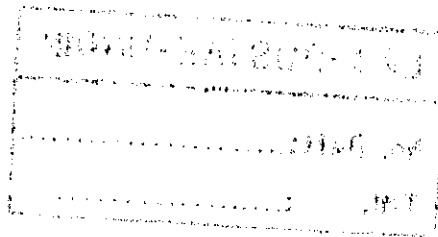


616.883  
NAT  
P. a.1

Laporan Karya Ilmiah Akhir



PERBEDAAN PENGARUH PENGOBATAN  
MONOTERAPI FENITOIN DAN KARBAMAZEPIN  
TERHADAP MEMORI PENDERITA EPILEPSI  
GRAND MAL



TJAHJANI NATRIANA

BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr KARIADI  
SEMARANG

2001

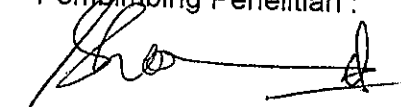
PERBEDAAN PENGARUH PENGOBATAN  
MONOTERAPI FENITOIN DAN KARBAMAZEPIN  
TERHADAP MEMORI PENDERITA EPILEPSI  
GRAND MAL

OLEH :  
TJAHJANI NATRIANA  
NIP : 140 202 135

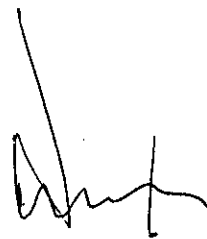
Karya ilmiah akhir ini disusun sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Saraf dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Semarang, Februari 2001

Menyetujui :

Pembimbing Penelitian :

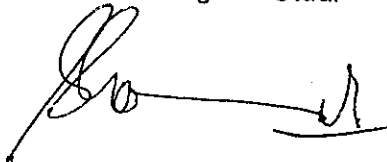


Dr. Bambang Hartono SpS (K)  
NIP . 130 671 411



Dr. Amin Husni SpS(K),Msc  
NIP . 130 529 447

Mengetahui :  
Ketua Program Studi



Dr. Bambang Hartono SpS(K)  
NIP . 130 671 411

Ketua Bagian / SMF I.P. Saraf  
FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi  
Semarang,



Dr. M. Noerjanto SpS(K)  
NIP : 130 350 524

## KATA PENGANTAR

Berkat rahmat Allah SWT akhirnya penelitian dengan judul " Perbedaan pengaruh pengobatan monoterapi fenitoin dan karbamazepin terhadap memori penderita epilepsi grand mal ", sebagai karya ilmiah akhir dalam rangka Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi Semarang, dapat diselesaikan dengan selamat.

Terwujudnya laporan penelitian ini adalah berkat bantuan, bimbingan, serta dorongan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan, kepada yang terhormat:

Bapak Dr. M. Noerjanto, Sp S(K), selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk dapat mengikuti pendidikan spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Bambang Hartono Sp S(K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi. Selain itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami haturkan atas semua bimbingan yang diberikan dalam penulisan karya ilmiah ini, terutama dalam substansi penelitian, sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Amin Husni Sp S(K), Msc, selaku pembimbing metodologi penelitian yang dengan tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan petunjuk dan bimbingan hingga karya ilmiah ini dapat selesai dengan selamat.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati Sp S, sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Bapak Dr. H. Soedomo Hadinoto, Sp S(K), Bapak Dr. Setiawan, Sp S(K), Bapak Dr. Wirawan, Sp S(K), Bapak Dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp S(K), Ibu Dr. Widiastuti, Sp S(K), Msc , Bapak

Dr. Y. Mardiyanto Sp S, Bapak Dr. Soetedjo, Sp S, yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu pengetahuan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada Bapak Dekan FK UNDIP, Dr.M. Anggoro DB Sachro DTM&H, Sp A(K), Bapak Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr Gatot Suharto MMR,M Kes, saya ucapkan terima kasih, karena telah memberikan kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di Bidang ilmu Penyakit Saraf.

Serta kepada teman sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis di Bangsal Saraf, Poliklinik I.P Saraf, dan juga staf administrasi Bagian I.P. Saraf (Bapak Sibud, Bapak Swastomo Djaja, Ibu Dwi Yuliasuti) serta Bapak Toib, yang telah banyak membantu saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Tidak lupa kami ucapkan terima kasih kepada para pasien epilepsi grand mal yang telah bersedia ikut dalam penelitian saya, atas kerja samanya selama ini.

Ucapan terima kasih secara khusus saya sampaikan kepada almarhum Ayah saya dan Ibu saya yang telah banyak memberi bantuan dan dorongan moril maupun materiil dalam mencapai cita-cita saya.

Dan ungkapan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada suami tercinta Dr. Tri Sutowo, Sp PD, dan ketiga anak kami, yang dengan tulus ikhlas dan penuh pengertian, memberi semangat dan dorongan, sehingga karya ilmiah ini dapat diselesaikan.

Saya sadari sepenuhnya, bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca, khususnya dokter spesialis saraf, agar karya ilmiah ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, saya mohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai kita semua. Amin.

Semarang, 20 Februari 2001

Dr. Tjahjani Natriana .

## DAFTAR ISI

Kata pengantar .....	i
Daftar isi .....	iii
Daftar tabel .....	iv
Daftar gambar .....	v
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Masalah penelitian .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.4. Manfaat penelitian .....	5
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN .....	6
1. Epilepsi .....	6
1.1. Definisi .....	6
1.2. Etiologi .....	6
1.3. Patofisiologi .....	7
1.4. Diagnosis .....	10
1.5. Klasifikasi .....	12
2. Memori .....	15
2.1. Anatomi .....	23
2.2. Biologi memori .....	26
2.3. Pemeriksaan memori .....	37
2.4. Epilepsi dan gangguan memori .....	38
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN .....	48
3.1. Rancangan penelitian .....	48
3.2. Waktu penelitian .....	48
3.3. Desain penelitian .....	48
3.4. Populasi dan jumlah sampel .....	49
3.5. Identifikasi variabel .....	50
3.6. Batasan operasional .....	50
3.7. Jadwal penelitian .....	55
3.8. Kerangka teori .....	56
3.9. Kerangka konsep .....	57
3.10. Alur penelitian .....	58
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	59
BAB V. PEMBAHASAN .....	75
BAB VI. RINGKASAN .....	89
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....	92
DAFTAR PUSTAKA .....	94

## DAFTAR TABEL

1. Gambaran umum kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin, dan kelompok rujukan (Tabel 4.1) .....	59
2. Faktor-faktor (karakteristik) kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin yang mempunyai hubungan dengan hasil tes memori (Tabel 4.2) .....	63
3. Perbedaan skor memori kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan (Tabel 4.3) .....	66
4. Hubungan faktor-faktor (karakteristik) kelompok fenitoin dengan hasil tes memori (Tabel 4.4.1) .....	68
5. Hubungan faktor-faktor (karakteristik) kelompok karbamazepin dengan hasil tes memori (Tabel 4.4.2) ..	69
6. Kadar obat dalam serum, skor memori tiap subyek dari kelompok fenitoin (Tabel 4.5.1) .....	70
7. Kadar obat dalam serum, skor memori tiap subyek dari kelompok karbamazepin (Tabel 4.5.2) .....	71
8. Hubungan kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori (Tabel 4.5.3) .....	72
9. Pengaruh kadar obat dalam serum terhadap skor memori kelompok fenitoin (Tabel 4.5.4) .....	73
10. Pengaruh kadar obat dalam serum terhadap skor memori kelompok karbamazepin (Tabel 4.5.5) .....	74

## DAFTAR GAMBAR

1. Model daya ingat manusia .....	17
2. Korteks sistem limbik dan area yang berhubungan dengannya .....	24
3. Keong Aplysia California .....	27
4. GWR pada habituasi .....	27
5. Mekanisme sensitisasi pada GWR .....	29
6. Mekanisme classical conditioning pada GWR .....	30
7. Mekanisme seluler classical conditioning .....	31
8. Hipokampus dengan jaras-jaras aferennya .....	32
9. Mekanisme seluler LTP .....	33
10. Korteks serebelum .....	35
11. Mekanisme seluler LTD .....	36

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1 : Data dasar dan data hasil tes memori kelompok fenitoin .....	97
2. Lampiran 2 : Data dasar dan data hasil tes memori kelompok karbamazepin .....	98
3. Lampiran 3 : Data dasar dan data hasil tes memori kelompok rujukan .....	99

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Epilepsi merupakan masalah penting, baik dipandang dari sudut ilmu kedokteran maupun sosial. Menurut *Professional Advisory Board of the Epilepsy Foundation of America*, sedikitnya 2 % dari populasi di Amerika Serikat menderita epilepsi atau sekitar 4 juta orang. Di Inggris, didapatkan 1 dari 20 penduduk mengalami kejang satu kali selama hidup dan hanya 1 dari 8 orang yang berkembang menjadi epilepsi.<sup>1</sup> Di Indonesia dengan 200 juta penduduk, dengan angka prevalensi 5-10 per mil dan insiden 0,5 per mil pertahun, didapatkan sekitar 1 - 2 juta penyandang epilepsi dengan 100.000 - 200.000 kasus baru tiap tahunnya.<sup>2</sup> Kunjungan penderita epilepsi pada poliklinik saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Juli 1999 - Juni 2000 sebanyak 1300 penderita, dengan rata-rata kunjungan per bulan 100-120 orang. Di Indonesia dengan jumlah penyandang epilepsi yang cukup besar, belum semua mendapatkan penanganan yang baik, sehingga dapat menimbulkan masalah sosial dan pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas sumber daya manusia.<sup>1,2</sup>

Epilepsi adalah gangguan fungsi otak yang disebabkan oleh berbagai etiologi dengan gejala yang khas berupa serangan berkala akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan.<sup>2,3</sup> Epilepsi grand mal merupakan salah satu jenis epilepsi primer (idiopatik), yaitu jenis epilepsi dengan serangan umum tonik klonik. Jenis epilepsi ini terbanyak di Indonesia dan di kenal sebagai ayan atau sawan celeng.

Dewasa ini pengelolaan epilepsi lebih terfokus pada aspek kualitas hidup penderita, walaupun dari aspek lain seperti diagnosis dan pengobatan masih merupakan sektor dominan. Salah satu sisi penting dari kualitas hidup yang akhir-akhir ini mendapat sorotan adalah fungsi kognitif.<sup>4</sup> Dengan kemajuan teknologi kedokteran, maka diagnosis dan pengobatan epilepsi menjadi sangat maju, faktor-faktor pencetus dan resiko dapat diketahui dengan baik, serangan kejang dapat dikendalikan sampai penderita bebas serangan, bahkan tidak jarang penderita epilepsi tersebut tidak memerlukan obat lagi.<sup>2</sup>

Namun di sisi lain, timbul penurunan fungsi kognitif yang disebabkan oleh pemakaian obat anti epilepsi (OAE). Salah satu bentuk penurunan fungsi kognitif adalah gangguan memori. Thomson dan Concorn (1992) mengetengahkan bahwa keluhan yang banyak disampaikan oleh penderita epilepsi adalah gangguan memori.<sup>4</sup>

Pengobatan epilepsi merupakan pengobatan jangka panjang, bahkan bisa berlangsung seumur hidup. Dalam pengobatan epilepsi grand mal, WHO (1979) telah merekomendasikan 3 obat esensial yang merupakan obat pilihan utama dalam mengatasi serangan, yaitu difenilhidantoin (fenitoin), karbamazepin dan fenobarbital.<sup>2</sup> Pengaruh OAE terhadap fungsi kognitif, khususnya memori pada penelitian-penelitian terdahulu memberikan hasil yang saling bertentangan. Peneliti Forsythe, dkk (1984) mengemukakan bahwa karbamazepin menimbulkan gangguan memori yang lebih buruk dari pada fenitoin dan sodium valproat, namun sebaliknya pada penelitian Smith (1987), Meador (1994) menyimpulkan bahwa walaupun kecil perbedaannya, karbamazepin berbeda secara bermakna dalam pengaruhnya terhadap fungsi kognitif dibanding fenitoin, fungsi kognitif lebih baik pada kelompok karbamazepin.<sup>4</sup> Dodrill dan Troupin (1977), menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap fungsi kognitif maupun perilaku akibat pemberian kedua obat tersebut.<sup>5</sup>

Selain faktor OAE (jenis obat, lama pengobatan, kadar obat dalam serum), terdapat faktor-faktor karakteristik lain pada penderita epilepsi yang di duga juga berperan dalam gangguan memori. Faktor-faktor tersebut antara lain : jenis serangan, etiologi , usia awitan, lama menderita epilepsi, frekuensi serangan.<sup>6</sup>

Matthews, Klove serta Loiseau(1968) menemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna gangguan memori pada penderita epilepsi umum maupun epilepsi parsial kompleks. Dodrill, Binnie, dkk (1983) mengemukakan bahwa penderita epilepsi umum lebih terganggu memorinya, sedangkan Bornstein, Smith, dkk (1987) mengatakan bahwa gangguan memori terjadi lebih berat pada epilepsi parsial kompleks dari pada epilepsi umum.<sup>4,6</sup>

Epilepsi berdasarkan etiologinya dapat dibagi menjadi dua, yaitu epilepsi yang tidak diketahui penyebabnya (idopatik) dan epilepsi yang diketahui penyebabnya (simtomatik). Bukti-bukti menunjukkan penderita yang diketahui etiologinya mempunyai skor memori yang lebih buruk.<sup>6</sup>

Usia awitan diketahui sebagai faktor yang memperburuk. Loiseau, dkk menemukan bahwa gangguan memori terberat terjadi pada usia awitan 10-17 tahun, sedangkan Dikkmen, dkk (1977), menemukan bahwa usia awitan kurang dari 5 tahun menimbulkan gangguan mental yang lebih buruk dari pada serangan awal pada umur 17-50 tahun.<sup>6</sup>

Fungsi memori dapat juga terganggu akibat epilepsi yang diderita dalam jangka waktu lama. Gangguan fungsi memori banyak terjadi setelah menderita epilepsi dalam kurun waktu 10 tahun.<sup>6</sup>

Beberapa peneliti menemukan hubungan antara dosis obat dan skor memori. Pada penghentian fenitoin terdapat peningkatan perhatian dan konsentrasi, namun tidak ada perubahan pada penghentian karbamazepin dan valproat.<sup>4</sup> Reynolds

(1981), mengemukakan bahwa fenitoin secara subakut maupun kronis akan menimbulkan gangguan fungsi intelektual dan fungsi memori, walaupun kadar obat berada dalam rentang kadar terapi atau tanpa adanya gejala toksisitas. Galassi, dkk (1986) mengatakan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar obat dalam serum dengan hasil skor memori.<sup>7</sup>

Frekuensi serangan dan beratnya serangan tampaknya ikut berperan dalam menimbulkan gangguan memori penderita epilepsi. Gangguan memori lebih buruk dihubungkan dengan frekuensi serangan yang lebih tinggi, demikian pula bila terdapat riwayat status epileptikus sebelumnya.<sup>6</sup> Sedangkan menurut Dodrill, jumlah serangan selama hidup lebih berperan dalam menimbulkan gangguan memori.<sup>6</sup>

Tujuan kami melakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pengobatan monoterapi fenitoin atau karbamazepin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal. Disamping itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui pengaruh faktor lain yang dianggap mengganggu fungsi memori, yaitu usia awitan, frekuensi serangan, lama menderita epilepsi, lama pengobatan, dan kadar obat dalam serum .

## 1. 2. MASALAH PENELITIAN

1. Adakah perbedaan pengaruh antara pengobatan monoterapi karbamazepin dan monoterapi fenitoin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal?
2. Adakah pengaruh tinggi-rendah kadar obat dalam serum terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal ?
3. Adakah hubungan antara usia awitan, frekuensi serangan sebelumnya, lama menderita epilepsi, lama pengobatan, kadar obat dalam serum, dengan hasil tes memori (skor memori) ?

### 1.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh pengobatan monoterapi fenitoin atau monoterapi karbamazepin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grandmal.
2. Mengetahui pengaruh tinggi-rendah kadar obat dalam serum terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal.
3. Mengetahui adakah hubungan faktor-faktor lain, yaitu: usia awitan, frekuensi serangan sebelum penelitian, lama menderita epilepsi, lama pengobatan dan kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori (skor memori) penderita epilepsi grand mal.

### 1.4. MANFAAT PENELITIAN

Mendapatkan informasi tentang perbedaan pengaruh antara pengobatan monoterapi fenitoin atau karbamazepin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal, sehingga dapat menjadi dasar pertimbangan dalam memberikan pengobatan. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan masukan tentang obat manakah yang lebih kecil pengaruhnya terhadap memori. Dengan demikian, dapat dipilih obat yang kecil pengaruhnya terhadap memori, sehingga kualitas hidup penyandang epilepsi dapat ditingkatkan.

## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 1. EPILEPSI

##### 1.1. Definisi

Epilepsi adalah manifestasi gangguan fungsi otak dengan berbagai etiologi, dengan gejala tunggal yang khas berupa serangan berkala akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan.<sup>2,3</sup>

##### 1.2. Etiologi

Secara garis besar, epilepsi dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu :

1. Epilepsi idiopatik (penyebab tidak diketahui)
2. Epilepsi simtomatik (penyebabnya diketahui)

Pada sebagian besar penderita, penyebab epilepsi tidak diketahui (idiopatik), akan tetapi dengan bertambah majunya ilmu pengetahuan serta kemajuan diagnostik, maka golongan idiopatik semakin berkurang. Sebagian dari jenis idiopatik disebabkan oleh abnormalitas dari fungsi serebral sebagai akibat dari interaksi beberapa faktor genetik.<sup>8</sup>

Epilepsi simtomatik terjadi akibat terganggunya fungsi otak yang disebabkan oleh berbagai kelainan intrakranial dan ekstrakranial. Penyebab intrakranial antara lain: anomali kongenital, cedera otak, neoplasma otak, lesi oleh karena gangguan pembuluh darah otak ( stroke hemoragik dan non hemoragik), infeksi susunan saraf pusat (meningoensefalitis, abses otak) dan penyakit-penyakit degeneratif. Penyebab ekstrakranial yang mengganggu fungsi otak, antara lain: gagal jantung, gangguan

pernafasan, gangguan metabolisme (hipoglikemi, hiperglikemi, uremia), gangguan keseimbangan elektrolit, intoksikasi obat.<sup>8</sup>

Sifat epileptogenik yang mencetuskan serangan epilepsi dapat dimiliki oleh neuron dan lingkungan neuron. Serangan akan terjadi apabila mekanisme intrinsik dari membran neuron yang berfungsi untuk menstabilkan ambang lepas muatan listrik terganggu. Karena gangguan-gangguan tersebut, neuron-neuron terus-menerus terdepolarisasi sehingga menghasilkan letupan potensial aksi.<sup>9</sup>

### 1.3. Patofisiologi epilepsi

Dasar fisiologis lepas muatan abnormal yang menyertai fenomena kejang sudah banyak diketahui. Namun mekanisme seluler yang bertanggung jawab dalam terjadinya kejang pada epilepsi masih belum jelas. Terdapat tiga hal yang mendasari terjadinya ledakan lepas muatan listrik pada epilepsi, yaitu <sup>10,11</sup> :

1. Adanya kerusakan primer membran sel saraf
2. Kelainan dalam sistem hambatan GABA
3. Gangguan kepekaan dan pengaturan aspek transmisi sistem saraf perangsang.

#### 1.3.1. Kerusakan primer membran sel

Adanya kerusakan ini diduga karena beberapa hal, yaitu:

- Hantaran ion  $K^+$  yang abnormal
- Defek pada kanal kalsium ( $Ca^{++}$ ) yang bersifat *voltage dependent*
- Defisiensi ATP-ase membran yang berhubungan dengan transport ion.

Ketiga hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya gangguan stabilitas potensial membran, sehingga menyebabkan pergeseran paroksismal depolarisasi, yang diikuti dengan masuknya ion  $Ca^{++}$  ke dalam sel, dan keluarnya ion  $K^+$ , yang berakhir dengan timbulnya suatu ledakan potensial aksi.

### 1.3.2. Kelainan sistem penghambat GABA

Sistem penghambat GABA berperan pada epileptogenesis melalui dua mekanisme, yaitu :

#### a. GABA sebagai neurotransmitter inhibitor .

GABA merupakan neurotransmitter penghambat utama di otak manusia, terutama daerah hipokampus dan neokorteks. Penurunan kadar GABA secara langsung dapat memicu terjadinya lepas muatan epileptik. Penurunan tersebut dapat terjadi oleh beberapa hal, antara lain :

- Menurunnya kecepatan pelepasan GABA, misalnya oleh karena menurunnya enzim glutamat dekarboksilase yang merupakan enzim pembentuk GABA.
- Menurunnya efisiensi neuron GABA-ergik, misalnya dalam keadaan demam atau hipoksia, sehingga dapat menimbulkan kerusakan neuron GABA-ergik yang peka terhadap perubahan lingkungan karena mempunyai laju metabolik yang tinggi.
- Meningkatnya bahan eksogen dan endogen yang memblok kerja GABA di paska sinap, misalnya enkefalin dan opiod endogen.

#### b. Peranan GABA pada peningkatan transmisi sinap

Dengan adanya penurunan GABA, maka dapat terjadi:

- Penurunan daya hantar membran terhadap ion  $Cl^-$ , sehingga mengurangi efek penghambatan terhadap masuknya ion  $Ca^{++}$  dan pelepasan neurotransmitter.

- Penurunan hambatan membran paska sinap akibat penurunan aktivitas *benzodiazepin linked receptor (GABA -A)*
- Penurunan aktivitas konduksi  $K^+$  dan kegagalan blokade masuknya ion  $Ca^{++}$ , yang secara tidak langsung juga mengaktifkan daya hantar  $K^+$  keluar sel, bersamaan dengan masuknya  $Na^+$  dan  $Ca^{++}$  ke dalam sel yang akan menimbulkan gelombang depolarisasi.

c. Gangguan kepekaan dan pengaturan aspek transmisi sistem saraf perangsang.

Selain disfungsi GABA, epilepsi dapat terjadi akibat aktifitas sebagian besar sel saraf yang menimbulkan ledakan lepas muatan listrik otak yang bersifat paroksismal dan abnormal. Aktifitas ini membutuhkan transmisi saraf perangsang dan pelepasan neurotransmitter perangsang. Terdapat bukti bahwa asam glutamat dan L-aspartat merupakan neurotransmitter perangsang yang utama di korteks. Keduanya mengaktifkan tiga sistem reseptor ionotropik, yaitu: *n-metil-d-aspartat (NMDA)* yang bersifat *voltage dependent* dan *kainat (KA)* serta *alpha-amino-3-hidroxy-5-isoxazole propionic acid (AMPA)* yang bersifat *non- voltage dependent*.<sup>9,10</sup>

Bila reseptor teraktivasi maka arus yang dihantarkan NMDA beragam, hal ini tergantung besarnya potensial membran di luar sel. Bila potensial membran mendekati potensial istirahat, *NMDA-gated channels* di blok oleh ion  $Mg^{++}$  di ekstrasel. Ketika terjadi depolarisasi membran sel, blokade ini hilang akibat masuknya arus besar melalui kanal tersebut. Hal ini menimbulkan kenaikan progresif arus masuk dimana terjadi influks ion  $Na^+$  dan  $Ca^{++}$  ke dalam sel. Arus masuk akibat induksi NMDA akan meningkat cepat, menyebabkan munculnya gelombang  $Ca^{++}$  yang memicu timbulnya ledakan lepas muatan listrik.<sup>10</sup>

Selain itu telah dibuktikan bahwa pengaruh aktivasi reseptor NMDA yang berjangka lama, dapat menurunkan ambang batas kejang dengan meningkatnya EPSP (eksitasi post sinaptik potensial), sehingga timbul lepas muatan epileptik. Reseptor KA dan AMPA dapat menghantar transmisi lebih cepat dibandingkan reseptor NMDA dan keduanya berkaitan dengan influks ion Na<sup>+</sup> lewat saluran ion yang bersifat *non-voltage dependent*.<sup>10</sup>

#### 1.4. Diagnosis

Masalah yang sering di hadapi dalam praktek adalah menentukan diagnosis epilepsi serta jenisnya. Diagnosis jenis epilepsi tidak mudah oleh karena dalam kebanyakan kasus, dokter mendapat informasi tentang gambaran serangan hanya dari keluarga penderita atau orang lain yang menyaksikan suatu serangan.<sup>2,11</sup>

Diagnosis epilepsi ditegakkan terutama berdasarkan riwayat penyakit. Perlu dilakukan anamnesis yang seksama, baik terhadap pasiennya sendiri atau terhadap orang yang menyaksikan bangkitan kejangnya. Untuk menegakkan diagnosis epilepsi, EEG bukanlah tes diagnostik yang mutlak. Tidak ada tes diagnostik apapun yang dapat dipercaya untuk menegakkan atau menyingkirkan epilepsi. EEG sering normal, bahkan pada pasien yang diketahui mengalami serangan. Namun sebaliknya EEG abnormal tanpa gejala klinik, tidaklah secara otomatis menjadi indikasi memberikan pengobatan.<sup>1,12</sup>

Epilepsi grand mal adalah epilepsi umum primer tonik klonik. Serangan sering didahului oleh gejala prodroma berupa rasa tidak enak, nyeri kepala, insomnia, perubahan suasana hati (mood), euforia dan iritabel. Hal ini terjadi beberapa jam atau hari sebelum serangan.<sup>8,12</sup>

Selain gejala prodroma, serangan dapat didahului dengan aura. Aura terjadi sesaat sebelum awal serangan, bahkan dikatakan bahwa aura salah satu tanda akan terjadi serangan epilepsi. Aura biasanya terjadi pada epilepsi parsial kompleks generalisata sekunder. Timbulnya aura berhubungan dengan adanya fokus lesi di otak, yang merupakan fokus bangkitan.<sup>8</sup>

Serangan epilepsi grand mal biasanya terjadi secara tiba-tiba tanpa aura, dimulai dengan jeritan, kemudian penderita kehilangan kesadaran dan akhirnya terjatuh. Penderita dapat mengalami cedera (luka-luka di badan) karena jatuh. Selanjutnya badan dan anggota gerak kaku (kontraksi tonik seluruh otot), pernapasan berhenti selama kurang dari setengah menit, dan penderita tampak sianosis. Fase tonik ini akan disusul oleh kejang klonik (fase klonik) yang berlangsung selama 1 - 2 menit. Kejang klonik terjadi bilateral, simetris, napas mendengkur, mulut berbusa yang kadang-kadang bercampur darah karena lidah tergigit. Dapat terjadi inkontinensia urin bila kandung kencing penuh. Pada akhir fase ini, terjadi pernapasan dalam, seluruh otot relaksasi dan penderita berbaring lemas. Penderita masih dalam keadaan koma, tidak bereaksi dengan rangsang nyeri, reaksi pupil negatif. Kesadaran berangsur pulih beberapa menit kemudian. Setelah sadar, penderita berada dalam keadaan bingung untuk beberapa saat atau tertidur nyenyak, dan terbangun beberapa menit atau jam kemudian. Penderita mengeluh nyeri otot dan nyeri kepala.<sup>8,12</sup>

Pemeriksaan EEG menunjukkan gelombang lambat paroksismal bilateral dalam periode interiktal. Jenis serangan ini dapat timbul pertama kali pada usia anak atau dewasa muda.<sup>8</sup>

Diagnosis epilepsi grand mal ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis klinis epilepsi grand mal sebagai hasil dari penelitian epidemiologi epilepsi , yang terdiri dari :<sup>13</sup>

1. Kehilangan kesadaran selama 1 - 30 menit
2. Kejang tonik bilateral diikuti oleh kriteria ke 3
3. Kejang klonik bilateral
4. Mengompol
5. Terjatuh
6. Terluka karena jatuh
7. Lidah tergigit
8. Pucat / sianosis
9. Paska kejang penderita mengantuk, tertidur, bingung, sakit kepala, pegal-pegal.

Diagnosis epilepsi grand mal ditegakkan bila didapatkan tiga kriteria urutan pertama dan dua dari kriteria berikutnya.

### 1.5. Klasifikasi

Klasifikasi International League Against Epilepsy (ILAE) 1981 untuk tipe serangan epilepsi adalah sebagai berikut<sup>14</sup> :

#### 1. Serangan parsial

##### 1.1 Serangan parsial sederhana (kesadaran baik)

- 1.1.1 Dengan gejala motorik
- 1.1.2 Dengan gejala sensorik
- 1.1.3 Dengan gejala otonom
- 1.1.4 Dengan gejala psikis

## 1.2 Serangan parsial kompleks (kesadaran terganggu)

1.2.1 Serangan parsial sederhana diikuti dengan gangguan kesadaran

1.2.2 Gangguan kesadaran saat awal serangan

## 1.3 Serangan umum sekunder

1.3.1 Parsial sederhana menjadi tonik klonik

1.3.2 Parsial kompleks menjadi tonik klonik

1.3.1 Parsial sederhana menjadi parsial kompleks menjadi tonik klonik

## 2. Serangan umum

2.1 Absans (lena)

2.2 Mioklonik

2.3 Klonik

2.4 Tonik

2.5 Tonik klonik

2.6 Atonik

## 3. Tak tergolongkan

## 1.6. Pengelolaan Epilepsi

Setelah diagnosis epilepsi ditegakkan, tugas seorang dokter tidak hanya memberi obat anti epilepsi (OAE), tetapi juga senantiasa harus memberi informasi dan bimbingan pada penderita maupun keluarganya.

Dalam memberikan OAE hendaknya berdasarkan diagnosis yang tepat, jenis obat yang tepat dengan dosis yang tepat tanpa menimbulkan efek toksik.

Awal pengobatan adalah monoterapi dengan dosis kecil yang kemudian secara bertahap dinaikkan tergantung dengan respon penderita. Tujuannya adalah dengan dosis minimal dicapai hasil yang maksimal.<sup>2,15</sup>

Dosis dipertahankan bila serangan terkontrol secara sempurna (bebas serangan). Bila timbul gejala toksisitas dengan obat pilihan utama, maka pengobatan secara bertahap diturunkan untuk diganti dengan pilihan yang kedua. Bilamana hasil tidak memuaskan, perlu ditambah dengan obat lain (politerapi). Keadaan ini terjadi pada kasus-kasus berat atau penderita yang mengalami lebih dari satu jenis serangan.<sup>16</sup>

Sering pula terjadi, bahwa pengobatan yang selama bertahun-tahun memberikan hasil yang baik, kemudian mengalami kemunduran, dimana serangan tidak dapat dikontrol lagi oleh obat yang selama ini diberikan. Dalam keadaan tersebut perlu diselidiki ketaatan penderita minum obat, dosis obat yang diberikan, atau adanya faktor-faktor lain yang mengurangi efek pengobatan.

Menaikkan dosis harus secara bertahap sampai mencapai kadar terapi dengan memperhatikan farmakokinetik dan efek interaksi obat. Untuk mengetahui kadar obat yang optimal perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam serum. Sebagian besar OAE mempunyai hubungan linier antara dosis dan kadar obat dalam serum, namun pada fenitoin didapatkan hubungan farmakokinetik non linier.<sup>17</sup> Dengan demikian kenaikan dosis harus dilakukan dengan hati-hati.

Berbagai faktor dapat mempengaruhi kadar obat dalam serum, antara lain: ketaatan penderita minum obat, usia dan berat badan, metabolisme dan bioavailabilitas obat, gangguan hepar, gastrointestinal, ginjal, interaksi obat, dan faktor genetik.<sup>15</sup>

Adanya batas-batas kadar optimum (kadar terapeutik), tidak berarti bahwa serangan hanya dapat dikontrol jika kadar obat dalam serum mencapai kadar tersebut. Kasus-kasus epilepsi yang tidak terlampau berat, sering dapat diatasi dengan kadar obat dalam serum belum mencapai kadar terapeutik.<sup>15</sup>

Selain ketidaktaatan minum obat dan faktor lain yang menyangkut pengobatan (dosis dan macam obat), ternyata terdapat hal-hal lain yang mempermudah timbulnya serangan epilepsi, yaitu rangsang fotik, hiperventilasi, tidur, hipoksi, hiperglikemi. Selain itu, tekanan jiwa, emosi berlebihan, minuman keras, overhidrasi, juga dapat mencetuskan serangan. Pada wanita yang sedang haid, diduga faktor hormonal berperan dalam mempermudah terjadinya serangan. Hal ini disebabkan oleh karena estrogen yang berlebihan, sedangkan progesteron yang berfungsi sebagai anti konvulsan mulai berkurang atau menghilang. Estrogen juga menyebabkan retensi air, merupakan faktor yang mempermudah timbulnya serangan.<sup>15,18</sup>

Penghentian pengobatan dilakukan bila penderita dalam dua tahun terakhir tidak alami serangan dan EEG menjadi normal atau menunjukkan kelainan non spesifik. Penghentian OAE tidak boleh mendadak, akan tetapi secara bertahap, yaitu dosis diturunkan sekitar 25 % dari dosis sebelumnya setiap bulan dan dalam jangka waktu 3 - 6 bulan.<sup>19</sup>

## **2. MEMORI**

Memori merupakan bagian dari fungsi kognitif. Fungsi kognitif meliputi beberapa fungsi, antara lain<sup>20</sup> :

1. Fungsi reseptif yang melibatkan kemampuan untuk mendapatkan informasi.

2. Fungsi memori dan belajar, dimana informasi yang didapat, disimpan dan dapat dipanggil kembali.
3. Fungsi berpikir, yaitu cara mengorganisasi dan mereorganisasi informasi.
4. Fungsi ekspresif, yaitu informasi yang diperoleh, kemudian diinformasikan dan digunakan.

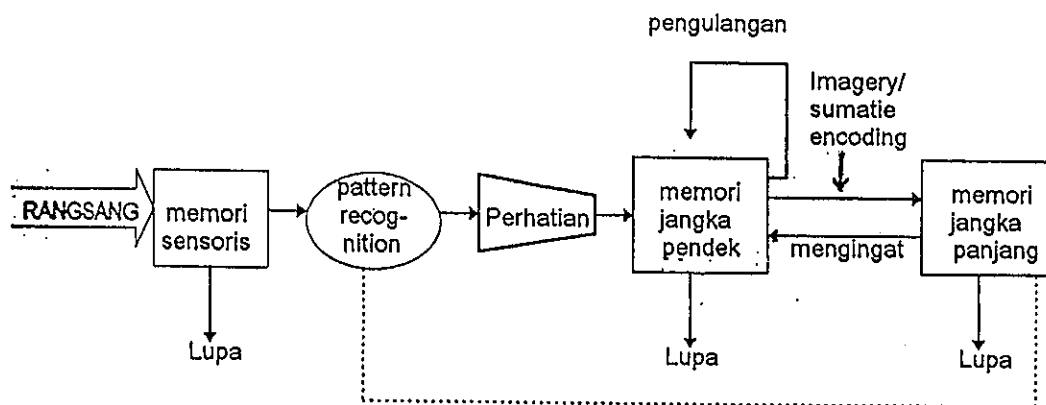
Definisi memori (daya ingat) adalah kemampuan individu untuk menyimpan informasi dan informasi tersebut dapat dipanggil kembali untuk digunakan beberapa waktu kemudian.<sup>21</sup>

Informasi yang diterima melalui semua indera akan diubah bentuknya menjadi simbol-simbol tertentu atau disebut *encoding*. Setelah *encoding* selesai dilakukan, baru dapat dilakukan penyimpanan atau *storage*. Dan akhirnya informasi tersebut dapat dipanggil kembali untuk digunakan, yang disebut proses *retrieval*. Apabila informasi itu tidak dapat dipanggil kembali, maka disebut sebagai *lupa*.<sup>20,21</sup>

Berdasarkan pengertian diatas, dikenal tiga jenis memori, yaitu :

- a. **Memori sensorik**, yaitu proses penyimpanan memori melalui jalur saraf sensoris yang berlangsung dalam waktu sangat pendek. Input sensorik tersebut dimasukkan dalam penimbunan (register) sensorik. Ada dua macam penimbunan sensorik, yaitu *iconic store* untuk informasi visual dan *echoic store* untuk informasi auditorik. Informasi ini dapat dipanggil kembali dengan benar dalam waktu 125 milidetik pertama, setelah itu informasi ini akan hilang. Proses ini tidak diolah oleh otak, berfungsi sebagai penimbunan pertama. Dengan atensi (perhatian) informasi dipindahkan dalam memori jangka pendek.<sup>21,22</sup>
- b. **Memori jangka pendek**, yaitu proses menyimpan memori sementara. Memori jangka pendek juga disebut sebagai ingatan primer. Memori ini mempunyai beberapa karakteristik, yaitu<sup>21,22</sup> :

1. Memerlukan kesadaran atau melalui proses kognitif sadar
  2. Lamanya hanya 20-30 detik, maksimum 40 detik. Materi dapat dipertahankan dalam ingatan jangka pendek dengan latihan (*rehearsal*).
  3. Jumlah materi yang disimpan hanya terbatas, umumnya sekitar 5-10 item atau  $7 \pm 2$  item.
- c. **Memori jangka panjang**, yaitu jenis ingatan yang secara tradisional disebut daya ingat. Memori jangka panjang (*long-term memory*), merupakan suatu proses penyimpanan informasi yang relatif permanen.<sup>18</sup>
- Ketiga jenis memori ini saling berhubungan dengan erat. Informasi yang datang akan diterima dalam memori sensoris, kemudian sejumlah tertentu diteruskan ke dalam memori jangka pendek, dan yang lainnya hilang. Dari memori jangka pendek terdapat proses seleksi lagi untuk diteruskan ke memori jangka panjang, dan yang tidak diteruskan akan dilupakan.<sup>21,23</sup>



### Proses-proses pengendalian

Gambar 1. Model daya ingat manusia.  
Dikutip dari : Irwanto, Elia H, Hadisoepadma A.Psikologi umum . 1991:144

Berdasarkan uraian diatas, terdapat beberapa proses yang terjadi sebelum suatu informasi tersimpan sebagai memori. Proses tersebut adalah:

a. *Encoding*

*Encoding* merupakan suatu proses mengubah sifat suatu informasi kedalam bentuk yang sesuai dengan sifat-sifat memori organisme. Proses ini sangat mempengaruhi lamanya suatu informasi disimpan dalam memori.<sup>21</sup>

a.1. *Encoding* dalam memori sensoris

Pada saat mata melihat sesuatu, atau telinga mendengar sesuatu, informasi dari indera-indera itu akan diubah dalam bentuk impuls-impuls neural dan diantarkan ke bagian tertentu dari otak.<sup>21,22</sup>

a.2. *Encoding* dalam memori jangka pendek

Informasi yang masuk melalui indera dan disimpan dalam memori sensorik, merupakan bahan mentah yang jumlahnya sangat banyak. Kemudian informasi tersebut mengalami seleksi oleh suatu proses kontrol. Proses kontrol adalah suatu proses yang mengatur laju dan mengalirnya informasi. Informasi yang masuk, misalnya berupa bentuk, bau, warna atau nada akan dirujuk ke gudang informasi dalam memori jangka panjang. Disana pola-pola informasi itu dibanding-bandingkan dengan pola-pola yang sudah ada sebelumnya. Dengan demikian akan terpilih informasi yang sudah dikenal atau yang punya arti. Proses *encoding* seperti ini disebut *pattern recognition*. Mekanisme lain yang dapat dipakai untuk menyeleksi informasi adalah *attention* (perhatian). Perhatian ini akan menyaring informasi yang masuk ke memori jangka pendek, sehingga hanya sebagian kecil yang boleh masuk.<sup>21,23</sup>

a.3 *Encoding* dalam memori jangka panjang

Informasi dari memori jangka pendek untuk dapat masuk ke memori jangka panjang, akan mengalami suatu proses yang meliputi *semantic* dan *imagery coding*. Dalam proses ini arti dari informasi dianalisa lebih jauh lagi. *Semantic coding*, yaitu menghubungkan informasi yang masuk dengan arti dari kata-kata dari keseluruhan kalimat, sedangkan *imagery coding* adalah menghubungkan informasi tersebut dengan gambaran peristiwa yang terjadi. *Imagery coding dan semantic coding* merupakan bagian dari proses konsolidasi.<sup>21,24</sup>

b. Proses penyimpanan informasi (*storage*)

b.1 Penyimpanan informasi dalam memori sensorik

Memori sensorik ternyata mempunyai kapasitas penyimpanan yang amat besar, tetapi informasi yang disimpan cepat sekali hilang. Memori sensorik akan mulai hilang setelah sepersepuluh detik dan hilang sama sekali setelah satu detik.<sup>21,24</sup>

b.2 Penyimpanan informasi dalam memori jangka pendek

Informasi tersebut disimpan sesuai dengan kategorinya. Kapasitas penyimpanan dalam memori jangka pendek sangat terbatas, yaitu sekitar 5-10 item atau  $7 \pm 2$  item. Untuk mengatasi keterbatasan dalam memori jangka pendek, dapat dilakukan beberapa cara yang dapat meningkatkan daya ingat, misalnya:

b.2.1. Menyajikan suatu informasi sebagai satu kesatuan arti atau *chunk*,

contohnya: BCA, yaitu Bank Central Asia (sebuah bank milik swasta).

b.2.2.Strategi lain adalah dengan menggunakan jembatan keledai,  
contohnya: - ANDAL , yang berarti Analisa Dampak Lingkungan

- LUBER, yang berarti Langsung, Umum, Bebas, Rahasia

b.2.3 Melalui pengulangan-pengulangan informasi (*maintenance rehearsal*)

Tanpa pengulangan ini, kebanyakan memori jangka pendek akan hilang dalam 20 - 30 detik.

b.3 Penyimpanan informasi dalam memori jangka panjang

Kapasitas memori jangka panjang ternyata juga amat besar. Hal ini memungkinkan penyimpanan informasi yang sangat banyak, yang diperoleh sepanjang hidup individu. Memori ini masih bekerja sangat efisien, yaitu dengan jalan mereorganisasi informasi. Proses reorganisasi ini sangat erat hubungannya dengan proses mengingat kembali (*retrieval*)<sup>21</sup>.

c. Proses mengingat kembali (*retrieval*)

Proses mengingat kembali merupakan suatu proses mencari dan menemukan informasi yang disimpan dalam memori untuk digunakan kembali. Informasi dalam memori jangka panjang sangat terorganisasi. Hilgard, dkk (1975) menyebutkan tiga jenis proses retrieval, yaitu:

c.1 *Recall*, adalah proses mengingat informasi yang dipelajari di masa lalu, tanpa petunjuk (*retrieval cues*) yang diberikan pada individu tersebut, misalnya: mengingat syair lagu Indonesia Raya.<sup>21,23</sup>

c.2 *Recognition*, adalah proses mengingat informasi yang sudah dipelajari sebelumnya, melalui suatu petunjuk yang diberikan pada individu tersebut, misalnya dengan menanyakan nama sebuah bunga, dengan memberikan

petunjuk bahwa bunga tersebut banyak tumbuh di Negeri Belanda, maka individu tersebut akan teringat dengan bunga tulip.<sup>21,23</sup>

c.3 *Redintegrative*, adalah proses mengingat dengan menghubungkan berbagai informasi menjadi suatu konsep atau cerita yang cukup kompleks, misalnya mengingat sebuah nama dari sahabat kita (Rini), maka akan teringat banyak hal tentang sahabat tersebut, mengenai warna kesenangannya, sifat baiknya, beda pendapat yang pernah terjadi, sampai akhirnya berpisah dengannya.<sup>21,24</sup>

Berdasarkan lamanya rentang waktu antara stimulus dan proses mengingat kembali, memori diklasifikasikan menjadi 3 bentuk, yaitu<sup>25</sup> :

1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktunya hanya beberapa detik.
2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktunya beberapa menit, jam, atau hari.
3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya beberapa tahun, bahkan seumur hidup.

Dalam konsep psikologi, memori segera sesuai dengan memori jangka pendek (*short-term memory*). Memori ini akan segera terfiksasi dalam susunan saraf pusat menjadi memori jangka panjang (*long-term memory*), yang meliputi memori baru (*recent memory*) dan memori lama (*remote memory*).<sup>21,24</sup>

Sedangkan berdasarkan bentuk stimulusnya, memori dibagi menjadi dua, yaitu memori verbal (sesuai dengan apa yang didengar) dan memori visual (sesuai dengan apa yang dilihat).<sup>24</sup>

Dihubungkan dengan proses belajar, memori dapat dibagi menjadi dua golongan besar berdasarkan cara penyimpanan dan proses mengingat kembali, yaitu:

### 1. Memori reflektif (prosedural)

Memori ini didapat melalui beberapa kali latihan (pengulangan), sehingga bila sudah terbentuk, mempunyai kualitas reflektif atau otomatis. Memori ini dapat digunakan tanpa memerlukan proses kognitif lain, seperti evaluasi, perbandingan dan pendapat, serta dikendalikan secara otomatis oleh lingkungan. Contoh: seseorang yang mengemudikan mobil, kemampuan mengemudikan mobil tersebut didapat melalui beberapa kali latihan sebelumnya, dan bila tiba-tiba mobil tersebut akan bertabrakan dengan kendaraan lain, secara otomatis pengemudi akan menginjak rem untuk menghentikan mobil agar tidak terjadi tabrakan.<sup>21,26</sup>

### 2. Memori deklaratif

Memori ini tergantung pada kesadaran untuk menerima informasi dan mengingat kembali, sehingga memerlukan proses kognitif lain, seperti perbandingan, evaluasi dan pendapat. Isi memori ini biasanya suatu fakta atau peristiwa, misalnya:

- Ibu kota Thailand adalah Bangkok
- Tadi pagi saya sarapan nasi goreng.

Sedangkan menurut informasi yang terkandung di dalamnya, memori dapat dibagi menjadi 2 kelompok, meliputi<sup>21,26</sup> :

1. Memori episodik, yaitu memori yang dihubungkan dengan peristiwa-peristiwa lampau yang dialami dalam kehidupan seseorang.
2. Memori semantik, yaitu memori yang berkaitan dengan arti / makna suatu kata.

## 2.1. Anatomi

Bagian otak yang berhubungan dengan memori adalah lobus temporalis dan bangunan didekatnya, yaitu : hipokampus dan amigdala yang termasuk dalam sistem limbik, beserta bagian otak lain yang masih belum jelas fungsinya dalam proses memori.<sup>27,28</sup>

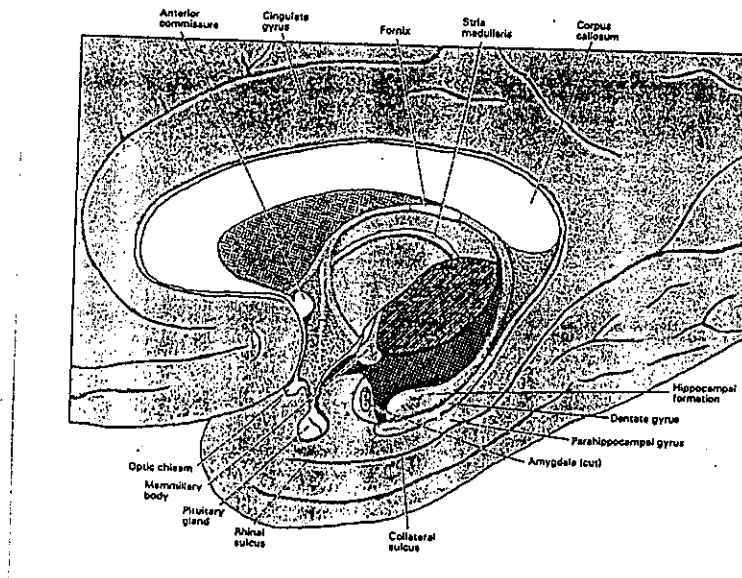
Amigdala adalah suatu massa inti di daerah anterior dan medial dari lobus temporalis. Dorsomedial dari amigdala terdapat substansi innominata dan nukleus dari Meynert yang memberi rangsang kolinergik kepada hipokampus dan amigdala serta beberapa daerah korteks yang penting untuk fungsi memori.<sup>24,25</sup>

Hipokampus, terletak di sepanjang permukaan dalam bagian temporal dari ventrikel lateral. Hipokampus terdiri dari dua alokorteks dan mengandung dua struktur yang penting yaitu : girus dentatus, tanduk ammons dan subikullum. Bagian lain yang berhubungan dengan memori, adalah : batang otak, korteks lobus frontalis, talamus, hipotalamus, badan mamilaris dan lain-lain. Kelainan banyak terjadi terutama pada hipokampus dan amigdala, yang akan menimbulkan gangguan memori jangka panjang (*long-term memory*), meliputi memori baru dan lama, sedangkan memori segera (*short-term memory*) tidak terganggu.<sup>24</sup>

Fungsi hipokampus adalah pada proses konsolidasi, di mana terdapat lateralisasi hipokampus kiri untuk ingatan verbal dan hipokampus kanan untuk ingatan visual. Gangguan memori dapat bersifat verbal bila gangguannya pada belahan otak kiri dan bersifat visual bila gangguannya pada belahan otak kanan.<sup>25,26</sup>

Gangguan memori verbal disebabkan terganggunya hubungan antara area asosiasi auditori (area 22) dengan korteks enthorhinal dari hipokampus kiri,

sedangkan gangguan memori visual disebabkan oleh terganggunya hubungan antara area asosiasi visual dengan korteks enthorhinal hipokampus kanan <sup>29</sup>.



Gambar 2. Korteks sistim limbik dan area yang berhubungan dengannya. Dikutip dari: FitzGerald MJT. Neuroanatomy basic & applied. 1985 : 150

### Proses terjadinya lupa

Lupa merupakan suatu gejala, dimana informasi yang disimpan tidak dapat ditemukan kembali untuk digunakan. Ada empat teori tentang lupa, yaitu teori *decay*, teori *interferensi*, teori gagal dalam *retrieval*, teori *motivated forgetting*. Namun lupa juga dapat disebabkan oleh sebab-sebab fisiologik. Teori-teori ini khususnya merujuk pada memori jangka panjang.

### Teori decay

Teori ini beranggapan bahwa memori akan semakin aus dengan berlalunya waktu, bila tidak pernah diulang kembali. Teori ini mengandalkan bahwa setiap informasi yang disimpan dalam memori akan meninggalkan jejak (*memory trace*).

Jejak-jejak ini akan rusak atau menghilang jika tidak pernah dipakai lagi. Meskipun demikian, banyak ahli mengatakan bahwa lupa bukanlah semata-mata karena ausnya informasi.<sup>21</sup>

#### Teori interferensi

Teori ini beranggapan bahwa informasi yang sudah disimpan dalam memori jangka panjang masih ada dalam gudang memori (tidak mengalami keausan). Proses lupa terjadi karena informasi yang satu mengganggu proses mengingat yang lain. Bila informasi yang baru diterima menyebabkan kesulitan dalam mengingat informasi yang lama, maka disebut sebagai interferensi retroaktif. Sedangkan bila informasi yang lama, menyebabkan kesulitan dalam mengingat informasi yang baru, maka disebut sebagai interferensi proaktif.

#### Teori *retrieval failure* (gagal mengingat kembali )

Terjadi kegagalan untuk mengingat kembali, yang lebih disebabkan oleh tidak adanya petunjuk yang memadai. Dengan demikian bila diberikan petunjuk yang tepat dan memadai, maka informasi tersebut dapat ditelusuri dan diingat kembali.<sup>21</sup>

#### Teori *motivated forgetting* (motivasi untuk melupakan)

Menurut teori ini individu cenderung berusaha melupakan hal-hal yang tidak menyenangkan. Hal-hal yang tidak menyenangkan dan menyakitkan ini cenderung ditekan atau tidak diperbolehkan muncul dalam alam kesadaran. Teori ini didasarkan atas teori psikoanalisa dari Sigmund Freud, yang beranggapan bahwa informasi yang disimpan masih selalu ada.<sup>21</sup>

## Lupa karena sebab fisiologis

Setiap penyimpanan informasi akan disertai perubahan fisik di otak. Perubahan fisik ini disebut sebagai *engram*. Gangguan pada engram ini akan mengakibatkan lupa yang disebut sebagai *amnesia*. Bila yang dilupakan adalah berbagai informasi yang sudah disimpan beberapa waktu yang lalu, sebelum keadaan patologik terjadi, maka disebut amnesia retrograd. Sedangkan bila informasi yang dilupakan adalah informasi baru yang diterima setelah keadaan patologis terjadi, maka disebut sebagai amnesia anterograd.<sup>21.29</sup>

Proses lupa pada amnesia ini erat kaitannya dengan proses patologis di otak, oleh karena cedera otak atau gangguan biokimiawi otak.

## 2. 2. Biologi Memori

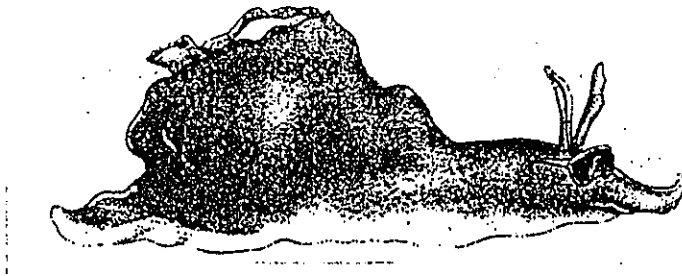
Fungsi memori mencerminkan adanya plastisitas neuron. Dari penelitian neurobiologi tentang memori pada dua dekade terakhir didapatkan hasil bahwa:

1. Terjadi perbedaan peristiwa seluler dan sinaptik yang melibatkan plastisitas sinap yang waktunya singkat (dalam hitungan detik atau menit) dan plastisitas sinap yang waktunya lama (dalam hitungan hari, minggu atau lebih lama lagi).
2. Memori jangka panjang tergantung pada pertumbuhan fisik neural dan peningkatan jumlah hubungan sinap (*synaptic connection*).<sup>30</sup>

### 2.2.1. Perubahan transmisi sinap pada *learning (L) dan memory (M)*

Penelitian dasar molekuler pada *L (learning) dan M (memory)* bentuk implisit, prosedural atau reflektif, dilakukan dengan menggunakan keong sebagai model. Perubahan yang terjadi pada transmisi sinap L dan M prosedural dapat dibedakan dalam 3 jenis, yaitu habituasi, sensitisasi, dan *classical*

*conditioning*. Habitulasi dan sensitisasi termasuk kelompok *non-associative learning* dan *classical conditioning* termasuk *associative learning*.<sup>31,32</sup>



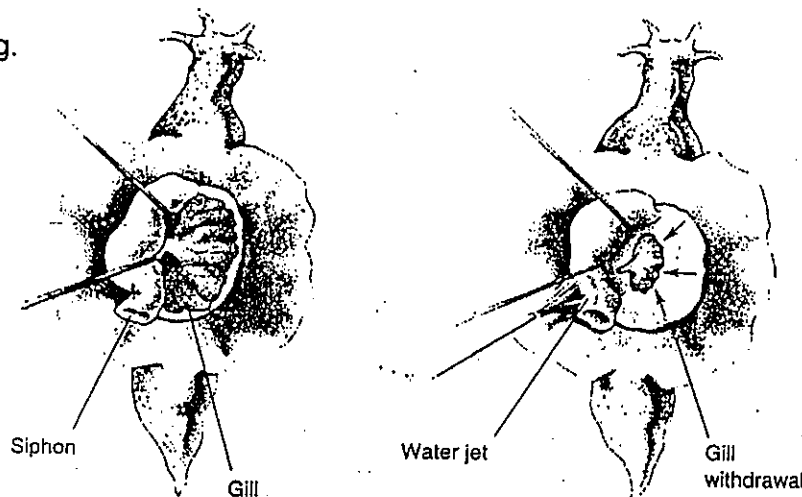
Gambar 3. Keong *Aplysia California*

Dikutip dari: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience : exploring the brain*. Williams & Wilkins. Baltimore. 1996: 551.

### Habitulasi

Habitulasi (Hab) adalah suatu bentuk *non-associative learning*, di mana hewan percobaan belajar tentang rangsangan aneh (*novel stimulus*) yang tidak menyakitkan atau melukai. Rangsangan yang diberikan akan menimbulkan reaksi yang makin rendah bila diulang-ulang. Reaksi yang kian melemah bila rangsangan di ulang disebut habitulasi. Habitulasi timbul akibat penurunan fungsional efektivitas saraf.<sup>31,32</sup>

Dalam penelitian, keong jenis *aplysia californica*, diberi rangsangan pada sifon, maka akan timbul reaksi menarik pada insangnya (gill), sehingga disebut *gill withdrawal reflex (GWR)*. Reaksi GWR akan makin melemah bila rangsangan di ulang-ulang.



Gambar 4. GWR pada habitulasi

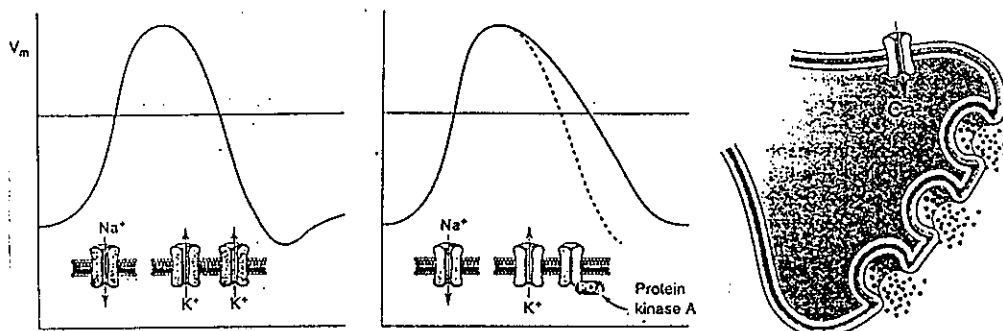
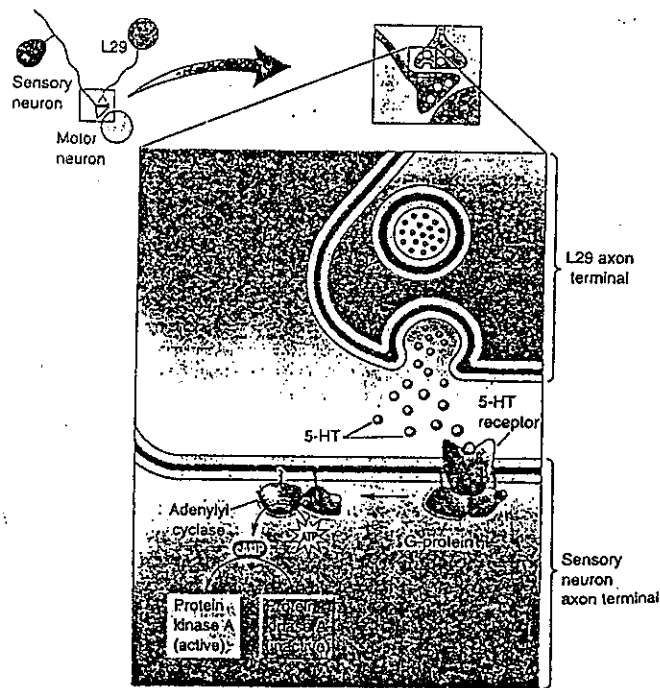
Dikutip dari: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience : exploring the brain*. Williams & Wilkins. Baltimore. 1996: 551.

Proses seluler terjadinya habituasi, adalah sebagai berikut :

- Pada rangsangan berulang, terjadi penurunan progresif arus ion  $\text{Ca}^{++}$  melalui kanal ion Ca ke dalam ujung saraf prasinap.
- Pelepasan neuron transmitter (NT), dalam hal ini glutamat dari ujung saraf prasinap ke sel efektor yang memerlukan ion kalsium ( $\text{Ca}^{++}$ ) menjadi berkurang.
- Penurunan progresif arus ion  $\text{Ca}^{++}$  melalui kanal Ca, dikuti oleh penutupan bertahap kanal Ca.
- Respon menurun pada GWR, bertahan terus sampai beberapa jam atau minggu akibat terjadinya habituasi. Habituasi berdasarkan lamanya di bagi menjadi 2, yaitu : *short-term habituation* (habituasi yang timbul beberapa menit) dan *long-term habituation* (habituasi yang timbul sampai dengan beberapa minggu)
- Perubahan mekanisme hantaran di sinap untuk menyesuaikan diri dengan rangsangan yang dihadapi disebut dengan plastisitas sinap. Plastisitas ini bertahan cukup lama, maka di duga merupakan substrat dari memori .

### Sensitisasi

Sensitasi (=sens) adalah suatu reaksi yang kian meningkat bila rangsangan yang sama diberikan berulang. Rangsangan yang diberikan pertama kali merupakan rangsangan yang menakutkan atau menyakitkan (*noxious stimulus*), sehingga reaksi yang ditimbulkan merupakan pembelaan diri (*defensive*) dan meloloskan diri (*escape*). Rangsangan berikutnya hanya ringan, namun memberikan reaksi yang lebih tinggi dari pada rangsangan yang pertama. Peristiwa ini disebut sensitisasi.<sup>31,32</sup>



Gambar 5. Mekanisme sensitisasi pada GWR  
 Dikutip dari: Bear MF, Connors Bw, Paradiso MA. Neuroscience. Williams & Wilkins. Baltimore.1996: 554-555

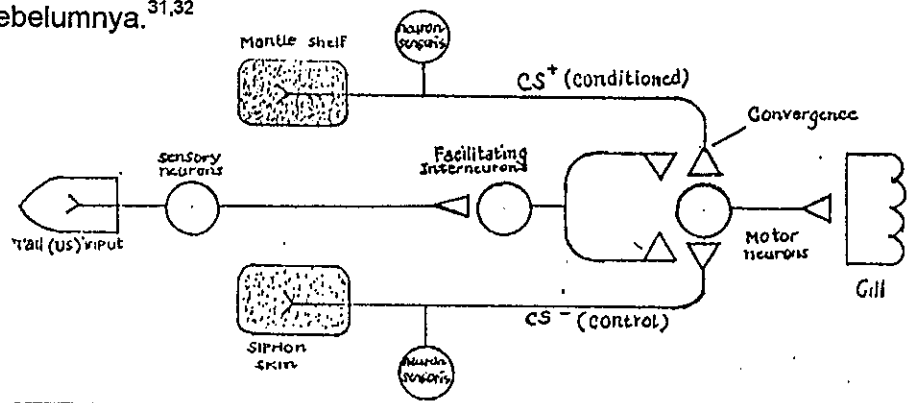
Keterangan gambar :

- Rangsangan pada kepala secara tidak langsung akan mengaktifkan interneuron (L29) yang mengadakan sinap dengan ujung saraf sensoris. NT yang dilepaskan oleh interneuron (L29) adalah serotonin (5HT).
- 5-HT (dan NT lainnya) yang dilepas akan mengaktifkan reseptor(R) yang terkait dengan GTP-binding protein (G-protein), selanjutnya G-protein menggiatkan enzim adenil siklase yang akan membentuk *second-messenger* cyclic AMP (C-AMP) dari ATP.
- C-AMP akan mengaktifkan protein kinase A yang tidak aktif menjadi aktif, yang selanjutnya menimbulkan akibat :
  - I. Protein kinase A memfosforilasi berbagai jenis protein, antara lain yang membentuk kanal ion kalium (K), sehingga terjadi penutupan kanal dan arus ion K. Penurunan ion K akan memperpanjang potensial aksi (oleh karena ion K normalnya merepolarisasi potensial aksi) dan meningkatkan infuks ion Ca yang selanjutnya meningkatkan pelepasan NT.

- II. Protein kinase A dapat meningkatkan mobilisasi vesikel; (berserta NT yang ada di dalamnya ) dan mengefisienkan pelepasan NT melalui mekanisme *Ca-dependent*
- III. Protein kinase A mengubah L-type kanal Ca sehingga influks Ca meningkat dan selanjutnya meningkatkan mobilisasi vesikel dan pelepasan NT.

### *Classical Conditioning*

Merupakan bentuk *associative L*, dimana diberikan lebih dari satu jenis rangsangan yang harus diasosiasikan, sehingga menimbulkan reaksi yang lebih tinggi dan lebih lama dari pada "sens". *Classical conditioning* (CC) termasuk *explicit L*. Percobaan CC dengan menggunakan bunyi sebagai rangsangan yang harus dipelajari dan disebut sebagai *conditioned stimulus (CS)*, sedangkan makanan sebagai *unconditioned stimulus (US)*. Bila CS diberikan dan disusul dengan US (berpasangan), pengulangan lebih lanjut dari rangsangan tersebut menyebabkan respon yang timbul berubah menjadi *conditioned response* yang berbeda sekali bila dibandingkan sebelumnya.<sup>31,32</sup>

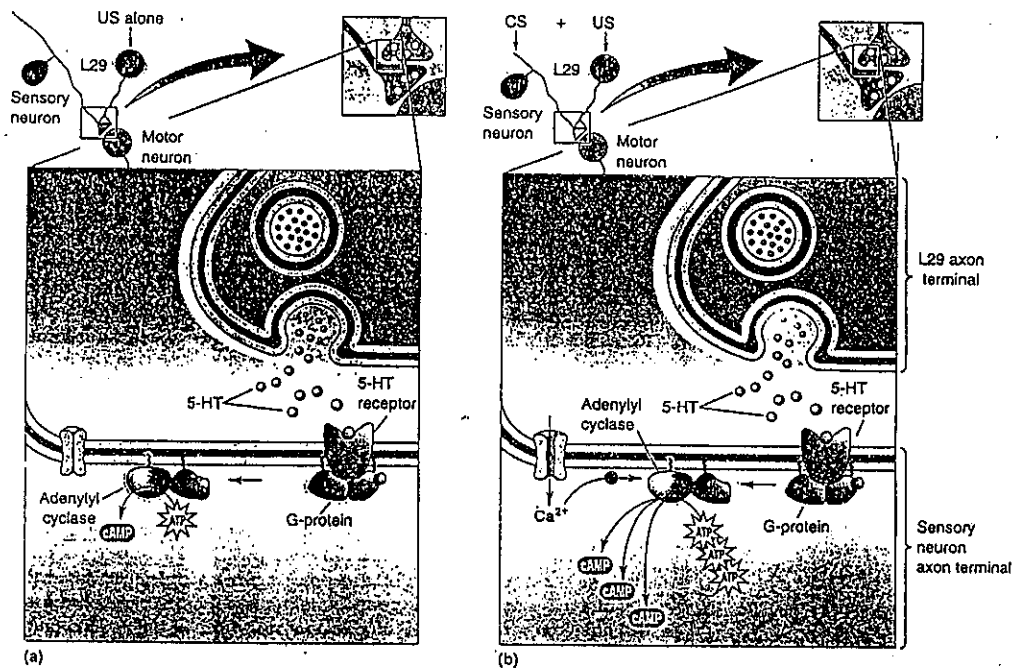


Gambar 6 : Mekanisme *classical conditioning* pada GWR

Dikutip dari: Joesoef AA. Kaitan neurotransmitter pada demensia. Dalam: Widjojo S, Risono. Simposium Demensia. Surakarta, 1998: 33

#### Keterangan gambar :

- Percobaan CC : dilakukan CS pada *mantel shelf* keong berupa rangsangan ringan, segera diikuti dengan US (kejut listrik) pada ekor, sehingga GWR (*Gill-withdrawal reflex*) pada sirkuit ini alami *conditioned response* (CS<sup>+</sup>).
- Percobaan non CC : dilakukan CS pada *siphon skin* keong, tetapi tidak segera diikuti US sehingga GWR sirkuit ini tidak terkondisi atau *uncondition response* (CS<sup>-</sup>).
- Besarnya EPSP (*excitatory post synaptic potential*) pada motor neuron (CS<sup>+</sup>) lebih tinggi dari pada motor neuron (CS<sup>-</sup>).



Gambar 7. Mekanisme seluler *classical conditioning*  
 Dikutip dari: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: exploring the brain. Williams & Wilkins. Baltimore. 1996: 557

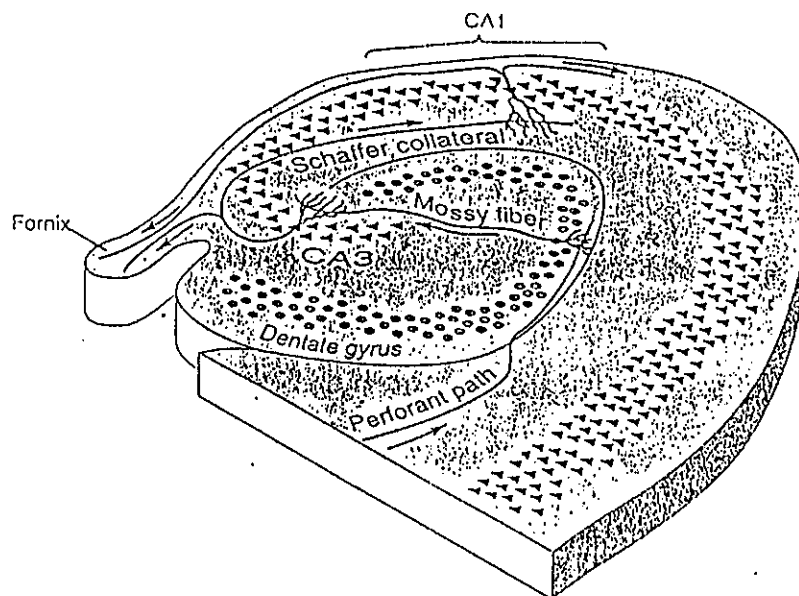
Keterangan Gambar :

- Pada rangsangan berpasangan, jalur sensoris ( $CS^+$ ) teraktivasi oleh CS sedemikian, sehingga kanal Ca membuka pada saat US. Ion Ca intraseluler berhubungan dengan calmodulin (G-protein) dan selanjutnya berinteraksi dengan adenil siklase yang pada akhirnya akan meningkatkan sintesa C-AMP dari ATP sebagai respon terhadap pelepasan 5-HT di jalur US. Peningkatan C-AMP yang besar akan mengaktifkan protein kinase dan selanjutnya menggiatkan pelepasan 5-HT di jalur neuron sensoris ( $CS^+$ ).
- Pada rangsangan tidak berpasangan, jalur neuron sensoris ( $CS^-$ ) tidak aktif sebelum ada rangsangan CS, sehingga kanal Ca tertutup ketika ada US dan dengan demikian tidak ada peningkatan pelepasan 5-HT pada jalur neuron sensoris ( $CS^-$ ).

### 2.2.2. Plastisitas dari sinap-sinap di hipokampus dan neokorteks

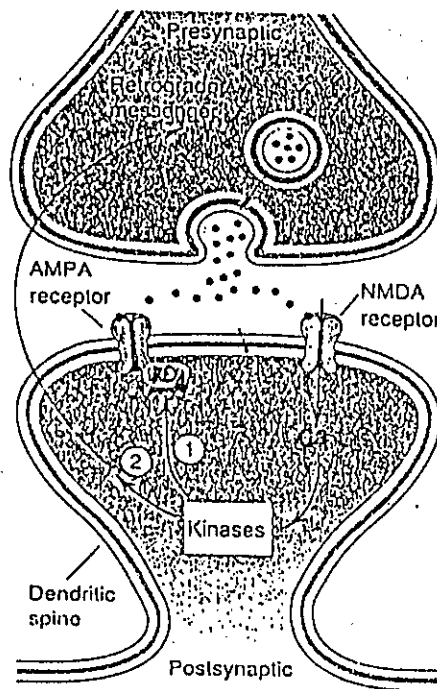
Sel neuron di neokorteks dan bagian medial lobus temporalis (hipokampus) sebagai tempat penyimpanan M eksplisit (memori deklaratif). Hipokampus mempunyai 2 lapisan, yaitu girus dentatus dan cornu ammonis (CA) yang terdiri dari dua bagian yang penting : CA1 dan CA3. Masukan serabut aferennya adalah sebagai berikut<sup>31</sup> :

1. Dari korteks *entorhinal* masuk lewat jalur *perforant* ke girus dentatus.
2. Dari girus dentatus keluar *mossy fiber* menuju *sel-sel piramid di CA3*.
3. Dari sel di CA3 keluar *schaffer collateral* untuk bersinap di sel-sel *piramid CA 1*.



Gambar 8. Hipokampus dan jaras - jaras aferennya  
Dikutip dari: Joesoef AA. Kaitan neurotransmitter pada demensia. Dalam: Widjojo S, Risono. Simposium Demensia. Surakarta.1998: 35

Rangsangan singkat dengan listrik frekuensi tinggi lewat *perforant path* pada hewan percobaan, dapat menimbulkan kenaikan EPSP di hipokampus yang berlangsung lama (dalam beberapa jam, hari, bahkan minggu) , yang disebut sebagai *long-term potentiation* (LTP). LTP merupakan faktor dasar memori deklaratif.<sup>31,33</sup>



Gambar 9. Mekanisme seluler LTP

Dikutip dari: Aboe Amar Joesoef . Kaitan neurotransmitter pada demensia. Dalam:Soetedjo W, Risono. Simposium Demensia. Surakarta. 1998 : 36

Keterangan Gambar :

- Akson *schaffer collateral* ini NT-nya glutamat (Glu) yang mempunyai 2 reseptor, yaitu R-non NMDA dan R-NMDA (ionotropik).
- R-NMDA adalah suatu *R double gate channel* yang menjadi fungsional bila ada NT Glu dan bila membran selnya terdepolarisasi. Bila membran sel tidak terdepolarisasi, maka mulut kanal tidak dapat dilewati ion K, Na dan Ca oleh karena di sumbat oleh ion Mg.
- Saat ada rangsang listrik pertama, terjadi pelepasan Glu dari ujung saraf prasinap (akson *schaffer collateral*) dan terjadi pengikatan Glu pada R-NMDA dan R-non NMDA, ion K dan Na dapat menerobos kanal non NMDA tapi tak dapat lewat kanal NMDA karena tersumbat ion Mg.
- Ketika ada rangsangan kedua (tetanus), maka membran sel paska sinap terdepolarisasi, sehingga sumbatan ion Mg lepas dan ion Na, K dan Ca dapat menerobos kanal NMDA. Kenaikan influks Ca akan memacu kegiatan protein kinase untuk membangkitkan LTP.

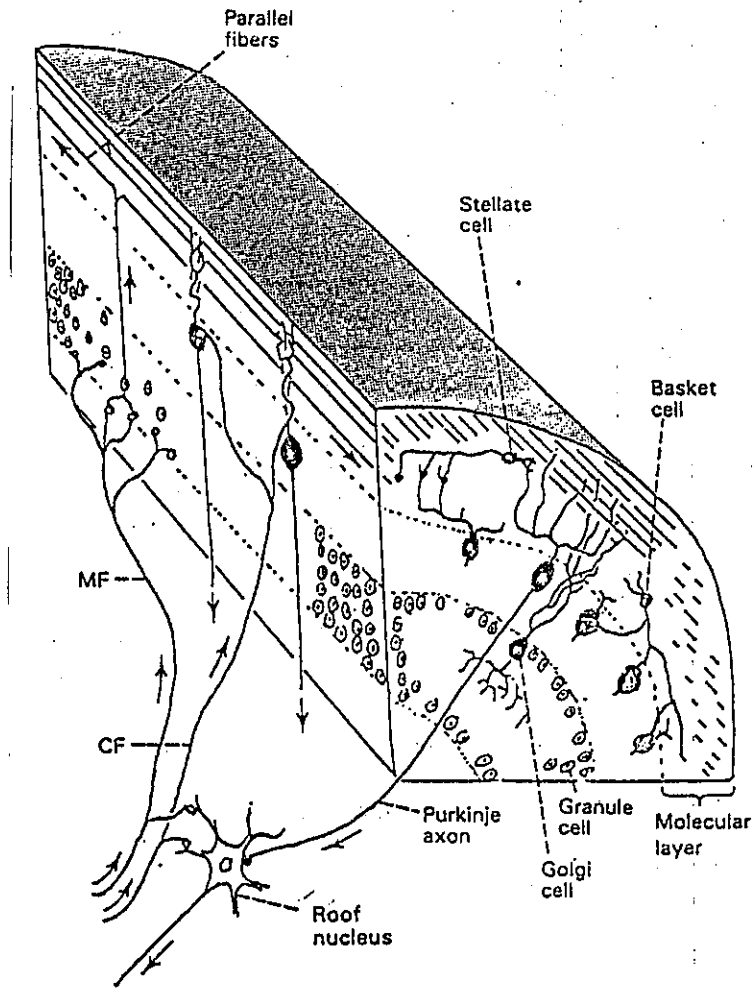
- Setelah terjadi LTP, pelepasan Glu menjadi lebih meningkat sebagai rangsangan yang datang dari sel neuron paska sinaps lewat *retrograde messenger*, sehingga LTP menjadi berkepanjangan dan persisten. Proses terjadinya *retrograde messenger* ini masih belum jelas, namun diduga bahwa bahan perantaranya adalah gas CO dan NO. Kedua gas yang sangat pendek usianya ini dapat berdifusi melalui membran sel dan dapat dihasilkan pada saat terjadi pengikatan antara Glu dengan R-NMDA.
- Hal yang berperan pada pembentukan LTP adalah influks Ca dan pengaktifan protein kinase, oleh karena itu pemberian obat yang menghambat influks Ca dan kegiatan protein kinase dapat menghambat terjadinya LTP. Sebaliknya injeksi ion Ca pada sel neuron paska sinap dapat mengawali terjadinya LTP.

### 2.2.3. Plastisitas sinap di serebelum

Serebelum diduga merupakan tempat L dan M untuk gerakan dan tempat, serta koreksi gerakan manakala hasil gerakan tidak sesuai dengan harapan (kemauan). Sel neuron utama yang menyusun serebelum adalah sel purkinje dan sel granul. Keluaran (out put) dari serebelum disalurkan lewat akson-akson yang dikeluarkan oleh sel purkinje dengan menggunakan NT GABA, sedangkan masukan (input) ke serebelum berasal dari saraf propioseptik otot-otot yang disalurkan lewat *climbing fiber* dan dari neokorteks serebri lewat inti-inti di pons melalui *mossy fiber* menuju ke sel granul. Dari sel granul keluar akson yang membentuk *parallel fiber* (sebagai aferen) ke sel purkinje.

Alur persarafan tersebut memberikan informasi sebagai berikut :<sup>31,33</sup>

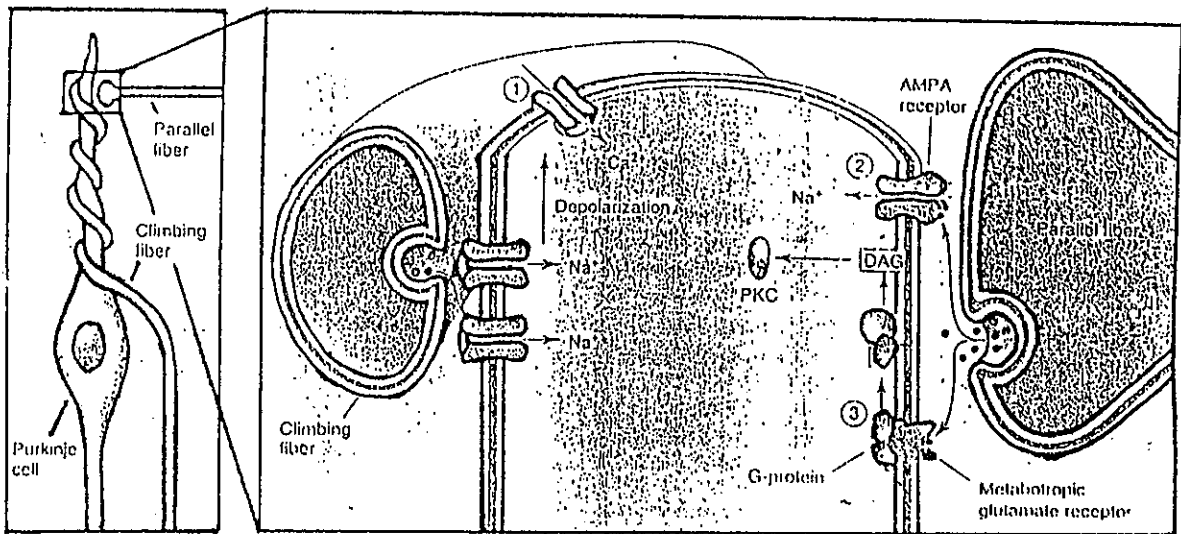
1. Masukan *climbing fiber* membawa informasi propioseptik tentang kesalahan gerakan yang tidak sesuai dengan harapan.
2. Koreksi diberikan lewat masukan dari *parallel fiber* ke sel purkinje.
3. Adanya kemampuan *motor learning* dari serebelum terutama dengan plastisitas sinap antara *parallel fiber* dan sel purkinje.



10. Gambar korteks serebelum

Dikutip dari: FitzGerald MJT. Neuroanatomy basic and applied. Bailliere Tindall WB Saunders. Philadelphia.1985 : 95

Ditunjukkan bahwa dengan rangsang listrik di tempat *parallel fiber* (afere dari neokorteks serebri), akan terjadi EPSP di sel purkinje. Bila rangsangan di buat berpasangan dengan rangsangan pada *climbing fiber* (afere dari saraf propioseptik otot), maka didapatkan perubahan EPSP di sel purkinje, yaitu reaksi menjadi kecil (depresi) dan berlangsung lama. Fenomena ini disebut *LTD (long-term depression)*. Bila perangsangan tersebut tidak dilakukan bersama-sama, maka tidak akan terjadi LTD.<sup>31,32</sup>



Gambar 10. Mekanisme seluler LTD

Dikutip dari: Joesoef AA. Kaitan neurotransmitter pada demensia. Dalam: Widjojo S, Risono. Simposium Demensia. Surakarta. 1998 : 16

Keterangan gambar

- Rangsangan pada *climbing fiber* menimbulkan influks Ca di dalam dendrit sel purkinje
- Rangsangan pada *parallel fiber* menyebabkan pelepasan NT (dalam hal ini Glu), yang selanjutnya akan mengaktifkan reseptornya AMPA dan meningkatkan influks ion Na ke sel purkinje.
- Glu juga mengaktifkan reseptor reseptor metabotropiknya yang berkaitan dengan G protein dan membentuk *second messenger* diacyl-glycerol
- Diacyl-glycerol akan mengaktifkan protein kinase C (PKC) dan selanjutnya proses tersebut masih dalam penelitian, namun diduga kuat berkaitan dengan defosforilasi protein oleh protein kinase C.

Dari keterangan tersebut disimpulkan bahwa pemberian *Ca chelator* (bahan yang mencegah influks Ca) dapat menghambat terjadinya LTD, dan LTD hanya terjadi bila sinap *parallel fiber* dan *climbing fiber* diaktifkan bersamaan.

Dari apa yang telah dikemukakan tentang sinap pada L dan M, maka didapatkan beberapa kesimpulan sebagai berikut<sup>31,32</sup> :

1. Sel neuron dapat melakukan perubahan transmisi sinap dengan cara menyesuaikan diri dengan rangsang yang dihadapi. Hal ini disebut sebagai plastisitas.
2. Untuk mencapai perubahan plastisitas tersebut diperlukan latihan (training) dalam bentuk pengulangan rangsang. Latihan berulang akan menimbulkan perubahan transmisi di sinap. Tahapan ini di sebut *learning (L)*.
3. Perubahan transmisi merupakan akibat adanya perubahan (modifikasi) mekanisme penghantaran di sinap, seperti peristiwa habituasi, sensitisasi, dan *classical conditioning* yang merupakan bentuk L dan M implicit atau procedural. Mekanisme ini dapat terjadi di beberapa tempat di dalam sistem saraf, demikian pula dengan LTD dan LTP yang merupakan bentuk L dan M deklaratif. Baik LTD dan LTP dapat terjadi pada suatu lokus, tergantung pada intensitas rangsangan dan modifikasi sinap yang ditimbulkan.
4. Untuk terjadinya *long-term memory* perlu modifikasi struktur sinap lewat pembentukan sinap baru dari bahan protein yang sudah ada di sinap.

### 2.3 Pemeriksaan memori

Ada berbagai macam cara untuk memeriksa memori seseorang, namun pada penelitian ini hanya digunakan beberapa tes yang dapat memeriksa memori segera (*short-term memory*) dan memori jangka panjang (*long-term memory*) yang terdiri dari memori baru (*recent memory*) dan memori lama (*remote memory*).

Test memori yang akan dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Rentang angka (*digit span*) : untuk memeriksa *memori segera verbal*
2. Simbol angka (*digit symbol*) : untuk memeriksa *memori segera visual*.

3. Mengulang sebuah cerita (*Babcock story recall test*), tes ini terdiri dari paragraf pendek dengan 22 unit cerita. Tes ini berguna untuk memeriksa *memori verbal baru*.
4. *Tes 7/24 Barbizet and Cany* : untuk memeriksa *memori visual baru*.
5. Tes memori lama (*remote memory*) : dalam memeriksa memori lama ini, hanya dilakukan pada memori verbal saja, yaitu dengan menanyakan fakta sejarah . Sedangkan tes memori untuk memori visual lama tidak dilakukan, karena peneliti mengalami kesulitan untuk mendapatkan foto-foto dalam keluarga sebagai alat/sarana untuk mengetes penderita.

#### 2.4. Epilepsi dan gangguan memori

Fungsi neuropsikologi pada penyandang epilepsi telah cukup lama dipelajari. Defisit pada fungsi kognitif secara umum telah dilaporkan, dengan dampak utamanya pada fungsi memori.<sup>2,6</sup>

Gangguan memori pada penyandang epilepsi dapat berupa gangguan yang bersifat sementara sampai gangguan memori yang permanen.

Mekanisme neuropsikologis pada epilepsi yang mempengaruhi kemampuan belajar adalah .<sup>34</sup>

1. Secara langsung menghentikan proses penyimpanan informasi oleh aktivitas serangan epilepsi.
2. Menghentikan proses konsolidasi memori.
3. Kerusakan sel neuron secara permanen.
4. Perubahan fungsi sel neuron akibat obat anti epilepsi.

#### 2.4.1. Macam-macam gangguan memori pada epilepsi.

##### a. Gangguan memori verbal

Merupakan gangguan memori yang diproses melalui indra pendengaran. Pada gangguan memori jangka pendek akan menyebabkan berkurangnya pencetakan memori dan pengingatan kembali suatu deretan angka atau huruf. Penderita akan sulit mencerna maksud kalimat-kalimat yang panjang. Diduga kelainan ini disebabkan oleh terganggunya hubungan antara area asosiasi auditori (area 22) dengan korteks enthorhinal dari hipokampus kiri. Lesi dapat terjadi di daerah parietotemporal kiri.<sup>28,32</sup>

##### b. Gangguan memori visual

Merupakan gangguan memori yang diproses melalui indra penglihatan. Biasanya disertai gangguan-gangguan lain, seperti : gangguan visual, gangguan visuospasial, dan gangguan pemusatan perhatian. Gangguan memori visual disebabkan oleh terganggunya hubungan antara area asosiasi visual dengan korteks enthorhinal hipokampus kanan. Lesi dapat terjadi pada lobus temporalis kanan.<sup>28,32</sup>

##### c. Amnesia retrograde

Dapat terjadi setelah serangan epilepsi berkepanjangan. Penderita tidak dapat mengingat kembali peristiwa yang terjadi beberapa menit, jam bahkan beberapa hari, bulan, tahun sebelum serangan tersebut. Amnesia retrograde ini dapat reversibel atau

permanen. Bila reversibel dapat kembali sempurna dan yang pertama kembali adalah memori yang paling jauh.<sup>21</sup>

#### **d. Amnesia anterograde**

Amnesia ini ditandai dengan ketidakmampuan penderita untuk belajar hal-hal baru. Amnesia anterograde dapat bersifat sementara maupun menetap. Bersifat sementara bila keadaan yang menyebabkannya tidak sampai menimbulkan kerusakan otak yang permanen, misalnya : iskemik otak atau edem otak. Bersifat menetap atau permanen pada penderita yang mengalami hipokampektomi bilateral pada epilepsi intraktabel.<sup>21</sup>

### **2.4.2. Penyebab gangguan memori penderita epilepsi**

Beberapa faktor dikatakan dapat mempengaruhi gangguan memori penyandang epilepsi. Faktor-faktor tersebut antara lain sebagai berikut<sup>34</sup> :

#### **a. Kerusakan otak**

Banyak keadaan yang dapat menimbulkan epilepsi, antara lain: trauma kepala, infeksi susunan saraf pusat, penyakit serebrovaskuler, intoksikasi, dan penyakit degeneratif. Jumlah penderita epilepsi yang diketahui penyebabnya ternyata lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diketahui penyebabnya.<sup>7</sup> Meskipun demikian, beberapa peneliti mengemukakan bahwa kerusakan otak bertanggung jawab terhadap gangguan fungsi memori.<sup>8,30</sup>

**b. Frekuensi serangan epilepsi**

Kerusakan otak akan timbul bersamaan dengan frekuensi serangan kejang yang tinggi (Dikkmen dan Mattheus, 1977).<sup>6,7</sup> Frekuensi serangan epilepsi sendiri baik secara langsung maupun tidak langsung akan memegang peranan penting dalam menimbulkan gangguan memori. Kejang dengan kehilangan kesadaran secara langsung mengganggu fungsi mental, tidak hanya terjadi selama serangan bahkan beberapa hari setelah serangan.<sup>6,8</sup>

**c. Beratnya serangan epilepsi**

Faktor ini merupakan faktor yang cukup berperan walaupun bervariasi diantara penderita dengan bentuk epilepsi yang sama dan mungkin juga bervariasi di antara serangan pada individu yang sama.

Serangan dianggap menjadi berat bila sampai menimbulkan trauma sekunder (edem otak, hipoksia otak). Beratnya serangan akan menggambarkan luas dan sifat yang mendasari keadaan patologis otak.

**d. Lamanya menderita epilepsi**

Fungsi memori dapat terganggu akibat epilepsi yang diderita dalam jangka waktu lama. Gangguan memori banyak terjadi setelah menderita epilepsi dalam kurun waktu 10 tahun. Lamanya menyandang epilepsi secara umum berarti penderita mengalami serangan berulang dan pengobatan yang lama.<sup>6</sup>

**e. Umur saat serangan pertama**

Serangan awal yang terjadi pada usia muda di duga sebagai faktor yang memperburuk. Dikmen dengan kawan-kawan menemukan bahwa serangan awal pada usia kurang dari lima tahun akan menimbulkan gangguan mental yang lebih berat daripada bila serangan awal pada usia 17 - 50 tahun. Sedangkan Loiseau dkk menemukan bahwa gangguan memori terberat terjadi pada penderita dengan serangan awal pada usia remaja (10-17 tahun). Pada umumnya kombinasi penderita dengan serangan awal pada usia muda dan telah lama menderita epilepsi akan mengalami gangguan memori yang lebih berat.<sup>6</sup>

**f. Gambaran Elektroensefalografi (EEG)**

Cetusan epilepsi subklinik dapat mempengaruhi fungsi kognitif, termasuk fungsi memori. Istilah tersebut dipakai untuk melukiskan adanya gelombang-gelombang patologik yang muncul dalam rekaman EEG pada fase interiktal (di antara dua serangan). Cetusan di hemisfer kiri mengganggu registrasi materi verbal, sedangkan cetusan di hemisfer kanan mengganggu registrasi stimulus non verbal. Cetusan epilepsi subklinis akan mengganggu memori interiktal yang menyebabkan kesulitan dalam proses penyandian dan konsolidasi. Cetusan interiktal pada lobus manapun dapat dihubungkan dengan epilepsi parsial kompleks. Penelitian anatomik yang dilakukan pada seekor kera menemukan jenis korteks asosiasi semua lobus menuju semua bagian lobus temporalis medial , yang mempunyai ambang rendah untuk aktivitas paroksismal. Hal ini menunjukkan bahwa pada beberapa kasus epilepsi

lobus temporalis medial dapat diaktivasi secara sekunder oleh fokus di tempat lain, bahkan mungkin epilepsi umum tonik klonik (*grand mal*) dapat pula menyebabkan kerusakan hipokampus (pusat memori), karena kepekaan daerah tersebut terhadap gangguan metabolik dan hipoksia.<sup>4,6</sup>

#### g. Obat anti epilepsi

Reynold dkk (1981), menyatakan bahwa pengobatan politerapi akan memberikan hasil fungsi memori yang lebih buruk jika dibandingkan monoterapi . Penderita dengan kadar obat toksik, mempunyai fungsi memori yang lebih buruk jika dibandingkan dengan penderita epilepsi dengan kadar obat dalam rentang terapi.<sup>7</sup>

Pemberian fenitoin relatif lebih mengganggu fungsi memori dibandingkan dengan karbamazepin.<sup>5,7</sup>

Penderita epilepsi atau orang sehat yang menggunakan fenitoin menunjukkan kemampuan yang lebih buruk dalam tes-tes psikologik dibanding bila menggunakan karbamazepin atau valproat . Pada penghentian obat fenitoin terjadi peningkatan perhatian dan konsentrasi, namun hal ini tidak terjadi pada penghentian pengobatan karbamazepin dan valproat.<sup>4</sup>

Karbamazepine dilaporkan mempunyai pengaruh minimal terhadap tes-tes neuropsikologik, antara lain: *finger tapping, colour naming, a peg board test*. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu diketahui kerja obat fenitoin dan karbamazepin pada sel otak manusia, sehingga dapat diketahui mekanisme dasar yang menimbulkan gangguan fungsi memori.

## Fenitoin

Pengobatan fenitoin dapat diberikan secara oral atau intravena. Pemberian intra muskular tidak dianjurkan karena dapat terjadi penggumpalan dalam otot (kelarutannya dalam air sedikit). Pemberian secara oral akan diabsorpsi dengan baik di yeyunum (suasana basa), namun tidak diabsorpsi melalui rektal. Kadar puncak tercapai setelah pemberian 4-8 jam, 90 % terikat dalam protein plasma (albumin), sedangkan 10 % dalam bentuk bebas. Bentuk bebas ini yang aktif sebagai obat anti epilepsi (OAE) . Pemberian bersama obat lain dapat menimbulkan interaksi.<sup>17,35</sup>

Dosis terapi 4-6 mg/ kg BB/ hari untuk dewasa dan 6-8 mg/ kg BB/ hari untuk anak-anak. Kadar terapi adalah : 10-20 µgr / ml. Waktu paruh : 18-24 jam, kadar optimal dicapai setelah 5-10 hari pemberian peroral. Sebagian besar dimetabolisir di hati dan diekskresi melalui empedu dan ginjal. Pemantauan kadar obat dalam darah merupakan suatu upaya untuk mencapai keberhasilan terapi, dan dilakukan 5-10 hari setelah pengobatan fenitoin.<sup>17,36</sup>

Efek samping yang berhubungan dengan susunan saraf , yaitu tremor, nistagmus, ataksia, disartria, diplopia, sedasi, neuropati perifer, ensefalopati. Adapun efek samping lain yang tidak berhubungan dengan susunan saraf , antara lain: alergi/ urtikaria, rash morbiliform, sindroma Steven Johnson , SLE, dermatitis eksfoliata, anemia megaloblastik, hipertropi ginggiva, kulit muka menebal (jerawat), hirsutisme, teratogenik.<sup>18,36</sup>

Untuk mengetahui mekanisme dasar yang menimbulkan gangguan fungsi memori, maka perlu diketahui efek farmakologi fenitoin pada sel neuron dan sinap. Adapun efek farmakologik fenitoin adalah sebagai berikut<sup>37,38</sup> :

1. Menghambat *high frequency repetitive firing*, melalui inaktivasi kanal ion  $\text{Na}^+$  yang bersifat *voltage dependent*. Fenitoin bekerja pada fokus epileptogen, dengan mengaktifkan Sodium - Potasium ATP- ase, sehingga terjadi inaktivasi kanal ion  $\text{Na}^{++}$ , depolarisasi dihambat.
2. Menghambat PTP (*post tetanic potentiation*), yaitu : menghambat peningkatan aksi potensial post sinap yang ditimbulkan repetitif stimulus pada prasinap (tetanus).
3. Menghambat proses biokimiawi intrasel, dengan cara menghambat uptake  $\text{Ca}^{++}$  oleh mitokhondria.  $\text{Ca}^{++}$  akan berikatan dengan protein calmodulin menjadi Ca-Calmodulin kompleks. Ca-Calmodulin kompleks akan mengatur enzim intra sel Ca-Calmodulin dependent protein kinase II. Ikatan ini akan mengaktifkan adenil siklase. Adenil siklase akan meningkatkan sintesa siklik AMP (C-AMP) dari ATP. C-AMP akan mengaktifkan protein kinase A, dimana protein kinase A tersebut akan memfosforilasi beberapa jenis protein yang akan membentuk kanal ion  $\text{K}^+$ ,  $\text{K}^+$  keluar sel ( $\text{K}^+$  intra sel turun), timbul depolarisasi. Protein kinase A juga mengubah L-type kanal  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  influks meningkat, terjadi mobilisasi vesikel yang berisi neurotransmitter (NT) ke ujung saraf terminal, vesikel pecah, NT dilepaskan. Dengan demikian fenitoin menghambat terjadinya proses depolarisasi dan pelepasan NT.
4. Efek pada kanal ion  $\text{Cl}^-$   
Menghambat penutupan kanal ion  $\text{Cl}^-$ , sehingga terjadi hiperpolarisasi. Fenitoin meningkatkan hantaran  $\text{Cl}^-$  post sinap, dimana hantaran  $\text{Cl}^-$  post sinap diatur GABA . GABA bersifat inhibisi post sinap. Fenitoin berefek

menekan serangan yang sensitif terhadap benzodiazepin ( bekerja lewat reseptor GABA-A ).

5. Efek fenitoin pada metabolisme siklik nukleotida.

*Mayor second messenger*, yaitu : Adenosin 3.5 monospat (C-AMP) dan Guanosin 3.5 monospat (C-GMP) . Fenitoin menghambat secara langsung produksinya, sehingga menurunkan kadar C-GMP di serebelum dan C-GMP dan C-AMP di korteks. Sedangkan secara tidak langsung menghambat nukleotida melalui stabilitas membran post sinap, sehingga  $Ca^{++}$  influks tidak terjadi.

6. Efek fenitoin terhadap sistem neurotransmiter.

Fenitoin akan menurunkan konsentrasi asam glutamat otak, sebaliknya meningkatkan glutamin dan GABA.

### Karbamazepin

Pengobatan diberikan secara oral. Absorpsi obat lebih lambat, sulit diperkirakan, dimana kadar puncak plasma dicapai setelah 1-2 hari digunakan. Karbamazepin adalah zat yang larut dalam lemak, 65-80 % terikat pada protein plasma dan 25 % terdapat dalam bentuk bebas. Konsentrasi dalam LCS sekitar 19-33 % dari total konsentrasi plasma.<sup>35</sup>

Dosis terapi 10-20 mg/kgbb/hari untuk dewasa, sedangkan untuk anak sekitar 20-30 mg/kgbb/hari. Waktu paruhnya pendek sekitar 8-24 jam, sehingga sebaiknya diberikan dalam dosis 2-3 kali sehari. Diberikan dengan dosis awal yang kecil, kemudian dosis dinaikkan bertahap. Dosis dapat mencapai 400- 1200 mg/ hari. Kadar terapeutik dalam darah 4-12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  .<sup>35,39</sup>

Adapun efek samping obat karbamazepin pada susunan saraf pusat adalah : nausea, *drowsiness*, *dizziness*, diplopia, vertigo, nistagmus, ataksia, gangguan konsentrasi, dan lain-lain. Efek samping obat yang tidak berhubungan dengan susunan saraf pusat adalah : *skin rash*, alergi/ urtikaria, Sindrom Steven Johnson, retensi air (*inappropriate ADH*), depresi sumsum tulang, osteomalacia, gangguan fungsi hati dan ginjal.<sup>35,40</sup>

Efek farmakologik karbamazepin pada sel saraf dan sinap hampir sama dengan fenitoin, yaitu :<sup>41</sup>

1. Menghambat terjadinya *sustained high frequency repetitive firing* , dengan cara inaktivasi kanal ion  $Na^+$  .
2. Pada post sinap, memblok reseptor NMDA ( n-methyl-d-aspartat), yang merupakan reseptor dari neurotransmiter eksitasi, sehingga penghantaran impuls post sinap dihambat.

Dengan memperhatikan uraian sebelumnya tentang mekanisme seluler fungsi memori dan dihubungkan dengan mekanisme kerja obat fenitoin dan karbamazepin pada sel saraf dan sinap, maka dapat dijelaskan bahwa kedua obat tersebut berpotensi untuk menimbulkan gangguan memori.

BAB III  
METODE PENELITIAN

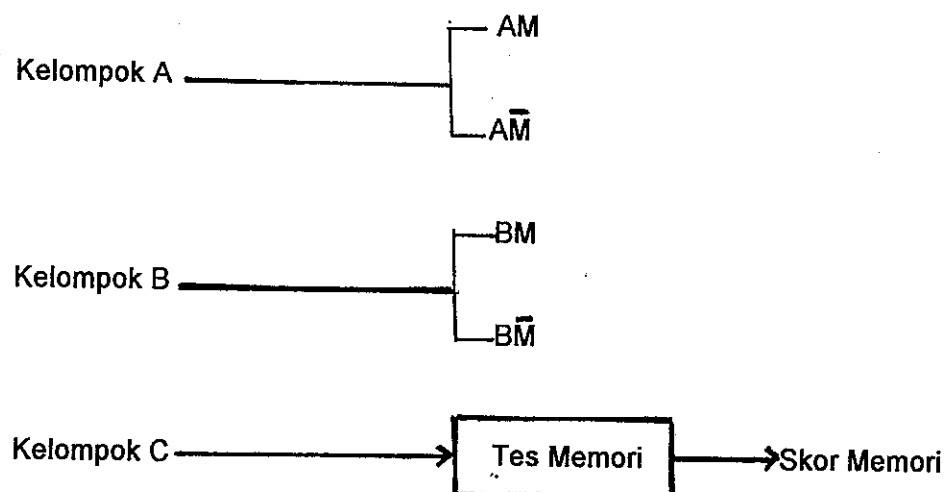
3.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah studi komparatif yang membandingkan kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan, dengan menggunakan pendekatan rancangan studi belah lintang.

3.2. Waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan juli 1999 - Desember 1999

3.3. Desain penelitian



Keterangan :

- Kelompok A : kelompok penderita epilepsi grand mal dengan monoterapi fenitoin
- Kelompok B : kelompok penderita epilepsi grandmal dengan monoterapi karbamazepin
- Kelompok C : kelompok rujukan, orang normal yang tidak diberi obat
- $\overline{M}$  : memori terganggu
- $\overline{\overline{M}}$  : memori tidak terganggu

### 3.4. Populasi dan jumlah sampel.

#### 3.4.1. Populasi

Penderita epilepsi grand mal yang datang berobat di poliklinik Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tanggal 1 juli 1999 - 31 Desember 1999.

#### 3.4.2. Kriteria inklusi

- Semua penderita yang memenuhi kriteria klinik epilepsi grand mal .
- Usia 15 - 50 tahun, laki - laki dan perempuan
- Bebas serangan kejang minimal 6 bulan
- Bersedia secara sukarela menjadi responden

#### 3.4.3. Kriteria kelompok rujukan

- Responden adalah orang normal yang tidak menderita epilepsi
- Usia sesuai dengan rerata usia kelompok kasus  $\pm$  SD (Mean  $\pm$  SD)
- Pendidikan terendah sekolah dasar
- Tidak menderita gangguan psikiatri, antara lain : depresi, ansietas, psikosis
- Tidak memakai obat-obatan yang mempengaruhi SSP
- Tidak pernah alami infeksi saraf pusat, cedera kepala, penyakit tumor otak
- Tidak retardasi mental
- Bersedia dengan sukarela menjadi responden

#### 3.4.4. Kriteria eksklusi

- Responden minum obat lain (selain OAE) yang mempengaruhi susunan saraf pusat.
- Menderita gangguan psikiatri, antara lain : depresi, ansietas, psikosis.
- Retardasi mental
- Menderita infeksi SSP, tumor otak, alami cedera kepala berat

- Menderita penyakit lain selain epilepsi ( penyakit hati, ginjal).

#### 3.4.5. Jumlah sampel

Penghitungan besar sampel menggunakan rumus dari Lameshow

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times P(1-P) : d^2$$

n = besar sampel

Z  $1-\alpha/2$  = 1,96 (derajat kepercayaan 95 %), d=0,1

P = proporsi populasi

Diperoleh jumlah sampel (N) = 35

### 3.5. Identifikasi variabel

#### 3.5.1 Variabel independen.

Variabel independen adalah variabel yang secara langsung mempengaruhi variabel dependen, yang meliputi :

- Jenis obat anti epilepsi (OAE) : fenitoin atau karbamazepin
- Kadar obat dalam serum
- Usia awitan
- Jangka waktu lamanya menderita epilepsi (lama sakit)
- Frekuensi serangan sebelum penelitian.

#### 3.5.2. Variabel dependen.

Variabel dependen adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel independen, yang juga disebut variabel *out come*, yaitu skor memori.

### 3.6. Batasan operasional

#### 3.6.1. Jenis kelamin

Jenis kelamin berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dinyatakan sebagai laki-laki dan perempuan.

### 3.6.2. Umur

Umur adalah lama kehidupan penderita yang di hitung sejak lahir sampai saat penelitian dilakukan. Berdasarkan anamnesis dengan penderita atau dengan orang tua (keluarga) penderita, dinyatakan dalam tahun.

### 3.6.3. Diagnosis epilepsi grand mal

Kriteria epilepsi grand mal yang dipakai adalah kriteria diagnosis klinik dari penelitian epidemiologis epilepsi yang terdiri dari 9 kriteria, dan harus memenuhi tiga kriteria urutan pertama dan dua dari kriteria berikutnya.

Adapun kriteria tersebut adalah :

1. Kehilangan kesadaran selama 1-30 menit
2. Kejang tonik bilateral dan diikuti oleh kriteria nomor 3
3. Kejang klonik bilateral
4. Mengompol
5. Terjatuh
6. Terluka karena jatuh
7. Lidah tergigit
8. Pucat / sianosis
9. Paska kejang, mengantuk, tertidur, bingung, sakit kepala, pegal-pegal.

Diagnosis ini ditegakkan dengan melihat sendiri atau berdasarkan anamnesis dari keluarga atau orang yang dekat dengan penderita.

### 3.6.4. Obat dan Kadar Obat dalam Darah

Obat yang digunakan adalah karbamazepin dan fenitoin. Sampel untuk pemeriksaan kadar obat fenitoin dan karbamazepin dalam darah di ambil dari darah vena sesaat sebelum pemeriksaan memori, diambil serumnya

dan diperiksa dengan metode FPIA (*Fluorescen Photo Immuno Assay*), menggunakan alat TDX dengan reagen Abbott. Pemeriksaan dilakukan oleh Laboratorium Prodia, hasilnya dinyatakan dalam  $\mu\text{gr/ml}$  dan disajikan secara numerik.

#### 3.6.5. Pemeriksaan penunjang elektroensefalografi (EEG)

Hasil pemeriksaan EEG didapatkan dari hasil rekaman EEG yang terlampir dalam catatan medik penderita.

#### 3.6.6. Pemeriksaan memori menurut Strub and Black, sebagai berikut <sup>25</sup>:

- Pemeriksaan memori verbal :

1. Memori segera dengan rentang angka (*digit span*)
2. Memori baru dengan cerita babcock (*babcock story*) 20 menit
3. Memori jangka panjang (*remote memory*) dengan fakta sejarah

- Pemeriksaan memori visual

1. Memori segera dengan simbol angka (*digit symbol*)
2. Memori baru dengan barbizet & cany 7/24 20 menit

Pemeriksaan test memori tersebut dilakukan oleh seorang psikologi dengan perangkat tes seperti tersebut diatas sesuai dengan jenis memori yang akan diperiksa. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan hasil tes fungsi memori pada kelompok rujukan, dinyatakan dalam dua katagori ada gangguan memori dan tidak ada gangguan memori (ya atau tidak).

#### 3.6.7. Onset (usia awitan)

Usia awitan adalah usia pertama kali penderita mendapat serangan epilepsi grand mal. Data didapat dari penderita atau keluarga penderita, disajikan dalam skala numerik ( tahun).

#### 3.6.8. Frekuensi serangan

Adalah jumlah serangan yang dialami penderita sejak onset sampai dengan enam bulan sebelum dilakukan pemeriksaan. Disajikan dalam kali per minggu, kali per bulan, kali per tahun

#### 3.6.9. Lama pengobatan

Jangka waktu lamanya penderita menggunakan fenitoin atau karbamazepin, sejak awal sampai penelitian dilakukan. Data didapat berdasarkan anamnesis dari penderita atau keluarga penderita, disajikan dalam skala numerik, dalam tahun.

#### 3.6.10. Cara pengumpulan data

1. Menentukan sampel penelitian sesuai kriteria inklusi. Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik.
2. Anamnesis dilakukan dengan menggunakan formulir baku terstruktur, yang meliputi : data dasar ( umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) , dan data variabel dependen dan independen, serta data lain yang berguna bagi inklusi/ eksklusi.
3. Pemeriksaan fisik meliputi tanda vital, status internus, status neurologis. Jika ada kecurigaan penyakit lain, seperti depresi atau gangguan kejiwaan lain, serta penyakit akut/kronis tertentu, maka dikonsulkan kepada bagian terkait dan dilakukan pemeriksaan laboratorium tertentu sesuai indikasi. Bila ditemukan kelainan, tidak memenuhi kriteria inklusi, maka penderita akan dikeluarkan dari penelitian (eksklusi).
4. Sebelum penelitian dimulai, dijelaskan kepada responden tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang diperoleh.

5. Jika responden setuju untuk mengikuti penelitian, maka diminta bukti persetujuan secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol pada lembar *informed consent*.
6. Penderita yang telah memenuhi syarat, dicatat secara lengkap sesuai dengan data yang diperlukan dalam penelitian.
7. Pengambilan darah vena untuk memeriksa kadar obat dalam serum.
8. Penderita dikirim ke poliklinik Psikologi RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk diperiksa tes fungsi memori oleh seorang psikolog.
9. Hasil penelitian dicatat dalam formulir yang telah disediakan.

#### 3.6.11. Analisa statistik

Sebelum menentukan jenis penghitungan statistik yang digunakan, karena jumlah sampel ( $n < 30$ ), maka perlu ditentukan dahulu distribusi hasil tes tersebut normal atau tidak. Dengan menggunakan rumus one sample Kolmogorov - Smirnof dapat diketahui bahwa distribusi hasil tes tersebut normal. Selanjutnya jenis statistik yang digunakan adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara monoterapi fenitoin dan monoterapi karbamazepin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal digunakan uji t (t test)
2. Untuk mengetahui hubungan faktor-faktor: usia awitan, lama menderita epilepsi, lama pengobatan, frekuensi kejang sebelumnya, dan kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori (skor memori) penderita epilepsi grand mal, digunakan penghitungan statistik dengan multipel regresi.

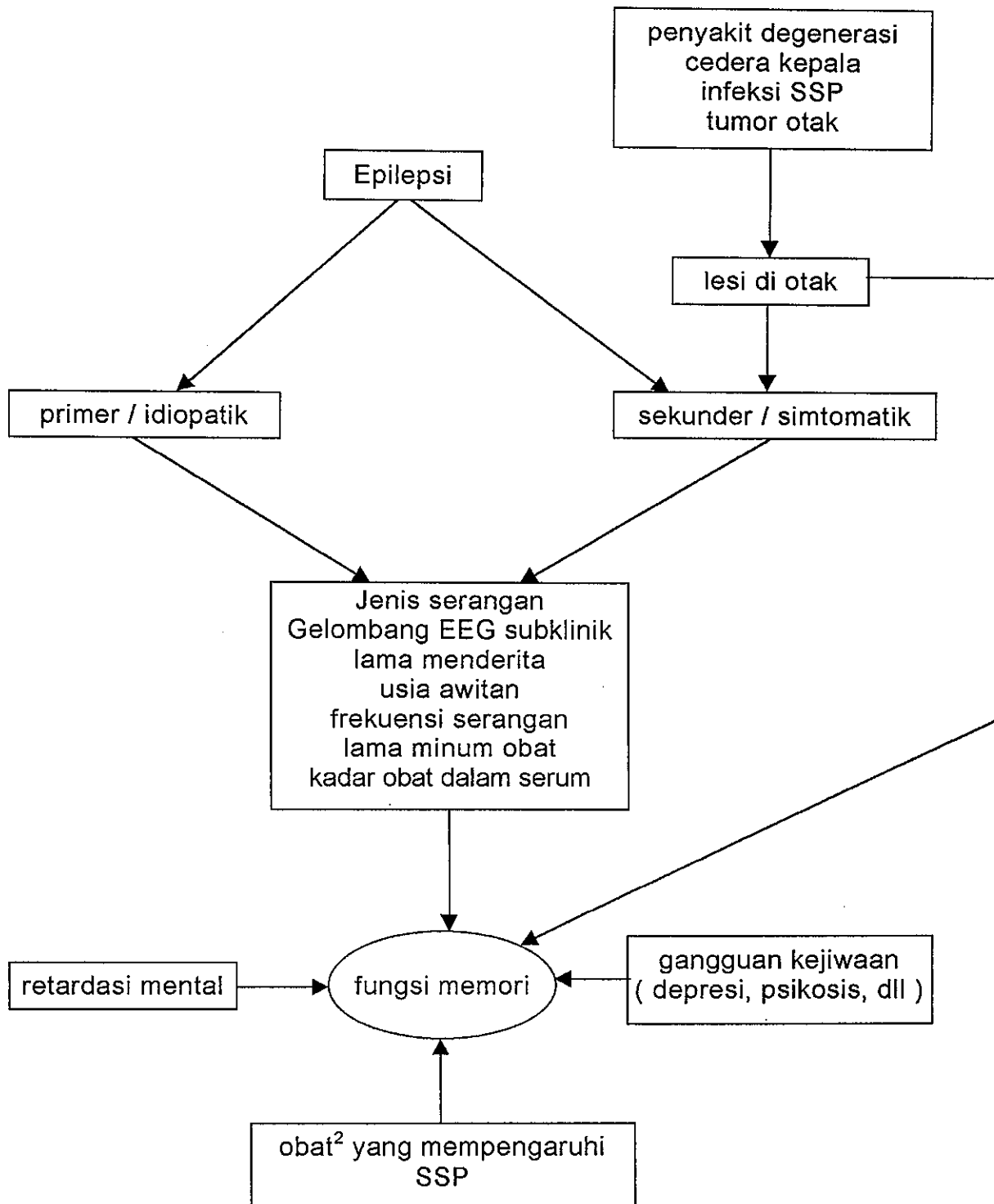
3. Untuk mengetahui pengaruh kadar obat dalam serum terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal digunakan uji t.

Tingkat signifikansi yang dipakai adalah  $p < 0,05$

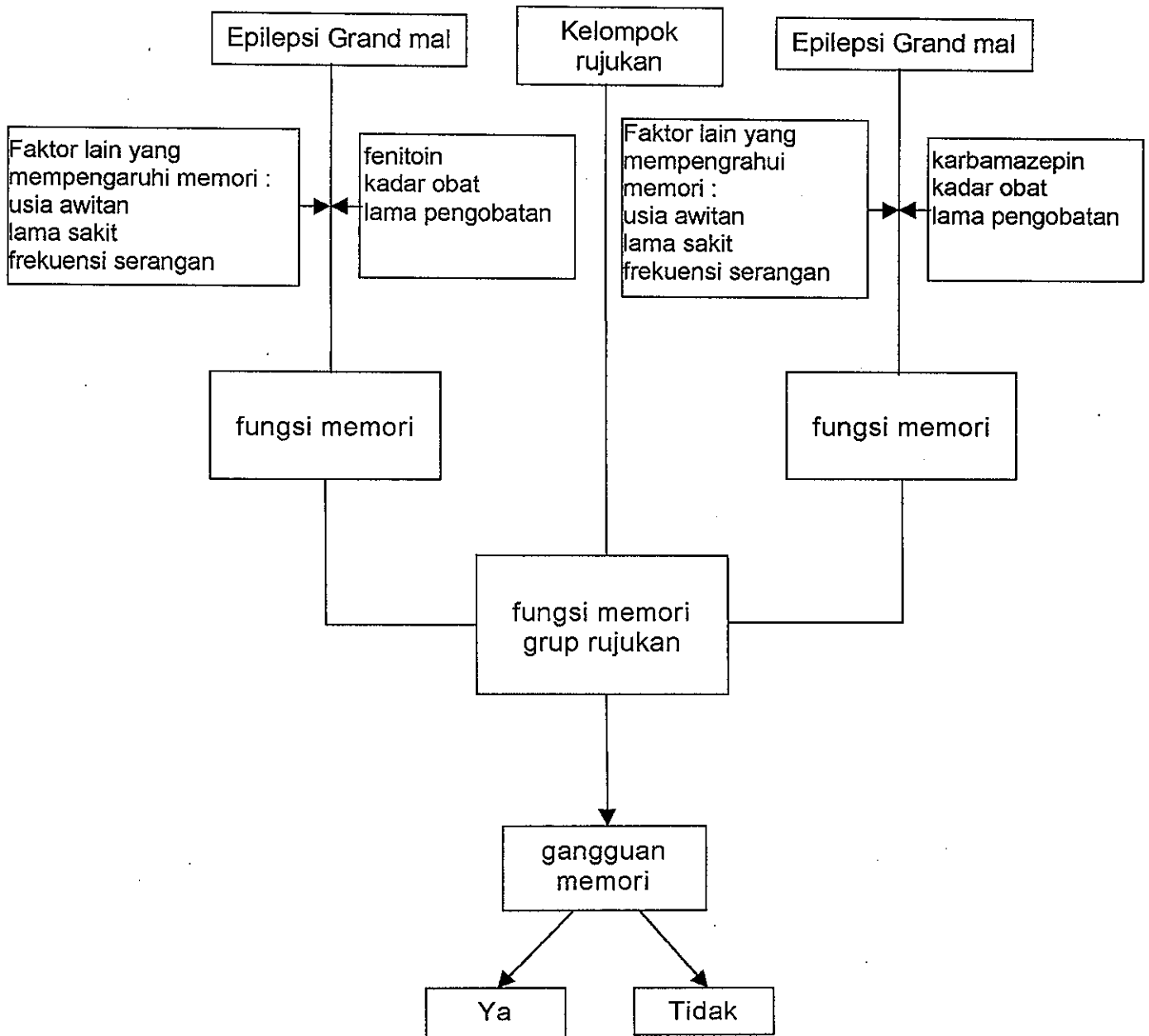
### 3.7. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Januari - Mei 1999	Juni 1999	Juli - Desember 1999	Januari - Desember 2000	Januari 2001
Penyusunan Proposal	⊗⊗⊗⊗⊗⊗				
Penyajian proposal		⊗⊗⊗⊗⊗			
Penelusuran kepustakaan	⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗⊗	⊗⊗⊗⊗⊗⊗	
Pengumpulan data			⊗⊗⊗⊗⊗⊗		
Pengolahan Data				⊗⊗⊗⊗⊗⊗	
Penyajian data					⊗⊗⊗⊗⊗

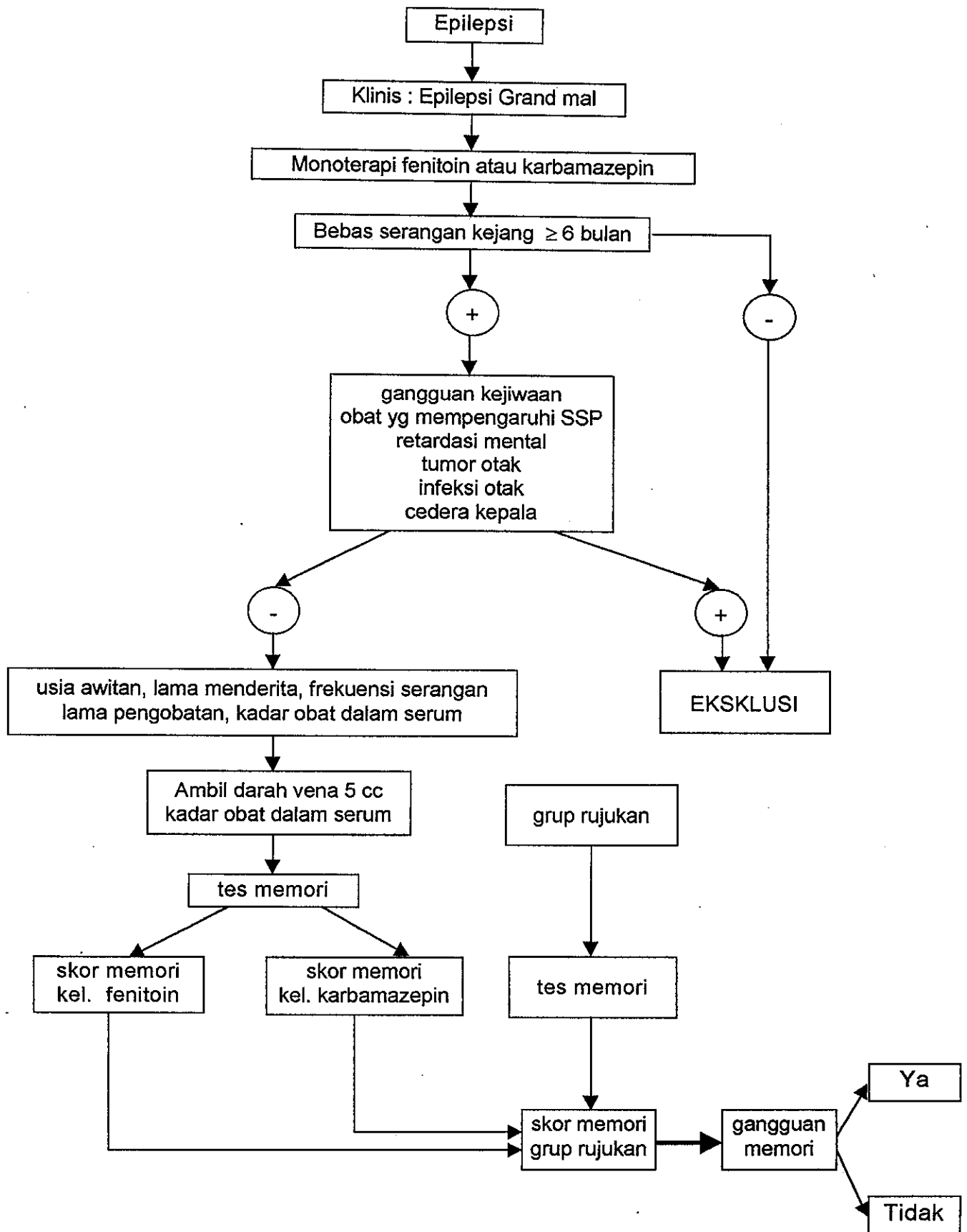
### 3.8. Kerangka Teori



### 3.9. Kerangka Konsep



### 3.10 Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### Gambaran umum

Selama kurun waktu 6 bulan ( Juli 1999 – Desember 1999 ), di poliklinik Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang telah diperoleh 27 kasus epilepsi grand mal sesuai dengan kriteria penelitian. Dari 27 kasus tersebut, 14 kasus termasuk kelompok fenitoin dan 13 kasus kelompok karbamazepin. Selain itu, juga terdapat kelompok rujukan dengan jumlah responden 54 orang.

**Tabel 4.1. Gambaran umum kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan**

	Fenitoin	Karbamazepin	Rujukan	total	p
<b>Jenis kelamin</b>					
Laki – laki	7	4	19	30	0,520
Perempuan	7	9	35	51	
<b>Umur ( th )</b>					
15 – 25	5	10	34	49	0,038
26 – 35	5	2	16	23	
36 – 45	2	1	4	7	
46 – 55	2	0	0	2	
<b>Pendidikan</b>					
SD	3	1	4	8	0,692
SLTP	1	3	10	14	
SLTA	9	8	31	48	
PT	1	1	5	7	
<b>Pekerjaan</b>					
Pelajar	1	5	19	25	0,421
Mahasiswa	1	0	5	6	
PNS--ABRI	1	1	6	8	
swasta	7	3	15	25	
Tidak bekerja	4	4	9	17	

Analisis statistik : Chi Square

#### **4.1. Karakteristik yang berkaitan dengan subyek penelitian**

##### **4.1.1. Jenis kelamin**

Distribusi jenis kelamin pada kelompok kasus, tampak bahwa responden perempuan lebih banyak dari laki – laki, yaitu 16 orang ( 59,26 % ), yang terdiri dari 7 orang kelompok fenitoin dan 9 orang kelompok karbamazepin. Hal tersebut tidak berbeda dengan kelompok rujukan dengan jumlah responden perempuan juga lebih banyak dari laki – laki, yaitu 35 orang ( 64,81 % ). Dengan penghitungan statistik Chi Square, ternyata ketiga kelompok penelitian tersebut tidak berbeda bermakna dalam distribusi jenis kelamin (  $p > 0,05$  ).

##### **4.1.2. Umur responden**

Penderita epilepsi grand mal terbanyak berusia 15 – 25 tahun, yaitu 15 orang ( 55,55 % ), dengan distribusi 5 orang kelompok fenitoin dan 10 orang kelompok karbamazepin. Umur termuda kelompok fenitoin adalah 18 tahun dan umur tertua 50 tahun. Pada kelompok karbamazepin umur termuda 15 tahun dan tertua 36 tahun, sedangkan untuk kelompok rujukan umur termuda adalah 15 tahun dan tertua 42 tahun. Dengan analisis statistik Chi Square, ternyata umur ketiga kelompok tersebut berbeda secara bermakna, dengan  $p < 0,05$ .

#### **4.1.3. Pendidikan**

Ditinjau dari tingkat pendidikan, kelompok kasus terbanyak berpendidikan SLTA, yaitu 17 orang ( 62,97 % ), dengan distribusi 9 orang kelompok fenitoin dan 8 orang kelompok karbamazepin. Hal ini tidak berbeda dengan kelompok rujukan, responden terbanyak juga berpendidikan SLTA, yaitu 31 orang ( 57,41 % ). Hasil uji statistik pada ketiga kelompok penelitian, ternyata tingkat pendidikan antara kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan tidak berbeda secara bermakna (  $p > 0,05$  ).

#### **4.1.4. Pekerjaan**

Dari tabel di atas dapat terlihat bahwa responden kelompok fenitoin terbanyak bekerja sebagai pedagang / karyawan swasta, yaitu 7 orang, sedangkan kelompok karbamazepin terbanyak bekerja sebagai pelajar ( 5 orang ). Pada kelompok rujukan responden terbanyak juga bekerja sebagai pelajar, yaitu 19 orang. Pekerjaan sebagai mahasiswa mempunyai prosentase terkecil, baik dari kelompok fenitoin ( 1 orang ) maupun kelompok rujukan ( 5 orang ). Sedangkan pada kelompok karbamazepin tidak ada yang bekerja sebagai mahasiswa. Hasil analisis statistik pada ketiga kelompok penelitian, ternyata tidak terdapat perbedaan bermakna dalam jenis pekerjaan, yang ditunjukkan dengan  $p > 0,05$  .

**4.2. Faktor – faktor (karakteristik) yang berkaitan dengan epilepsi yang mempunyai hubungan dengan hasil tes memori.**

Beberapa faktor karakteristik yang terdapat pada penderita epilepsi grand mal, antara lain : etiologi, usia awitan, frekuensi serangan, lama menderita epilepsi, jenis obat, lama pengobatan, gelombang EEG subklinis, kadar obat dalam serum, yang diduga mempunyai hubungan dengan hasil tes memori. Dalam penelitian ini hanya lima faktor karakteristik responden yang akan diteliti, meliputi : usia awitan, lama menderita epilepsi, lama pengobatan, frekuensi kejang sebelum penelitian dan kadar obat dalam serum.

**Tabel 4.2 Faktor – faktor (karakteristik) kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin yang mempunyai hubungan dengan hasil tes memori**

	Kelompok				Total	%	P
	Fenitoin	%	Karbamazepin	%			
<b>Usia awitan ( th )</b>							
< 10 tahun	1	3,7	5	18,52	6	22,22	0,122
10 – 17 tahun	8	29,7	6	22,22	14	51,9	
> 17 tahun	5	18,5	2	7,4	7	25,9	
<b>Lama sakit</b>							
< 10 tahun	5	18,52	7	25,93	12	44,45	0,343
≥ 10 tahun	9	33,33	6	22,22	15	55,55	
<b>Lama pengobatan</b>							
< 5 tahun	7	25,93	5	18,52	12	44,45	0,546
≥ 5 tahun	7	25,92	8	29,63	15	55,55	
<b>Frekuensi kejang</b>							
≥ 1 x per mgg	-	-	-	-	-	-	0,067
1 – 3 X per bln	9	33,33	5	18,52	14	51,85	
< 1 X per bln	3	11,12	8	29,63	11	40,75	
< 2 X per thn	2	7,4	-	-	2	7,4	
<b>Kadar obat</b>							
> kadar terapeutik	1	3,70	1	3,70	2	7,4	0,086
Sesuai kadar terapeutik	4	14,82	9	33,33	13	48,15	
< kadar terapeutik	9	33,33	3	11,12	12	44,45	

Analisis Statistik : Chi Square

#### 4.2.1. Usia awitan

Penderita epilepsi grand mal terbanyak dengan usia awitan antara 10 – 17 tahun, yaitu 14 orang (51,9%), yang terdiri

dari 8 orang kelompok fenitoin (29,7%) dan 6 orang kelompok karbamazepin (22,22%). Tidak terdapat perbedaan bermakna usia awitan kelompok fenitoin maupun karbamazepin,  $p > 0,05$

#### **4.2.2. Lama menderita epilepsi**

Penderita epilepsi grand mal dengan lama sakit  $\geq 10$  tahun ternyata lebih banyak jumlahnya, yaitu 15 orang ( 55,55 % ), yang terdiri dari 9 orang kelompok fenitoin ( 33,33 % ) dan 6 orang kelompok karbamazepin ( 22,22 % ). Tidak terdapat perbedaan bermakna lama menderita epilepsi antara kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin,  $p > 0,05$

#### **4.2.3. Lama pengobatan**

Sebagian besar penderita telah minum obat selama  $\geq 5$  tahun, yaitu 15 orang ( 55,55 % ), yang terdiri dari 7 orang kelompok fenitoin ( 25,92 % ) dan 8 orang kelompok karbamazepin ( 29,63 % ). Tidak terdapat perbedaan bermakna lama pengobatan antara kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin,  $p > 0,05$ .

#### **4.2.4. Frekuensi kejang**

Pada kelompok Fenitoin, responden terbanyak dengan frekuensi kejang 1 – 3 X per bulan, yaitu 9 orang ( 33,33 % ), sedangkan pada kelompok karbamazepin responden terbanyak dengan frekuensi kejang  $< 1$  X per bulan, yaitu 8 orang ( 29,63 % ). Tidak terdapat perbedaan

bermakna frekuensi kejang sebelum penelitian antara kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin,  $p > 0,05$ .

#### **4.2.5 Kadar obat**

Pada kelompok karbamazepin sebagian besar penderita mempunyai kadar obat dalam serum sesuai kadar terapeutik, yaitu 9 orang ( 33,33 % ), sedangkan pada kelompok fenitoin sebagian besar penderita mempunyai kadar obat dalam serum berada dibawah kadar terapeutik, yaitu 9 orang ( 33,33 % ). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar obat dalam serum antara kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin,  $p > 0,05$ .

#### **4.3. Perbedaan pengaruh antara pengobatan monoterapi fenitoin dan monoterapi karbamazepin terhadap hasil tes memori penderita epilepsi grand mal**

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh kedua obat tersebut dilakukan analisis statistik dengan uji t, yaitu dengan membandingkan hasil setiap tes memori kelompok fenitoin atau kelompok karbamazepin dengan kelompok rujukan. Bila hasil yang didapatkan berbeda bermakna dengan kelompok rujukan (  $p < 0,05$  ), maka dapat dikatakan bahwa terdapat gangguan memori yang nampaknya disebabkan oleh pengaruh obat yang digunakan ( fenitoin atau karbamazepin ).

**Tabel 4.3. : Perbedaan skor memori kelompok karbamazepin, kelompok fenitoin dan kelompok rujukan.**

Tes memori	Skor memori karbamazepin n = 13	Skor memori fenitoin n = 14	Skor memori rujukan n = 54	X	Y	Z
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	p	p	p
Rentang angka	5,15 ± 0,80	5 ± 1,24	5,91 ± 1,20	0,708	0,015	0,036
Simbol angka	47,62 ± 16,25	36,07 ± 14,02	52,8 ± 10,8	0,058	0,000	0,170
Cerita Babcock 20 mnt	6,69 ± 4,25	5,50 ± 1,87	10,7 ± 3,7	0,365	0,000	0,001
Barbizet & Cany 20 mnt	3,92 ± 2,33	5 ± 2,08	5,80 ± 1,57	0,215	0,198	0,001
Fakta sejarah	3,29 ± 1,09	3,23 ± 1,07	4,15 ± 0,96	0,896	0,004	0,005

Analisis statistik dengan Uji t

X : Uji beda antara kelompok karbamazepin dan kelompok fenitoin

Y : Uji beda antara kelompok fenitoin dan kelompok rujukan

Z : Uji beda antara kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan

Dengan melihat tabel di atas, diperoleh hasil sebagai berikut :

1. Ada perbedaan bermakna skor memori *Rentang Angka ke depan* antara kelompok fenitoin atau kelompok karbamazepin dengan kelompok rujukan (  $p = 0,036$  dan  $p = 0,015$  ), namun skor *Rentang Angka* antara kedua kelompok obat ( fenitoin dan karbamazepin ) tidak berbeda bermakna (  $p = 0,708$  ).

2. Ada perbedaan bermakna skor memori *Simbol Angka* antara kelompok fenitoin dan kelompok rujukan (  $p = 0,000$  ), namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok karbamazepin dan fenitoin (  $p = 0,058$  ) dan kelompok karbamazepin dan rujukan (  $p = 0,170$  ).
3. Ada perbedaan bermakna skor memori *Cerita Babcock 20 menit* antara kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan (  $p = 0,001$  ) dan antara kelompok fenitoin dan kelompok rujukan (  $p = 0,000$  ) namun tidak terdapat perbedaan bermakna skor memori tersebut antara dua kelompok obat (  $p = 0,365$  ).
4. Ada perbedaan bermakna skor memori *Barbizet & Cany 7/24 20 menit* antara kelompok karbamazepin dan rujukan (  $p=0,001$  ), namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok fenitoin dan kelompok rujukan (  $p = 0,198$  ) dan antara kelompok karbamazepin dan fenitoin (  $p = 0,215$  ).
5. Ada perbedaan bermakna skor memori *Fakta Sejarah* antara kelompok karbamazepin dengan kelompok rujukan (  $p = 0,005$  ), dan antara kelompok fenitoin dan kelompok rujukan (  $p = 0,004$  ), namun tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok obat (  $p= 0,896$  ).

#### **4.4. Hubungan faktor – faktor ( karakteristik ) kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin dengan hasil tes memori**

Dengan melakukan analisis statistik multipel regresi, dapat diketahui faktor – faktor ( karakteristik ) kelompok fenitoin atau kelompok karbamazepin yang mempunyai hubungan bermakna dengan hasil tes memori ( skor memori ).

**Tabel 4.4.1 : Hubungan faktor – faktor ( karakteristik ) kelompok fenitoin dengan hasil tes memori ( skor memori )**

Faktor– faktor	TES MEMORI									
	Rentang Angka		Simbol angka		Cerita Babcock 20 mnt		Barbiset & Cany 20 mnt		Fakta sejarah	
	Koef. Reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>P</i>	Koef. Reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>p</i>
Usia awitan	- 0,0541	0,354	- 0,821	<b>0,032</b>	- 0,018	0,811	- 0,123	0,127	- 0,0593	0,170
Lama sakit	- 0,243	0,800	0,0268	0,629	- 0,0034	0,980	0,0381	0,762	- 0,0341	0,622
Lama minum obat	0,0551	0,555	- 0,485	0,093	- 0,0179	0,887	- 0,0484	0,691	0,01249	0,850
Frekuensi kejang	- 0,0018	0,956	- 0,447	<b>0,040</b>	0,00153	0,117	- 0,0727	0,118	- 0,0214	0,372
Kadar obat dalam serum	- 0,0238	0,639	- 0,0238	0,345	- 0,0754	0,982	- 0,0417	0,534	- 0,0385	0,304

Dengan melihat tabel di atas, tampak bahwa pada kelompok fenitoin terdapat hubungan negatif bermakna antara usia awitan dan frekuensi kejang sebelum penelitian dengan skor memori *Simbol Angka* ( $p = 0,032$  dan  $p = 0,040$ ).

**Tabel 4.4.2 Hubungan faktor – faktor ( karakteristik ) kelompok karbamazepin dengan hasil tes memori ( skor memori )**

Faktor– faktor	TES MEMORI									
	Rentang Angka		Simbol angka		Cerita Babcock 20 mnt		Barbizet & Cany 20 mnt		Fakta sejarah	
	Koef. Reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>P</i>	Koef. Reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>p</i>	Koef. reg	<i>p</i>
Usia awitan	- 0,108	0,034	- 2,386	0,015	- 0,236	0,338	- 0,0140	0,913	- 0,0649	0,412
Lama sakit	0,100	0,376	3,593	0,105	0,245	0,691	0,733	0,055	0,0617	0,756
Lama minum obat	- 0,179	0,096	- 3,884	0,056	- 0,647	0,253	- 0,367	0,230	- 0,145	0,417
Frekuensi kejang	- 0,00701	0,780	- 0,0788	0,863	- 0,454	0,123	- 0,129	0,118	0,0244	0,593
Kadar obat dalam serum	- 0,0197	0,683	- 0,00321	0,997	0,144	0,323	- 0,00199	0,989	- 0,0164	0,850

Dengan melihat tabel di atas, tampak bahwa pada kelompok karbamazepin terdapat hubungan negatif bermakna antara usia awitan dengan hasil *Rentang Angka ke depan* dan *Simbol Angka* ( $p = 0,034$  dan  $p = 0,015$ ).

#### 4.5. Hubungan kadar obat karbamazepin atau fenitoin dalam serum dengan hasil tes memori ( skor memori )

Untuk melihat ada tidaknya hubungan antara kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori kelompok fenitoin atau kelompok karbamazepin, maka dilakukan analisis statistik dengan regresi linier.

**Tabel 4.5.1. Kadar obat dalam serum, skor memori tiap subyek dari kelompok fenitoin**

Kadar obat fenitoin (rendah–ketinggi) mgr/ml	Nilai kadar N : 10 – 20 mg/ml	Rentang angka ke depan	Simbol angka	Cerita Babcock 20 menit	Barbizet & Cary 20 menit	Fakta sejarah
0,67	< N	4	31	4	3	3
2,25	< N	6	61	7	7	5
3,19	< N	5	49	5	7	5
4,34	< N	4	37	3	3	3
4,55	< N	4	34	10	7	4
5,43	< N	5	15	5	3	1
5,67	< N	4	33	4	5	3
6,58	< N	7	53	8	7	4
9,00	< N	4	26	5	2	3
11,58	N	7	29	6	7	4
12,02	N	5	24	4	4	3
12,78	N	7	43	6	6	3
17,86	N	4	53	6	7	3
35,84	> N	4	17	4	2	2

**Tabel 4.5.2. Kadar obat dalam serum, skor memori tiap subyek dari kelompok karbamazepin**

Kadar obat karbamazepin (rendah – ke tinggi) mgr/ml	Nilai kadar N : 4 – 10 mg/ml	Rentang angka ke depan	Simbol angka	Cerita Babcock 20 menit	Barbizet & Cary 20 menit	Fakta sejarah
0,53	< N	5	50	5	0	1
1,57	< N	6	37	4	3	4
1,74	< N	5	71	15	4	5
4,16	N	6	40	15	5	3
4,23	N	5	48	7	5	3
4,32	N	5	42	8	7	4
4,6	N	5	34	4	5	2
5,47	N	4	61	4	4	3
6,54	N	5	36	5	1	4
7,2	N	7	63	10	5	4
7,63	N	5	72	5	7	4
8,94	N	4	15	3	5	2
18,57	> N	5	50	2	0	3

**Tabel 4.5.3. Hubungan kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori**

Tes memori	Kelompok fenitoin		Kelompok karbamazepin	
	Koef regresi	<i>p</i>	Koef regresi	<i>p</i>
Rentang angka	- 0,0132	0,746	- 0,0236	0,661
Simbol angka	- 0,518	0,247	- 0,180	0,870
Cerita Babcock 20 mnt	- 0,0378	0,535	- 0,387	0,158
Barbizet & Cany 7/24 20 mnt	- 0,0598	0,372	- 0,107	0,490
Fakta sejarah	- 0,0485	0,149	- 0,0051	0,945

Dari Tabel 4.5.3. tampak bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori, baik dalam kelompok karbamazepin maupun dalam kelompok fenitoin, yang ditunjukkan dengan  $p > 0,05$

Bila kadar obat tersebut dikelompokkan dalam 3 kelompok, yaitu : lebih besar ( $>$ ) kadar terapeutik, sesuai kadar terapeutik ( $\sim$ ) dan lebih kecil ( $<$ ) kadar terapeutik, maka diperoleh hasil sebagai berikut :

- Pada kelompok fenitoin : terdapat 9 responden dengan kadar obat dalam serum  $<$  kadar terapeutik, 4 responden sesuai dengan kadar terapeutik dan hanya 1 responden dengan kadar obat dalam serum  $>$  dari kadar terapeutik.
- Pada kelompok karbamazepin : terdapat 3 responden dengan kadar obat dalam serum  $<$  kadar terapeutik, 9 responden sesuai kadar terapeutik dan hanya 1 responden dengan kadar obat dalam serum  $>$  kadar terapeutik.

Jumlah responden yang > dari kadar terapeutik hanya 1 orang untuk tiap kelompok. Nilai kadar obat tersebut sangat tinggi dan telah memasuki kadar toksik (fenitoin dengan nilai 35,84 mg/dl, karbamazepin dengan nilai 18,57 mg/dl). Nilai ini merupakan nilai yang ekstrim, bila dibandingkan dengan data nilai kadar obat dalam serum secara keseluruhan, sehingga dalam uji statistik berikutnya nilai tersebut diabaikan. Terhadap responden dengan nilai kadar obat dalam serum ekstrim tersebut akan dibahas secara khusus .

**Tabel 4.5.4 Pengaruh kadar obat dalam serum terhadap skor memori kelompok fenitoin**

Tes memori	FENITOIN				
	KADAR OBAT				p
	< Kadar terapeutik		~ kadar terapeutik		
	N	M ± SD	n	M ± SD	
Rentang angka ke dph	9	4,78 ± 1,09	4	5,75 ± 1,50	0,211
Simbol angka	9	37,67 ± 14,31	4	37,25 ± 13,23	0,302
Cerita Babcock 20 mnt	9	5,67 ± 2,24	4	5,50 ± 1,00	0,891
Barbizet & Cany 20 mnt	9	4,89 ± 2,15	4	6,00 ± 1,41	0,369
Verbal Sejarah	9	3,44 ± 1,24	4	3,25 ± 0,50	0,771

Dari Tabel 4.5.4. tampak bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam semua hasil tes memori (skor memori) antara kelompok responden dengan kadar obat fenitoin dalam serum lebih kecil dari kadar terapeutik dan sesuai dengan kadar terapeutik, yang ditunjukkan dengan  $p > 0,05$ .

**Tabel 4.5.5 Pengaruh kadar obat dalam serum terhadap skor memori kelompok karbamazepin**

Tes memori	KARBAMAZEPIN				
	KADAR OBAT				p
	< Kadar terapeutik		~ kadar terapeutik		
	N	M ± SD	n	M ± SD	
Rentang angka ke dph	3	5,33 ± 0,58	9	5,11 ± 0,93	0,709
Simbol angka	3	52,67 ± 17,16	9	45,67 ± 17,50	0,560
Cerita Babcock 20 mnt	3	8,00 ± 6,08	9	6,78 ± 3,80	0,683
Barbizet & Cany 20 mnt	3	2,33 ± 2,08	9	4,89 ± 1,76	0,063
Verbal Sejarah	3	3,33 ± 2,08	9	3,22 ± 0,83	0,11

Dari Tabel 4.5.5. tampak bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam semua hasil tes memori (skor memori) antara kelompok responden dengan kadar obat karbamazepin dalam serum lebih kecil dari kadar terapeutik dan sesuai dengan kadar terapeutik, yang ditunjukkan dengan  $p > 0,05$ .

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* , yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh monoterapi fenitoin atau karbamazepin terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal, dan untuk mengetahui adakah hubungan faktor karakteristik lain, yaitu usia awitan, frekuensi serangan sebelumnya, lama menderita epilepsi, lama minum obat dan kadar obat dalam serum dengan gangguan memori penderita epilepsi grand mal.

#### 5.1. Data dasar

Dari hasil analisis statistik dari berbagai data dasar penelitian, maka didapatkan hasil sebagai berikut :

##### 5.1.1. Umur

Dari analisis keempat data dasar (umur, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan), ternyata terdapat perbedaan bermakna dalam hal umur responden antara kelompok fenitoin, kelompok karbamazepin dan kelompok rujukan. Hal tersebut terjadi karena sulitnya mencari responden kedua kelompok obat dengan umur yang hampir sama pada periode tersebut (Juli 1999 - Desember 1999).

##### 5.1.2. Pendidikan

Ditinjau dari segi pendidikan, pada kelompok kasus responden terbanyak berpendidikan SLTA, yaitu 17 orang (62,97%), dengan distribusi 9 orang kelompok fenitoin dan 8 orang kelompok karbamazepin. Dengan dicapainya pendidikan sampai dengan SLTA, hal ini menunjukkan bahwa aspek

intelegensi penderita epilepsi pada penelitian ini cukup baik. Ellenberg (1986) mendapatkan bahwa terdapat rentang yang sangat lebar dalam intelegensi pasien epilepsi, yaitu antara retardasi mental sampai dengan intelegensi yang superior. Hasil temuan Burgeois dkk sebelumnya, menunjukkan bahwa mayoritas penderita epilepsi tidak mengalami penurunan intelegensi, kecuali mereka dengan kadar obat anti epilepsi dalam serum mencapai kadar toksik, onset serangan pada masa bayi dan pengendalian serangan yang buruk.<sup>4</sup> Vinning dkk menyatakan bahwa penyandang epilepsi tidak selalu mempunyai kecerdasan yang rendah.<sup>7</sup>

### 5.1.3. Pekerjaan

Dalam hal pekerjaan, responden kelompok fenitoin sebagian besar bekerja sebagai karyawan swasta/ pedagang, sedangkan pada kelompok karbamazepin bekerja sebagai pelajar. Hal yang berbeda ini didasari oleh umur kedua kelompok tersebut yang telah berbeda sejak awal penelitian. Pada kelompok fenitoin, ternyata umur responden > 25 tahun berjumlah lebih banyak (9 orang) dari pada yang berusia < 25 tahun (5 orang), dan sebagian besar dari responden setelah pendidikan SLTA langsung bekerja. Pada kelompok karbamazepin responden terbanyak bekerja sebagai pelajar, hal ini sesuai dengan sebaran umur responden yang sebagian besar masih berada dalam usia sekolah, yaitu  $\leq 25$  tahun sebanyak 10 orang.

## 5.2.Faktor - faktor (karakteristik ) kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin yang berhubungan dengan hasil tes memori.

### 5.2.1. Usia awitan

Usia awitan terbanyak dijumpai pada kelompok umur 10-17 tahun, yaitu 14 orang (51,9%), yang terdiri dari 8 orang kelompok fenitoin dan 6 orang kelompok karbamazepin. Hal ini sesuai dengan penelitian tentang epilepsi sebelumnya, yang menyebutkan bahwa serangan timbul pertama kali pada usia dibawah 20 tahun, namun dari jumlah ini insiden tertinggi pada usia dibawah 10 tahun, dan insiden tertinggi kedua terlihat pada usia yang lebih tua.<sup>3</sup> Dam dan Kiorbhoer menyebutkan bahwa 50% penderita epilepsi dengan usia awitan dibawah 18 tahun.<sup>8</sup> Di amerika serikat dengan 2 juta - 4 juta penderita epilepsi, dua pertiga dari jumlah tersebut alami serangan pertama kali pada saat anak-anak atau dewasa muda, dan hanya sekitar 2 % mengalami kejang pertama kali pada usia lebih dari 50 tahun.<sup>8</sup>

Usia awitan diduga sebagai faktor yang ikut berperan dalam gangguan memori penderita epilepsi.<sup>6</sup>

### 5.2.2. Lama menderita epilepsi

Sebagian besar penderita telah menderita epilepsi selama  $\geq 10$  tahun, yaitu 15 orang (55,55%), yang terdiri dari 9 orang kelompok fenitoin dan 6 orang kelompok karbamazepin. Loiseau menyebutkan bahwa gangguan memori banyak terjadi bila menderita epilepsi lebih dari 10 tahun. Lama menderita epilepsi menunjukkan bahwa penderita masih

alami serangan berulang (bertahun-tahun). Lama menderita epilepsi, frekuensi serangan dan pengobatan jangka panjang yang diberikan, bukanlah variabel bebas, namun merupakan variabel yang saling mempengaruhi terjadinya gangguan memori.<sup>6</sup>

### 5.2.3 Lama pengobatan

Lama pengobatan pada sebagian besar penderita  $\geq 5$  tahun, yaitu 15 orang (55,55 %), yang terdiri dari 7 orang kelompok fenitoin (25,92%) dan 8 orang kelompok karbamazepin (29,63%). Reynolds (1981) menyebutkan bahwa secara subakut atau kronis fenitoin akan mempengaruhi fungsi intelegensi dan memori walaupun dalam kadar terapi maupun tanpa gejala toksisitas.<sup>6,42</sup>

### 5.2.4. Frekuensi kejang

Pada kelompok fenitoin, responden terbanyak dengan frekuensi kejang 1-3 X perbulan, sedangkan pada kelompok karbamazepin responden terbanyak dengan frekuensi kejang  $< 1$  X perbulan. Blackmore menyebutkan bahwa gangguan memori yang lebih buruk dihubungkan dengan frekuensi serangan yang lebih tinggi, namun dalam penelitian lain dikatakan hubungan ini tidak bermakna. Secara langsung setiap serangan akan menyebabkan kesadaran menurun, yang mengganggu fungsi mental penderita, tidak hanya selama serangan, tetapi juga beberapa saat setelah serangan. Hal ini terbukti dengan melihat hasil tes fungsi memori yang lebih buruk bila dilakukan beberapa saat setelah serangan dibandingkan hasil tes memori yang dilakukan jauh hari setelah

itu. Pada penelitian ini responden sudah tidak alami serangan minimum dalam waktu enam bulan. Namun serangan yang terjadi sebelum penelitian dapat berperan secara tidak langsung pada kerusakan otak yang terjadi. Hoffman, dkk menemukan bahwa aliran darah yang berkurang pada saat serangan berhubungan dengan defisit neuropsikologis. Juga ditemukan hubungan antara frekuensi serangan dengan berkurangnya sel sel daerah hipokampus.<sup>6,7</sup>

#### 5.2.5. Kadar obat dalam serum.

Sebagian besar responden kelompok karbamazepin dengan kadar obat dalam serum sesuai kadar terapeutik, yaitu 9 orang (33,33%), sedangkan pada kelompok fenitoin sebagian besar responden dengan kadar obat dalam serum dibawah kadar terapeutik, yaitu 9 orang (33,33%). Kadar obat dalam serum yang lebih besar dari kadar terapeutik hanya 2 orang (7,41%), yaitu 1 orang dari kelompok fenitoin dan 1 orang dari kelompok karbamazepin. Gallasi, dkk (1981) mengatakan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori, sedangkan Trimble (1991) menyebutkan bahwa ada hubungan bermakna tingginya kadar obat dalam serum dengan gangguan memori yang terjadi. Aldenkamp dkk (1993), Mandelbaum dkk (1993), mengatakan bahwa bila obat anti epilepsi tersebut diminum dalam dosis umum, hanya sedikit atau tidak terjadi gangguan memori pada anak dan dewasa muda.<sup>7</sup>

Dalam penelitian ini terlihat bahwa sebagian besar responden kelompok fenitoin dengan kadar obat dalam serum < kadar terapeutik ( 9

orang), namun kadar tersebut telah dapat menekan serangan lebih dari 6 bulan. Hal tersebut didasari oleh sifat farmakokinetik non linier, peningkatan dosis tidak selalu diikuti peningkatan kadar obat dalam serum dan kerja obat fenitoin dalam inaktivasi kanal ion  $\text{Na}^+$  lebih lama dari karbamazepin, secara kuantitatif lebih efektif dalam menekan serangan dari pada karbamazepin.<sup>5</sup>

### 5.3. Perbedaan pengaruh pengobatan monoterapi fenitoin dan monoterapi karbamazepin terhadap hasil tes memori penderita epilepsi grand mal.

Dari analisis statistik dengan uji t (t tes), dapat disimpulkan sebagai berikut :

#### 5.3.1. Skor Rentang Angka.

Skor rentang angka kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin berbeda secara bermakna dengan kelompok rujukan ( $p < 0,05$ ), namun skor tersebut tidak berbeda bermakna diantara keduanya ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa *gangguan memori verbal segera* yang terjadi nampaknya dipengaruhi oleh masing-masing jenis obat, namun pengaruh tiap-tiap jenis (fenitoin atau karbamazepin) tidak berbeda secara bermakna . Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa seluruh anti konvulsan akan menimbulkan gangguan konsentrasi dan perhatian.<sup>7,34</sup> Perhatian (konsentrasi) tersebut dibutuhkan dalam memori segera (*short-term memory*). Dari hasil rerata skor kedua kelompok obat tersebut, walaupun tidak berbeda bermakna,

tampak bahwa skor rentang angka kelompok fenitoin lebih rendah dari kelompok karbamazepin. Hal ini sesuai dengan penelitian Thomson & Trimble (1981) yang menyebutkan bahwa fenitoin menimbulkan gangguan retensi (penyimpanan) memori verbal segera.<sup>7</sup>

### 5.3.2. Skor Simbol Angka

Dari analisis statistik didapatkan hasil skor simbol angka kelompok fenitoin berbeda bermakna dengan kelompok rujukan ( $p < 0,05$ ), namun skor tersebut tidak berbeda bermakna antara kelompok karbamazepin dan rujukan dan antara kelompok karbamazepin dan fenitoin ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa *gangguan memori visual segera* nampaknya dipengaruhi oleh fenitoin dan tidak dipengaruhi oleh karbamazepin. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan pada penderita epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin atau karbamazepin, dan diikuti selama dua tahun pada rumah sakit pusat Pajjat Hame di Finlandia. Hasil simbol angka pada penelitian tersebut tidak berbeda secara bermakna pada dua kelompok obat (fenitoin dan karbamazepin), namun demikian kelompok fenitoin mempunyai skor yang lebih rendah dibandingkan karbamazepin, terutama pada fungsi motorik didukung oleh kemampuan visual (*visually guided motor function*), seperti pada simbol angka (*Symbol digit modalities test*). Efek negatif ini diduga disebabkan oleh karena pemakaian jangka panjang fenitoin, dapat menyebabkan atropi serebelum. Serebelum tersebut berfungsi pada kecepatan gerak motorik dan koordinasi.<sup>42</sup>

### 5.3.3. Skor cerita Babcock 20 menit

Dari analisis statistik didapatkan skor cerita Babcock 20 menit kelompok fenitoin maupun kelompok karbamazepin berbeda bermakna dengan kelompok rujukan ( $p < 0,05$ ), namun hasil tersebut tidak berbeda bermakna diantara kedua kelompok obat ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa *gangguan memori verbal baru* nampaknya dipengaruhi secara bermakna oleh masing-masing jenis obat, namun pengaruh diantara keduanya tidak bermakna. Dari hasil rerata skor memori, ternyata kelompok karbamazepin mempunyai skor memori yang lebih baik dari pada kelompok fenitoin. Hal ini mendukung penelitian Cohen (1990), yang menyebutkan bahwa karbamazepin lebih baik dalam *word finding performance*.<sup>7</sup>

### 5.3.4. Skor Barbizet and Cany 7/24 20 menit

Dari analisis statistik didapatkan hasil Barbizet and Cany 7/24 20 menit kelompok karbamazepin berbeda bermakna dengan kelompok rujukan ( $p < 0,05$ ), sedangkan skor tersebut tidak berbeda bermakna antara kelompok fenitoin dan rujukan dan antara kelompok fenitoin dan karbamazepin ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa *gangguan memori visual baru* nampaknya dipengaruhi oleh karbamazepin dan tidak dipengaruhi oleh fenitoin. Hasil ini bertentangan dengan penelitian Thomson dan Trimble (1981), yang menyebutkan bahwa fenitoin menimbulkan gangguan memori visual baru.<sup>7</sup>

### 5.3.5 Memori jangka panjang verbal (*remote verbal memory*)

Dari hasil analisis statistik didapatkan hasil skor fakta sejarah kelompok fenitoin maupun kelompok karbamazepin berbeda secara bermakna dengan kelompok rujukan ( $p < 0,05$ ), namun tidak terdapat perbedaan bermakna diantara kedua kelompok obat ( $p > 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa *memori jangka panjang verbal* nampaknya dipengaruhi oleh masing-masing jenis obat (fenitoin atau karbamazepin), namun pengaruh tiap jenis obat tidak berbeda bermakna. Sebagian besar penelitian tentang memori pada penderita epilepsi lebih difokuskan pada memori baru, sedangkan hanya sedikit laporan tentang memori lama (*remote memory*). Patofisiologi gangguan memori yang terjadi diduga sebagai berikut: serangan epilepsi menyebabkan keadaan hipoksia otak, yang akan merangsang dilepaskannya glutamat. Reseptor glutamat (NMDA) banyak terdapat di daerah CA1 hipokampus, girus dentatus dan neokorteks. Glutamat menyebabkan kerusakan neuron-neuron pada daerah CA1 hipokampus. CA1 hipokampus memegang peranan penting pada proses LTP, dimana LTP (*long-term potentiation*) merupakan dasar dari *learning dan memory*.<sup>43</sup> LTP untuk menjadi *long-term memory* memerlukan modifikasi struktur sinap lewat pembentukan sinap baru dari bahan protein yang sudah ada di sinap. Akibat rusaknya neuron-neuron di daerah CA1 hipokampus, maka proses tersebut menjadi terganggu.

#### 5.4. Hubungan karakteristik responden kelompok fenitoin dan kelompok karbamazepin terhadap hasil tes memori

5.4.1. Dengan melihat tabel sebelumnya (Tabel 4.4.1.), tampak bahwa terdapat hubungan negatif bermakna antara usia awitan dan frekuensi kejang sebelum penelitian dengan skor memori *Simbol Angka*, yang ditunjukkan dengan  $p < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa usia awitan mempunyai hubungan negatif bermakna dengan *memori visual segera* kelompok fenitoin. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa gangguan memori pada penderita epilepsi paling banyak terjadi bila usia awitan  $\leq$  lima tahun, karena pada periode tersebut terjadi perkembangan otak secara pesat. Namun setelah periode lima tahun pertama, usia awitan yang banyak menimbulkan gangguan memori adalah pada usia 10 - 17 tahun. Usia tersebut adalah usia sekolah, dimana seseorang mendapatkan ilmu pengetahuan dasar (terjadi proses *learning and memory*). Pada saat itu akan terjadi peningkatan plastisitas dan koneksitas sinap. Bila pada usia tersebut terjadi serangan epilepsi, akan menyebabkan proses *learning and memory* terganggu, sehingga memori tentang pengetahuan dasar yang diterima pada usia tersebut menjadi kurang baik. Pengetahuan dasar tersebut sangat dibutuhkan dalam menerima/menganalisa pengetahuan lebih lanjut.<sup>43</sup> Pada kelompok fenitoin tidak terdapat responden dengan usia awitan  $\leq$  5 tahun, namun sebagian besar penderita dengan usia awitan 10-17 tahun (8 orang), sedangkan sisanya (5 orang) dengan usia awitan  $>$  17 tahun dan hanya 1 orang

dengan usia awitan < 10 tahun. Hubungan negatif bermakna antara usia awitan dengan skor memori Simbol Angka pada kelompok fenitoin ditunjukkan dengan makin tua usia awitan ternyata memberikan hasil skor memori yang lebih buruk.

5.4.2 Dengan melihat tabel yang sama (Tabel 4.4.1), tampak bahwa frekuensi kejang sebelum penelitian juga mempunyai hubungan negatif bermakna dengan hasil skor memori *Simbol Angka* ( $p < 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa frekuensi kejang sebelum penelitian mempunyai hubungan negatif bermakna dengan *memori visual segera* kelompok fenitoin. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Blackmore yang menyebutkan bahwa gangguan memori yang lebih buruk dihubungkan dengan frekuensi serangan yang lebih tinggi. Pada kelompok fenitoin, sebagian besar penderita dengan frekuensi kejang 1-3 X per bulan (9 orang), sedangkan sisanya dengan frekuensi kejang < 1 X per bulan (3 orang) dan < 2 X per tahun (dua orang). Dari data yang didapat, tampak bahwa makin tinggi frekuensi serangan, makin rendah skor memori Simbol Angka yang dihasilkan.

5.4.3. Dengan melihat Tabel 4.4.2, tampak bahwa terdapat hubungan negatif bermakna antara usia awitan pada kelompok karbamazepin dengan hasil *Rentang Angka dan Simbol Angka* ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa usia awitan mempunyai hubungan negatif bermakna dengan memori verbal dan visual segera. Makin tua usia awitan, makin kecil hasil skor memori visual dan verbal segera.

Dengan melihat Tabel 4.4.1 dan Tabel 4.4.2, tampak bahwa faktor usia awitan mempunyai hubungan bermakna dengan hasil tes memori pada kedua kelompok obat (fenitoin atau karbamazepin). Dari analisa bivariat sebelumnya dengan Chi Square, didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna dalam usia awitan antara kelompok fenitoin maupun karbamazepin. Hal ini berarti usia awitan kedua kelompok obat hampir sama sejak awal penelitian, dan ternyata dengan multipel regresi, tampak bahwa usia awitan mempunyai hubungan negatif bermakna dengan skor memori dua kelompok obat. Namun bila analisa bivariat tersebut dilakukan dengan uji t (tabel di bawah ini), tampak bahwa usia awitan berbeda bermakna antara dua kelompok obat ( $p < 0,05$ ). Dan setelah dilakukan multipel regresi pada faktor-faktor (karakteristik) yang berpengaruh pada hasil tes memori, ternyata usia awitan tersebut mempunyai hubungan bermakna dengan hasil tes memori (skor memori).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa walaupun usia awitan berbeda antara dua kelompok obat, tidak mempengaruhi hubungan yang ada dengan hasil tes memori.

Faktor karakteristik usia awitan	N	Mean $\pm$ SD	$p$
Fenitoin	14	12,85 $\pm$ 6	0,042
Karbamazepin	13	18,71 $\pm$ 7,97	

### 5.5. Hubungan kadar obat dalam serum terhadap fungsi memori penderita epilepsi grand mal .

Dengan analisis statistik regresi linier antara kadar obat dalam serum dengan hasil tes memori kelompok karbamazepin maupun kelompok fenitoin, didapatkan hasil bahwa kadar obat dalam serum tidak mempunyai hubungan bermakna dengan hasil tes memori *Rentang Angka, Simbol Angka, Cerita Babcock 20 menit, Barbizet & Cany 7/24 20 menit dan Fakta Sejarah*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Galassi,dkk (1986), Dodrill dan Troupin (1991), yang menyebutkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara kadar obat dalam serum dan hasil tes memori<sup>7</sup>.

Bila kadar obat dalam serum tersebut dikelompokkan dalam 3 kelompok untuk setiap jenis obat, yaitu: lebih besar kadar terapeutik, sesuai kadar terapeutik , dan lebih kecil dari kadar terapeutik, dan dengan mengeluarkan kelompok dengan kadar obat dalam serum >kadar terapeutik, maka didapatkan hasil sebagai berikut: perbedaan kadar obat dalam serum (lebih kecil atau sesuai kadar terapeutik) tidak mempengaruhi hasil tes memori (skor memori) baik dalam kelompok fenitoin maupun karbamazepin, yang ditunjukkan dengan  $p > 0,05$ .

Bila dianalisis lebih mendalam pada kelompok dengan kadar obat dalam serum > kadar terapeutik (termasuk kadar toksik) , tampak bahwa pada responden dengan kadar obat fenitoin dalam serum sangat tinggi tersebut (35,84 mg/dl) mempunyai nilai yang sangat buruk pada hasil tes memori simbol angka, yaitu dengan skor 17. Sedangkan responden dengan kadar

obat karbamazepin dalam serum yang juga mencapai kadar toksik (18,57 mg/dl) mempunyai skor simbol angka 50. Skor ini tidak berbeda jauh dengan hasil rerata skor simbol angka pada kelompok rujukan (orang normal yang tidak epilepsi), yaitu  $52,8 \pm 10,8$ . Dari data tersebut, terlihat bahwa tingginya kadar obat karbamazepin dalam serum hanya berpengaruh minimal terhadap tes memori simbol angka, sedangkan kadar obat fenitoin dalam serum yang tinggi (kadar toksik) memberikan pengaruh yang cukup buruk dengan skor memori yang rendah. Hal ini sesuai dengan penelitian Dodrill (1991) yang menyebutkan bahwa fenitoin mempengaruhi serebelum, sehingga terjadi penurunan kecepatan dan ketepatan motorik yang diperlukan dalam tes memori simbol angka.<sup>4,42</sup>

## BAB VI

### RINGKASAN

Epilepsi adalah gangguan fungsi otak yang disebabkan oleh berbagai etiologi, dengan gejala yang khas berupa serangan berkala, akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan.

Epilepsi grand mal merupakan epilepsi primer (idiopatik) dengan serangan umum tonik-klonik. Epilepsi ini merupakan salah satu jenis epilepsi terbanyak di Indonesia, dan dikenal sebagai sawan celeng atau ayan.

Keluhan yang banyak dikeluhkan oleh penderita epilepsi adalah gangguan memori. Faktor-faktor (karakteristik) penderita yang berhubungan dengan hasil tes memori, antara lain adalah: usia awitan, lama menderita epilepsi, lama pengobatan, frekuensi kejang dan kadar obat dalam serum.

Diagnosis epilepsi ditegakkan berdasarkan 9 kriteria klinis epilepsi grand mal dari penelitian epidemiologis epilepsi, yang terdiri dari:

1. Kehilangan kesadaran selama 1-30 menit
2. Kejang tonik bilateral diikuti oleh kriteria no 3.
3. Kejang klonik bilateral
4. Mengompol
5. Terjatuh
6. Terluka karena jatuh
7. Lidah tergigit
8. Pucat/ sianosis
9. Paska kejang penderita mengantuk, tertidur, bingung, sakit kepala, pegal-pegal.

Diagnosis epilepsi ditegakkan bila didapatkan tiga kriteria urutan pertama dan dua dari kriteria berikutnya.

Memori (daya ingat) adalah: kemampuan individu untuk menyimpan informasi yang didapat, dan informasi tersebut dapat dipanggil kembali bila dibutuhkan beberapa waktu kemudian.

Proses memori meliputi: *encoding, storage, retrieval*. Berdasarkan lamanya rentang waktu antara stimulus dan proses mengingat kembali, memori dibagi menjadi tiga bentuk:

1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktunya beberapa detik.
2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktunya hanya beberapa menit, jam, hari.
3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya beberapa tahun, bahkan seumur hidup.

Berdasarkan bentuk stimulus, memori dibagi menjadi dua, yaitu: memori verbal dan visual.

Gangguan memori dapat terjadi pada memori segera, memori baru, dan memori lama verbal maupun visual. Untuk mengetahui adanya gangguan memori tersebut, maka dilakukan tes fungsi memori sebagai berikut:

1. Rentang Angka, untuk mengetahui memori verbal segera
2. Simbol Angka, untuk mengetahui memori visual segera
3. Cerita Babcock 20 menit, untuk mengetahui memori verbal baru.
4. Barbizet & Cany 7/24 20 menit, untuk mengetahui memori visual baru
5. Fakta Sejarah, untuk mengetahui memori verbal lama.

Dikatakan ada gangguan memori apabila terdapat perbedaan bermakna dari uji statistik yang dilakukan pada masing-masing hasil tes memori (skor memori) antara kelompok fenitoin atau karbamazepin dengan skor memori kelompok rujukan (orang normal yang tidak epilepsi). Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Terdapat gangguan memori jangka pendek (memori segera) verbal dan visual, memori verbal baru dan memori verbal lama pada penderita epilepsi grand mal yang mendapatkan pengobatan monoterapi fenitoin, dan ternyata hanya faktor-faktor (karakteristik) usia awitan dan frekuensi kejang sebelum penelitian yang mempunyai hubungan bermakna dengan skor memori visual segera (simbol angka). Tidak terdapat gangguan memori visual baru (Barbizet & Cany 7/24 20 menit). Skor memori kelompok fenitoin sebagian besar lebih rendah dari kelompok karbamazepin, walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa fenitoin memberikan pengaruh yang lebih buruk terhadap memori penderita epilepsi grand mal.
2. Terdapat gangguan memori verbal segera, memori verbal dan visual baru dan memori verbal lama pada penderita epilepsi grand mal yang mendapat pengobatan monoterapi karbamazepin, dan ternyata hanya faktor usia awitan yang mempunyai hubungan bermakna dengan hasil tes memori (skor memori verbal dan visual segera (Rentang Angka dan Simbol Angka). Karbamazepin tidak mengganggu memori visual segera (simbol angka).
3. Perbedaan kadar obat dalam serum ( lebih kecil dari kadar terapeutik dan sesuai kadar terapeutik) tidak mempengaruhi hasil tes memori kelompok fenitoin maupun karbamazepin.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### VI.1. KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Dari seluruh tes memori yang dilakukan, hasil rerata skor memori verbal dan visual kelompok rujukan lebih besar dari kelompok fenitoin atau kelompok karbamazepin.
2. Pemberian monoterapi fenitoin maupun karbamazepin pada penderita epilepsi grand mal memberikan pengaruh buruk pada fungsi memori. Adapun gangguan memori yang terjadi akibat pemberian fenitoin adalah *gangguan memori verbal dan visual segera, gangguan memori verbal baru dan memori verbal lama*. Fenitoin tidak mempengaruhi memori *visual baru*. Sedangkan gangguan memori yang terjadi pada pemberian karbamazepin meliputi *gangguan memori verbal segera, gangguan memori verbal dan visual baru, dan gangguan memori verbal lama*. Karbamazepin tidak berpengaruh pada *memori visual segera*.
3. *Usia awitan dan frekuensi kejang sebelum penelitian* merupakan faktor - faktor (karakteristik) pada kelompok fenitoin yang berhubungan dengan *skor memori visual segera*, sedangkan pada kelompok karbamazepin hanya *usia awitan* yang mempunyai hubungan dengan *skor memori verbal dan visual segera*.
4. Kadar obat dalam serum (lebih rendah atau sesuai kadar terapeutik), tidak mempengaruhi fungsi memori penderita epilepsi grand mal yang mendapat monoterapi fenitoin atau karbamazepin.

5. Fenitoin mempunyai pengaruh yang lebih buruk terhadap memori penderita epilepsi grand mal , karena pada sebagian besar hasil tes memori, fenitoin memberikan hasil rerata skor memori yang lebih rendah dibandingkan karbamazepin (memori verbal dan visual segera, memori verbal baru, memori verbal lama).

## VI.2. SARAN

1. Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut dengan responden dalam jumlah yang lebih banyak, namun dengan data dasar yang lebih homogen (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan), agar tidak timbul bias pada hasil penelitian.
2. Sebaiknya faktor-faktor (karakteristik) responden yang mempengaruhi memori, seperti usia awitan, lama menderita epilepsi, frekuensi kejang sebelum penelitian lebih homogen, sehingga *out come* (skor memori) yang dihasilkan oleh responden kelompok kasus lebih dipengaruhi oleh faktor obat anti epilepsi tersebut. Hal ini penting, dengan mengendalikan faktor faktor tersebut, dapat diketahui obat mana yang lebih jelek pengaruhnya pada fungsi memori, sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan bagi dokter dalam memberikan terapi obat anti epilepsi. Dengan memberikan obat anti epilepsi yang kecil pengaruhnya pada memori, diharapkan dapat ditingkatkan kualitas hidup penyandang epilepsi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Foster FM, Brooker HE. The epilepsies and convulsive disorders. In: Joynt RJ (ed). *Clinical neurology* vol.3. JB Lippincott company. Philadelphia. 1993 : 1-5.
2. Mahar Marjono. Pandangan umum epilepsi. Dalam: Soedomo Hadinoto, A. Kusumo, Soetedjo (ed). *Epilepsi*. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1993: 1-10.
3. Mahar Marjono. Diagnostik epilepsi. *Medika*. 1992; 11(1) : 7-9
4. Bambang Hartono. Fungsi kognitif pada epilepsi. *Epilepsi*. April 1997; 2(1) : 40-5.
5. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsi*. 1995: 36(2) :S46-65.
6. Rimawati Tedjakusuma, Lily D Sidiarto, Sidiarto Kusumoputro. Pola gangguan daya ingat pada epilepsi umum tonik-klonik dan epilepsi parsial kompleks. *Neurona*. 1995; 12(4) : 36-40.
7. Meador KJ, Loring DW. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: Devinsky O, Theodore WH (ed). *Epilepsy and behavior*. A John Wiley & Sons Inc. New York 1991: 151-79.
8. Gilroy J. Epilepsy. In: *Basic neurology*. Second ed. McGraw Hill Inc. Singapore. 1992: 67-80.
9. Glaser GH. Historical perspective and future directions. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1993: 3-7.
10. Margono IS. Patofisiologi epilepsi. *Medika*. 1992; 11(1) : 17-21
11. Aboe Amar joesoef. Neurotransmitter kaitannya dengan patogenesis epilepsi. *Epilepsi*. 1997; 2(1) : 23-34.
12. Adams RD, Victor M. Epilepsy and other seizure disorders. In: *Principles of neurology*. Fourth ed. McGraw Hill. Singapore. 1989: 249-73.
13. S Lazuardi, G Tjandrawidjaja, Lily D Sidiarto. Proporsal klasifikasi kejang untuk penelitian epidemiologik. *Neurona*. 1993; 10(3) : 7-10.
14. Cockerell OC, Shovron SD. Epilepsy current concepts. *Current medical literature* ltd. London. 1996 : 19-22.
15. Shovron SD. Epilepsi untuk praktek umum (terjemahan). Lily D Sidiarto (ed). Ciba Geygy Pharma Indonesia. Indonesia. 1988 : 43-53.

16. Gummit RJ. The epilepsy handbook the practical management. second ed. Raven Press. New York. 1995: 105-12.
17. Wilder BJ. Phenytoin clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. Fourth ed. Raven Press. New York. 1995: 339-43.
18. Bruni J. Phenytoin toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. Raven Press Ltd. New York. 1995 : 345-49.
19. Kelompok Studi Epilepsi Perdossi. Konsensus penanggulangan epilepsi. Jakarta, 1999 .
20. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Third ed. Oxford University Press. New York. 1985:22-24.
21. Irwanto , H Elia, A Hadisoepadma. Psikologi umum. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. 1991: 143-86.
22. Russel WE. The pathology and clinical examination of memory. In: Filskov SB, Boll TJ. Handbook of clinical neuropsychologi. John Wiley & Sons. New York. 1981: 289-91.
23. Yunus HS. Daya ingat manusia. Dalam: Makalah lengkap simposium lupa dan kiat mengatasinya. Bagian Neurology FK UNSRI. Palembang. 1996: 1-11.
24. Morgan TC, King RA, Weisz JR, Scholper J. Memory. In: Introduction to psychology. McGraw Hill. California. 1986: 191-203.
25. Strub RL, Black FW. Neurobehavioral disorders: Aclinical approach. FA Davis company. Philadelphia. 1981: 63-9.
26. Poldeack PA, Gabrieli JDE. Functional anatomy of long-term memory. Journal of clinical neurophysiology. 1997: 14(4) : 294-310.
27. Fitzgerald MJT. Neuroanatomy basic and applied. Bailliere Tindall WB Saunders. Philadelphia. 1985: 150-6.
28. Rimawati Tedjakusuma. Tinjauan anatomi dan proses daya ingat. Neurona. 1992; 9(4): 27-9.
29. Mac Lean PD. A reinterpretation of memorative functions of the limbic system. In: Goldberg E. Contemporary neurophysiology and the legacy of luria. Lawrence erlbaum associated publisher. London. 1990: 127-50.
30. Squire LR, Mc Kee RD. Biology of memory. In: Kaplan HI, Sadock BJ (ed). Comprehensive textbook of psychiatry/ VI. Williams & Wilkins. Baltimore. 1995: 317-20.

31. Aboe Amar Joesoef. Kaitan neurotransmitter pada demensia. Dalam: Soetedjo Widjojo, Risono (ed). Simposium demensia. Laboratorium/ SMF penyakit saraf FK RSUD Dr. Moewardi. 1998: 1-27.
32. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Memory system. In: Neuroscience: exploring the brain. Williams & Wilkins. 1996: 516-74.
33. Carlson NR. Physiology of behavior. Allyn and Bacon. Boston. 1994: 447-79.
34. M. Noerjanto. Epilepsi dan gangguan belajar. Epilepsi. 1996; vol1(1) : 22-26
35. H Utama , VHS Gan . Antiepilepsi. Dalam: SG Ganiswara , R Setyabudi, FD Suyatna, Purwastyastuti (ed). Farmakologi dan terapi. FKUI. Jakarta.1995: 163-74
36. Leppik IE. Phenytoin. In: Resor SR. The medical treatment of epilepsy. Moncel Dekker Inc. New York. 1992: 279-88.
37. MacDonald RL & Meldrum BS. General principles of antiepileptic drugs action. In: Levy RH, Mattson RH. Antiepileptic drugs. Fourth ed. Raven Press Ltd. New York. 1995: 61-72.
38. DeLorenzo RJ. Phenytoin mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. Fourth ed. Raven Press Ltd. New York. 1995: 271-80.
39. Loisseau P, Duche B. Carbamazepine clinical use. In: Levy RH, Mattson RH. Antiepileptic drugs. Fourth ed. Raven Press Ltd. New York. 1995: 556-63.
40. Wibowo S. Efek samping penggunaan obat antiepilepsi jangka panjang. Epilepsi. 1999; 4(2): 25-36.
41. MacDonald RL. Mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH. Antiepileptic drugs. Fourth ed. Raven Press Ltd. New York. 1995: 491-96.
42. Pulliainen V, Jokelainen M. Comparing the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in long-term monotherapy: A two year follow- up. Epilepsia. 1995; 36(12): 1195-202.
43. Rimawati Tedjakusuma, Lily D Sidiarto, Sidiarto Kusumoputro. Retrieval impairment in generalized tonic-clonic epilepsy and complex partial epilepsy. Med.J.Indones. 1996; vol5(4): 242-48.