



UNIVERSITAS INDONESIA

**EVALUASI KLINIS
PENGOBATAN KARBAMAZEPIN PADA EPILEPSI
DI BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK RSCM**

TESIS

Oleh

PRATIWI ANDAYANI.P

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA**

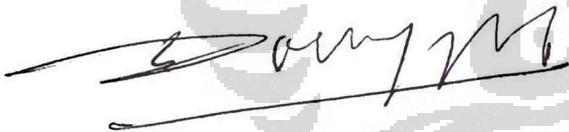
1997

**EVALUASI KLINIS
PENGobatan KARBAMAZEPIN PADA EPILEPSI
DI BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK RSCM**

PRATIWI ANDAYANI.P

Pembimbing Tesis

Pembimbing Metodologi



Prof. Dr. Taslim Soetomenggolo, SpAK



DR.Dr. Sri Rezeki Harun, SpAK

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA

1997

i

KATA PENGANTAR

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Tesis ini berjudul evaluasi klinis pengobatan karbamazepin pada epilepsi di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSCM. Karbamazepin merupakan obat pilihan utama di luar negeri dan cenderung lebih baik mengontrol bangkitan kejang daripada fenobarbital. Namun demikian fenobarbital masih merupakan obat pilihan pertama untuk pengobatan epilepsi di Indonesia.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menilai efektivitas karbamazepin dalam memberantas bangkitan kejang pada epilepsi dengan menilai frekuensi bangkitan kejang, dan jenis epilepsinya. Adanya keterbatasan dana dan waktu membuat hasil penelitian ini masih jauh dari sempurna. Namun demikian, diharapkan hasil yang sudah didapat akan menjadi sumbangan yang bermanfaat bagi perkembangan pengobatan dalam bidang neurologi, dan dapat menjadi data awal untuk penelitian yang lebih lanjut.

Ucapan puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT karena limpahan rahmat Nya telah membantu pelaksanaan penelitian dan penyelesaian penyusunan tesis ini. Sembah sujud serta ucapan terima kasih saya haturkan kepada kedua orangtua yang selalu membantu dan mendorong sehingga pada akhirnya masa pendidikan ini dapat diselesaikan. Kepada suami dan anak saya, saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga. Dengan kerelaan, pengorbanan, kesabaran dan ketabahan selalu membantu saya untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Dr. Taslim Soetomenggolo, DSAK, sebagai pembimbing materi, dan DR. Dr. Sri Rezeki Harun Hadinegoro, DSAK, sebagai pembimbing metodologi. Meskipun dalam

kesibukan, beliau selalu menyediakan waktu bagi saya untuk membahas dan memberikan pengarahan sejak awal penyusunan sari pustaka, proporsal penelitian sampai tahap akhir penulisan tesis ini.

Kepada Dr. Titi Sularyo, DSAK, Dr. Bulan Ginting, DSAK, dan Dr. Anton Pudjiadi, DSA, saya menyampaikan terima kasih yang tulus atas kesediaan meluangkan waktu untuk memberikan petunjuk, kritik dan saran dalam penyempurnaan tesis ini. Demikian pula saya sampaikan terima kasih kepada Dra. Metta S.S. Wiria, Kepala Unit Farmakologi Analitik dan Dr. Djayadiman Gatot, DSAK, Kepala Laboratorium Bagian IKA RSCM yang membantu dalam penelitian ini.

Kepada Prof. Dr. H. Sofyan Ismael, DSAK, Kepala Bagian IKA FKUI-RSCM, DR. H. Husein Alatas, DSAK. Ketua Program Studi IKA FKUI-RSCM, juga saya sampaikan rasa terima kasih atas kesempatan dan bimbingan dalam mengikuti pendidikan di bidang Ilmu Kesehatan Anak. Kepada Prof. Dr. H. Widhodho T. Karyomanggolo, DSAK, mantan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak saya ucapkan terima kasih, karena pada masa beliau saya dapat dan mulai mengikuti pendidikan ini.

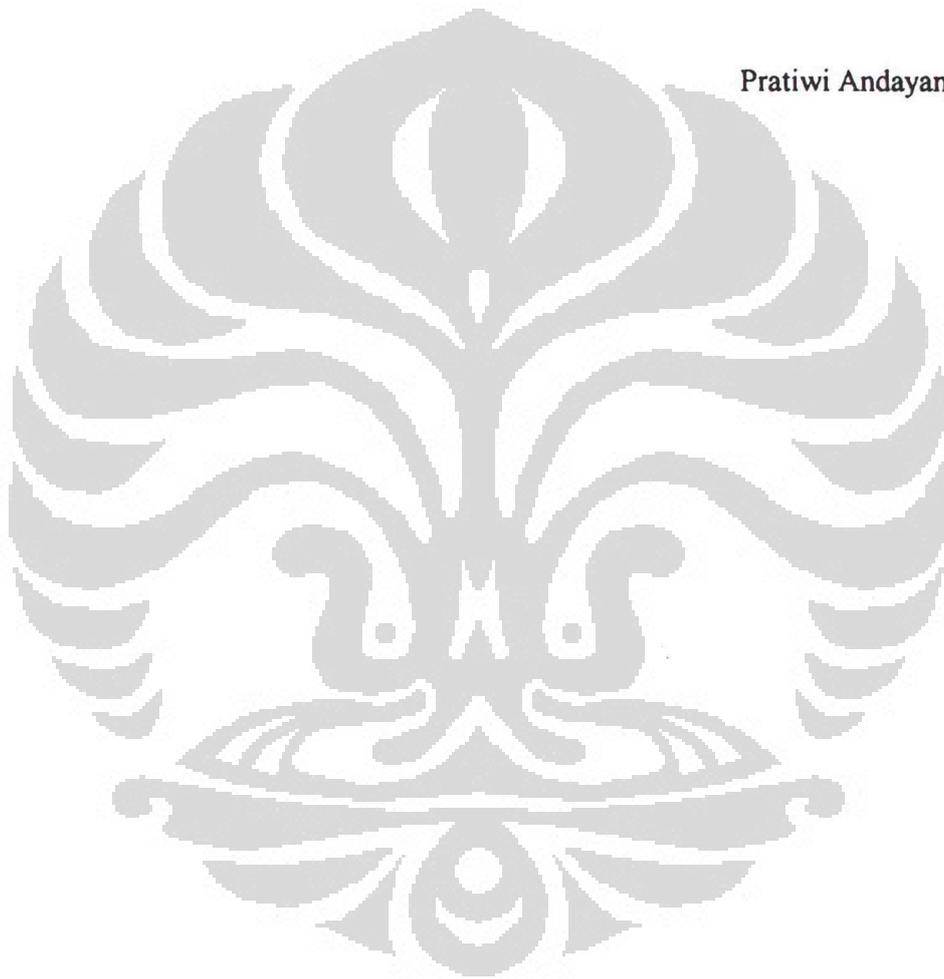
Demikian pula kepada Dr. H. Sudigdo Sastroasmoro, DSAK, yang telah turut banyak membantu dan membimbing penelitian. Tak lupa saya sampaikan terima kasih kepada Dr. Sudung O. Pardede, DSA, yang selalu memberi semangat dan saran selama penelitian saya.

Rasa hormat dan terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada seluruh staf pengajar di Bagian ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan membagi pengalaman selama saya mengikuti pendidikan ini. Kepada sejawat peserta program studi, para perawat, dan seluruh karyawan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM saya sampaikan terima kasih atas bantuan, pengertian, dan kerjasama yang telah diberikan selama ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada P.T. Ciba Geigy yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Akhirnya tiada lain yang saya harapkan, semoga pendidikan yang saya peroleh dan tesis yang saya susun ini bermanfaat bagi masyarakat dan bangsa. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia Nya kepada kita semua. Amien.

Jakarta, Februari 1997

Pratiwi Andayani P

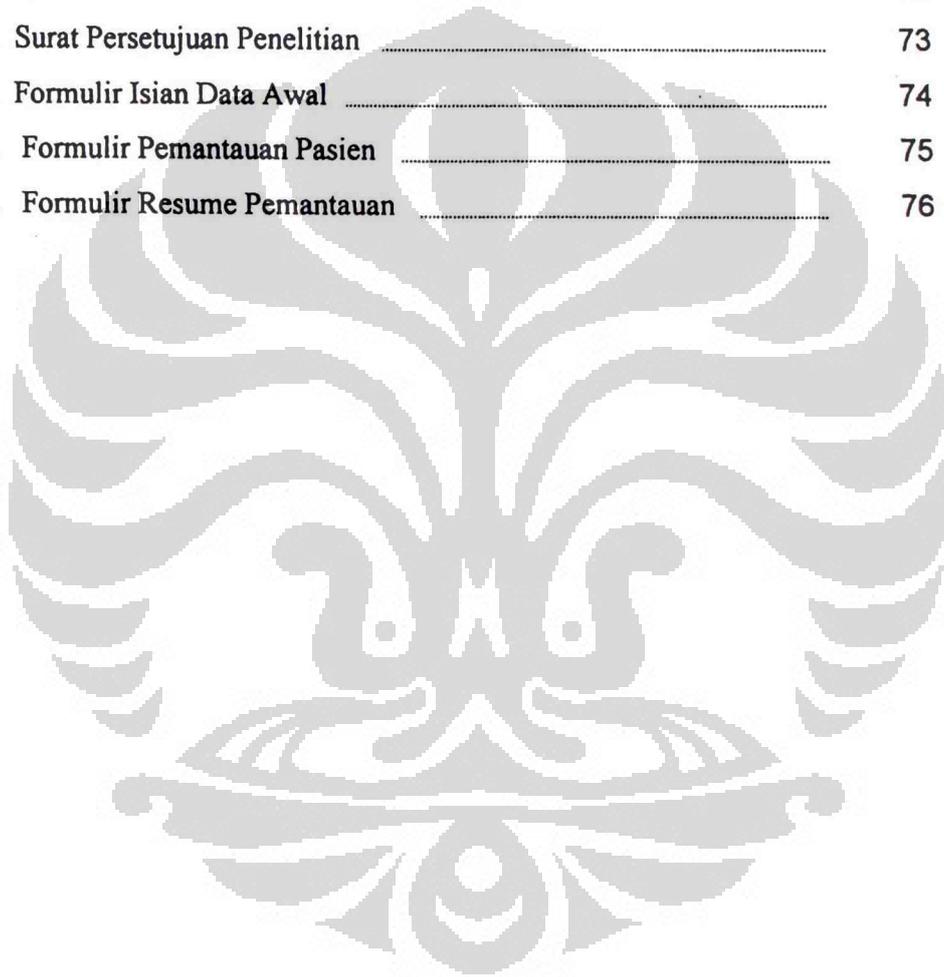


DAFTAR ISI

	Halaman
PERSETUJUAN PEMBIMBING	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat penelitian	4
BABII. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Definisi	5
B. Angka Kejadian	5
C. Etiologi	7
D. Klasifikasi Bangkitan Epilepsi	8
E. Gambaran Klinis Bangkitan Epilepsi	9
F. Gambaran EEG	12
G. Faktor Predisposisi Epilepsi	13
H. Diagnosis	13
I. Diagnosis Banding	15
J. Pengobatan Epilepsi	15
1. Prinsip Dasar Farmakokinetik	16
2. Pengaruh Umur, Penyakit, Keadaan dan Interaksi obat	18
3. Interaksi obat	19

4. Prinsip Pengobatan Epilepsi	19
5. Pemilihan Obat Anti Epilepsi	22
6. Penghentian OAE	23
K. Karbamazepin	24
1. Struktur Kimia	24
2. Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi	25
3. Mekanisme Kerja	27
4. Dosis obat	27
5. Efek Samping	27
6. Aspek lain karbamazepin.....	29
BAB III. KERANGKA KONSEP	30
BAB IV. METODE PENELITIAN	33
A. Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian	33
B. Bahan dan Cara Penelitian	33
C. Perkiraan Besar Sampel	34
D. Cara Penelitian	35
E. Batasan Operasional	37
F. Pengolahan Data	39
BAB V. HASIL PENELITIAN	41
A. Karakteristik Sampel	41
B. Penilaian Efektivitas Karbamazepin	49
C. Toleransi / Efek Samping	51
D. Dosis Karbamazepin	52
E. Kadar Karbamazepin dalam Darah	53
BAB VI. DISKUSI	53
A. Karakteristik Sampel	54
B. Efektivitas Karbamazepin	58
C. Toleransi / Efek Samping	59

D. Dosis Karbamazepin	59
E. Kadar Karbamazepin Dalam Darah	60
BABVII. RINGKASAN, KESIMPULAN, DAN SARAN	62
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN	73
1. Surat Persetujuan Penelitian	73
2. Formulir Isian Data Awal	74
3. Formulir Pemantauan Pasien	75
4. Formulir Resume Pemantauan	76



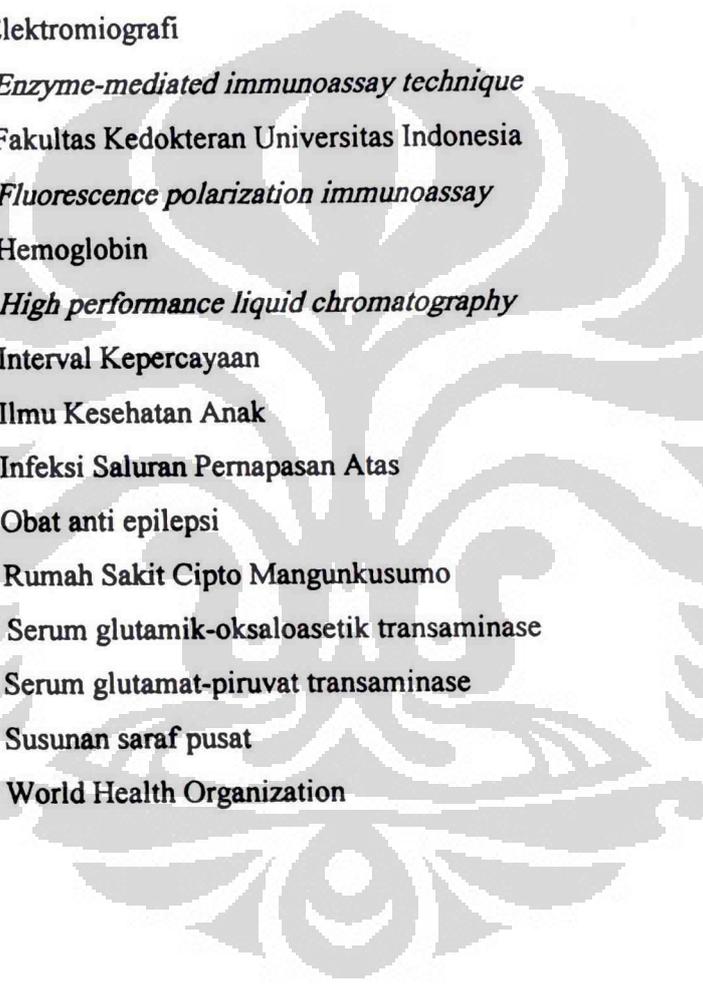
DAFTAR TABEL

Daftar tabel	Hal
Tabel 1 : Spesifitas OAE pada pelbagai jenis bangkitan epilepsi	20
Tabel 2 : OAE pilihan pertama dan kedua terhadap jenis bangkitan epilepsi.....	22
Tabel 3 : Sebaran usia pasien	42
Tabel 4 : Sebaran epilepsi berdasarkan jenis bangkitan	43
Tabel 5 : Sebaran rerata kadar Hb, Leukosit, Trombosit.....	44
Tabel 6 : Sebaran rerata kadar SGOT, SGPT, dan albumin	45
Tabel 7 : Sebaran gambaran EEG	45
Tabel 8 : Sebaran EEG berdasarkan jenis bangkitan epilepsi.....	46
Tabel 9 : Sebaran kasus berdasarkan gambaran EEG	46
Tabel 10: Sebaran kasus berdasarkan etiologi epilepsi	47
Tabel 11: Sebaran kelainan penyerta sesuai jenis bangkitan epilepsi	48
Tabel 12:Sebaran riwayat kejang demam sesuai jenis bangkitan epilepsi	49
Tabel 13: Sebaran hasil pengobatan berdasarkan frekuensi bangkitan epilepsi	50
Tabel 14: Hasil pengobatan berdasarkan jenis bangkitan epilepsi	50
Tabel 15: Hasil pengobatan berdasarkan keterlambatan pengobatan	51
Tabel 16: Hasil pengobatan karbamazepin berdasarkan etiologi epilepsi	51
Tabel 17: Efek samping karbamazepin pada pasien epilepsi	52
Tabel 18: Kasus epilepsi yang mengalami leukopenia	52
Tabel 19: Sebaran rerata dosis efektif karbamazepin	53
Tabel 20: Sebaran rerata kadar karbamazepin plasma	53

DAFTAR GAMBAR

Daftar Gambar	Hal
Gambar 1 : Insidens epilepsi menurut usia	6
Gambar 2 : Faktor yang dievaluasi dalam penegakkan diagnosis	14
Gambar 3 : Perubahan konsentrasi obat dalam plasma menurut waktu setelah pemberian OAE dosis tunggal	16
Gambar 4 : Hubungan antara konsentrasi obat dalam serum dan dosis obat	17
Gambar 5 : Konsentrasi OAE dalam plasma setelah pemberian OAE berulang dengan interval setengah waktu paruh	18
Gambar 6 : Struktur kimia karbamazepin	24
Gambar 7 : Bagan kerangka konsep dan ruang lingkup penelitian	32
Gambar 8 : Bagan alur penelitian	37
Gambar 9 : Distribusi jenis kelamin	41
Gambar 10 : Sebaran jenis epilepsi berdasarkan jenis kelamin	43
Gambar 11: Sebaran epilepsi tanpa dan dengan penyakit penyerta	47

DAFTAR SINGKATAN



BB	: Berat badan
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiografi
EMIT	: <i>Enzyme-mediated immunoassay technique</i>
FKUI	: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
FPIA	: <i>Fluorescence polarization immunoassay</i>
Hb	: Hemoglobin
HPLC	: <i>High performance liquid chromatography</i>
IK	: Interval Kepercayaan
IKA	: Ilmu Kesehatan Anak
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Atas
OAE	: Obat anti epilepsi
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SGOT	: Serum glutamik-oksaloasetik transaminase
SGPT	: Serum glutamat-piruvat transaminase
SSP	: Susunan saraf pusat
WHO	: World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Epilepsi pada anak mempunyai angka kejadian yang cukup tinggi dan sebagian besar epilepsi pada orang dewasa mengalami serangan awal pada usia dini.¹ Banyak peneliti mendapatkan angka insidens epilepsi 20 - 70 per 100.000 pertahun.^{1,2} Prevalens epilepsi pada anak berkisar antara 500 - 2.000 per 100.000,¹ sedangkan prevalens total penduduk yang diperkirakan WHO pernah menderita bangkitan epileptik dalam suatu populasi adalah 2 - 5%.² Jadi kemungkinan sebanyak 1 dari 20 orang dalam populasi akan mengalami bangkitan kejang dan 1 dari 200 akan menderita epilepsi.² Kalkulasi ini menunjukkan bahwa epilepsi merupakan keadaan neurologis yang paling umum dan serius, prevalens epilepsi 10 kali lebih tinggi dibanding sklerosis multipel dan 100 kali lebih tinggi dari penyakit motor neuron.²

Obat epilepsi yang paling tua adalah fenobarbital dan telah dipakai sejak tahun 1912.^{2,4} Dari golongan obat antikonvulsan, obat ini sering dipakai, karena merupakan obat yang efektif menekan bangkitan kejang, cukup aman dan tidak mahal.⁵⁻⁹ Fenobarbital merupakan obat antiepilepsi (OAE) yang penting di negara sedang berkembang oleh karena selain murah, obat ini mudah didapat^{2,4}, mudah cara pemakaiannya⁸⁻⁹, dan tidak perlu pemantauan konsentrasi obat.^{2,3,8,9} Selama ini di Subbagian Neurologi Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM fenobarbital masih merupakan obat utama untuk pengobatan epilepsi, bahkan di Indonesia masih merupakan obat yang paling sering digunakan.

Walaupun sampai saat ini fenobarbital masih bermanfaat untuk pengobatan epilepsi, tetapi di luar negeri tidak pernah lagi dipakai sebagai obat pilihan pertama pada pengobatan epilepsi, karena efek sampingnya. Efek samping yang sering terjadi dan tidak disenangi adalah perasaan mengantuk, gangguan tidur, bertambah agresif,

hiperaktif,^{4,6,10} gangguan tingkah laku, dan penurunan kecerdasan.⁴ Efek samping lainnya jarang terjadi, yaitu reaksi hipersensitivitas, dapat berupa ruam kulit sampai sindrom Stevens Johnson, gangguan gastrointestinal, ikterus, anemia megaloblastik, dan fenobarbital dapat menstimulasi metabolisme obat.⁴ Efek samping dan reaksi toksik fenobarbital yang terjadi pada anak tercatat mencapai 40%.¹¹

Pada saat ini karbamazepin merupakan OAE utama di Amerika Serikat.^{6,12} Pada awalnya karbamazepin digunakan tahun 1960 untuk pengobatan neuralgia trigeminal, sejak tahun 1974 digunakan untuk OAE pada orang dewasa, dan anak tahun 1979.¹² Karbamazepin selalu dipakai sebagai obat pilihan pertama pada pengobatan epilepsi, karena terbukti efektif menekan semua jenis bangkitan epilepsi kecuali pada bangkitan tipe absens dan mioklonik.¹³⁻¹⁵ Karbamazepin merupakan obat yang unik karena mempunyai struktur kimia yang mirip dengan anti depresan trisiklik⁴, sehingga mempunyai efek nyata pada perbaikan psikis yaitu perbaikan kewaspadaan dan perasaan.⁶ Di luar negeri dilaporkan bahwa karbamazepin cenderung lebih baik dalam menekan bangkitan kejang daripada fenobarbital, walaupun secara statistik tidak bermakna.¹³ Baik karbamazepin maupun fenobarbital mempunyai spesifisitas yang sama terhadap jenis bangkitan epilepsi, tetapi masing-masing obat mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.⁵

Walaupun obat ini sangat efektif, tetapi diperlukan pemantauan konsentrasi obat dalam serum.¹⁶ Karbamazepin mempunyai efek samping yang jarang berupa gangguan fungsi hati, sindrom Stevens Johnson, depresi sumsum tulang yang berat, atau agranulositosis yang fatal.^{4,13,15} Efek samping yang sering terjadi antara lain leukopenia ringan.^{4,15} Di Indonesia sendiri penggunaan karbamazepin belum pernah diteliti efektivitas, toleransi, dan kadar dalam darah yang dapat mengatasi bangkitan kejang.

Berdasarkan hal tersebut di atas, guna dapat memberikan pelayanan yang lebih baik pada pasien epilepsi anak, perlu dilakukan penelitian penggunaan karbamazepin yang menurut kepustakaan di negara-negara maju sangat bermanfaat dan sedikit memberikan efek samping.⁴

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka perlu diteliti obat alternatif untuk pengobatan epilepsi di samping fenobarbital sebagai obat pilihan pertama di Bagian IKA FKUI-RSCM. Dengan uraian masalah sebagai berikut:

1. Apakah karbamazepin cukup efektif dalam menekan bangkitan kejang pada penderita epilepsi jenis bangkitan parsial (sederhana, kompleks, umum sekunder) dan umum (tonik-klonik, tonik, klonik)?
2. Bagaimana toleransi karbamazepin pada anak yang menderita epilepsi?
3. Berapa dosis rerata karbamazepin yang dapat menekan bangkitan kejang?
4. Berapa kadar rerata karbamazepin plasma yang dapat menekan bangkitan kejang?

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum. mendapatkan obat alternatif yang efektif untuk menekan bangkitan kejang pada epilepsi.

Tujuan khusus :

1. Menilai efektivitas karbamazepin dalam menekan bangkitan kejang pada epilepsi dengan menilai frekuensi bangkitan kejang sebelum dan sesudah pengobatan.
2. Menilai toleransi dalam hal ini efek samping karbamazepin pada penderita epilepsi, yaitu kelainan kulit dan mukosa (sindrom Stevens Johnson), darah, gastrointestinal, dan keluhan SSP lainnya.
3. Memperoleh dosis rerata karbamazepin yang dapat menekan bangkitan kejang.
4. Memperoleh kadar rerata karbamazepin plasma yang dapat menekan bangkitan kejang.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat dalam bidang akademik : memperoleh data mengenai gambaran klinis, EEG, dan laboratorium penderita epilepsi pada anak di Bagian IKA FKUI-RSCM.
2. Manfaat dalam pengabdian masyarakat : memperbaiki tatalaksana epilepsi pada anak, sehingga:
 - a. dapat mengurangi frekuensi bangkitan epilepsi yang berarti mencegah kerusakan otak lebih lanjut.
 - b. mengurangi efek samping.
3. Manfaat dalam pengembangan penelitian : data yang terkumpul pada penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai landasan penelitian selanjutnya dalam hal mencari obat anti epilepsi yang baik.

BAB II

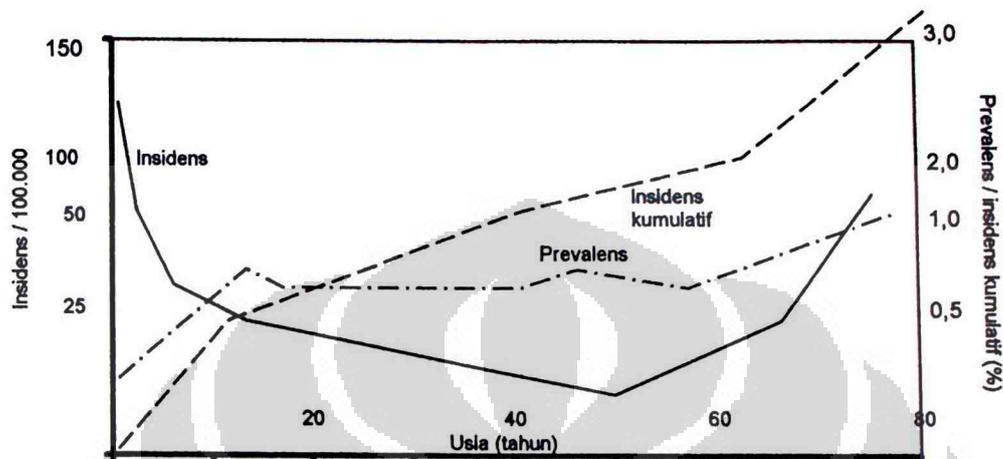
TINJAUAN KEPUSTAKAAN

A. DEFINISI

Epilepsi adalah suatu kelompok kelainan yang bersifat kronik dengan manifestasi terpenting berupa bangkitan kejang yang berulang, dan tanpa provokasi.¹⁷⁻¹⁹ Jadi bangkitan epileptik merupakan manifestasi klinis lepas muatan listrik yang berlebihan di sel-sel neuron otak, dengan bentuk serangan paroksismal dan berulang, spontan atau serangan ringan dengan frekuensi bangkitan lebih dari satu kali. Menurut Huglin Jackson pada tahun 1870, serangan epilepsi berasal dari aktivitas listrik yang berlebihan pada sekelompok sel-sel neuron di otak. Pendapat ini merupakan konsep epilepsi yang mutakhir yang berlaku sampai saat ini.²⁰

B. ANGKA KEJADIAN

Epilepsi pada anak mempunyai angka kejadian yang cukup tinggi dan sebagian besar epilepsi pada orang dewasa telah mengalami bangkitan kejang pada usia dini. Prevalens epilepsi pada anak berkisar antara 500 per 100.000 sampai 2.000 per 100.000,¹ sedangkan insidensnya adalah 50 per 100.000.² Insidens epilepsi berubah-ubah menurut usia, insidens tertinggi terdapat pada masa kanak-kanak, menurun pada usia dewasa muda dan pertengahan, dan meningkat lagi pada usia lanjut.¹ Pada keadaan kronik yang tidak pernah mengalami remisi, insidens kumulatif hampir sama dengan prevalens. Kenyataan prevalens lebih rendah daripada insidens kumulatif menunjukkan bahwa sebagian besar pasien epilepsi mengalami remisi (Gambar 1).¹ Pada anak faktor usia dan perkembangan ikut mempengaruhi, sehingga bangkitan epilepsi lebih jarang dijumpai pada usia bulan-bulan pertama, dan lebih sering antara usia 4 bulan sampai 4 tahun, kemudian menurun frekuensinya sampai remaja.²¹



Gambar 1. Insidens kumulatif, insidens, dan prevalens epilepsi menurut usia¹

Di Oklahoma, Cowan dkk.²² mendapatkan angka prevalens epilepsi pada bayi baru lahir sampai dengan anak usia 19 tahun sebesar 4,71 per seribu. Pada pengamatan selama 5 tahun pada bayi penderita epilepsi kriptogenik atau idiopatik, didapatkan 44% menjadi epilepsi persisten, sedangkan dari jenis simptomatik yang menjadi epilepsi persisten adalah 73%.^{23,24} Dari berbagai hasil penelitian didapatkan angka kejadian epilepsi 5 - 20 per seribu penduduk, dan tampaknya prevalens epilepsi di negara sedang berkembang lebih tinggi dibanding negara industri.²⁰

Penderita laki-laki umumnya sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan. Prevalens total penduduk yang pernah menderita bangkitan epileptik dalam suatu populasi diperkirakan oleh WHO adalah 2 - 5%; sehingga diperkirakan 1 diantara 20 penduduk akan mengalami bangkitan epileptik pada suatu saat dalam hidupnya dan 1 diantara 200 penduduk mengalami epilepsi.² Sedangkan pada populasi anak diperkirakan 0,3 - 0,4% di antaranya menderita epilepsi.²⁵

Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai prevalens epilepsi di Indonesia. Di bagian IKA FKUI-RSCM sendiri proporsi pasien epilepsi yang berobat jalan pada tahun 1979 sampai 1995 adalah 3%.

C. ETIOLOGI

Ditinjau dari faktor etiologi, epilepsi dapat dibagi atas^{18,26,27}:

1. Epilepsi idiopatik
2. Epilepsi simtomatik

1. Epilepsi Idiopatik.

Pada sebagian besar penderita, penyebab epilepsi tidak diketahui dan biasanya penderita tidak menunjukkan gejala cacat otak dan juga tidak bodoh. Sebagian dari jenis idiopatik disebabkan oleh abnormalitas konstitusional dari fisiologi serebral yang disebabkan oleh interaksi beberapa faktor genetik. Gangguan fisiologis ini melibatkan stabilitas sistim talamik-intralaminar dari substansia kelabu basal dan mencakup *reticular activating system* dalam sinkronisasi lepas muatan. Sebagai akibatnya dapat terjadi gangguan kesadaran yang berlangsung singkat (absens murni, *petit mal*), atau lebih lama dan disertai kontraksi otot tonik-klonik (tonik-klonik umum, *grand mal*).²⁰

Faktor genetik atau hereditas pada epilepsi idiopatik mempunyai pengaruh yang lebih besar. Tsuboi dan Okada²⁸ mendapatkan kesesuaian untuk epilepsi pada bayi kembar ialah 60% bagi kembar-telur-tunggal dan 13% untuk kembar-telur-ganda.

2. Epilepsi Simtomatik.

Epilepsi simtomatik dapat terjadi bila fungsi otak terganggu oleh berbagai kelainan intrakranial atau ekstrakranial. Penyebab intrakranial misalnya anomali kongenital, trauma otak, neoplasma otak, lesi iskemia, ensefalopati, abses otak, dan jaringan parut.²⁰ Penyebab ekstrakranial yang kemudian mengganggu fungsi otak, misalnya: gagal jantung, gangguan pernapasan, gangguan metabolisme (hipoglikemia, hiperglikemia,

uremia), gangguan keseimbangan elektrolit, intoksikasi obat, gangguan hidrasi (dehidrasi, hidrasi lebih).^{20,21}

D. KLASIFIKASI BANGKITAN EPILEPSI

Klasifikasi epilepsi yang diajukan adalah berdasarkan *International league against epilepsy* (ILAE)²⁹ tahun 1981 yang merupakan revisi dari klasifikasi tahun 1969. Klasifikasi ILAE tahun 1981 ini hanya berdasarkan manifestasi klinis, EEG iktal, dan EEG interiktal.^{2,17,29}

1. Bangkitan parsial (fokal, lokal)

a. Bangkitan parsial sederhana (kesadaran tidak terganggu)

- 1). dengan tanda motorik (Jacksonian, versive, dan postural)
- 2). dengan gejala sensorik (visual, somatosensorik, auditori, olfaktori, gustatori, dan vertigo)
- 3). dengan gejala psikis (dipasik, dismnesik, halusinasi, dan perubahan afek)
- 4). dengan gejala autonom (sensasi epigastrik, pucat, kemerahan, perubahan pupil)

b. Parsial kompleks.

- 1). dengan gangguan kesadaran sejak awitan
- 2). awitan parsial sederhana diikuti penurunan kesadaran.

c. Kejang parsial menjadi tonik - klonik umum secara sekunder

- 1). parsial sederhana menjadi tonik klonik umum.
- 2). parsial kompleks menjadi tonik klonik umum.

2. Bangkitan umum (bisa dengan kejang atau tidak)

a. Absens :1). hanya disertai gangguan kesadaran

- 2). disertai satu atau lebih dari komponen atonik, tonik, automatisme, dan komponen autonom.

b. Bangkitan mioklonik

Myoclonic jerks (single atau multipel)

c. Bangkitan klonik

d. Bangkitan tonik

e. Bangkitan tonik - klonik (termasuk bangkitan klonik - tonik - klonik)

f. Bangkitan atonik

3. Bangkitan epilepsi yang tidak dapat diklasifikasikan.

E. GAMBARAN KLINIS BANGKITAN EPILEPSI

1. Epilepsi Bangkitan Parsial

Epilepsi bangkitan parsial didefinisikan sebagai bangkitan yang mempunyai awitan pada sekelompok neuron yang terbatas pada satu sisi hemisfer serebri. Dikenal dua kategori bangkitan parsial tergantung dari ada atau tidaknya ketidakseimbangan kesadaran.¹⁸

a. Bangkitan parsial sederhana

Bangkitan parsial sederhana adalah kejang dengan awitan lokal pada satu bagian tubuh tanpa terganggunya kesadaran. Gejalanya dapat berupa gejala motorik, sensorik, kognitif atau afektif. Kejang parsial dengan gejala kognitif atau afektif dibicarakan dalam bangkitan parsial kompleks.¹⁵

Dengan gejala motorik. Pada jenis ini sejak awal terlihat gerakan klonik setelah fase tonik yang singkat, lokal di satu tempat. Sering mengenai jari, bibir, kelopak mata, otot wajah, lidah, faring, dan laring, dengan salivasi dan kesulitan bicara. Pada kejang *versive* ditemukan deviasi konjugat bolamata dan kepala ke satu sisi, kadang-kadang disertai komponen klonik. Dapat disertai perubahan postural berupa kontraksi tonik lengan bawah dengan abduksi bahu di sisi arah muka menoleh. Serangan dapat menjalar ke tempat lain atau menjadi umum (*Jacksonian seizure*). Bila terkena sistem limbik akan terjadi epilepsi parsial kompleks. Bila melibatkan kedua hemisfer terjadi kejang tonik-

klonik umum. Paralisis pasca kejang (paralisis Todd) sering terjadi^{19,30}, dan ini menunjukkan sifatnya yang fokal.¹⁵ Paralisis Todd disebabkan oleh suatu neuron yang terlokalisasi tersebut kecapaian, keadaan ini dapat berlangsung dalam menit atau jam. Bila terjadinya sangat lama harus dicurigai adanya lesi yang progresif.¹⁹

Dengan gejala autonom. Terlihat adanya muntah, pucat, muka merah, berkeringat, piloereksi, dilatasi pupil, dan inkontinensia.¹⁵ Dengan gejala somato-sensorik atau sensorik khusus. Bangkitan sensorik dapat mengenai semua jenis sensasi. Bangkitan somatosensorik jarang ditemukan, berupa parestesia yang menjalar atau rasa tertusuk jarum. Kejang sensorik dapat terlokalisasi, menjalar atau berubah menjadi parsial kompleks dan tonik-klonik disertai penurunan kesadaran. Sensorik visual berupa melihat bintang, bola, bintik-bintik, skotoma atau buta yang bersifat sementara.

Halusinasi visual kompleks terjadi pada epilepsi parsial kompleks. Dapat pula terjadi gejala pendengaran, penciuman, pengecapan atau vertiginosa seperti rasa mengambang, dan jatuh di suatu ruangan.¹⁵

Dengan gejala psikis. Umumnya timbul pada kejang parsial kompleks, berupa disfagia, dismnesia, gangguan kognitif, gejala afektif, ilusi, atau halusinasi terstruktur. Pemeriksaan EEG iktal dan interiktal menunjukkan adanya fokus epileptik kontralateral terhadap manifestasi klinis.¹⁵

b. Bangkitan parsial kompleks

Epilepsi parsial kompleks pada awalnya disebut epilepsi lobus temporalis, karena adanya fokus di lobus temporalis atau sistem limbik. Disebut juga epilepsi psikomotor karena adanya manifestasi psikis dan motorik. Pada kenyataannya, secara topografis, klinis, dan EEG bangkitan parsial kompleks dapat berbeda-beda.¹⁵ Terdapat gejala automatisme pada saat kejang atau pasca kejang, disusul dengan amnesia terhadap kejadian tersebut. Dapat terlihat automatisme mengunyah dan menelan, mimik seperti takut, menunjukkan arah dengan gerak wajah. Automatisme terjadi pada bangkitan absens, atau pada fase postiktal setiap bangkitan epilepsi berat terutama bangkitan tonik-

klonik. EEG iktal menunjukkan letupan unilateral atau bilateral, difus atau fokal di daerah temporal atau fronto-temporal. EEG inter-iktal menunjukkan fokus epileptik unilateral atau bilateral asinkron, di daerah temporal atau frontal.¹⁵

2. Epilepsi Bangkitan Umum.

Epilepsi bangkitan umum dibagi menjadi bangkitan umum tonik-klonik dan bangkitan umum tonik.

a. Bangkitan umum tonik-klonik

Dikenal sebagai epilepsi *grand mal* dan merupakan prototipe semua bangkitan kejang. Kira-kira 70% kejang pada anak merupakan kejang umum tonik-klonik, dan jarang terdapat pada anak dibawah usia 3 tahun.²⁴ Bangkitan umum tonik-klonik dapat timbul sejak awal bangkitan yang seringkali merupakan manifestasi epilepsi idiopatik. Dapat pula berasal dari kejang parsial yang secara sekunder menjadi umum dan manifestasi epilepsi dengan fokus multifokal yang independen satu sama lain.

Bangkitan terdiri dari manifestasi motorik, autonom dan kehilangan kesadaran. Pada fase tonik penderita jatuh dan terbaring dalam posisi ekstensi. Kontraksi tonik diafragma dan otot interkostal menyebabkan hambatan respirasi dan sianosis. Setelah 10 - 30 detik, terlihat kejang klonik simetris bilateral yang seringkali didahului tremor, kadang disertai *expiratory grunting*. Pada saat ini mulut dapat berbusa dan lidah dapat tergigit. Setelah 30 - 60 detik, terjadi relaksasi otot dan dapat terjadi fase tonik kembali terutama pada otot sefalik. Post iktal penderita tidak sadar, nafas cepat dan terlihat pucat. Tiga puluh persen kasus dapat terjadi inkontinensia. Fenomena autonom dapat berupa takikardi, hipertensi, *flushing*, salivasi, dan bertambahnya sekresi bronkus.^{15,18}

Kejang umum tonik-klonik atipik sering terlihat, fase tonik dapat berlangsung lama, dapat asimetris atau asinkroni beberapa detik antara kedua sisi. Pada anak umumnya lebih ringan dan jarang terjadi komplikasi fraktur vertebra.^{15,18} EEG iktal fase tonik terdapat *epileptic recruiting rhythm*, dan pada fase klonik dipisahkan oleh periode tidak

aktif atau gelombang lambat. EEG interiktal berupa gelombang paku ombak majemuk, atau gelombang tajam ombak lambat.²⁴

b. Bangkitan umum tonik

Merupakan kontraksi otot yang kaku, menyebabkan ekstremitas menetap dalam satu posisi. Biasanya terdapat deviasi bola mata dan kepala ke satu sisi dan rotasi batang tubuh. Wajah menjadi distorsi, pucat kemudian menjadi merah dan kebiruan karena tidak bernafas. Mata terbuka atau tertutup, konjungtiva tidak sensitif, dan dilatasi pupil.²⁹ Bangkitan tonik aksial dengan ekstensi kepala, leher dan batang tubuh dapat terjadi. Lama bangkitan tidak lebih dari 30 detik dan sering kurang dari 10 detik.¹⁸

F. GAMBARAN EEG

EEG adalah suatu pemeriksaan penunjang yang paling baik untuk menegakkan diagnosis epilepsi.²⁹ Adanya kelainan fokal pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya lesi struktural otak, sedangkan kelainan umum pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya kelainan genetik atau metabolik.

Tidak semua gangguan fungsi otak dapat tercermin pada rekaman EEG. EEG normal dapat dijumpai pada anak dengan kelainan otak, dan sebaliknya EEG abnormal dapat dijumpai pada anak normal dan sehat.³¹ EEG abnormal ringan dan tidak khas terdapat pada 15% populasi normal, dan kira-kira 10% penderita epilepsi mempunyai EEG normal.¹⁸

Beberapa prosedur aktivasi perlu dilakukan untuk mendapatkan hasil EEG yang lebih positif, misalnya tidur (epilepsi psikomotor/ lobus temporalis), hiperventilasi (epilepsi absens), stimulasi fotik (epilepsi *centrencephalic*), dan lain-lain.^{18,31,32}

Fase tonik ditandai dengan gelombang 10 Hz yang meningkat cepat ke amplitudo. Pada akhir fase tonik, gelombang akan cenderung terputus. Selama fase klonik gelombang-gelombang 10 Hz jadi terpisah oleh interval inaktif atau oleh gelombang lambat. Gelombang-gelombang tersebut sinkron dengan sentakan-sentakan dan mungkin

sehubungan dengan tonus yang terinterupsi. Pada akhir serangan timbul gelombang lambat membentuk gelombang paku yang khas. Pada fase klonik terbentuk fase inaktif (datar).³¹

G. FAKTOR PREDISPOSISI EPILEPSI

Agar supaya terjadi bangkitan epilepsi dibutuhkan beberapa faktor yang bekerja sama. Kelainan struktural saja tidak dapat menimbulkan bangkitan epilepsi. Demikian pula, tidak semua orang yang mempunyai jaringan abnormal di otak, seperti tumor, akan menjadi epilepsi. Terdapat faktor-faktor yang ikut berperan dalam mencetuskan bangkitan epilepsi, faktor tersebut disebut faktor pencetus. Faktor pencetus ini mungkin berbeda untuk setiap penderita, yaitu: stres, demam, lapar, hipoglikemia, kurang tidur, alkalosis oleh karena hiperventilasi, dan gangguan emosional.^{20,33}

Penyebab dari bangkitan kejang berkaitan dengan usia pertama kali terjadinya kejang. Bila bangkitan kejang mulai pada periode neonatus dan bayi, penyebab tersering adalah anoksia perinatal, kelainan otak kongenital, meningitis, trauma lahir dan kelainan metabolik seperti hipoglikemia dan hipokalsemia. Penyebab yang jarang pada anak kecil adalah sindrom mukokutan seperti sindrom Sturge-Weber, toksin, dan yang sangat jarang yaitu penyakit Tay-Sachs. Pada anak besar dan orang dewasa harus dipertimbangkan adanya trauma kepala, sedangkan pada usia selanjutnya tumor otak dan penyakit vaskuler.²⁵

Walaupun tidak jelas etiologinya, retardasi mental seringkali dihubungkan dengan epilepsi, terutama epilepsi dengan jenis bangkitan umum tonik-klonik. Dasar dari retardasi mental adalah adanya disfungsi otak yang dapat disebabkan berbagai macam sebab. Kategorisasi yang sering dipakai adalah kategorisasi dari Dupont dan Dreyer.

H. DIAGNOSIS

Diagnosis epilepsi didasarkan pada anamnesis yang tepat dan terperinci mengenai keadaan sebelum kejang, bentuk, lama, frekuensi kejang, keadaan sesudah kejang,

kejang pertama kali, riwayat kejang dalam keluarga, riwayat kehamilan, kelahiran, dan perkembangan.³¹ Anamnesis yang terarah mempunyai peran penting dalam mencari penyebab epilepsi yang dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dan gangguan berat, misalnya malformasi kongenital, infeksi, tumor, penyakit vaskuler, penyakit degeneratif, dan trauma otak.¹⁵

Pemeriksaan fisik yang lengkap penting sekali, tanda-tanda neurologis terutama terhadap palsy serebral haruslah dicari. Demikian pula dengan data antropometri. Pemeriksaan yang cukup canggih adalah perekaman simultan EEG, EMG, EKG, respirogram atau elektro-okulogram dan *video tape*, sehingga didapatkan klasifikasi kejang yang tepat dan diagnosis bandingnya.^{31,34}

Ada 3 hal pokok dalam menegakkan diagnosis epilepsi, yaitu:

1. Diagnosis etiologi, misalnya epilepsi akibat malformasi arterio-vena
2. Diagnosis jenis bangkitan epilepsi untuk menentukan pengobatan.
3. Diagnosis sindrom epilepsi. Hal ini penting untuk menentukan prognosis dan lama pengobatan misalnya *juvenile myoclonic epilepsy* bersifat benigna, sedangkan *progressive myoclonic epilepsy* bersifat maligna.



Gambar 2. Faktor yang dievaluasi dalam penegakkan diagnosis⁴⁰

I. DIAGNOSIS BANDING

Ada beberapa macam kelainan bukan epilepsi yang sering didiagnosis sebagai epilepsi.^{1,35,36} Jeavons³⁵ menemukan 20 – 25% penderita yang dirujuk ke klinik epilepsi ternyata bukan penderita epilepsi. Di antara 200 penderita salah diagnosis yang terbanyak adalah sinkop 44%, kelainan psikiatrik 20%, *breath holding spell* 11%, migren 6%, *night terrors* 6%, dan sisanya bermacam-macam kelainan. Sedangkan menurut Robinson³⁶ salah diagnosis terbanyak adalah *breath holding spell*, kemudian pingsan, migren, dan vertigo.

J. PENGOBATAN EPILEPSI

Pengobatan epilepsi berbeda menurut jenisnya, yang dapat dibagi seperti berikut.^{31,37}

1. Terapi medikamentosa, merupakan pengobatan terhadap sebagian besar kasus.
2. Terapi operatif, hanya pada sejumlah kecil kasus terutama pasien berusia muda.
3. Terapi non-medikamentosa.

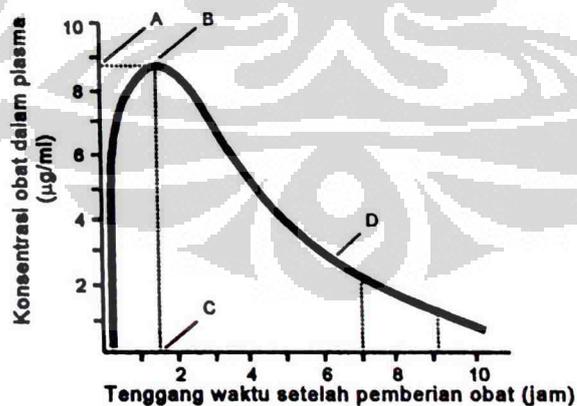
Diagnosis pasti epilepsi merupakan dasar utama untuk pemberian obat anti epilepsi.¹⁵ OAE tidak diberikan pada serangan pertama, karena serangan tersebut belum tentu disebabkan oleh epilepsi, sedangkan pengobatan dengan OAE harus diberikan untuk beberapa tahun.³¹

Diperkirakan 25% dari semua pasien epilepsi merupakan epilepsi yang sukar diatasi. Pada populasi epilepsi yang resisten terhadap OAE, antara 12,5 sampai 25% merupakan calon yang sesuai untuk dilakukan terapi operasi. Pada terapi operasi dilakukan reseksi fokus bangkitan epilepsi. Banyak faktor yang harus dipertimbangkan antara lain adalah pasien yang tidak dapat diatasi dengan OAE; frekuensi dan beratnya bangkitan epilepsi sangat mempengaruhi gaya hidup pasien, baik keluarga maupun sosial. Faktor usia juga dipertimbangkan karena semakin muda usia dilakukan operasi, semakin baik hasilnya yaitu dalam perbaikan tingkah laku, sosial, dan intelektual.³⁸

Pada terapi non-medikamentosa, diet keton sudah lama dipakai untuk pengobatan anak dengan epilepsi berat.^{5,18} Walaupun mekanisme kerjanya tidak jelas, diperlukan konsentrasi badan keton yang tinggi dalam darah untuk menimbulkan efek anti epilepsi. Terdapat berbagai macam diet keton, dapat dengan trigliserida rantai sedang atau diet konvensional 4:1. Diet 4:1 terdiri dari empat perlima bagian adalah lemak (terutama) dan protein, dan seperlima bagian lainnya karbohidrat. Keuntungan jangka pendek diet keton ini jelas tampak pada epilepsi dengan berbagai tipe bangkitan termasuk bangkitan mioklonik dan sindrom Lennox-Gastaut. Keuntungan jangka panjang diet ini pada epilepsi masih belum jelas.¹⁸

1. Prinsip Dasar Farmakokinetik

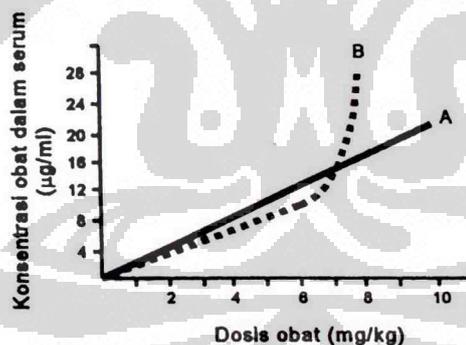
Tujuan terpenting dalam pengobatan adalah untuk mempertahankan kadar obat dalam kisaran terapi tanpa menimbulkan gejala toksis. Setelah pemberian OAE dosis tunggal puncak kadar plasma akan tercapai setelah waktu tertentu dan tergantung pada proses absorpsi. Sebagian besar OAE dosis konvensional dengan persediaan enzim yang cukup akan mengikuti kaidah *first-order enzyme kinetics*, yaitu kecepatan biotransformasi bertambah secara linier dengan konsentrasi obat (Gambar 3).¹⁵



Gambar 3. Perubahan konsentrasi obat dalam plasma menurut waktu setelah pemberian OAE dosis tunggal¹⁵

A adalah konsentrasi obat dalam serum maksimum, B konsentrasi puncak dalam dalam serum, C adalah waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi puncak dan D adalah masa paruh. Jadi bila seorang pasien mendapat obat per oral atau suntikan intramuskular dosis tunggal dan kadar obat dalam darahnya dipantau terus menerus maka akan terlihat bahwa kadar obat tersebut meningkat relatif cepat mencapai titik B, lalu turun kembali. Penurunan ini mula-mula cepat namun perlahan-lahan melandai. Bila enzim hati telah jenuh, kecepatan biotransformasi akan tetap sama pada konsentrasi obat yang berbeda (*zero-order* atau *nonlinier kinetics*).

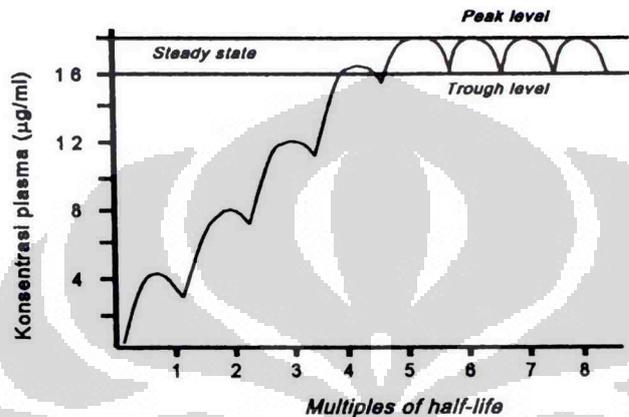
Pada Gambar 4 tampak kadar obat dalam plasma akan bertambah secara linier pada dosis obat yang rendah. Setelah enzim hati jenuh, maka kenaikan dosis sedikit saja akan menyebabkan peningkatan kadar plasma yang berlebihan (*nonlinier kinetics*). Dalam keadaan seperti ini dapat menimbulkan gejala toksik. A menunjukkan *first-order kinetics* dan B adalah *zero-order kinetics*.



Gambar 4. Hubungan antara konsentrasi obat dalam serum dan dosis obat.¹⁵

Pemberian obat berulang setelah pemberian obat inisial akan menyebabkan peningkatan kadar dalam plasma sampai mencapai suatu plato, yaitu keadaan stabil antara akumulasi dan eliminasi obat. Kadar terendah sebelum diberikan lagi dosis berikutnya disebut *trough level / concentration*. Pada Gambar 5 tampak pemberian ulang OAE dengan interval setengah masa paruhnya dapat mencapai keadaan stabil

(*steady state*), yaitu setelah 5 kali pemberian obat. Kurun waktu yang sama dibutuhkan untuk menghilangkan 95% obat tersebut setelah penghentian obat.



Gambar 5. Konsentrasi dalam plasma suatu obat setelah pemberian OAE per oral berulang dengan interval setengah waktu paruh¹⁵

Sebagian besar OAE akan memperlihatkan penurunan kadar stabil dengan sendirinya setelah pemberian selama beberapa minggu atau bulan. Hal ini disebabkan oleh peninggian kadar enzim akibat induksi pada metabolisme hati yang meningkatkan biotransformasi dan berkurangnya masa paruh dan kadar dalam serum. Penurunan kadar stabil ini sering disalahtafsirkan sebagai kehilangan daya kerja OAE setelah beberapa bulan dan dapat dikoreksi dengan meninggikan dosis. Karena itu penting untuk melakukan pemeriksaan rutin kadar OAE dalam darah setiap 6 – 12 bulan, meskipun tidak tampak adanya gejala.¹⁵

2. Pengaruh Umur, Penyakit, Keadaan dan Interaksi Obat

Pada masa neonatus obat kurang terikat pada protein plasma, tapi setelah itu metabolisme pada anak terjadi lebih cepat dibanding dewasa. Akibatnya dosis per kilogram berat badan lebih tinggi dibandingkan orang dewasa dengan masa paruh yang

lebih pendek, sehingga fluktuasi dalam plasma akan lebih besar dan pemberian OAE harus lebih sering.¹⁵

Pada penyakit hati ditemukan gangguan pada kinetika-metabolisme obat dan berkurangnya ikatan protein plasma, sehingga dosis OAE dengan ikatan yang kuat seperti fenitoin, asam valproat, dan benzodiazepin sebaiknya dikurangi. Pada penyakit ginjal ditemukan gangguan pada ikatan obat, retensi obat dan metabolit.¹⁵

Beberapa keadaan yang dapat mencetuskan bangkitan kejang adalah demam, dehidrasi, infeksi, kelelahan, kurang tidur atau perubahan mendadak dari siklus tidur, gangguan emosi, hiperventilasi, alkalosis, gangguan asam-basa dan air, serta stimulasi oleh beberapa macam obat dan zat.³² Hiperventilasi dan alkalosis sering menimbulkan serangan absens. Sejumlah obat dan zat yang dapat menimbulkan bangkitan kejang bahkan status epileptikus adalah alkohol dan beberapa obat.

3. Interaksi obat

Terdapat 3 jenis interaksi obat yang penting, yaitu:

- a. Induksi enzim yang dapat meningkatkan metabolisme dan menurunkan kadar obat dalam plasma. Obat penginduksi enzim kuat yang sering menurunkan kadar obat dalam plasma antara lain adalah karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, dan primidon.
- b. Inhibisi enzim dapat menurunkan metabolisme dan meningkatkan kadar obat dalam plasma, misalnya sulthiam dapat menyebabkan intoksikasi fenitoin.
- c. Ada obat yang dapat mendorong obat lain dari ikatan proteinnya. Setelah obat yang didorong tersebut dimetabolisir, maka kadar bebasnya tidak berubah, sedangkan kadar totalnya menurun karena kurang terikat pada protein. Misalnya bila obat fenitoin dikombinasi dengan asam valproat, kisaran terapi fenitoin harus diturunkan.

4. Prinsip Pengobatan Epilepsi

- a. Langkah pertama dalam pengobatan adalah diagnosis pasti, karena banyak keadaan yang memperlihatkan gejala mirip epilepsi. Pengobatan baru diberikan setelah

serangan kedua. Hal ini penting karena pengobatan epilepsi adalah pengobatan jangka panjang.³⁹

- b. Setelah diagnosis ditegakkan, tindakan berikutnya adalah menentukan jenis bangkitan epilepsi.³⁹ Setiap OAE mempunyai kekhususan sendiri dan akan berfaedah secara spesifik pada jenis bangkitan tertentu (Tabel 1).

Tabel 1. Spesifitas OAE pada pelbagai jenis bangkitan epilepsi

OAE	Jenis bangkitan Parsial	Umum tonik- klonik	Absens	Mioklonik	Tonik
Asetazolamid	±	+	+	±	±
Karbamazepin	+	+	-	-	+
Klonazepam	+	+	+	+	+
Etosuksimid	-	-	+	-	-
Fenobarbital	+	+	-	-	+
Fenitoin	+	+	-	-	-
Primidon	+	+	-	-	+
Valproat	+	+	+	+	+

- c. Pengobatan dimulai dengan satu jenis OAE dengan dosis kecil, kemudian dosis dinaikkan secara bertahap sampai serangan teratasi. Tujuan pengobatan adalah untuk mengatasi kejang dengan obat yang paling sedikit mempunyai efek samping³⁹ dan dengan dosis optimal terendah.²² Yang terpenting bukanlah mencapai kadar terapi, tetapi kadar OAE bebas yang dapat menembus sawar otak dan mencapai reseptor susunan saraf pusat. Kadar OAE bebas ini dipengaruhi oleh beberapa faktor misalnya penggunaan bersama obat lain, bahan kimia (bilirubin dan asam lemak bebas), dan distribusi obat yang tergantung pada kelarutan dalam lemak dan ikatan dengan jaringan tubuh. Absorpsi obat dipengaruhi saat makan makan obat misalnya sebelum atau sesudah makan, jenis makanan, dan obat-obatan misalnya antasid.

Dosis anak pada umumnya 50-100% lebih besar dibandingkan dosis dewasa karena laju bersihan yang tinggi.

- d. Kegagalan OAE sering disebabkan karena *non-compliance* atau tidak minum obat sesuai aturan. Bila OAE pertama tidak bermanfaat, dapat diganti dengan OAE kedua. Dosis OAE kedua dinaikkan dan dosis OAE pertama diturunkan secara bertahap. Penurunan secara bertahap ini bertujuan untuk mencegah timbulnya status epileptikus. OAE pertama perlu dihentikan dengan cepat bila timbul efek samping yang berat, harus diberikan diazepam. Politerapi sedapatnya dihindarkan karena efek samping yang banyak, lebih sukar dikontrol, dan kadar obat dalam darah yang lebih rendah. Kombinasi 3 obat atau lebih jarang sekali dipakai dan efikasinya masih diselidiki.⁴⁰ Frekuensi pemberian obat disesuaikan dengan waktu paruh obat yang digunakan.
- e. Pengukuran kadar OAE dalam darah diperlukan untuk keadaan sebagai berikut.³²
- Menilai sudah tercapainya kadar terapi
 - Menilai kadar OAE pertama setelah penambahan OAE kedua
 - Menilai adanya interaksi dengan obat non OAE
 - Menilai kadar OAE bila timbul penyakit lain yang akan mengganggu biotransformasi-eliminasi OAE
 - Menilai kadar OAE, bila timbul gejala toksik
 - Menilai kadar bebas beberapa OAE yang sangat terikat pada protein (karbamazepin, fenitoin, asam valproat) dan pada keadaan tertentu (penyakit ginjal dan hati, hipoalbuminemia, usia lanjut, kehamilan, dan interaksi obat)
 - Pengukuran kadar OAE sangat berguna pada fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon, dan sedikit berguna pada asam valproat, etosuksimid, dan kurang berguna pada klonazepam, dan azetasolamid.

5. Pemilihan obat anti epilepsi

Setelah diagnosis epilepsi ditegakkan, berikutnya mencari OAE yang sesuai.^{32,39} Jenis OAE sangat tergantung pada sifat bangkitan epilepsi. Setiap jenis epilepsi tertentu mempunyai OAE pilihan pertama dan kedua (Tabel 2).

Tabel 2. OAE pilihan pertama dan kedua terhadap jenis bangkitan epilepsi

Jenis bangkitan epilepsi	OAE pilihan pertama	OAE pilihan kedua
• Serangan parsial (sederhana, kompleks, umum sekunder)	Karbamazepin, fenobarbital, primidon, fenitoin	Benzodiazepin, asam valproat
• Serangan umum (tonik-klonik, tonik, klonik, atonik)	Karbamazepin, fenobarbital, primidon, fenitoin, asam valproat	Benzodiazepin, asam valproat
• Serangan absens	Etosuksimid, asam valproat	Benzodiazepin
• Serangan mioklonik	Benzodiazepin, asam valproat	Etosuksimid

Pada epilepsi jenis bangkitan parsial kompleks OAE primer adalah karbamazepin, fenitoin dan fenobarbital. Namun karena fenobarbital sering menimbulkan perubahan perilaku dan gangguan kognitif dan fenitoin menimbulkan efek samping kosmetik dan gangguan kognitif pula, maka OAE pilihan adalah karbamazepin yang dapat diberikan sampai 2 tahun bebas serangan.^{41,42}

Epilepsi jenis bangkitan tonik-klonik umum atau *grandmal* dapat primer atau sekunder dan OAE lebih berhasil pada jenis primer. OAE yang dapat dipakai adalah fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat.^{41,42}

Selain jenis OAE, penting pula dipertimbangkan pemakaian OAE politerapi dan monoterapi. Politerapi sudah lama digunakan secara luas pada epilepsi, tetapi hanya sedikit mempunyai kelebihan dari monoterapi. Politerapi menimbulkan efek yang tidak menyenangkan, antara lain gangguan kognitif, tingkah laku, dan seringkali terjadi eksaserbasi kejang.⁴³ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penderita epilepsi baru

yang belum diobati mempunyai potensi bangkitan kejangnya terkontrol secara efektif dengan terapi tunggal. Kira-kira mendekati 75% pasien akan mencapai remisi 2 tahun.

Makin lama waktu terjadinya kejang setelah pemberian terapi awal, makin menurun laju remisinya. Pengamatan ini menunjukkan bahwa terapi awal yang efektif sangat penting dalam mencegah terjadinya evolusi resistensi obat dan epilepsi kronik. Terapi OAE kombinasi baru dipertimbangkan pemakaiannya apabila terapi tunggal yang optimal gagal.⁴³

6. Penghentian OAE

Penyembuhan akan terjadi pada 30-40% anak dengan epilepsi. Lama pengobatan tergantung pada jenis epilepsinya dan risiko kekambuhan. Pada serangan yang ringan pengobatan selama 2-3 tahun sudah cukup, misalnya pada absens tipikal pengobatannya cukup 18 bulan sampai 2 tahun terutama bila pola EEGnya sudah normal. Pada sindrom Lennox-Gastaut atau epilepsi mioklonik berat harus diberikan pengobatan lebih dari 5 tahun setelah serangan terakhir dan tidak jarang masih kambuh.^{1,23} Braathen dkk⁴⁴ mendapatkan bahwa pemberian terapi pada epilepsi parsial benigna dengan *spike rolandic* dan bangkitan parsial sederhana selama 1 tahun sama efektifnya dengan 3 tahun. Tetapi hal ini tidak efektif untuk anak dengan bangkitan parsial kompleks atau epilepsi simtomatik.

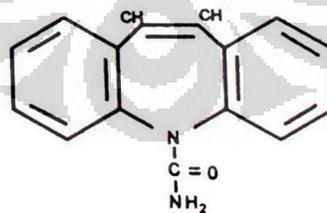
Pada serangan parsial, epilepsi simtomatik disertai retardasi mental dan adanya defisit neurologis, penghentian obat harus diundur. Beberapa penulis meneruskan pengobatan epilepsi selama EEG masih abnormal misalnya ada yang meneruskan selama 1 tahun. Penghentian OAE selalu harus dilakukan secara bertahap selama setengah sampai 1 tahun. Gejala *drug withdrawal* biasanya terdapat pada obat golongan barbiturat, benzodiazepin, alkohol, hipnotika, dan antiansietas.^{1,23}

K. KARBAMAZEPIN

Pada mulanya karbamazepin digunakan pada tahun 1960 untuk pengobatan neuralgia trigeminal.¹² Pada tahun 1974 digunakan sebagai OAE pada orang dewasa di Amerika¹², dan mulai digunakan pada anak pada tahun 1979.⁴⁶ Seluruh OAE mayor mempunyai efek pada fungsi kognitif.⁴⁶⁻⁴⁸ Sedangkan OAE yang paling luas dipelajari adalah fenitoin dan karbamazepin. Dari kedua obat tersebut, karbamazepin mempunyai efek gangguan kognitif yang paling ringan.⁴³ Pada saat ini karbamazepin merupakan OAE utama di Amerika Serikat untuk mengatasi berbagai bangkitan kecuali bangkitan lena.⁶ Obat ini merupakan obat utama untuk epilepsi jenis bangkitan parsial (sederhana dan kompleks) dan epilepsi jenis bangkitan umum tonik-klonik.¹⁵

1. Struktur Kimia

Karbamazepin mempunyai struktur kimia yang mirip dengan antidepresan trisiklik.¹² Mempunyai nama kimia *5-karbamoil-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid*. Pada struktur cincinnya berbeda dengan OAE yang sudah ada, karena berhubungan dengan beberapa obat antidepresan seperti imipramin dan klomipramin.⁴⁹ Merupakan turunan iminostilben yang mempunyai grup karbamil pada posisi 5, mempunyai daya kerja yang poten sebagai antiepilepsi.^{12,49} Struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Struktur kimia karbamazepin¹²

2. Absorpsi, Distribusi dan Ekskresi

a. Absorpsi

Absorpsi karbamazepin pada traktus gastro-intestinal agak lambat, tidak menentu, dan tidak dapat diperkirakan. Laju absorpsi pada pasien epilepsi umumnya lebih cepat dibanding pada orang sehat. Puncak konsentrasi plasma tercapai dalam 4 - 8 jam hingga yang paling lambat 24 - 26 jam setelah minum karbamazepin.⁵⁰

Penyebab absorpsi obat yang ireguler dihubungkan dengan sifat fisiko-kimia molekul karbamazepin meliputi laju disolusi dalam cairan gastro-intestinal yang sangat lambat, atau sifat antikolinergik yang dipunyai obat ini dapat merubah waktu transit gastrointestinal. Keadaan akan lebih jelas pada pemakaian obat yang lama. Adanya *prolonged absorption* di usus halus bagian atas dan bawah menyebabkan terjadinya beberapa konsentrasi puncak plasma dalam 24 jam. Oleh karena itu pemberian obat 3 sampai 4 kali sehari lebih dianjurkan daripada pemberian 2 kali sehari.⁴⁹ Pada dosis awal atau dosis kecil dapat diberikan 2 kali.^{1,45}

Preparat dalam bentuk sirup pada pemakaian jangka panjang tidak lebih menguntungkan dibanding bentuk tablet, tetapi pada orang sehat terbukti bentuk sirup dapat meningkatkan bioavailabilitas dan penyerapan obat. Preparat karbamazepin lepas-lambat menyebabkan obat lebih stabil dan kurang menimbulkan fluktuasi konsentrasi karbamazepin plasma, sehingga pada pemakaian dosis besar dapat diberikan 2 kali.⁵⁰

Efek makanan pada penyerapan obat bervariasi dan secara klinis tidak bermakna. Penyerapan obat lebih dipengaruhi oleh dosis obat harian. Pada penelitian Johannessen dkk.⁵¹ menunjukkan dosis harian lebih dari 20 mg/ kgBB menyebabkan absorpsi kurang efisien. Dosis yang dianjurkan untuk mencapai laju absorpsi yang optimal adalah 14 sampai 16 mg/ kgBB.⁵⁰

Pada anak yang menderita MEP terjadi penurunan absorpsi karbamazepin yang disebabkan adanya gangguan absorpsi pada dinding usus dan gangguan pengosongan

lambung. Pada anak MEP bioavailabilitas obat menurun menjadi sepertiga dari anak yang sehat.⁵⁰

b. Distribusi

Karbamazepin dengan konsentrasi 3 – 30 µg/mL dalam darah, 75 – 78% akan terikat dengan protein plasma. Protein plasma selain albumin juga ikut terlibat. Terdapat hubungan konstan dengan karbamazepin epoksid, yang 48 – 53% terikat dengan protein plasma. Pada penyakit hati terjadi penurunan pengikatan plasma protein. Data-data menunjukkan adanya variasi inter-individual pada pengikatan karbamazepin oleh protein plasma,⁵⁰ yang menyebabkan rentang konsentrasi obat yang lebar. Oleh karena itu perlu dilakukan pemantauan konsentrasi obat dalam darah.²⁵

Baruzzi dkk.⁵² menyatakan bahwa glikoprotein asam alfa 1 berperan dalam pengikatan karbamazepin plasma. Fraksi karbamazepin bebas mempunyai hubungan terbalik dengan konsentrasi glikoprotein asam alfa 1, dan konsentrasi glikoprotein asam alfa 1 akan menurun dengan adanya radang, infeksi ringan (bronkitis, tonsilitis, angina), atau trauma.

c. Ekskresi dan Eliminasi

Laju eliminasi karbamazepin dalam plasma bervariasi, dipengaruhi oleh usia.^{26,50} Waktu paruh karbamazepin pada anak muda berkisar 18 - 55 jam, orang tua berkisar 34 – 36 jam, dan pada penderita epilepsi bervariasi 5 – 26 jam. Oleh karena itu pasien anak memerlukan dosis yang lebih tinggi. Laju bersihan obat juga sangat bervariasi menurut usia. Perbedaan interindividual ini sangat berhubungan dengan fenomena induksi. Efek autoinduksi pada enzim mikrosom hati ini menyebabkan suatu keadaan yang disebut *time dependent kinetics*, yaitu nilai laju bersihan akan meningkat dengan waktu. Sehingga untuk mempertahankan konsentrasi plasma yang sama memerlukan dosis obat yang lebih tinggi.⁵⁰

Pada pasien epilepsi yang mendapat karbamazepin jangka panjang, 20 – 60% dosis karbamazepin diekskresikan sebagai *trans-diol*, 5 – 11% sebagai *9-hidroksimetil-10-karbamoilakridan*, 5 – 10% sebagai turunan *fenol (2,4,6-OH)*, 1 – 2% sebagai *karbamazepin epoksid*, dan 0,5% lagi berupa karbamazepin yang tidak dimetabolisme.⁵⁰

3. Mekanisme Kerja

Karbamazepin mempunyai dua mekanisme dasar kerja obat yaitu:⁵³ (1). karbamazepin akan terikat pada pompa natrium yang tidak aktif, sehingga pompa natrium akan diblok, yang akan menurunkan pelepasan potensial aksi berfrekuensi tinggi yang berulang-ulang dan terus menerus; (2). karbamazepin dapat mengubah proses transmisi sinaptik dengan mempengaruhi pompa natrium presinaptik.

4. Dosis Obat

Dosis karbamazepin sangat bervariasi, setiap peneliti menganjurkan dosis yang berbeda-beda. Trimble dan Reynold⁴⁸ menganjurkan dosis 14 – 16 mg/kgBB/hari, sedangkan Menkes³¹ 10 – 25 mg/kgBB/hari. Peneliti lain menganjurkan dosis karbamazepin dapat dinaikkan sampai dengan 30 mg/kgBB/hari¹⁴, dan 40 mg/kgBB/hari.¹⁵

5. Efek Samping

Efek samping karbamazepin cukup sering terjadi, tetapi dalam bentuk ringan.⁵⁴ Seperempat dari jumlah penderita yang diobati mengalami efek samping. Pada pemakaian obat jangka panjang berupa pusing, vertigo, ataksia, diplopia atau oscillopsia dan penglihatan kabur.^{26,27,55} Efek samping lainnya dapat berupa mual, muntah, diskrasia darah yang berat dan reaksi hipersensitifitas, tetapi hal ini jarang terjadi. Walaupun begitu karbamazepin mempunyai efek yang nyata pada perbaikan psikis yaitu perbaikan kewaspadaan dan perasaan. Perbaikan psikis ini diduga berdasarkan pengaruhnya terhadap amigdala.^{6,16}

a. Anemia aplastik

Insidens anemia aplastik diperkirakan 1 per 200.000 per tahun. Keadaan ini lebih sering terjadi pada pasien yang diberikan karbamazepin untuk pengobatan neuralgia trigeminal dibanding untuk pengobatan epilepsi. Dapat juga terjadi leukopenia ringan sebanyak 10% dan trombositopenia dalam 100 hari pertama pemakaian obat.⁵⁶

b. Reaksi kulit

Reaksi kulit yang berat seperti sindrom Stevens Johnson dan sindrom Lyell memerlukan penghentian obat segera dan perawatan ruang intensif. Manifestasi efek toksik obat ini dapat timbul dalam 100 hari pertama pemakaian karbamazepin, yaitu anemia aplastik, sindrom Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor), dan sindrom Lyell (nekrolisis epidermal toksik). Masing-masing penyakit tersebut mempunyai tanda dan gejala yang mudah dikenal oleh pasien, yaitu demam yang tidak diketahui penyebabnya untuk anemia aplastik, demam disertai *rash* pada kulit, mukosa mulut, anus, dan genitalia untuk sindrom Stevens Johnson, dan demam disertai lesi bulosa pada kulit pada sindrom Lyell.⁵⁶ Reaksi kulit yang lain seperti makulo-papuler, morbiliform, vesikuler, dan urtikaria tanpa disertai demam tidak memerlukan penghentian pengobatan.⁵⁶

c. Efek samping yang berhubungan dengan dosis

Dapat berupa keluhan SSP dan mental yang diikuti keluhan gastrointestinal, hati, dan endokrin. Umumnya keluhan dapat diatasi dengan pemberian dosis karbamazepin awal yang rendah dan dinaikkan secara perlahan.⁵⁶

d. Reaksi hepatotoksik

Di antara seluruh reaksi simpang obat yang dilaporkan pada *Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee* antara tahun 1965 – 1987, kelainan hati tercatat terjadi pada 10% kasus. Mekanisme terjadinya kelainan hati akibat karbamazepin masih belum jelas.⁵⁷ Efek samping ini jarang terjadi dan sering dihubungkan dengan reaksi

hipersensitivitas idiosinkrasi. Umumnya terjadi pada bulan pertama pemberian karbamazepin dan akan mengalami perbaikan pada penghentian obat. Pada beberapa penelitian didapatkan gejala yang terjadi lebih ringan dibandingkan dengan kelainan hati yang terjadi, tetapi belum dapat dipastikan apakah kasus-kasus yang mengalami reaksi hepatotoksik tersebut disebabkan langsung oleh pemberian karbamazepin.⁵⁸ Tidak jelas mekanisme obat ini dalam membuat kerusakan sel hati, tetapi pada biopsi hati umumnya terdapat gambaran hepatitis granulomatosa, dengan kolangitis ataupun kolestasis.^{57,58} Kelainan hati yang terjadi umumnya campuran, yaitu tipe hepatoselular dan tipe kolestatik.⁵⁷ Terdapat kelainan pada fungsi hati terutama enzim transaminase. Pemantauan yang ketat perlu dilakukan pada kelompok usia lanjut karena kelompok ini lebih mudah untuk terjadi reaksi hepatotoksik.⁵⁸

6. Aspek Lain Karbamazepin

Terdapat perbedaan yang bermakna antara karbamazepin dengan hak paten (Tegretol) dengan karbamazepin generik. Jarang sekali terdapat percobaan yang menilai kesamaan fungsi terapeutik pada Tegretol dan karbamazepin generik. Perbedaan yang terjadi umumnya adalah berkurangnya kontrol terjadinya bangkitan kejang pada pasien yang diganti OAEnya dari Tegretol menjadi karbamazepin generik. Terjadi perbaikan dalam kontrol terjadinya bangkitan kejang setelah OAE ditukar kembali pada Tegretol.⁵⁹ Sayangnya harga Tegretol lebih mahal dibandingkan dengan karbamazepin generik, terlebih lagi bila dibandingkan dengan fenobarbital yang sangat murah. Hal ini dapat merupakan kendala, mengingat keadaan sosial-ekonomi masyarakat Indonesia yang rata-rata masih rendah.

BAB III

KERANGKA KONSEP

Bangkitan kejang atau bangkitan epileptik merupakan suatu gejala dari kelainan SSP yang dapat disebabkan proses intrakranial maupun ekstrakranial yang memerlukan perencanaan tatalaksana dan pemeriksaan yang cermat. Bangkitan kejang yang berulang dan tidak disertai demam atau kelainan SSP yang akut dimasukkan ke dalam epilepsi. Epilepsi merupakan suatu kelainan yang kompleks yang disebabkan berbagai macam proses patologis yang dapat menurunkan ambang bangkitan kejang. Pada penderita epilepsi bangkitan kejang dapat terjadi secara spontan atau oleh rangsang yang ringan, karena penderita epilepsi mempunyai ambang kejang yang rendah.²¹

Faktor-faktor yang dapat menurunkan ambang bangkitan kejang antara lain adalah status hidrasi dan elektrolit, keadaan demam, keadaan menstruasi, penyakit otak, trauma, dan adanya stimulus sensorik, hiperventilasi, sewaktu tidur, dan emosi. Faktor-faktor pencetus ini dapat menimbulkan bangkitan kejang baik pada pasien epilepsi maupun yang bukan epilepsi.^{20,33}

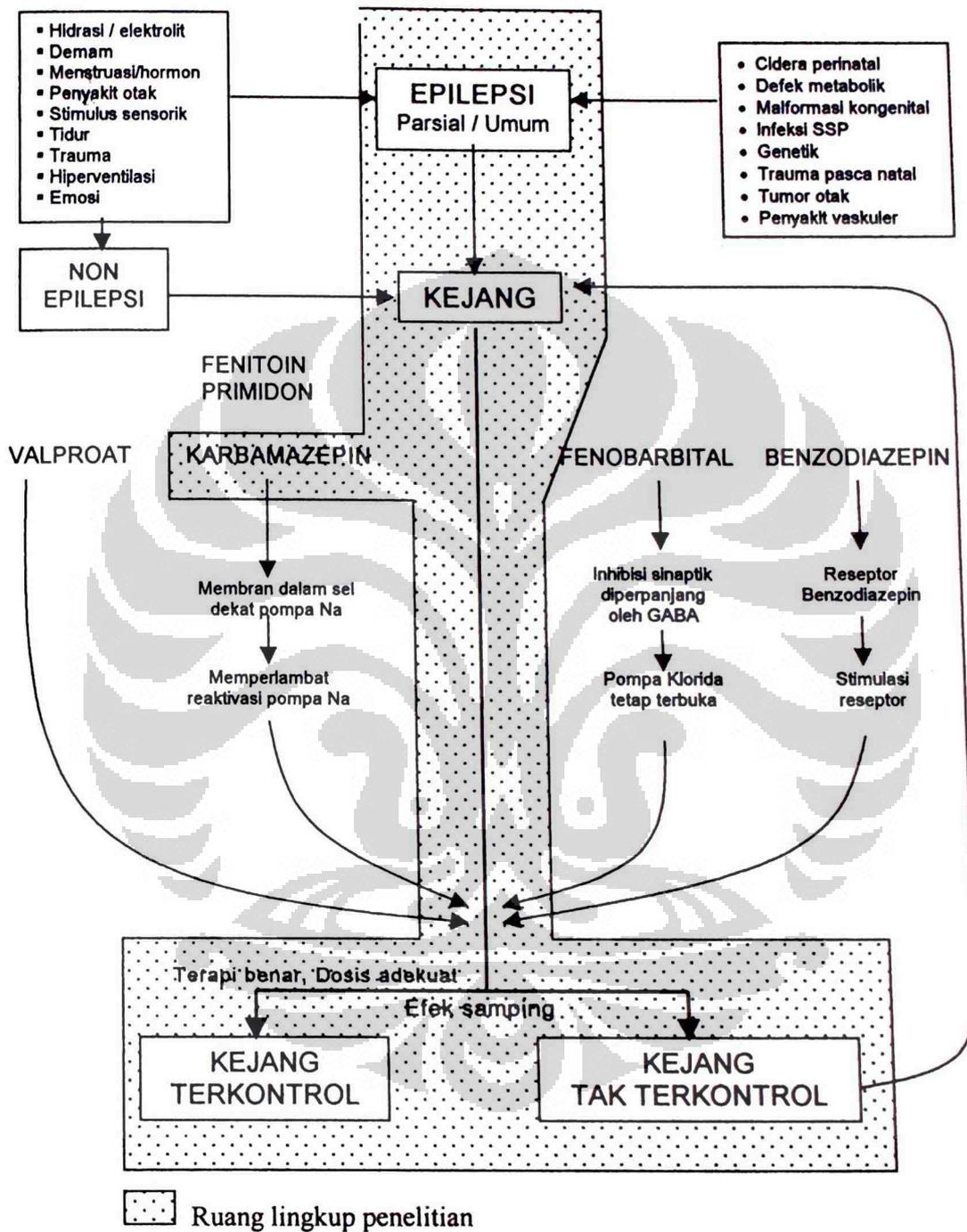
Ditinjau dari faktor etiologi epilepsi dapat dibagi atas epilepsi idiopatik dan epilepsi simtomatik.^{18,26,27} Pada sebagian besar pasien, penyebab epilepsi tidak diketahui dan biasanya pasien tidak menunjukkan gejala cacat otak dan tampak normal.²⁰ Pengaruh genetik lebih banyak terdapat pada epilepsi idiopatik.²⁸

Penyebab terjadinya epilepsi berkaitan dengan usia pertama kali terjadinya bangkitan kejang. Bila bangkitan kejang mulai pada periode neonatus dan bayi, penyebab tersering adalah anoksia perinatal, cedera perinatal, kelainan otak kongenital, meningitis, dan kelainan metabolik seperti hipoglikemia dan hipokalsemia. Pada anak besar dan orang dewasa harus dipertimbangkan adanya trauma kepala, sedangkan pada usia selanjutnya tumor otak dan penyakit vaskuler.²⁵

Bangkitan kejang pada epilepsi dapat ditekan dengan berbagai OAE antara lain fenobarbital, karbamazepin, primidon, fenitoin, etosuksimid, dan asam valproat yang merupakan OAE pilihan pertama. Semua OAE ini mempunyai mekanisme kerja yang berbeda. Karbamazepin akan terikat pada pompa Natrium yang tidak aktif sehingga pompa Natrium akan diblok, dan mempengaruhi pompa Natrium presinaptik yang akan memperlambat reaktivasi pompa Natrium.⁵³ Fenobarbital akan menghambat eksitasi respon sinaptik dan meningkatkan aksi *γ-aminobutyric acid* (GABA) sehingga pompa klorida akan tetap terbuka.⁹ Golongan benzodiazepin akan menekan bangkitan kejang dengan menstimulasi reseptor benzodiazepin, sedangkan mekanisme kerja asam valproat belum jelas diketahui.

Umumnya semua OAE menimbulkan efek depresi pada SSP, dan mempunyai efek samping yang kurang disenangi yaitu bertambah agresif, hiperaktif, gangguan tingkah laku, dan penurunan kecerdasan. Hal ini hampir tidak terjadi pada karbamazepin karena mempunyai struktur kimia yang mirip dengan anti depresan trisiklik¹², sehingga mempunyai efek nyata pada perbaikan psikis yaitu perbaikan kewaspadaan dan perasaan.^{6,16} Oleh sebab itu karbamazepin pada saat ini lebih banyak dipakai di luar negeri.

Bangkitan kejang dapat terkontrol atau tidak, tergantung pula pada kepatuhan pasien mengikuti aturan minum obat dan pemberian dosis yang benar selain pemilihan OAE yang tepat. Bila bangkitan kejang tidak terkontrol perlu dipikirkan untuk mengganti atau menambahkan OAE jenis yang lain. Efek samping OAE dapat terjadi pada awal pengobatan atau selama pengobatan berlangsung. Penghentian dan penggantian OAE hanya dilakukan bila terjadi efek samping yang berat.



Gambar 7. Bagan kerangka konsep dan ruang lingkup penelitian

BAB IV METODOLOGI

A. DESAIN, TEMPAT, DAN WAKTU PENELITIAN

1. Desain penelitian: studi ini merupakan suatu penelitian kuasi-eksperimental dengan desain *pre* dan *post test*.
2. Tempat penelitian: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM Jakarta. Pemeriksaan hematologi dan fungsi hati dilakukan di laboratorium Bagian IKA FKUI-RSCM. Pemeriksaan kadar karbamazepin plasma dilakukan di Bagian Farmakologi FKUI. Pemeriksaan EEG dilakukan di Subbagian Neurologi Anak Bagian IKA FKUI-RSCM.
3. Waktu penelitian: penelitian dilakukan selama 1 tahun sejak Januari 1996 sampai Januari 1997.

B. BAHAN DAN CARA PENELITIAN

1. Populasi dan sampel penelitian. Populasi target adalah pasien dengan epilepsi jenis bangkitan umum dan parsial. Populasi terjangkau adalah pasien epilepsi baru yang berobat jalan dan atau dirawat di Sub Bagian Neurologi IKA FKUI/RSCM dalam periode penelitian, serta memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan yang telah ditetapkan.
2. Kriteria pemilihan subyek penelitian:
 - a. Kriteria penerimaan:
 - 1). Pasien baru yang didiagnosis secara klinis sebagai epilepsi jenis bangkitan umum tonik, klonik, dan tonik-klonik, serta bangkitan parsial sederhana, kompleks dan parsial sekunder menjadi umum.
 - 2). Pasien epilepsi pada kelainan otak organik.

- 3). Pasien berusia 1 bulan sampai 15 tahun.
- 4). Belum pernah mendapat karbamazepin atau OAE lain sebelumnya.

b. Kriteria penolakan:

- 1). Sedang menderita penyakit hati.
- 2). Sedang mengalami kelainan fungsi hati.
- 3). Menderita leukopenia atau netropenia.
- 4). Mempunyai riwayat menderita sindrom Stevens Johnson.

C. PERKIRAAN BESAR SAMPEL

Pada penelitian ini semua subyek yang masuk dalam penelitian adalah pasien dengan bangkitan epilepsi (100%). Setelah terapi 3 bulan, proporsi anak yang masih mengalami serangan kejang bila pengobatan yang telah diberikan dinilai baik dianggap 25%. Oleh karena itu, perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan proporsi pasien yang bebas serangan kejang setelah terapi 3 bulan yaitu:

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{z^2 \alpha^2 \times p \times q}{L^2} \\
 &= \frac{1,96 \times 1,96 \times 0,75 \times 0,25}{0,2 \times 0,2} \\
 &= 18
 \end{aligned}$$

P : proporsi subyek yang bebas kejang = 0,75
 Q : 1 - 0,75 = 0,25
 L : penyimpangan yang masih diterima = 0,2%.

Karena penelitian ini merupakan uji klinis dan memerlukan waktu pengamatan, maka diperkirakan akan terjadi *drop out* sebesar 10%, sehingga besar sampel menjadi 20.

D. CARA PENELITIAN

Sebelum penelitian dimulai, kepada orangtua pasien dimintakan persetujuan secara tertulis (*informed consent*). Hal ini dilakukan setelah orangtua pasien mendapat penjelasan mengenai hal-hal pokok penelitian, seperti tujuan penelitian, keuntungan dan risiko yang dihadapi pasien, serta efek samping yang mungkin dapat terjadi.

Sewaktu penelitian dimulai dilakukan anamnesis dan beberapa pemeriksaan klinis dan laboratorium:

- Kuesioner tentang riwayat penyakit, meliputi usia pertama kali terjadi bangkitan kejang tanpa demam, gambaran kejang, lama dan frekuensi kejang, dan lama waktu pasien tidak diberi pengobatan. Selain dari kuesioner, keterangan diperoleh dari laporan ibu melalui telepon.
- Tanda vital seperti tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi pernapasan, dan suhu tubuh serta pemeriksaan fisis.
- Pemeriksaan status hematologi meliputi: Hb, leukosit, trombosit, dan hitung jenis leukosit.
- Kimia darah: albumin, globulin, bilirubin direk dan indirek, kolesterol, SGOT, SGPT, dan Alkali fosfatase.
- Pemeriksaan EEG.

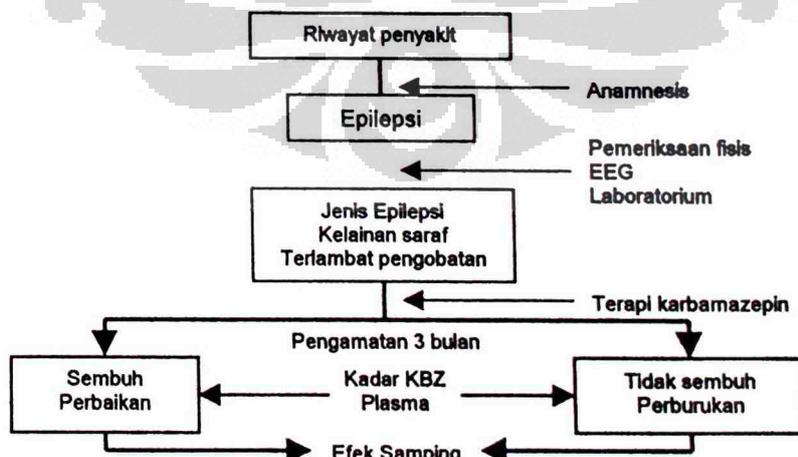
Cara pemberian karbamazepin

Karbamazepin diberikan setelah pasien memenuhi kriteria penerimaan penelitian. Karbamazepin yang dipakai berbentuk sirup dan diberikan per oral dengan memakai alat suntik sebagai takaran, yaitu 1 mL obat setara dengan 20 mg karbamazepin. Dosis awal 10 mg/kgBB/hari, yang diberikan dalam dosis terbagi yaitu 2 sampai 4 kali sehari. Dosis ini dipertahankan selama 2 minggu untuk mencapai keadaan *steady-state*, sambil memantau respons obat. Respons obat dilihat dari catatan harian yang diisi oleh ibu. Catatan harian berisi frekuensi dan waktu terjadinya bangkitan kejang serta gambaran bentuk kejang.

Dosis obat akan dinaikkan bila masih timbul bangkitan kejang pada pasien yang minum karbamazepin secara teratur, dan dengan dosis yang benar. Pada pasien dengan kepatuhan minum obat yang buruk dan minum obat dengan takaran yang salah, dilakukan edukasi. Kenaikan dosis dilakukan bertahap, yaitu 5 mg/kgBB setiap 2 minggu sampai mencapai dosis maksimal yaitu 40 mg/kgBB/hari atau kadar karbamazepin maksimal dalam darah yaitu 12 µg/mL.

Pasien kontrol untuk evaluasi setiap 2 minggu di poliklinik Subbagian Neurologi IKA FKUI-RSCM. Setelah minum obat 2 minggu pertama dan setiap kenaikan dosis obat dilakukan pemeriksaan kadar karbamazepin dalam darah dengan mengambil darah sebanyak 5 cc tanpa diberikan anti koagulan. Kadar karbamazepin dalam darah diperiksa dengan teknik *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) di laboratorium Bagian Farmakologi FKUI. Bila selama waktu penelitian bangkitan kejang dapat diatasi, kadar karbamazepin dalam darah diperiksa sekali lagi pada akhir bulan ke-2 pengamatan. Status hematologi dalam hal ini leukosit dipantau setiap 2 minggu dalam 1 bulan pertama, dan pada akhir minggu ke-3. Pemberian karbamazepin dihentikan bila jumlah leukosit mencapai kurang dari 2.500/µL.⁵⁴

Timbulnya efek samping selalu diawasi selama masa penelitian, yaitu selama 3 bulan mendapat karbamazepin. Kepada orangtua diterangkan keadaan yang dapat terjadi bila timbul efek samping obat. Bila timbul efek samping obat, pasien harus kembali ke rumah sakit secepatnya untuk mendapat pertolongan atau perawatan.



Gambar 8. Bagan alur penelitian

E. BATASAN OPERASIONAL

1. Definisi epilepsi: suatu kelompok kelainan yang bersifat kronik dengan manifestasi terpenting berupa bangkitan kejang yang berulang, dan tanpa provokasi.¹⁷⁻¹⁹

2. Diagnosis epilepsi

Diagnosis epilepsi ditegakkan bila pasien pernah mengalami serangan kejang tanpa adanya demam 2 kali atau lebih.

3. Umur.

Umur dihitung dalam jumlah tahun yaitu antara lahir dan saat pertama masuk penelitian. Bila umur berlebih 14 hari dibulatkan ke bawah, dan bila lebih dari 15 hari dibulatkan ke atas. Kemudian umur dikelompokkan menurut⁴⁵:

- golongan umur <1 tahun
- golongan umur 1 – 4 tahun
- golongan umur 5 – 9 tahun
- golongan umur 10 – 15 tahun

4. Kerusakan hati⁵⁷:

Yang dimaksud kerusakan hati adalah terbukti adanya kerusakan pada hati berdasarkan penyimpangan nilai uji fungsi hati tertentu, yaitu

- kerusakan hati hepatoselular: peningkatan SGPT ≥ 2 kali batas atas normal, atau rasio SGPT/Alkali fosfatase > 5 .
- Kerusakan hati kolestatik: adanya peningkatan Alkali fosfatase ≥ 2 kali batas atas normal, atau rasio SGPT/Alkali fosfatase < 2 , dengan catatan konsentrasi bilirubin tidak selalu meningkat.
- Kerusakan hati campuran (hepatoselular dan kolestatik): adanya peningkatan SGPT dan Alkali fosfatase ≥ 2 kali batas atas normal, tetapi $2 < \text{rasio SGPT/Alkali fosfatase} < 5$.

5. Batas ambang anemia (WHO)⁶⁰:

- Ibu hamil : 11 g/dL
- Balita : 11 g/dL
- Anak usia sekolah : 12 g/dL
- Remaja putri : 12 g/dL
- Ibu menyusui > 3 bulan : 12 g/dL
- Pria dewasa : 13 g/dL

6. Nilai normal leukosit⁶¹: 4.500 – 11.000/ μ L

7. Nilai normal trombosit⁶²:

- Neonatus : 84.000 – 478.000/ μ L
- 1 bulan – dewasa : 150.000 – 400.000/ μ L

8. Nilai normal albumin, SGOT, SGPT (Laboratorium Bagian IKA-RSCM):

- Albumin : 3,5 – 5,5 g/dL
- SGOT : 8 – 37 m μ /mL
- SGPT : 6 – 40 m μ /mL

9. Leukopenia

Disebut leukopenia bila terdapat penurunan jumlah leukosit dalam darah menjadi kurang dari 4.500/ μ L.⁶³ Keadaan leukopenia yang tidak boleh diberikan karbamazepin bila jumlah leukosit kurang dari 2.500/ μ L.⁵⁴

10. Keadaan neutropenia yang tidak boleh diberikan karbamazepin bila jumlah neutrofil kurang dari 1.000/ μ L.⁵⁴

11. Dosis rerata karbamazepin: adalah dosis rerata karbamazepin yang dapat menekan bangkitan epilepsi.

12. Kadar rerata karbamazepin plasma: adalah kadar rerata obat karbamazepin dalam darah yang dapat menekan bangkitan epilepsi.

13. Hasil pengobatan yang dinilai adalah frekuensi kejang. Jumlah penurunan frekuensi kejang setelah pemberian karbamazepin dibandingkan dengan frekuensi kejang

sebelum diobati. Selanjutnya pasien epilepsi ini dibagi dalam 3 kelompok untuk dapat dievaluasi hasil terapinya, yaitu:⁷

- Baik : bangkitan kejang menurun >75% - 100%
- Cukup : bangkitan kejang menurun 50% - 75%
- Gagal : bangkitan kejang menurun < 50%

15. Efek samping

Adalah reaksi yang timbul akibat reaksi simpang obat dalam hal ini karbamazepin. Reaksi yang diamati antara lain adalah^{34,54}:

- Gangguan SSP : perasaan mengantuk, sakit kepala, kehilangan koordinasi, vertigo, dan ataksia
- Gangguan gastrointestinal : mual, muntah, dan diare
- Gangguan hematologi : leukopenia, anemia aplastik
- Gangguan hepatologi : hepatitis
- Kelainan kulit : sindrom Stevens Johnson, eritema
- Gangguan tingkah laku : perbaikan atau perburukan

16. Gangguan tingkah laku⁵⁵: digolongkan berdasarkan pengamatan dan pemberitahuan orang tua kepada peneliti dan anamnesis pada kasus anak besar yang sudah dapat memberi keterangan, yaitu

- Perbaikan : Melakukan aktivitas sehari-hari seperti makan, berpakaian, mandi, belajar, dan bersekolah
- Perburukan : Tingkah laku sesudah minum karbamazepin bertambah buruk

F. PENGOLAHAN DATA

Data yang diperoleh dari penelitian ini dimasukkan ke dalam formulir penelitian yang sudah disiapkan. Setelah melalui proses editing dan koding, data penelitian ini direkam dalam cakram magnetis serta diolah secara elektris.

Pengolahan data menggunakan manual dan program Epi info-6. Penyajian data dilakukan sebagai berikut:

1. Data deskriptif disiapkan dalam bentuk tabel dan diagram, meliputi: umur, jenis kelamin, jenis bangkitan epilepsi, hasil pemeriksaan EEG, kadar Hb, jumlah leukosit, jumlah trombosit, nilai SGOT, SGPT, dan albumin.
2. Hasil pengobatan yang ditampilkan dalam tabel adalah frekuensi kejang sebelum dan sesudah pemberian karbamazepin. Derajat kejang sebelum dan sesudah terapi dijelaskan secara deskriptif.
3. Toleransi/ efek samping karbamazepin ditampilkan dalam bentuk tabel dan penjelasan secara deskriptif.
4. Dosis obat dan kadar karbamazepin plasma ditampilkan dalam tabel.

BAB V

HASIL PENELITIAN

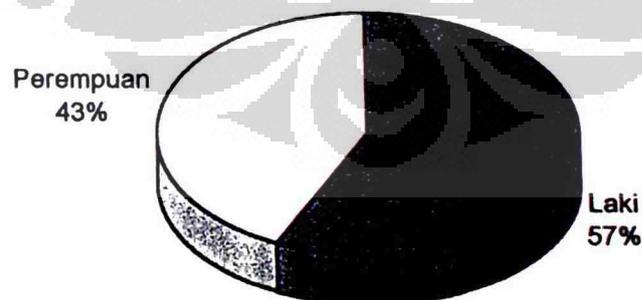
Selama kurun waktu 1 Januari 1996 sampai dengan 31 Januari 1997 dijumpai 28 orang anak penderita epilepsi baik umum maupun parsial yang berobat di Poliklinik Neurologi Anak RSCM. Lima kasus tidak dapat melengkapi penelitian sampai selesai, oleh karena 3 kasus di antaranya mengalami sindrom Stevens Johnson dan 2 kasus lainnya tidak dapat dikontrol lagi (*lost to follow-up*).

A. KARAKTERISTIK SAMPEL

Karakteristik demografis pasien yang diteliti adalah jenis kelamin, usia, jenis bangkitan epilepsi, gambaran laboratorium, gambaran EEG, dan penyakit penyerta. Gambaran karakteristik sampel pada 28 kasus yang masuk dalam kriteria penerimaan adalah sebagai berikut:

1. Jenis kelamin

Dua puluh delapan kasus yang diteliti terdiri atas 16 (57%) orang anak lelaki dan 12 (43%) orang anak perempuan (Gambar 9).



Gambar 9 : Distribusi jenis kelamin

2. Kelompok usia

Sebaran usia kasus yang diteliti antara 3 bulan sampai dengan 15 tahun. Empat (14%) kasus berusia dibawah 1 tahun. Sepuluh (36%) kasus berusia antara 1 sampai 4 tahun, 6 (21%) kasus antara 5 sampai 9 tahun, 8 (29%) kasus antara 10 sampai 15 tahun (Tabel 3).

Tabel 3. Sebaran usia pasien

Usia pasien	Jumlah	Persentase
< 1 tahun	4	14
1 – 4 tahun	10	36
5 – 9 tahun	6	21
10 – 15 tahun	8	29
Jumlah	28	100

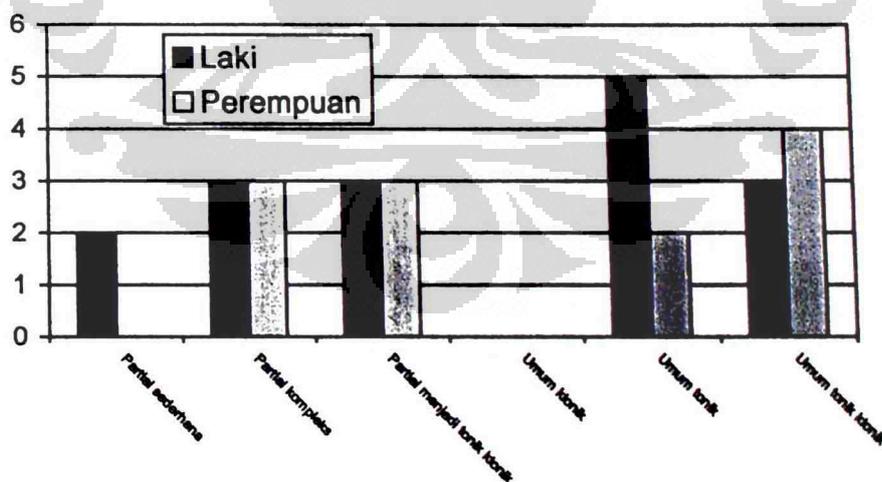
3. Jenis bangkitan epilepsi

Sebaran jenis bangkitan epilepsi bila dibagi berdasarkan bangkitan umum dan bangkitan parsial, maka masing-masing kelompok mempunyai jumlah yang sama, yaitu bangkitan umum pada 14 (50%) kasus dan bangkitan parsial pada 14 (50%) kasus. Pada epilepsi jenis bangkitan parsial, terbagi menjadi bangkitan parsial sederhana 2 (7,20%) kasus, bangkitan parsial kompleks 6 (21,40%) kasus, bangkitan parsial menjadi tonik klonik umum 6 (21,40%) kasus. Epilepsi jenis bangkitan umum terdiri dari bangkitan umum tonik 7 (25%) kasus, dan bangkitan umum tonik klonik 7 (25%) kasus seperti terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Sebaran epilepsi berdasarkan jenis bangkitan epilepsi

Jenis bangkitan epilepsi	Jumlah	Persentase
Parsial sederhana	2	7,20
Parsial kompleks	6	21,40
Parsial menjadi tonik klonik	6	21,40
Umum klonik	0	0,00
Umum tonik	7	25,00
Umum tonik klonik	7	25,00
Total	28	100,00

Dua (7,20%) kasus yang digolongkan dalam epilepsi jenis bangkitan parsial sederhana semuanya laki-laki, sedangkan 6 (21,40%) kasus yang digolongkan dalam epilepsi bangkitan parsial kompleks, dan 6 (21,40%) kasus epilepsi bangkitan parsial menjadi tonik klonik masing-masing terdiri dari laki-laki dan perempuan dengan perbandingan yang sama (Gambar 10).



Gambar 10 : Sebaran jenis bangkitan epilepsi menurut jenis kelamin

Tujuh (25%) kasus digolongkan dalam epilepsi bangkitan umum tonik, 5 kasus diantaranya laki-laki. Pada 7 (25%) kasus epilepsi bangkitan umum tonik klonik, 4 diantaranya perempuan. Perbandingan diagnosis jenis bangkitan epilepsi berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Gambar 10.

4. Gambaran laboratorium

Kisaran nilai hemoglobin pasien adalah 9,00 g/dl sampai dengan 14,70 g/dL, dengan nilai median 11,20 g/dL. Sebaran nilai leukosit antara 3900 per μ L sampai 17.500 per μ L, dengan median nilai leukosit pasien adalah 8600 per μ L. Sebaran nilai trombosit antara 257.000 per μ L sampai 566.000 per μ L, dengan median nilai trombosit pasien adalah 348.000 per μ L (Tabel 5).

Tabel 5. Sebaran rerata kadar Hb, Leukosit, Trombosit

Laboratorium	Median	Nilai Normal	Rentang
Hb (g/dL)	11,20	11,00 – 12,00*	9,00 – 14,70
Leukosit (per μ L)	8600	4.500 – 11.000**	3.900 – 17.500
Trombosit (per μ L)	348.000	150.000 - 400.000***	257.000 – 566.000

* Dikutip dari WHO⁶⁰

** Dikutip dari Lehmann dan Henry⁶¹

*** Dikutip dari Nicholson dan Pesce⁶²

Sebaran nilai SGOT kasus berkisar antara 8 sampai dengan 40 U/L, dengan nilai median 20 U/L. Sebaran nilai SGPT kasus berkisar antara 6 sampai dengan 47 U/L, dengan nilai median 12 U/L. Sebaran nilai alkalin fosfatase kasus berkisar antara 66 sampai dengan 371 U/L, dengan nilai median adalah 184 U/L seperti terlihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Sebaran rerata kadar SGOT, SGPT, dan alkalin fosfatase

Laboratorium	Median (U/L)	Nilai normal	Rentang (U/L)
SGOT	20	15 – 45*	8 – 40
SGPT	12	6 – 45*	6 – 47
Alkalin fosfatase	184	130 – 560*	66 – 371

*Dikutip dari Nicholson dan Pesce⁶²

5. Gambaran EEG

Sebagian besar kasus mempunyai gambaran EEG tidak normal yaitu 24 (85,71%) kasus, sedangkan sisanya 4 (14,29%) kasus normal (Tabel 7).

Tabel 7. Sebaran gambaran EEG

EEG	Jumlah	Persentase
Normal	4	14,29
Tidak Normal	24	85,71
Total	28	100,00

Satu dari 14 kasus epilepsi bangkitan parsial mempunyai gambaran EEG normal. Satu (1/6) kasus ini merupakan epilepsi dengan jenis bangkitan parsial menjadi umum tonik klonik. Pada kelompok epilepsi bangkitan umum terdapat 3 (3/14) kasus mempunyai gambaran EEG normal. Satu (1/7) kasus diantaranya merupakan epilepsi bangkitan umum tonik, dan 2 (2/7) kasus lainnya merupakan epilepsi bangkitan umum tonik klonik. Sebaran gambaran EEG berdasarkan jenis bangkitan epilepsinya dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Sebaran EEG berdasarkan jenis bangkitan epilepsi

Jenis bangkitan epilepsi	Tidak normal	Normal	Jumlah
Parsial sederhana	2	0	2
Parsial kompleks	6	0	6
Parsial menjadi umum	5	1	6
Umum klonik	0	0	0
Umum tonik	6	1	7
Umum tonik klonik	5	2	7
Total	24	4	28

Pada 28 kasus yang diteliti, 21 (75%) mempunyai gambaran EEG khas epilepsi, sedangkan 7 (25%) kasus lainnya tidak khas. Pada 24 kasus dengan gambaran EEG abnormal, 8 (28,57%) kasus gelombang epileptiform umum, 3 (10,71%) kasus gelombang campuran epileptiform umum dan fokal, 10 (35,72%) kasus gelombang epileptiform fokal, dan 3 (10,71%) kasus lainnya gambaran hipoaktivitas (Tabel 9).

Tabel 9. Sebaran kasus berdasarkan gambaran EEG

Gambaran EEG	Jumlah	Persentase
Khas epilepsi		
Gelombang epileptiform umum	8	28,57
Gelombang epileptiform umum + fokal	3	10,71
Gelombang epileptiform fokal	10	35,72
Tidak khas epilepsi		
Hipoaktivitas	3	10,71
Normal	4	14,29
Total	28	100,00

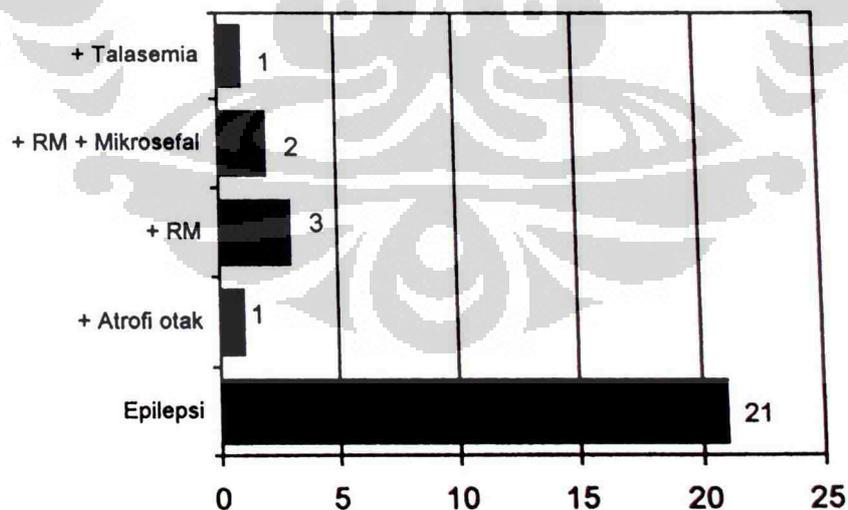
6. Sebaran berdasarkan etiologi dan kelainan penyerta

Berdasarkan etiologi, semua kasus yang diteliti dibagi menjadi kasus dengan etiologi yang tidak diketahui (epilepsi idiopatik) dan kasus yang diketahui etiologinya (epilepsi simtomatik). Sebanyak 25 (89,28 %) kasus digolongkan ke dalam epilepsi idiopatik, dan 3 (10,72 %) kasus epilepsi simtomatik (Tabel 10).

Tabel 10. Sebaran kasus berdasarkan etiologi epilepsi

Etiologi	Jumlah	Persentase
Epilepsi idiopatik	25	89,28
Epilepsi simtomatik	3	10,72
Total	28	100,00

Sebagian kasus yang diteliti disertai kelainan penyerta yaitu atrofi otak pada 1 kasus, retardasi mental 5 kasus, dan 1 kasus talasemia mayor. Dari 5 kasus yang mengalami retardasi mental, 2 kasus diantaranya mikrosefal (Gambar 11).



Gambar 11. Sebaran epilepsi dengan dan tanpa kelainan penyerta

Bila dihubungkan dengan jenis bangkitan epilepsinya tampak pada kasus dengan epilepsi bangkitan parsial lebih banyak diikuti kelainan penyerta. Pada 14 kasus epilepsi bangkitan parsial, terdapat 6 (43%) kasus dengan kelainan penyerta. Pada kelompok epilepsi jenis bangkitan umum terdapat 1 dari 14 kasus dengan kelainan penyerta (Tabel 11).

Tabel 11. Sebaran kelainan penyerta sesuai jenis bangkitan epilepsi

Jenis bangkitan epilepsi	Atrofi otak	RM	Tala-semia	Total
Parsial sederhana	-	1	-	1
Parsial kompleks	-	2	1	3
Parsial menjadi umum	1	1	-	2
Umum klonik	-	-	-	-
Umum tonik	-	1	-	1
Umum tonik klonik	-	-	-	-
Total	1	5	1	7

7. Riwayat kejang demam

Pada 28 kasus yang diamati, 14 (50%) kasus mempunyai riwayat kejang demam sebelumnya. Bila dibandingkan antara epilepsi jenis bangkitan parsial dan epilepsi jenis bangkitan umum, epilepsi jenis bangkitan umum lebih banyak mempunyai riwayat kejang demam sebelumnya yaitu 8 kasus (Tabel 12).

Tabel 12. Sebaran riwayat kejang demam sesuai jenis bangkitan epilepsi.

Jenis bangkitan epilepsi	Jumlah	Proporsi
Parsial sederhana	1	1/28
Parsial kompleks	4	4/28
Parsial menjadi umum	1	1/28
Umum klonik	0	0/28
Umum tonik	5	5/28
Umum tonik klonik	3	3/28
Total	14	14/28

B. PENILAIAN EFEKTIVITAS KARBAMAZEPIN

Efektivitas karbamazepin dalam menekan bangkitan epilepsi dinilai dari frekuensi bangkitan kejang. Pengaruh karbamazepin pada derajat serangan kejang sebelum dan sesudah pengobatan juga diamati. Jumlah kasus epilepsi yang dapat diolah hanya 23 orang karena 3 kasus menderita sindrom Stevens Johnson dan 2 kasus *lost to follow-up*.

Pada 23 kasus yang diteliti, bangkitan epilepsi hilang dengan sempurna pada 16 kasus. Setelah dikelompokkan lagi, 20 (86,9%) kasus mempunyai hasil baik, cukup pada 1 (4,3%) kasus, dan gagal pada 2 (8,8%) kasus (Tabel 13).

Tabel 13. Sebaran hasil pengobatan berdasarkan frekuensi bangkitan epilepsi.

Hasil pengobatan	Jumlah	Persentase
Baik	20	86,95
Cukup	1	4,35
Gagal	2	8,70
Total	23	100,00

Kegagalan terapi hanya didapatkan pada 2 (2/13) kasus dengan epilepsi jenis bangkitan umum, sedangkan pada epilepsi jenis bangkitan parsial tidak didapatkan

kegagalan terapi. Pada kelompok epilepsi jenis bangkitan umum, 11 (11/13) kasus mempunyai hasil pengobatan yang baik, dan pada kelompok epilepsi jenis bangkitan parsial 9 (9/10) kasus (Tabel 14).

Tabel 14. Hasil pengobatan berdasarkan jenis bangkitan epilepsi

Jenis serangan	Jumlah	Hasil		
		Baik	Cukup	Gagal
Umum	13	11	0	2
Parsial	10	9	1	0
Total	23	20	1	2

Pasien yang mengalami keterlambatan pengobatan (*treatment lag*) ≤ 2 bulan, sebanyak 13 kasus, dan 1 kasus diantaranya mengalami kegagalan terapi. Pada kelompok dengan keterlambatan pengobatan > 2 bulan 1 (1/10) kasus mengalami kegagalan terapi (Tabel 15)

Tabel 15. Hasil pengobatan berdasarkan keterlambatan pengobatan

<i>Treatment lag</i>	Jumlah	Hasil		
		Baik	Cukup	Gagal
≤ 2 bulan	13	12	0	1
> 2 bulan	10	8	1	1
Total	23	20	1	2

Berdasarkan etiologinya, kasus yang mengalami kegagalan terapi semuanya terdapat pada kelompok epilepsi idiopatik, yaitu 2 (2/20) kasus. Sedangkan pada 3 (3/3) kasus epilepsi simtomatik semuanya menunjukkan hasil terapi yang baik (Tabel 16).

Tabel 16. Hasil pengobatan karbamazepin berdasarkan etiologi epilepsi

Epilepsi	Jumlah	Hasil		
		Baik	Cukup	Gagal
Idiopatik	20	17	1	2
Simtomatik	3	3	0	0
Total	23	20	1	2

C. TOLERANSI/ EFEK SAMPING

Efek samping yang diamati mencakup efek samping klinis dan kelainan laboratorium yang terdiri dari status hematologi. Pada 28 kasus yang diteliti, hanya 26 kasus yang dapat dievaluasi karena 2 kasus *lost to follow-up*.

1. Efek samping klinis

Selama pemantauan 3 bulan dilihat juga timbulnya efek samping karbamazepin pada 26 kasus yang diteliti. Data dinilai dari keadaan klinis pasien dan anamnesis orangtua. Pada 3 (11,5%) kasus yang mengalami sindrom Stevens Johnson, 2 kasus timbul gejala pada minggu ke-2 dan 1 kasus pada minggu ke-3. Data efek samping lainnya dapat dilihat pada Tabel 17.

Tabel 17. Efek samping karbamazepin pada pasien epilepsi

Efek samping	Jumlah	Proporsi
Perasaan mengantuk	2	2/26
Sakit kepala*	3	3/15
Sindrom Stevens Johnson	3	3/26
Eritema	1	1/26
Tingkah laku: Perbaikan **	3	3/15
Perburukan	0	0/15
Tidak ada keluhan	14	14/26

* Hanya pada anak besar yang sudah dapat memberi keterangan

**Perbaikan aktivitas sehari-hari : makan, berpakaian, mandi, belajar, dan bersekolah.

2. Efek samping laboratorium

Efek samping laboratorium yang dapat dipantau pada setiap kasus adalah status hematologi, yaitu terjadinya penurunan jumlah leukosit. Median jumlah leukosit pada bulan pertama adalah 8600 per μL , dan terdapat 2 kasus dengan leukopenia. Pada bulan ketiga bertambah 1 kasus lagi menjadi 3 kasus yang mengalami leukopenia (Tabel 18). Kasus lainnya mempunyai jumlah leukosit yang berfluktuasi dalam kisaran normal.

Tabel 18. Kasus epilepsi yang mengalami leukopenia

Kasus no.	Jumlah leukosit (per μL)		
	I*	II*	III*
2	7900	6600	4000
10	3900	3200	3400
25	6600	3500	3500

* Jumlah leukosit pada awal penelitian, bulan pertama, dan bulan ketiga pemberian karbamazepin

D. DOSIS KARBAMAZEPIN

Pada 23 kasus yang dapat diolah, dosis karbamazepin awal adalah 10 mg/kgBB, yang selanjutnya akan dinaikkan bila timbul bangkitan epilepsi. Dua kasus diantaranya mengalami kegagalan pengobatan, sehingga rerata kadar karbamazepin yang dapat menekan bangkitan epilepsi pada 21 kasus adalah 15,5 mg/kgBB. Dua kasus gagal pengobatan masih terdapat bangkitan epilepsi pada dosis karbamazepin 40 mg/kgBB (Tabel 19).

Tabel 19. Sebaran rerata dosis efektif kabamazepin

OAE	Jumlah	Dosis rerata (mg/kgBB)	IK 95%
Karbamazepin I*	23	10,00	10,00
Karbamazepin II**	21	15,95	13,75 - 18,15

* Dosis karbamazepin yang digunakan sebagai dosis awal pengobatan

** Dosis karbamazepin yang dapat memberantas bangkitan epilepsi

E. KADAR KARBAMAZEPIN DALAM DARAH

Pada 23 kasus, diberikan karbamazepin dengan dosis awal 10 mg/kgBB; setelah pengobatan 2 minggu didapatkan kadar rerata karbamazepin plasma 3,220 µg/mL. Kegagalan pengobatan terjadi pada 2 kasus, sehingga pada 21 kasus dengan dosis rerata karbamazepin 15,5 mg/kgBB tercapai kadar rerata karbamazepin plasma 5,74 µg/mL (Tabel 20). Dua kasus gagal pengobatan mempunyai kadar karbamazepin plasma masing-masing 10,610 µg/mL dan 11,454 µg/mL pada dosis karbamazepin 40 mg/kgBB.

Tabel 20. Sebaran rerata kadar karbamazepin plasma

OAE	Jumlah	Rerata kadar KBZ (µg/mL)	IK 95%
Karbamazepin I*	23	3,22	2,97 – 3,47
Karbamazepin II**	21	5,74	5,14 – 6,34

*Kadar karbamazepin dalam darah pada pemberian karbamazepin dosis I

**Kadar karbamazepin dalam darah pada pemberian karbamazepin dosis II

BAB VI

DISKUSI

Dalam 1 tahun penelitian sejak Januari 1996 sampai dengan Januari 1997 didapatkan 28 kasus epilepsi baru yang memenuhi persyaratan penelitian di poliklinik dan ruang rawat Bagian Anak FKUI-RSCM. Sedangkan pasien epilepsi baru yang berobat ke Poliklinik Umum Bagian IKA FKUI-RSCM periode 1979 dan 1995 adalah 3%. Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai prevalens epilepsi di Indonesia.

Epilepsi pada anak sebenarnya mempunyai angka kejadian yang cukup tinggi, menurut Shorvon¹ prevalens epilepsi pada anak antara 500 – 2.000 per 100.000, dengan insidens 50 per 100.000. Cowan dkk²² mendapatkan prevalens 4,71 per 1.000 pada bayi baru lahir sampai anak usia 19 tahun di Oklahoma. Aicardi²³ dan Chevrie²⁴ mengamati selama 5 tahun, bayi dengan epilepsi idiopatik menjadi epilepsi persisten sebanyak 44% dan bayi dengan epilepsi simtomatik menjadi epilepsi persisten 73%.

A. KARAKTERISTIK SAMPEL

Jenis kelamin. Pada penelitian ini dari 28 kasus didapatkan 16 (57%) kasus lelaki dan 12 (43%) kasus perempuan. Rasio penderita epilepsi anak laki-laki dibandingkan dengan anak perempuan adalah 1,3. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Shorvon dkk², yang mendapatkan rasio penderita laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 1,1, dan Cowan dkk²² 1,5.

Kelompok usia. Pada sebaran usia pasien yang diteliti, kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 1 – 4 tahun. Keadaan ini sesuai dengan insidens epilepsi yang berubah-ubah menurut usia¹, yaitu insidens tertinggi terdapat pada usia anak dini, mencapai nadirnya pada usia dewasa dini, dan naik kembali pada usia tua.² Bangkitan epilepsi lebih jarang dijumpai pada usia bulan-bulan pertama, dan lebih sering antara

usia 4 bulan sampai 4 tahun, kemudian menurun frekuensinya sampai usia remaja.²⁸ Bangkitan kejang lebih jarang terdapat pada bayi prematur dibanding dengan bayi cukup umur, karena sistem saraf bayi prematur belum berkembang. Hal ini menunjukkan bahwa pada anak, faktor usia dan perkembangan ikut mempengaruhi terjadinya epilepsi.²¹

Jenis bangkitan epilepsi. Sebaran jenis bangkitan epilepsi pada kasus yang diamati sebanding antara jenis bangkitan umum dan bangkitan parsial, masing-masing 14 kasus. Pada kelompok epilepsi dengan jenis bangkitan umum tidak didapatkan pasien epilepsi dengan jenis bangkitan umum klonik. Jumlah pasien epilepsi jenis umum tonik dan jenis umum tonik-klonik sebanding masing-masing 7 kasus. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Menkes³² dan Cowan dkk.²², bahwa pada masa anak, epilepsi jenis bangkitan umum tonik-klonik merupakan manifestasi epilepsi yang paling sering didapatkan. Kira-kira 70% bangkitan epilepsi pada anak merupakan bangkitan umum tonik-klonik.²⁴ Perbedaan hasil ini, tampaknya disebabkan sampel penelitian belum mewakili populasi pada anak.

Gambaran laboratorium. Nilai median laboratorium pada awal penelitian, Hb 11,10 g/dL, leukosit 8600 per μ L, dan trombosit 348.000 per μ L. Di antara 28 kasus nilai Hb pada 14 kasus menurut WHO⁶⁰, dan leukosit pada 26 kasus menurut Lehmann dan Henry⁶¹ masih dalam kisaran normal. Nilai median untuk adalah SGOT 20 U/L, SGPT 12 U/L, dan alkalin fosfatase 184 U/L. Nilai median trombosit, alkalin fosfatase, SGOT, dan SGPT, menurut Nicholson dan Pesce⁶² masih dalam kisaran nilai normal. Terdapat 1 kasus dengan leukosit 17.500/ μ L, keadaan ini disebabkan pasien sedang menderita ISPA, dan 1 kasus dengan leukosit 3900 per μ L adalah penderita talasemia β yang selalu mendapat tranfusi darah setiap bulan. Pada keadaan ini pasien sudah menderita hipersplenisme, apalagi dengan jumlah darah yang dikonsumsi melebihi 240 ml/kgBB/tahun.⁶⁴

Gambaran EEG. Pada Tabel 7 tampak dari semua kasus epilepsi yang diteliti didapatkan 24 kasus mempunyai gambaran EEG tidak normal dan 4 (14,29%) kasus lainnya normal. Bila dilihat dari sebaran jenis bangkitan epilepsinya (Tabel 8), gambaran EEG normal paling banyak terdapat pada epilepsi jenis bangkitan umum. Gambaran EEG yang khas untuk epilepsi terdapat pada 21 kasus. Hal ini menggambarkan bahwa tidak semua gangguan fungsi otak dapat tercermin pada rekaman EEG. Gambaran EEG normal dapat dijumpai pada anak dengan kelainan otak, dan sebaliknya gambaran EEG abnormal dapat dijumpai pada anak yang normal.^{18,32} Diperkirakan pada 10% pasien epilepsi mempunyai gambaran EEG normal.³¹ Pada penelitian ini didapatkan angka lebih tinggi yaitu 14,29%.

Pemeriksaan EEG pada pasien epilepsi perlu dilakukan secara berkala, umumnya dilakukan setiap 6 bulan sekali. Hal ini diperlukan untuk pemantauan pengobatan dan mengetahui prognosis pasien epilepsi. Bila terdapat keraguan dalam menegakkan diagnosis epilepsi, pemeriksaan EEG dapat diulang kembali sebelum 6 bulan.

Etiologi dan kelainan penyerta. Pada Tabel 10, pada 28 kasus epilepsi yang diteliti terdapat 2 kasus disebabkan oleh infeksi (ensefalitis dan infeksi CMV pada kehamilan), dan 1 kasus talasemia. Dua puluh lima orang lainnya tidak diketahui penyebabnya, walaupun 2 kasus diantaranya mempunyai lingkaran kepala lebih kecil dari normal (mikrosefal). Pada umumnya penyebab terjadinya bangkitan kejang sesuai dengan awitan bangkitan kejang pertama, walaupun sebagian besar epilepsi merupakan epilepsi idiopatik yang tidak diketahui penyebabnya. Hal ini sesuai dengan penelitian Cowan dkk.²² yang mendapatkan 70% kasus adalah idiopatik, sedangkan sisanya disebabkan oleh faktor perinatal, infeksi SSP, dan trauma. Pada epilepsi idiopatik terdapat kecenderungan penurunan disritmia serebral secara genetik.³⁰ Satu kasus epilepsi bangkitan parsial kompleks yang diteliti menderita talasemia mayor. Talasemia mayor selain merupakan kelainan penyerta, dapat pula menyebabkan terjadinya epilepsi. Keadaan talasemia mayor memerlukan transfusi serial yang oleh Wasi dkk.⁶⁵ dapat

menyebabkan terjadinya suatu sindrom pada talasemia dengan manifestasi perdarahan intraserebral. Hal ini yang dikemudian hari dapat menyebabkan terjadinya epilepsi. Terdapat beberapa kelompok orang yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya epilepsi; antara lain orang yang menderita kelainan serebrovaskuler yang meliputi hemisfer serebri dan menderita ensefalitis terutama yang disebabkan oleh virus.^{70,71}

Pada Gambar 11, dari 28 kasus epilepsi yang diteliti terdapat 7 kasus disertai kelainan penyerta. Kelainan penyerta terbanyak adalah retardasi mental terdapat pada 5 (5/28) kasus, 2 kasus diantaranya mikrosefal. Pada anak normal sekitar 3% mengalami retardasi mental, sedangkan pada anak epilepsi lebih tinggi dapat mencapai 50%.¹ Perbedaan persentase retardasi mental ini dapat disebabkan karena tidak semua kasus dapat dilakukan test intelegensi, sehingga jumlah sebenarnya penderita retardasi mental pada penelitian ini belum diketahui.

Bila dilihat dari sebaran kelainan penyerta dengan jenis bangkitan epilepsi, tampak bahwa epilepsi jenis bangkitan parsial diikuti kelainan penyerta lebih banyak dibanding epilepsi jenis bangkitan umum yaitu 6 banding 1. Pada epilepsi jenis bangkitan parsial sendiri, epilepsi jenis bangkitan parsial kompleks mempunyai kelainan penyerta yang terbanyak. Belum jelas adanya hubungan mengapa epilepsi bangkitan parsial lebih banyak disertai kelainan penyerta, tetapi bangkitan parsial menyatakan adanya penyakit otak yang terlokalisasi walaupun seringkali tidak dapat diidentifikasi. Sedangkan bangkitan umum seringkali tanpa disertai sebab yang jelas.¹

Riwayat kejang demam. Pada 28 kasus yang diamati, 14 (50%) kasus mempunyai riwayat kejang demam sebelumnya. Delapan diantaranya adalah kasus dengan epilepsi jenis bangkitan umum dan 6 kasus sisanya adalah epilepsi jenis bangkitan parsial. Seperti diketahui sebagian kecil anak dengan riwayat kejang demam mempunyai risiko mengalami epilepsi di kemudian hari. Sebanyak 3% diantara anak dengan kejang demam mengalami setidaknya-tidaknya 1 kali kejang tanpa demam.⁷² Terdapat 3 faktor risiko pada kejang demam yaitu (1). Adanya kelainan neurologis, (2). Lama kejang lebih

dari 15 menit atau kejang fokal, atau adanya defisit neurologis baik permanen atau tidak, (3). Terdapat riwayat kejang tanpa demam dalam keluarga. Bila terdapat 2 dari 3 faktor risiko tersebut, maka risiko menjadi epilepsi sekitar 13% dan bila hanya terdapat 1 atau tidak sama sekali faktor tersebut maka risikonya hanya 2 – 3% saja.¹¹ Lumbantobing pada penelitiannya di Bagian IKA FKUI-RSCM mendapatkan 5 penderita dari 83 kasus (6%) kejang demam yang kemudian menderita epilepsi.⁷³ Ternyata pada penelitian ini didapatkan persentase kejang demam yang tinggi yaitu 50%.

B. EFEKTIVITAS KARBAMAZEPIN

Pada Tabel 13 tampak 20 (20/23) kasus, bangkitan kejang dapat ditekan setelah pemberian obat karbamazepin, yaitu 16 kasus mengalami penekanan bangkitan epilepsi dengan sempurna dan 4 kasus mengalami penurunan frekuensi bangkitan epilepsi lebih dari 75%. Keberhasilan karbamazepin menekan bangkitan epilepsi pada penelitian ini mencapai 86,9%. Angka ini lebih tinggi dari pada laporan Scheffner dkk⁷⁰, yaitu karbamazepin merupakan obat tunggal yang efektif untuk sepertiga hingga setengah kasus epilepsi jenis bangkitan parsial dan umum tonik-klonik pada anak dan dewasa yang diteliti. Shorvon dkk⁷¹ dan Schmidt dkk⁷² mendapatkan efektifitas karbamazepin yang sesuai dengan hasil penelitian yaitu 62 – 88%, demikian pula Okuno dkk⁷³ mendapatkan 74% pasien bebas kejang selama lebih dari 3 tahun pada pemberian karbamazepin tunggal.

Kegagalan pengobatan terdapat pada 2 kasus dengan epilepsi bangkitan umum tonik-klonik dan umum tonik. Hal ini tidak sesuai dengan peneliti sebelumnya, karena pada umumnya epilepsi bangkitan parsial sedikit lebih sulit diatasi dibandingkan epilepsi bangkitan umum.⁷¹ Setelah selesai masa penelitian kedua kasus mendapat terapi tambahan asam valproat.

Pada Tabel 15 terdapat 1 (1/10) kasus dengan keterlambatan pengobatan kurang dari 2 bulan mengalami kegagalan pengobatan. Pada kelompok dengan keterlambatan

pengobatan lebih dan sama dengan 2 bulan, 1 kasus mengalami kegagalan pengobatan, dan 1 kasus lagi mengalami penurunan frekuensi kejang 50 – 75%. Di sini tidak terlihat adanya perbedaan pada kedua kelompok, karena diperlukan jumlah sampel dan desain yang berbeda.

C. TOLERANSI/ EFEK SAMPING

Pada Tabel 17 tampak efek samping paling berat terjadi pada 3 (11,54%) kasus berupa sindrom Stevens Johnsons yang timbul pada minggu ke 2 dan ke 3 setelah minum karbamazepin. Efek samping lainnya ringan yaitu perasaan mengantuk pada 2 kasus, sakit kepala 3 kasus, dan eritema 1 kasus yang terjadi antara minggu ke 2 sampai ke 4. Tiga kasus lainnya mengalami perbaikan tingkah laku dan perasaan.

Pada penelitian ini didapatkan 2 kasus yang mengalami leukopenia pada bulan pertama dengan jumlah $3.200/\mu\text{L}$ dan $3.500/\mu\text{L}$. Pada bulan ke-3 terdapat 1 kasus lagi yang mengalami leukopeni. Pada bulan ke-4, 2 diantaranya mengalami perbaikan, sedangkan 1 kasus lagi dengan talasemia tetap mengalami leukopeni. Umumnya setiap OAE seperti juga karbamazepin dapat menyebabkan terjadinya leukopenia kronik, yaitu jumlah sel leukosit kurang dari $4.500/\mu\text{L}$.⁶³ Pada awal terapi karbamazepin, 10% pasien akan mengalami leukopenia ringan dan biasanya akan membaik kembali dalam 4 bulan terapi.¹² Keadaan ini sebenarnya merupakan suatu dilema, terutama bila OAE tersebut efektif dalam mengontrol bangkitan kejang. Tetapi bila jumlah absolut sel PMN menurun kurang dari $1.000/\mu\text{L}$,⁵⁴ OAE harus dihentikan dan dilakukan pemeriksaan sumsum tulang. OAE dapat dilanjutkan kembali jika sumsum tulang normal atau rasio prekursor mieloid dan eritroid meningkat, jumlah sel PMN lebih dari $500/\mu\text{L}$, dan tidak terdapat infeksi berulang.⁵⁴

Efek samping pada hati tidak ditemukan pada kasus-kasus yang diteliti sampai akhir penelitian yaitu akhir bulan ke-3. Nilai enzim SGOT, SGPT, dan alkaline fosfatase, maupun pemeriksaan klinis tidak menunjukkan adanya tanda-tanda kerusakan hati.

Pemantauan harus terus dilakukan karena kerusakan hati masih mungkin timbul setelah 3 bulan terapi karbamazepin.

D. DOSIS KARBAMAZEPIN

Pada Tabel 19 tampak dosis rerata karbamazepin yang dapat menekan bangkitan epilepsi pada 21 kasus adalah 15,95 mg/kgBB/hari. Dosis ini termasuk dalam kisaran dosis obat yang dianjurkan untuk mencapai laju absorpsi yang optimal, yaitu 14 – 16 mg/kgBB.⁴⁶ Peneliti lain menganjurkan kisaran dosis yang bervariasi, dimulai dari 10 sampai dengan 25 mg/kg/hari,³² 30 mg/kg/BB,¹⁵ atau bahkan sampai 40 mg/kg/BB.¹⁶ Namun demikian terdapat 2 kasus kegagalan terapi, dengan dosis karbamazepin 40 mg/kgBB/hari. Beragamnya pendapat para peneliti tentang dosis karbamazepin disebabkan hasil penelitian yang berbeda-beda. Perbedaan hasil ini disebabkan absorpsi karbamazepin ireguler karena laju disolusi dalam cairan gastrointestinal yang lambat, dan karbamazepin mempunyai sifat antikolinergis yang dapat merubah waktu transit obat dalam gastrointestinal.⁴

E. KADAR KARBAMAZEPIN DALAM DARAH

Pada akhir penelitian rerata kadar karbamazepin dalam darah pada 21 kasus yang dapat menekan bangkitan kejang adalah 5,74 µg/mL. Rerata kadar karbamazepin ini sesuai dengan kadar terapi dalam darah menurut Menkes³² yaitu 4 – 12 µg/mL, tetapi masih dibawah dari kadar terapi yang didapatkan oleh Johnston dkk⁷⁴ dan Gilman¹² yaitu 6 - 12 µg/mL. Keadaan ini disebabkan pemeriksaan kadar obat dalam darah pada penelitian Johnston dan Gilman menggunakan metode (*Enzyme-mediated immunoassay technique*) EMIT, sedangkan penelitian Menkes menggunakan metode (*High performance liquid chromatography*) HPLC seperti pada penelitian ini. Metode EMIT dapat menghasilkan nilai yang lebih tinggi karena terjadi reaksi silang antara antibodi spesifik terhadap karbamazepin dengan metabolit-metabolit karbamazepin yang lain, terutama karbamazepin epoksid. Pada metode HPLC reaksi silang ini tidak terjadi, sehingga kadar

karbamazepin kuantitatif mempunyai nilai yang lebih rendah.⁷⁵ Namun demikian penelitian Ashy dkk⁷⁶ menunjukkan bahwa metode *immunoassay* dalam hal ini (*Fluorescence polarization immunoassay*) FPIA dan EMIT mempunyai akurasi yang cukup baik dan sebanding, walaupun mempunyai nilai sedikit lebih tinggi dibanding metode HPLC.

Kadar karbamazepin terendah dalam darah yang dapat memberantas bangkitan epileptik pada penelitian ini terdapat pada 2 kasus, masing-masing 1,215 $\mu\text{g/mL}$ dan 1,289 $\mu\text{g/mL}$. Kasus yang diteliti lainnya mempunyai kadar karbamazepin dalam darah lebih dari 3 $\mu\text{g/mL}$. Nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan yang didapat oleh Okuno dkk⁷³ yaitu 4 $\mu\text{g/mL}$. Hal ini disebabkan Okuno dkk. selain memakai metode EMIT untuk pemeriksaan kadar obat dalam darah, 2 (2/21) kasus yang diteliti dengan kadar karbamazepin dalam darah yang sangat rendah mempunyai kepatuhan minum obat yang rendah. Kepatuhan dalam minum OAE mempunyai peran yang penting.

BAB VII

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 28 kasus epilepsi baik jenis bangkitan umum maupun jenis bangkitan parsial yang datang berobat ke Subbagian Neurologi IKA FKUI-RSCM. Subjek terdiri dari pasien yang berobat jalan dan rawat inap untuk yang pertama kali.

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mendapatkan OAE alternatif yang efektif untuk menekan bangkitan kejang pada epilepsi. Tujuan khususnya adalah untuk mengetahui efektivitas karbamazepin dalam memberantas bangkitan kejang pada epilepsi jenis bangkitan umum dan epilepsi jenis bangkitan parsial, serta mengetahui efek samping karbamazepin. Disamping itu juga untuk memperoleh gambaran dosis rerata karbamazepin dan kadar rerata karbamazepin dalam darah yang dapat menekan bangkitan kejang.

Subjek penelitian adalah seluruh pasien epilepsi yang memenuhi persyaratan penelitian. Data diperoleh dari catatan medis pasien, anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan kadar karbamazepin plasma, dan pemeriksaan EEG.

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kuasi-eksperimental dengan desain *pre* dan *post test*. Hasil penelitian tidak dilakukan analisis, dan ditampilkan dalam bentuk tabel dan diagram.

Hasil penelitian menunjukkan proporsi pasien lelaki sedikit lebih banyak dari pasien perempuan dan sebaran usia terbanyak pada kelompok usia 1 – 4 tahun. Sebaran epilepsi berdasarkan jenis epilepsi sebanding antara epilepsi jenis bangkitan umum dan epilepsi jenis bangkitan parsial. Sebagian besar kasus yang diteliti, tidak diketahui penyebabnya (idiopatik).

Pada penelitian ini karbamazepin dapat menekan bangkitan epilepsi pada 20 (86,9%) kasus. Hasil baik pada 11 (11/13) kasus epilepsi jenis bangkitan umum, dan pada 9 (9/10) kasus epilepsi jenis bangkitan parsial. Dosis rerata karbamazepin yang dapat memberantas bangkitan epilepsi adalah 15,95 mg/kgBB/hari. Kadar rerata karbamazepin plasma yang dapat memberantas kejang adalah 5,74 µg/mL.

Pada awal penelitian, nilai rerata leukosit dalam batas normal, tetapi terdapat 1 kasus leukopenia yaitu pasien dengan talasemia β. Pada penelitian bulan pertama terdapat 2 kasus leukopenia, dan pada bulan ketiga bertambah 1 kasus leukopenia. Terdapat 3 kasus mengalami reaksi samping obat yang berat yaitu sindrom Stevens Jonson, perbaikan terjadi setelah penghentian pengobatan dan pemberian terapi kortikosteroid.

Sebagian besar kasus mempunyai gambaran EEG tidak normal, hanya 4 kasus dengan gambaran EEG normal. Pada penelitian ini epilepsi jenis bangkitan parsial lebih banyak diikuti kelainan penyerta. Sedangkan kelainan penyerta terbanyak adalah retardasi mental. Lima puluh persen kasus yang diteliti mempunyai riwayat kejang demam.

KESIMPULAN

Bebepa kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini adalah:

1. Efektivitas karbamazepin dalam menekan bangkitan epilepsi mencapai 86,9%. Pada epilepsi jenis bangkitan umum hasil baik pada 11 (11/13) kasus, dan jenis bangkitan parsial hasil baik pada 9 (9/10) kasus.
2. Efek samping obat berupa sindrom Stevens Johnson terdapat pada 3 kasus (11,54%), efek samping lainnya ringan dan tidak menetap.
3. Dosis rerata karbamazepin yang dapat memberantas bangkitan epilepsi adalah 15,95 mg/kgBB/hari.
4. Kadar rerata karbamazepin plasma yang dapat memberantas kejang adalah 5,74 µg/mL.

Disamping itu didapat temuan lain, yaitu:

1. Pasien laki-laki sedikit lebih banyak dibanding perempuan.
2. Bangkitan epilepsi lebih sering terdapat pada kelompok usia 1 – 4 tahun.
3. Sebaran jenis bangkitan epilepsi sebanding antara epilepsi jenis bangkitan umum dengan parsial.
4. Sebagian besar penderita merupakan epilepsi idiopatik.
5. Gambaran EEG sebagian besar penderita abnormal.
6. Kelainan penyerta terbanyak adalah retardasi mental.
7. Epilepsi jenis bangkitan parsial lebih banyak diikuti kelainan penyerta dibanding epilepsi bangkitan umum.
8. Lima puluh persen kasus mempunyai riwayat kejang demam.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk membandingkan karbamazepin dengan OAE standard, dalam hal ini fenobarbital.
2. Lama pemantauan pasien lebih dari 3 bulan, untuk melihat efek samping karbamazepin di bidang hematologi dan hepatologi.
3. Perlu penelitian lebih lanjut tentang kualitas hidup penderita epilepsi pasca pemberian karbamazepin mengingat karbamazepin dapat memperbaiki fungsi kognitif dan perasaan.
4. Perlu diteliti lebih lanjut aspek retardasi mental pada pasien epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Shorvon SD.** Epilepsi, a general practise perspective; edisi 1. Basel: Ciba Geigy, 1988; 2-5.
2. **Shorvon SD.** Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990; 336:93-6.
3. **Brodie MJ.** Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 1990; 336:350-4.
4. **Yaffe SJ.** Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. New York: Grune & Stratton, 1980; 200-2.
5. **Millichap JG.** Progress in pediatric neurology. Chicago: pediatric neurology briefs, 1991; 94-107.
6. **Utama H, Gan VHS.** Anti konvulsi. Dalam: Gan S, penyunting. Farmakologi dan terapi. edisi ke-3. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1991; 142-51.
7. **Ismael S.** Efficacy of phenobarbital in controlling epilepsy in children. *Pediatr Indones* 1990; 30:97-110.
8. **Walson PD, Powell JR, Mimaki T.** Anticonvulsant usage. Dalam: Walson PD, Powell JR, Mimaki T, penyunting. Pediatric pharmacology therapeutic principles in practice. New York: Grune and Stratton, 1980; 196-216.
9. **Prichard JW, Ransom BR.** Phenobarbital, mechanisms of action. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, penyunting. Antiepileptic drug; edisi ke-3. New York: Raven Press, 1989; 267-77.
10. **Gallagher BB.** Phenobarbital. Dalam: Resor SR, Kutt H, penyunting. The medical treatment of epilepsy. New York: Marcel Dekker, 1992; 357-62.

11. **Freeman JM.** Febrile seizure: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. *Pediatrics* 1980; 66:1009.
12. **Rall TW, Schleifer LS.** Drugs effective in the therapy of the epilepsies. Dalam: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, penyunting. *The pharmacological basis of therapeutics*. Edisi-8. New York: Mc Graw-hill, 1992; 447-9.
13. **Mitchell WG, Chavez JM.** Carbamazepin versus phenobarbital for partial onset seizures in children. *Epilepsia* 1987; 28:5-60.
14. **Dodson WE.** Carbamazepin efficacy and utilization in children. *Epilepsia* 1987; 28:S17-24.
15. **Lazuardi S.** Pengobatan epilepsi. Disampaikan pada simposium epilepsi pada anak, Jakarta, 25 April 1992.
16. **Gilman JT.** Carbamazepin dosing for pediatric seizure disorders: the highs and lows. *Pediatrics* 1991; 25:1109-12.
17. **Pedley TA.** Classification of seizures and epilepsy. Dalam: Resor SR., Kutt H, penyunting. *The medical treatment of epilepsy*. New York: Marcell Dekker, 1992; 4-7.
18. **Aicardi J.** Epilepsy and other seizure disorders. Dalam: Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H, penyunting. *Diseases of the nervous system in childhood*. New York: Mac Keith Press, 1992; 911 - 82.
19. **Chao D.** Paroxysmal disorders. Dalam: Carter, Gold I, Arnold P, penyunting. *Neurology of infancy and childhood*. New York: Appleton Century Crofts, 1974; 132-44.
20. **Lumbantobing SM.** Epilepsi. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1994; 1 - 4.
21. **Lumbantobing SM.** Etiologi dan faal sakitan epilepsi. Disampaikan dalam simposium epilepsi pada anak, Jakarta, 25 April 1992.
22. **Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L.** Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989; 30:94 - 106.

23. **Aicardi J.** Epilepsy in children, edisi 1. New York: Raven Press, 1986; 9-16.
24. **Chevrie JJ, Aicardi J.** Convulsive disorders in the first year of life, persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* 1979; 20:643 - 9.
25. **Emerson R, de Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM.** Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *N Engl J Med* 1981; 304:1125-9.
26. **Baird HW.** Chronic or recurrent convulsion. Dalam: Behrman, Vaughan, penyunting. *Nelson's textbook of pediatrics*, edisi-12. Tokyo: Igaku Shoin, 1983; 1534-45.
27. **Jabbour JT, Duenas DA, Gilmartin RC, Gottlieb MI.** Convulsive disorders in children. Dalam: Jabbour JT, Duenas DA, Gilmartin RC, Gottlieb MI, penyunting. *Pediatric neurology handbook*, edisi-2. Singapore: Toppan, 1976; 170-99.
28. **Tsuboi T, Okada S.** The genetics of epilepsy. Dalam: Sakai T, Tsuboi T, penyunting. *Genetic aspects of human behaviour*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1985; 113-27.
29. **International league against epilepsy.** Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489 - 501.
30. **Solomon GE, Kutt H, Plum F.** Clinical management of seizures, a guide for the physician, edisi ke-2. New York: Cornell Medical Center, 1983; 74 - 84.
31. **Soetomenggolo TS.** Pemeriksaan penunjang pada epilepsi. Disampaikan dalam simposium epilepsi pada anak, Jakarta, 25 April, 1992.
32. **Menkes JH.** Paroxysmal disorders. Dalam Menkes JH, penyunting. *Textbook of child neurology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 602-74.
33. **Burdette DE, Feldman RG.** Factors that can exacerbate seizures. Dalam: Resor SR, Kutt H, penyunting. *The medical treatment of epilepsy*. New York: Marcel Dekker, 1992; 79-89.
34. **Porter RJ.** How to initiate and maintain carbamazepine therapy in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28:S59-63.

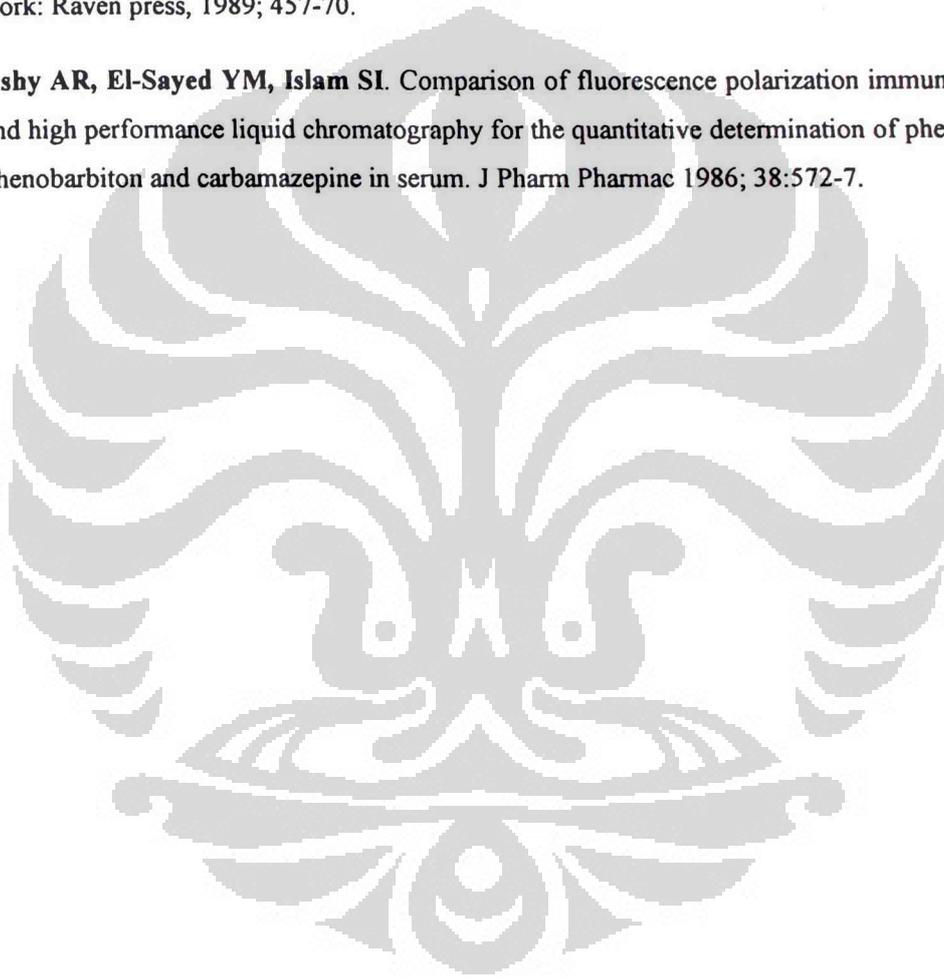
35. **Jeavons PM.** Non-epileptic attacks in childhood. Dalam: Rose FC, penyunting. Research progress in Epilepsy. London:1983; 224-30. (Dikutip dari Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. Dalam: Aicardi J, penyunting. Epilepsy in children. New York: Raven press, 1986; 287-306.)
36. **Robinson R.** When to start and stop anticonvulsant. Dalam: Meadow R. Recent advances in paediatric. Edinburgh: 1984; 155-174. (Dikutip dari Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. Dalam: Aicardi J, penyunting. Epilepsy in children. New York: Raven press, 1986; 287-306.)
37. **Davidson S, Falconer MA.** Outcome of surgery in 40 children with temporal lobe epilepsy. Lancet 1975; 1:1260-3.
38. **Kotagal P, Lüders H.** Indications for epilepsy surgery evaluation. Dalam: Resor SR, Kutt H, penyunting. The medical treatment of epilepsy. New York: Marcel Dekker,1992; 225-31.
39. **Haslam RHA.** The nervous system. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC, penyunting. Nelson textbook of pediatrics, edisi ke-14. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1473-99.
40. **Reynolds EH, Shorvon SD.** Monotherapy or polytherapy for epilepsy. Epilepsia 1981; 22:1-10.
41. **Porter RJ.** Management of epilepsy. Dalam: Ashbury AK, McKhan GM, McDonald WI, penyunting. Diseases of the nervous systems, clinical neurobiology. New York: WB Saunders, 1992; 944-55.
42. **American Medical Association.** Drug evaluations annual 1995: antiepileptic drugs, 1995: 353-397.
43. **Reynolds EH.** Polytherapy, monotherapy, and carbamazepine. Epilepsia 1987; 28:S77-80.
44. **Braathen G, Andersson T, Gylje H, dkk.** Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. Epilepsia 1996; 37:822-32.

45. **Huf R, Schain RJ.** Long-term experiences with carbamazepine (tegretol) in children with seizures. *J Pediatr* 1980; 97:310-2.
46. **Trimble MR.** Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28:S37-45.
47. **Reynolds EH.** Mental effect of antiepileptic medication: a review. *Epilepsia* 1983; 24:S85-S95.
48. **Trimble MR, Reynolds EH.** Neuropsychiatric toxicity of anticonvulsant drugs. Dalam: Matthews WB, Glazer GH, penyunting. *Recent advances in clinical neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984; 261-80.
49. **Faigle JW, Feldmann KF.** Carbamazepine biotransformation. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. *Antiepileptic drugs, edisi ke-3*. New York: Raven press, 1989; 491-504.
50. **Morselli PL.** Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. *Antiepileptic drugs, edisi ke-3*. New York: Raven press, 1989; 473-90.
51. **Johannessen SI, Baruzzi A, Gomeni R, Strandjord RE, Morselli PL.** Further observation on carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoksid kinetics in epileptic patients. Dalam: Thorpe CG, Janz D, Meinardi H, Pippenger CE, penyunting. *Antiepileptic drug monitoring*. Kent: Pitman medical, 1977; 110-24. (Dikutip dari Morselli PL. Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. *Antiepileptic drugs, edisi ke-3*. New York: Raven press, 1989; 473-90.)
52. **Baruzzi A, Contin M, Perucca E, Albini F, Riva R.** Altered serum protein binding of carbamazepin in disease states associated with an increased α 1-acid glycoprotein concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:85-9. (Dikutip dari Morselli PL. Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. *Antiepileptic drugs, edisi ke-3*. New York: Raven press, 1989; 473-90.)

53. **Macdonald RL.** Carbamazepine, mechanisms of action. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. Antiepileptic drugs, edisi ke-3. New York: Raven press, 1989; 447 - 53.
54. **Pellock JM.** Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28:S64-70.
55. **Remler BF, Leigh RJ, Osorio I, Tomsak RL.** The characteristics and mechanisms of visual disturbance associated with anticonvulsant therapy. *Neurology* 1990; 40:79-6.
56. **Schmidt D, Rohrer E.** Carbamazepine. Dalam: Resor SR, Kutt H, penyunting. The medical treatment of epilepsy. New York: Marcel Dekker, 1992; 293-306.
57. **Farrell GC.** Drug-induced granulomatous hepatitis. Dalam: Farrell GC, penyunting. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994; 301-17.
58. **Horowitz S, Patwardhan R, Marcus E.** Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy. *Epilepsia*, 1988; 29:149-54.
59. **Loiseau P, Duche B.** Carbamazepine: clinical use. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE, penyunting. Antiepileptic drugs, edisi ke-3. New York: Raven press, 1989; 533-54.
60. **Temu karya Nasional anemia.** Jakarta, 1993. (Dikutip dari Kodyat BA. Masalah gizi masyarakat dan program penanggulangannya. Dalam: Samsudin, Nasar SS, Sjarif DR, penyunting. Masalah gizi ganda dan tumbuh-kembang anak. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak FKUI XXXV; 11 – 12 Agustus 1995; Jakarta. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1995.)
61. **Lehmann HP, Henry JB.** SI units. Dalam: Henry JB, Nelson DA, Tomar RH, Washington II JA, Threatte GA, penyunting. Clinical and diagnosis management by laboratory methods, edisi ke-18. Philadelphia: WB Saunders. 1991: 1366-82.
62. **Nicholson JF, Pesce MA.** Laboratory medicine and reference tables. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, penyunting. Nelson textbook of pediatrics, edisi ke-15. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 2031-84.

63. **Anderson DM, Patwell JM, Plaut K, McCullough K**, penyunting. Dorland's illustrated, medical dictionary, edisi ke-27. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 916.
64. **Honig GR**. Hemoglobin disorders. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics, edisi ke-15. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 1396-1405.
65. **Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul P**, dkk. A syndrome of hypertension, convulsion and cerebral haemorrhage in thalassemic patients after multiple blood transfusions. *Lancet*, 1978; 16:602-604.
66. **Hauser WA, Ramirez-Lassepas M, Rosenstein R**. Risk for seizures and epilepsy following cerebrovascular insults. *Epilepsia* 1984; 25:666.
67. **Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT**. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38:1407-10.
68. **Kurtz Z, Tookey P, Ross E**. The epidemiology of epilepsy in childhood. Dalam: Ross, Chadwick, Crawford dkk. *Epilepsy in young people*. New York: John Wiley & sons, 1987;13-21.(Dikutip dari Passat J. Epidemiologi epilepsi. Disampaikan dalam simposium epilepsi pada anak, Jakarta, 25 April, 1992.)
69. **Lumbantobing SM**. Epilepsi, beberapa segi klinik. Disertasi. Jakarta: FKUI, 1975.
70. **Scheffner D, Schiefer I**. The treatment of epileptic children with carbamazepine. Follow-up studies of clinical course and EEG. *Epilepsia* 1972; 13:819-28.
71. **Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW, Reynold EH**. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978; 1:474-6.
72. **Schmidt D, Tsai Jj, Janz D**. Generalized tonic-clonic seizures in patients with complex-partial seizures: natural history and prognostic relevance. *Epilepsia* 1983; 24:43-8.
73. **Okuno T, Ito M, Nakano S**, dkk. Carbamazepine therapy and long-term prognosis in epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1989; 30:57-61.

74. **Johnston MV, Freeman JM.** Pharmacologic advances in seizure control. Dalam: Cohen SN, Kauffman RE. Symposium on progress in drug therapy for children. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28:179-94.
75. **Kutt H.** Carbamazepine: chemistry and methods of determination. Dalam: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perry JK, Dreifuss FE, penyunting. *Antiepileptic drugs*, edisi ke-3. New York: Raven press, 1989; 457-70.
76. **Asby AR, El-Sayed YM, Islam SI.** Comparison of fluorescence polarization immunoassay and high performance liquid chromatography for the quantitative determination of phenytoin, phenobarbiton and carbamazepine in serum. *J Pharm Pharmac* 1986; 38:572-7.



Lampiran 1.
RS. Dr. Cipto Mangunkusumo-FKUI
Sub-Bagian Neurologi Anak

SURAT PERSETUJUAN
PENELITIAN GAMBARAN KEBERHASILAN PENGOBATAN KARBAMAZEPIN
PADA PENDERITA EPILEPSI

Bapak/Ibu yang terhormat,
Pada saat ini SubBagian Syaraf Anak FKUI/RSCM sedang melakukan penelitian gambaran keberhasilan pengobatan karbamazepin pada penderita epilepsi. Putra/putri bapak/ibu beruntung mendapat kesempatan untuk turut dalam penelitian ini. Pengobatan yang akan diberikan kepada putra/putri bapak/ibu adalah karbamazepin. Obat tersebut mempunyai keuntungan dan kerugian seperti yang telah kami terangkan, dan oleh sebab itu putra/putri bapak/ibu akan selalu dipantau selama 3 bulan penelitian dan selanjutnya diluar masa penelitian ini. Untuk kelengkapan penelitian diperiksa pula darah dan kadar obat dalam darah. Penelitian ini diikuti dengan sukarela dan bapak/ibu diberi kesempatan untuk menanyakan hal-hal yang bersangkutan dengan keadaan putra/putrinya. Hal yang berhubungan dengan penelitian kami simpan sebagai rahasia. Bila bapak/ibu menyetujui, mohon surat persetujuan ini ditandatangani.

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ny. Rostin Mahmud
Umur : 38 th.
Alamat : Bintaro Jaya III Blok D / No 21 B.
Pekerjaan : IRT.

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan menyadari manfaat dan resiko penelitian tersebut, dengan sukarela menyetujui diikutsertakan : anak/
(hubungan keluarga terdekat dalam hal penderita tidak dapat memutuskan sendiri).

Nama : Faisal
Umur : 12 th 9 btr.
Jenis kelamin : ♂

dalam penelitian Gambaran keberhasilan pengobatan karbamazepin pada penderita epilepsi.

Mengetahui :
Penanggung jawab penelitian

(.....
Pratiwi

Jakarta, ¹⁸/₈..... 1996
Wali peserta uji klinik

(.....
[Signature]

Lampiran 2

Formulir Isian Data Awal
 Penelitian GAMBARAN KEBERHASILAN PENGOBATAN KARBAMAZEPIN PADA
 PENDERITA EPILEPSI
 SubBagian Neurologi Anak FKUI-RSCM

elfon 8645223

1. No. urut penelitian : 2
2. Tanggal mulai penelitian : 18/8 - 96
3. Nama pasien : Faisal (Tr. Rony)
4. No. dokumen medik : 186 - 69 - 48
5. Usia : 12 th 96
6. Jenis kelamin : laki / perempuan*
7. Alamat lengkap : Bintara Jaya III Blok D Rt. Rw.
 Kelurahan No 21 B Ja - bar

8. Anamnesis :

- a. Usia pertama kali kejang : 10 th
- b. Gambaran kejang **
 Parsial sederhana Parsial kompleks Parsial menjadi tonik-klonik umum
 Umum klonik Umum tonik Umum tonik-klonik
- c. Lama kejang : 10 Menit/jam*
 Frekuensi kejang : 4 kali/hari, kali / bulan
- d. Bila sebelumnya pernah tidak diterapi, berapa lama waktu tanpa terapi
 (treatment lag) : 2 hari / minggu / tahun* 96 th
- Riwayat Kejang demam ☹

1. Pemeriksaan fisik :

- Keadaan umum : CM BB : 31,5 kg TB : 146 cm
 TD : 100/70 FN : 84 FP : 24 S : 37
 Jantung : Normal / kelainan*, keterangan : Ø kepala 52,5 cm
 Paru : Normal / Kelainan*, keterangan :
 Perut : Normal / Kelainan*, keterangan :
 Ekstremitas : Normal / Kelainan*, keterangan :

2. Kelainan organik penyerta : (-)
 Tumbuh kembang tertambat

3. Pemeriksaan penunjang :

- a. Darah tepi : Hb 12,1 Lekosit 7.900 Ht 57/31 Trombosit 306.10³ LED 25
- b. SGOT 20 SGPT 10
- c. EEG : Normal / Kelainan*, keterangan : perlambatan umum dan gelombang tajam s paku gelombang epileptiform d. daerah temporal belakang

* Lingkari jawaban yang diteliti
 ** Beri tanda * untuk jawaban yang benar

Lampiran 3
 Formulir pemantauan orangtua
 Penelitian Keberhasilan Pengobatan Karbamazepin pada Penderita Epilepsi

Mg 10

NAMA : Faisal

Umur : 13 thn

JUMLAH SERANGAN KEJANG

	PAGI	SIANG	MALAM	JUMLAH	KETERANGAN
SENIN 22/10	Kejang 1x	-	-	-	kejang seluruh tubuh
SELASA 29/10	-	-	-	-	-
RABU 23/10	-	-	-	-	-
KAMIS 24/10	-	-	-	-	-
JUMAT 25/10	-	-	-	-	-
SABTU 26/10	-	-	-	-	-
MINGGU 27/10	-	kejang 1x	-	10. menit	kejang seluruh badan mata melotot, mulut berbusa, jari tangan & kaki dingin.

Kontrol tgl 30/10-96

Lampiran 4

Formulir Pemantauan
 Penelitian GAMBARAN KEBERHASILAN PENGOBATAN KARBAMAZEPIN PADA
 PENDERITA EPILEPSI
 Sub Bagian Neurologi Anak RSCM

I. Tanggal mulai minum obat: 18-8-1996

II. Frekuensi bangkitan kejang

• minggu I	(tgl 25-8-96)	: 3 + 6	kali
• minggu II	(tgl 2-9-96)	: 0 + 11	kali
• minggu III	(tgl 16-9-96)	: 3 + 6	kali
• minggu IV	(tgl 2-10-96)	: 1 + 4	kali
• minggu V	(tgl 16-10-96)	: 0 + 2	kali
• minggu VI	(tgl 30-10-96)	: -	kali

III. Kadar karbamazepin plasma

• 2 minggu I	(tgl 2-9-96)	: 3,208	µg/L
• 2 minggu II	(tgl 16-9-96)	: 4,638	µg/L
• 2 minggu III	(tgl -)	: -	µg/L
• 2 minggu IV	(tgl 16-10-96)	: 5,047	µg/L
• 2 minggu V	(tgl -)	: -	µg/L
• 2 minggu VI	(tgl -)	: -	µg/L

IV. Efek samping obat karbamazepin yang terjadi

• 2 minggu I	(tgl 25-8-96)	: ⊖
• 2 minggu II	(tgl 2-9-96)	: ⊖
• 2 minggu III	(tgl 16-9-96)	: ⊖
• 2 minggu IV	(tgl 2-10-96)	: ⊖
• 2 minggu V	(tgl 16-10-96)	: ⊖
• 2 minggu VI	(tgl 30-10-96)	: ⊖

V. Kadar obat Karbamazepin $\frac{18}{8} = 2 \times 155 \text{ mg}$

$$\frac{2}{9} - 96 : v [KBZ]$$

v D₀

$$v \text{ KBZ} : 2 \times 120 \text{ mg} = 2 \times 11 \text{ cc}$$

$$\frac{16}{9} - 96 \text{ KBZ } 2 \times 280 \text{ mg}$$

$$\frac{21}{10} - 96 \text{ KBZ } 3 \times 250 \text{ mg (12,5 cc)}$$