

EPILEPSY

Kau  
Rk  
616.853  
Bud  
P

PATOGENESA EPILEPSI

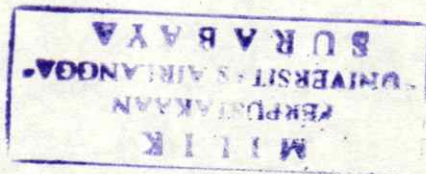
3000063953141-1



30000639531411



00663/1995 3141



OLEH :  
dr. GUNAWAN BUDHIARTO

LABORATORIUM ILMU PENYAKIT SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR  
Januari 1991

# PATOGENESA EPILEPSI

*Gunawan Budiarto  
Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf  
F.K. Unair/RSUD.Dr. Soetomo  
Surabaya.*

## PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit yang sering dijumpai di praktek. Diperkirakan bahwa sekitar 1 % dari penduduk terkena penyakit ini. Oleh Adams dikatakan bahwa penyakit ini merupakan penyakit nomor dua di bidang neurologi setelah GPDO. Penanganan epilepsi tidak selalu harus oleh seorang neuroloog. Didalam praktek mungkin bahkan lebih banyak dokter umum yang secara langsung terlibat dalam menangani penyakit yang masih cukup meresahkan bagi keluarga yang terkena. Oleh karena itu usaha untuk lebih mengenal patofisiologi epilepsi bagi seorang dokter pastilah bukan merupakan sesuatu yang berlebihan. Ilmu kedokteran selalu tumbuh dan berkembang. Pandangan kita mengenai dasar-dasar dari suatu penyakit tidaklah dapat terlepas dari keharusan untuk berubah sesuai dengan perkembangan yang terjadi. Dalam kaitan ini definisi epilepsi seperti yang dilontarkan oleh Hughling Jackson pada tahun 1870 merupakan suatu perkecualian karena walaupun dikemukakan jauh sebelum manusia dapat merekam kegiatan listrik pada otak (yang baru dipelopori oleh Hans Berger pada tahun 1929 dan diterapkan oleh Gibbs dan Gibbs untuk epilepsi beberapa tahun kemudian), terbukti masih dapat dipakai sampai sekarang ini. Oleh Jackson dikatakan bahwa : Epilepsy is the name for occasional, sudden, excessive, rapid and local discharges of grey matter.

Shorvon mengatakan bahwa suatu serangan epileptik disebabkan oleh terjadinya lepas muatan listrik yang sementara dan berlebihan dari sel-sel otak. Ia mengumpamakannya sebagai suatu "badai listrik kecil".

Pertanyaan yang perlu dijawab tentunya adalah mengapa dan bagaimana hal itu dapat terjadi ? Mengapa sel-sel neuron tersebut dapat berubah sifat dan membangkitkan epilepsi ?

## MEKANISME EPILEPTOGENESIS

Timbulnya kejang dapat dikatakan disebabkan karena kemampuan dari sekelompok neuron di otak untuk menimbulkan suatu lepas muatan secara sinkron. Akan tetapi mengapa perilaku dari sekelompok sel tersebut yang mula-mula berfungsi secara wajar mendadak untuk sesaat berubah hingga menghasilkan suatu letupan yang abnormal dan berlebihan ? Percobaan dengan potongan otak invitro

0006319953141



menyimpulkan bahwa timbulnya "focal epileptogenic discharge" pada sekelompok neuron itu disebabkan karena interaksi dari beberapa faktor termasuk :

1. adanya sifat-sifat intrinsik membran sel yang mengarah ke kegiatan "pacemaker" pada sejumlah neuron tertentu.
  2. pengurangan mekanisme kontrol inhibisi.
  3. terjadinya pertautan synaptik (synaptic coupling) antara neuron pada daerah epileptogenik tersebut.
1. Timbulnya kegiatan pacemaker selama epileptogenesis.  
Dari percobaan dengan potongan neocorteks in vitro ternyata bahwa perangsangan dengan obat konvulsan hanya menimbulkan bangkitan epileptogenik pada lapisan neuron tertentu saja. Kegiatan ini kemudian diikuti oleh segerombol neuron lain. Apabila hubungan antar mereka ini dipotong maka tidak terjadi perluasan dari bangkitan epileptogenik. Jadi rupanya terdapat sekelompok sel neuron yang mempunyai sifat "pacemaker". Prince dan Connors menyimpulkan bahwa terjadinya depresi hantaran ion K yang disertai bertambahnya hantaran ion Calcium dan Natrium mungkin membuat sekelompok neuron ini menjadi epileptogenik.
  2. Peran berkurangnya inhibisi pada epileptogenesis.  
Dalam keadaan normal terjadinya postsynaptic inhibition merupakan pengatur kegiatan neuronal pada otak. Pada hipocampus dan neocortex GABA merupakan salah satu inhibitor utama. Zat yang memblokir GABA seperti penicillin dan bicuculline dapat menimbulkan bangkitan epileptik.
  3. Peran Excitatory synaptic connectivity.  
Untuk dapat menjelaskan timbulnya perluasan bangkitan epileptogenik dari korteks haruslah dianggap terdapat hubungan efektif antar kelompok sel neuron. Percobaan dari Traub dan Wong membuktikan bahwa setelah terjadi disinhibisi maka "excitatory post synaptic potential" yang terjadi "at random" akan dapat menimbulkan bangkitan pada neuron disekitarnya yang pada gilirannya akan merangsang neuron lain hingga terjadi "cascade effect" dan secara klinis mungkin akan nampak serangan epileptik.

### PATOFISIOLOGI KEJANG

Schmidt dan Wilder mengatakan bahwa pada dasarnya serangan epileptik dapat dianggap sebagai perobahan mendadak dari fungsi susunan saraf pusat yang diakibatkan oleh terjadinya bangkitan listrik bervoltase dan berfrekwensi tinggi atau berfrekwensi rendah yang sinkron. Keadaan ini akan menimbulkan perobahan sementara pada sistem motorik, sensorik ataupun tingkah laku yang tergantung pada bagian dari susunan saraf yang terlibat. Bangkitan ini dapat berasal dari hampir

si  
k  
r  
h  
-  
s  
t  
t  
i  
i

setiap bagian dari otak baik kortikal ataupun subkortikal atau bahkan di batang otak. Secara anatomis belum tentu nampak kerusakan. Dalam kondisi sesuai bangkitan dapat dimulai pada korteks yang sepenuhnya normal, misalnya bila korteks dirangsang oleh obat tertentu atau oleh stimuli listrik subkonvulsif yang berulang kali : "kindling effect". Mengapa sekelompok neuron pada tempat lesi atau yang berdekatan mengadakan bangkitan abnormal belum sepenuhnya jelas. Ada dugaan bahwa neuron tersebut telah terputus afferent nya. Neuron tersebut menjadi hipersensitif dan dapat tetap demikian dengan akibat bahwa mereka tetap berada dalam keadaan depolarisasi paroksismal (paroxysmal depolarizing shift/PDS). Neuron-2 ini mampu untuk meletup dengan frekwensi antara 700 sampai 1000 kali persekon ! Nampaknya membransel mereka menjadi lebih permeabel hingga lebih mudah diaktivir oleh perubahan suhu, pengurangan oksigen, hipoglikemi atau hipokalsemia, hiponatremi rangsangan fotik, fase tertentu dari tidur dsb. Secara eksperimental pada binatang percobaan ternyata bahwa neuron pada fokus epileptogenik tersebut secara berkala dan spontan melepaskan listriknnya secara serentak : paroxysmal depolarizing shift. Sel-sel neuron disekitarnya dalam keadaan normal akan berada dalam keadaan hiperpolarisasi dan dengan demikian menghambat sel-sel di epileptogenik fokus.

Secara biokimiawi diketahui bahwa beberapa zat tertentu dapat merobah kepekaan dari fokus epileptogenik. Berkurangnya gamma amino butyric acid (suatu neurotransmitter yang inhibitorik), gangguan pada oksidase sitikrom dengan pengurangan produksi ATP berkurangnya fungsi siklus Krebs dengan peralihan ke GABA-succi nate shunt, gangguan dalam regulasi lokal dari ion K, Na, Ca, Mg, ekstraseluler dapat di ikuti dengan makin meningkatnya kepekaan neuron epileptogenik. Khusus mengenai Calcium dapat dikatakan bahwa masuknya ion ini kedalam sel mengakibatkan neuronal discharge yang tak terkendali yang bisa berakibat timbulnya kejang.

Dalam keadaan normal kadar ion Calcium ekstraseluler adalah 10 ribu kali lebih tinggi dari kadar yang intraseluler. Keadaan ini dipertahankan secara ketat oleh membransel dan mekanisme calcium pump. Bila oleh salah satu sebab terjadi kerusakan pada mekanisme keseimbangan ini maka akan terjadi "influx" dari ion natrium dan calcium kedalam sel dan keluarnya kalium dari dalam sel. Pada saat bangkitan maka 85 % dari jumlah calcium ekstraneuronal akan lenyap dan menyusup masuk ke dalam sel. Sebaliknya kadar ion kalium akan naik dengan tajam. Bila dibuat rekaman EEG dari fokus epileptogenik di korteks, subkorteks, talamus dan batang otak pada saat sedang kejang maka akan dapat dilihat urutan kejadiannya. Mula-mula hanya terjadi bangkitan pada neuron do korteks yang terlibat, yang nampak sebagai segerombol spikes saja. Kemudian spikes ini bertambah besar frekwensi maupun amplitudonya. Sesudah melampaui suatu intensitas tertentu maka aktivitas ini akan menggilas pengaruh menghambat dari neuron- neuron disekitar fokus tersebut dan menyebar ke sekitarnya. Bila tidak dihambat maka akan terjadi perluasan ke korteks sisi kontralateral lewat jalur-jalur interhemisfer dan juga ke inti- inti subkortikal dan batang otak. Pada saat itu secara klinis akan nampak kejangnya. Tergantung dari bagian otak yang terlibat akan dapat

dilihat manifestasi klinis yang berlainan. Pada kejang motorik fase ini ditandai dengan timbulnya kejang tonik dan hilangnya kesadaran. Timbul juga gejala-gejala hiperaktivitas saraf otonom seperti salivasi, midriasis, tachycardia, kenaikan tekanan darah dsb. Untuk saat singkat dapat pula terjadi gangguan faal vital. Jarang terjadi arest pernafasan, gangguan jantung yang dapat berakibat matinya pasien. Segera setelah ini mulai timbul hambatan dari diencephalon yang secara periodik menghambat "discharge" dari neuron-neuron. Keadaan ini merubah "seizure discharge" menjadi letupan intermiten yang makin melemah dan akhirnya terhenti. Fase ini secara klinis sesuai dengan fase kejang klonik. Secara EEG akan nampak kegiatan "Spike and wave" yang berangsur terhenti.

Sesudah ini dapat timbul kelumpuhan sementara yang dikenal sebagai "Todd's postepileptic paralysis". Dapat juga timbul defisit neurologik yang lain seperti hemianopia, aphasia dsb. Menurut Plum dkk. selama kejang terjadi peningkatan konsumsi oksigen sampai dua atau tiga kali dari biasanya. Karena ini ada yang beranggapan bahwa kelumpuhan sesudah itu disebabkan oleh habisnya persediaan gula atau zat lain. Dihambatnya neuron epileptogenik dapat terjadi tanpa "neuronal exhaustion".

Bilamana suatu fokus epileptik beralih dari suatu bangkitan tunggal menjadi kejang epileptik maka inhibisi post depolarisasi menghilang dan digantikan oleh potensial depolarisasi. Neuron disekitarnya yang berhubungan secara sinaptik akan dilibatkan dan teraktivir. Dengan demikian tersebarlah suatu bangkitan lokal menjadi menyeluruh.

Di atas telah dikatakan bahwa peristiwa ini disertai dengan perubahan metabolik tertentu. Selama serangan kadar kalium diluar sel meningkat sedangkan kadar calcium diluar sel merosot tajam. Kedua hal ini membawa akibat mendalam pada kepekaan sel untuk dirangsang dan metabolisme sel itu sendiri. Kejang juga disertai dengan peningkatan konsumsi oksigen otak, peningkatan pemakaian glukosa, pelepasan banyak neurotransmitter dan neuropeptides. Dianggap bahwa kejadian-kejadian diatas bukan hanya akibat dari serangan epileptik tapi merupakan faktor yang ikut menimbulkan serangan kejang. Manipulasi secara bijak dari unsur-unsur yang terlibat ini mungkin bisa merupakan cara yang efektif untuk mengendalikan kejang. Terdapat berbagai cara untuk menimbulkan serangan kejang pada otak yang normal maupun yang sakit. Pada binatang percobaan dapat dipakai cara memblokir mekanisme inhibisi. Misalnya zat-zat yang memblokir GABA umumnya merupakan konvulsan kuat. Sebaliknya beberapa obat antikonvulsan bekerja lewat mekanisme penguatan inhibisi oleh GABA.

Rangsangan dengan listrik merupakan suatu cara lama untuk menimbulkan aktivitas kejang pada otak sehat. Bila dipakai intensitas dan frekwensi rendah tapi berulang kali maka akan timbul apa yang dikenal sebagai "kindling" effect : terjadi buildup secara gradual daripada respons sel neuron sampai pada suatu saat rangsangan yang semula dibawah nilai ambang kejang akan juga menimbulkan respons kejang. Peristiwa dimana serangkaian rangsangan subthreshold pada akhirnya menimbulkan juga kejang dikenal sebagai "kindling" effect. Tidak semua

penyelidik mengakui relevannya kindling effect ini pada patogenesis kejang epileptik. Suatu kejadian yang mirip dengan ini adalah terbentuknya "mirror focus" pada otak yang telah aktif mengalami kejang fokal untuk waktu yang cukup lama. Mirror fokus terjadi lewat hubungan komisural pada hemisfer otak kontralateral di area yang serupa. Tidak dapat diperlihatkan kelainan anatomis/mikroskopis pada mirror focus yang terbentuk. Kejang yang hebat mungkin disertai lactic acidosis sistemik dan penurunan pH arterial, penurunan saturasi oksigen dan kenaikan PCO<sub>2</sub>. Keadaan ini timbul sebagai akibat spasme saluran pernafasan dan kegiatan otot yang berlebihan. Denyut jantung, tekanan darah dan tekanan CSF akan naik selama kejang. Menurut Plum maka kenaikan tensi yang terjadi dapat mengimbangi kenaikan metabolisme yang timbul sebagai akibat kejang.

#### PERANAN GABA.

Kejang adalah manifestasi akhir susunan saraf pusat bila kegiatan yang memacu lebih kuat dari pengaruh yang menghambatnya. Neuron penghambat dan neuron perangsang berinteraksi secara bersama pada susunan saraf untuk memungkinkan susunan saraf bereaksi secara sesuai terhadap perubahan sekitarnya. Fungsi kendali ini memakai sebagai zat transmitternya GABA. Dapatlah diumpamakan bahwa neuron-neuron penghambat ini bertindak sebagai kendali agar "kuda-kuda" neuronal tidak lari secara tak terkendali. Bilamana terjadi suatu ketidak seimbangan antara sistem GABA dengan sistem neurotransmitter dan sistem modulator lain maka akibatnya dapat dirasakan ke seluruh susunan saraf. Misalnya pada timbulnya kejang "grandmal" karena lesi kortikal focal. Kejang dengan begitu dapat dianggap sebagai suatu prototip dari inkoordinasi antara hambatan dan rangsangan. Hilangnya terminal GABA ergic pada focus epilepsi kortikal dapat menjadi penyebab kejang.

Beberapa neurotransmitter bekerja sebagai antagonis GABA. Yang paling sering disebut adalah aspartate dan glutamate. Antikonvulsan seperti phenobarbital, diazepam dan phenytoin cara bekerjanya antara lain dengan memperkuat sistem GABA. Sebaliknya beberapa zat seperti picrotoxin, bicuculine, penicillin dan penthylene tetrazol memperlemah sistem GABA. Pentingnya peran neurotransmitter inhibitorik GABA pada kejang diperkuat pula oleh studi biokimia yang membuktikan bahwa obat neurodepresan tertentu in vitro mempengaruhi juga reseptor-reseptor GABA.

Pada binatang percobaan pemberian alumina-gel ke otak monyet merusak kemampuan terminal-terminal sarafnya untuk memproduksi GABA dengan akibat kejang. Pada korteks monyet yang dibuat epileptik dengan alumina-gel ini ditemukan berkurangnya reseptor GABA. Hal yang serupa juga dijumpai pada otak manusia dengan epilepsi lobus temporalis. Pada mereka juga ditemukan menurunnya produksi GABA. Jadi secara singkat dapatlah disimpulkan bahwa terdapat cukup bukti-bukti yang menyokong hipotesa mengenai peran GABA pada

gangguan kejang. Mungkin dapat dikatakan bahwa rusaknya transmisi inhibitorik oleh GABA dapat mendorong timbulnya epilepsi.

#### Peran Biogenic Amines dan Cyclic Nucleotides pada mekanisme kejang.

Secara singkat dapat dikatakan bahwa beberapa dari biogenic amines (norepinephrine, dopamine dan serotonin), adenosine dan golongan cyclic nucleotides (cyclic AMP : adenosine 3', 5' - monophosphate dan cyclic GMP : guanosine 3', 5', monophosphate) ikut terlibat dalam mekanisme patofisiologik timbulnya kejang. Terdapat cukup bukti untuk menyimpulkan bahwa norepinephrine, serotonin, cyclic AMP dan mungkin juga dopamine menghambat atau setidaknya melokalisir aktivitas kejang di otak sedangkan cyclic GMP terlibat dalam memulai atau setidaknya meneruskan aktivitas kejang di otak.

Beberapa obat antikonvulsan seperti phenytoin, phenobarbital ethosuximide dan valproic acid mengurangi atau memblokir penimbunan cyclic AMP dan cyclic GMP yang terjadi pada waktu kejang. Tetapi hal ini rupanya berbanding lurus pada kemampuan obat-obat ini untuk mencegah kejang. Jadi pengurangan yang timbul adalah sekunder karena hal ini dan bukan merupakan efek langsung dari obat-obat ini pada pembentukan maupun degradasi cyclic nucleotide.

#### Glutamate dan Aspartate

Kedua zat ini berfungsi berlawanan dengan GABA. Glutamate merangsang kebanyakan neuron dan menimbulkan suatu seri aksi potensial, sedangkan aspartate secara intrinsik mampu menimbulkan suatu bangkitan aksi potensial seperti pada kejang epileptik.

#### Peran Calcium dan Calmodulin pada kejang.

Telah lama diketahui bahwa ion Ca memegang peran penting pada faal saraf. Salah satu dari peran ion ini pada fungsi sinaps adalah dalam pelepasan neurotransmitter. Dibuktikan bahwa efek Ca pada neurotransmisi adalah disebabkan karena pemasukan ion ini kedalam terminal saraf tersebut. Penyelidikan Delorenzo dkk membuktikan pula bahwa dalam proses ini ikut berperan juga Calmodulin, suatu protein reseptor di dalam otak. Pada saat ion Ca masuk ke dalam sel saraf presinaptik maka ion tersebut terikat oleh calmodulin. Calmodulin terdapat dalam sitoplasma sel otak dalam jumlah yang cukup banyak : 1 % dari jumlah protein total. Dikatakan bahwa mungkin sebagian terbesar dari efek ion Ca pada fungsi sel (baik pada tumbuhan maupun pada binatang) terjadi dengan diatur oleh calmodulin. Ternyata calcium-calmodulin mengatur fosforilasi dari protein membran saraf. Ditemukan sistem Ca-calmodulin-regulated kinase system pada vesikel sinaps dan sitoplasma terminal saraf.

Ferendelli dkk pada tahun 1977 dan 1983 membuktikan secara meyakinkan bahwa phenytoin menghalangi masuknya ion calcium kedalam sel saraf yang mengalami depolarisasi. Delorenzo membuktikan bahwa phenytoin menghambat fosforilasi ion calcium oleh calmodulin pada membran sel otak, cytosol, synaptoplasma dan synaptic vesicle. Phenytoin juga secara langsung menghambat aktivitas kinase dengan menginaktifkan sistem kinase tersebut.

Carbamazepin adalah suatu antikonvulsan lain yang secara klinis berguna. Obat ini menghambat potensiasi post tetanik dan bekerja sebagai antagonis dari pengaruh ion Ca pada sinaps. Jadi, seperti juga phenytoin maka carbamazepin menghambat fosforilasi protein oleh Ca-calmodulin dan juga menghambat pelepasan neurotransmitter dari verikel. Carbamazepin secara bermakna menghambat fosforilasi synaptic proteins pada synaptosome secara keseluruhan, juga pada synaptic membrane dan fraksi-fraksi synaptic vesicle. Antikonvulsan ini juga menghambat pelepasan neurotransmitter oleh  $Ca^{2+}$  - calmodulin dari synaptic vesicles. Jadi carbamazepin mempunyai efek yang sama dengan phenytoin, baik pada proses fisiologik maupun biokimiawi.

Phenobarbital ternyata tidak mempunyai efek bermakna pada fosforilasi protein oleh  $Ca^{2+}$  - calmodulin ataupun pada pelepasan neurotransmitter dari vesikel bahkan pada konsentrasi yang melampaui takaran terapetikanya. Trimethadione tak mempunyai efek potensiasi post-tetanik dan juga tidak mempunyai efek pada fosforilasi protein maupun pelepasan neurotransmitter. Ethosuximide dan sodiumvalproate juga tidak mempunyai efek pada fosforilasi protein pada sinaps ataupun pada pelepasan neurotransmitter.

Kelompok benzodiazepines merupakan antikonvulsan dengan efek menstabilkan membran yang mirip cara kerjanya dengan phenytoin. Bahkan diazepam secara struktural amat mirip dengan phenytoin. Telah dibuktikan bahwa kelompok obat ini menghalangi fosforilasi protein pada membran sel otak yang dicetuskan oleh Ca-calmodulin. Seperti juga phenytoin diazepam dapat mencegah terjadinya kejang maksimal yang ditimbulkan oleh elektroshock. Tetapi agak berlainan dengan phenytoin maka diazepam juga dapat mencegah timbulnya kejang yang diprovosir oleh pentylenetetrazol. Trimethadione dan ethosuximide dapat mencegah timbulnya kejang oleh pentylenetetrazol tapi kurang efektif untuk mencegah kejang yang diprovosir oleh electroshock maksimal. Calmodulin juga berfungsi sama pada post sainsaps. Jadi calmodulin mengatur efek ion calcium pada kedua ujung dari sinaps. Kejang menimbulkan stimulasi yang berlebih pada banyak kontak-kontak sinaptik yang pada EEG nampak sebagai rangsangan saraf. Jumlah ion Ca yang berlebihan memasuki saraf selama kejang dan mengaktifir Ca-calmodulin. Obat yang dapat mempengaruhi sistem Calmodulin ini mungkin dapat bekerja sebagai antikonvulsan karena akan terjadi pengurangan dari efek rangsangan ion Ca pada sinaps. Phenytoin ternyata bekerja sebagai antagonis proses-proses yang dikendalikan ion Calcium. Disamping ini Ferendelli dkk telah membuktikan bahwa phenytoin mencegah masuknya ion Ca ke dalam sel pada saat depolarisasi.



Diazepam, yang secara struktural mirip dengan phenytoin ternyata juga dapat mencegah kejang. Delorenzo berpendapat bahwa terdapat suatu reseptor antikonvulsi yang umum pada membran saraf, yang dapat dipengaruhi oleh kedua obat ini. Para klinikus umumnya tahu bahwa efek diazepam pada pemberian secara intravena berlangsung hanya sekitar 30-40 menit. Padahal waktu-paruh dari obat ini adalah jauh lebih panjang : 24 jam. Ternyata setelah mencapai konsentrasi yang efektif dengan cepat terjadi penyebaran merata obat ini kedalam jaringan tubuh. Epilepsi merupakan suatu phenomen klinik yang kompleks yang mungkin mempunyai banyak penyebab. Walaupun demikian sistem Ca-calmodulin mungkin merupakan salah satu unsur yang perlu diperhitungkan.

#### Peran $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump pada epilepsi.

Pada tahun 1930 Foerster dan Penfield menemukan terjadinya gliosis pada foci epileptik. Karena jaringan glia penting untuk mengatur kepekaan terhadap rangsang dari neuron maka mungkin sekali adanya gliosis ini berperan cukup penting pada penyakit ini. Ternyata jaringan glia yang sehat berperan dalam mengatur konsentrasi ion K ekstraseluler. Jaringan ini menyerap secara pasif dan aktif ion K. Efek dimana ion K secara pasif diserap oleh glia dan kemudian dilepaskan kembali pada ujung yang lain disebut "spatial buffering". Transport aktif terjadi lewat  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATP-ase. Ini dikenal sebagai  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  pump. Dari berbagai percobaan disimpulkan bahwa pada kejang terjadi perubahan aktivitas ion pump ini, bukan sebagai penyebab kejang tapi sekedar sebagai akibatnya saja. Timbulnya paroxymal depolarization shifts atau interictal spikes saja tidak cukup untuk menimbulkan serangan. Diperlukan "recruitment" jaringan neuron normal disekitarnya, tersedianya jalur untuk penyebaran dan rusaknya mekanisme inhibisi. Adanya jaringan glia abnormal akan mengurangi daya "spatial buffering" terhadap ion K. Hal ini memudahkan timbulnya epilepsi.

Grisar berpendapat bahwa terdapat jaringan glia yang abnormal, yang kehilangan sifatnya untuk bertindak sebagai penyangga atau "spatial buffering" dapat mencetuskan perubahan dari keadaan interictal menjadi ictal state. Terdapat bukti bahwa selama suatu kejang epileptik  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATP ase pada glia tidak mampu untuk membersihkan kenaikan ion K yang terjadi secara optimal. Jaringan sekitar fokus kejang tersebut efisiensi fisiologik dari jaringan glianya bekerja optimal. Sebagai konklusi Grisar mengatakan bahwa pada kejang parsial dua gaya berinteraksi :

1. Suatu kepekaan yang telah ada/ditentukan secara genetik dari neuron-neuron korteks untuk mengadakan "paroxysmal depolarization shift" (nilai ambang kejang rendah), yang secara klinis disebut sebagai "epilepsy susceptible gene".
2. Adanya suatu lesi korteks serebri yang timbul kemudian, yang membentuk jaringan glia abnormal pada daerah fokus kejang yang secara permanen merusak kemampuan jaringan ini untuk bertindak sebagai buffer penyangga (hilangnya

spatial buffering capacity). Hal ini memudahkan timbulnya kenaikan yang bertahan dari ion K yang mencetuskan kejang. Keadaan ini mengingatkan pada postulat yang dilontarkan oleh Tissot pada tahun 1772 (!) bahwa : "To produce epilepsy, two conditions must be met : (1) a disposition of the brain to enter into seizure more easily than the healthy state and.... (2) a cause for initiation which activates this disposition". Untuk ad 1 dapat diartikan adanya defek genetik pada metabolisme membran neuron, sedang untuk ad 2 adanya lesi 'acquired' seperti kerusakan sel glia.

Efek antikonvulsan dari phenytoin oleh White disimpulkan sbb.: Pada pemberian secara akut obat ini menghambat ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) ATP ase menambah  $\text{HCO}_3\text{-ATPase}$  dan sedikit sekali pengaruhnya pada aktivitas Carbonic anhydrase (CA). Pada pemberian khronik phenytoin menimbulkan kenaikan aktivitas secara nyata dari carbonic anhidrase,  $\text{HCO}_3\text{-ATPase}$  dan ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) ATP ase pada korteks maupun cerebellum dengan penambahan kandungan DNA juga. Dengan begitu dapat disimpulkan bahwa phenytoin pada pemberian secara lama menambah fungsi sel glia. Dengan cara ini homeostasis pada cairan interstitial dari otak dapat dipertahankan hingga terjadi efek terapeutik yang dikehendaki. Bukti lain dari peran protektif jaringan glia didapat dari observasi bahwa pada usia lebih tua terjadi gliosis dan penambahan aktivitas carbonic anhydrase dan pengurangan kemungkinan untuk kejang. Diet ketogenik seperti juga pemberian phenytoin, membantu timbulnya gliosis.

#### PATOGENESA PETIT MAL DAN GRAND MAL

Telah umum diketahui bahwa serangan 'petit mal' diandai dengan timbulnya aktivitas yang bilateral, sinkron dan simetris pada EEG. Mekanisme patogenetik dari discharge ini merupakan salah satu problem utama pada epileptologi. Teori klasik dari Penfield dan Jasper mengusulkan bahwa hal ini karena adanya suatu 'pacemaker' yang terletak didalam sistem sentresefal di batang otak bagian atas yang secara simetris berhubungan dengan kedua hemisfer otak. Hipotesa lain berasal dari Gibbs dan Gibbs yang mengatakan bahwa sumber discharge pada korteks. Teori yang kini umumnya dianut berasal dari Gloor yang boleh dianggap merupakan suatu gabungan dari keduanya. Postulat dari Gloor mengatakan bahwa dasar gangguan patofisiologis melibatkan baik korteks maupun sistem proyeksi retikuler dari batang otak dan talamus. Gloor menghindari dari penekanan kesalah satu dari kedua sistem ini. Ia memakai istilah "gangguan sistem kortikoretikuler". Timbulnya ketidakstabilan paroksismal dari sistem ini mungkin telah ditentukan secara genetik atau karena gangguan biokimiawi atau karena proses yang melibatkan baik korteks maupun batang otak. Pada petit mal terjadi pengurangan atau hilangnya kesadaran selama 5 sampai 10 sekon, jarang lebih dari 30 sekon, kecuali pada petit mal status. Timbulnya serangan 'grand mal' mirip dengan awal dari serangan petit mal tapi disertai dengan bertambah mudah terangsangnya

neuron-neuron korteks yang menjawab rangkaian rangsangan dari subkorteks ini dengan aktivitas yang bilateral sinkron yang secara klinis disertai kejang.

Williams berpendapat bahwa suatu serangan epileptik selalu mulai di korteks dan hanya jarang dimulai di batang otak. Sebagai contoh dikemukakan bahwa tumor yang terletak didalam diencephalon dan mesencephalon jarang sekali disertai kejang sedangkan tumor di korteks sering disertai kejang. Juga kerusakan degeneratif pada batang otak bagian atas tidak disertai epilepsi. Walaupun bagaimana adanya suatu pacemaker dipusat masih dapat dipertahankan. Pacemaker ini mungkin terletak di batang otak bagian atas atau di talamus. Aktivitas 'spike and wave' pada petit mal yang tidak disertai kejang merupakan suatu bangkitan runcing singkat yang disusul dengan hambatan oleh gelombang lambat. Ini mencegah timbulnya 'recruitment' dari rangsangan dan timbulnya kejang tonik klonik. Jadi dalam konteks ini timbulnya serangan grand mal dapat dianggap mempunyai awal yang identik dengan petit mal tapi yang melibatkan terutama jalur-jalur eksitatorik/jalur perangsang atau gagalnya faal inhibitorik. Serangan grand mal juga dapat timbul secara sekunder dengan adanya penyakit otak yang difus atau multifokal.

Keadaan ini yang dikenal sebagai "secondary generalized epilepsy" dan lebih umum terdapat pada masa kanak-kanak. Biasanya disertai dengan tanda-tanda terlibatnya otak secara difus dan gangguan kecerdasan. Kejang yang nampak dapat berupa kejang tonik-klonik, kejang tonik umum atau kejang mioklonik yang berat. Cara ketiga yang dapat menimbulkan kejang "grand mal" adalah bila suatu kejang yang mulai sebagai kejang persial kemudian meluas menjadi kejang umum. Kadang-kadang terjadinya perluasan ini sedemikian cepatnya sehingga ciri-ciri fokalnya jadi kurang nampak. Kejang umum yang timbul dapat simetris atau asimetris, tonik atau klonik. Kebanyakan adalah tonik-klonik.

#### Catamenial epilepsy.

Istilah ini dipakai untuk keadaan dimana epilepsi menjadi lebih mudah kumat dekat, sebelum atau pada saat menstruasi. Keadaan ini biasanya dianggap karena timbulnya perubahan hormonal. Progesteron dan hormon sejenis menurunkan nilai ambang kejang. Beberapa penyelidik menemukan berkurangnya "anticonvulsant binding" selama menstruasi. Shavit menemukan penurunan kadar phenytoin serum yang disebabkan karena bertambahnya clearance obat ini selama haid.

#### RINGKASAN

Telah dicoba untuk membahas secara singkat mekanisme atau dasar-dasar patofisiologis dari timbulnya serangan epilepsi. Dengan memahami patogenesis epilepsi secara lebih baik maka dasar-dasar pengobatan dapat diberikan secara lebih rasional. Secara singkat telah pula disinggung titik tangkap/cara kerja beberapa obat anti epileptik yang umum dipakai.

*Gunawan Budiarto*

### KEPUSTAKAAN

1. Aird, RB. and Woodbury, DM. : The management of epilepsy. Charles C. Thomas, 1974.
2. Shorvon, SD. : Epilepsy, a general practice perspective. ISERG, London. Published by Ciba Geigy, Basel, 1988.
3. Adams, RA. and Victor M. : Principles of Neurology, IV ed. Epilepsy and disorders of Consciousness. 247-261. McGraw-Hill, 1989.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, eleventh ed. Pathophysiology of Epilepsy, 1923-1925. McGraw-Hill, 1987.
5. O'Donohoe, NV. : Epilepsies of Childhood, 2nd ed. Butterworths, 1985.
6. Zimmerman, AW. : Hormones and epilepsy, Neurology Clinics November 1986, 853-860. Saunders.
7. Roberts, E. : GABA-related phenomena, Models of nervous system function, and seizures. Ann Neurol. 16 (suppl) : S77-S89, 1984.
8. Olsen, RW. et al : Role of the gamma-aminobutyric acid receptor-ionophore complex in seizure disorders, Ann Neurol. 16 (suppl) : S90 - S97, 1984.
9. Ferendelli, JA : Roles of Biogenic amines and cyclic nucleotides in seizure mechanism, Ann Neurol 16 (suppl) : S98 - S103, 1984.
10. Delorenzo RJ : Calmodulin system in neuronal excitability : a molecular approach to epilepsy. Ann Neurol 16 (suppl) : S104 - S114, 1984.
11. Stahl WL : (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) ATPase : function, structure and conformations. Ann Neurol 16 (suppl) : S121-S127, 1984.
12. Grisar T : Glial and neuronal (Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup>) pump in epilepsy. Ann Neurol 16 (suppl) : S128 - S134, 1984.
13. Woodbury DM et al : Ionic and Acid base regulation of neurons and glia during seizures. Ann Neurol 16 (suppl) : S 135 - S144, 1984.
14. Delgado-Escueta AV. : Summation of the workshops and discussion : the new wave of research in the epilepsies. Ann Neurol 16 (suppl) : S145-S158, 1984.

