

EPILEPSY

Reu
Ka
016.853
Pond
P

**PENGOBATAN EPILEPSI :
BEBERAPA PANDANGAN BARU**

**MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA**



OLEH :
dr. GUNAWAN BUDHIARTO

00065-19953141

**LABORATORIUM ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR
September 1994**

Pengobatan Epilepsi:Beberapa Pandangan Baru.

Gunawan Budiarto
FK.Unair/RSUD Dr.Soetomo.

Pendahuluan.

Epilepsi merupakan penyakit yang banyak dijumpai di praktek seorang dokter. Menurut Shorvon (15) prevalensinya adalah 4-10/1000 sedangkan insidensinya antara 20-50 kasus/100.000 orang pertahun. Menurut Kshirsagar dan Shah angka pada negara berkembang adalah dua kali lipat daripada angka pada negara maju. Di Nigeria angka kejadian diantara penduduk yang tinggal dikota adalah jauh lebih rendah daripada mereka yang tinggal didesa. Hal ini antara lain disebabkan karena kurang tersedianya sarana kesehatan di desa. Angka di India adalah 5.6/1000 sedangkan untuk Kashmir angkanya adalah 2.47/1000. (1)

Menurut Hauser sekitar 10% dari penduduk pada suatu saat memerlukan pengobatan untuk kejang (21). Brodie memperkirakan sekitar 50 juta orang diseluruh dunia menderita epilepsi (4).

Insidens tertinggi adalah pada masa kanak kanak. Pada kelompok usia 15-60 tahun angka ini mendatar dan meningkat lagi pada usia diatas 65 tahun. Oleh Adams dikatakan epilepsi menduduki tempat kedua sesudah stroke dibidang Neurologi (5).

Pada masa lalu dokter umumnya menganggap epilepsi adalah suatu penyakit yang harus diderita seumur hidup dan bahwa pengobatan hanya mampu menahan timbulnya kejang tanpa menyembuhkan penyakitnya. Pandangan pesimistik ini menurut saya tidaklah tepat bila dihubungkan dengan beberapa perkembangan baru yang terjadi pada beberapa tahun terakhir ini. Saya berpendapat dengan seleksi obat yang sesuai dan pemantauan obat yang tekun setidaknya sebagian yang cukup besar dari para pasien kita akan dapat sembuh atau setidaknya diperbaiki mutu kehidupannya dan kemudian dikurangi dosis obat antiepilepsinya. Seperti juga dibidang kedokteran lain juga dibidang Epileptologi dapatlah dikatakan bahwa kemajuan baru membawa harapan baru bagi kesembuhan penderita (10).

Dalam makalah ini saya akan membicarakan:

- I. Pengobatan epilepsi secara medisinal.
- II. Pengobatan Status epileptikus

I. Pengobatan Epilepsi secara Medisinal.

Sebelum memulai terapi dengan obat antiepilepsi terlebih dahulu harus dijawab beberapa pertanyaan berikut ini :

- a. Apa benar yang dihadapi adalah epilepsi ?
- b. Kapan waktu yang paling tepat untuk memulai terapi ?
- c. Obat apa saja yang dapat dipakai ? Berapa dosisnya ?
- d. Kapan terapi boleh dihentikan ?

a. Apa benar Epilepsi ?

Ini adalah pertanyaan yang maha penting. Diagnosa epilepsi haruslah ditegakkan dengan berdasar pada anamnesa yang cermat dan/atau rekaman EEG yang menunjang. Perlu diingat bahwa tidak semua kejang itu epileptik. Banyak penyakit ataupun gangguan lain yang

bisa disertai kejang sebagai salah satu manifestasinya (2,10). Rekaman EEG juga tidak selalu membantu : rekaman pada saat pasien tidak kejang bahkan seringkali normal. Keadaan yang ideal adalah bilamana kita sebagai dokter dapat menyaksikan sendiri bentuk serangannya. Lebih baik lagi bila disamping pandangan mata ini ada juga rekaman EEG yang menunjang (9).

Pemeriksaan laboratorium lengkap yang antara lain meliputi penentuan kadar gula darah, elektrolit faal hepar dan ginjal penting, bukan saja dalam rangka diagnostik tapi juga untuk mempunyai data dasar yang dapat dipakai saat terapi (10).

EEG tetap merupakan sarana pemeriksaan pelengkap yang penting. Bila dilakukan secara cermat, dengan jangka waktu yang cukup maka kerap kali dapat ditarik kesimpulan yang berguna. Di negara maju EEG monitoring yang dikombinasikan dengan rekaman video dipakai untuk kasus dimana diagnosa adalah meragukan (7).

Pada kasus dimana epilepsi dicurigai hanyalah sebagai bagian dari gejala suatu penyakit, misalnya tumor otak, perdarahan subdural dan sebagainya maka pemeriksaan yang lebih mendalam seperti CT scan dan MRI adalah perlu. Adanya suatu fokus pada EEG juga mengharuskan kita untuk waspada. Begitu juga dengan pasien yang menderita serangannya pertama kali pada usia dewasa. Makin lanjut usia pasien waktu mendapat serangan pertama makin besar kemungkinan adanya faktor penyebab dari serangan epilepsinya (5,7).

b. Kapan terapi dengan obat antiepilepsi dimulai ?

Menurut Freeman kemungkinan suatu kejang pertama di ikuti kejang berikut adalah 30%, sesudah kejang yang kedua adalah 40% dan setelah kejang ketiga juga sekitar 40% (19).

Berlawanan dengan pendapat yang umum dianut kejang pertama maupun kejang berikutnya hampir pasti tidak akan berbahaya bagi nyawa, membuat pasien jadi bodoh dan sebagainya. Walaupun demikian dalam prakteknya cukup sering juga kejang epileptik pertama sudah membuat seorang dokter memulai pengobatan dengan obat anti epileptik. Misalnya bila pada rekaman EEG yang dibuat sesudah serangan tersebut jelas memperlihatkan pola rekaman yang sesuai untuk suatu epilepsi. Dalam hal ini kemungkinan timbulnya serangan yang berikut adalah cukup nyata : sebaiknya dimulai terapi.

Apakah ada alasan lain yang membenarkan dimulainya suatu "early therapy" ? Misalnya :

1. Bahaya terjadinya kematian .

Walaupun benar kejang epileptik yang terjadi bisa berakibat kematian kemungkinan bahwa hal ini benar terjadi adalah amat kecil. Karena itu sebagai alasan untuk memulai terapi kekhawatiran ini adalah kurang kuat (19).

2. Bahaya timbulnya cedera, kecelakaan waktu mengalami serangan.

Kerap kali timbul pertanyaan : bagaimana bila terjadi serangan waktu pasien sedang bersepeda, berenang atau menyebrang jalan ? Menurut Freeman kemungkinan terjadinya cedera selama bersepeda, berenang dan sebagainya hampir sama besarnya atautakah anak itu punya penyakit ini atau tidak. Anak tanpa epilepsipun bisa juga tenggelam sewaktu berenang. Pencegahannya bukan dengan melarang berenang akan tetapi dengan memberi pengawasan yang cukup waktu anak itu berenang. Cara ini kiranya lebih masuk akal daripada melarang kegiatan pasien secara berlebihan yang pasti akan berdampak lebih buruk bagi perkembangan jiwa pasien tersebut.

Karena itu Freeman berpendapat :

1. Terapi untuk mereka yang baru satu kali mengalami serangan: Tidak perlu, kecuali bila EEG jelas ada kelainan.
2. Pembatasan untuk kegiatan bagi pasien tersebut juga tidak perlu (19).

Untuk pasien dengan serangan "absence" atau serangan yang berupa "partial complex seizures" mungkin lebih baik bila sebelum serangan dapat di atasi kegiatan pasien dibatasi.

Fukuzako dan Izumi yang dikutip oleh Tunnclyff mengatakan kemungkinan timbulnya serangan berikut untuk suatu "unprovoked seizure" adalah 36% dalam tahun pertama, 48% dalam 3 tahun dan 56% dalam 5 tahun berikutnya (18).

Karena itu mereka juga tidak menganjurkan diberikannya terapi pada serangan pertama. Perkecualian diberikan untuk mereka yang harus menjalankan mesin atau yang bila kumat bisa membahayakan dirinya sendiri maupun orang sekelilingnya. Mereka yang harus tampil didepan umum, seperti misalnya guru, juga lebih cepat diberi terapi daripada misalnya seorang ibu rumah tangga.

Pemberian terapi secara uji coba adalah salah.

Polypharmacy juga salah (16). Anggapan bahwa dengan memberikan suatu cocktail maka akan dapat dicapai pengendalian epilepsi secara lebih sempurna adalah salah dan hanya memperlihatkan kebodohan kita sendiri.

Jadi kapan waktu yang terbaik untuk memulai terapi ?

Pasien dengan diagnosa epilepsi harus dimulai terapinya bilamana dalam pendapat dokter pasien tersebut akan mendapatkan serangan lagi bila tidak diobati. Jenis serangan ikut menentukan :

* Suatu "absence" jarang timbul hanya sekali dan seringkali datang berkali kali : sebaiknya dimulai terapi.

* Suatu serangan epileptik dengan jelas ada kelainan pada EEG, adanya gejala neurologik fokal, adanya retardasi mental (jadi adanya bukti telah adanya lesi struktural diotak) juga sebaiknya langsung diberi terapi.

c. Obat apa saja yang dapat dipakai ? Berapa dosisnya ?

Pilihan obat tergantung pada jenis epilepsi yang dihadapi. Telah dikatakan bahwa sebaiknya dimulai dengan satu obat saja yang menurut pendapat anda terbaik untuk jenis epilepsi tersebut : mulailah dengan "monotherapy" (16). Sekedar sebagai pedoman:

First and Secondline drugs for specific seizure types (10,13)

	Partial seizure		Generalized Seizures		
			Tonic-clonic	Absence	Myoclonic Atonic tonic
First-line drug	CBZ or PHT	CBZ/PHT/VP	ETH/VP	VP/ETH	VP/ETH
Second-line	PB/PR/VP	PB/PR	CLZ	CLZ	CLZ

CBZ = carbamazepine; PHT = phenytoin; VP = valproate.
ETH = ethosuximide ; PB = phenobarbital; CLZ = clonazepam.

Pilihan obat diatas berdasar pada efektivitas maupun efek samping dari masing masing obat. Dalam mengatasi kejang daya phenobarbital dapat dikatakan sama dengan phenytoin akan tetapi phenobarbital lebih banyak menimbulkan efek samping. Atonic-tonic seizure biasanya resisten terhadap pengobatan. Untuk jenis ini rupanya valproate lebih efektif daripada obat lainnya. Bila tonic-tonic seizure diikuti dengan kejang umum maka carbamazepine ataupun phenytoin akan sama efektifnya.

Dosis dan frekwensi pemberian (8).

Carbamazepine	10 - 20 mg/kgBB/h	3 - 4x/hari
Phenytoin	4 - 7 mg/kgBB/h	1 - 3x/hari
Valproat	15 - 30 mg/kgBB/h	2 - 4x/hari
Phenobarbital	1.5- 3 mg/kgBB/h	1 - 3x/hari
Ethosuximide	15 - 30 mg/kgBB/h	1 - 2x/hari

Frekwensi pemberian tergantung pada waktu paruh masing masing obat. Phenytoin sodium seperti yang dipasarkan oleh Parke Davis mempunyai waktu paruh panjang dan karenanya dapat diberikan sekali sehari pada orang dewasa. Begitu pula carbamazepine bentuk controlled release (CR) bisa diberikan hanya 2 kali sehari saja. Dosis untuk orang tua mungkin agak berbeda dengan dosis pada anak. Untuk obat yang sebagian terdapat dalam keadaan terikat pada protein di serum maka penurunan jumlah protein ini bisa berakibat naiknya kadar obat yang "unbound" atau bebas hingga walaupun kadar total tidak tinggi sudah ada gejala intoksikasi.

Mekanisme Kerjanya Obat Anti Epilepsi.

Obat lama seperti phenobarbital dapat dikatakan diketemukan efek anti kejangnya secara uji-coba. Dengan kemajuan dibidang kedokteran pada dekade terakhir ini memungkinkan kita untuk mengerti mekanisme kerja dari sebagian obat anti epileptik yang kini umum dipakai.

Phenytoin. (6,13).

Dari kelompok hydantoin ini diphenylhydantoin merupakan yang paling dikenal dan dipakai.

Efek pada taraf seluler yang utama dari obat ini adalah kemampuannya untuk memblokir "high frequency firing" dari sel. Kemampuan ini dianggap karena kerja langsung dari obat ini pada saluran Natrium yang "voltage-gated". Saluran Natrium ini yang bertanggung jawab pada pembentukan dan penerusan aksi potensial yang Na-dependent. Neuron yang tidak termasuk high frequency firing tidak dipengaruhi oleh phenytoin. Akibat dari blokade terhadap saluran Na ini adalah diblokirnya potensiasi post tetanik. Mekanisme inhibisi PTP (post tetanic potentiation) ini yang dianggap merupakan mekanisme penting dari khasiat obat ini.

Phenytoin juga menstimulir kegiatan Na/K adenosine triphosphate. Mekanisme ini terutama menyangkut neuron yang terletak didalam fokus yang epileptogenic dimana terdapat gangguan pada keseimbangan Na dan K. Phenytoin membantu menormalkan gradien ion dan ini juga dianggap bagian penting dari efek antikejang dari obat ini. Pada konsentrasi yang tinggi in vitro phenytoin mempunyai pengaruh pada saluran calcium yang voltage-dependent.

Dalam praktek blokade oleh phenytoin pada low-voltage-activated T-type currents yang terdapat di sel thalamus tidak terjadi bila kadar phenytoin masih pada kadar terapeutik. Jadi mungkin sementara ini dapat disimpulkan bahwa phenytoin tidak bekerja lewat saluran calcium pada kadar terapi yang lazim. Waktu-paruh obat ini sekitar 24 jam dan setelah tercapai steady-state akan terjadi perubahan kadar secara "zero-kinetics" bila dosis dinaikkan (10).

Carbamazepine. (6,13).

Obat ini pertama kali disintesa oleh Schlinder yang bekerja pada Geigy pada tahun 1953. Sifat antikonvulsannya mulai dikenal pada tahun 1963. Cara kerja dari obat ini sangat mirip dengan phenytoin. Metabolit dari obat ini yaitu carbamazepine epoxide masih mempunyai efek antikonvulsan seperti carbamazepine sendiri. Penyerapan pada pemakaian oral adalah lambat tapi mencapai sekitar 90%. Kadar puncak tercapai setelah 4 jam dan eliminasinya dalam bentuk epoxide adalah lewat hepar. Metabolisme pada anak lebih tinggi dan karenanya pada anak dosis obat harus lebih sering. Adanya bentuk slow release yang kini telah mudah didapat di kota-kota besar di Surabaya membantu dan mempermudah tercapainya kadar terapeutik yang stabil. Salah satu sifat yang mungkin agak mengurangi kegunaan obat ini adalah kemungkinan terjadinya hiponatremi ringan hingga pemakaian pada orang tua perlu hati-hati. Carbamazepine merupakan inducer utama untuk aktivitas enzim mono-oksigenase di hepar. Adanya auto-induksi yang variabel ini merupakan sebab utama terjadinya fluktuasi kadar obat ini. Pemakaian bersama dengan phenytoin dan phenobarbital bisa berakibat induksi atau inhibisi enzim secara timbal balik dengan akibat naik atau turunnya salah satu atau kedua obat ini. Interaksi yang variabel ini merupakan salah satu sebab mengapa pemakaian kedua obat ini secara serentak sebaiknya dihindari. Studi terakhir membuktikan bahwa carbamazepine terikat pada dua subtype reseptor adenosine A1 dan A2 pada kadar terapeutik. Pemakaian jangka panjang dari obat ini mengakibatkan penambahan "binding sites" A1, serupa dengan yang terjadi pada pemakaian caffeine atau theophylline jangka panjang. Penambahan binding sites A1 ini biasanya dikaitkan dengan kurang pekanya reaksi terhadap pemberian antikonvulsan sistemik.

Phenobarbital. (3,6)

Seperti umum diketahui Phenobarbital tergolong pada obat yang umumnya dipakai sebagai hipnotikum, sedativum atau anestetika. Phenobarbital unik karena cukup efektif untuk bekerja sebagai antikonvulsan pada kadar yang tidak terlalu mengantukkan. Pada kadar lebih dari $100\mu\text{M}$ akan terjadi efek sedasi, kadar anestetik adalah lebih tinggi dari ini. Kadar terapeutik tercapai pada kadar plasma antara 6 - 24 $\mu\text{g/mL}$ yang adalah sesuai dengan sekitar 25 - 100 μM . Phenobarbital bukan memblokir fase tonik dari kejang yang timbul oleh electroshock tetapi menaikkan ambang pada mana kejang ini dapat terjadi. Pada taraf seluler phenobarbital menambah efek respons terhadap GABA dan mengurangi pengaruh glutamat. Disamping sifat memperkuat inhibisi dari mekanisme GABA ini phenobarbital juga berinteraksi secara spesifik dengan GABA_a receptor-chloride channel complex.

Phenobarbital juga bekerja lewat hambatannya pada saluran calcium yang voltage-gated. Dianggap bahwa daya antikonvulsan dari obat ini disebabkan antara lain karena kemampuannya untuk memblokir transmisi eksitatorik dari neuron.

Benzodiazepine. (3,6).

Dari kelompok ini terdapat tiga yang bisa dipakai sebagai obat anti epileptik yaitu clonazepam, chlorazepate dan diazepam. Umumnya kelompok ini bekerja lewat kemampuannya untuk memperkuat pengaruh inhibitorik dari GABA. Terdapat tempat pengikat reseptor dengan afinitas tinggi untuk benzodiazepine di otak yang merupakan bagian dari GABA_A receptor-chloride channel complex. Disamping kemampuan ini golongan benzodiazepin juga memblokir high frequency discharge pada neuron, jadi mirip dengan cara kerja phenytoin dan carbamazepine. Suatu sifat yang menghalangi pemakaian benzodiazepin sebagai antikonvulsan untuk jangka panjang adalah karena kemampuan obat ini untuk memperkuat GABA akan makin lama makin kurang. Hal ini disebabkan karena makin berkurangnya jumlah reseptor benzodiazepine : timbul toleransi yang akan mengurangi efektivitas obat.

Ethosuximide. (6,11).

Obat ini termasuk kelompok succinimides. Dari kelompok ini memang ada beberapa yang mempunyai efek antiepileptik. Ethosuximide mempunyai efek kuat untuk mencegah kejang yang ditimbulkan oleh pentylenetetrazol. Ethosuximide juga memblokir serangan yang seperti absence pada binatang. Efeknya terhadap kejang tonik yang timbul karena electroshock dapat dikatakan tidak ada. Namun demikian obat ini mempunyai efek kuat dalam mencegah timbulnya "spindles" pada pemberian pentylenetetrazol yang dianggap bersumber pada thalamus. Khususnya ethosuximide seperti juga valproat memblokir timbulnya gelombang 3 Hz spike and wave seperti yang nampak pada absence. Obat ini ternyata juga memblokir saluran Calcium di neuron thalamus yang tipe-T (low threshold). Semua sifatnya diatas ini mungkin bisa dipakai untuk menjelaskan efek terapeutik dari ethosuximide pada beberapa jenis epilepsi. Obat ini belum tersedia secara umum di Indonesia.

Valproat. (6,11).

Valproat, valproic acid atau dipropylacetic acid pada binatang percobaan mempunyai sifat antikonvulsan yang luas. Obat ini sangat efektif dalam mencegah perluasan gelombang epileptik yang timbul pada fokus yang dirangsang dengan alumina.

Daya kerjanya berasal pada dua hal :

1. Valproat memperkuat aktivitas GABA di otak karena ternyata pemberian obat ini menimbulkan peningkatan kadar GABA diseluruh otak hingga 30-40%. Rupanya valproat mencegah GABA transaminase (GABA-T) dan succinic semialdehyde dehydrogenase. Akan tetapi penyelidikan lebih lanjut mengungkapkan bahwa kejadian ini in vivo pada kadar terapeutik yang lazim tidak ada. Valproat ternyata memperkuat efek aktivitas glutamic acid decarboxylase, suatu enzim yang mensintesa GABA dari glutamate.

2. Valproat juga bekerja lewat inhibisi saluran Na yang voltage-dependent dan dengan demikian menghambat "high frequency firing" dari neuron otak.

Dalam hal ini cara kerja valproat amat mirip dengan phenytoin maupun carbamazepine.

3. Valproat mungkin juga mampu mempengaruhi aliran calcium tipe T karena obat ini mempunyai efek fisiologik yang mirip dengan ethosuximide, khususnya dalam memblokir stimulasi 3 Hz pada thalamus.

Mengingat jangkauan terapeutik yang cukup luas ini mungkin sekali valproat bekerja lewat beberapa mekanisme sekaligus.

Perkembangan obat antiepileptik baru. (12,14,18).

Dari bertambahnya pengertian mengenai patofisiologi terjadinya serangan epileptik timbul usaha untuk mengembangkan obat anti-epileptik baru. Umumnya obat tersebut bersumber pada usaha memperkuat mekanisme GABA dan menekan pengaruh glutamat-aspartat. Dari obat yang tergolong baru itu patut disebutkan antara lain : Lamotrigine, Vigabatrin, Gabapentin, Oxcarbazepine dan Felbamate. Beberapa tahun lalu pernah dicoba untuk mempopulerkan obat yang berkhasiat sebagai penyekat calcium sebagai anti-epileptikum. Rasanya sampai saat ini potensi dari kelompok penyekat calcium sebagai obat anti-epilepsi masih belum menonjol, walaupun memang metabolisme calcium penting dalam terbentuknya serangan epilepsi. Beberapa dari obat yang relatif baru ini akan dibicarakan dengan singkat.

Lamotrigine. (12)

Pengembangan obat ini dimulai pada sekitar tahun 1960. Pada waktu itu diketahui bahwa obat anti-epileptik seperti phenytoin dan phenobarbital mampu menurunkan kadar asam folate dalam serum hingga kadang kadang menimbulkan macrocytosis. Apalagi ternyata bila pasien dengan epilepsi diberikan folic acid maka epilepsinya akan memburuk. Lamotrigine termasuk sebagai salah satu zat dari kelompok phenyltriazine yang berhasil dikembangkan. Belakangan ternyata bahwa efek anti-epileptik dari bahan ini timbul lewat efeknya yang mengganggu transmisi glutamat.

Di Indonesia obat ini dipasarkan dengan nama Lamictal dan dianjurkan sebagai add-on therapy pada mereka yang berusia diatas 12 tahun dan kejangnya tidak teratasi dengan obat yang lebih konvensional. Dosis sekitar 50 mg sehari untuk dua minggu pertama dan dinaikkan secara bertahap hingga mencapai 2 x 50 - 100 mg sehari. Kadar darah diharapkan sekitar 1 - 4 mg/liter.

Felbamate. (14)

Felbamate atau phenyl propanediol dicarbamate dikembangkan tahun 1986. Dosis efektif adalah 3 gram sehari atau sekitar 50 mg/kgBB sehari. Sachdeo dkk melaporkan bahwa pada dosis 60 mg/kgBB/hari felbamate lebih efektif daripada valproat 15 mg/kgBB/hari. Setahu saya obat ini belum tersedia di Indonesia.

Oxcarbazepine. (12)

Obat ini merupakan 10-keto analogue dari carbamazepine. Karena itu efek terapeutiknya mirip dengan carbamazepine akan tetapi konon efek sampingannya lebih ringan. Mungkin pada masa akan datang obat ini dapat mengganti atau memperkuat carbamazepine yang sudah lama kita pakai itu.

Vigabatrin. (12)

Obat ini merupakan analog sintetis dari GABA yang diharap dapat memperkuat transmitter inhibitorik ini. Cara kerjanya sebagai inhibitor terhadap GABA transaminase yang merusak GABA. Sejak 1991 obat ini sudah mulai dipasarkan di Eropa bagi mereka yang refrakter terhadap obat anti-epileptik standard. Dosis sekitar 2 sampai 4 gram bagi orang dewasa. Kebanyakan dipakai sebagai add-on therapy.

d. Kapan terapi dapat dihentikan ?

Ini adalah suatu pertanyaan yang sering sulit dijawab. Tentunya bila menurut pendapat anda penghentian terapi tidak akan diikuti oleh serangan epileptik lagi terapi dapat dihentikan secara bertahap. Menurut statistik sekitar 30% dari pasien dewasa dan 25% pasien anak akan kumat lagi bila terapi dihentikan sesudah dua tahun bebas serangan (8). Diantara faktor yang memperburuk adalah :

Risk factors for recurrence (8,19).

-
1. Prolonged duration before seizure were controlled
 2. High frequency of seizures before control
 3. Neurologic abnormalities
 4. Mental retardation.
 5. Complex partial seizures.
 6. Consistently abnormal EEG.
-

II. Pengobatan Status Epileptikus.

Kiranya kita semua pernah harus menghadapi keadaan yang sangat dramatis dan sangat membahayakan nyawa pasien ini. Yang akan dibicarakan hanyalah "convulsive status epilepticus".

Ini adalah suatu keadaan dimana konvulsi terjadi secara beruntun tanpa pasien pulih sadar diantara dua serangan konvulsi.

Absence status juga ada tapi biasanya tidak berbahaya secara langsung untuk nyawa pasien (8).

Salah satu sebab yang paling sering dari timbulnya status konvulsivus adalah terhentinya obat anti-kejang secara mendadak.

Common Causes of status epilepticus (8).

-
- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| 1. Antiepileptic drug withdrawal | 5. Cerebral infarction |
| 2. Alcohol withdrawal | 6. Cerebral hemorrhages |
| 3. Metabolic abnormalities | 7. Meningitis |
| 4. Brain tumors | 8. Undetermined (10 -15%) |
-

Cara pengobatan.

Status epilepticus convulsivus adalah suatu kedaruratan medik. Segala usaha harus dikerjakan agar kejang terhenti dalam maksimal satu jam sesudah pasien datang.

Obat utama yang harus diberikan adalah phenytoin intravena dalam dosis tinggi : 50 mg/menit hingga sejumlah yang setara dengan 10-15 mg/kgBB telah diberikan. Ada yang mendahului pemberian phenytoin ini dengan diazepam atau lebih bagus lagi bila tersedia lorazepam yang half-lifanya lebih panjang.

Bila sesudah dosis bolus dari phenytoin tadi pasien masih kejang dan sebelumnya pasien tidak diberikan obat dari kelompok benzo-diazepin maka boleh diberikan phenobarbital. Bila pasien sudah diberi diazepam sebelumnya maka pemberian phenobarbital bisa berbahaya untuk pernafasan. Dalam hal itu sebaiknya hati hati.

Suatu cara yang saya biasanya pakai dalam praktek adalah sebagai berikut: Segera sesudah diagnosa adanya status epileptikus dipastikan diambil darah untuk pemeriksaan laboratorium yang terkait. Infuse dipasang (PZ), dan jalan nafas dipastikan tidak ada hambatan. Diazepam, 5 mg diberi intravena. Segera sesudah ini diberikan phenytoin, 300 mg sebagai bolus dalam 6 menit. Biasanya kejang sudah terhenti. Dosis phenytoin berikut, 100mg diberikan 6 - 8 jam kemudian, intravena. Dengan demikian pasien menerima pada 24 jam pertama itu antara 500 hingga 600 mg phenytoin. Diazepam diberikan tiap kali 5 mg lagi bila perlu dengan dosis maksimal 30 mg untuk 24 jam. Perlu dipastikan bahwa pasien belum diberi phenobarbital sebelumnya.

Suatu protokol lain untuk pengobatan status konvulsivus yang mungkin juga dapat dipakai sebagai pedoman adalah sbb:(8,10)

Protocol for treatment of Generalized Tonic-clonic S. E.

-
- 0 - 5 min. Provide for maintenance of vital signs. Maintain air way. Give Oxygen. Observe and examine patient.
- 6 - 10 min. Obtain blood for glucose/calcium, magnesium/electrolytes/BUN/Liver function/anticonvulsant level/CBC/toxicology screen.
- 11-30 min. Use intravenous diazepam to stop seizure, 5 mg in 1-2 minutes, may repeat every 5 - 10 minutes if seizure recur, up to a total of 30 mg. An alternative is to use lorazepam, 2-4 mg IV every 5 minutes, up to a total of 10 mg.
- 11-30 min. Give phenytoin 18 mg/kg IV at a rate of 50 mg/min or less. If cardiac arrhythmias occur, slow infusion rate.
- 31-60 min. If seizure persist 10-20 minutes after administration of phenytoin, intubate patient, give phenobarbital at a rate of 50-100 mg/min until seizure stop or until 20 mg/kg is given.
- After 60 minutes: Review laboratory results and correct abnormalities. Arrange for anesthesia, neuromuscular blockade and EEG monitoring. Either inhalation anesthesia (isoflurane) or barbiturate anesthesia (pentobarbital, 6-15 mg/kg loading dose then 0.5-5 mg/kg/hr) should be used. Pentobarbital often cause circulatory collapse so be prepared to administer a pressor agent such as dopamine.
-

Pemberian diazepam saja untuk mengatasi status epilepticus adalah kurang tepat karena didalam otak daya antikejang dari obat ini hanya bertahan sekitar 20-30 menit saja. Lorazepam bisa bertahan hingga beberapa jam. Karena itu semua pakar sepakat untuk kombinasi diazepam yang "short acting" dengan phenytoin yang mempunyai daya kerja lebih lama.

Untuk mereka yang tidak bisa memperoleh phenytoin parenteral bisa dipakai cara yang dianjurkan oleh Delgado-Escueta yaitu memakai diazepam yang diberikan secara kontinu (22). Dosis yang saya berani anjurkan adalah 60 - 80 mg diazepam diberikan selama 12 jam. Untuk menjamin pemasukan obat secara tepat bisa dipakai perfusor, misalnya dengan melarutkan 60 mg diazepam dalam 50 ml cairan (5% dextrose, atau larutan PZ atau Ringer). Programkan perfusor untuk 4 ml/jam hingga seluruh larutan ini habis dalam 12 jam, atau sampai kejang terhenti. Tentunya juga bisa dipakai cara infus biasa : larutkan jumlah yang sama dalam 500 ml. cairan, berikan dalam 12 jam.

Ringkasan.

Telah dibicarakan beberapa aspek terapi epilepsi secara medisinal. Pemahaman yang lebih baik dari patofisiologi terjadinya suatu serangan epileptik dipakai untuk memperbaiki dan mengembangkan cara pengobatan penyakit yang ditakuti ini. Kiranya saat ini tidak perlu lagi ada pesimisme yang berlebihan dalam menghadapi penyakit ini. Secara singkat juga telah dibicarakan cara mengatasi status epilepticus.

Bacaan.

1. Kshirsagar N.A, Shah P.U.: Management of epilepsy in developing countries. Recent advances in Epilepsy chapter 10. Churchill Livingstone.1992.
2. Betts T. : Pseudoseizures : seizures that are not epilepsy Lancet, 336, 8708, 163-164. 1990.
3. Brodie,M.J.: Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. Lancet, 336, 8711, 350-354, 1990.
4. Brodie M.J, Porter R.J. : New and potential anticonvulsants Lancet, 336, 8712, 425-426, 1990.
5. Adams,R.A.,Victor M.: Principles of Neurology, IV ed. Epilepsy and disorders of consciousness. 147-261. McGraw-Hill 1989.
6. Ferrendelli J.A., Mathews G.C.: Neuropharmacology of Anti-epileptic Medications : Mechanisms of Action. The Treatment of Epilepsy, edited by Wyllie, E.,Chapter 59. Lea & Febiger, 1993.
7. Chadwick,D.: Diagnosis of Epilepsy, Lancet,336,8710, 291-295. 1990.
8. Rutecki P. : Seizures and Epilepsy. Neurology Secrets, chapter 20. 275-296. Rolak, L.A, ed. Mosby 1993.
9. Kriegstein, A.R. :The pathogenesis of Epilepsy and relevance to therapy. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery, 1988,I. 200-205.
10. Lesser,R.P.:The diagnosis and management of seizure disorder Demos Publ. New York, 1991.
11. Gilman,S.: Medical Progress. Advances in Neurology, Second part. New Engl.J.of Medicine, 326,No.25, 1671-1676, 1992.
12. Porter R.J.: New antiepileptic agents, strategies for drug development. Lancet, 336, 423-424, 1990.
13. Ramsey,R.E.: The use of phenytoin and carbamazepine in the treatment of Epilepsy, Neurology Clinics, Vol.4,No.3 585-600, August 1986.

14. Sachdeo R, et al: Felbamate Monotherapy: Controlled trial in patients with partial onset seizures. *Annals of Neurology* : Vol.32, 386-392, Sept. 1992.
15. Shorvon S.D.: Epidemiology, Classification, Natural history and genetics of epilepsy, *Lancet*, 336, 8707, 93-96, 1990.
16. Shorvon, S.D. : Epilepsy, a general practice perspective. ISERG, London, Publ. by Ciba-Geigy, 1988. 43-56.
17. Sodium Valproate. *Lancet* 1988, Vol.II, No 8622, 1229-31.
18. Tunnicliffe, G, Raess, B.U.: GABA mechanisms in Epilepsy Wiley-Liss Publ. New York, 1991.
19. Freeman J.M.: Treatment and prophylaxis of first tonic-clonic seizure. in *Current therapy in Neurologic Disease* 42-47. Johnson and Griffin editors. B.C. Decker 1993.
20. Treiman D.M. : Status Epilepticus. in *Current therapy in Neurologic Disease*, 52-55. Johnson and Griffin ed. Decker
21. Hauser, W.A. : Classification of Seizures and Epilepsy The Diagnosis and Management of seizure disorders. Ch.I. Lesser, R.P. ed. Demos Publ. New York. 1991.
22. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, and Porter RJ.: Current Concepts in Neurology; management of status epilepticus. *New Engl.J. Med.* 1982, 306; 1337-1340.

Surabaya, September 1994.

