisar antara 25-56%, sementara spesifisitasnya berada di antara 78-98%. Namun, ketika EEG digunakan bersamaan dengan temuan klinis dari anamnesis dan pemeriksaan neurologis, sensitivitasnya meningkat menjadi 98,3% (IK 95% 96,3 hingga 99,2) dan spesifisitasnya menjadi 86% (IK 95% 78,8 hingga 91,2) (adar BakhshBaloch, 2017).

2.3.3 Pencitraan

Peran pencitraan adalah untuk mengidentifikasi adanya lesi otak yang mungkin menjadi penyebab epilepsi atau kelainan neurodevelopmental yang menyertainya. Pencitraan dilakukan untuk menentukan etiologi, memperkirakan prognosis, dan merencanakan pengelolaan klinis yang tepat. Magnetic resonance imaging (MRI) adalah metode pencitraan yang direkomendasikan untuk mendeteksi kelainan yang mendasari epilepsi. Indikasi MRI pada anak dengan epilepsi meliputi:

- a. Epilepsi fokal berdasarkan gambaran klinis atau EEG.
- b. Pemeriksaan neurologis yang menunjukkan abnormalitas, seperti defisit neurologis fokal, tanda-tanda kelainan neurokutan, indikasi malformasi otak, keterlambatan perkembangan yang signifikan, atau kemunduran.
- c. Anak berusia di bawah 2 tahun.
- d. Anak dengan gejala khas sindrom epilepsi simtomatik, seperti spasme infantil atau sindrom Lennox-Gastaut.
- e. Epilepsi intraktabel.
- f. Status epileptikus. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk mencari etiologi epilepsi, menentukan prognosis, dan merencanakan pengelolaan adalah pemeriksaan sitogenetik, metabolik, dan analisis kromosom (adad BakhshBaloch, 2017).

2.4 Penanganan dan Terapi Epilepsi

2.4.1 Terapi Non Farmakologi

2.4.1.1 Diet Ketogenik

Diet ketogenik merupakan terapi non-farmakologis yang diterapkan secara luas, terutama pada anak-anak dengan epilepsi yang sulit diobati. Sejak tahun 1921, diet ini telah digunakan untuk pasien epilepsi refrakter, dengan sedikit perubahan dalam beberapa dekade terakhir. Diet ketogenik terdiri dari asupan yang sangat tinggi lemak dan rendah karbohidrat, di mana karbohidrat dibatasi hingga kurang dari 10% dari total energi yang dikonsumsi. Pembatasan ini menyebabkan pergeseran dari metabolisme glukosa ke metabolisme asam lemak, yang menghasilkan badan keton seperti asetoasetat dan β -hidroksibutirat sebagai sumber energi. Diet ini juga menyediakan jumlah protein yang cukup untuk mendukung

pertumbuhan dan perkembangan. Sebagian besar energi berasal dari lemak yang dikonsumsi dan dari cadangan lemak tubuh. Diet ketogenik berfungsi sebagai model biokimia dari puasa, yang mendorong tubuh untuk menggunakan badan keton sebagai pengganti glukosa untuk otak. Dalam diet ini, sekitar 90% kalori berasal dari lemak, sementara 6% dari protein dan 4% dari karbohidrat. Bagi banyak pasien dengan epilepsi refrakter, diet ini dapat meningkatkan kualitas hidup dengan mengurangi frekuensi kejang secara signifikan. Oleh karena itu, penggunaan diet ketogenik semakin meningkat di seluruh dunia. Keberhasilan diet ini sangat bergantung pada dukungan aktif dari tim kesehatan, sistem sosial dan pendidikan, serta keluarga. Namun, diet ketogenik memerlukan pengawasan ketat dalam hal diet dan medis karena adanya keterbatasan dan potensi efek samping (Ułamek-Kozioł et al., 2019).

2.4.1.2 Stimulasi Saraf Vagus

Stimulasi saraf vagus adalah prosedur paliatif di mana elektroda bipolar dililitkan di sekitar saraf vagus servikal kiri dan dihubungkan ke generator impuls yang ditanamkan, yang juga dikenal sebagai prostesis neuro-sibernetik, yang terletak di bawah kulit di area dada. Perangkat ini dirancang untuk mengontrol resistensi. Generator impuls diprogram dari luar untuk menghasilkan arus listrik berbentuk gelombang persegi dan denyut magnetik dengan arus, lebar denyut, dan frekuensi yang telah ditentukan. Stimulasi frekuensi tinggi pada saraf vagus ini akhirnya menghambat pelepasan aktivitas epileptiform interiktal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat respons bervariasi antara pasien, berkisar antara 45 hingga 65%, dengan rata-rata tingkat respons sekitar 53,53%. Oleh karena itu, stimulasi saraf vagus menunjukkan potensi yang lebih besar dalam mengelola epilepsi yang resisten terhadap pengobatan pada anak-anak, dengan hasil yang lebih baik. Terapi ini dapat dianggap sebagai pilihan yang lebih efektif dan aman bagi anak-anak yang mengalami epilepsi yang sulit diobati dengan obat-obatan (Gultom et al., 2025).

2.4.1.3 Bedah Epilepsi

Perawatan bedah merupakan intervensi yang efektif untuk epilepsi fokal yang tidak dapat diobati dengan obat, dan dapat memberikan kontrol kejang yang lebih baik, meningkatkan kualitas hidup, serta meningkatkan kemungkinan untuk

menghentikan penggunaan obat anti-kejang (ASM) dibandingkan dengan perawatan medis yang terus berlanjut. Meskipun kejang yang terjadi dalam satu bulan setelah pembedahan (dikenal sebagai "kejang pasca-operasi") tidak diperhitungkan saat mengevaluasi hasil kejang, kejang yang muncul segera setelah pembedahan sering kali menimbulkan kekhawatiran dan frustrasi bagi pasien, keluarga, dan tim epilepsi, karena ada ketakutan bahwa kejang tersebut dapat menunjukkan kegagalan dari prosedur bedah. Liga Internasional Melawan Epilepsi (ILAE) mendefinisikan kejang yang terjadi dalam tujuh hari pertama setelah pembedahan otak, terlepas dari penyebabnya, sebagai kejang gejala akut. Kejang akut pasca operasi (APOS) adalah kejang yang terjadi dalam minggu pertama setelah operasi epilepsi, meskipun beberapa penelitian juga mencakup kejadian ictal yang terjadi antara 10 hingga 30 hari setelah operasi. Angka kejadian APOS bervariasi tergantung pada lokasi pembedahan dan usia pasien, dengan kisaran antara 4% hingga 49% dalam tujuh hari. Meskipun terdapat beberapa pengecualian, sebagian besar penelitian menunjukkan adanya hubungan antara APOS dan hasil kejang pasca operasi, di mana APOS dapat memprediksi hasil operasi yang kurang baik (Ma et al., 2025).

2.4.2 Terapi Farmakologi

2.4.2.1 Fenobarbital

Fenobarbital adalah obat yang termasuk dalam kelas barbiturat dan memiliki berbagai aplikasi terapeutik. Obat ini efektif untuk mengelola kejang, mengobati status epileptikus, serta mengatasi insomnia. Selain itu, fenobarbital juga berperan penting dalam penanganan ketergantungan benzodiazepin dan penarikan alkohol. Mekanisme kerjanya melibatkan interaksi dengan subunit reseptor GABA-A, yang memfasilitasi pembukaan saluran ion klorida secara berkelanjutan, sehingga ion klorida dapat masuk ke dalam sel saraf secara terus-menerus. Dengan memperpanjang durasi pembukaan saluran klorida, fenobarbital menyebabkan depresi pada sistem saraf pusat. Hiperpolarisasi yang terjadi pada membran sel meningkatkan ambang potensial aksi, menjadikan fenobarbital sebagai pilihan yang efektif untuk pengobatan kejang. Fenobarbital juga memiliki beberapa kegunaan klinis lainnya, termasuk manajemen kejang dan pengobatan status epileptikus. Obat ini dapat digunakan untuk mengatasi insomnia dan kecemasan, meskipun risiko

kecanduan harus diperhatikan saat digunakan untuk insomnia. Selain itu, fenobarbital bermanfaat dalam pengobatan ketergantungan benzodiazepin dan penarikan alkohol, berkat sifat antikonvulsan dan efek sedatifnya. Penelitian menunjukkan bahwa sindrom penarikan alkohol memiliki hasil klinis yang lebih baik ketika diobati dengan benzodiazepin (Lewis et al., 2025)

Fenobarbital bekerja dengan meningkatkan durasi pembukaan saluran klorida, yang menekan aktivitas sistem saraf pusat. Ketika fenobarbital berikatan dengan reseptor GABA-A, saluran ion klorida terbuka dan tetap terbuka, memungkinkan aliran ion klorida yang stabil ke dalam sel saraf. Proses ini menyebabkan hiperpolarisasi membran sel, yang pada gilirannya meningkatkan ambang batas potensial aksi. Peningkatan ambang potensial aksi inilah yang menjadikan fenobarbital efektif dalam pengobatan kejang. Fenobarbital merupakan salah satu obat antiepilepsi (OAE) yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai pilihan pertama untuk mengatasi berbagai jenis kejang dan epilepsi di negara-negara berkembang. Obat ini juga mempengaruhi metabolisme kalsium, yang dapat menyebabkan hipokalsemia. Jika kondisi ini berlanjut, dapat mengakibatkan gangguan kontraktibilitas dan komplikasi jangka panjang berupa kardiomiopati dilatasi. Hal ini dapat mengganggu fungsi otot jantung dan mengurangi curah jantung (Arfania et al., 2023).

2.4.2.2 Fenitoin

Fenitoin adalah obat yang digunakan untuk mengobati epilepsi, termasuk kejang tonik-klonik umum, kejang parsial kompleks, dan status epileptikus. Obat ini termasuk dalam kategori antikonvulsan dan telah disetujui oleh FDA pada tahun 1939 untuk pengobatan epilepsi. Meskipun memiliki indeks terapeutik yang sempit, fenitoin telah banyak digunakan untuk mengatasi kejang tonik-klonik umum, kejang parsial kompleks, status epileptikus, neuralgia trigeminal, dan gangguan perilaku. Sebelumnya, fenitoin juga digunakan sebagai obat antiaritmia serta untuk mengobati toksisitas digoksin dan toksisitas akibat antidepresan trisiklik, tetapi saat ini penggunaannya untuk kondisi tersebut sudah dihentikan. Sebagai turunan hidantoin, fenitoin merupakan obat anti-kejang generasi pertama yang efektif dalam mengobati kejang tanpa menyebabkan gangguan signifikan pada fungsi neurologis (Gupta & Tripp, 2025).

Mekanisme kerja fenitoin melibatkan pemblokiran saluran natrium yang bergantung pada tegangan di membran, yang berperan dalam meningkatkan potensial aksi. Dengan cara ini, fenitoin menghambat umpan balik positif yang mendukung penembakan berulang dengan frekuensi tinggi, sehingga mencegah penyebaran fokus kejang. Pada dosis terapeutik, fenitoin diserap sepenuhnya dan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu 1,5 hingga 3 jam. Namun, dalam situasi konsumsi akut, penyerapan dapat berlangsung lebih dari dua minggu, kemungkinan disebabkan oleh efeknya yang mengurangi motilitas gastrointestinal dan kelarutan yang rendah dalam air. Fosphenytoin, bentuk lain dari fenitoin, dapat diberikan secara intramuskular (IM) atau intravena (IV), tetapi perlu diubah menjadi senyawa fenitoin aktif melalui proses enzimatis oleh fosfatase dalam tubuh (Gupta & Tripp, 2025).

2.4.2.3 Asam Valproat

Asam valproat, yang juga dikenal sebagai asam 2-propil pentanoat, adalah asam lemak bercabang dengan rantai pendek yang diproduksi secara sintetik melalui berbagai jalur, salah satunya sebagai turunan dari asam valerat. Setelah dikonsumsi secara oral, asam valproat (VPA) diserap dari saluran pencernaan dan dimetabolisme di hati melalui tiga jalur utama: glukuronidasi, oksidasi β di mitokondria, dan, dalam proporsi yang lebih kecil, melalui oksidasi yang dimediasi oleh sitokrom P450. VPA memiliki tingkat pengikatan protein yang tinggi, terutama pada albumin, dan memiliki pembersihan yang rendah. Obat ini pertama kali diperkenalkan secara klinis sebagai antiepilepsi spektrum luas dan saat ini digunakan untuk mengobati berbagai gangguan kejang, gangguan bipolar sebagai penstabil suasana hati, migrain, dan skizofrenia. Selain itu, VPA juga digunakan untuk mengobati kondisi pada anak-anak, seperti epilepsi, gangguan perilaku, serta untuk mengatasi gejala lekas marah, agresif, dan impulsif (Zarate-Lopez et al., 2024).

Selama lima puluh tahun terakhir, berbagai mekanisme yang berperan dalam sifat anti-epilepsi, penstabil suasana hati, dan perlindungan saraf dari VPA telah ditemukan. Salah satu mekanisme utama VPA adalah modulasi transmisi GABA-ergik, baik pra-sinaptik maupun pasca-sinaptik. Secara khusus, VPA meningkatkan aktivitas penghambatan asam gamma-aminobutirat (GABA) melalui

mekanisme pra-sinaptik dan pasca-sinaptik, yang berkontribusi pada peningkatan ketersediaan GABA di sinaps dan memfasilitasi respons yang dimediasi oleh GABA. Selain itu, VPA juga berinteraksi langsung dengan reseptor GABA, meningkatkan respons yang dihasilkan oleh stimulasi dari reseptor GABA-A dan GABA-B. Melalui interaksi langsung dengan area regulasi benzodiazepin pada reseptor GABA, VPA memperlambat penurunan potensi penghambatan pasca-sinaptik yang disebabkan oleh aktivasi reseptor GABA-A, serta memfasilitasi pengikatan baclofen pada reseptor GABA-B. Peningkatan selektif dalam transmisi yang dimediasi oleh GABA-ergik ini menjelaskan tingginya konsentrasi GABA di otak selama pengobatan dengan VPA (Romoli et al., 2019).

2.4.2.4 Karbamazepin

Carbamazepine (CBZ) adalah obat antiepilepsi yang sudah ada sejak lama dan banyak digunakan di seluruh dunia, termasuk di Amerika Serikat. Baik dokter spesialis saraf maupun dokter umum sudah sangat mengenal efektivitas, kelebihan, dan keterbatasan obat ini. CBZ bekerja dengan cara menghambat saluran natrium yang terjaga tegangannya, mirip dengan beberapa obat antiepilepsi lainnya seperti fenitoin dan lamotrigin. CBZ memiliki struktur kimia yang disebut dibenzazepin, dengan tambahan 5-karboksamida. Obat ini dimetabolisme di dalam tubuh oleh enzim CYP3A4 menjadi bentuk aktif yang disebut Carbamazepine-10,11-epoxide. Metabolit ini diduga berkontribusi terhadap efek samping dan toksisitas pada sistem saraf pusat. Selain itu, penggunaan CBZ dalam jangka panjang dapat menyebabkan autoinduksi, yaitu peningkatan laju metabolisme obat itu sendiri, serta menginduksi beberapa enzim dalam tubuh yang terlibat dalam metabolisme obat. Seperti banyak obat antiepilepsi baru lainnya, CBZ awalnya disetujui untuk digunakan sebagai terapi tambahan untuk epilepsi parsial pada orang dewasa. Beberapa obat dalam kelompok ini kemudian juga mendapatkan izin untuk digunakan pada anak-anak dan sebagai terapi tunggal, meskipun penggunaan tanpa label pada anak-anak dan terapi tunggal sudah umum dilakukan (Gierbolini et al., 2016).

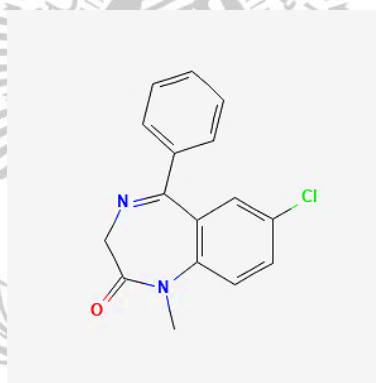
2.4.2.5 Diazepam

Diazepam adalah obat yang sering digunakan untuk mengatasi kejang pada pasien epilepsi, terutama dalam situasi darurat. Obat ini bekerja dengan meningkatkan efek neurotransmitter GABA, yang membantu menenangkan

aktivitas listrik yang berlebihan di otak (Dhaliwal et al., 2023). Diazepam merupakan obat benzodiazepin yang memiliki waktu paruh relatif panjang dan telah disetujui oleh FDA dan EMA untuk mengobati berbagai kondisi, termasuk gangguan kecemasan, penarikan alkohol akut, spasme otot, dan gangguan kejang, seperti status epileptikus (SE). Diazepam digunakan sebagai pengobatan darurat untuk menghentikan kejang yang berlangsung lebih dari 5 menit atau kejang berulang tanpa pemulihan kesadaran di antara kejang-kejang tersebut. Selain itu, diazepam juga efektif dalam mengatasi kejang kluster, dengan formulasi baru dalam bentuk semprotan hidung yang telah disetujui untuk pasien berusia 6 tahun ke atas. Diazepam memiliki bioavailabilitas tinggi dan waktu paruh berkisar antara 24-48 jam, yang dapat meningkat pada populasi lanjut usia. Pemberian diazepam harus dilakukan segera setelah kejang berlangsung lama atau berulang untuk mencegah komplikasi serius (Kienitz et al., 2022).

2.5 Tinjauan Diazepam

2.5.1 Struktur Kimia



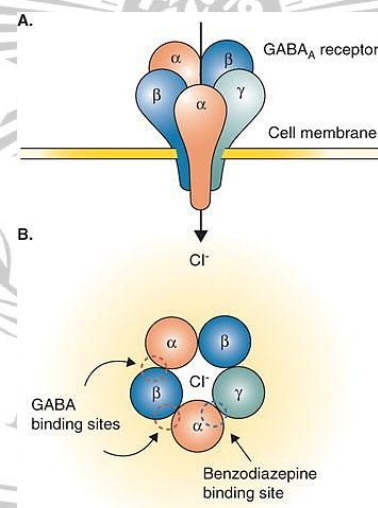
Gambar 2. 5 Struktur Kimia (National Center for Biotechnology Information, 2025)

Diazepam merupakan obat dari kelas benzodiazepin yang memiliki sifat ansiolitik, pertama kali dipatenkan dan diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1963. Obat ini dikenal karena efeknya yang cepat dan bertahan lama, dan sering digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan, detoksifikasi alkohol, kejang akut yang berulang, kejang otot yang parah, serta kejang yang berhubungan dengan gangguan neurologis. Dalam kasus penarikan alkohol akut, diazepam efektif dalam meredakan gejala seperti agitasi, tremor, halusinasi alkohol, dan

delirium tremens. Benzodiazepin, termasuk diazepam, telah banyak menggantikan barbiturat dalam pengobatan kecemasan dan gangguan tidur karena memiliki profil keamanan yang lebih baik, efek samping yang lebih sedikit, serta adanya flumazenil, yang berfungsi sebagai antagonis untuk membalikkan overdosis pada kasus keracunan benzodiazepin. Diazepam telah disetujui oleh FDA untuk berbagai indikasi, termasuk pengobatan gangguan kecemasan, peredaan gejala kecemasan jangka pendek, spastisitas yang terkait dengan gangguan neuron motorik atas, terapi tambahan untuk kejang otot, peredaan kecemasan sebelum prosedur bedah, penanganan pasien dengan epilepsi refrakter tertentu, serta sebagai tambahan dalam pengobatan kejang berulang yang parah dan status epileptikus (Dhaliwal et al., 2023).

2.5.2 Mekanisme Kerja

Benzodiazepin bekerja dengan meningkatkan aktivitas asam gamma-aminobutirat (GABA) di berbagai lokasi dalam sistem saraf. Secara khusus, benzodiazepin berikatan pada situs alosterik yang terletak di antara subunit alfa dan gamma pada saluran ion klorida dari reseptor GABA-A.



Gambar 2. 6 Mekanisme Kerja Diazepam (Fernandes Gomes et al., 2019)

Ketika diazepam berikatan secara alosterik dengan reseptor GABA-A, hal ini meningkatkan frekuensi pembukaan saluran klorida, yang pada gilirannya meningkatkan konduktansi ion klorida. Perubahan muatan ini menyebabkan hiperpolarisasi pada membran saraf, sehingga mengurangi rangsangan saraf.

Kemudian, pengikatan alosterik di sistem limbik berkontribusi pada efek ansiolitik yang terlihat dari diazepam. Sementara itu, pengikatan alosterik di sumsum tulang belakang dan neuron motorik menjadi mediator utama dari efek relaksasi otot yang dihasilkan oleh diazepam. Efek sedatif, amnestik, dan antikonvulsan diazepam dimediasi melalui pengikatan pada reseptor yang terdapat di korteks, talamus, dan otak kecil (Dhaliwal et al., 2023).

2.5.3 Dosis

Penanganan epilepsi sebaiknya dimulai dengan dosis rendah, yang diberikan satu atau dua kali sehari, tergantung pada jenis obat yang digunakan. Peningkatan dosis harus dilakukan di bawah pengawasan dokter, dengan perhatian khusus terhadap efek samping yang mungkin muncul serta pengendalian kejang (World Health Organization., 2018). Jika seseorang datang dalam keadaan kejang, obat yang paling cepat untuk menghentikan kejang adalah diazepam intravena dengan dosis 0,3-0,5 mg/kg berat badan, yang harus diberikan perlahan dengan kecepatan 1-2 mg per menit atau dalam waktu 3-5 menit, dengan dosis maksimum 20 mg. Untuk situasi di rumah, orang tua dapat memberikan diazepam rektal dengan dosis 0,5-0,75 mg/kg berat badan, atau 5 mg untuk anak dengan berat badan di bawah 10 kg, dan 10 mg untuk anak dengan berat badan di atas 10 kg. Untuk anak di bawah 3 tahun, dosis yang dianjurkan adalah 5 mg diazepam rektal, sedangkan untuk anak di atas 3 tahun, dosisnya adalah 7,5 mg. Jika kejang belum berhenti, dosis yang sama dapat diulang dengan interval 5 menit. Jika setelah dua kali pemberian diazepam rektal kejang masih berlanjut, disarankan untuk membawa anak ke rumah sakit. Di rumah sakit, diazepam intravena dapat diberikan dengan dosis 0,3-0,5 mg/kg berat badan. Jika kejang masih belum berhenti, phenytoin intravena dapat diberikan dengan dosis awal 10-20 mg/kg berat badan per kali, dengan kecepatan 1 mg/kg berat badan per menit atau kurang dari 50 mg per menit. Setelah kejang berhenti, dosis lanjutan adalah 4-8 mg/kg berat badan per hari, dimulai 12 jam setelah dosis awal. Jika kejang tetap berlanjut meskipun sudah diberikan phenytoin, pasien harus dirawat di ruang rawat intensif. Setelah kejang berhenti, pengobatan selanjutnya akan bergantung pada apakah kejang tersebut merupakan kejang demam sederhana atau kompleks serta faktor risiko yang ada (IDAI, 2016).

2.5.4 Farmakokinetika

Setelah diazepam diberikan secara oral, lebih dari 90% obat ini diserap, dengan waktu rata-rata untuk mencapai konsentrasi plasma puncak berkisar antara 1 hingga 1,5 jam. Penyerapan dapat tertunda dan berkurang jika diazepam dikonsumsi bersamaan dengan makanan, yang dapat meningkatkan waktu rata-rata untuk mencapai konsentrasi puncak menjadi sekitar 2,5 jam. Diazepam memiliki sifat lipofilik yang tinggi, dan meskipun efeknya muncul cukup cepat, obat ini dengan cepat didistribusikan kembali ke jaringan. Diazepam dan metabolitnya memiliki tingkat ikatan protein plasma yang tinggi, dengan diazepam memiliki ikatan sekitar 98%. Obat ini dapat menembus sawar darah-otak dan plasenta, serta terdeteksi dalam air susu ibu (ASI), dengan volume distribusi berkisar antara 0,8 hingga 1,0 L/kg. Diazepam sebagian besar dimetabolisme oleh enzim mikrosomal CYP2C19 dan CYP3A4 menjadi beberapa metabolit aktif, dengan desmetildiazepam sebagai metabolit utama, sementara metabolit aktif minor lainnya termasuk oxazepam dan temazepam. Waktu paruh rata-rata untuk diazepam yang diberikan secara oral dan desmetildiazepam masing-masing adalah sekitar 46 jam dan 100 jam. Setelah fase distribusi awal, diazepam mengalami eliminasi terminal yang berkepanjangan, dengan waktu paruh sekitar 48 jam, dan waktu paruh eliminasi terminal untuk metabolit aktif N-desmetildiazepam dapat mencapai 100 jam. Diazepam dan metabolitnya terutama diekskresikan melalui urin, dan obat ini dapat terakumulasi setelah beberapa dosis, sehingga waktu paruh eliminasi akhir diazepam sedikit lebih lama (Dhaliwal et al., 2023).

2.5.5 Interaksi Obat

Diazepam dapat berinteraksi dengan obat lain yang mempengaruhi sistem saraf pusat (CNS), seperti obat yang meningkatkan kadar serotonin, antihistamin yang menyebabkan kantuk, dan sedatif/hipnotik lainnya (baik yang termasuk dalam kelompok benzodiazepin maupun yang tidak). Obat-obat ini dapat memperkuat efek penenang diazepam, dan jika digunakan bersamaan, bisa berisiko menyebabkan masalah serius seperti berhentinya pernapasan atau henti jantung. Sebagai obat yang digunakan untuk mengatasi kejang, diazepam juga dapat melawan efek dari zat-zat yang dapat menyebabkan kejang, seperti kokain. Selain itu, alkohol (etanol) juga dapat meningkatkan efek diazepam. Selain meningkatkan

risiko ketergantungan, alkohol dapat menyebabkan efek samping seperti kesulitan bergerak (ataksia) atau tekanan darah rendah (hipotensi), serta perubahan suasana hati seperti agresi. Namun, cara diazepam dimetabolisme ketika dikombinasikan dengan alkohol masih belum sepenuhnya dipahami (Grantor, 2025).

2.5.6 Toksisitas

Seperti halnya benzodiazepin lainnya, diazepam dianggap sebagai obat yang cukup aman jika digunakan sesuai dengan pedoman yang ditetapkan oleh otoritas regulasi, mengikuti dosis yang dianjurkan, dan untuk indikasi terapeutik yang telah disetujui. Namun, seperti obat lainnya, diazepam juga memiliki efek samping tertentu yang umumnya disebabkan oleh peningkatan aktivitas GABA. Efek samping ini meliputi penurunan kemampuan motorik dan kognitif, kelelahan, pusing, kebingungan, ataksia (gangguan keseimbangan dan koordinasi otot), serta amnesia anterograd (yang kadang-kadang diinginkan, terutama setelah prosedur bedah). Diazepam tidak dianjurkan sebagai pilihan utama untuk pengobatan epilepsi jangka panjang karena toleransi dapat berkembang dengan cepat (dalam waktu sekitar 2 bulan), yang menyebabkan obat kehilangan efektivitas antikonvulsannya. Efek samping yang telah disebutkan menunjukkan bahwa toksisitas akut diazepam sangat rendah dan umumnya terbatas pada dampak dari aktivitas GABA yang berlebihan. Namun, penggunaan diazepam bersamaan dengan obat lain (yang sulit dihindari saat ini) bertanggung jawab atas lebih dari 30% kasus efek samping yang lebih serius. Interaksi obat dapat dibagi menjadi dua kategori: interaksi farmakokinetik (yang terjadi pada tingkat penyerapan, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat) dan interaksi farmakodinamik (yang terjadi pada target spesifik untuk obat tertentu, seperti reseptor) (Grantor, 2025).

2.5.7 Kontraindikasi

Kontraindikasi penggunaan diazepam mencakup pasien yang memiliki hipersensitivitas yang diketahui terhadap diazepam. Selain itu, diazepam juga tidak dianjurkan untuk pasien yang berusia di bawah enam bulan. Kontraindikasi lainnya untuk diazepam termasuk pasien dengan insufisiensi pernapasan yang parah, miastenia gravis, sindrom apnea tidur, dan insufisiensi hati yang berat. Penggunaan diazepam diperbolehkan pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka yang menerima terapi yang sesuai, tetapi tidak dianjurkan untuk pasien dengan glaukoma

sudut sempit akut. Penggunaan benzodiazepin secara terus-menerus dan kronis, termasuk diazepam, dapat menyebabkan ketergantungan fisik jika digunakan lebih sering daripada yang direkomendasikan (Soyka, 2017).

