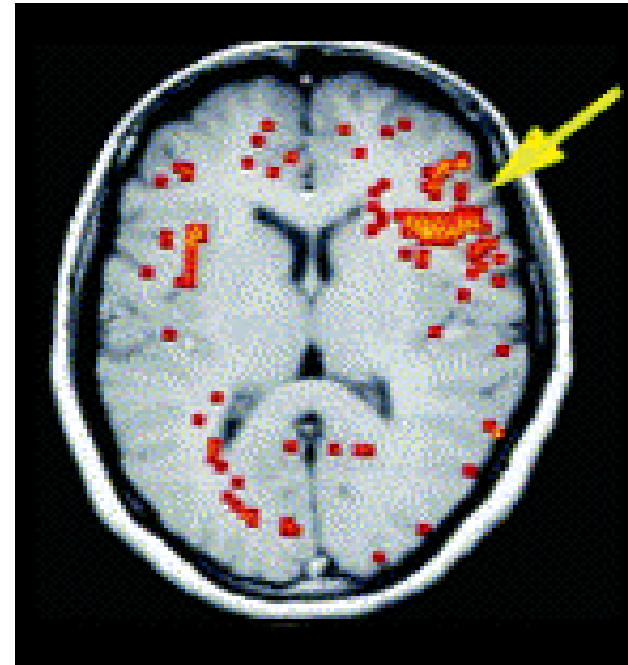




# **EPILEPSI**

# TAKRIF/PENGERTIAN

- epilepsi : kejadian kejang yang terjadi **berulang** (kambuhan)
- Kejang : manifestasi klinik dari **aktivitas neuron yang berlebihan** di dalam korteks serebral
- Manifestasi klinik kejang sangat bervariasi tergantung dari daerah otak fungsional yang terlibat



Brain scan of a person with frontal lobe epilepsy. Arrow points to the focus of seizure activity. [Image reproduced with permission from Seck et al. (1998) *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 106, 508-512.]

# EPIDEMIOLOGI

- Agak sulit mengestimasi jumlah kasus epilepsy → pada kondisi tanpa serangan, pasien terlihat normal dan semua data lab juga normal, selain itu ada stigma tertentu pada penderita epilepsy → malu/enggan mengakui
- Insiden paling tinggi pada umur 20 tahun pertama, menurun sampai umur 50 th, dan meningkat lagi setelahnya terkait dg kemungkinan terjadinya penyakit cerebrovasular
- Pada 75% pasien, epilepsy terjadi sebelum umur 18 th

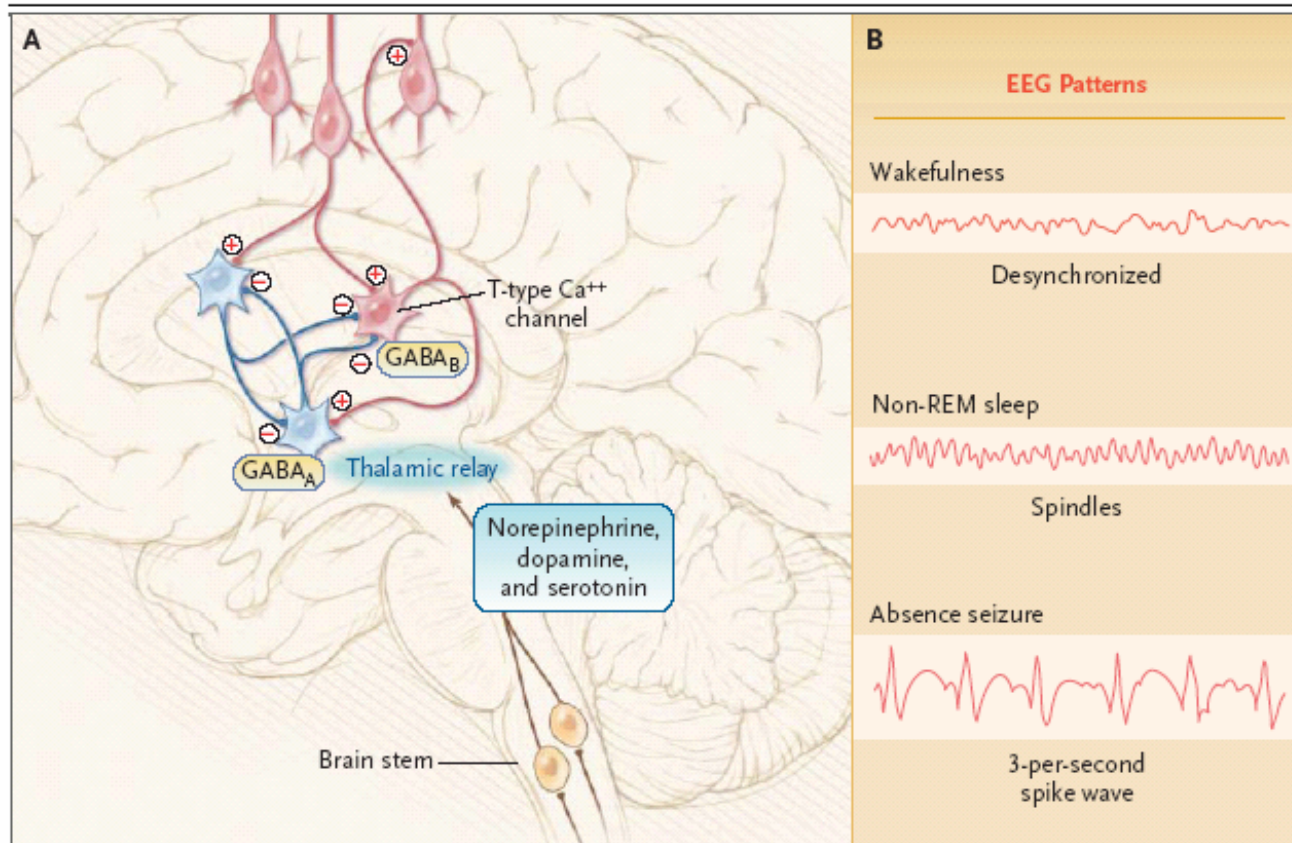
# PROGNOSIS

- Prognosis umumnya baik, **70 - 80% pasien** yang mengalami epilepsy akan sembuh, dan kurang lebih separo pasien akan bisa lepas obat
- **20 - 30%** mungkin akan berkembang menjadi epilepsy kronis → pengobatan semakin sulit → 5 % di antaranya akan tergantung pada orang lain dalam kehidupan sehari-hari
- Pasien dg lebih dari satu jenis epilepsy, mengalami retardasi mental, dan gangguan psikiatri dan neurologik → prognosis jelek



# ETIOLOGI

- Epilepsi mungkin disebabkan oleh:
  - aktivitas saraf abnormal akibat proses patologis yang mempengaruhi otak
  - gangguan biokimia atau metabolik dan lesi mikroskopik di otak akibat trauma otak pada saat lahir atau cedera lain
  - pada bayi → penyebab paling sering adalah **asfiksi** atau **hipoksia** waktu lahir, trauma intrakranial waktu lahir, gangguan metabolik, malformasi congenital pada otak, atau infeksi
  - pada anak-anak dan remaja → mayoritas adalah **epilepsy idiopatik**, pada umur 5-6 tahun → disebabkan karena febril
  - pada usia dewasa → penyebab lebih bervariasi → idiopatik, karena birth trauma, cedera kepala, tumor



**Figure 1. The Normal Thalamocortical Circuit and EEG Patterns during Wakefulness, Non-Rapid-Eye-Movement (Non-REM) Sleep, and Absence Seizures.**

Panel A shows the normal thalamocortical circuit. Thalamic relay neurons can activate the cortical pyramidal neurons in either a tonic mode or a burst mode, the latter made possible by T-type calcium channels. The mode of thalamocortical activation is controlled largely by input from the thalamic reticular neurons, which hyperpolarize the relay neurons through  $\gamma$ -aminobutyric acid type B (GABA<sub>B</sub>) receptors and are themselves inhibited by neighboring reticular neurons through activation of GABA type A (GABA<sub>A</sub>) receptors. Cortical pyramidal neurons activate the thalamic reticular neurons in a feed-forward loop. Ascending noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic inputs from brain-stem structures appear to modulate this circuit.

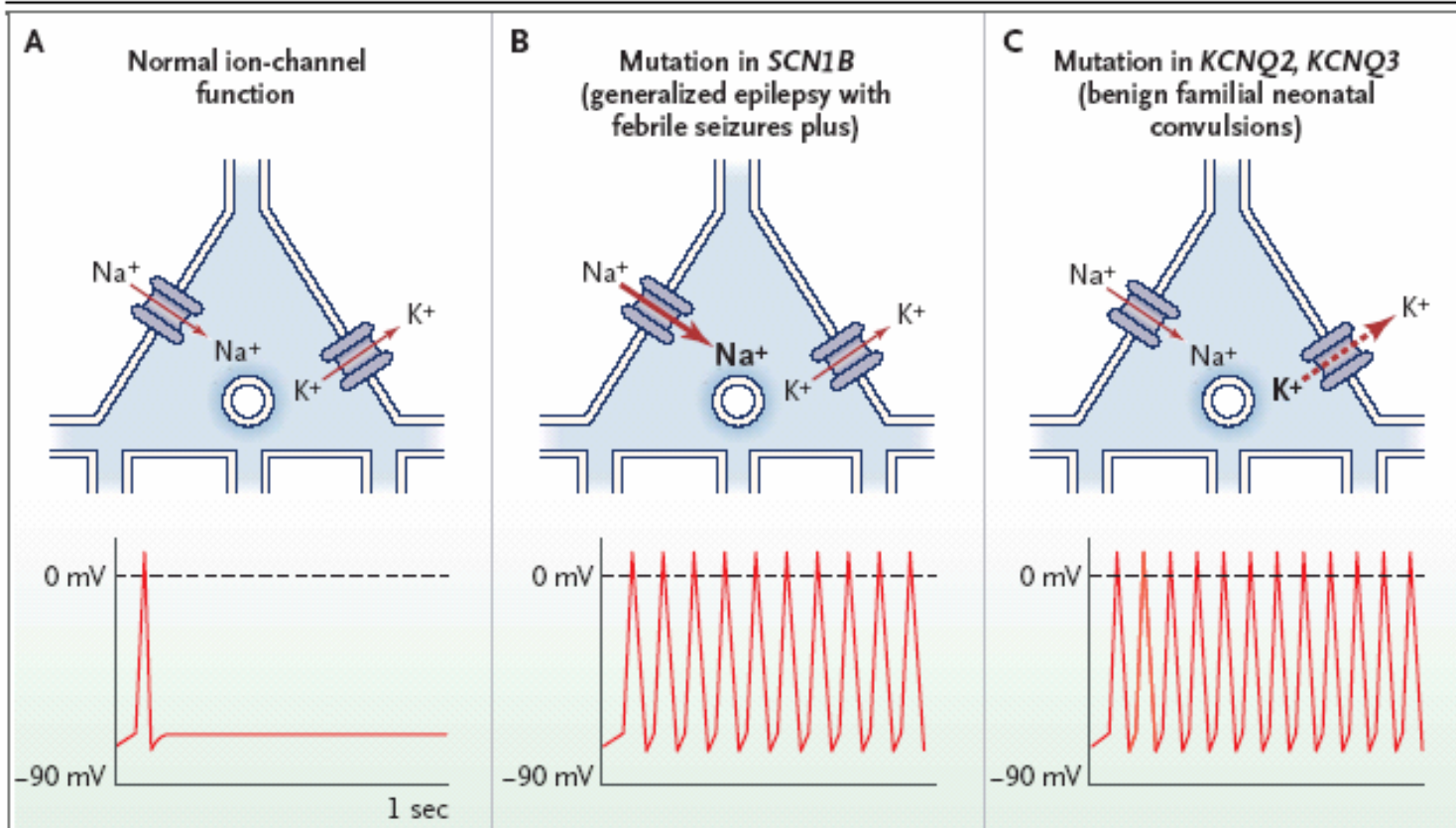
Panel B shows EEG patterns of wakefulness, non-REM sleep, and absence seizures. During wakefulness, the cortex is activated by the thalamus in a tonic mode, allowing for processing of external sensory inputs. This results in a desynchronized appearance of the EEG. During non-REM sleep, the cortex is activated in a burst mode, resulting in the EEG appearance of rhythmic sleep spindles. During an absence seizure, the normal thalamocortical circuit becomes dysfunctional, allowing burst activation of the cortex to occur during wakefulness, which results in the EEG appearance of rhythmic spike-wave discharges and interrupts responsiveness to external stimuli.



**Table 1.** Epilepsy Syndromes Associated with Single-Gene Mutations.

Epilepsy Syndrome	Gene	Gene Product*	Study
Generalized epilepsy with febrile seizures plus	<i>SCN1B</i>	Sodium-channel subunit	Wallace et al. <sup>31</sup>
	<i>SCN1A</i>	Sodium-channel subunit	Escayg et al. <sup>32</sup>
	<i>SCN2A</i>	Sodium-channel subunit	Sugawara et al. <sup>33</sup>
	<i>GABRG2</i>	GABA <sub>A</sub> -receptor subunit	Baulac et al. <sup>34</sup>
Benign familial neonatal convulsions	<i>KCNQ2</i>	Potassium channel	Biervert et al. <sup>35</sup> Singh et al. <sup>36</sup>
	<i>KCNQ3</i>	Potassium channel	Charlier et al. <sup>37</sup>
Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy	<i>CHRNA4</i>	Neuronal nicotinic acetylcholine-receptor subunit	Steinlein et al. <sup>38</sup>
	<i>CHRN2</i>	Neuronal nicotinic acetylcholine-receptor subunit	Fusco et al. <sup>39</sup>
Childhood absence epilepsy and febrile seizures	<i>GABRG2</i>	GABA <sub>A</sub> -receptor subunit	Wallace et al. <sup>40</sup>
Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features	<i>LG11</i>	Leucine-rich transmembrane protein	Kalachikov et al. <sup>41</sup>

\*GABA<sub>A</sub> denotes  $\gamma$ -aminobutyric acid type A.



**Figure 2. Examples of Ion-Channel Dysfunction Associated with Inherited Forms of Epilepsy.**

Panel A shows normal neuronal-ion-channel function and the action potential. Sodium and potassium channels are responsible for the primary components of the action potential, which involve a depolarizing phase mediated by sodium-channel opening and a repolarizing phase due to potassium-channel opening and sodium-channel inactivation. Other potassium channels contribute to a longer-term repolarization that helps prevent repetitive firing of the neuron.

Mutations in *SCN1B*, which encodes a voltage-gated sodium-channel subunit, are associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus (Panel B). The apparent effect of these mutations is to allow passage of an increased sodium current, which would lead to a greater depolarization during the action potential and an increased tendency to fire repetitive bursts.

Mutations in *KCNQ2* and *KCNQ3*, which both encode potassium channels, are associated with benign familial neonatal convulsions (Panel C). These mutations, which appear to decrease the potassium outflow underlying the longer-lasting "M current," are likely to cause a loss of spike-firing adaptation and therefore an increase in neuronal firing frequency.



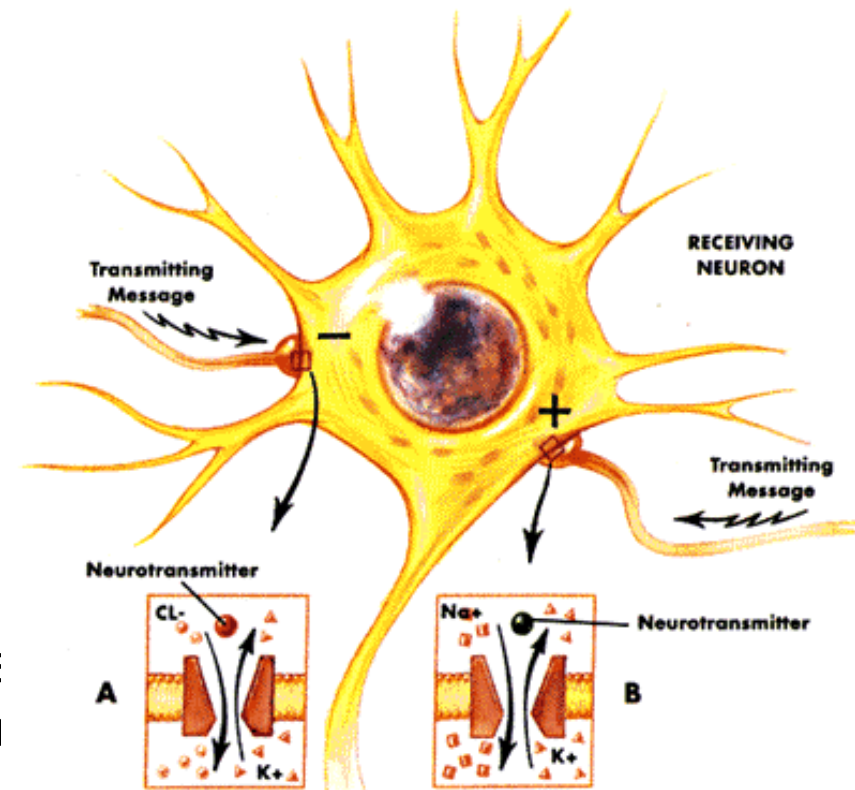


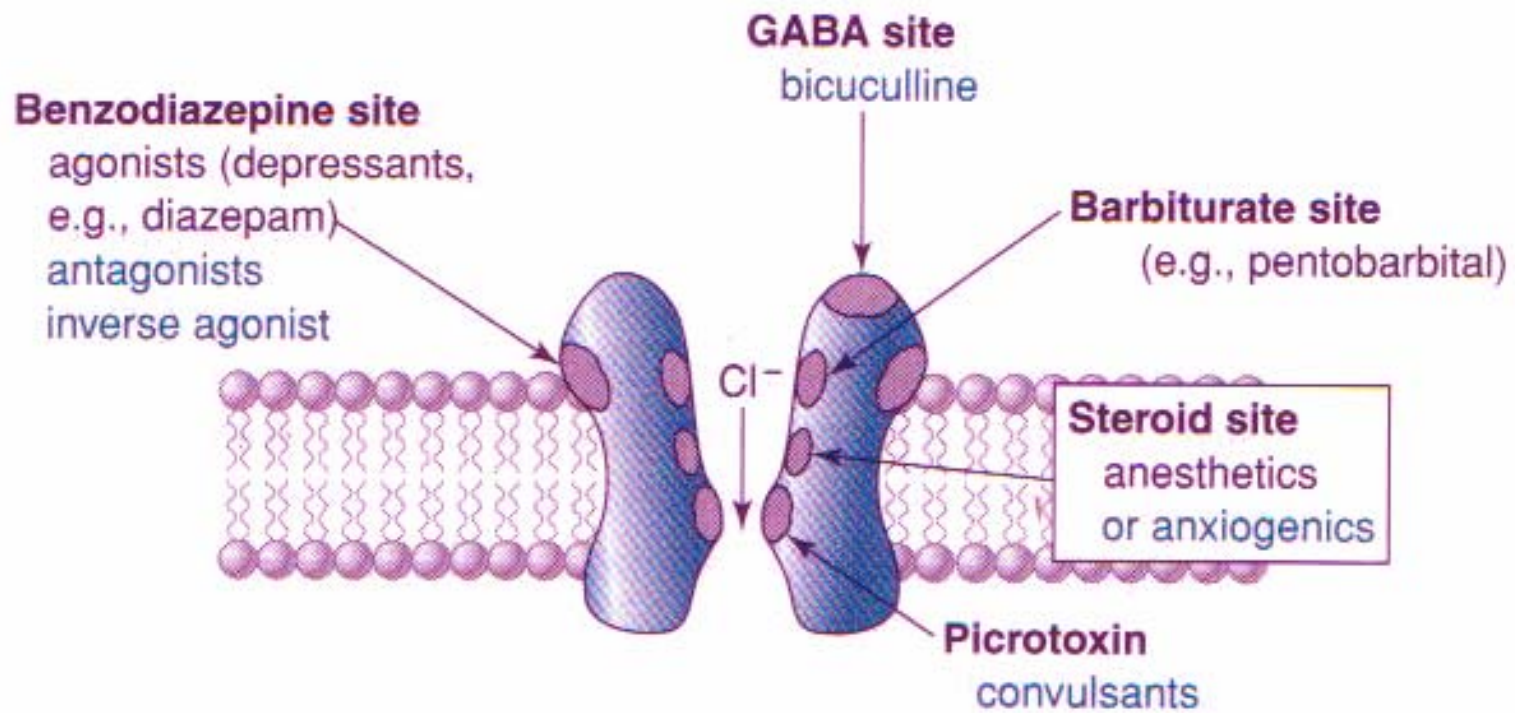
# PATOGENESIS

Kejang disebabkan karena ada ketidakseimbangan antara pengaruh inhibisi dan eksitatori pada otak

Ketidakseimbangan bisa terjadi karena :

- **Kurangnya transmisi inhibitori**
  - Contoh: setelah pemberian antagonis GABA, atau selama penghentian pemberian agonis GABA (alkohol, benzodiazepin)
- **Meningkatnya aksi eksitatori** → meningkatnya aksi glutamat atau aspartat





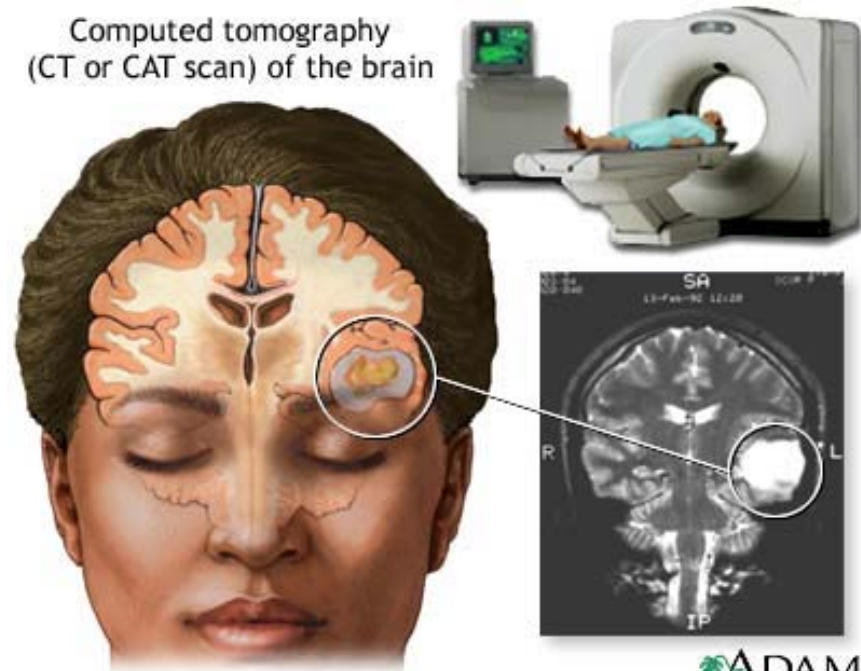


# DIAGNOSIS

- Pasien didiagnosis epilepsi jika mengalami serangan kejang secara berulang
- Untuk menentukan jenis epilepsinya, selain dari gejala, diperlukan berbagai alat diagnostik :
  - EEG
  - CT-scan
  - MRI
  - Lain-lain

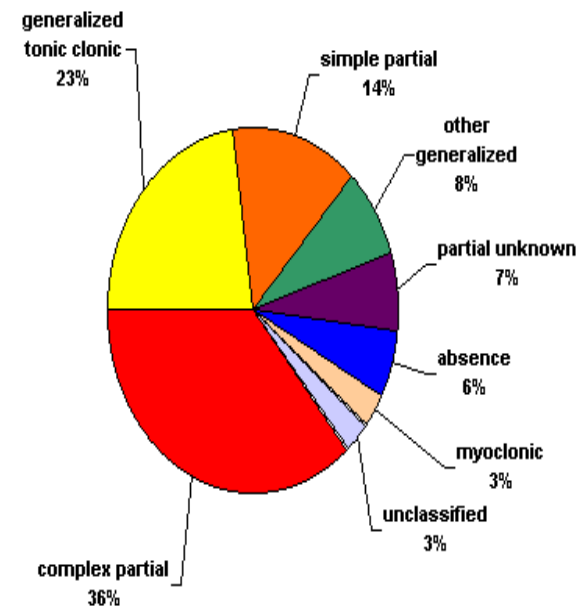
A CT or CAT scan (computed tomography) is a much more sensitive imaging technique than X-ray, allowing high definition not only of the bony structures, but of the soft tissues.

Computed tomography (CT or CAT scan) of the brain



# KLASIFIKASI EPILEPSI

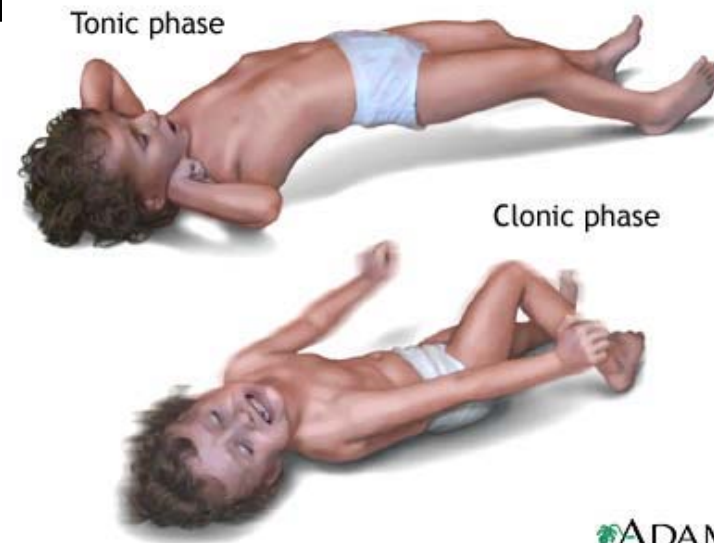
- Berdasarkan tanda klinik dan data EEG, kejang dibag' menjadi :
  - kejang umum (*generalized seizure*) → jika aktivasi terjadi pd kedua hemisfere otak secara bersama-sama
  - kejang parsial/*focal* → jika dimulai dari daerah tertentu dari otak





Kejang umum terbagi atas:

- ***Tonic-clonic convulsion = grand mal***
  - merupakan bentuk paling banyak terjadi
  - pasien tiba-tiba jatuh, kejang, nafas terengah-engah, keluar air liur
  - bisa terjadi sianosis, ngompol, atau menggigit lidah
  - terjadi beberapa menit, kebingungan, sakit kepala





- *Abscense attacks = petit mal*

- jenis yang jarang
- umumnya hanya terjadi pada masa anak-anak atau awal remaja
- penderita tiba-tiba melotot, atau matanya berkedip-kedip, dengan kepala terkulai
- kejadiannya cuma beberapa detik, dan bahkan sering tidak disadari

- *Myoclonic seizure*

- biasanya tjd pada pagi hari, setelah bangun tidur
- pasien mengalami sentakan yang tiba-tiba
- jenis yang sama (tapi non-epileptik) bisa dialami oleh pasien normal

- *Atonic seizure*

- jarang terjadi
- pasien tiba-tiba kehilangan kekuatan otot → jatuh, tapi bisa segera recovere...



## Kejang parsial terbagi menjadi :

- **Simple partial seizures**
  - pasien tidak kehilangan kesadaran
  - terjadi sentakan-sentakan pada bagian tertentu dari tubuh
- **Complex partial seizures**
  - pasien melakukan gerakan-gerakan tak terkendali: gerakan mengunyah, meringis, dll tanpa kesadaran



Kejang parsial



## **SASARAN TERAPI**

**Mengontrol supaya tidak terjadi kejang dan meminimalisasi *adverse effect of drug***

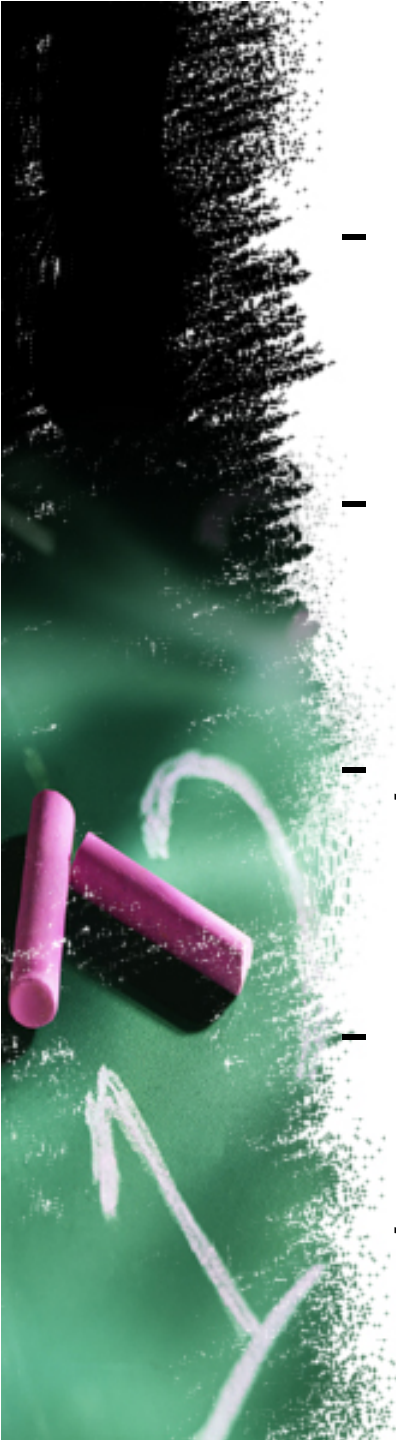
## **STRATEGI TERAPI**

**mencegah atau menurunkan lepasnya muatan listrik syaraf yang berlebihan → melalui perubahan pada kanal ion atau mengatur ketersediaan neurotransmitter**



## PRINSIP UMUM TERAPI EPILEPSI:

- **monoterapi** lebih baik → mengurangi potensi *adverse effect*, meningkatkan kepatuhan pasien, tidak terbukti bahwa politerapi lebih baik dari monoterapi
- hindari atau minimalkan penggunaan **antiepilepsi sedatif** → toleransi, efek pada intelegensia, memori, kemampuan motorik bisa menetap selama pengobatan
- jika mungkin, mulai terapi dgn satu **antiepilepsi non-sedatif**, jika gagal baru diberi sedatif atau politerapi
- berikan terapi **sesuai dgn jenis epilepsinya**

- 
- mulai dengan **dosis terkecil** dan dapat ditingkatkan sesuai dg kondisi klinis pasien → penting : kepatuhan pasien
  - ada **variasi individual** terhadap respon obat antiepilepsi → perlu pemantauan ketat dan penyesuaian dosis
  - jika suatu obat gagal mencapai terapi yang diharapkan → pelan-pelan dihentikan dan diganti dengan obat lain (jgn politerapi)
  - lakukan monitoring kadar obat dalam darah → jika mungkin, lakukan penyesuaian dosis dgn melihat juga kondisi klinis pasien

# TATALAKSANA TERAPI

- **Non farmakologi:**
  - Amati faktor pemicu
  - Menghindari faktor pemicu (jika ada), misalnya : stress, OR, konsumsi kopi atau alkohol, perubahan jadwal tidur, terlambat makan, dll.
- **Farmakologi** : menggunakan obat-obat antiepilepsi



# OBAT-OBAT ANTI EPILEPSI

## Obat-obat yang meningkatkan inaktivasi kanal Na<sup>+</sup>:

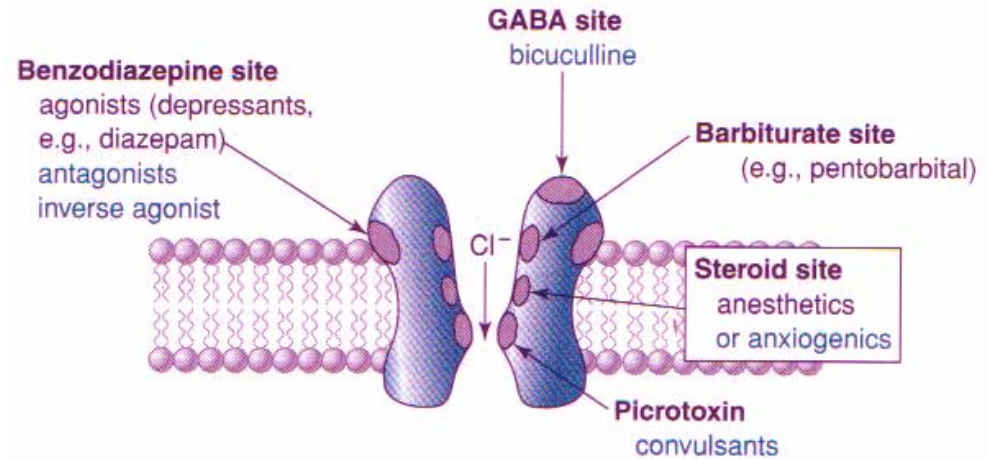
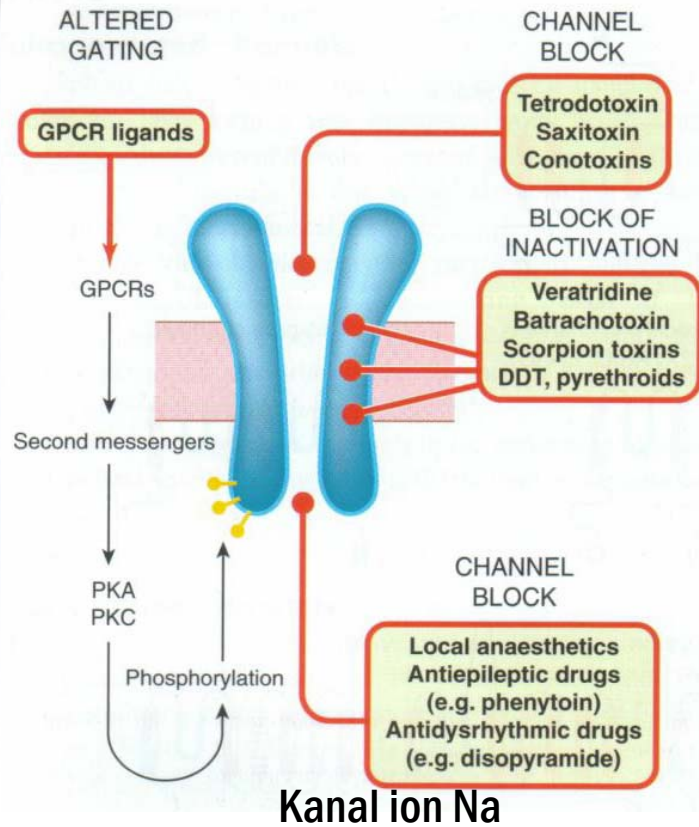
- Inaktivasi kanal Na → menurunkan kemampuan syaraf untuk menghantarkan muatan listrik
- Contoh: **fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, valproat**

## Obat-obat yang meningkatkan transmisi inhibitori GABAergik:

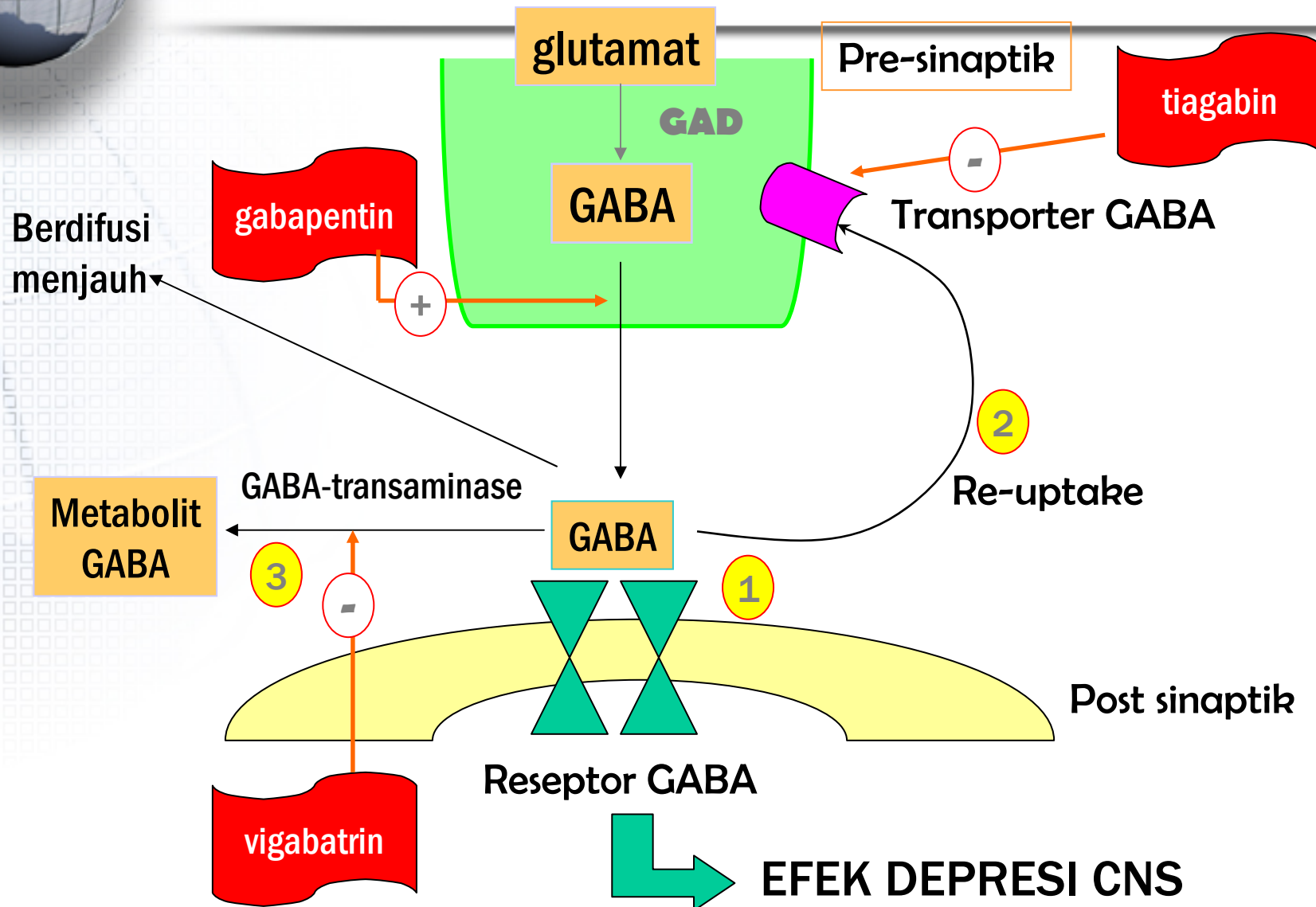
- agonis reseptor GABA → meningkatkan transmisi inhibitori dg mengaktifkan kerja reseptor GABA → contoh: **benzodiazepin, barbiturat**
- menghambat GABA transaminase → konsentrasi GABA meningkat → contoh: **Vigabatrin**
- menghambat GABA transporter → memperlama aksi GABA → contoh: **Tiagabin**
- meningkatkan konsentrasi GABA pada cairan cerebrospinal pasien → mungkin dg menstimulasi pelepasan GABA dari non-vesikular pool → contoh: **Gabapentin**



# Target aksi obat epilepsi



Reseptor GABA (terkait dg kanal Cl)

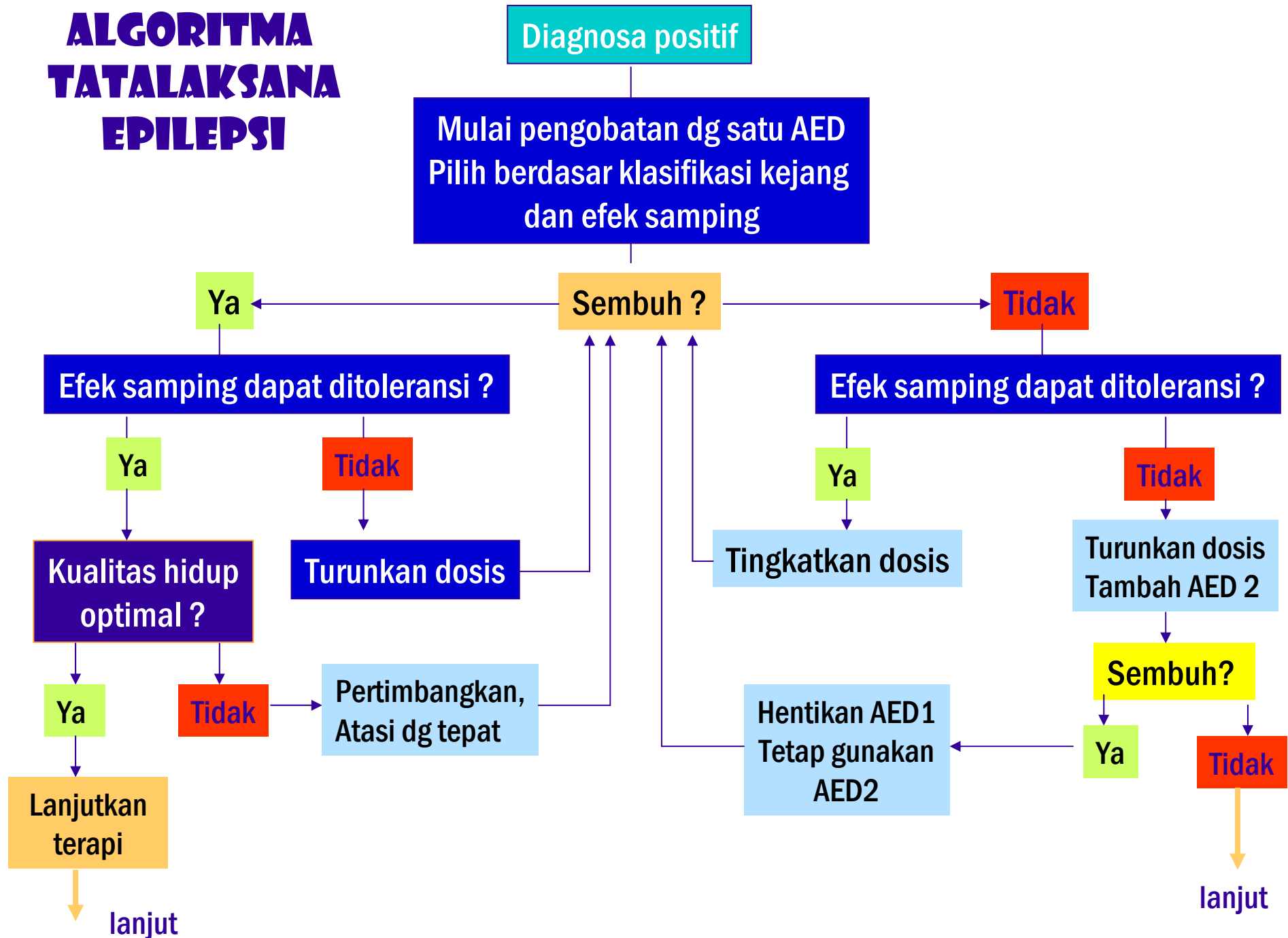




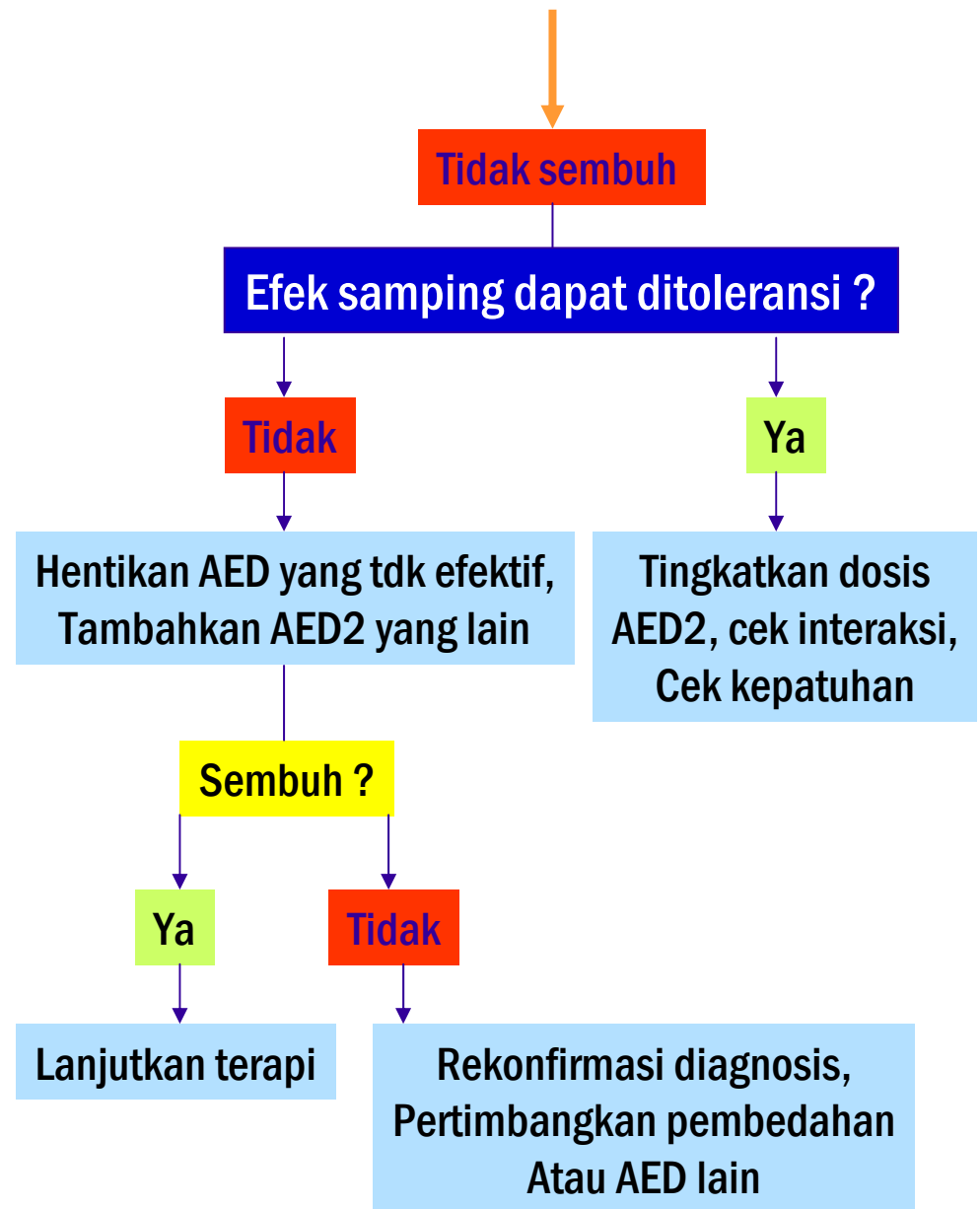
## Pemilihan obat : Tergantung pada jenis epilepsinya

	Kejang parsial	Kejang Umum (generalized seizures)		
		Tonic-clonic	Abscense	Myoclonic, atonic
<b>Drug of choice</b>	Karbamazepin Fenitoin Valproat	Valproat Karbamazepin Fenitoin	Etosuksimid Valproat	Valproat
<b>Alternatives</b>	Lamotrigin Gabapentin Topiramate Tiagabin Primidon Fenobarbital	Lamotrigin Topiramate Primidon Fenobarbital	Clonazepam Lamotrigin	Klonazepam Lamotrigin Topiramate Felbamat

# ALGORITMA TATALAKSANA EPILEPSI







# STATUS EPILEPTIKUS

- kejang umum yang terjadi selama 5 menit atau lebih atau kejadian kejang 2 kali atau lebih tanpa pemulihan kesadaran di antara dua kejadian tersebut
- Merupakan kondisi darurat yg memerlukan pengobatan yang tepat untuk meminimalkan **kerusakan neurologik permanen** maupun kematian



# ETIOLOGI

## Tipe 1 (tidak ada lesi struktural)

- Infeksi
- Infeksi CNS
- Gangguan metabolik
- Turunnya level AED
- Alkohol
- Idiopatik

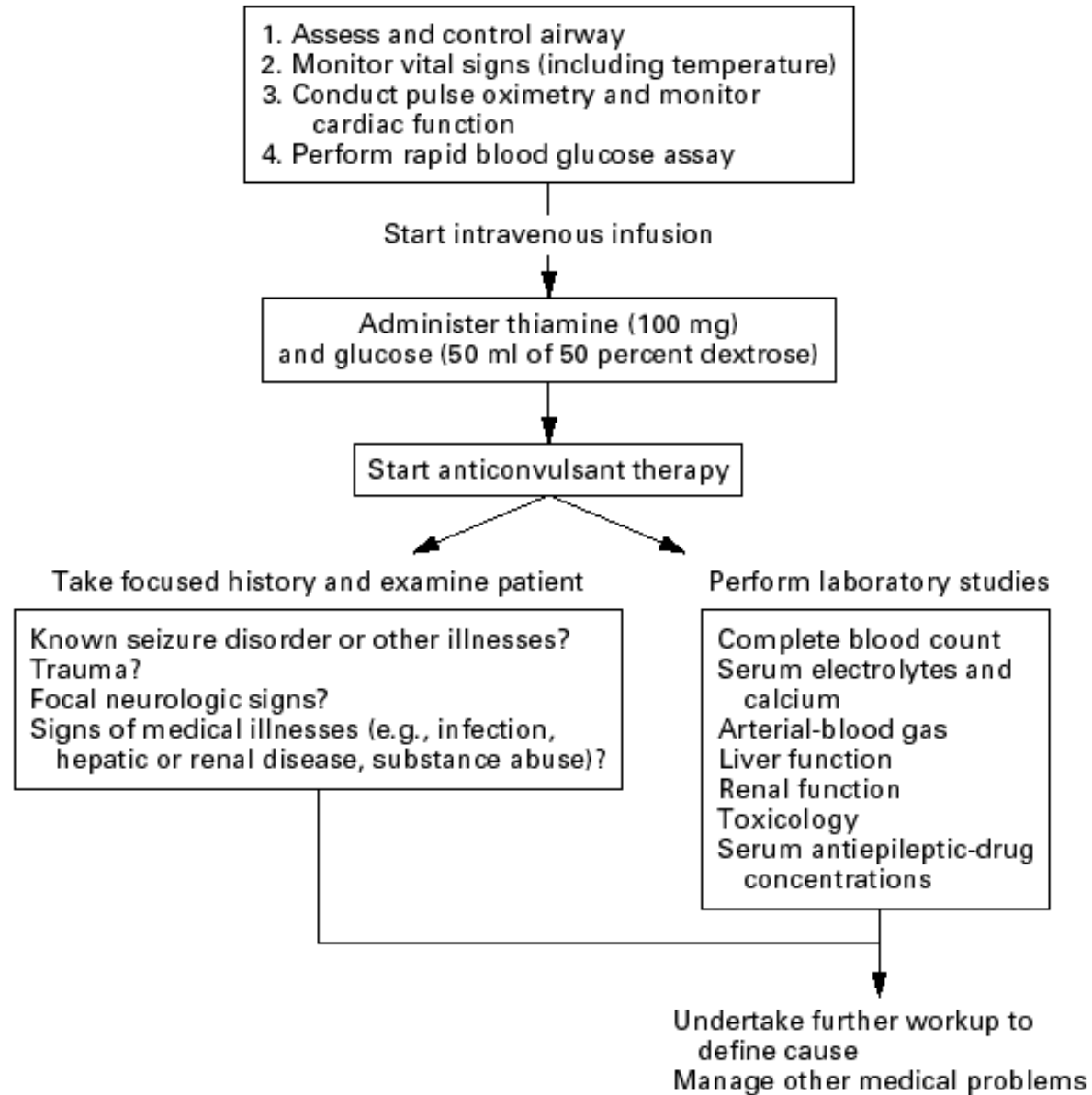
## Tipe 2 ( Ada lesi struktural)

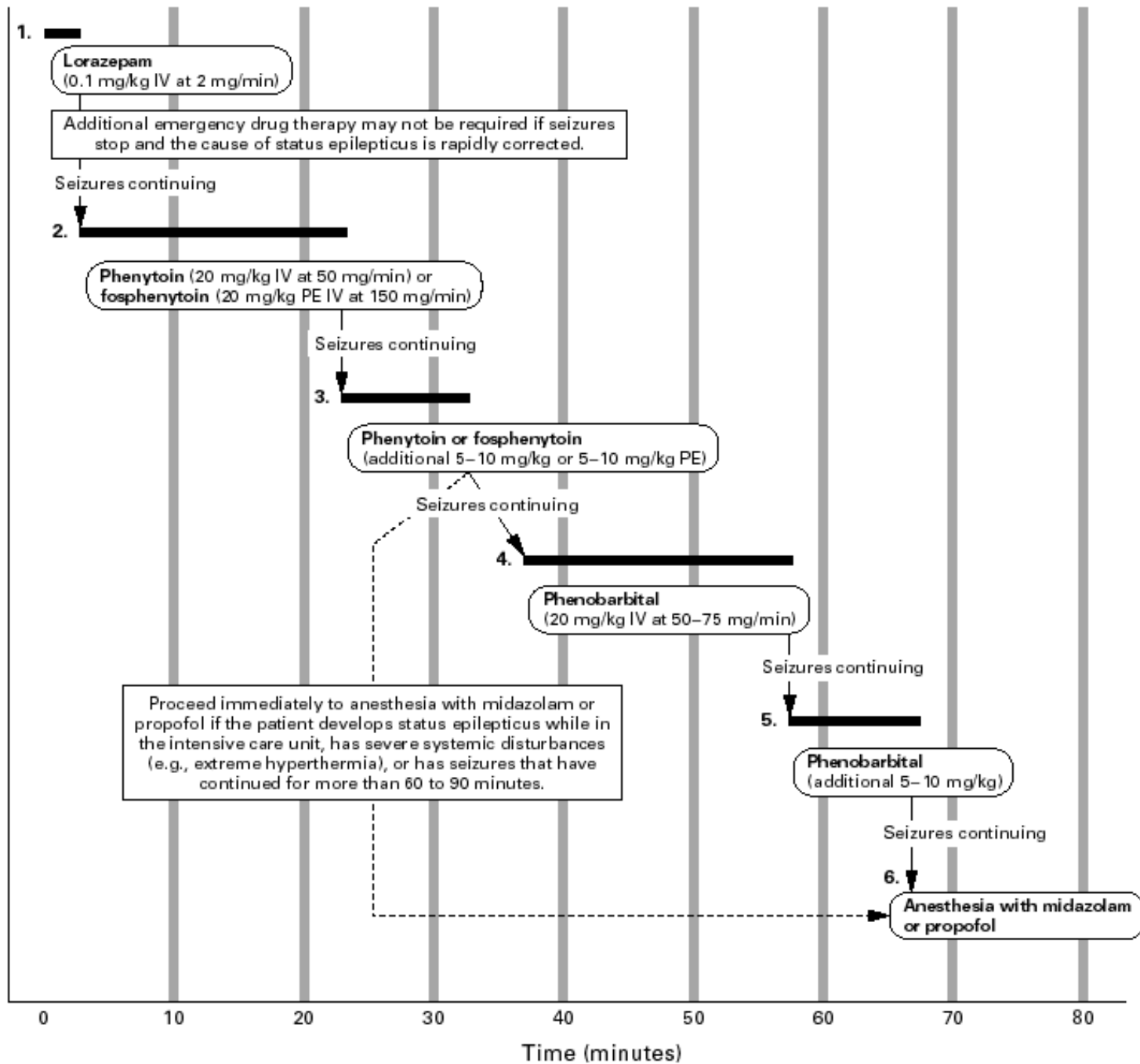
- Anoksia/hipoksia
- Tumor CNS
- CVA
- Overdose obat
- Hemoragi
- Trauma

# TERAPI ?

- **Non-farmakologi:**
  - Tanda-tanda vital dipantau
  - Pelihara ventilasi
  - Berikan oksigen
  - Cek gas darah utk memantau asidosis respiratory atau metabolik
  - Kadang terjadi hipoglikemi → berikan glukosa
- **Farmakologi : dengan obat-obatan**

# ALGORITMA TATALAKSANA PADA STATUS EPILEPTIKUS







selesai