

TESIS

**PERBANDINGAN FUNGSI KOGNITIF ANTARA PASIEN
IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY YANG
MENDAPATKAN TERAPI ASAM VALPROAT DAN
LEVETIRACETAM**

*Comparison Of Cognitive Function Between Patients With
Idiopathic Generalized Epilepsy Treated With Valproic Acid And
Levetiracetam*



NUR YULIKAWATY NASSER

C155192006

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PERBANDINGAN FUNGSI KOGNITIF ANTARA PASIEN
IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY YANG
MENDAPATKAN TERAPI ASAM VALPROAT DAN
LEVETIRACETAM**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

NUR YULIKAWATY NASSER

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

PERBANDINGAN FUNGSI KOGNITIF ANTARA PASIEN *IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY* YANG MENDAPATKAN TERAPI ASAM VALPROAT DAN LEVETIRACETAM

Disusun dan diajukan oleh:

NUR YULIKAWATY NASSER
C155192006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **15 JANUARI 2024**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



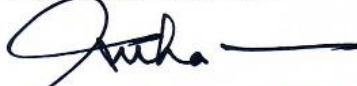
Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.N(K)
NIP. 19770306 200912 2 002

Pembimbing Pendamping,



dr. Abdul Muis, Sp.N(K)
NIP. 19620827 198911 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
FK Universitas Hasanuddin



Prof.dr. Agussalim Bukhari M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nur Yulikawaty Nasser

No. Mahasiswa : C155192006

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Perbandingan Fungsi Kognitif Antara Pasien *Idiopathic Generalized Epilepsy* Yang Mendapatkan Terapi Asam Valproat Dan Levetiracetam adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 15 Januari 2024

Yang menyatakan



Nur Yulikawaty Nasser

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan Tesis ini termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. Dr. dr. Susi Aulina, Sp.N(K) selaku Penasihat Akademik penulis yang selalu membimbing dan sebagai sosok Ibu yang selalu membantu dalam hal selama penulis menjalani pendidikan dan bantuan serta bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.
2. Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.N(K) selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini yang walaupun dengan kesibukannya sebagai Sekretaris Program Studi Neurologi namun selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama Penulis menjalankan penelitian ini, juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.

3. dr. Abdul Muis, Sp.N(K) selaku Pembimbing Pendamping yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini terutama saat Penulis mengalami kebingungan.
4. dr. Isra Wahid, Ph.D selaku Pembimbing yang banyak memberi masukan atas topik penelitian ini.
5. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM selaku anggota Dewan Penguji sekaligus Ketua Program Studi Neurologi yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
6. dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes, Sp.N(K) selaku anggota Dewan Penguji yang terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian secepatnya.
7. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi (2019-2023) yang membimbing sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.
8. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.
9. Supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal,

Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.

10. Bapak Isdar Ronta, Ibu I Masse, SE, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, Sdr. Ade yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
11. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, dan RSUD Haji yang telah mengizinkan untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit yang dipimpin dengan fasilitas yang diberikan.
12. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama CRAN14LIS 2020 yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa

menjadi lebih mudah dan lancar dan menjadikan pendidikan residensi menjadi lebih berwarna.

13. Bapak Ir. A. Nasser RAS, SH, MM, MH dan Ibu dr. Nurhaedah Ma'mur, DSS selaku Orang Tua tercinta serta saudara-saudari saya dr. Nur Febriany Nasser, Sp.BP-RE, Nur Achmad Jabrial, S.H., M.M. dan Nur Asyraf Munif Junaidy, S.H., M.Si., M.Kn yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini dan ingin menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 15 Januari 2024



Nur Yulikawaty Nasser

ABSTRAK

NUR YULIKAWATY NASSER. *Perbandingan Fungsi Kognitif Antara Pasien Idiopathic Generalized Epilepsy Yang Mendapatkan Terapi Asam Valproat Dan Levetiracetam* (dibimbing Audry Devisanty Wuysang, Abdul Muis, Isra Wahid, Muhammad Akbar, Muhammad Iqbal Basri).

Pendahuluan: Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologis yang jumlahnya diperkirakan lebih tinggi di negara berkembang. Sekitar 60-70% penderita epilepsi kronis memiliki gangguan kognitif. Bukti efek komparatif obat anti bangkitan (OAB) pada fungsi kognitif masih terbatas.

Tujuan: Mengetahui perbedaan fungsi kognitif antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* (IGE) yang mendapat terapi asam valproat (VPA) dan levetiracetam (LEV).

Metode: Penelitian analitik dengan rancangan studi potong-lintang. Sampel penelitian adalah penderita IGE di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring pada Agustus 2023-Desember 2023. Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ilna, *Clock Drawing Test* (CDT), dan *Trail Making Test* (TMT) A dan B. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 27. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil: Sebanyak 53 subjek memenuhi kriteria, dan dibagi menjadi kelompok VPA ($n=28$) dan LEV ($n=25$). Perbedaan antara kelompok asam valproat dan levetiracetam signifikan ditemukan terhadap hasil pemeriksaan MoCA-Ilna (85,7% vs. 14,3%; $p < 0,000$), TMT-A (100% vs. 0%; $p < 0,000$), dan TMT-B (92,9% vs. 7,1%; $p < 0,001$). Pada pemeriksaan MoCA-Ilna, didapatkan kedua kelompok menunjukkan indikator gangguan kognitif dalam domain visuospasial ($p < 0,05$), bahasa ($p < 0,01$), dan *delayed recall* ($p = 0,00$).

Diskusi: Konsumsi VPA dan LEV dilaporkan dapat memengaruhi fungsi kognitif, memori visuospasial hingga atensi. Selain OAB, terdapat beberapa faktor yang secara langsung atau tidak langsung mengganggu kinerja kognitif pasien epilepsi.

Kesimpulan: Pasien IGE yang mendapatkan terapi VPA lebih banyak yang mengalami gangguan fungsi kognitif dibandingkan yang mendapatkan terapi LEV berdasarkan pemeriksaan fungsi kognitif MoCA-Ilna, TMT-A, dan TMT-B.

Kata kunci: kognitif, asam valproate, levetiracetam, *idiopathic generalized epilepsy*

ABSTRACT

NUR YULIKAWATY NASSER. *Comparison Of Cognitive Function Between Patients With Idiopathic Generalized Epilepsy Treated With Valproic Acid And Levetiracetam* (supervised by Audry Devisanty Wuysang, Abdul Muis, Isra Wahid, Muhammad Akbar, Muhammad Iqbal Basri).

Introduction: *Epilepsy is one of the neurological diseases that is estimated to be higher in developing countries. About 60% and 70% of patients with chronic epilepsy have cognitive impairment. Evidence of the comparative effects of anti-epileptic drugs (AED) on cognitive function is still limited.*

Aim: *Analyze the difference in cognitive function between idiopathic generalized epilepsy (IGE) patients who received valproic acid and levetiracetam therapy.*

Methods: *Analytical study with a cross-sectional study design. This study sample consisted of patients with IGE at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital and network hospitals in August 2023-December 2023. Cognitive function examination measured by using MoCA-Ina, Clock Drawing Test (CDT), and Trail Making Test (TMT) A and B. Statistics were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 27. Protocol was approved by Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.*

Result: *53 subjects were eligible and divided into valproate acid (n=28) and levetiracetam (n=25) groups. Significant differences between the valproic acid and levetiracetam groups were found on the MoCA-Ina (85.7% vs. 14.3%; p 0.000), TMT-A (100% vs. 0%; p 0.000), and TMT-B (92.9% vs. 7.1%; p 0.001). On MoCA-Ina test, both groups showed indicators of cognitive impairment in the domains of visuospatial ($p < 0.05$), language ($p < 0.01$), and delayed recall ($p = 0.00$).*

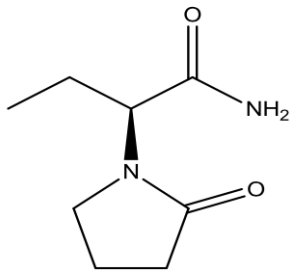
Discussion: *Consumption of VPA and LEV has reported to affect cognitive function, visuospatial memory and attention. Besides AED, there are several factors that impair the cognitive performance of epilepsy patients.*

Conclusion: *Patients with IGE who received VPA therapy had more impaired cognitive function than those who received LEV therapy based on the MoCA-Ina, TMT-A, and TMT-B cognitive function examinations.*

Keywords: *cognitive, valproic acid, levetiracetam, idiopathic generalized epilepsy*

DAFTAR ISI

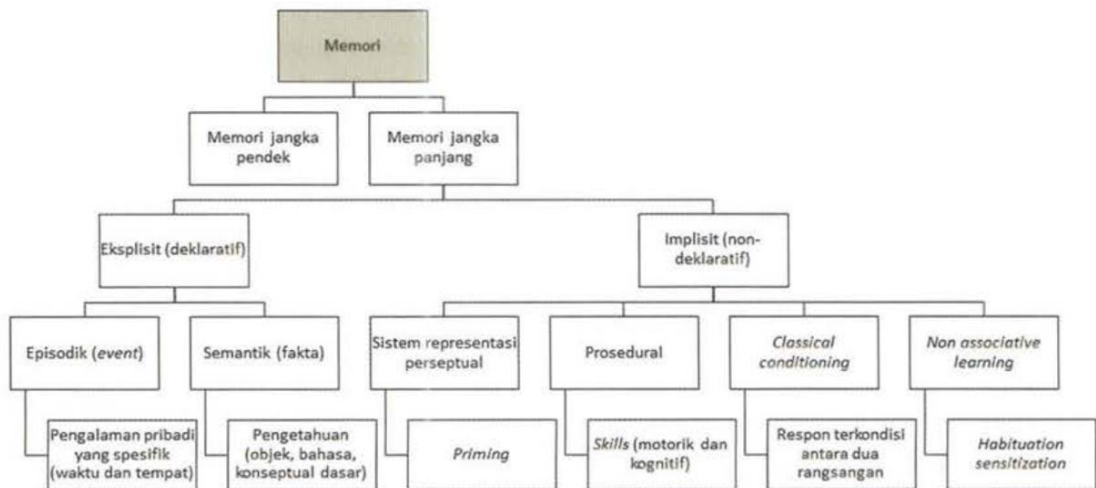
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	18
1.1 LATAR BELAKANG.....	18
1.2 RUMUSAN MASALAH	23
1.3 HIPOTESIS PENELITIAN.....	23
1.4 TUJUAN PENELITIAN.....	24
1.3.1 TUJUAN UMUM	24
1.3.2 TUJUAN KHUSUS	24
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	25
1.4.1 MANFAAT DI BIDANG ILMU PENGETAHUAN	25
1.4.2 MANFAAT DALAM APLIKASI KLINIS.....	25
1.4.3 MANFAAT BAGI PENGEMBANGAN PENELITIAN	26
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	27
Struktur kimia LEV tidak terkait dengan OAB lainnya, merupakan turunan dari senyawa pirolidin dan memiliki rumus molekul $C_8H_{14}N_2O_2$ (El Sabaa, 2020). LEV mudah larut dalam air dan semakin sedikit larut dalam kloroform, metanol, etanol, asetonitril dan tidak larut dalam n-heksana (Kozlowski, 2015).....	53



..... 53

Gambar 7. Struktur kimia LEV (El Sabaa, 2020)..... 53

Berbagai faktor dapat mempengaruhi atensi baik gangguan medis maupun emosional seperti intensitas dan frekuensi stimulus, stressor lingkungan (suara, suhu, kompleksitas lingkungan), faktor emosional (kecemasan, atau depresi), dan IQ yang rendah pada batas tertentu. Beberapa jenis atensi: status kebingungan akut (*acute confusional state*), pengabaian (*neglect*), sindrom atensi parsial, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) (Vidyanti, 2022)..... 62



..... 63

MoCA versi Indonesia, yaitu MoCA-INA telah dikembangkan dan divalidasi di Indonesia sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining kognitif.

Penilaian dengan instrumen MoCA memerlukan waktu 10-30 menit dan memiliki skor penuh 30 dengan *cut off* skor sebesar 26 yang berarti skor ≤ 25 menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif. Beberapa studi mencatat nilai *cutoff* <21 untuk pasien dengan kecurigaan MCI dan <17 pada penyakit Alzheimer (Anindhita dkk., 2022)..... 71

MoCA membutuhkan staf terlatih dan membutuhkan lebih banyak waktu dibandingkan dengan MMSE (sekitar 10 sampai 30 menit) untuk mengelola pemeriksaan, sehingga sulit untuk digunakan sebagai pemeriksaan di fasilitas kesehatan primer (Anindhita dkk., 2022)..... 71

BAB 3 METODE PENELITIAN..... 86

BAB 4 HASIL PENELITIAN 93

Karakteristik pasien..... 94

Klasifikasi 94

VPA (n=28) 94

LEV (n=25)..... 94

Nilai p 94

Usia..... 94

12 – 16 tahun..... 94

8 (28,6%) 94

6 (24%) 94

0,162..... 94

17 – 30 tahun..... 94

14 (50%) 94

14 (56%)	94
31 – 45 tahun	94
6 (21,4%)	94
2 (8%)	94
> 45 tahun	94
0 (0%)	94
3 (12%)	94
Jenis kelamin	94
Laki-laki	94
17 (60,7%)	94
7 (28%)	94
0,035	94
Perempuan	94
11 (39,3%)	94
18 (72%)	94
Tingkat pendidikan	94
SD	94
8 (28,6%)	94
4 (16%)	94
0,421	94
SMP	94
5 (17,9%)	94
4 (16%)	94

SMA/SMK	94
11 (39,3%)	94
9 (36%)	94
D4/S1/S2	94
4 (14,3%)	94
8 (32%)	94
Status pekerjaan	94
Bekerja.....	94
11 (39,3%)	94
4 (16%)	94
0,116.....	94
Tidak bekerja	94
17 (60,7%)	94
21 (84%)	94
Riwayat penyakit.....	94
Kejang demam.....	94
5 (17,9%)	94
9 (36%)	94
0,237	94
Trauma kepala ringan	94
3 (10,7%)	94
2 (8%)	94
1,000.....	94

Riwayat epilepsi dalam keluarga.....	94
1 (3,6%)	94
1 (4%)	94
1,000.....	94
Tipe IGE.....	94
GTCA.....	94
22 (78,6%)	94
18 (72%)	94
0,777	94
JME.....	94
2 (7,1%)	94
4 (16%)	94
CAE	94
1 (3,6%)	94
1 (4%)	94
JAE	94
3 (10,7%)	94
2 (8%)	94
VPA (n=28)	96
LEV (n=25).....	96
Total.....	96
OR	96
CI 95%.....	96

Nilai p.....	96
Normal	96
10 (31,3)	96
22 (68,8)	96
32 (100,0)	96
13,2.....	96
3,150 – 55,309.....	96
0,000.....	96
Terganggu	96
18 (85,7)	96
3 (14,3)	96
21 (100,0)	96
Parameter MoCA-Ilna	97
VPA.....	97
LEV.....	97
Nilai p.....	97
Min - maks	97
Median	97
Min - maks	97
Median	97
Visuospasial.....	97
Penamaan	97
Atensi.....	97

5,00.....	97
Bahasa.....	97
Abstraksi	97
<i>Delayed recall</i>	97
Orientasi	97
Total MoCA-Ilna.....	97
Sumber: Data primer, 2023.....	97
Uji Mann-Whitney.....	97
VPA (n=28)	98
LEV (n=25).....	98
Total.....	98
OR	98
CI 95%.....	98
Nilai p.....	98
Normal	98
12 (42,9)	98
16 (57,1)	98
28 (100,0)	98
0,422.....	98
0,139 – 1,277	98
0,206.....	98
Terganggu	98
16 (64,0)	98

9 (36,0)	98
25 (100,0)	98
VPA (n=28)	99
LEV (n=25).....	99
Total.....	99
OR	99
CI 95%	99
Nilai p.....	99
Normal	99
18 (41,9)	99
25 (58,1)	99
43 (100,0)	99
-.....	99
-.....	99
0,000.....	99
Terganggu	99
10 (100,0)	99
0 (0)	99
10 (100,0)	99
VPA (n=28)	99
LEV (n=25).....	99
Total.....	99
OR	99

CI 95%	99
Nilai p	99
Normal	99
15 (38,5)	99
24 (61,5)	99
39 (100,0)	99
20,80	99
2,462 – 175,696	99
0,001	99
Terganggu	99
13 (92,9)	99
1 (7,1)	99
14 (100,0)	99
BAB 5 PEMBAHASAN	101
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	109
6.1 KESIMPULAN	109
6.2 SARAN	110
DAFTAR PUSTAKA	111
LAMPIRAN 8 Daftar Sampel Penelitian	127

DAFTAR TABEL

No table of figures entries found.

DAFTAR GAMBAR

No table of figures entries found.

DAFTAR SINGKATAN

CAE	: <i>Childhood Absence Epilepsy</i>
CDT	: <i>Clock Drawing Test</i>
EEG	: <i>Elektroensefalografi</i>
GABA	: <i>Asam γ-aminobutirat (asam <i>gamma</i>-aminobutirat)</i>
GTCA	: <i>Generalized Tonic-Clonic Seizures Alone</i>
IGE	: <i>Idiopathic Generalized Epilepsy</i>
IPSP	: <i>Inhibitory postsynaptic potential</i>
JAE	: <i>Juvenile Absence Epilepsy</i>
JME	: <i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>
MoCA-Ind	: <i>Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia</i>
NMDA	: <i>N-metil-D-aspartat</i>
LEV	: <i>Levetiracetam</i>
OAB	: <i>Obat Anti Bangkitan</i>
PDS	: <i>Paroxysmal depolarization shift</i>
TMT-A	: <i>Trail Making Test A</i>
TMT-B	: <i>Trail Making Test B</i>
VPA	: <i>Valproic acid/ asam valproat</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologis yang umum ditemukan dan mengenai orang-orang dari semua kelompok usia, ras, kelas sosial, dan lokasi geografis (Beghi, 2020). Di negara-negara maju, insidensi epilepsi tahunan diperkirakan sekitar 50 per 100.000 penduduk dan prevalensinya diperkirakan sekitar 700 per 100.000 penduduk, jumlahnya diperkirakan lebih tinggi di negara berkembang (Kusumastuti dkk., 2019).

Tujuan pengobatan epilepsi dengan obat anti bangkitan (OAB) adalah menghentikan kejang tanpa adanya efek samping yang dapat menurunkan kualitas hidup (Shih, 2013). OAB diklasifikasikan menjadi tiga generasi. Generasi pertama termasuk obat fenitoin (PHT), fenobarbital (PB), karbamazepin (CBZ) dan asam valproat (VPA). Obat generasi kedua adalah gabapentin (GBP), topiramate (TPM), lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), rufinamide (RFN), vigabatrin (VGB), oxkarbazepin (OXC), dan zonisamide (ZNS). Generasi ketiga lacosamide (LCM), eslicarbazepine acetate dan retigabine (RTG) (Mula, 2020). OAB berperan untuk mengurangi bangkitan dengan memengaruhi zat kimia yang mendorong proses seluler yang mendasari epilepsi, namun, sulit untuk menyesuaikan OAB agar sesuai dengan kondisi epilepsi individu. Selain berdampak pada

seluruh otak, OAB juga berdampak di luar otak. Efek dari sebagian besar obat sangat kompleks dan bervariasi menurut usia, riwayat medis, latar belakang genetik, serta jenis epilepsi (Varsavsky, 2011). OAB efektif dalam mengurangi risiko kejang berulang, namun, pengobatan tidak mengubah penyakit yang mendasari dan tidak mengubah prognosis jangka panjang. OAB dikaitkan dengan berbagai efek samping yang harus dipertimbangkan selama pengobatan (Lee, 2019). OAB generasi pertama banyak digunakan tetapi menyebabkan efek samping dan memerlukan pemantauan obat terapeutik. Oleh karena itu, pemilihan OAB generasi kedua karena kemanjuran dan keamanannya yang lebih luas serta interaksi obat yang lebih kecil (Mula, 2020). Penggunaan klinis OAB disesuaikan dengan jenis epilepsi pasien. Beberapa OAB tertentu yang efektif pada epilepsi umum yaitu asam valproat, levetiracetam, lamotrigin, topiramate, zonisamide, felbamate, perampanel, dan lacosamide. Jenis kejang dalam pengelompokan epilepsi umum meliputi tonik klonik umum primer, kejang absans, dan kejang mioklonik (Loscher, 2021).

Penderita epilepsi sering terkena banyak masalah kesehatan lain. Kejang dapat menyebabkan perubahan morfologis dan fungsional di otak, bermanifestasi sebagai gangguan kognitif dan neuropsikologis. Jika serangan epilepsi tidak diobati dan dikendalikan dengan baik, dapat menyebabkan disfungsi kognitif permanen. Kesulitan dengan

kognisi adalah salah satu masalah paling umum yang memberatkan namun sering terabaikan (Novak, 2022).

Gangguan kognitif adalah penurunan fungsi satu atau lebih domain kognisi (perhatian kompleks, fungsi eksekutif, pembelajaran, dan memori, bahasa, motor perseptual, atau kognisi sosial) yang signifikan dari tingkat kinerja sebelumnya (Asnakew, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sekitar 60% dan 70% penderita epilepsi kronis memiliki gangguan kognitif (Novak, 2022). Masalah kognitif yang paling sering dilaporkan terkait dengan epilepsi adalah gangguan memori, perlambatan kognitif, dan defisit perhatian yang berdampak negatif pada fungsi sehari-hari, seperti pekerjaan sekolah pada anak-anak dan kemampuan mengemudi pada orang dewasa (Lodhi, 2012; Sayed, 2023).

Penelitian oleh Kasim (2000) pada 50 pasien epilepsi melaporkan 68% mengalami gangguan kognitif berdasarkan tes *Mini Mental State Examination* (MMSE) dan didapati yang paling banyak mengalami gangguan adalah atensi, memori, bahasa, dan orientasi. Studi potong lintang multisenter di Etiopia melaporkan prevalensi gangguan kognitif pada epilepsi sebanyak 69,2% (95%CI; 65,4, 73,1) (Asnakew, 2022). Penelitian oleh Sayed dkk. (2023) juga melaporkan pasien epilepsi secara signifikan menderita gangguan perhatian, memori, visuospasial ($p = 0,001$), dan fungsi bahasa ($p = 0,018$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berbagai faktor berkontribusi terhadap efek samping

kognitif dari epilepsi, termasuk faktor klinis (riwayat penyakit medis, riwayat penyakit mental sebelumnya, depresi, dan gangguan kecemasan otak), faktor terkait kejang (frekuensi kejang, durasi gangguan kejang, jenis kejang dan usia saat kejang), obat anti bangkitan, dan obat terkait zat (Asnakew, 2022).

OAB menurunkan rangsangan saraf yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Tingkat keparahan efek samping kognitif bervariasi ringan hingga sedang (Lodhi, 2012). Asam valproat merupakan OAB yang banyak digunakan pada orang dewasa maupun anak-anak karena profil kemanjuran dan tolerabilitas baik dengan spektrum efektivitas yang luas untuk berbagai kejang dan sindrom epilepsi (Romoli, 2019). Namun, ternyata dosis VPA yang relevan secara klinis dapat menurunkan memori kerja spasial. Efek perilaku ini dikaitkan dengan penurunan pembelahan sel yang diperlukan untuk neurogenesis di hipokampus (Pannangrong, 2019). Sebuah studi kasus-kontrol oleh Pancawati (2014) menemukan gangguan kognitif pada pemberian terapi valproat selama 1-3 tahun sebesar 5,3% dan meningkat sebesar 47,48% setelah terapi lebih dari 3 tahun. Studi potong lintang di Inggris mendapatkan peningkatan dosis valproat dikaitkan dengan IQ skala penuh yang lebih buruk (210,6, 95% CI 216,3 hingga 25,0, $p < 0,001$), mengganggu kemampuan verbal, nonverbal, dan kemampuan bahasa ekspresif (Bromley dkk., 2016). Serupa dengan valproat, levetiracetam (LEV) banyak dipakai karena

memiliki spektrum luas dan telah menunjukkan kemanjuran sebagai monoterapi pada pasien yang baru memulai obat (Mula, 2020). Belum banyak penjelasan mengenai efek samping kognitif negatif dari LEV, bahkan ada penelitian yang menunjukkan bahwa LEV bahkan mungkin memiliki efek stimulasi pada kognisi (Helmstaedter, 2008). Terdapat beberapa studi yang melaporkan pasien dengan kejang fokal yang mendapat LEV mengalami peningkatan fungsi kognitif, termasuk memori jangka pendek visual, *psychomotor speed*, konsentrasi dan intelegensi (El Sabaa, 2020). Penelitian oleh Koo dkk. (2013) melaporkan penggunaan monoterapi LEV dalam satu tahun mengalami peningkatan yang signifikan dalam domain tes neuropsikologi dan tidak memiliki efek berbahaya terhadap fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang belum pernah menggunakan OAB. Sebuah studi ANOVA dua arah di Brazil yang melibatkan 12 subyek sehat mengamati interaksi antara pemberian plasebo dan LEV dengan temuan bahwa LEV meningkatkan kognitif terutama fungsi eksekutif (Magalhães dkk., 2015). Serupa dengan studi prospektif pada 60 pasien di India melaporkan pasien yang menggunakan LEV menunjukkan peningkatan kognitif, sedangkan pasien yang menggunakan VPA menunjukkan penurunan skor MMSE dan MoCA (Khanna, 2019).

Meskipun terdapat studi neuropsikologi yang telah membandingkan obat generasi baru dengan OAB lama terhadap risiko

tinggi gangguan kognitif, efek komparatif obat generasi baru masih belum jelas (Khanna, 2019). Bukti efek komparatif OAB pada fungsi kognitif masih terbatas, sementara sebagian besar penelitian terbaru berfokus pada perbandingan kemanjuran dan tolerabilitas OAB (El Sabaa, 2020). Karena keterbatasan studi dan masih kurangnya penelitian di Indonesia dan secara khusus di Makassar yang secara langsung menilai hal ini, maka penelitian dilakukan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang evaluasi komparatif asam valproat dan levetiracetam sebagai terapi tunggal epilepsi terhadap fungsi kognitif.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah ada perbedaan fungsi kognitif antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi asam valproat dan levetiracetam?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Gangguan fungsi kognitif pada pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapatkan terapi asam valproat lebih terganggu dibandingkan pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapatkan terapi levetiracetam

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui perbedaan fungsi kognitif antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi asam valproat dan yang mendapatkan terapi levetiracetam.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Menghitung skor MoCA-Ina pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi asam valproate
2. Menghitung skor *Clock Drawing Test* (CDT) pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi asam valproate
3. Menghitung skor *Trail Making Test* A dan B pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi asam valproate
4. Menghitung skor MoCA-Ina pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi levetiracetam
5. Menghitung skor *Clock Drawing Test* (CDT) pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi levetiracetam
6. Menghitung skor *Trail Making Test* A dan B pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang mendapat terapi levetiracetam
7. Membandingkan skor MoCA-Ina antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang menggunakan terapi asam valproat dengan yang menggunakan levetiracetam

8. Membandingkan skor *Clock Drawing Test* (CDT) antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang menggunakan terapi asam valproat dengan yang menggunakan levetiracetam
9. Membandingkan skor *Trail Making Test A* dan *B* antara pasien *idiopathic generalized epilepsy* yang menggunakan terapi asam valproat dengan yang menggunakan levetiracetam

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT DI BIDANG ILMU PENGETAHUAN

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara penggunaan OAB dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi
2. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk mengembangkan penelitian sejenis, terkait dengan penyakit dan efek pengobatannya

1.4.2 MANFAAT DALAM APLIKASI KLINIS

1. Penelitian ini dapat digunakan sebagai skrining awal terhadap penentuan karakteristik gangguan fungsi kognitif pasien epilepsi yang diterapi OAB khususnya asam valproat dan levetiracetam
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan bagi klinisi untuk menentukan tata laksana pada pasien epilepsi
3. Kedepannya penelitian ini dapat dikembangkan menjadi salah satu prediktor risiko terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien epilepsi

1.4.3 MANFAAT BAGI PENGEMBANGAN PENELITIAN

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap rujukan terkait selanjutnya.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. EPILEPSI

2.1.1. Definisi

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan terus menerus untuk menimbulkan bangkitan epileptik dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. Definisi ini mensyaratkan terjadinya minimal 1 kali bangkitan epileptik (Kusumastuti dkk., 2019). Bangkitan epileptik adalah tanda atau gejala yang timbul sepiintas akibat aktivitas neuron di otak yang berlebihan, abnormal, dan sinkron. Bangkitan epileptik terjadi karena gangguan-gangguan aktivitas otak akibat berbagai macam penyebab fungsional atau struktural, dan intrakranial maupun ekstrakranial (Aninditha, 2022).

Epilepsi adalah suatu penyakit otak yang ditandai dengan salah satu kondisi/ gejala sebagai berikut: (1) minimal terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi atau 2 bangkitan refleks dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam; (2) satu bangkitan tanpa provokasi atau 1 bangkitan refleks dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun kedepan sama dengan bila terdapat 2 bangkitan tanpa

provokasi atau bangkitan refleks; dan (3) sudah ditegakkan diagnosis sindrom epilepsi (Kusumastuti dkk., 2019).

2.1.2. Epidemiologi

Menurut WHO, diperkirakan terdapat 50 juta pasien epilepsi di seluruh dunia. Terdapat kemungkinan 2,4 juta orang yang didiagnosis epilepsi setiap tahunnya, namun belum diketahui insidensinya di Indonesia (Aninditha, 2022). Perkiraan proporsi IGE di antara penderita epilepsi adalah 15-20%. Studi berbasis populasi mengenai epilepsi pada anak-anak dan remaja menemukan bahwa 23-43% menderita epilepsi umum, dan dari jumlah tersebut, 53-58% menderita salah satu sindrom IGE (Hirsch E. dkk., 2022). Insidensi epilepsi juga dilaporkan lebih tinggi pada tingkat sosio-ekonomi rendah di negara maju dan dalam populasi yang sama, orang-orang dari etnis yang berbeda (Beghi, 2020).

2.1.3. Patofisiologi

Secara normal, aktivitas otak terjadi karena perpindahan sinyal dari satu neuron ke neuron yang lain. Ada dua tipe dasar neuron tergantung pada neurotransmitter yang dilepaskan dari terminalnya: eksitasi atau inhibisi (Gbr. 1). Perpindahan ini terjadi di antara akson terminal suatu neuron dengan dendrit neuron lain yang disebut sebagai

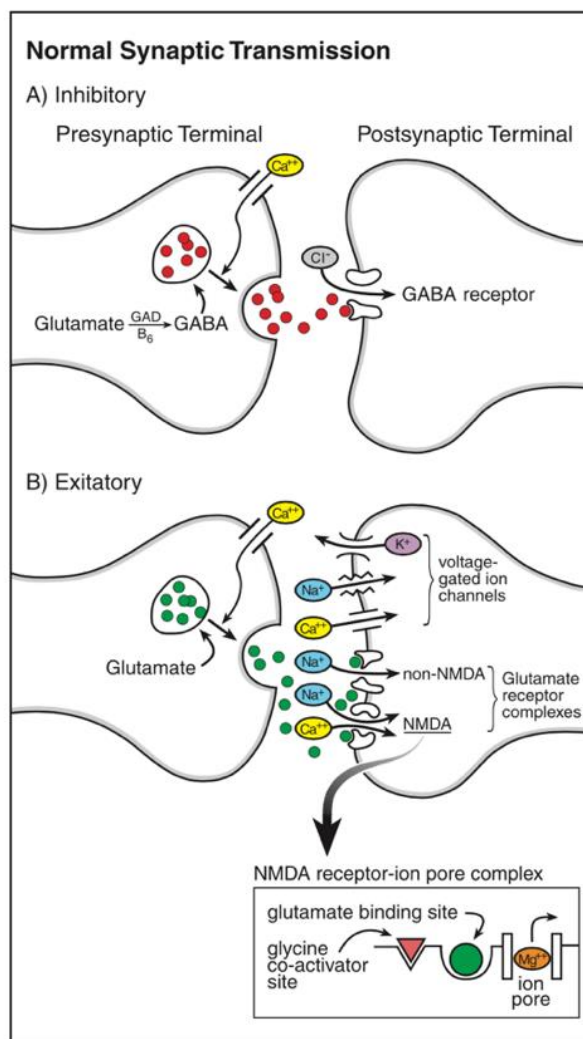
sinaps. Ketika neuron diaktifkan, transmitter dilepas dari vesikel di terminal presinaptik, proses masuknya ion kalsium. Transmitter berdifusi melintasi celah sinaps dan berikatan dengan reseptor spesifiknya pada membran pascasinaps. Sekresi neurotransmitter dan perpindahan elektrolit mencetuskan terjadinya depolarisasi, hiperpolarisasi, dan repolarisasi, sehingga terjadi potensial eksitasi dan inhibisi pada sel neuron. Potensial eksitasi diproyeksikan oleh sel-sel neuron yang berada di korteks, kemudian diteruskan oleh akson. Sel interneuron berperan dalam potensial inhibisi (Anindhita dkk., 2022; Stafstorm, 1998).

Neurotransmitter utama pada proses eksitasi adalah glutamat yang akan berikatan dengan reseptornya yaitu N-metil-D-aspartat (NMDA) dan non-NMDA (*amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole acid*/AMPA dan kainat). Sementara pada proses inhibisi, neurotransmitter utama adalah γ -asam aminobutirik (GABA) yang akan berikatan dengan reseptornya yaitu GABA_A dan GABA_B. GABA merupakan neurotransmitter yang disintesis dari glutamat oleh enzim *glutamic acid decarboxylase* (GAD) dengan bantuan piridoksin (vitamin B6) di terminal presinaps (Anindhita dkk., 2022; Stafstorm, 1998).

GABA berdifusi melintasi celah dan berikatan dengan reseptornya (GABA_A), yang membuka pori atau saluran melalui mana ion klorida (Cl^-) memasuki neuron. masuknya Cl^- ini meningkatkan muatan negatif di dalam neuron postsinaptik, sehingga membuatnya hiperpolarisasi. Perubahan potensial membran yang dihasilkan disebut *inhibitory postsynaptic potential (IPSP)*. Pengurangan setiap komponen dari sistem GABA-IPSP mendukung eksitasi dan predisposisi untuk serangan epilepsi. Sebaliknya, meningkatkan sistem GABA adalah pendekatan logis untuk menahan hipereksitabilitas neuronal, dan beberapa OAB bekerja pada berbagai aspek sistem GABA (Stafstorm, 1998).

Patofisiologi epilepsi secara umum adalah hipereksitabilitas dan hipersinkronisasi neuron yang dicetuskan oleh *paroxysmal depolarization shift (PDS)*. Hipereksitabilitas adalah respons abnormal neuron terhadap input rangsang; neuron cenderung menembakkan beberapa pelepasan, bukan satu atau dua yang biasa. Hipersinkron mengacu pada perekrutan sejumlah besar neuron tetangga ke dalam mode cetusan yang tidak normal. Dalam kondisi fisiologis, segala aktivitas eksitasi selalu diikuti oleh kontrol inhibisi agar neuron dapat berfungsi normal. Aktivitas

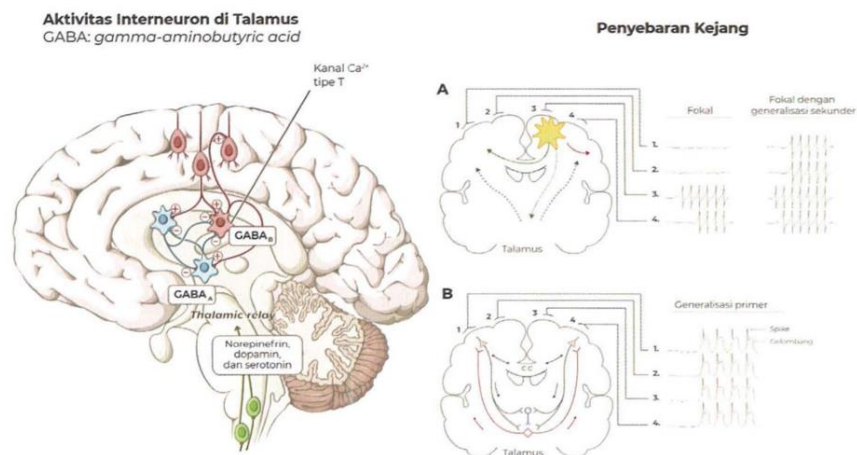
eksitasi yang berasal dari korteks serebri akan mengaktifkan interneuron inhibisi di *nucleus reticularis thalami* untuk menghambat aktivitas eksitasi yang dihantarkan sehingga terjadi penghambatan aktivitas pasca sinaps (Aninditha, 2022; Stafstorm, 1998).



Gambar 1. Transmisi sinaps normal (Stafstorm, 1998)

Jaras talamo-kortikal memiliki peran penting pada kejadian bangkitan epileptik. Jaras dan area ini bersifat

ictogenic. Jika oleh suatu sebab terjadi lonjakan influks kalsium di neuron talamo-kortikal, hiperpolarisasi pada kanal kalsium ambang rendah (saluran T) akan mengaktifkan neuron kortikal. Hipersinkronisasi dari aktivitas neuron talamo-kortikal dan kortikal menyebabkan terjadi aktivitas neuronal patologis (Gbr. 2) (Aninditha, 2022).



Gambar 2. Jaras talamo-kortikal

Pada bangkitan epileptik terprovokasi, faktor eksternal lebih memegang peranan. Berbagai proses patologis, baik dari otak maupun sistemik dapat menyebabkan kerusakan sel neuron, glia, dan sawar darah otak (SDO). Kerusakan sel glia akan menyebabkan kelebihan K⁺ dan glutamat di celah sinaps karena tidak 'terhisap', sehingga sel neuron akan mudah tereksitasi. Keadaan tersebut juga akan mengaktifasi faktor-faktor inflamasi, kemudian merangsang peningkatan eksitasi dan

akhirnya membentuk lingkaran yang berkepanjangan. Kerusakan yang terjadi secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan perubahan aktivitas otak, struktur neuron, dan ekspresi gen (Anindhita dkk., 2022).

2.1.4. Etiologi

Berbagai etiologi dapat menyebabkan epilepsi dengan klasifikasi sebagai berikut:

1. Genetik

Epilepsi dengan etiologi genetik merupakan hasil dari perubahan genetik berupa delesi, mutasi, dan duplikasi kromosom atau level gen. Terdapat beberapa sindrom epilepsi dengan etiologi genetik, seperti epilepsi absans anak dan epilepsi mioklonik remaja (Anindhita dkk., 2022).

2. Struktural

Epilepsi dianggap berasal dari etiologi struktural jika terdapat defisit neurologis fokal maupun global yang didukung dengan temuan pencitraan otak, sesuai dengan topis tipe bangkitan dan temuan EEG (Anindhita dkk., 2022). Etiologi struktural antara lain stroke, trauma, infeksi; atau yang berkaitan dengan genetik seperti

malformasi perkembangan kortikal (Kusumastuti dkk., 2019).

3. Infeksi

Epilepsi akibat infeksi SSP dapat terjadi setelah fase akut, beberapa bulan atau tahun kemudian akibat dari kerusakan neuron yang menetap. Informasi mengenai riwayat perjalanan terutama ke daerah endemik serta pemeriksaan serologi sangat membantu penegakan diagnosis (Anindhita dkk., 2022).

4. Metabolik

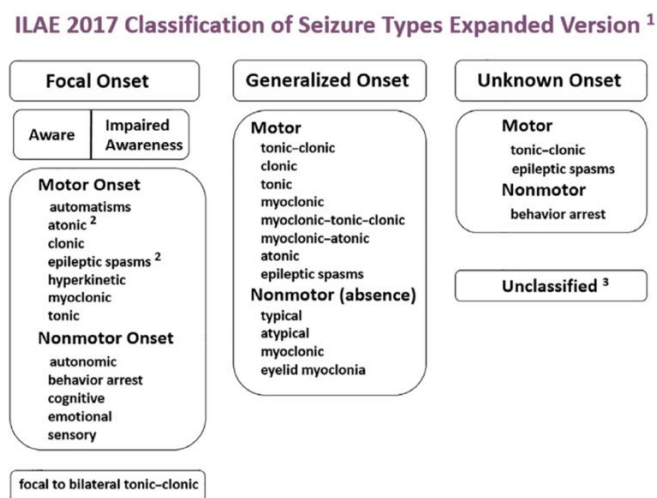
Identifikasi penyebab metabolik sangat penting sehubungan dengan terapi spesifik dan pencegahan gangguan intelektual (Kusumastuti dkk., 2019).

5. Autoimun

Gangguan imunitas disertai adanya peradangan SSP yang berhubungan dengan reaksi autoimun (Kusumastuti dkk., 2019). Pemeriksaan cairan serebrospinal (CSS) dan *magnetic resonance tomography* (MRI) kepala dapat menunjukkan respons inflamasi terutama pada struktur temporal mesial (Anindhita dkk., 2022).

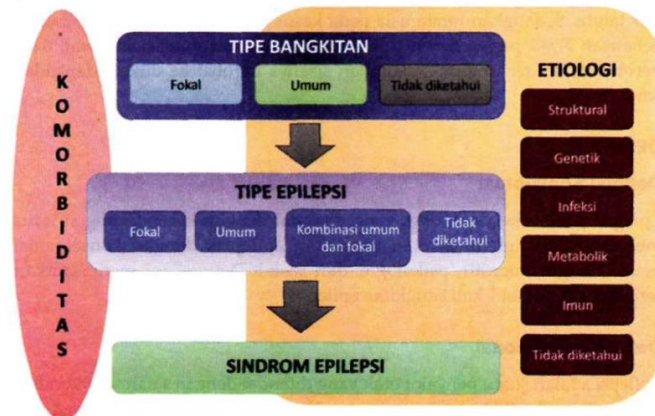
2.1.5. Klasifikasi

Klasifikasi yang diterapkan oleh *International League Against Epilepsy* (ILAE) terdiri dari dua jenis klasifikasi, yaitu klasifikasi untuk jenis bangkitan dan untuk sindrom epilepsi. Klasifikasi tipe bangkitan ILAE 2017 (versi *expanded*) (Fisher dkk., 2017) sebagai berikut:



Gambar 3. Klasifikasi tipe-tipe bangkitan versi *expanded* ILAE 2017 (Fisher, 2017)

Klasifikasi epilepsi yang baru adalah klasifikasi bertingkat, yang dirancang untuk memenuhi klasifikasi epilepsi dalam lingkungan klinis yang berbeda. Tingkat klasifikasi akan tergantung pada dokter yang membuat diagnosis. Jika memungkinkan, diagnosis pada ketiga level harus dicari dengan etiologi epilepsi masing-masing (Kusumastuti dkk, 2019).



Gambar 4. Kerangka kerja klasifikasi epilepsi (Kusumastuti dkk., 2019)

2.1.5.1. *Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE)/ Epilepsi*

Umum Idiopatik

IGE secara historis mencakup sindrom *Childhood Absence Epilepsy (CAE)*, *Juvenile Absence Epilepsy (JAE)*, *Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)* dan *Generalized Tonic-Clonic Seizures Alone (GTCA)*. Pasien dengan IGE akan mengalami satu, atau kombinasi, dari jenis kejang umum berikut: kejang absans, mioklonik, tonik-klonik, dan mioklonik-tonik-klonik. Fotosensitifitas terjadi pada sebagian pasien dengan IGE (Hirsch E. dkk., 2022).

2.1.5.1.1. *Childhood Absence Epilepsy (CAE)*

CAE merupakan salah satu subtype bangkitan umum idiopatik awitan nonmotorik yang juga sering ditemukan dengan prevalensi sekitar 5,9-12,3%

pada anak dibawah 16 tahun. Usia awitan CAE antara 4-10 tahun dengan puncak usia 5-7 tahun (Anindhita dkk., 2022). Pemeriksaan neurologis normal. Perkembangan dan kognisi biasanya normal. Gangguan *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) dan kesulitan belajar dapat terjadi. Kejang terjadi dalam waktu singkat tetapi dapat terjadi secara berkelompok (Hirsch E. dkk., 2022). Semiology CAE berupa bangkitan umum nonmotorik absans tipikal yang berlangsung antara 4-20 detik, diikuti perbaikan kesadaran yang tiba-tiba pula dan kembali ke aktivitas yang dilakukan sebelumnya. EEG pada CAE menunjukkan latar belakang normal, pada sebagian pasien dapat muncul *occipital intermittent rhythmic delta activity* (OIRDA). Pada gambaran EEG interiktal didapatkan kompleks paku ombak 3-4Hz bilateral sinkron (Anindhita dkk., 2022). Sesekali dapat dijumpai fragmentasi kompleks paku ombak dapat tampak fokal atau multifokal namun tidak terlihat konsisten di satu area. di frontal bilateral. Meskipun CAE dapat terjadi pada individu dengan disabilitas intelektual, dalam kasus tertentu, pengujian genetik dipertimbangkan

untuk mengecualikan etiologi lain (Hirsch E. dkk., 2022).

2.1.5.1.2. Juvenile Absence Epilepsy (JAE)

CAE dan JAE memiliki semiologi yang hampir sama. Perbedaan mendasar antara CAE dan JAE adalah usia awitan. Usia awitan JAE adalah saat pubertas atau sekitar 9-13 tahun (Anindhita dkk., 2022). Kasus luar biasa dapat muncul di masa dewasa (Hirsch E. dkk., 2022). Frekuensi bangkitan absans lebih jarang dibandingkan CAE, namun durasinya lebih panjang. JAE tidak mudah dipicu dengan hiperventilasi. Latar belakang EEG pada JAE dalam batas normal. Gelombang tajam atau *polyspike and slow-wave* dapat muncul pada EEG interiktal maupun iktal. Frekuensi gelombang sedikit lebih cepat dibandingkan CAE yaitu sebesar 3,5-4Hz. Secara umum gambaran EEG lebih reguler jika dibanding JME namun lebih terfragmentasi bila dibandingkan CAE. Durasi gelombang iktal lebih lama dibandingkan CAE dan JME (Anindhita dkk., 2022).

2.1.5.1.3. Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)

JME merupakan salah satu tipe epilepsi umum idiopatik/genetik awitan motorik yang paling sering ditemukan pada usia remaja. Sekitar 5-10% dari seluruh epilepsi adalah JME, dan sekitar 20-27% dari seluruh epilepsi umum idiopatik merupakan JME. Usia awitan antara 12-18 tahun, dengan rentang 7-26 tahun. Walaupun termasuk sindrom yang sering, namun masih banyak kasus yang terlambat untuk terdiagnosis dengan tepat (Anindhita dkk., 2022). Riwayat antenatal dan kelahiran, serta kognisi biasanya normal meskipun gangguan pada domain kognitif tertentu (fungsi eksekutif, atensi, pengambilan keputusan) dapat terlihat. Deprivasi tidur merupakan faktor pemicu yang penting (Hirsch E. dkk., 2022). Gejala utama sindrom ini adalah *morning jerks*, yaitu gerakan sering muncul pada pagi hari dalam setengah sampai 2 jam setelah bangun tidur dan pada sore hari setelah tidur siang atau saat terbangun di tengah-tengah tidur. Bangkitan mioklonik yang muncul ini sifatnya bilateral, dapat tunggal maupun repetitif, aritmis, ireguler, dan dominan pada

tangan tanpa disertai gangguan kesadaran. Serangan *jerk* yang muncul dapat menyebabkan pasien terjatuh tiba-tiba atau melempar benda yang sedang dipegangnya. Selain *myoclonic jerk*, bangkitan umum tonik-klonik, dan absans tipikal juga dapat muncul pada pasien. Bangkitan umum tonik-klonik terjadi sekitar 80-95%. Namun, bangkitan umum ini jarang kambuh dan biasanya muncul karena perubahan pola tidur, tidur tidak teratur, atau faktor pencetus lainnya. Selain itu, JME merupakan sindrom epilepsi yang fotosensitif. Mioklonik mudah dibangkitkan dengan stimulasi visual berupa kilatan seperti TV, *video games*, lampu disko, dan sinar matahari yang intermiten. Pemeriksaan EEG menunjukkan latar belakang normal. Terdapat kompleks *polyspike and wave* umum dengan frekuensi 4-7Hz. Pada EEG iktal tampak gelombang *polyspike* bilateral, sinkron, dan simetrik, yang kemudian segera diikuti dengan *myoclonic jerk* (terekam pada elektroda EMG). Gambaran tersebut membentuk suatu kompleks *polyspike-and-slow-wave* dengan durasi yang lebih panjang. Riwayat

bangkitan atau epilepsi pada keluarga didapatkan sekitar 30-50% pasien (Anindhita dkk., 2022).

2.1.5.1.4. Generalized Tonic-Clonic Seizures Alone (GTCA)

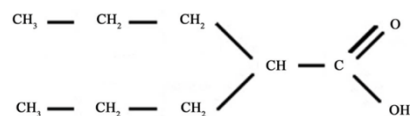
Sindrom ini merupakan sindrom IGE yang umum. Individu mengalami kejang umum tonik-klonik dengan frekuensi bervariasi yang biasanya dimulai pada dekade kedua atau awal dekade ketiga kehidupan dan biasanya dipicu oleh deprivasi tidur. EEG menunjukkan gelombang polispike >3-5,5 Hz atau *polyspike-wave discharge*. EEG iktal sering dikaburkan dengan artefak. Lonjakan ritme cepat yang umum terlihat pada tahap tonik. *Bursts of spikes* dan *after-coming slow waves* dapat terjadi bersamaan dengan sentakan klonik. Dalam sebuah penelitian, GTCA menyumbang sepertiga dari seluruh IGE yang menyerang remaja. Usia tipikal saat timbulnya kejang adalah 10-25 tahun (80% mengalami kejang tonik-klonik pertama pada dekade kedua) dengan kisaran 5-40 tahun. Tidak ada perbedaan yang jelas berdasarkan jenis kelamin. Kognisi biasanya normal namun gangguan

pada domain kognitif tertentu (misalnya fungsi eksekutif, perhatian, pengambilan keputusan) mungkin terlihat. Kejang tonik-klonik umum terjadi dalam waktu 2 jam setelah bangun tetapi juga dapat terlihat pada waktu lain baik dalam kondisi terjaga maupun tidur. Riwayat epilepsi keluarga tingkat pertama terdapat pada sekitar 12% kasus (Hirsch E. dkk., 2022).

2.2 OBAT ANTI BANGKITAN

2.2.1 Asam Valproat (VPA)

Asam valproat ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CHCOOH}$ 2-propylvaleric acid, VPA) adalah turunan asam lemak rantai pendek yang disintesis pada tahun 1882 oleh Beverly S. Burton. Pada tahun 1963, George Karraz secara tidak terduga menemukan bahwa semua sampel yang dilarutkan dalam VPA memiliki tingkat aktivitas anti bangkitan yang sama (Shnayder, 2023). VPA (Depakene) pertama kali disetujui oleh *Food and Drug Administration* Amerika Serikat pada tahun 1978 (Shnayder, 2023; Romoli, 2019).



Gambar 5. Struktur molekular VPA (Ximenes, 2012)

VPA digunakan terutama dalam pengobatan penyakit saraf dan gangguan mental, termasuk: epilepsi, gangguan afektif bipolar, migrain (Ximenes, 2012; Ghodke-Puranik, 2013), nyeri neuropatik (Rahman, 2013), skizofrenia, kecanduan konsumsi alkohol, serta untuk mengurangi perilaku adiktif dan detoksifikasi setelah mengonsumsi zat narkotika (misalnya methamphetamine), perilaku seksual kompulsif (Shnayder, 2023), infeksi virus imunodefisiensi (Ghodke-Puranik, 2013; Pannarong, 2019), dan distrofi otot Duchenne progresif (Shnayder, 2023). Selain itu, VPA memiliki indikasi tambahan sebagai komponen terapi modifikasi penyakit untuk tumor masif karena efek onkostatiknya (Shnayder, 2023).

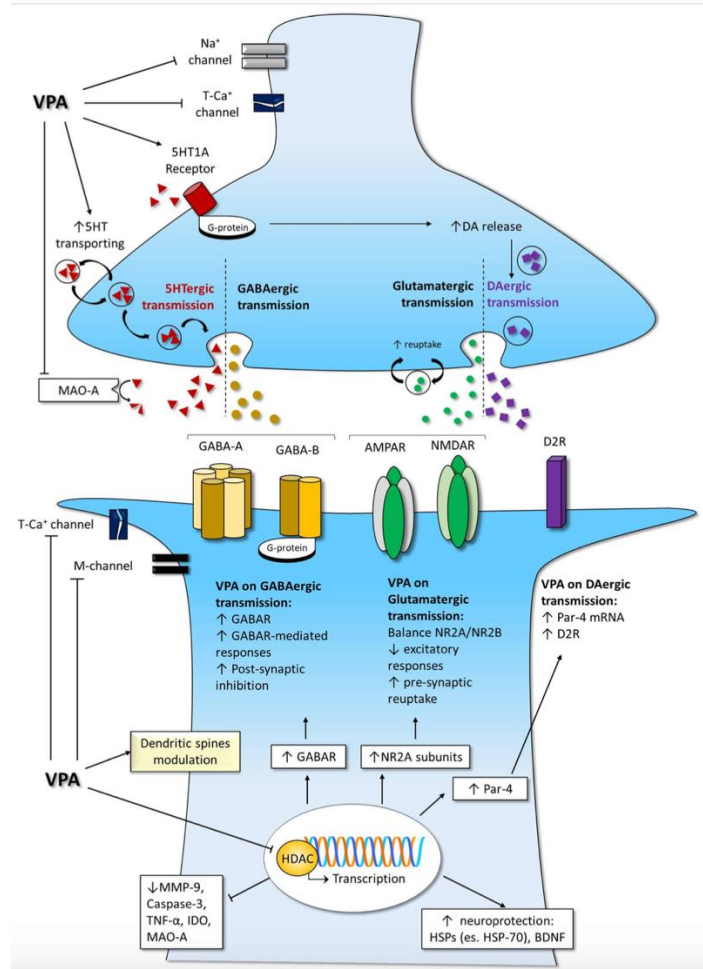
Umumnya VPA digunakan sebagai agen pilihan pertama untuk sebagian besar bentuk epilepsi umum idiopatik dan simtomatik. Banyak dari sindrom ini berhubungan dengan berbagai tipe kejang, termasuk kejang tonik-klonik, absans, dan mioklonik. VPA banyak digunakan pada epilepsi pediatrik karena mekanisme kerja yang beragam dan profil keamanan yang diterima. VPA dengan cepat dimetabolisme di hati, dan berbagai metabolit yang dihasilkan juga aktif secara farmakologi (Ximenes, 2012).

2.2.1.1 Farmakodinamik

VPA memiliki beberapa efek farmakologis, seperti aksi pada kadar γ -aminobutyric acid (GABA) di sistem saraf pusat, blokade saluran ion *voltage-gated*, dan inhibisi *histone deacetylase* (HDAC) (Rahman, 2023). Mekanisme aksi VPA terhadap efek anti bangkitan terkait dengan peningkatan konsentrasi neurotransmiter penghambat GABA (Ximenes, 2012). VPA menghambat GABA transaminase dan suksinat dehidrogenase semialdehida, meningkatkan konsentrasi GABA dengan mengurangi degradasinya (Rahman, 2023).

Salah satu mekanisme aksi VPA adalah memengaruhi fungsi saraf melalui modulasi saluran ion (Ximenes, 2012). VPA mengerahkan efek antiepilepsi dengan mengurangi *firing* frekuensi tinggi neuron dengan blokade *voltage-gated* saluran natrium, kalium, dan kalsium (Rahman, 2023). Studi terkini menyebutkan VPA terbukti menjadi penghambat HDAC1 serta HDAC lainnya (Ghodke-Puranik, 2013; Rahman, 2023). Penghambatan *histone deacetylase* berpotensi meningkatkan

ekspresi gen yang mengatur aksi apoptosis dan antitumor (Rahman, 2013).



Gambar 6. Efek valproat pada celah sinaptik dan jalur intraseluler (Romoli, 2019)

Mekanisme epigenetik VPA menentukan beberapa aksinya, seperti aktivitas antikonvulsan, efek neuroprotektif dan kemampuan untuk memodulasi neurogenesis. Aksi VPA jangka panjang mengandalkan mekanisme epigenetik, seperti yang terkait dengan transkripsi dan regulasi reseptor sinaptik dan beberapa molekul

pensinyalan, dengan dampak tinggi pada jalur eksitotoksik dan neuroprotektif. Jalur utama efek epigenetik VPA bergantung pada penghambatan HDAC dan modulasi *brain derived neurotrophic factor* (BDNF). Melalui inhibisi HDAC, VPA memodulasi demetilasi DNA dan asetilasi histon, menghasilkan modifikasi status nukleosom dan struktur kromatin. Dengan demikian, VPA, secara tidak langsung mengatur ekspresi gen (Romoli, 2019).

VPA bersama-sama dengan fasilitasi jalur protein kinase teraktivasi mitogen, modulasi neurogenesis dan blokade penurunan kognitif yang disebabkan oleh aktivitas kejang hipokampal (Romoli, 2019). Dosis VPA yang relevan secara klinis dapat menurunkan memori kerja spasial, terkait dengan penurunan pembelahan sel yang diperlukan untuk neurogenesis di hipokampus. Hipokampus merupakan kandidat utama tempat aksi VPA dalam menyebabkan penurunan kognitif karena struktur ini diperlukan untuk memori kerja spasial dan rekognisi (Pannangrong, 2019). Penelitian pada hewan yang menggunakan tes

penempatan objek baru untuk mengevaluasi memori spasial yang didorong hipokampal, defisit kognitif dilaporkan karena penekanan neurogenesis hipokampal. Di luar model hewan, defisit kognitif ditemukan pada studi manusia, di mana studi prospektif mendokumentasikan bahwa VPA dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif pada anak kecil, dan malformasi dalam rahim. Secara khusus, studi *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD) melaporkan dampak kognitif pada anak-anak setelah paparan VPA janin. Khususnya, pada anak-anak dari ibu yang diobati dengan monoterapi VPA, ditemukan dampak negatif VPA yang bergantung pada dosis untuk beberapa tes kognitif, termasuk IQ, kemampuan verbal dan non-verbal, memori, dan fungsi eksekutif (Romoli, 2019).

2.2.1.2 Farmakokinetik

VPA sangat terikat dengan protein (87–95%) menghasilkan klirens yang rendah (6–20 ml/jam/kg) (Ghodke-Puranik, 2013). Namun, pengikatan protein bergantung pada konsentrasi VPA, sehingga jika kadar VPA serum di atas kisaran terapeutik (>600

$\mu\text{mol/L}$, 80 $\mu\text{g/mL}$), pengikatan protein dapat menurun hingga 67% (Romoli, 2019). Terdapat tiga rute metabolisme VPA pada manusia: glukuronidasi, β -oksidasi (kedua jalur ini dominan yang masing-masing menghasilkan 50% dan 40% dari VPA yang dimetabolisme), dan sitokrom P450 (CYP)-dimediasi oksidasi (dianggap rute minor, mengelola kurang dari 10% VPA) (Ghodke-Puranik, 2013; Romoli, 2019).

Valproate glucuronide adalah metabolit urin utama VPA dalam urin (30-50%) (Romoli, 2019). Studi *in vitro* mikrosom liver manusia dan protein rekombinan murni melaporkan glukuronidasi VPA oleh UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, dan UGT2B15. Namun ada studi lain membantah peran UGT2B15, menunjukkan bahwa VPA menghambat UGT2B15, tetapi tidak glukuronidasi olehnya (Ghodke-Puranik, 2013).

VPA adalah asam lemak dan dimetabolisme melalui jalur endogen di mitokondria. Beberapa metabolit mitokondria VPA yang dihasilkan oleh jalur ini bersifat hepatotoksik. Bioaktivasi VPA melibatkan

masuknya 4-ene-VPA ke dalam mitokondria, pembentukan 4-ene-VPA-CoA ester dengan bantuan ACADSB, dan β -oksidasi berikutnya untuk membentuk reaktif 2,4-diena-VPA-CoA ester. Studi menunjukkan bahwa β -oksidasi dihambat dalam derivat terfluorinasi dari 4-ene-VPA, dan derivat fluoro dari 4-ene-VPA tidak dapat membentuk ester CoA, menunjukkan peran spesifik β -oksidasi dari 4-ene-VPA dalam pembentukan metabolit 2,4-diena. Metabolit sitotoksik diduga ini (2,4-diene-VPA-S-CoA) selanjutnya terkonjugasi dengan *glutathione* untuk membentuk konjugat *thiol*. Metabolit reaktif kimia yang dihasilkan dari 4-ene-VPA memiliki potensi untuk menguras kumpulan *glutathione* mitokondria dan membentuk konjugat dengan CoA, pada gilirannya menghambat enzim dalam jalur β -oksidasi. Identifikasi konjugat N-asetilsistein dari (E)-2,4-diena-VPA dalam urin manusia menunjukkan bahwa konjugat *thiol* reaktif dari VPA muncul terutama dari biotransformasi (E)-2,4-diena VPA pada manusia (Ghodke-Puranik, 2013).

Cabang utama jalur VPA yang dimediasi CYP adalah pembentukan metabolit 4-ene-VPA oleh

CYP2C9, CYP2A6, dan pada tingkat yang lebih rendah oleh CYP2B6. Selain itu, enzim metabolisme ini juga memediasi metabolisme VPA menjadi 4-OH-VPA dan 5-OH-VPA yang tidak aktif. CYP2A6 juga berkontribusi sebagian pada pembentukan 3-OH-VPA (Ghodke-Puranik, 2013).

2.2.1.3 Aspek terapeutik VPA terhadap fungsi kognitif

Hubungan antara aktivitas epilepsi dan fungsi kognitif telah banyak diperdebatkan dalam beberapa dekade terakhir. Secara khusus, VPA telah dilaporkan menghambat ekspresi indoleamin 2,3 dioksigenase (IDO), yang memodulasi jalur kynurenine pada metabolisme triptofan. Meskipun demikian, kaskade epigenetik kompleks yang disebabkan oleh VPA menyiratkan efek menguntungkan dan merugikan jangka panjang pada homeostasis dan plastisitas saraf. Tikus mutan Bsn telah sering digunakan sebagai model, karena kerusakan plastisitas sinaptik jangka panjang di hipokampus, khususnya di area CA1, mengakibatkan perubahan morfologi yang menyebabkan defisit pembelajaran hipokampus (Romoli, 2019) akibat penurunan neurogenesis

dewasa. Neurogenesis dewasa terus-menerus menghasilkan neuron sel granula baru dari proliferasi neural *stem cells* di zona sub-granular (SGZ) dentate gyrus, dan tingkat neurogenesis berkorelasi dengan kemampuan kognitif. VPA mengurangi jumlah sel yang membelah di SGZ, yang diukur dengan ekspresi Ki67. Selain itu, VPA mengurangi tingkat BDNF yang diperlukan untuk kelangsungan hidup, migrasi, dan pematangan sel-sel saraf yang terlibat dalam neurogenesis, dan ekspresi Notch1, sebuah reseptor yang ditemukan dalam sel induk saraf yang mengatur proliferasinya (Pannangrong, 2019). Menariknya, pengobatan kronis dengan VPA menyebabkan peningkatan serapan glutamat hipokampus yang bergantung pada dosis, dengan peningkatan regulasi transporter spesifik glutamat. Neuroproteksi dari eksitotoksisitas yang diinduksi glutamat telah dilaporkan baik in vivo maupun in vitro pada beberapa model cedera glutamatergik. Sampai saat ini, penggunaan VPA secara konsisten dibatasi berdasarkan hasil penelitian retrospektif dan prospektif yang menunjukkan VPA sebagai faktor risiko *autism*

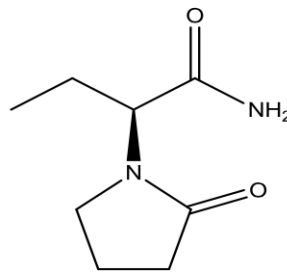
spectrum disorders (ASD) dan gangguan kognitif (Romoli, 2019). Meskipun peningkatan memori setelah penghentian pengobatan VPA telah dilaporkan, perjalanan waktu dan hubungannya dengan perubahan neurogenesis hipokampus belum diketahui (Pannangrong, 2019).

2.2.2 Levetiracetam

LEV telah disetujui pada awal tahun 2000-an sebagai obat antiepilepsi di Amerika Serikat dan Uni Eropa. LEV adalah obat antikonvulsan generasi kedua yang telah menunjukkan tolerabilitas yang lebih baik dan peningkatan efisiensi dibandingkan OAB lainnya (Contreras-García dkk., 2022), dan peredarannya diizinkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1999 karena spektrum luas anti epileptik yang dimiliki. LEV dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dewasa dan anak-anak dengan kejang fokal, kejang mioklonik dan tonik-klonik umum (Contreras-García dkk., 2022; El Sabaa, 2020). Selain sebagai antibangkitan, aplikasi klinis penggunaan lainnya seperti antihiperalgisik dan antiinflamasi, dan nyeri neuropatik (Contreras-García dkk., 2022).

2.2.2.1 Farmakodinamik

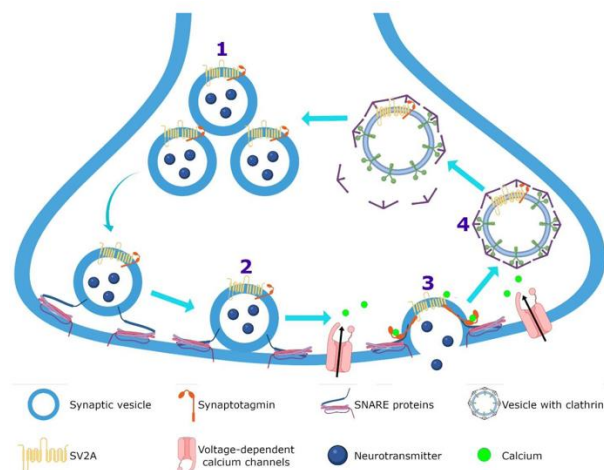
Struktur kimia LEV tidak terkait dengan OAB lainnya, merupakan turunan dari senyawa pirolidin dan memiliki rumus molekul $C_8H_{14}N_2O_2$ (El Sabaa, 2020). LEV mudah larut dalam air dan semakin sedikit larut dalam kloroform, metanol, etanol, asetonitril dan tidak larut dalam n-heksana (Kozlowski, 2015).



Gambar 7. Struktur kimia LEV (El Sabaa, 2020)

Levetiracetam secara struktural tidak terkait dengan OAB lainnya. LEV memiliki efek (1) mengurangi serangan epilepsi melalui pengikatan pada protein vesikel sinaptik 2A (SV2A), yang mengontrol pelepasan neurotransmitter dan eksitasi asam amino (El Sabaa, 2020). Protein SV2A adalah protein antikonvulsan spektrum luas. Fungsi protein SV2A mengikat dan melindungi terhadap kejang pada kedua bentuk kejang epilepsi – parsial dan umum (Kozlowski, 2015); (2) mengurangi pelepasan

kalsium dari vesikel intraneuronal, yang mengarah ke perubahan kadar kalsium; (3) sebagian memblokir saluran kalsium tipe-N, yang menyebabkan perubahan kadar kalsium intraneuronal (El Sabaa, 2020); (4) mengurangi beberapa modulus alosterik negatif seperti zink, B-karbolin, dan GABA. Namun, LEV tidak menunjukkan aktivitas GABA (Kozlowski, 2015).



Gambar 8. Fungsi SV2A (Contreras-García dkk., 2022)

Mekanisme yang terlibat dalam efek antiepileptogenik LEV belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa mekanisme dapat menjelaskan aktivitas antiepileptogenik atau modifikasi penyakitnya. LEV dapat menghambat epileptogenesis melalui peningkatan efek supresi

SV2A dengan menghambat atau memodulasi transmisi sinaptik yang berlebihan selama *kindling*. Kemudian, pengikatan LEV ke SV2A dapat meningkatkan efek penghambatan SV2A pada hipereksitabilitas (Contreras-García dkk., 2022).

Beberapa penelitian menyebutkan efek neuroprotektif langsung LEV pada kondisi patologi berbeda, namun belum sepenuhnya jelas. Mekanisme ini mungkin terkait dengan kemampuan LEV untuk memodulasi pelepasan neurotransmitter, terutama GABA dan glutamat. Karena salah satu peristiwa yang memicu kerusakan saraf adalah peningkatan glutamat dan penurunan pelepasan GABA, menghasilkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi. Pelepasan glutamat dan interaksinya dengan reseptor postsinaptik NMDA menambah masuknya Ca^{2+} ke dalam sel, memicu kaskade peristiwa yang mendasari kematian sel. Jadi, blokade selektif saluran kalsium oleh LEV mungkin bersifat neuroprotektif. Dengan demikian, LEV dapat mencegah kerusakan progresif epilepsi dan melindungi otak terhadap sitotoksitas dan kematian neuron (Contreras-García dkk., 2022).

Terdapat dua efek samping yang dieksplorasi terkait penggunaan LEV: efek *rebound* dan perilaku agresif. Efek *rebound* adalah ketika penarikan tiba-tiba dari OAB diikuti dengan peningkatan kejadian serangan epilepsi. Hal ini telah diamati pada pasien dengan epilepsi, yang telah menunjukkan peningkatan frekuensi kejang onset fokal atau beralih dari kejang fokal ke kejang tonik-klonik bilateral. LEV dapat menyebabkan reaksi merugikan kejiwaan dan perilaku, misalnya depresi, kecemasan, psikosis, dan perilaku agresif dengan prevalensi lebih tinggi pada anak-anak dan remaja dibandingkan pada orang dewasa. Agresivitas memiliki latar belakang yang kompleks dan multifaktorial pada orang dengan epilepsi dan LEV bersama dengan brivaracetam, perampanel dan topiramate dikaitkan dengan risiko perilaku agresif yang lebih tinggi daripada OAB lainnya, namun dibutuhkan studi yang lebih dalam untuk memahami risiko ini (Contreras-García dkk., 2022).

2.2.2.2 Farmakokinetik

Bioavailabilitas LEV hampir lengkap dan protein pengikat kurang dari 20% dan tidak memengaruhi

pengikatan protein obat lain. LEV menunjukkan difusi yang cepat dan tidak terbatas melalui sawar darah-otak (BBB) dan waktu paruh eliminasinya adalah 9 jam. LEV tidak dimetabolisme di hepar, sehingga dapat menjadi pilihan pada pasien dengan disfungsi hepar dan tidak bergantung pada sistem sitokrom P450 (CYP450) hepar (Contreras-García dkk., 2022; El Sabaa, 2020). LEV terutama dieksresi melalui ginjal. Sekitar 65% LEV diekskresikan dalam urin dan 25% dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif dan diekskresikan *unchanged* dalam urin. Waktu paruh dapat ditingkatkan menjadi 10-11 jam pada pasien lanjut usia karena penurunan fungsi ginjal. Dosis LEV disesuaikan pada pasien dengan gagal ginjal (El Sabaa, 2020). Klirens LEV ginjal berbanding lurus dengan klirens kreatin. Waktu paruh mungkin lebih lama pada neonatus, bahkan hingga 18 jam (Kozlowski, 2015).

2.2.2.2 Aspek terapeutik LEV terhadap fungsi kognitif

Efek LEV pada fungsi kognitif kurang mendapat perhatian namun secara umum menguntungkan. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan penurunan kinerja kognitif dengan LEV

dibandingkan dengan plasebo dan dalam laporan kasus (Badarny, 2019), penelitian lain melaporkan peningkatan dalam perhatian, memori, dan fungsi eksekutif (Perkins dkk., 2023). Beberapa hasil menunjukkan bahwa LEV memiliki efek yang baik pada kognisi ketika digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien epilepsi dewasa dan yang belum pernah menggunakan obat (El Sabaa, 2020). LEV dikenal mampu membalikkan penurunan kognitif, kelainan perilaku, *remodelling* hipokampus, dan disfungsi sinaptik. Bukti menunjukkan bahwa kinerja kognitif ditingkatkan dengan LEV dosis rendah baik dalam kondisi praklinis maupun klinis. Regulasi hiperaktif hipokampus diasumsikan menjadi dasar tindakan terapeutik LEV. Selain itu, LEVE melemahkan kehilangan memori dan fungsi pembelajaran terkait usia dan AD dalam model eksperimental tikus yang diinduksi penuaan. Ini juga meningkatkan asetilasi histone H4, yang menurunkan fungsi histone deacetylase (HDAC) dan memfasilitasi pembentukan memori jangka panjang. Investigasi terbaru memberikan beberapa bukti ilmiah tentang LEV yang meningkatkan fungsi kognitif,

meningkatkan fungsi kolinergik, dan mencegah pembentukan peradangan pada neuron, proses apoptosis saraf, dan kerentanan oksidatif. Neuron kolinergik pusat mengatur sinyal di korteks serebral dan mempertahankan fungsi kognitif normal. Degenerasi neuron kolinergik akibat proses inflamasi dan kerentanan oksidatif telah menyebabkan sejumlah disfungsi termasuk gangguan pembelajaran, memori, dan perhatian. Pemberian LEV memperbaiki defisiensi kognitif yang disebabkan oleh liposakarida dengan mencegah peradangan neuron dan meningkatkan fungsi kolinergik (Mani, 2023).

2.3 FUNGSI KOGNITIF

Fungsi kognitif didefinisikan sebagai kemampuan untuk menangani secara bermakna dengan informasi dari dunia sekitar. Ini termasuk aktivitas mental yang terkait dengan pemikiran, pembelajaran, dan ingatan. Ini adalah proses mental untuk memperoleh pengetahuan termasuk aspek-aspek seperti kesadaran, persepsi, penalaran dan penilaian (Hamed, 2009).

Fungsi ini terbagi menjadi lima ranah (*domain*) besar, yaitu atensi, memori, visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif, yang

semuanya saling berhubungan, tidak dapat berdiri sendiri. Penurunan dan gangguan fungsi kognitif dapat terjadi karena kerusakan struktur dan fungsi otak disebabkan oleh bertambahnya usia, faktor-faktor risiko yang terjadi sepanjang kehidupan, seperti penyakit hipertensi, diabetes, dislipidemia, gangguan gizi, penyakit pembuluh darah otak (otak, jantung, ginjal, dan lain), dan penyakit autoimun (Anindhita dkk., 2022).

2.3.1 Atensi

Atensi merupakan peningkatan aktivitas kegiatan otak berupa pemilahan dan kategorisasi rangsangan yang diterima. Atensi juga didefinisikan sebagai persiapan fisiologis untuk bertindak atau bereaksi dan proses mempertahankan aktivitas di dalam mencapai sasaran (Anindhita dkk., 2022). Atensi sangat berguna dalam mempelajari berbagai informasi baru dan merupakan dasar yang sangat penting untuk fungsi kognitif yang lebih tinggi. Atensi yang berkelanjutan disebut konsentrasi, yaitu kemampuan untuk memfokuskan, mempertahankan perhatian terhadap stimulus tertentu selama periode waktu yang diperpanjang. Berdasarkan anatomi terdapat 3 bagian sirkuit otak manusia yang terpisah namun saling terkait dalam mengontrol fungsi atensi, yaitu (Vidyanti, 2022):

1. Orientasi atensi dalam ruang

Bergantung pada sistem atensi posterior, meliputi lobus parietal posterior, kolikulus superior, dan nukleus pulvinar lateral. Sirkuit ini merupakan sistem atensi primitif yang berespons terhadap stimulus sederhana.

2. Seleksi target dan resolusi konflik

Merupakan sirkuit kedua untuk pemilihan target dan resolusi konflik. Sirkuit ini diolah di daerah anterior otak (girus cinguli anterior dan area motorik tambahan). Inti nukleus memainkan peran dalam menganalisis informasi yang diterima dan memilih apa yang akan diteruskan untuk pengolahan ke tingkat yang lebih tinggi.

3. Kewaspadaan/mempertahankan atensi

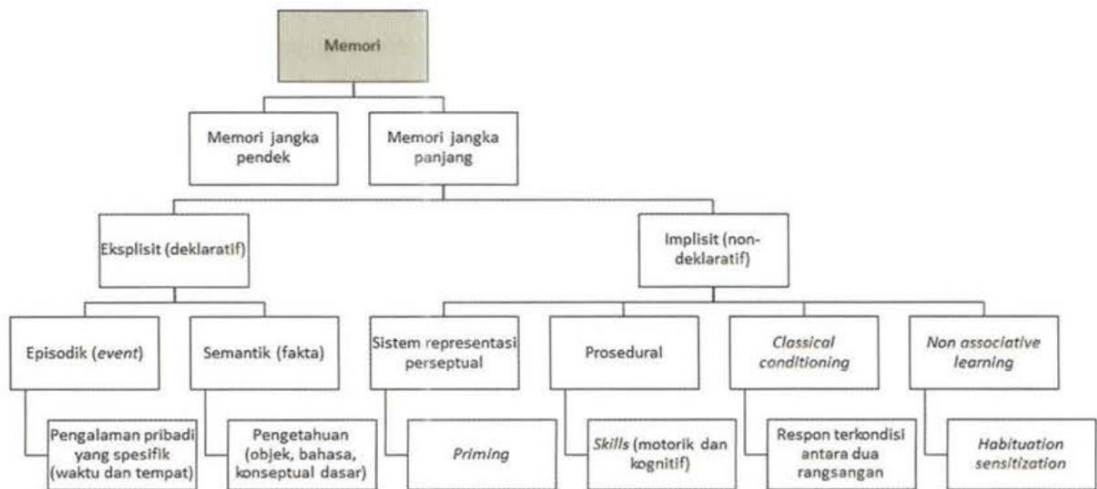
Adalah sirkuit ketiga yang bertujuan menjaga kewaspadaan dengan cara mempertahankan perhatian utama dari rangsangan eksternal baru yang dominan. Sirkuit ini terletak di sisi kanan (daerah prefrontal kanan) dan sistem norepinefrin. Hal ini kembali lagi kepada model klasik kesadaran, yakni ARAS pada batang otak serta NC. Norepinefrin berperan penting sebagai neuromodulator sistem kewaspadaan, tepatnya pada lokus koeruleus, sebuah nukleus di batang otak yang merupakan pusat pengeluaran norepinefrin dan bagian dari ARAS.

Berbagai faktor dapat mempengaruhi atensi baik gangguan medis maupun emosional seperti intensitas dan frekuensi stimulus, stressor lingkungan (suara, suhu, kompleksitas lingkungan), faktor emosional (kecemasan, atau depresi), dan IQ yang rendah pada batas tertentu. Beberapa jenis atensi: status kebingungan akut (*acute confusional state*), pengabaian (*neglect*), sindrom atensi parsial, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) (Vidyanti, 2022).

Skrining untuk gangguan atensi dan konsentrasi dapat menggunakan pemeriksaan: rentang digit (*digit span*), pengurangan 7 berurutan, pemeriksaan konsentrasi dengan tes huruf acak, tes menggambar jam (Vidyanti, 2022).

2.3.2 Memori

Memori didefinisikan sebagai proses pengambilan, penyimpanan, dan pemunculan kembali informasi yang telah terekam sesaat atau dalam waktu yang lama. Secara garis besar, memori terbagi berdasarkan durasi tersimpannya informasi menjadi memori jangka pendek (*short-term memory*) dan memori jangka panjang (*long-term memory*). Adapun klasifikasi memori di tiap kepustakaan dapat berbeda-beda, antara lain menurut Kandel (Gambar 10) (Anindhita dkk., 2022).



Gambar 9. Bagan Pembagian Memori

Memori jangka pendek disebut sebagai memori primer. Informasi memori berupa mengingat atau pemanggilan kembali informasi baru yang diterima dalam durasi singkat 5 sampai 30 menit hingga beberapa hari. Memori ini memiliki makna yang sama dengan memori kerja (*working memory*), yaitu memori yang bertanggung jawab untuk mengingat kembali hal-hal kecil terkait verbal maupun spasial. Memori kerja (*working memory*) terdiri dari dua subsistem, yaitu: informasi verbal (*verbal information*) dan informasi visuospasial (*visuospatial information*). Kedua subsistem tersebut dikoordinasi oleh sistem proses eksekutif kontrol (*executive control processes*). Sistem tersebut akan mengalokasikan perhatiannya pada subsistem verbal dan visuospasial untuk memonitor, manipulasi dan memperbarui representasi (Anindhita dkk., 2022).

Memori jangka panjang disebut sebagai memori sekunder. Memori jangka panjang menyimpan informasi dalam area penyimpanan di otak secara permanen dan memiliki kapasitas yang tidak terbatas. Hal ini memungkinkan informasi dalam memori jangka panjang dapat tetap diingat, walaupun telah beberapa menit bahkan tahun setelah informasi tersebut didapatkan. Memori jangka panjang dapat dibedakan berdasarkan prosesnya, yaitu memori deklaratif dan memori nondeklaratif (Anindhita dkk., 2022).

Memori adalah pengendapan informasi yang dipelajari secara sadar maupun tidak sadar serta pengalaman-pengalaman yang berlangsung dalam aktivitas mental. Tahapan memori meliputi (Vidyanti, 2022):

1. Registrasi informasi yang masuk melalui panca indra kita, sering pula disebut sebagai *encoding*
2. Fiksasi, integrasi dan retensi dari data-data yang masuk sering pula disebut *storage*
3. Konsolidasi yaitu pemampatan, dalam tahap ini dapat disusun memori yang lama kemudian yang baru, serta kaitannya antara memori lama dan baru

4. *Recognition, recall*, ataupun *retrieval*, pengenalan kembali, mengutarakan kembali memori lama apabila dibutuhkan.

Korteks serebri menerima input dari 3 jaras utama dari proses memori yaitu (Vidyanti, 2022):

a. Jaras *declarative memory* melalui jalur korteks-parahipokampus-hipokampus-kembali ke otak untuk penvimpanan dan konsolidasi sebagai *Long-Term Memory*. Berbagai macam proses belajar baik spasial, misalnya pengalaman saat kecil naik kereta api ke Jakarta; maupun nonspasial, misalnya mengenali bau tertentu, sederhana ataupun kompleks, semua itu akan tersimpan dalam hipokampus dimana peristiwa atau pengalaman yang tumpang tindih akan terorganisasi secara sistematis.

b. Jaras *procedural memory* ini melibatkan striatum (nukleus kaudatus dan putamen) yang memproyeksikan ke basal ganglia, talamus kemudian kembali ke korteks premotorik dan motorik serta korteks prefrontal untuk asosiasi. Jaras tersebut hanya minimal yang melalui nucleus motorik batang otak dan sama sekali tidak melalui neuron motorik spinalis. Hal ini berbeda dengan jaras yang melibatkan serebelum sebagai tempat

asosiasi informasi somatik, sensorik dan motorik melibatkan respon voluntary behaviour, ini melalui sistem motorik batang otak dan spinalis, sering disebut sebagai adaptasi refleks.

Jaras *emotional memory* ini melibatkan amigdala sebagai tempat asosiasi input sensorik eksteroseptif yang diterima korteks cingulatus dari sistem limbik yang berhubungan dengan hipokampus, dan akhirnya berupa output yang merupakan ungkapan emosi melalui jalur Hipotalamus-Pituitary Axis (HA) dan sistim saraf otonom. Memori emosi bisa merupakan bagian dari *declarative memory* ataupun *procedural/episodic memory*.

2.3.3 Visuospasial

Kemampuan visuospasial didefinisikan sebagai kemampuan pengenalan bagian-bagian tubuh, dan kesadaran posisi tubuh terhadap ruang pada kedua belahan otak (Anindhita dkk., 2022). Kemampuan visuospasial diatur oleh belahan otak dominan, termasuk lobus parietal, korteks prefrontal lateral, lobus temporo-medial, korteks temporal inferior, korteks oksipital, ganglia basal, dan traktus di *white matter*. Proses visuospasial dikontrol oleh sistem memori kerja spesifik

dan tidak berkaitan dengan proses verbal (Vidyanti, 2022).

Gangguan pada proses visuospasial umum terjadi dan seringkali merupakan akibat adanya disfungsi otak. Sebagian besar gangguan ini termasuk dalam gangguan-gangguan yang tampak mencolok yang ditemukan dipraktek klinis. Pada kebanyakan kasus, kondisi ini terjadi akibat adanya disfungsi dari lobus parietal, apakah diinduksi oleh sebuah lesi fokal ataupun kondisi degeneratif. Kemampuan visuospasial dapat dievaluasi melalui uji klasifikasi gambar/spasial, pemikiran perseptual, bayangan cermin, gambar tiga dimensi, dan gambar kubus (Vidyanti, 2022).

2.3.4 Bahasa

Bahasa didefinisikan sebagai proses *encoding* dan *decoding* dari elemen-elemen semantik dan sintaksis yang digunakan dalam memproduksi dan memahami pemikiran atau ide yang dimiliki seseorang (Anindhita dkk., 2022). Bahasa merupakan alat komunikasi utama manusia dan dasar dari sebagian besar kemampuan kognitif. Gangguan berbahasa (*language disorders*) disebut dengan afasia. Gangguan berbahasa ini umumnya terletak di hemisfer kiri otak dengan ciri-ciri

berupa penurunan dalam isi, bentuk, penggunaan bahasa dan proses kognitif yang mendasari bahasa. Apabila terjadi kerusakan pada hemisfer kanan otak, dapat terjadi kesulitan tambahan di luar masalah berbahasa misalnya gangguan pada pengertian kata-kata yang sederhana, gangguan intonasi bahasa, gangguan kemampuan menginterpretasikan kata-kata lucu atau humor dan gangguan komunikasi pragmatik (Vidyanti, 2022).

Pada proses perkembangan otak ada lateralisasi otak yaitu terjadi pergeseran fungsi berupa spesialisasi hemisfer berupa hemisfer kiri dan kanan dengan fungsi yang berbeda-beda. Terdapat tiga area utama pusat bahasa yaitu area Broca, area Wernicke dan area konduksi (Vidyanti, 2022):

1. Area Broca merupakan area motorik untuk berbicara. Area Broca terletak di girus frontalis posterior inferior (Brodmann area 44 dan 45).
2. Area Wernicke merupakan pusat perosesan kata-kata yang diucapkan, terletak di posterior girus temporalis superior posterior (Brodmann area 22).
3. Area konduksi terletak di daerah fasikulus arkuata, merupakan jaras transkortikal yang melengkung dan

menghubungkan antara area Broca dan area Wernicke. Kerusakan fasikulus arkuata menyebabkan gangguan mengulang kata-kata.

Kebanyakan afasia terjadi akibat cedera/kelainan yang berkaitan dengan stroke, kerusakan pada bagian kepala, tumor serebri, atau penyakit degeneratif. Neuroanatomi dari komprehensi dan produksi bahasa merupakan proses kompleks meliputi input auditori dan pengkodean (*coding*) bahasa di lobus temporalis superior, analisis di lobus parietalis, dan ekspresi di lobus frontalis, turun melalui traktus kortikobulbaris menuju kapsula interna dan batang otak, dengan efek modulasi dari basal ganglia dan serebelum (Vidyanti, 2022).

2.3.5 Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif berkaitan dengan kemampuan kognitif yang lebih kompleks. Secara sederhana, Funahashi menyimpulkan bahwa fungsi eksekutif merupakan gabungan berbagai proses perilaku yang memiliki tujuan yang jelas. Fungsi eksekutif adalah sistem yang diregulasi dan dikontrol oleh dirinya sendiri dalam mengatur perilaku seseorang dan terdiri atas kemampuan perencanaan, pengambilan keputusan, menentukan tujuan utama, penahanan diri, pengawasan

diri, evaluasi diri, penyelesaian masalah serta inisiasi, dan kesadaran diri. Manifestasi gangguan eksekutif terlihat berupa kesulitan dalam menjalankan hal-hal yang berkaitan dengan komponen-komponen tersebut (Anindhita dkk., 2022).

Pemeriksaan dengan skala terstandar adalah dengan MMSE dan NPI. Pemeriksaan neuropsikologi yang paling sensitif untuk fungsi eksekutif yang sebagian besar diperantarai oleh lobus frontalis adalah Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Trail-Making Test A dan B, rangkaian Categories subtest Halstead-Reitan dan Stroop Test (Golden) (Vidyanti, 2022).

2.4 TES FUNGSI KOGNITIF PADA PENDERITA EPILEPSI

2.4.1 *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), telah dikembangkan sebagai alat skrining kognitif singkat untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan-sedang. MoCA memiliki sensitivitas (80.48%) dan spesifisitas (81.19%) yang tinggi untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan (MCI). MoCA menilai beberapa ranah kognitif termasuk fungsi eksekutif,

fungsi visuospasial, perhatian dan konsentrasi, memori, bahasa, perhitungan dan orientasi (Anindhita dkk., 2022).

MoCA versi Indonesia, yaitu MoCA-INA telah dikembangkan dan divalidasi di Indonesia sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining kognitif. Penilaian dengan instrumen MoCA memerlukan waktu 10-30 menit dan memiliki skor penuh 30 dengan *cut off* skor sebesar 26 yang berarti skor ≤ 25 menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif. Beberapa studi mencatat nilai *cutoff* <21 untuk pasien dengan kecurigaan MCI dan <17 pada penyakit Alzheimer (Anindhita dkk., 2022).

MoCA membutuhkan staf terlatih dan membutuhkan lebih banyak waktu dibandingkan dengan MMSE (sekitar 10 sampai 30 menit) untuk mengelola pemeriksaan, sehingga sulit untuk digunakan sebagai pemeriksaan di fasilitas kesehatan primer (Anindhita dkk., 2022).

2.4.2 Trail Making Test (TMT)

Trail Making Test (TMT) adalah salah satu instrumen yang paling banyak digunakan dalam penilaian neuropsikologis sebagai indikator kecepatan pemrosesan kognitif dan fungsi eksekutif. Tes terdiri dari dua bagian (A dan B) (Sánchez-Cubillo, 2009), masing-masing melibatkan penautan total 25 item yang ditempatkan secara acak dalam

urutan menaik (Lin dkk., 2021). Bagian A (TMT-A) melibatkan penautan angka (1-2-3-4-5...) dan Bagian B (TMT-B), yang lebih menantang, melibatkan penautan angka bergantian dengan huruf (1-A-2 -B-3-C...). Protokol standar mengharuskan untuk melakukan TMT secepat mungkin tanpa mengangkat pena dari kertas. Setiap bagian dinilai dengan mengukur waktu penyelesaian secara langsung dan mencatat jumlah kesalahan (Lin dkk., 2021).

2.4.3 Clock Drawing Test (CDT)

Clock Drawing Test (CDT) adalah instrumen neuropsikometri sederhana yang dapat dengan mudah diterapkan untuk menilai beberapa fungsi neuropsikiatri. CDT diperkenalkan pada awal abad ke-20 sebagai indikator apraksia konstruksional. Apraksia konstruksional dapat terjadi pada banyak penyakit saraf, seperti pada pasien dengan gejala sisa stroke, dan sering muncul pada demensia dini. Tes ini biasanya digunakan untuk skrining awal gangguan kognitif pada pasien dewasa yang lebih tua dan membedakan individu sehat dari penderita demensia, terutama penyakit Alzheimer (Aprahamian, 2009; Spenciere, 2017). CDT diterima dengan baik oleh pasien dan digunakan secara luas sebagai instrumen tindak lanjut karena dapat diterapkan dan dinilai dengan mudah dan cepat. Saat menggambar jam, sistem

kortikal yang berbeda bekerja secara bersamaan, termasuk lobus frontal, parietal, dan temporal. Dengan demikian, kemampuan kognitif yang berbeda dapat diukur, seperti perhatian selektif dan berkelanjutan, pemahaman pendengaran, memori kerja verbal, pengetahuan numerik, memori visual dan rekonstruksi, keterampilan visuospasial, eksekusi motor *on-demand* (praksis), dan fungsi eksekutif (Spenciere, 2017).

2.4.4 Tes Digit Span

Tes Digit Span termasuk dalam tes Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) yang umum digunakan untuk mengukur ingatan kembali secara langsung (*verbal recall*) dan atensi dalam neuropsikologis dan evaluasi klinis. Dalam tes ini subyek dihadapkan pada jumlah informasi yang lebih banyak, dengan instruksi untuk menunjukkan berapa banyak informasi yang diberikan yang diingat dengan segera mengulangi apa yang mereka dengar. Tes ini terdiri dari dua modalitas, *Digits Forward* dan *Digits Backward*. Serangkaian rangkaian angka dibacakan kepada subyek yang kemudian diminta untuk mengulanginya secara lisan dalam urutan yang benar (maju atau mundur). Jumlah digit di setiap string bertambah dari 3 menjadi 9 maju dan 2 menjadi 8 mundur. Tes dihentikan jika subyek gagal dalam dua percobaan

berturut-turut. Skor total sesuai dengan jumlah digit maksimum yang dapat diulangi subyek dengan benar (Ostrosky-Solís, 2006).

2.4.5 Boston Naming Test (BNT)

Tes Penamaan Boston (BNT) adalah salah satu instrumen neuropsikologis yang banyak digunakan untuk mengevaluasi kemampuan bahasa termasuk penamaan atau pengambilan kata. Tes ini digunakan untuk mengidentifikasi individu dengan patologi klinis yang berbeda, termasuk gangguan komunikasi, afasia atau gangguan bahasa lainnya yang disebabkan oleh stroke, penyakit Alzheimer, atau lesi otak yang didapat (Olabarrieta-Landa, 2015).

2.4.6 The Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R)

Tes Memori Visuospasial Singkat - Revisi (BVMT-R) umum digunakan untuk mengevaluasi kemampuan memori visuospasial. Tes ini dapat digunakan pada individu dengan skizofrenia, gangguan bipolar, cedera otak traumatis, dan penyakit Parkinson. Tes dilakukan dengan menampilkan visual dari enam gambar sederhana yang diperlihatkan kepada peserta selama tiga percobaan 10 detik berturut-turut. Setelah setiap percobaan, peserta menggambar sebanyak

mungkin desain seakurat mungkin (Tam dan Schmitter-Edgecombe, 2013).

2.4.7 Abe's BPSD Score (ABS)

Skor ABS dibuat berdasarkan status *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD) di Jepang, merupakan skor berdasarkan frekuensi dan tingkat keparahan setiap item BPSD. Skor ABS adalah tes sederhana dan cepat untuk menilai BPSD pada pasien demensia ringan sampai sedang. Tes ini terdiri dari 10 item sederhana yang tidak memiliki perhitungan sehingga cukup singkat diisi dan memberikan keunggulan dibanding BPSD (Abe dkk., 2015).

2.5 ASPEK KOGNITIF PADA EPILEPSI

Pasien dengan epilepsi memiliki peningkatan risiko defisit kognitif. Perubahan fungsi kognitif bergantung pada sejumlah faktor. Faktor-faktor tersebut berupa genetik, lesi otak dasar, jenis epilepsi, lokasi dan sisi lesi otak, etiologi epilepsi, usia saat onset, durasi epilepsi, kejang yang tidak terkontrol pada ibu penyandang epilepsi, frekuensi dan tingkat keparahan kejang, elektroensefalografi (EEG) dengan pelepasan transien interiktal fokal atau berkelanjutan, efek samping OAB, dan psikososial. Pada beberapa pasien epilepsi, banyak dari faktor-faktor ini saling

berkorelasi dan berkontribusi secara independen, sehingga sulit untuk menggambarkan secara jelas kontribusi relatif dari setiap faktor (misalnya, defisit kognitif pada epilepsi terjadi terlepas dari usia, jenis, dan durasi epilepsi atau penyakit terkait) (Hamed, 2009). Setiap fungsi otak mencakup beberapa area distribusi spasial yang berbeda, yang saling terkait dan membentuk jaringan otak. Interaksi antara etiologi, kejang dan kognisi sangat kompleks. Keterampilan kognitif secara signifikan dipengaruhi oleh lokasi anatomi aktivitas epilepsi (Novak, 2022). Area yang rentan terkena neuropsikologis adalah perhatian, memori jangka pendek, dan pemrosesan informasi kognitif (Hamed, 2009). Pada banyak pasien mungkin ada kombinasi penyebab gangguan kognitif (Holmes, 2015).

2.5.1 Etiologi kejang

Etiologi kejang yang melibatkan kerusakan otak yang mendasari memiliki relevansi dengan disfungsi kognitif. Kerusakan otak struktural yang menghasilkan gangguan kognitif dapat muncul sebagai konsekuensi jangka panjang dari epilepsi yang tidak terkontrol, seperti sklerosis hipokampal pada epilepsi lobus temporal (Lodhi, 2012). Selain itu, etiologi yang mendasari ensefalopati epilepsi juga seringkali bersifat genetik. Banyak mutasi gen ditemukan menyebabkan kegagalan saluran ion atau perkembangan kortikal yang abnormal, seperti sodium voltage-

gated channel alpha subunit 1 (SCN1A), γ -aminobutyric acid type A receptor subunit alpha1 (GABRA1), tuberous gen sclerosis-1 (TSC1) dan saluran subfamili T yang diaktifkan kalium natrium anggota 1 (KCNT1) (Novak, 2022).

2.5.2 Onset usia

Fungsi kognitif dan perilaku pada pasien epilepsi merupakan area penting dalam berbagai kelompok umur. Onset usia memengaruhi fungsi kognitif dan perilaku, timbulnya epilepsi sebelum usia 5 tahun dapat menjadi faktor risiko untuk kecerdasan intelektual (IQ) yang lebih rendah. *Attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD) tipe inatentif diamati 2,5 kali lebih umum terjadi pada anak-anak di bawah 16 tahun dengan kejang tanpa provokasi yang baru didiagnosis dibandingkan kontrol. Gejala perilaku mungkin didapatkan lebih menonjol pada kejang yang *late-onset* (Daroff dkk., 2016). Studi kohort oleh Sorg (2022) melaporkan anak-anak pra-pubertas dengan epilepsi memiliki risiko gangguan intelektual sepuluh kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang seusia dan risiko ini berkorelasi terbalik dengan usia manifestasi epilepsi. Studi pada penderita dewasa yang lebih tua juga menunjukkan bahwa efek negatif pada kognisi, bahkan kemunduran kognitif progresif (Hamed, 2009), dengan politerapi dan ansietas meningkatkan risiko gangguan kognitif pada beberapa domain (Miller, 2016). Insidensi gangguan kognitif yang

lebih tinggi pada penderita usia tua mungkin mengalami peningkatan risiko demensia, terutama yang menderita epilepsi lobus temporal (TLE) (Sen, 2018), meskipun belum ada konsensus kriteria diagnostik terkait dengan penuaan pada TLE.

2.5.3 Durasi kejang

Durasi epilepsi serta jenis dan frekuensi kejang merupakan faktor lain yang mempengaruhi kognisi dan perilaku. Individu dengan kejang tonik-klonik umum mungkin memiliki gangguan kognitif terkait yang lebih besar daripada kejang parsial. Kejang tunggal dapat dikaitkan dengan defisit perhatian postiktal yang berlangsung 24 jam atau lebih (Daroff dkk., 2016). Serangan epilepsi berulang dapat berdampak serius pada kognisi. Keadaan postiktal merupakan periode penurunan fungsi kognitif. Setelah gejala letargi dan kebingungan mereda, gangguan kognitif dapat bertahan selama beberapa menit hingga beberapa hari, tergantung pada jenis dan tingkat keparahan kejang. Bila kejang sering terjadi, degradasi kumulatif dalam kapasitas memori spasial muncul. Penyebab pasti gangguan postiktal belum ditemukan, namun penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kejang kronis menyebabkan gangguan potensiasi jangka panjang (*long-term potentiation/ LTP*) dan memengaruhi akurasi dan stabilitas sel di hipokampus (Novak, 2022). Kejang absans pada anak-anak cenderung dikaitkan lebih rendah terjadi gangguan kognitif

dibanding kejang konvulsif. Kejang tonik-klonik umum berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif yang tinggi dibanding kejang parsial (fokal), dan risiko tinggi pada status epileptikus (Lodhi, 2012). Sebuah studi kasus-kontrol melibatkan pasien epilepsi dan kontrol sehat di Bilomo, sub-Sahara Afrika, menemukan prevalensi gangguan kognitif jauh lebih tinggi pada pasien epilepsi terutama fungsi eksekutif dan kefasihan verbal dibandingkan kontrol. Hal ini tidak terlepas dari durasi penyakit yang lebih lama dan frekuensi kejang yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan kinerja kognitif yang buruk (Njamnshi dkk., 2020).

2.5.4 Lokasi fokus epilepsi

Lokalisasi fokus epileptogenik merupakan penentu penting dari tingkat dan defisit kognitif. Setiap fungsi otak mencakup beberapa area yang terdistribusi secara spasial, yang saling terkait dan membentuk jaringan otak. Keterampilan kognitif secara signifikan dipengaruhi oleh lokasi anatomi aktivitas epilepsi. Gangguan kognitif pada orang dewasa sebagian besar terkait dengan area otak di mana fokus utama serangan epilepsi (Novak, 2022). Kejang hemisfer kiri dikaitkan dengan gangguan fungsi verbal. Kejang hemisfer kanan menampilkan visuoperseptual, memori visual dan disabilitas konstruksi (Lodhi, 2012). Gangguan perilaku paling umum terjadi pada kejang parsial kompleks dan

kejang yang melibatkan fokus dalam struktur temporo limbik (Daroff dkk., 2016). Pasien dengan epilepsi umum terkait lokalisasi dapat berkembang menjadi kinerja yang buruk pada tes fungsi memori, serta pada pengukuran kecerdasan, bahasa, dan fungsi eksekutif yang menunjukkan bahwa disfungsi kognitif tidak terbatas pada tugas-tugas terkait limbik yang disajikan di hipokampus, amigdala, atau korteks piriform tetapi meluas hingga melibatkan area otak yang beragam (Hamed, 2009). Hipokampus memainkan peran kunci dalam membentuk memori. Dalam kasus serangan epilepsi, hipokampus memiliki ambang rangsangan abnormal terendah di otak dari semua struktur otak. Sel-sel piramidal yang bertahan dalam bentuk hipokampus menjadi sirkuit hipokampal yang abnormal, menyebabkan gangguan memori jangka panjang, jangka pendek dan spasial (Novak, 2022).

2.5.5 Aktivitas epileptiform dan gangguan kognitif

Mekanisme gangguan kognitif pada epilepsi sangat kompleks. Defisit kognitif yang terkait dengan epilepsi dan pelepasan epilepsi EEG mungkin bersifat sementara, persisten, atau progresif (Hamed, 2009). Aktivitas epileptiform disajikan sebagai elemen grafik karakteristik yang ditunjukkan pada elektroensefalografi (EEG) berupa gelombang tajam, paku, dan gelombang kompleks paku-ombak), dengan klasifikasi menjadi aktivitas iktal (selama kejang), postiktal (setelah kejang) dan

interiktal (antara dua kejang). Aktivitas epileptiform sering dikaitkan dengan gangguan memori, keterbelakangan mental, gangguan komunikasi dan perilaku, dan gangguan perhatian (Novak, 2022). Mekanisme hubungan antara epilepsi dan kognisi adalah bahwa kejang dan pelepasan epileptiform EEG secara langsung melukai jaringan saraf yang merupakan substrat normal untuk fungsi kognitif, namun, hipotesis lain menyebutkan hubungan terjadi tidak langsung; kejang dan morbiditas yang terjadi muncul dari jaringan saraf yang telah terganggu oleh etiologi sebelumnya, seperti kelainan gen tunggal, malformasi perkembangan kortikal, atau cedera otak traumatik (Khalife dkk., 2022). Selain itu, aktivitas epileptiform dapat menyebabkan defisit sementara atau kronis tergantung pada sejumlah faktor, seperti kekambuhan berulang, intensitas, usia penderita, jenis terapi yang digunakan untuk mencegah kejang dan keefektifannya. Efek jangka panjang dari pelepasan epilepsi interiktal, yang terakumulasi dari waktu ke waktu, dapat menyebabkan perubahan signifikan pada fungsi kognitif, terutama pada kemampuan belajar dan memori pada anak-anak dan remaja yang otaknya masih berkembang. Kejadian kejang yang sering juga menyebabkan penurunan kekuatan dan frekuensi gelombang theta. Gelombang theta adalah osilasi saraf frekuensi dari 4 hingga 8 Hz. Ritme theta dapat direkam di

hipokampus dan struktur limbik di sekitarnya selama fase tidur REM yang terkait erat dengan proses kognitif (Novak, 2022).

2.5.6 Ansietas dan depresi

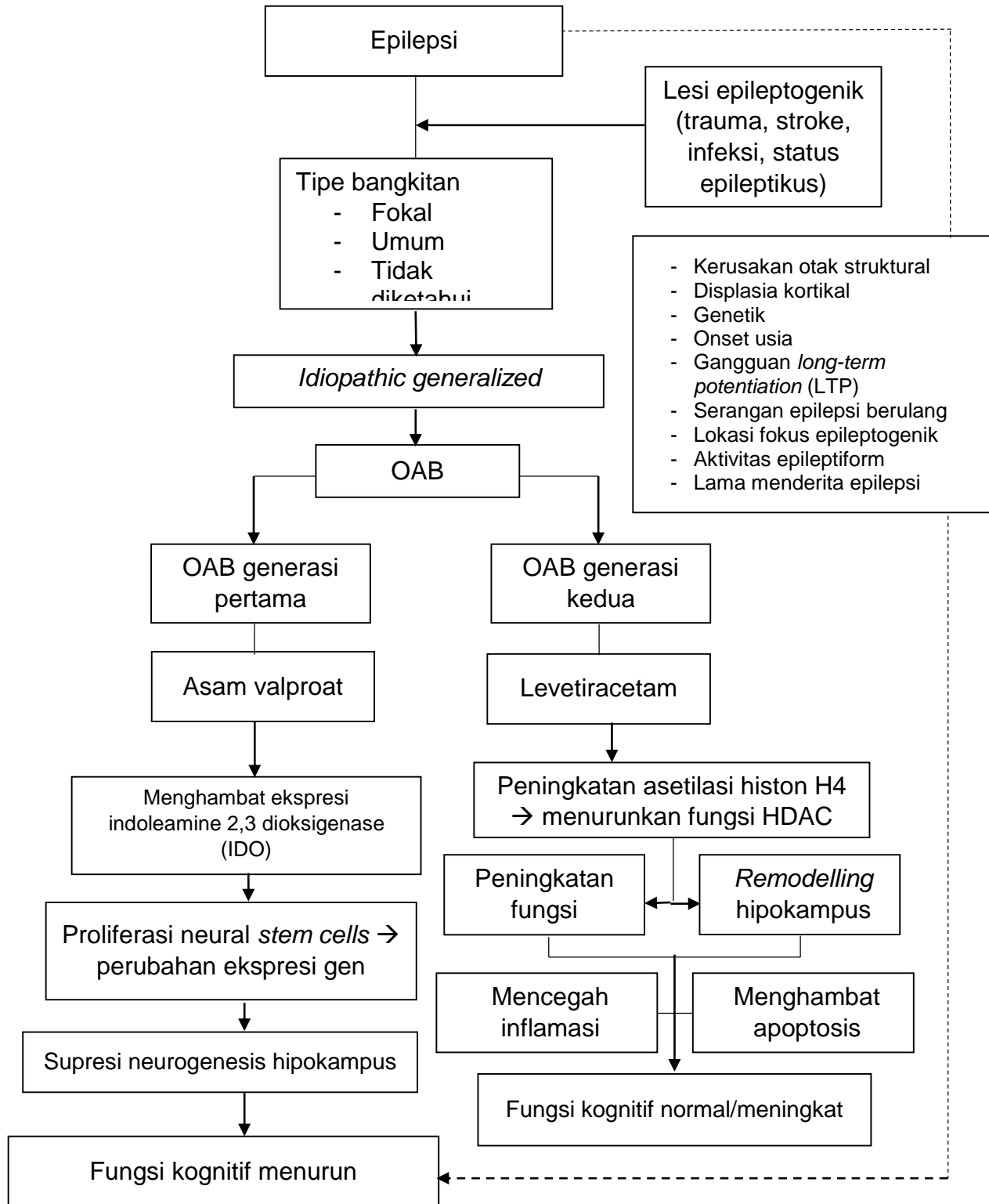
Penderita epilepsi cenderung memiliki risiko psikopatologi yang lebih besar dibanding populasi umum (Lodhi, 2012). Depresi merupakan gejala paling umum dengan dengan perkiraan prevalensi kejadian 11% sampai 44%. Prevalensi psikosis diperkirakan antara 2% dan 8%. Gejala psikiatrik menonjol lainnya yang terkait dengan epilepsi termasuk ansietas, agresi, gangguan kepribadian, dan gangguan panik (Daroff dkk., 2016). Depresi dan ansietas berhubungan dengan sejumlah faktor terkait epilepsi, seperti usia yang lebih muda saat onset, durasi penyakit yang lebih lama, kontrol kejang yang buruk, efek samping OAB, peningkatan aktivitas kejang, dan keparahan kejang yang lebih besar (Lodhi, 2022). Studi oleh Foster dkk. (2020) melaporkan gejala depresi dan ansietas diyakini sebagai komorbiditas psikiatri yang diterima secara luas sebagai pengubah fungsi kognitif subyektif. Hal ini mungkin juga merupakan konsekuensi dari epilepsi yang tidak dapat diprediksi, aktivitas sosial yang terbatas, harga diri yang rendah, stigma, dan penolakan oleh masyarakat (Lodhi, 2012).

2.5.7 Terkait hubungan sosial

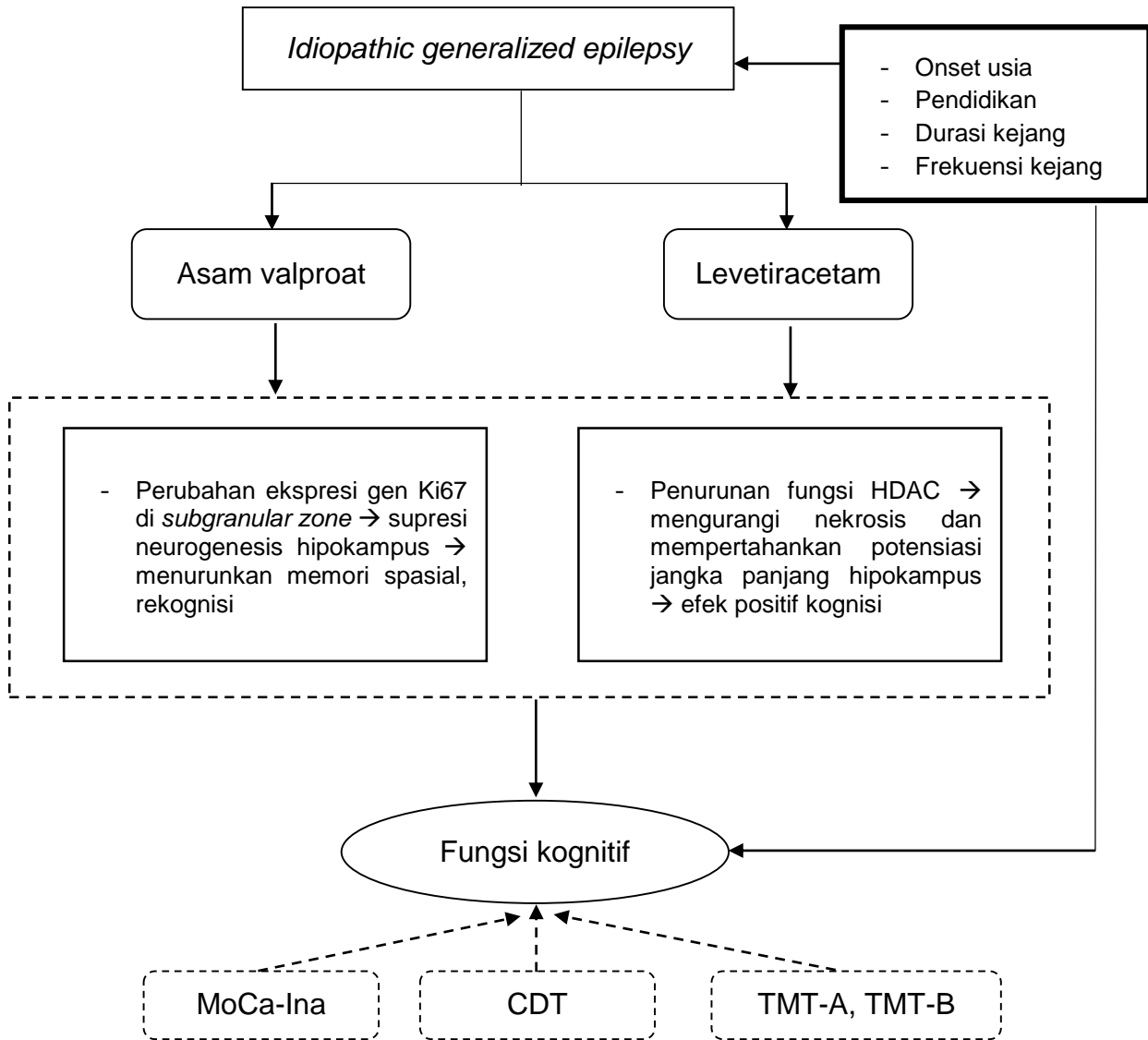
Epilepsi adalah penyakit dengan perjalanan yang tidak dapat diprediksi, yang berarti keterbatasan tertentu dalam kegiatan

sosial bagi penderita. Selain itu, penderita epilepsi masih menghadapi stigma di masyarakat. Banyak penderita epilepsi mengalami kesulitan berkomunikasi dan membangun hubungan interpersonal, di mana kognisi sosial merupakan faktor penting. Gangguan memori, fungsi eksekutif, dan gangguan perhatian dapat mencegah orang berkomunikasi dengan lancar. Kapasitas dan kecepatan pemrosesan informasi berkurang, yang dapat menghambat inklusi dan adaptasi sosial mereka. Oleh karena itu, gangguan kognitif sementara dan kronis pada penderita epilepsi merupakan faktor risiko inklusi sosial yang lebih buruk (Novak, 2022).

2.6 KERANGKA TEORI



2.7 KERANGKA KONSEP



Keterangan:

- Variabel bebas (independen)
- Variabel tergantung (dependen)
- Variabel perancu
- Variabel antara