

KKU
KK
616.853 061
Bud
P

PENGOBATAN PADA EPILEPSI



MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

0007119953141

OLEH :
dr. GUNAWAN BUDHIARTO

LABORATORIUM ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR
Januari 1991

Pengobatan pada Epilepsi

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

Pendahuluan.

Epilepsi merupakan penyakit yang cukup sering dijumpai di-praktek. Prevalensinya menurut Shorvon adalah sekitar 4-10/1000 sedangkan insidens adalah antara 20-50 kasus per 100.000 orang per tahun. Pria sedikit lebih banyak yang terkena daripada wanita. Adams mengatakan bahwa penyakit ini merupakan nomor dua di bidang neurologi sesudah GPD. Jelaslah sudah bahwa penyakit ini merupakan suatu problema kesehatan yang besar dan karenanya setiap dokter wajib mempunyai pengetahuan dasar yang memadai guna menghadapi epilepsi ini. Pada saat ini cukup tersedia berbagai obat yang dapat dipakai untuk memerangi serangan epileptik. Akan tetapi pengobatan epilepsi adalah suatu proses yang tidak mudah karena selain memerlukan kecermatan dokter dalam menegakkan diagnosa yang tepat juga diperlukan waktu yang biasanya sangat panjang sebelum pengobatan dapat dihentikan atau setidaknya dikurangi dosisnya. Sebaliknya dengan perkembangan yang secara terus menerus terjadi harapan untuk mendapat pertolongan yang optimal bagi para penderita epilepsi adalah cerah.

Dalam karangan ini akan dibahas pengobatan epilepsi secara medisinal dan indikasi untuk pengobatan secara bedah. Akan dibicarakan secara singkat klasifikasi epilepsi yang merupakan basis bagi pemilihan obat yang dianggap paling sesuai. Juga akan dibicarakan baik buruknya masing masing obat dan perkembangan terakhir mengenai obat antiepileptik yang terbaru. Secara singkat akan disinggung juga tentang pengelolaan epilepsi pada wanita hamil dan pada orang usia lanjut.

Obat antikonvulsan merupakan bagian utama dalam terapi pasien epilepsi dan mungkin harus diberikan untuk waktu yang sangat lama. Akhir akhir ini penambahan pengetahuan mengenai sifat sifat masing-masing 2 obat ini terutama mengenai rasio untung-ruginya telah sangat mempengaruhi strategi pengobatan. Kesadaran bahwa pengobatan antikejang secara "polypharmacy" tidaklah lebih efektif dari "monopharmacy" dapat dianggap sebagai hal yang amat penting dan secara fundamental merubah pandangan kita.

Bagaimanapun juga pemakaian antikonvulsan akan mempengaruhi fungsi psikomotor dan kognitif dari pasien. Pengurangan jenis obat yang diberikan kerap kali sangat mengurangi efek buruk ini tanpa banyak mengurangi efektivitas antikejangnya.

Sejak beberapa tahun ini kita telah mengetahui bahwa juga di Indonesia telah dapat ditentukan kadar antikonvulsan darah. Ini membantu kita untuk memonitor dosis yang diberikan dan berguna untuk menghindari efek toksik akibat kadar yang berlebihan. Akan tetapi hal ini janganlah lalu membuat kita terlalu bergantung pertimbangan kita pada kadar obat dan mengabaikan gambaran klinis yang terdapat pada pasien. Kita bukan mengobati kadar obat !

Pedoman pengobatan.

Sebaiknya dibedakan antara pengobatan pasien epilepsi yang baru dengan pengobatan pasien epilepsi yang telah kronis, yang telah diberi terapi sebelumnya.

Pengobatan pasien epilepsi baru.

Pada pasien yang baru pertama kali diobati maka pilihan obat yang tepat dalam takaran optimal biasanya sangat efektif. Shorvon mengatakan sekitar 90 % dari kasus akan dapat diatasi kejangnya, walaupun mungkin bukan dengan obat pilihan pertama. Dalam hal ini yang terpenting adalah untuk memastikan lebih dahulu bahwa yang dihadapi adalah benar pasien dengan epilepsi. Kepastian diagnosa jadi adalah sangat penting. Dari pasien yang gagal diberi terapi ternyata sebagian bukanlah menderita epilepsi tapi penyakit kejang nonepileptik. Tim Betts menyebutnya sebagai non epileptic attack disorder : NEAD.

Kemudian harus pula ditentukan kapan terapi harus dimulai ?

Biasanya kejang yang baru timbul satu kali selama hidupnya belum diberi pengobatan. Bila serangan timbul dua kali atau lebih dalam periode satu tahun maka sudah waktunya untuk diberi obat. Pada kejang yang pertama tadi tentunya usaha untuk mencari sebab kejang tetap dilakukan dengan cermat.

Sebelum mulai pengobatan sebaiknya pasien serta keluarga dekatnya diberi pengertian secukupnya.

Dengan kata kata yang dapat dipahami oleh pasien dan keluarganya diberi pengertian secukupnya mengenai penyakit ini serta harapan untuk mencapai kesembuhan bila segala petunjuk ditaati. Kegagalan terapi dalam banyak hal disebabkan karena kurangnya pengertian dasar yang mengurangi motivasi pasien serta keluarga untuk bertahan dengan tekun selama beberapa tahun hingga masa pengobatan selesai.

Pilihan jenis obat tergantung jenis epilepsi yang dihadapi. Terdapat beberapa pedoman yang dapat dipakai untuk klasifikasi epilepsi. Yang dulu dipakai secara luas adalah pembagian menurut ILAE (International league against epilepsy) tahun 1981 yang termuat pada tabel I. Skema ini mengalami perbaikan lagi pada tahun 1989 seperti pada tabel II.

Secara singkat dapat dikatakan bahwa pada skema 1981 epilepsi dibagi menjadi tiga kelompok : umum, parsial(atau fokal), dan kelompok yang tak terklasifikasi. Kelompok kejang umum dibagi lagi menjadi tonik-klonik (grand mal), absence (petit mal), mioklonik, atonik, dan kejang klonik. Kejang parsial dibagi lagi menjadi kejang parsial sederhana dan kejang parsial yang kompleks, tergantung pada apakah kesadaran tetap ada atau disertai hilangnya kesadaran. Kejang umum adalah kejang dimana 'discharge' epileptiknya terjadi serentak pada kedua hemisfer secara luas dan simultan sejak awal serangan. Kejang parsial ditandai dengan discharge yang terbatas pada suatu area fokal di otak saja. Aktivitas fokal ini mungkin meluas menjadi meliputi seluruh otak : secondarily generalised seizure.

Pada skema tahun 1989 pembagian lebih memperhitungkan jenis serangan, EEG, faktor prognostik, data patofisiologik dan etiologik. Pembagian menjadi kejang umum dan parsial tetap dipertahankan tapi yang parsial kini disebut 'localisation-related' dan tiap kategori dibagi lagi menjadi jenis simtomatis dan idiomatik. Daftar pembagian ditambah dengan dua kelompok baru: 'epilepsies and syndromes undetermined' dan 'special syndromes' Dengan demikian maka skema ini menjadi rumit dan sukar dipahami oleh yang bukan ahli taksonomi. Walaupun begitu skema baru ini merupakan suatu usaha sungguh sungguh untuk memasukkan data yang ada secara lebih luas.

Tabel I. Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 1981:

TABLE I - INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SEIZURE TYPE

I Partial seizures

- A Simple partial seizures
 - (1) With motor signs
 - (2) With somatosensory or special sensory hallucinations
 - (3) With autonomic symptoms and signs
 - (4) With psychic symptoms
- B Complex partial seizures
 - (1) Simple partial onset followed by impairment of consciousness
 - (2) With impaired consciousness at onset
- C Partial seizures evolving to secondary generalised seizures
 - (1) Simple partial seizures evolving to generalised
 - (2) Complex partial seizures evolving to generalised
 - (3) Simple partial seizures evolving to complex partial seizures evolving to generalised

II Generalised seizures

- A (1) Absence seizures
- (2) Atypical absence
- B Myoclonic seizures
- C Clonic seizures
- D Tonic seizures
- E Tonic-clonic seizures
- F Atonic

III Unclassifiable epileptic seizures

Tabel II. Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE 1989.

TABLE II - INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF EPILEPSIES AND EPILEPTIC SYNDROMES AND RELATED SEIZURE DISORDERS

- 1 Localization related (focal, focal, partial) epilepsies and syndromes*
 - 1.1 Idiopathic (with age-related onset)
 - Benign childhood epilepsy with centro-temporal spike
 - Childhood epilepsy with occipital paroxysms
 - Primary reading epilepsy
 - 1.2 Symptomatic
 - Chronic progressive epilepsy partialis continua
 - Syndromes characterised by seizures with specific modes of precipitation
 - Temporal lobe epilepsies
 - Frontal lobe epilepsies
 - Parietal lobe epilepsies
 - Occipital lobe epilepsies
 - 1.3 Cryptogenic
- 2 Generalised epilepsies and syndromes*
 - 2.1 Idiopathic (with age-related onset)
 - Benign neonatal familial convulsions
 - Benign neonatal convulsions
 - Benign myoclonic epilepsy in infancy
 - Childhood absence epilepsy
 - Juvenile absence epilepsy
 - Juvenile myoclonic epilepsy
 - Epilepsy with grand mal seizures (GTCS) on awakening
 - Other generalised idiopathic epilepsies
 - Epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation
 - 2.2 Cryptogenic or symptomatic
 - West syndrome
 - Lemmon-Gastaut syndrome
 - Epilepsy with myoclonic-astatic seizures
 - Epilepsy with myoclonic absences
 - 2.3 Symptomatic
 - 2.3.1 Non-specific aetiology
 - Early myoclonic encephalopathy
 - Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst
 - Other symptomatic generalised epilepsies
 - 2.3.2 Specific syndromes
 - Epileptic seizures complicating other disease states
- 3 Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalised*
 - 3.1 With both generalised and focal seizures
 - Neonatal seizure
 - Severe myoclonic epilepsy of infancy
 - Epilepsy with continuous spike waves during slow wave sleep
 - Acquired epileptic aphasia
 - Other undetermined epilepsies
 - 3.2 Without unequivocal generalised or focal features
- 4 Special syndromes*
 - 4.1 Situation related seizures
 - Febrie convulsions
 - Isolated seizures or isolated status epilepticus
 - Seizures occurring only with acute metabolic or toxic events

Penentuan jenis obat antiepileptik.

Pada saat ini terdapat cukup banyak pilihan obat antiepileptik di Indonesia. Pilihan obat haruslah didasarkan pada faktor kemampuan, amannya, mudah didapatnya dan terjangkauanya harga obat tersebut oleh pasien. Sayang masih ada obat yang walaupun masuk dalam daftar obat esensial di Indonesia tidak dapat diperoleh disini.

Pada daftar dibawah ini tercantum jenis obat, indikasi utama, dosis awal, dosis interval dan sebagainya dari masing masing obat :

TABLE II--PRESCRIBING ANTICONVULSANTS IN ADULTS

| Drug | Indications | Starting dose | Commonest daily dose | Maintenance range | Dosage interval | Target range |
|------------------|---|------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Carbamazepine | Partial and generalised tonic-clonic seizures | 100-200 mg twice a day | 800 mg | 400-2000 mg | Twice to four times a day | 4-10 mg/l (17-42 µmol/l) |
| Clobazam | Adjunctive therapy in refractory epilepsy | 10 mg at night | 20 mg | 10-40 mg | One or twice a day | None |
| Clonazepam | Myoclonic and generalised tonic-clonic seizures Status epilepticus | 0.5-1 mg | 4 mg | 2-8 mg | Once or twice a day | None |
| Ethosuximide | Absence seizures | 500 mg | 1000 mg | 500-2000 mg | Once or twice a day | 40-100 mg/l* (28-708 µmol/l) |
| Phenobarbitone | Partial and generalised tonic-clonic, clonic and tonic seizures Prophylaxis of febrile convulsions Resistant status epilepticus | 30-60 mg | 120 mg | 60-240 mg | Once or twice a day | 10-40 mg/l* (40-172 µmol/l) |
| Phenytoin | Partial and generalised tonic-clonic seizures Status epilepticus | 100-200 mg | 300 mg | 100-700 mg | Once or twice a day | 10-20 mg/l (40-80 µmol/l) |
| Primidone | Partial and generalised tonic-clonic seizures | 125-250 mg | 500 mg | 250-1500 mg | Once or twice a day | 5-12 mg/l* (23-55 µmol/l) |
| Sodium valproate | Primary generalised epilepsies Partial seizures Prophylaxis of febrile convulsions | 200 mg twice a day | 1000 mg | 400-3000 mg | Twice a day | 50-100 mg/l* (317-603 µmol/l) |
| Vigabatrin | Adjunctive therapy in refractory partial epilepsy | 500 mg twice a day | 1 g | 2-4 g | Twice a day | None |

* Target range unhelpful. Twice a day only with controlled-release formulation

Mulailah pengobatan dengan satu obat saja : monotherapy !

Praktek untuk memulai pengobatan dengan dua obat atau lebih dengan harapan bahwa efektivitas akan berganda adalah salah. Sebaiknya mulai dengan dosis awal rendah dan meningkatkannya secara bertahap dalam waktu beberapa minggu. Pemberian dosis awal yang terlampau tinggi memperbesar kemungkinan timbulnya efek samping yang kerap kali sangat mengganggu dan menyebabkan pasien tidak senang untuk meneruskan pengobatan. Perlu pula di ingatkan bahwa pemberian dosis awal yang rendah ini akan dapat menghasilkan efek terapi yang dikehendaki dalam waktu yang tidak jauh berbeda dengan pemberian dosis awal yang lebih besar. Hal ini perlu dijelaskan pada pasien serta keluarganya.

Tujuan terapi adalah untuk mendapatkan dosis paling rendah yang cukup efektif. Dengan demikian diharap bahwa efek sampingan yang timbul akan minimal hingga masih dapat ditolerir pasien. Peningkatan dosis biasanya akan menghasilkan peningkatan kadar obat secara proporsional dalam darah. Hal ini tidak berlaku untuk fenitoin. Obat ini mempunyai sifat peningkatan yang disebut non-linear setelah tercapai titik jenuh dari metabolisme nya di hepar

Cara Kerja Obat Antiepileptik.

Obat antikonvulsan yang lama seperti phenobarbital dan fenitoin dapat dikatakan ditemukan sifat antikonvulsifnya secara kebetulan. Setelah itu lewat berbagai cara uji coba pada binatang dan manusia dipastikan daya kerja serta efek samping yang mungkin menyertai pemakaiannya. Biasanya dinilai kemampuan dari obat ini untuk menangkal kejang yang ditimbulkan oleh electroshock atau pentylenetetrazol, picrotoxin atau zat kimia lain. Cara ini walaupun berguna tidak secara jelas mengungkapkan cara kerja dari obat tersebut.

Perkembangan pengetahuan mengenai mekanisme kejang mengungkapkan bahwa kejang akan terjadi bila keseimbangan antara pengaruh yang menghambat dan pengaruh yang mendorong timbulnya kejang terganggu. Pengurangan pengaruh inhibisi maupun penguatan pengaruh eksitasi akan menimbulkan "epileptic discharge".

Ditemukannya GABA sebagai transmitter asam amino inhibitorik yang utama dan kelompok aspartate dan glutamate sebagai transmitter asam amino eksitatorik mendorong usaha mencari obat-2 anti epileptik lewat jalur ini: dengan memperkuat pengaruh GABA dan memperlemah pengaruh aspartate dan glutamate.

Ion Calcium dan Natrium mempengaruhi response reseptor NMDA di otak. Pemasukan ion-2 ini menyebabkan terjadinya response NMDA yang memulai suatu discharge epileptik (NMDA=N-methyl-D-Aspartate). Beberapa obat antikejang bekerja lewat mekanisme ini. Kini telah ada beberapa aspartate antagonist yang terbukti mempunyai efek anti kejang, misalnya : ketamine, phencyclidine, dextrometorphan, MK 801 . Yang terakhir ini tidak dapat dipakai karena ternyata toksik untuk manusia.

Walaupun telah banyak kemajuan baru di bidang pemahaman proses epileptogenesis mekanisme kerja dari banyak antikonvulsan masih tidak sepenuhnya diketahui. Growder dan Bradford mengatakan bahwa fenitoin, carbamazepine dan phenobarbital bekerja lewat pengaruh mereka pada pengurangan influx calcium dan pelepasan neurotransmitter. Valproate dianggap secara spesifik mencegah pelepasan aspartate. Gabapentin dan Vigabatrin adalah obat yang lahir dari usaha untuk menemukan cara-2 untuk memperkuat sistem GABA.

Untuk ini diperlukan pemantauan kadar obat supaya tidak terjadi pemberian dosis yang berlebihan yang akan mengakibatkan timbulnya efek samping yang mengganggu. Sebaliknya juga tidak perlu untuk secara sangat ketat mendasarkan terapi hanya pada kadar obat saja. Beberapa obat masih dapat ditingkatkan dosisnya walaupun kadar darah sudah cukup. Beberapa obat lain sudah cukup efektif walaupun kadarnya dalam darah masih rendah. Hal ini akan dijelaskan pada uraian tentang sifat masing masing anti-konvulsan. Pada daerah dimana pemantauan kadar obat masih tidak dapat dilakukan maka penentuan dosis harus semata mata berdasar pada pengamatan klinis saja. Untuk ini perlu dihafalkan benar efek samping apa saja yang dapat ditimbulkan oleh masing masing obat. Dengan sikap yang waspada terhadap kemungkinan timbulnya efek samping ini maka walaupun tidak terdapat kemampuan untuk memantau kadar obat masih dapat dilakukan terapi yang optimal. Bilamana kemudian ternyata pilihan obat yang pertama kurang efektif walaupun telah tercapai dosis maksimal yang dapat ditahan oleh pasien maka perlu dipikirkan untuk mencari obat lain. Untuk ini sebaiknya obat pilihan yang kedua ini mulai diberi secara bertahap sedangkan obat yang pertama kemudian secara bertahap pula dikurangi seperti skema ini :

- * Carbamazepine dikurangi dengan 200 mg tiap 2 minggu
- * Phenobarbital dikurangi dengan 30 mg tiap 2 minggu
- * Phenytoin dikurangi dengan 100 mg tiap 2 minggu
- * Valproate dikurangi dengan 400 mg tiap 2 minggu
- * Ethosuximide dikurangi dengan 250 mg tiap 2 minggu

(obat ini belum ada di Indonesia saat ini)

Pengurangan obat secara terlampau cepat dapat memancing timbulnya serangan: "withdrawal seizures". Karena itu hal ini sedapat mungkin harus dihindari, kecuali bila timbul efek samping yang serius. Dalam hal ini dapat dibenarkan penghentian obat secara mendadak dan menyediakan diazepam sebagai penangkal kejang yang mungkin akan timbul.

Kegagalan terapi.

Bila terapi dengan obat terpilih yang telah diberi secara benar ternyata gagal maka perlu dipikirkan kemungkinan-2 bahwa :

- Pasien kurang taat dalam memakai obatnya. 'Poor compliance' merupakan sebab kegagalan terapi yang paling sering !
- Kemungkinan adanya hambatan oleh faktor-2 psikologik. Hal ini perlu dicari dan dibicarakan secara tuntas.
- Kemungkinan bahwa diagnosa epilepsi adalah salah. Misalnya syncope atau kejang psikogenik dikira epilepsi.

- Kemungkinan adanya suatu dasar penyakit neurologik yang progresif sebagai penyebab epilepsi (misalnya tumor otak).

Dalam hal jeleknya respons terapi mungkin ada baiknya untuk meminta konsultasi kepada seorang spesialis. Perlu di ingat bahwa dalam kebanyakan kasus monoterapi yang tepat memberi hasil yang cukup bagus. Jarang diperlukan kombinasi dari dua antikonvulsan dan bilamana dirasakan perlu maka sedapat mungkin harus diminta pendapat dari seorang ahli penyakit saraf.

SIFAT SIFAT UMUM ANTIKONVULSAN YANG SERING DIPAKAI.

Untuk mendapatkan hasil optimal dari pengobatan diperlukan pengenalan yang cukup mendalam dari obat yang dipergunakan, terutama mengenai efek samping yang mungkin mengganggu. Perlu di ingat bahwa tidaklah selalu mungkin untuk memantau kadar obat pada setiap pasien. Pada beberapa jenis obat bahkan pemantauan kadar obat tidak selalu relevan dengan efek klinisnya.

Carbamazepine .

Obat ini disintesa oleh Schlinder (yang bekerja pada Geigy) di tahun 1953 sebagai bagian dari suatu program untuk meneliti analog analog dari chlorpromazine. Sifat antikonvulsannya baru diketahui dan diselidiki secara klinis pada tahun 1963. Obat ini terbukti berguna untuk pengobatan kejang tonik klonik, baik yang umum maupun yang parsial. Carbamazepine tidak efektif untuk mio kloni ataupun untuk serangn absence. Penyerapan lewat pemakaian oral adalah lambat tapi dengan 'bioavailability' sekitar 90%. Kadar puncak tercapai setelah 4 jam. Eliminasi terjadi lewat hepar dalam bentuk carbamazepine-10,11-epoxide. Metabolite ini masih mempunyai sifat antikonvulsi dan antineuralgi tapi juga merupakan penyebab utama dari timbulnya efek samping yang neuro toksik. Anak anak memetabolisir obat ini lebih cepat dan karena itu mungkin memerlukan dosis yang relatif lebih tinggi daripada orang dewasa. Efek samping lain adalah timbulnya suatu bercak kulit yang mirip morbili pada sekitar 5 - 10% pasien. Seperti juga dengan semua antikonvulsan lain obat ini harus dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap setiap 2 - 3 minggu. Dengan cara inipun masih ada saja pasien yang mengalami efek samping seperti diplopi, pusing, nyeri kepala dan mual. Dengan mempertahankan dosis ini biasanya akan terjadi adaptasi. Bagaimanapun juga timbulnya efek samping ini merupakan batas dari dosis yang dapat diberikan. Kini diluar negeri telah terse dia bentuk 'slow release' yang mungkin disertai lebih sedikit efek samping.

Pemakaian jangka panjang kadang kadang menimbulkan gangguan lain seperti stimulasi vasopressin yang dapat berakibat

retensi cairan pada pasien dengan lemah jantung atau usia lanjut. Terjadinya hiponatremia ringan biasanya tidak terlalu mengganggu tapi bila menurun hingga kurang dari 120 mmol/l maka dapat saja timbul gangguan kesadaran (confusion), edema perifer dan lebih banyak serangan kejang lagi.

Carbamazepine merupakan inducer utama untuk aktivitas enzim mono oksigenase di hepar. Adanya oto induksi yang variabel merupakan sebab utama terjadinya fluktuasi kadar obat ini pada pasien yang sama dan variasi yang cukup lebar dalam dosisnya bagi masing masing pasien. Terjadi pula interaksi dengan obat-2 lain: hormon-2, misalnya kortikosteroid, theophyllin, haloperidol dan warfarin. Karena itu diperlukan kadar hormon yang lebih besar bilamana seorang yang memakai carbamazepin harus diberi juga pil antihamil. Metabolisme carbamazepine dihambat oleh obat-2 lain misalnya: cimetidine, danazol, diltiazem, eritromisin, INH verapamil, viloxazine dan dextropropoxyphene.

Interaksi dengan antikonvulsan lain lebih kompleks lagi. Penge-luaran dari ethosuximide, sodium valproate, clonazepam dan clo-bazam dipercepat. Dengan phenobarbital dan phenitoin terjadi induksi atau inhibisi enzim secara timbal balik dengan akibat sedikit naik atau turunnya kadar salahsatu atau kedua obat ini. Sebaliknya sodium valproate menghambat penguraian carbamazepine dan metabolit epoxide yang masih aktif dari obat ini. Interaksi yang sangat variabel ini merupakan alasan kuat untuk sedapat mungkin memilih monoterapi.

Pada saat ini carbamazepine dianjurkan sebagai pilihan pertama pada jenis epilepsi tertentu karena dibanding dengan fenitoin, misalnya, efek samping dari carbamazepine masih lebih dapat diterima pasien.

Fenitoin.

Obat ini mulai disintesa sekitar tahun 1934.

Obat ini efektif untuk kejang tonik klonik, baik yang parsial maupun yang umum. Masa pemakaian yang telah lebih dari 50 tahun membuat kita paham benar dengan sifat-2 dari obat ini termasuk efek sampingnya yang cukup banyak. Dalam hal ini mungkin efek samping dibidang kosmetik merupakan salah satu hambatan untuk lebih sering memakai obat ini. Timbulnya hiperplasi gusi, acne, hirsutisme dan 'facial coarsening' sangat ditakuti oleh para pasien remaja. Masih terdapat efek samping lain yang bisa lebih mengganggu misalnya terjadinya perubahan-2 psikis seperti timbulnya sifat agresif, gangguan daya ingat, rasa ngantuk dan depresi.

Secara farmakologik sifat kinetik dari obat ini juga memerlukan monitoring yang lebih khusus.

Pada suatu saat setelah terjadi saturasi dari enzim mono-oksigenase di hepar yang memetabolisir obat ini maka penambahan sedikit saja dari dosis obat akan menimbulkan kenaikan kadar secara tidak proporsional. Sebaliknya juga akan terjadi : bila dosis diturunkan maka dapat terjadi hilangnya saturasi dengan akibat penurunan kadar yang tidak sebanding dengan turunnya dosis.

Karena panjangnya waktu paruh pada orang dewasa maka obat ini dapat diberikan sekali atau dua kali saja sehari. Dosis awal adalah sekitar 200 mg sehari. Bila ingin meningkatkan dosis maka sebaiknya di usahakan untuk memeriksa kadarnya dalam serum lebih dahulu. Bila kadar masih kurang dari 8 mg/l maka boleh ditambah dengan 100 mg lagi. Bila kadar terletak antara 8-12 mg/l sedangkan pasien masih kejang tanpa banyak efek samping maka dosis boleh naik lagi dengan 50 mg/hari. Bila kadar serum telah diatas 12 mg/l hanya boleh ditambah dengan 25 mg saja seharinya. Pada kadar diatas 20 mg/l makin banyak efek samping yang dapat ditemukan misalnya: rasa ngantuk, dysarthri, tremor, ataksi. Semua pasien yang dalam pengobatan perlu setiap kali diperiksa secara klinis dengan cermat untuk mendeteksi mulai timbulnya efek samping. Adanya nystagmus, langkah jalan yang tak stabil serta keluhan sulit berkonsentrasi merupakan alasan kuat untuk mengurangi dosis atau memikirkan untuk mengganti dengan antikonvulsan lain. Fenitoin juga mempengaruhi metabolisme glukosa hingga pemakaian pada pasien dengan diabetes mellitus memerlukan perhatian khusus. Pemakaian jangka panjang mungkin menimbulkan hipocalcemia dan osteomalacia.

Fenitoin banyak ber-interaksi dengan obat lain. Obat ini akan mengurangi efektivitas obat-2 yang larut dalam lemak seperti kortikosteroid, antikonvulsan lain, antikoagulan, cyclosporin, kontraseptif oral dan theophylline. Pemakaian obat lain yang juga merupakan inhibitor enzim seperti cimetidine, warfarin, INH, allopurinol, chloramphenicol, metronidazole, phenothiazine dan golongan sulphonamide akan meningkatkan kadar fenitoin.

Sodium valproate.

Sifat antikonvulsi dari obat ini mulai dikenal pada tahun 1963 sedangkan senyawa sodium daripada obat ini mulai diperkenalkan sebagai antikonvulsan pada tahun 1967 tapi baru dipasarkan di Ingeris pada tahun 1974. Obat ini terutama berguna untuk epilepsi umum yang primer terutama yang dengan kejang tonik-klonik, absence dan miokloni. Efeknya terhadap serangan epileptik parsial adalah setara dengan carbamazepine dan fenitoin. Efek samping yang mengganggu adalah timbulnya tremor, bertambahnya berat badan, menipisnya rambut serta pembengkakan pergelangan kaki. Untuk mereka yang tahan terhadap obat ini gangguan kognitif....

adalah minimal. Kadang kadang dijumpai timbulnya stupor dan ensefalopati yang disebabkan karena penimbunan amonia. Yang bisa fatal adalah bila timbul efek toksik pada hepar. Ini terutama dijumpai pada anak yang terbelakang dibawah usia 3 tahun yang mungkin juga mengidap gangguan metabolik lainnya. Angka kejadian nya adalah sekitar 1 per 10.000 pemakaian. Obat ini adalah satu satunya antikonvulsan garis pertama yang bukan inducer untuk ensim. Valproate mempunyai sifat menghambat metabolisme oksidatif yang lunak dan menimbulkan kenaikan kadar obat antikonvulsan lain seperti carbamazepine, fenitoin, fenobarbital dan ethosuximide. Seperti biasa dosis awal harus rendah dan penambahan dosis dilakukan bertahap dengan memperhatikan efek samping yang mungkin timbul. Biasanya diberi 2 kali sehari.*

Valproate juga dapat secara meyakinkan mencegah kejang demam. Efek farmakologik secara penuh baru terjadi beberapa minggu sesudah tercapai kadar serum 'steady-state'. Jadi pada obat ini tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar serum, efek antikonvulsan dan toksisitasnya. Karena itu pada pemakaian obat ini tidak diperlukan monitoring kadar darah secara rutin.

Phenobarbital.

Secara klinis obat ini sudah digunakan sejak tahun 1912. Daya antikonvulsannya setara dengan carbamazepine dan fenitoin bila digunakan untuk kejang parsial atau kejang tonik-klonik umum. Obat ini juga mengurangi kemungkinan timbulnya kejang demam akan tetapi pemakaiannya secara rutin untuk maksud ini sudah mulai ditinggalkan. Efek buruk yang utama dari obat ini adalah pengaruhnya pada kelakuan dan faal kognitif. Pasien seringkali merasakan letih, lesu, tak tenang. Pasien anak anak seringkali menjadi sulit tidur, hiperkinetik dan agresif. Efek samping ini juga dapat dijumpai pada orang usia lanjut. Perobahan yang lebih tersamar pada daya ingat, 'mood' dan kemampuan belajar bisa terjadi pada kedua kelompok usia. Pada pemakaian jangka lama efek samping ini lebih dapat diterima. Sayangnya keadaan ini seringkali disertai juga dengan menurunnya efek antikonvulsif. Penurunan dosis atau penghentian obat untuk sementara akan diikuti dengan bertambahnya frekwensi serangan. Ini akan mereda bila dosis yang baru ini tetap dipertahankan. Brodie berpendapat bahwa sebaiknya obat ini hanya digunakan bila obat garis pertama tak dapat digunakan. Mungkin kadang kadang masih ada gunanya untuk dipakai sebagai tambahan disamping obat utama pada epilepsi yang refrakter. Karena murah maka obat ini masih cukup populer di negara berkembang. Kadang kadang obat ini merupakan satu satunya antikonvulsan yang tersedia hingga terpaksa tetap dipakai.

Ethosuximide.

Ini adalah obat yang bagus untuk absence pada anak-2 serta remaja. Sayangnya hingga kini belum terdapat di Indonesia. Karena sodium valproate pada usia balita membawa resiko hepatotoksik yang bisa fatal maka ethosuximide merupakan pilihan yang lebih aman. Pada absence yang refrakter dapat dipakai kombinasi dari valproate dan ethosuximide.

Pemakaian obat ini adalah mudah. Pada anak lebih tua dari 6 tahun dimulai dengan 500 mg/hari lalu setiap minggu ditambah dengan 250 mg/hari seperlunya sampai tercapai dosis harian 1 g pada anak dan 2 g/hari pada pasien usia remaja atau puber. Bayi atau anak dibawah 6 tahun memerlukan dosis yang relatif lebih besar, misalnya 30-40 mg/kg per hari. Tidak perlu untuk memantau kadar darah dari obat ini secara rutin karena besarnya dosis yang diperlukan dapat dinilai dari respons yang nampak secara klinis saja, bila perlu dikombinasikan dengan EEG (di luar negeri dengan EEG telemetry- EEG jarak jauh).

Toksisitas akut meliputi keluhan keluhan traktus gastrointestinal (nausea, muntah, nyeri abdomen dan 'cegukan') dan dari saraf pusat (lethargi, rasa pusing, ataxia dan psikosis) Efek samping ini tidak secara langsung berkaitan secara bermakna dengan tinggi dosis ataupun kadar darahnya. Biasanya keluarga atau pasien sendiri yang memberitahukan timbulnya efek samping ini. Ethosuximide tidak menghambat atau mempercepat metabolisme obat lain tapi kadar ethosuximide yang bebas di turunkan oleh carbamazepin dan di tingkatkan oleh valproate.

Primidone.

Obat ini sama khasiatnya dengan fenobarbital tapi mempunyai efek samping yang lebih banyak. Karena itu saya rasa tidak perlu dibicarakan secara lebih mendalam lagi. Memang didalam tubuh obat ini diuraikan menjadi fenobarbital dan phenylethylmalonamide yang keduanya merupakan zat dengan sifat anti konvulsif.

Clonazepam.

Obat ini efektif untuk miokloni dan kejang tonik-klonik umum. Sedasi yang timbul cukup kuat hingga kerap kali mengganggu dan bisa timbul toleransi juga. Pengobatan secara 'alternate day' pernah dianjurkan untuk terapi epilepsi yang refrakter dalam usaha untuk mengurangi efek samping ini. Hanya sedikit pasien saja kiranya yang bisa mendapat manfaat dari pemakaian obat ini dan sekitar 50% dari mereka akan mengalami kejang 'withdrawal' bila obat ini dihentikan, terutama pada mereka yang mempunyai kerusakan otak sebelumnya.

Clobazam.

Obat ini bermanfaat untuk digunakan sebagai terapi tambahan pada kasus epilepsi yang refrakter. Pada pemakaian jangka panjang hanya sedikit saja pasien yang memperoleh kemajuan dalam pengendalian kejangnya. Pemakaian secara intermiten mungkin dapat mengurangi kemungkinan terjadinya toleransi. Brodie menganjurkan pemakaian obat ini untuk waktu singkat pada 'catamenial' epilepsi (kasus dimana sekitar waktu haid frekwensi serangan bertambah) dan sebagai payung untuk saat saat rawan dimana epilepsi lebih mudah kumat : waktu libur, saat akan menikah atau akan menjalani operasi. Pada pasien yang biasa menderita segerombol serangan epileptik maka pemberian 30 mg clobazam mungkin dapat memutuskan mata rantai serangannya. Efek sedasi dari obat ini tidak banyak tapi dapat timbul beberapa efek samping lain : depresi, rasa letih dan mudah marah. Pada pasien yang sudah menderita retardasi mental maka pemberian obat ini dapat memperburuk tingkah laku pasien sedangkan manfaatnya tidak seberapa.

Pengobatan pasien epilepsi lama.

Terapi medisinal untuk kelompok pasien dengan epilepsi yang telah mendapat terapi tapi belum berhasil terkontrol kejangnya adalah jauh lebih sulit daripada mengobati pasien baru. Prognosa lebih jelek,seringkali telah timbul resistensi terhadap obat dan seringkali terdapat juga faktor-2 psikologik, neurologik maupun sosial. Di Surabaya selama saya bekerja di poliklinik Neurologi yang paling menyedihkan adalah sering terputusnya obat karena keluarga tidak mampu membeli walaupun sudah diberi resep obat generik yang termurah !

Kebanyakan dari mereka telah memakai beberapa obat sekaligus. Shorvon mengusulkan tindakan sebagai berikut :

Evaluasi ulang :

- Apakah diagnosa epilepsi sudah benar ? Menurut dia sekitar 20% dari pasien ternyata tidak menderita epilepsi tetapi kejang non-epileptik misalnya kejang psikogenik, syncope, aritmia jantung. Sedapat mungkin dicari etiologi epilepsinya.

- Riwayat lengkap dari pengobatan yang telah diberi perlu diteliti kembali. Perlu dicatat obat mana yang jelas berguna dan yang mana tidak atau kurang berguna. Perlu pula dicatat obat mana yang belum pernah dipakai.

- Bilamana mungkin periksalah kadar obat dalam darah pasien.

Pengobatan :

Berilah pengobatan dengan memperhatikan obat mana yang dalam kasus yang dihadapi merupakan obat pilihan pertama. Obat lama yang jelas kurang bermanfaat sebaiknya di hentikan. Pilihan terutama untuk obat yang sesuai tapi yang belum pernah dipakai.

Tujuan adalah untuk sedapat mungkin hanya memakai 1 atau paling banyak dua macam obat saja. Sangat jarang diperlukan pemakaian macam obat yang lebih banyak

Juga penting untuk mencari keseimbangan antara terkontrolnya kejang dengan efek samping kumulatif dari obat-obat yang secara serentak dipakai.

Atas dasar ini dapatlah dimulai untuk mengurangi secara bijak obat yang kiranya paling tidak bermanfaat dan kemudian bila perlu memilih obat lain yang lebih sesuai. Perlu di ingat bahwa pengurangan obat harus selalu bertahap dengan mengikuti pola yang telah disebutkan diatas. Seluruh proses penyesuaian ini mungkin memakan waktu beberapa bulan.

Akhirnya perlu di ingat bahwa terdapat batas dalam efektivitas terapi. Pada sebagian kecil pasien mungkin tidak dapat atau bahkan tidak bijaksana untuk secara terlalu gigih mencari dosis dan kombinasi obat yang secara 100 % dapat menekan serangan.

Adalah lebih baik untuk membiarkan pasien kadang kadang kejang dengan memakai obat yang aman daripada sebaliknya memberi obat hingga pasien 'teler' . Jadi janganlah 'over treat' .

Menghentikan pengobatan.

Pada pasien yang telah terkontrol epilepsinya pada suatu saat akan timbul pertanyaan kapan terapi dapat dihentikan. Ini merupakan suatu hal yang sulit untuk diputuskan, tiap kasus perlu dipertimbangkan secara khusus. Sebelum obat mulai dikurangi pasien serta keluarganya perlu diberi penjelasan yang cukup. Sekitar 20-50% dari pasien akan mengalami relapse . Hal ini antara lain juga tergantung pada beberapa faktor. Yang dianggap memperburuk prognose adalah misalnya :

- riwayat kejang yang lama
- kejang parsial
- adanya lesi struktural pada otak.

Yang dianggap memperbesar kemungkinan berhasilnya penghentian obat adalah misalnya :

- makin lama waktu bebas serangan makin baik
- makin cepat dimulainya terapi pada awal penyakit
- makin lama waktu bebas serangan setelah obat dihentikan.

Penghentian pengobatan untuk pasien dengan riwayat epilepsi yang sudah lama baru boleh dipikirkan bila minimal sudah 2 tahun tidak kumat. Untuk pasien yang hanya kejang 1 atau 2 kali sudah dimulai pengobatan maka penghentian obat boleh dipertimbangkan sesudah minimal 6 bulan bebas serangan.

Pasien dengan epilepsi parsial, epilepsi simtomatik, cacad mental dan tanda-2 neurologik adanya lesi saraf pusat sebaiknya diberi terapi lebih lama walaupun kejangnya telah terkontrol.

- Penghentian obat harus secara sangat bertahap !
- Tiap kali hanya satu obat saja yang dikurangi.
- Resiko untuk kambuh lagi harus benar benar dijelaskan pada pasien maupun keluarganya. Bila kambuh lagi maka pasien harus mematuhi batasan batasan yang timbul karena ini misalnya bahwa ia tidak boleh lagi mengemudikan mobil, berenang dan sebagainya. Pada akhirnya penghentian obat selalu merupakan sesuatu yang sangat individual. Segala untung ruginya perlu dipertimbangkan dengan cermat sebelum keputusan diambil.

Pengobatan Epilepsi pada kehamilan dan laktasi.

Epilepsi bukanlah pantangan untuk hamil dan melahirkan. Dalam keadaan yang ideal maka kehamilan baru boleh terjadi bila :

- pengendalian epilepsi sudah benar sempurna dan pasien untuk minimal 2 tahun bebas serangan
- tidak terdapat lesi anatomis di otak
- pasien hanya memakai obat antikonvulsan tunggal.

Segala kemungkinan komplikasi haruslah dibicarakan secara tuntas dengan mengingat bahwa lebih dari 90% dari kehamilan yang terjadi pada pasien epilepsi berakhir dengan baik.

Status epileptikus hanya terjadi kurang dari 1% selama hamil.

Dalam hal ini yang amat penting adalah menginsyafkan pasien akan perlunya memakai obat secara amat teratur. Anggapan bahwa obat perlu dihentikan untuk menyelamatkan janin adalah salah. Trimester pertama, saat partus dan puerperium merupakan saat yang perlu di waspadai.

Proses fisiologik dari kehamilan sendiri akan merubah kadar obat. Penambahan volume distribusi, berkurangnya ikatan dengan protein, dipercepatnya metabolisme oleh hepar dan ekskresi oleh ginjal menurunkan kadar obat dalam darah. Penambahan dosis harus diputuskan berdasar pada evaluasi tiap pasien secara klinis.

Fenitoin akan mengalami penurunan yang lebih banyak dibanding dengan carbamazepine, sodium valproate, fenobarbital atau primidone. Hal ini disebabkan karena turunnya serum albumin dan lebih efisiennya metabolisme oleh hepar pada wanita hamil.

Bila frekwensi kejang bertambah sedangkan kadar fenitoin berkurang lebih dari 25% dari sebelumnya maka dosis perlu ditambah dengan sekitar 25 mg/hari. Empat minggu lagi perlu di periksa apakah timbul efek samping yang menandakan timbulnya toksisitas fenitoin (nystagmus/ataxia). Mungkin masih perlu ditambah lagi dosisnya bila memang perlu.

Pertanyaan yang sering timbul adalah tentang efek teratogenesis pada bayi yang akan lahir. Secara umum angka timbulnya malformasi kongenital adalah sekitar 6% dari kelahiran. Angka ini 3 x lebih tinggi dari angka pada kelahiran dari ibu tanpa epilepsi.

Pemakaian kombinasi obat memperbesar kemungkinan lahir cacat. Bila dipakai 3 macam obat atau lebih maka kemungkinan lahir cacat adalah 10% atau bahkan lebih. Malformasi kongenital yang sering adalah cheiloschisis dan kelainan jantung yang terjadi sekitar 18 per 1000 lahir hidup. Angka untuk populasi umum adalah 2 per 1000 untuk cheiloschisis dan 5 per 1000 untuk kelainan jantung.

Kira kira 10% dari bayi yang lahir dari ibu yang memakai fenitoin akan disertai dengan 'hydantoin syndrome' : anomali ringan pada craniofacial serta jari jari. Hanya sedikit saja yang lahir dengan cheiloschisis, penyakit jantung kongenital dan mikrosefali.

Pada bayi dari ibu dengan sodium valproate pernah dilaporkan terjadinya spina bifida.

Pemakaian fenobarbital dan primidone juga bisa menimbulkan malformasi cheilopalatoschisis dan kelainan jantung, terutama bila juga dipakai pada saat yang sama fenitoin.

Secara lebih jarang pernah dilaporkan juga timbulnya defek craniofacial, hipoplasia kuku dan lambatnya pertumbuhan anak pada pemakaian carbamazepine selama kehamilan.

Pemberian vitamin K secara profilaktis perlu untuk ibu yang memakai antikonvulsan yang enzyme-inducer seperti carbamazepine, fenitoin atau fenobarbital. Bayi mereka biasanya lahir dengan gangguan faal pembekuan karena kekurangan vitamin K. Biasanya pemberian dimulai pada trimester terakhir kehamilan pada ibu dan pada bayi segera setelah lahir.

Bayi yang lahir dari ibu yang memakai obat dari golongan benzodiazepin mungkin nampak ngantuk untuk sementara.

Dapat juga timbul gejala abstinensi pada bayi dari ibu yang memakai fenobarbital atau primidone : muntah-2, sulit menyusui, hiperaktif, insomnia hiperrefleksi dan diare.

Semua antikonvulsan dapat ditemukan pada susu ibu tapi biasanya dalam kadar yang rendah hingga tidak atau sangat sedikit mengganggu. Karena itu tetap dapat dianjurkan agar ibu menyusui bayi mereka sama seperti pada keadaan normal. Bila dosis obat yang dipakai ibunya memang tinggi hingga dikhawatirkan timbulnya sedasi pada bayi dapat dianjurkan pemberian makanan secara bergantian antara a.s.i dengan susu botol.

Dari pengalaman saya pribadi selama ini saya belum pernah menjumpai kelainan pada para bayi yang lahir dari para pasien saya yang selama kehamilannya terpaksa terus memakai antikonvulsan. Juga saya jarang menjumpai kasus dimana dosis antikonvulsan perlu ditingkatkan lebih dari 10% selama kehamilan mereka.

Sesuai dengan anjuran pemerintah biasanya saya sarankan untuk tidak mempunyai lebih dari dua anak.

Perkembangan obat antiepileptik.

Beberapa nama dalam sejarah kedokteran patut di ingat bila kita ingin membicarakan perkembangan pengobatan epilepsi. Locock sekitar tahun 1850 memelopori pemakaian bromide sebagai obat anti kejang. Kemudian pada tahun 1912 Hauptmann menemukan bahwa fenobarbital mempunyai efek antikonvulsi yang lebih baik. Fenitoin dipelopori pemakaiannya sebagai obat antiepileptik oleh Merritt dan Putnam pada tahun 1937. Para penyelidik terus berusaha untuk menyempurnakan khasiat dari obat-2 ini dengan mengotak-atik susunan molekulnya. Sebagai hasilnya terciptalah beberapa obat lain seperti ethosuximide dari fenitoin, oxcarbazepine dari carbamazepine dan eterobarb dari fenobarbital.

Dari usaha untuk memperkuat efek anti kejang dari GABA dikembangkan beberapa obat yang ternyata tidak semuanya dapat dipakai dalam praktek. Yang masih boleh disebut adalah Vigabatrin, suatu inhibitor terhadap aminotransferase yang merusak GABA. Obat lain dalam golongan ini adalah Gabapentin, suatu analog dari GABA yang cukup efektif untuk jenis epilepsi tertentu.

Suatu pendekatan lain adalah usaha untuk memperlemah zat zat yang dikenal sebagai. mempermudah timbulnya kejang. Dalam hal ini fokus ditujukan untuk memperlemah aktivitas dari glutamate. Suatu zat yang disebut MK-801 yang mula mula dianggap sangat potensial untuk dikembangkan lebih lanjut ternyata terlalu banyak efek sampingnya hingga tak dapat dipakai dalam praktek. Berikut ini adalah beberapa dari deretan obat baru yang mungkin kelak dapat memperkuat persenjataan kami guna melawan epilepsi: progabide, vigabatrin, gabapentin, clobazam, denzimol, eterobarb, felbamate, flunarizine, lamotrigine, milacemide, oxcarbazepine, ralitoline, stiripentol, topiramate dan zonisamide.

Vigabatrin.

Obat ini merupakan inhibitor terhadap enzim aminotransferase yang merusak GABA. Rupanya berguna untuk dipakai sebagai terapi tambahan terhadap kejang parsial. Pada epilepsi yang bandel obat ini dapat mengurangi frekwensi kejang sekitar 50% pada 50% dari pasien. Efek samping yang paling sering adalah ngantuk, pusing dan bertambahnya berat badan. Bila terlalu cepat ditingkatkan dosisnya dapat menimbulkan kecuali ngantuk juga kegelisahan sampai psikosis. Dosis awal tidak boleh melampaui 500 mg/hari. Dosis sehari yang dianggap wajar adalah 1.5 g, 2 kali sehari. Keamanannya pada pemakaian jangka panjang belum diketahui.

Gabapentin.

Obat ini mungkin berguna untuk epilepsi parsial. Dalam dosis 1200 mg sehari ternyata efektif untuk epilepsi yang bandel.

Efek samping yang dilaporkan umumnya tidak berat: ngantuk, rasa letih, pusing, dan penambahan berat badan. Percobaan yang dilakukan oleh UK Gabapentin study group dan dilaporkan di Lancet pada bulan Mei tahun ini memakai sebagai kelompok pasien yang menderita epilepsi parsial yang bandel. Gabapentin diberi sebagai terapi tambahan. Ternyata 25% dari mereka mengalami penurunan minimal 50% dari frekwensi kejang sebelumnya. Kelompok yang diberi plasebo hanya mengalami pengurangan 12½% saja dari frekwensi kejang mereka. Schmidt membandingkan ini dengan penurunan pada 18% saja dari 30 orang yang mereka beri tambahan terapi dengan fenitoin, carbamazepine atau fenobarbital disamping terapi lain yang telah mencapai dosis cukup tapi masih kurang baik respóns klinisnya.

Oxcarbazepine.

Obat ini merupakan 10-keto analogue dari carbamazepine. Efek terapetisnya mirip benar dengan carbamazepine baik sebagai terapi tunggal maupun sebagai terapi tambahan. Efek sampingnya lebih ringan, baik yang mengenai susunan saraf maupun reaksi alergi yang dapat timbul. Diharapkan obat ini kelak dapat merupakan pengganti dengan sifat sifat yang lebih sempurna dari carbamazepine.

Lamotrigine.

Obat ini secara kimiawi sama sekali berlainan dengan antikonvulsan yang lain. Efek kerjanya diduga lewat kemampuannya untuk menghambat pelepasan neurotransmitter asam amino yang bersifat merangsang timbulnya kejang. Hasil uji-coba selama ini cukup menggembirakan. Obat ini dipercepat metabolismenya oleh carbamazepine, fenitoin dan fenobarbital tapi dihambat metabolismenya oleh sodium valproate. Kegunaannya sebagai monotherapy pada pasien epilepsi baru sedang dicoba.

Zonisamide.

Obat ini berasal dari Jepang. Percobaan mengenai efektivitasnya telah berlangsung di beberapa pusat di Amerika dan Jepang. Katanya obat ini terutama efektif untuk epilepsi mioklonik. Tapi uji coba di Amerika dihentikan karena dicurigai hubungannya dengan timbulnya batu ginjal pada beberapa pasien. Kelompok Jepang tidak menemui efek samping ini dan hingga kini belum ada kesepakatan antara keduanya.

Flunarizine.

Obat ini merupakan suatu calcium entry blocker dengan sifat antihistaminik, antikolinergik dan antidopaminergik.

Pengobatan dengan zat ini tidak merubah kadar steady-state dari carbamazepine maupun fenitoin. Hasilnya sebagai terapi 'add-on' pada epilepsi yang refrakter masih saling bertentangan mengenai apakah benar obat ini mempunyai efek sebagai antikonvulsan atau tidak. Obat ini bersifat sedatif dan dapat menimbulkan efek ekstrapiramidal.

Felbamate.

Obat ini merupakan suatu discarbamate yang masih berkaitan dengan meprobamate. Percobaan pada pasien dengan epilepsi parsial di dua sentra di Amerika Serikat katanya menunjukkan hasil baik dalam pengurangan frekwensi serangan. Studi oleh NIH juga menghasilkan kesimpulan yang serupa. Akan tetapi jumlah pasien masih terlalu kecil untuk dapat ditarik kesimpulan yang bermakna. Bila dipakai bersama carbamazepine obat ini akan menurunkan kadar dari carbamazepine. Mungkin diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk obat yang masih baru ini.

Stiripentol.

Obat ini berasal dari ethylene alcohol. Sudah lebih dari 200 pasien menjalani uji coba dengan obat ini di beberapa negara. Hasilnya cukup menggembirakan dan studi lebih lanjut sedang berlangsung.

Eterobarb.

Ini merupakan derivat dari asam barbiturat. Efek antikonvulsannya serupa dengan fenobarbital tapi mungkin kurang sedasinya. Didalam tubuh obat ini dikonversikan menjadi fenobarbital dan hal ini dapat sepenuhnya menjelaskan efek antikonvulsifnya. Pada anak-anak efek hiperaktif yang ditimbulkan kurang daripada bila dipakai fenobarbital.

Peran Bedah Saraf pada pengobatan epilepsi.

Penyelidikan dari Rodin, Hauser dan Kurland memperkirakan bahwa sekitar 45% dari pasien dengan epilepsi parsial tidak dapat tertolong secara memuaskan dengan pengobatan medisinal saja. Bahkan dengan memakai kriteria yang lebih ketat masih terdapat sekitar 12.5 hingga 25% dari pasien yang dapat dianggap menderita epilepsi yang 'intractable', yang merupakan calon untuk tindakan bedah. Pada tahun 1989 sekitar 500 kasus saja yang menjalani pembedahan untuk maksud meredakan serangan kejangnya di Amerika Serikat. Kebanyakan dari pusat yang mengerjakan operasi ini melaporkan bahwa 2 dari 3 pasien berhasil dihilangkan kejangnya secara total atau sedikitnya amat dikurangi frekwensi serangannya.

Ounstedt dan Falconer mengusulkan intervensi bedah secara dini pada para pasien anak yang menderita epilepsi yang sulit diobati secara medisinal saja. Dikatakan bahwa tindakan ini akan memberi kesempatan pada pasien untuk tumbuh secara lebih normal dalam lingkungan sosial yang pantas.

Pemilihan pasien.

Terapi secara bedah untuk pasien epilepsi mungkin dilakukan untuk mencapai salah satu dari dua sasaran. Yang pertama adalah untuk menghilangkan penyebab kejangnya sendiri dengan misalnya mengeluarkan jaringan parut, tumor atau AVM berikut jaringan yang mengelilingi fokus tersebut yang telah bersifat epileptogenik. Tujuan kedua biasanya ditempuh bila penyembuhan tidak mungkin tercapai. Dalam hal ini dicoba untuk meringankan akibat yang terburuk dari serangan epileptiknya dengan mengerjakan "corpus callosotomy", mengeluarkan fokus yang dianggap epileptogenik atau setidaknya berusaha menghilangkan jalur yang lazim dianggap epileptogenik: amygdalohippocampectomy.

Biasanya dianggap wajar bilamana tindakan bedah dilakukan pada kasus dimana kejang berasal dari satu fokus yang terlokalisir dan yang dapat dicapai secara bedah setelah segala usaha secara medisinal yang maksimal gagal untuk mencapai hasil memuaskan. Istilah "surgically accessible" berarti bahwa lesi tersebut dapat dijangkau secara bedah tanpa kemungkinan resiko timbulnya defisit neurologik yang lebih besar daripada epilepsinya.

Tentang apa yang merupakan hasil yang kurang memuaskan dapat di tafsirkan secara berbeda beda. Misalnya seorang petani yang tidak perlu mengemudikan mobil mungkin masih dapat mencari nafkah secara adekuat bagi dirinya sendiri dan keluarganya walaupun ia masih kadang kadang mengalami serangan beberapa kali dalam setahun. Sebaliknya kejang yang hanya satu kali saja mungkin sudah cukup destruktif akibatnya bila terjadi pada seorang guru yang sedang berdiri dimuka kelas ! Untuk orang ini kontrol kejang baru dapat dikatakan cukup bila ia sama sekali bebas kejang. Karena itu hendaknya seleksi pasien dilakukan secara sangat individual dan ketat. Semua sarjana setuju bahwa sebelum dicalonkan untuk operasi setiap usaha untuk memberi obat yang tepat dan cukup telah dijalankan dan bahwa pasien telah benar benar secara taat dan tekun menuruti cara pemakaian obatnya.

Kemudian calon pasien untuk tindakan bedah ini masih perlu menjalani serangkaian tes dari yang noninvasif sampai invasif untuk lebih meyakinkan bahwa tindakan bedah itu memang perlu dan dapat diharapkan akan membawa manfaat bagi pasien.

Pengobatan Epilepsi pada usia lanjut.

Dulu dianggap bahwa epilepsi pada usia lanjut tidak umum dan bahkan tidak penting. Ternyata kenyataannya tidaklah demikian. Terdapat kenaikan yang tajam dari jumlah pasien kejang sesudah usia 60 tahun. Menurut Hauser dan Kurland terdapat kenaikan dari 11.9/100.000 pada kelompok usia 40-59 ke 82/100.000 pada mereka yang berusia diatas 60. Shorvon dkk. di Inggris serta kelompok penyelidik di Denmark juga mendapatkan angka yang serupa. Pentingnya kejang pada usia lanjut antara lain disamping akan sangat membatasi aktivitas dan mengurangi kepercayaan diri pasien yang terkena juga bahwa kejang yang terjadi pada usia di mana osteoporosis mulai mengancam dapat, menimbulkan bahaya terjadinya fraktur tulang. Kejang yang berkepanjangan pada usia lanjut merupakan juga bahaya bagi sistem kardiovaskuler mereka. Sebagai faktor penyebab dapat dikatakan bahwa yang terbanyak mungkin karena faktor vaskuler (Hart dan Shorvon, unpubl.data). Hal ini sama sekali tidak mengherankan karena GPDO memang merupakan hal yang sering dijumpai pada usia lanjut. Kejang bukan saja dapat mengikuti stroke tapi juga dapat merupakan gejala yang mengawali adanya GPDO.

Penyebab kedua adalah tumor otak, baik yang primer maupun yang metastatik. Subdural hematoma kadang kadang dijumpai sebagai penyebab kejang pada usia lanjut.

Pada garis besarnya pengobatan serangan epileptik pada usia lanjut adalah tidak jauh berbeda dengan pada usia muda. Hingga saat ini belum terkumpul cukup data mengenai efektivitas dan keamanan obat obat antikonvulsan untuk usia lanjut. Pilihan antara mudahnya fenitoin yang dapat hanya digunakan sekali sehari harus dipertimbangkan dengan lebih sedikitnya efek gangguan kognitif pada penggunaan carbamazepin dan valproate. Hal ini akan menjadi lebih penting lagi bila pasien yang dihadapi sudah mempunyai gangguan yang disebabkan penyakit di otaknya. Dosis awal haruslah lebih rendah karena pada usia ini metabolisme obat tidaklah sama dengan pada usia muda. Bila dipakai fenitoin maka pemantauan kadar darah obat ini sangat penting karena lebih sering timbulnya gangguan kognitif.

Apakah boleh dipikirkan untuk secara bertahap mengurangi dosis obat serta kemudian menghentikannya sesudah pasien beberapa tahun bebas serangan ? Data yang ada rupanya tidak menyokong hal ini: kemungkinan untuk timbulnya kejang lagi adalah cukup besar. Sudah barang tentu diperlukan juga obat obat lain untuk sejauh mungkin memperbaiki penyakit yang mendasari kejang pada usia lanjut. Usaha untuk memperbaiki perfusi darah otak seringkali membawa hasil cukup baik.

