

**PENGARUH LAMOTRIGIN TERHADAP
HASIL TES RAVEN PROGRESSIVE MATRICE
PADA ANAK DENGAN KESULITAN BELAJAR**

(The Influence of Lamotrigine in Children with Learning Disability
Toward of Raven Progressive Matrice Test Improvement)



TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf

MELFA LAMRIA BERLIANA LUMBANTORUAN

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PPDS I ILMU PENYAKIT SARAF FK UNDIP
SEMARANG
2007**

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kesulitan belajar (*Learning Disability*) merupakan kumpulan gangguan yang bervariasi, manifestasinya berupa kesulitan dalam memperoleh dan menggunakan kemampuan mendengar, berbicara, membaca, menulis, berfikir dan berhitung. Kesulitan belajar mempunyai dasar gangguan organik yang berhubungan dengan disfungsi sistem saraf pusat.¹

Salah satu kesulitan belajar yang spesifik dan paling banyak mendapat perhatian adalah kesulitan membaca atau disleksia, karena kemampuan membaca merupakan kemampuan dasar untuk memperoleh kepandaian lainnya. Wood (1993) melalui penelitian epidemiologiknya menemukan kesulitan membaca pada lebih dari 90 % dari keseluruhan kesulitan belajar yang non- psikiatrik.²

Singapura telah mendirikan *The Dyslexia Association Learning Centre (DAS)*.³ Di Indonesia belum banyak laporan mengenai prevalensi kesulitan belajar. Secara keseluruhan diduga kesulitan belajar sebanyak 6-12 % pada anak usia sekolah. Di Semarang, Bambang Hartono melaporkan ditemukan sebanyak 11.4% pada anak usia sekolah.⁴ Di Amerika Serikat (1994) prevalensi kesulitan belajar 6,5 % pada anak usia sekolah, sedangkan pada tahun 1999, prevalensinya meningkat menjadi 7,7 %.⁵

Kesulitan belajar dimasukkan dalam Disfungsi Minimal Otak (DMO) karena lesinya memang minimal sehingga tidak nampak pada pemeriksaan *neuroimaging* tetapi dapat terlihat pada pemeriksaan *EEG (Elektroensefalografi)* maupun pada pemeriksaan neuropsikologik yang sesuai. Pada tahun 1976, Dodrill menemukan profil tes neuropsikologik yang abnormal pada murid yang dengan gambaran gelombang

epileptiform subklinik, bahkan pada beberapa pemeriksaan psikologi kontinyu ditemukan episode singkat gangguan kognitif selama munculnya gelombang *epileptiform*.⁶

EEG merupakan alat bantu diagnostik pada eksplorasi neurofisiologik aktifitas otak dan merupakan pemeriksaan penunjang pada anak dengan kesulitan belajar.⁷ Gangguan kognitif berhubungan langsung dengan abnormalitas gelombang listrik pada rekaman otak dibuktikan dengan adanya gangguan kognitif sesaat yang timbul bersamaan dengan lepasnya gelombang *epileptiform* selama perekaman *EEG*.⁸ Karena itu abnormalitas gelombang *EEG* pada anak dengan kesulitan belajar dianggap sebagai bukti dari adanya disfungsi serebral dan perubahan kognitif sementara yang menyertai disritmia serebral *intermitten* tersebut memenuhi definisi serangan epilepsi dan cukup untuk menjadi dasar pemberian terapi anti epilepsi.⁹

Istilah fungsi kognitif diartikan sebagai kemampuan seseorang untuk menganalisa dan menggunakan informasi yang didapat dalam hal mengkoordinasikan tingkah laku. Dua hal yang perlu diperiksa untuk asesmen fungsi kognitif pada epilepsi yaitu pemeriksaan fungsi kognitif yang umum seperti intelegensia dan pemeriksaan yang spesifik.

Pemeriksaan neuropsikologik, yaitu suatu cara yang paling mudah untuk menilai intelegensi secara umum, diantaranya pemeriksaan *Raven Progressive Matrice*. Selain pemeriksaan intelegensi, pemeriksaan neuropsikologik menyangkut pula pemeriksaan fungsi memori (verbal dan nonverbal), kemampuan konsentrasi, ketrampilan memori, ketrampilan motorik, kognisi, visuospasial, dan bahasa.

Obat- obat anti epilepsi dapat menurunkan atau menghilangkan aktifitas gelombang *epileptiform* sehingga bangkitan kejang pada penderita epilepsi dapat terkontrol, tetapi obat-obat tersebut sering memiliki efek samping menurunkan fungsi kognitif. Pada penelitian terdahulu menunjukkan bahwa obat anti epilepsi Asam Valproat yang diberikan dalam jangka panjang terbukti tidak menurunkan fungsi

kognitif. Lamotrigin merupakan obat anti epilepsi generasi baru, dari penelitian terdahulu terbukti bahwa Lamotrigin bukan hanya tidak mengganggu fungsi kognitif tetapi dapat meningkatkan fungsi kognitif penderita epilepsi.¹⁰ Penggunaan Lamotrigin pada penelitian terhadap 15 orang anak berusia 0,5 – 2 tahun dengan cacat fisik dan kognitif berat, hasil penelitian didapatkan perbaikan kognitif.¹¹ Pada orang dewasa penderita epilepsi yang diobati dengan Lamotrigin juga didapatkan efek kognitif positif.^{12,13} Lamotrigin terbukti lebih baik daripada obat anti epilepsi lain karena tidak memiliki efek samping negatif terhadap kognitif, tetapi telah terbukti dapat memberikan perbaikan *performance* kognitif.¹⁴ Lamotrigin juga lebih efektif dalam menekan aktifitas gelombang epileptiform dibandingkan dengan carbamazepin, phenitoin dan asam valproat.¹⁵

Karena itu akan dilakukan penelitian untuk mengetahui kegunaan Lamotrigin pada anak-anak dengan kesulitan belajar yang memiliki gelombang *EEG epileptiform*.

I.2 PERUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian Lamotrigin pada anak dengan kesulitan belajar yang disertai gambaran *EEG epileptiform* dapat meningkatkan fungsi kognitif?

I.3 MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi mengenai pentingnya pemeriksaan *EEG* untuk mengetahui apakah kesulitan belajar pada anak dilatar belakangi oleh adanya gelombang *epileptiform*, karena dengan pemberian obat Lamotrigin gelombang *epileptiform* tersebut dapat ditekan sehingga menghasilkan perbaikan fungsi kognitif anak.

I.4 TUJUAN PENELITIAN

I.4.1 Tujuan Umum

1. Membuktikan manfaat Lamotrigin dalam meningkatkan fungsi kognitif.
2. Membuktikan manfaat Lamotrigin dalam menekan aktifitas gelombang *epileptiform*.

I.4.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan hasil tes *Raven Progressive Matrice* antara anak yang mendapat Lamotrigin dan plasebo.
2. Menganalisis perbedaan hasil rekaman *EEG* antara anak yang mendapat Lamotrigin dan plasebo.

1.5. Orisinilitas

1. Sampel diambil dari populasi anak-anak dengan intelegensi relatif sama dan tergolong terbelakang. Penelitian terdahulu dilakukan pada anak-anak dengan skor intelegensi yang bervariasi dan mempunyai rentang skor yang jauh.
2. Dosis obat lebih rendah yaitu 50 mg/hari dibandingkan pada penelitian terdahulu menggunakan dosis minimum 100 mg/hari.
2. Tes neuropsikologik *Raven Progressive Matrice* belum pernah digunakan sebelumnya untuk menjadi instrumen penilai tingkat kognitif anak dengan kesulitan belajar. Tes RPM selain dapat menilai tingkat intelegensi umum juga dapat menilai fungsi memori (verbal dan nonverbal), kemampuan konsentrasi, ketrampilan memori, ketrampilan motorik, kognisi, visuospasial, dan bahasa.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 KESULITAN BELAJAR

Istilah kesulitan belajar relatif sudah cukup lama dikenal dan digunakan bagi sekelompok anak yang menunjukkan problema prestasi sekolah yang menetap, bersifat heterogen dan dengan kemampuan intelektual yang rendah. Istilah ini mulai digunakan sejak tahun 1960, sebagai identifikasi anak dengan disfungsi minimal otak, hambatan persepsi, disfungsi persepsi motorik, gangguan berbahasa spesifik serta prestasi yang rendah di bidang tertentu.

National Advisory Committee for The Handicapped (1975), membuat definisi *Children with Specific Learning Disabilities*, yaitu anak dengan gangguan satu atau lebih proses psikologi dasar meliputi pemahaman atau penggunaan bahasa, membaca atau menulis, berupa ketidakcakapan mendengar, berpikir, memahami, membaca, menulis dan berhitung. Termasuk dalam terminologi ini adalah, hambatan persepsi, cedera otak, disfungsi minimal otak, disleksia, dan disfasia perkembangan. Tidak termasuk dalam terminologi ini adalah gangguan pada sistem sensorik primer (gangguan primer penglihatan, pendengaran).¹⁶ Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*, kesulitan belajar pada anak adalah anak dengan hasil yang dicapai dalam bidang bahasa, membaca, menulis, berhitung, di bawah hasil yang semestinya dapat dicapai sesuai dengan tingkat usia dan akademik atau anak dengan prestasi belajar formal yang rendah.¹⁷

2.1.1 EPIDEMIOLOGI

Wood (1993) melalui penelitian epidemiologinya menemukan kesulitan membaca pada lebih dari 90 % dari keseluruhan kesulitan

belajar yang non psikiatrik.² Di Indonesia belum ada laporan mengenai prevalensi kesulitan belajar. Secara keseluruhan diduga kesulitan belajar sebanyak 6-12 % pada anak usia sekolah. Di Semarang, Bambang Hartono (1991), melaporkan sebanyak 11.4% pada anak usia sekolah.⁴ Di Amerika Serikat (1994) prevalensi kesulitan belajar sebanyak 6,5 % pada anak usia sekolah.⁵ Pada tahun 1997, dalam penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat dikatakan bahwa 1,8 % dari anak usia sekolah mengalami kesulitan belajar, dengan kesulitan membaca sebagai kesulitan belajar utama, dan sebanyak 20 % dari anak yang di diagnosis kesulitan belajar tersebut dikatakan mengalami defisit neurologis yang bervariasi dari ringan sampai berat.¹⁸

2.1.2 GEJALA KESULITAN BELAJAR

Gejala dari kesulitan belajar sangat bervariasi, tergantung dari usia anak pada saat itu. Sensitivitas atau kepekaan orang tua dan guru seringkali sangat membantu dalam deteksi dini. Orang tua atau guru dapat mengevaluasi adanya kesenjangan yang konsisten antara kemampuan akademik anak dengan kemampuan rata-rata teman sekelasnya apalagi jika disertai oleh beberapa gejala di bawah ini:^{19,20,21}

1. Untuk anak pra-sekolah

- a. Keterlambatan berbicara jika dibandingkan anak seusianya
- b. Kesulitan untuk mempelajari dan mengenali angka, huruf dan nama-nama hari dalam seminggu
- c. Kegelisahan yang sangat ekstrim dan mudah teralih perhatiannya
- d. Kesulitan berinteraksi dengan anak seusianya
- e. Menunjukkan kesulitan dalam mengikuti suatu petunjuk atau rutinitas tertentu
- f. Selalu menghindari permainan ‘puzzles’, menggambar atau prakarya tertentu seperti menggunting

2. Untuk anak usia sekolah

- a. Mempunyai kemampuan daya ingat yang buruk
- b. Selalu membuat kesalahan yang konsisten dalam mengeja dan membaca, misalnya huruf b dibaca d, huruf m dibaca w, kesalahan transposisi yaitu kata roda dibaca dora
- c. Lambat untuk mempelajari hubungan antara huruf dengan bunyi pengucapannya
- d. Bingung dengan operasionalisasi tanda-tanda dalam pelajaran matematika, misalnya tidak dapat membedakan antara tanda – dengan +, tanda + dengan x, dan lain-lain
- e. Sangat aktif, tidak mampu menyelesaikan satu tugas/kegiatan tertentu secara tuntas
- f. Impulsif (bertindak sebelum berpikir)
- g. Problem emosional seperti mengasingkan diri, pemurung, mudah tersinggung atau acuh terhadap lingkungann

2.1.3. PENYEBAB KESULITAN BELAJAR

Kesulitan belajar apabila ditinjau dari faktor-faktor penyebabnya dapat dibedakan menjadi :

1. Faktor akibat terganggunya perkembangan otak yang bersifat minimal atau ringan, yang disebut Disfungsi Minimal Otak (DMO)
2. Faktor akibat rusaknya jaringan otak karena suatu penyakit di otak, misalnya tumor otak, perdarahan otak, infeksi, dan sebagainya
3. Faktor akibat terganggunya fungsi otak karena suatu kelainan yang bersifat periodik dalam jangka waktu yang lama, misalnya epilepsi
4. Faktor akibat gangguan pada mata dan telinga.
5. Faktor gangguan badaniah, misalnya kekurangan gizi, kurang darah, dan sebagainya
6. Faktor psikologik dan psikososial, termasuk penyakit jiwa, perilaku yang salah dari lingkungan terhadap anak, dan sebagainya.

2.1.4 PEMBAGIAN KESULITAN BELAJAR

Berdasarkan aspek klinis, pengelolaannya dan banyaknya kasus yang ditemukan, maka dapat dibagi menjadi :

1. Disfasia

Terdapat kelainan pada fase perkembangan bahasa dan bicara, di mana kemampuan produksi bicara mengalami keterlambatan dibandingkan dengan kemampuan pemahaman.²²

Perkembangan bicara-bahasa bervariasi pada masing-masing individu karena dipengaruhi oleh banyak faktor, misalnya genetik, jenis kelamin (banyak pada anak laki-laki) diduga berhubungan dengan hormonal, kerusakan otak saat prenatal dan perinatal.

2. Disleksia

Disleksia adalah kesulitan belajar membaca, menulis dan mengeja tanpa gangguan sensorik primer, lingkungan yang kurang menunjang, masalah emosional primer atau kurang motivasi.^{22,23}

Beberapa faktor penyebab disleksia seperti genetik, didahului disfasia seperti pada sindrom *Klinifelter*, pengaruh hormonal prenatal seperti testosteron, dan gangguan migrasi neuron, serta kerusakan akibat hipoksi-iskemik saat perinatal.

3. Diskalkulia

Merupakan gangguan pada fungsi berhitung atau aritmatika.^{22,23} Untuk kecakapan menghitung, fungsi kedua hemisfer diperlukan, dan dipengaruhi juga oleh fungsi bahasa, perseptual, perhatian dan daya ingat. Kemampuan dalam berhitung dipengaruhi oleh faktor genetik dan adanya kerusakan otak sebelumnya.

4. Dispraksia

Anak kecil yang tidak dapat belajar tentang gerakan kompleks dan tidak terampil secara optimal disebut dispraksia, sebagai contohnya adalah gerakan dalam menyikat gigi, memakai baju, menulis, bicara, main piano, dan berakting.

Dispraksia bisa timbul secara terpisah atau sebagai bagian dari gambaran retardasi yang lebih luas.

5. Gangguan Pemusatan Perhatian (*Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*)

ADHD merupakan suatu gangguan perilaku yang ditandai oleh gangguan pemusatan perhatian (*inattentiveness*), perilaku impulsif dan dapat disertai aktivitas yang berlebihan (*overactivity / hyperactivity*) yang tidak sesuai dengan umurnya dan ini merupakan gangguan perilaku yang paling sering ditemukan pada anak-anak.^{24, 25} *ADHD* menyebabkan gangguan jangka panjang dalam kemampuan akademik, perkembangan, sosial, dan emosi.

Etiologinya heterogen dan dengan bermacam-macam patogenesis yaitu, karena kelainan anatomi, aktifitas bahan kimia di otak, penurunan aktifitas listrik di otak dan genetik.

2.2. DISFUNGSI MINIMAL OTAK

Disfungsi Minimal Otak (DMO) adalah suatu istilah umum untuk melukiskan adanya gangguan/disfungsi otak ringan. Istilah ringan menggambarkan bila ditinjau dari bentuk otak secara garis besar tidak ditemukan kelainan. Tetapi kalau dilihat secara terinci, baru tampak adanya gangguan. Disamping ringan, gangguan otak pada DMO tidak progresif, yang berarti menetap atau tidak berkembang lebih lanjut.

Ada faktor-faktor yang mengganggu otak anak, pada saat otak anak sedang tumbuh dan berkembang dalam kandungan sampai usia anak-anak.

Gangguan pada otak yang sedang bertumbuh akan menyebabkan penyimpangan-penyimpangan pertumbuhan. Hal ini disebabkan karena dalam proses pertumbuhan otak, suatu bagian tergantung pada pertumbuhan yang telah dicapai oleh bagian lainnya. Proses inilah yang akan melahirkan gangguan fungsi bagian-bagian otak tertentu.

Dengan penjelasan diatas dapat dimengerti bahwa akibat yang ditimbulkan oleh gangguan otak pada DMO tidak mungkin bersifat berat, seperti kelumpuhan, tidak dapat berbicara, dan sebagainya. Tetapi gangguan pada DMO umumnya adalah berupa kesulitan belajar dan gangguan dalam perilaku anak.

PENYEBAB DMO

DMO disebabkan oleh proses pertumbuhan dan perkembangan otak yang terganggu. Gangguan tersebut dapat dapat berasal dari hal-hal di bawah ini :

1. Masa dalam kandungan :
 - Ibu mengalami perdarahan
 - Benturan / kekerasan yang mengenai perut ibu
 - Infeksi janin
 - Janin kekurangan nutrisi
2. Masa kelahiran :
 - Bayi lahir dengan kelainan letak
 - Bayi lahir tidak langsung menangis
 - Bayi lahir prematur
 - Bayi lahir dengan berat badan rendah
3. Masa setelah lahir :
 - Bayi yang mengalami diare berat
 - Bayi yang mengalami trauma kepala
 - Setelah mengalami infeksi otak
4. Sebab-sebab yang diturunkan (genetik)

2.3 PERTUMBUHAN OTAK ANAK

Ketika seorang anak lahir, otaknya yang merupakan gumpalan-gumpalan neuron sudah siap untuk ditata menjadi otak fungsional. Beberapa gumpalan neuron telah siap untuk digunakan, yaitu untuk fungsi pernafasan, jantung, pengaturan suhu dan refleks primer yang langsung dipergunakan pada waktu si anak lahir.

Tahap-tahap pertumbuhan otak dalam kandungan: (Gbr.1)

1. Embriogenesis.

Adalah tahap perkembangan awal, yang berlangsung selama 2 bulan pertama kehamilan. Kelainan yang terjadi pada tahap ini sering berakibat fatal. Gangguan pada fase ini akan menimbulkan *anensefali*, *holoprosefali*, *hidrosefalus*, *ensefalokel*, *meningokel* dan *spida bifida*. Pada umumnya kelainan-kelainan tersebut akan menimbulkan gangguan neurologi yang luas dengan retardasi berat.

2. Fetogenesis

Pada akhir masa embriogenesis dan awal fetogenesis akan timbul proliferasi neuronal dibawah pengaruh genetik, yaitu berupa *growth spurt* yang akan menghasilkan ratusan ribu sel permenit (sekitar 250.000 per menit) sehingga berjumlah sekitar 100 miliar pada waktu lahir. Gejala gangguan perilaku dan gangguan fungsi kognitif pada umumnya terjadi pada trimester ketiga kehamilan.

3. Proses Migrasi Dan Kematian Neuronal

Tahap berikutnya adalah proses migrasi sel untuk membentuk korteks serebri. Gangguan pada masa ini akan menimbulkan mikrosefali. Giri dan sulki belahan otak kanan berkembang lebih dulu dibandingkan dengan belahan otak kiri. Namun karena lebih banyak timbul kematian neuronal dan retraksi

aksonal pada belahan otak kanan, maka bentuk otak kanan ini lebih kecil dan kurang kompleks dibandingkan otak kiri. Perbedaan anatomi dan sitoarsitektomi ini telah diselidiki oleh para ahli (Galapurda, Habib, Scheibel, dan Witelson), sehingga dapat digunakan sebagai dasar teori proses lateralisasi serebral atau spesialisasi hemisfer.²⁵

Proses migrasi mulai timbul sejak 6 bulan usia kehamilan dan berlangsung sampai umur 6 bulan pertama *post-natal*. Migrasi dan diferensiasi sering terjadi bersamaan. Neuron-neuron tersebut kemudian membangun jaringan (*network*) dengan membentuk sinaps melalui pertumbuhan akson yang berperan dalam menyalurkan, dan dendrit yang menerima sinyal. Pada anak umur 2 tahun jumlah sinaps dan tingkat metabolismenya besarnya 2 kali orang dewasa dan ditemukan sekitar 15.000 sinaps per neuron yang menetap sampai umur 10-11 tahun.

Seperti diketahui proses proliferasi ini akan diikuti oleh kematian hampir separuh jumlah neuron, sehingga terjadi reduksi drastis pada jumlah neuron di sentral maupun perifer, yang disebut sebagai *programmed neuronal death*. Pada umur 10 tahun terjadi keseimbangan antara pembentukan sinaps dan kematian neuronal. Dan selanjutnya otak akan menghapuskan atau memangkas sinaps yang lemah dan mempertahankan sinaps yang berkaitan dengan stimulasi dan pengalaman. Disamping kematian neuronal yang telah diprogram, kematian neuronal dapat pula disebabkan oleh asfiksia perinatal.

4. Mielogenesis

Mielogenesis pada susunan saraf pusat terjadi pada akhir masa gestasi dan berlangsung hingga beberapa tahun, peristiwa ini berperan dalam akselerasi konduksi saraf. Sel oligoglia yang berperan utama dalam proses mielinisasi ini sangat rentan terhadap

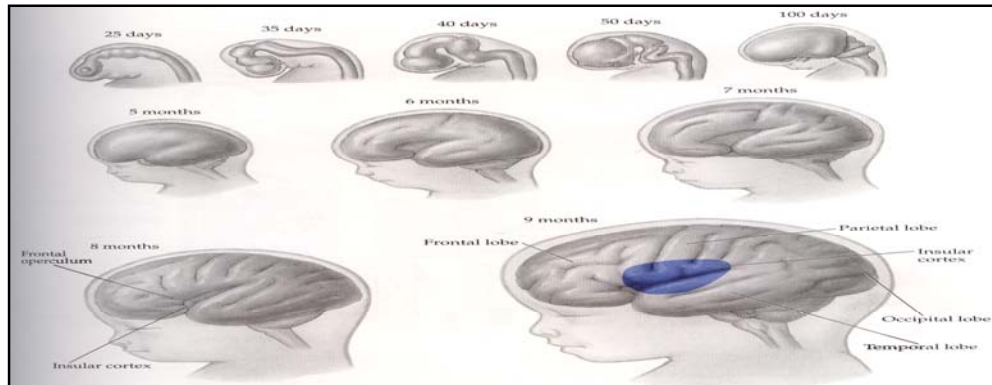
asfiksia, toksin dan infeksi. Karena itu gangguan perkembangan mudah terjadi pada mielinisasi. Prinsip mielinisasi adalah mendahulukan daerah yang akan berfungsi lebih dulu, sehingga proses mielinisasi spinal, batang otak dan *pons* sudah dimulai sejak pertengahan masa gestasi dengan siklus pendek, sedangkan daerah frontal merupakan daerah terakhir dengan siklus yang cukup panjang (sampai beberapa tahun *post-natal*).

5. Sinaptogenesis

Komunikasi antar neuron terjadi lewat sinaps. Kualitas dan kuantitas sinaps ikut menentukan fungsi serebral. Pada manusia sinaptogenesis, tergantung lokasi, masih berlangsung terus menerus berbulan-bulan sampai bertahun-tahun sesudah kelahiran. Antara bulan ke 4 – 8, sinaps bertambah dengan sangat banyak. Lalu ada reduksi kira-kira 40% sampai tahun ke-2. Reduksi-sinaps merupakan gejala penting dalam perkembangan. Reduksi-sinaps yang dikurangi dapat berperan pada mekanisme-mekanisme-kompensasi sesudah kerusakan-otak dini.

6. Plastisitas

Plastisitas, yaitu kemungkinan dapat berubahnya fungsi sejajar dengan perubahan neuronal, yakni pada proses-proses belajar, biasanya dihubungkan dengan penyesuaian sesudah kerusakan, tetapi pengertian plastisitas juga dapat diterapkan pada anak tanpa kerusakan-otak. Akson yang rusak cenderung membuat cabang-cabang (*sprouting*) yang kadang-kadang juga membuat kontak sinaptik dengan neuron-neuron lain. Kompensasi sesudah kerusakan-otak untuk sebagian besar berdasarkan mekanisme ini.



Gbr.1. Tahap-tahap pertumbuhan otak sejak dalam kandungan.

(Dikutip dari : Cowan WM : The Development of Human Brain. Sci Am.1979;24:112-133)

2.4 FISILOGI BELAJAR

Secara fisiologis, proses belajar adalah kemampuan sistem saraf untuk menerima (persepsi), mengolah informasi (asosiasi, integrasi dan *encoding*) dan tanggapan (*respons*).^{26,27,28}

Proses belajar adalah mekanisme neuronal yang kompleks dari otak manusia.^{26,28} Pada proses belajar terjadi perubahan konsentrasi dan distribusi berbagai zat seperti neurotransmitter, *second messenger*, *canal ion*, dan reseptor.

Memori atau ingatan tidak dapat dilepaskan dari proses belajar (*learning*). Proses belajar berhubungan dengan proses perekaman, sedangkan proses memori berhubungan dengan proses pemeliharaan (*keeping*), dan mengingat kembali (*recall, retrieval*) informasi atau pengalaman yang telah direkam. Secara fisiologis, memori adalah hasil dari perubahan kemampuan penyaluran sinaptik dari satu neuron ke neuron berikutnya, sebagai akibat dari aktivitas neural sebelumnya. Perubahan ini kemudian menghasilkan jaras-jaras baru atau jaras yang terfasilitasi untuk membentuk penyaluran sinyal-sinyal melalui lintasan neural otak yang disebut jejak ingatan (*memory traces*), jaras-jaras ini menetap

dan dapat diaktifkan oleh pikiran untuk menimbulkan kembali ingatan yang ada. Jaras-jaras tersebut dinamakan *Long Term Potensiasi (LTP)*, suatu modifikasi sinaptik yang dapat mengkode berbagai *long term memory*.²⁹

Untuk dapat menginduksi LTP diperlukan spesifisitas yang sangat tinggi dan memerlukan suatu neurotransmitter dan ion tertentu sehingga terjadi suatu sirkuit memori. Ion Ca^{2+} , neurotransmitter glutamat dan reseptor NMDA adalah komponen penting untuk menginduksi LTP.

Glutamat (Glu) memiliki 4 reseptor yaitu *α -amino 3 hydroxy 5 methyl isoxazolepropionate (AMPA)*, *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*, *metabotropic reseptor (mGlu)* dan *reseptor kainate*. Ada beberapa perbedaan antara AMPA dan NMDA, pada perangsangan AMPA reseptor akan terjadi peningkatan permeabilitas dari ion Na dan K, tapi tidak terhadap Ca^{2+} . Sedangkan NMDA dapat dilalui baik Na, K maupun Ca^{2+}

Pada keadaan istirahat, reseptor NMDA diblok oleh Mg yang bertugas untuk mencegah lewatnya seluruh ion meski saat itu sudah terjadi perangsangan dari Glu. Apabila dimembran postsinaptik telah terjadi depolarisasi maka Mg akan dilepas, sehingga Glu yang melekat pada NMDA reseptor dan ion Ca^{2+} dapat lewat. Jadi pada aktivasi pertama kali, hanya AMPA reseptor yang dapat berikatan dengan Glu, sampai terjadi depolarisasi selanjutnya barulah NMDA reseptor yang berperan. Masuknya Ca^{2+} ke ruang intraseluler adalah langkah penting untuk induksi LTP. Glu juga merangsang dan membuka reseptor mGlu sehingga mengakibatkan semakin banyak Ca^{2+} masuk ke intra seluler. Ca^{2+} ini kemudian akan merangsang enzim kinase dan *fosforilasi* protein yang nantinya akan merubah Ca^{2+} menjadi bentuk aktif yaitu tipe 2 Ca^{2+} / *calmodulen dependent kinase (caMKII)*, *ca/phospholipids*

dependent protein kinase C (PKC) dan *mitogen activated protein kinase (MAPK)*. CaMKII sangat penting pada proses LTP.

Reseptor Glu yang lain juga penting untuk LTP meski belum terungkap secara tuntas yakni sistem signalingnya. Selama itu AMPA reseptor pun mempunyai peran dalam sirkuit LTP. Seperti telah diketahui bahwa reseptor Glu yang terangsang pertama kali adalah AMPA dan setelah terjadi depolarisasi baru, barulah NMDA yang berperan. Penelitian dari *Naie dan Vaughan* (2004) mengemukakan metabotropik reseptor dari Glu yaitu mGlu 5R memegang peranan penting dalam pengaturan hipokampal LTP dengan cara memberikan antagonis mGlu 5R pada tikus, dan ternyata terdapat hambatan induksi serta ekspresi dari LTP. Jadi dapat dikatakan bahwa mGlu 5 berperan dalam penyimpanan baik disinaptik maupun ditingkat *behavioural* pada proses belajar spasial. Percobaan oleh *Nakazatwa K* ditahun 2004, yang memberikan antagonis reseptor NMDA baik secara farmakologik maupun dengan manipulasi genetik (*knockout animal*) pada lapisan CA 1 sel *pyramidal hipokampus rodent* menemukan bahwa NMDA sangat penting dalam pengenalan memori, konsolidasi serta *recall* dari *hippocampus-dependent* memori terutama pada memori spasial.

2.5 KOGNITIF

Yang membedakan manusia dengan makhluk lain adalah adanya fungsi luhur (*behaviour*) yang pada manusia terdiri dari fungsi kognitif atau fungsi intelek, fungsi emosi dan fungsi kontrol. Istilah fungsi kognitif diartikan sebagai kemampuan seseorang untuk menganalisa dan menggunakan informasi yang didapat dalam hal mengkoordinasikan tingkah laku. Dua hal yang perlu diperiksa untuk asesmen fungsi kognitif yaitu pemeriksaan fungsi kognitif yang umum seperti intelegensia dan pemeriksaan yang spesifik.

Fungsi kognitif ini terdiri dari: 1) fungsi reseptif ; kemampuan untuk mendapatkan, memproses, mengklasifikasikan dan mengintegrasikan informasi, 2) fungsi memori dan belajar ; informasi yang dapat disimpan dan dapat dipanggil kembali, 3) fungsi berpikir, adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi, 4) fungsi ekspresif ; informasi-informasi yang didapat di komunikasikan dan dilakukan. Dengan kata lain yang dimaksud dengan fungsi kognitif adalah kemampuan untuk belajar, menerima dan memproses informasi dari lingkungannya.³⁰

Evaluasi fungsi kognitif meliputi beberapa bidang yaitu: 1) tingkat intelegensi umum, 2) perhatian dan konsentrasi, 3) kecepatan memproses informasi, 4) memori dan belajar untuk verbal dan nonverbal, 5) kemampuan berbahasa dan berkomunikasi, 6) fungsi motorik, 7) fungsi eksekutif dimana termasuk penalaran, perencanaan dan organisasi serta kelenturan berpikir.

2.5.1. INTELLIGENCE QUOTIENT (IQ)

Intelligence quotient sering disingkat dengan *IQ* merupakan hasil tes intelegensi untuk mengukur kemampuan dan intelegensi seseorang. Intelegensi (kecerdasan) itu sendiri adalah seluruh kemampuan individu untuk bertindak dan berfikir secara terarah guna mengolah dan menguasai lingkungan dengan efektif.

Wechsler mendefinisikan intelegensi sebagai kumpulan atau totalitas kemampuan seseorang untuk belajar, bertindak dengan tujuan tertentu, berpikir rasional dan menghadapi lingkungan dengan efektif.²⁵ Intelegensi dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan itu sendiri dipengaruhi oleh beberapa hal seperti gizi, pendidikan, pelatihan, dan ketrampilan.

Tes intelegensi meliputi kemampuan verbal, kelancaran kata, kemampuan mengenal angka, kemampuan keruangan, kemampuan

ingatan, kecepatan persepsi, dan kemampuan menalar. Berdasarkan skala intelegensi dapat digolongkan sebagai berikut:

Batas IQ Pada Setiap Golongan	Penggolongan Menurut Wechsler	Penggolongan Menurut Dep P & K
65 dan ke bawah	<i>Mental defective</i>	Keterbelakangan mental
66 – 79	<i>Borderline</i>	Lambat belajar
80 – 90	<i>Dull normal</i>	Lambat belajar
91 – 110	<i>Average</i>	Rata-rata
111 – 119	<i>Bright normal</i>	Di atas rata-rata
120 – 127	<i>Superior</i>	Superior
128 dan lebih	<i>Very superior</i>	Sangat superior

2.5.2. PEMERIKSAAN NEUROPSIKOLOGIK

Otak manusia merupakan organ yang sangat kompleks dengan banyak fungsi, untuk mengetahui kelainan fungsinya, dilakukan pemeriksaan neuropsikologik, yaitu suatu cara yang paling mudah untuk menilai intelegensi secara umum. Selain pemeriksaan intelegensi, pemeriksaan neuropsikologik menyangkut pula pemeriksaan fungsi memori (verbal dan nonverbal), kemampuan konsentrasi, ketrampilan memori, ketrampilan motorik, kognisi, visuospasial, dan bahasa.

Salah satu kegunaan utama evaluasi neuropsikologik adalah menentukan lokasi lesi di otak melalui analisa fungsi kognitif, bahkan hal ini dapat dicapai sebelum tampak kelainan struktur di otak dan pemeriksaannya adalah fungsi bahasa, visuospasial, dan memori.^{30,31,32}

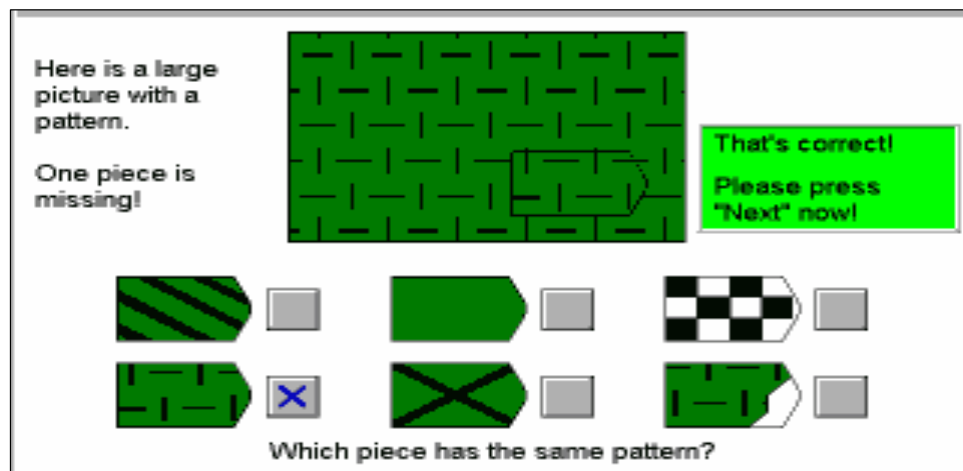
Mekanisme neuropsikologik dapat ditimbulkan oleh berbagai gangguan, termasuk didalamnya yaitu timbulnya gelombang-gelombang abnormal, misalnya pada epilepsi, yang dapat mempengaruhi kemampuan belajar dengan cara:³⁰

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

5. Langsung atau tidak langsung menghentikan fungsi otak akibat lepas muatan yang sering dan kronis pada saat tidur.

RAVEN PROGRESSIVE MATRICE

Raven Progressive Matrice adalah salah satu jenis pemeriksaan neuropsikologik pada anak dengan kesulitan belajar. Diciptakan oleh J.C. Raven pada tahun 1938.³³ Tes *RPM* dirancang terutama sebagai pengukur intelegensi umum. Tes ini terutama menuntut deduksi hubungan-hubungan di antara soal-soal abstrak. Soal-soal ini terdiri dari satu set matriks, atau pengaturan unsur-unsur desain ke dalam baris dan kolom, dari satu bagian gambar yang telah dikosongkan. Tugasnya adalah memilih satu sisipan yang hilang di antara alternatif yang ada. (Gbr.2) Soal-soal yang lebih mudah menuntut keakuratan diskriminasi, soal-soal yang lebih sulit melibatkan analogi, permutasi dan perubahan polo-pola dan hubungan-hubungan logis lainnya.



Gbr.2. Tes *Raven Progressive Matrice* (Dikutip dari : Neuropsychology of learning disabilities-adviware Pty Ltd 2004)

Kelebihan tes *RPM* dibandingkan tes neuropsikologik lainnya^{34,35} :

1. Termasuk tes neuropsikologik lintas budaya, sehingga dapat menyingkirkan satu atau lebih parameter yang mempunyai

perbedaan antara satu budaya dengan budaya lainnya. Misalnya: bahasa, dan materi tes.

2. Hanya memerlukan instruksi lisan yang sederhana.
3. Dapat digunakan secara luas pada berbagai tingkat kemampuan inteligensi.
4. Memungkinkan untuk dikerjakan oleh individu dengan gangguan-gangguan tertentu, misalnya: bisu, tuli dan keterbatasan motorik.
5. Tidak memperhitungkan kecepatan menjawab soal sebagai salah satu penilaian.

Raven Progressive Matrice terdiri atas 3 tes dengan penggunaan yang berbeda-beda, yaitu³³ :

1. *Standard Progressive Matrice (SPM)*
SPM terdiri dari 60 soal yang dikelompokkan ke dalam 5 seri, A,B,C,D dan E. Tes ini dapat dipergunakan untuk orang normal yang berusia 6-65 tahun.
2. *Coloured Progressive Matrice (CPM)*
CPM terdiri dari 36 soal yang dikelompokkan ke dalam 3 seri, A,Ab, dan B. Tes ini dapat dipergunakan untuk anak berusia 5-11 tahun, anak yang mengalami hambatan mental, dan orang usia lanjut.
3. *Advanced Progressive Matrice (APM)*
APM dapat dipergunakan untuk orang normal tanpa batasan waktu, yaitu untuk mengukur kemampuan observasi dan ”*clear thinking*”..
APM terdiri atas dua bagian. Bagian 1 terdiri dari 12 soal, sedangkan bagian 2 terdiri dari 36 soal. Tes ini dipergunakan untuk subyek yang berusia diatas 11 tahun.

2.6. ELEKTROENSEFALOGRAFI (EEG)

Pemeriksaan *EEG* dapat mendeteksi lebih dini jika ada perubahan listrik di neuron sebelum terjadi proses patologis yang menimbulkan kerusakan di otak. *EEG* juga merupakan alat analisa yang bisa membantu mendiagnosis dan memberi informasi adanya disfungsi serebral yang menyebabkan terjadinya gangguan kognitif.

Otak merupakan sekumpulan neuron, badan sel saraf dengan dendrit dan akson, yang masing-masing mempunyai fungsi tertentu. Dalam melakukan fungsinya neuron-neuron tersebut melakukan aktifitas yang akan merambat sepanjang serabut saraf untuk menghantarkan impuls saraf, naik dari korteks serebri ke perifer ataupun sebaliknya. Aktivitas listrik tersebut bersifat ritmik, terus menerus, diduga berasal dari talamus yang berfungsi sebagai semacam *pacemaker*, dipancarkan ke korteks serebri melalui jaringan neuron dengan sinaps-sinapsnya. Intensitas kegiatan listrik tersebut berubah sesuai dengan tingkat aktivitas otak. Meskipun demikian selalu terdapat aktifitas listrik dasar yang bersumber dari talamus tadi. *EEG* merekam aktifitas listrik tersebut sesampainya di korteks. Rekaman umumnya melalui elektroda yang diletakkan di kulit kepala.

2.6.1. TEHNIK PEMERIKSAAN *EEG*

EEG menggunakan elektroda yang ditempatkan di titik-titik tertentu di kulit kepala, dan mencatat perbedaan potensial listrik diantara titik-titik tersebut. Penempatan elektroda di kulit kepala menurut sistem tertentu yang disebut 10-20 sistem, dengan kode huruf yang menyatakan lokasi dan angka-angka ganjil melambangkan elektroda di sisi kiri dan angka-angka genap melambangkan elektrode di sisi kanan. Penempatan elektroda yang tepat dan baik merupakan prasyarat utama untuk mendapatkan hasil rekaman *EEG* yang baik dan dapat dipercaya.

2.6.2 HUBUNGAN GELOMBANG EPILEPTIFORM DENGAN KESULITAN BELAJAR

Definisi *Epileptiform* menurut *The International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (IFSECN)* adalah aktifitas gelombang atau kompleks gelombang yang berbeda dengan aktifitas gelombang latar belakang yang didapat melalui perekaman *EEG* subyek yang menderita epilepsi, dengan kriteri sbb¹⁵ :

1. *Sharp wave*
2. *Spike wave*
3. *Spike and slow wave complex*
4. *Multiple spike and slow wave complex*

Sel glia pada otak berfungsi untuk mengatur homeostasis, eksitabilitas neuron dan sinaptik *strength*. Adanya disfungsi pada sel glia menyebabkan terjadi penurunan *threshold seizure* dan merupakan faktor presipitasi untuk timbulnya bangkitan kejang. Adanya disfungsi sel glia dapat dideteksi melalui pemeriksaan *EEG*.

Disfungsi sel-sel glia menyebabkan homeostasis terganggu, terjadi ketidak seimbangan elektrolit dimana peningkatan Ca^{2+} akan menginduksi terjadinya *Paroxysmal Depolarizing Shifts (PDSs)* lokal yang dapat terekam melalui pemeriksaan *EEG* berupa gelombang epileptiform. Disamping itu pelepasan glutamat oleh sel-sel glia menyebabkan aktifitas neuron abnormal yang menimbulkan gelombang epileptiform.

Menurut beberapa penelitian yang terdahulu didapatkan adanya hubungan antara kelainan *EEG* dengan masalah kognitif yang menyebabkan kesulitan belajar.^{36,37,38} Gelombang *epileptiform* yang timbul pada anak terutama dengan kejang akan mempengaruhi perkembangan otak dan pada jangka panjang akan berefek pada kognitif melalui inhibisi mitosis sel, proses mielinisasi yang terganggu, serta penurunan jumlah sel dan ukurannya.^{39,40,41,42}

Telah dibuktikan bahwa lepasan gelombang *epileptiform* subklinis (tanpa disertai kejang) pada saat perekaman *EEG* berhubungan dengan terjadinya penurunan fungsi kognitif.^{43,44,45,46} Pada penelitian selanjutnya, terbukti adanya defisit kognitif yang bersifat sementara selama adanya lepasan gelombang *epileptiform* subklinis. Aarts dkk menamakan hal ini sebagai *Transitory Cognitive Impairment (TCI)*.^{47,48}

TCI meliputi gangguan global dari kewaspadaan atau perhatian dan penurunan transmisi informasi. Dilaporkan bahwa gelombang *epileptiform* akan berefek secara langsung pada proses informasi, memori jangka pendek, pemecahan masalah, abstraksi, dan pemusatan perhatian..^{8,9,48,49}

Pada tes "*simple reaction time*" yang digunakan oleh Aarts (1984), ditemukan adanya penurunan fungsi kognitif yang hampir 50% selama timbulnya gelombang *epileptiform* subklinis saat perekaman *EEG*.⁵⁰ Binnie & Marston (1992), mengatakan bahwa pelepasan gelombang *epileptiform* subklinis dapat menurunkan fungsi kognitif walaupun hanya sementara sehingga dapat menyebabkan kesulitan belajar.^{51,52} Gelombang *epileptiform* subklinis fokal dan multifokal menyebabkan gangguan yang lebih kecil pada fungsi kognitif dibandingkan dengan yang bersifat umum atau general.⁵³

Pada tahun 1986 dilakukan penelitian terhadap efek dari gelombang *epileptiform* subklinis pada membaca, berhitung dan kemampuan motorik sisi kanan.⁵⁴ Ditemukan terjadi gangguan pada kemampuan membaca yang signifikan yaitu berupa pengulangan, koreksi, penghilangan, pengurangan maupun penambahan pada cetusan gelombang *epileptiform* subklinis.⁵⁵

Dapat disimpulkan bahwa banyak fungsi kognitif seperti perhatian, konsentrasi, fungsi bicara, kalkulasi, memori jangka pendek, proses transformasi dan informasi, pengaturan kewaspadaan, visuospasial, visuomotorik, dan gangguan tingkah laku sangat berhubungan erat dengan kelainan gelombang *EEG* yang dapat berupa :

1. Gelombang *epileptiform* subklinik fokal, multifokal, umum, bersifat episodik.
2. Abnormalitas pada gelombang dasar berupa ireguler dengan latar belakang gelombang yang lebih lambat dari usianya.
3. Gelombang *epileptiform* subklinik yang menunjukkan lateralisasi.

Tidak semua kesulitan belajar karena DMO memberikan gambaran gelombang *epileptiform* pada pemeriksaan *EEG*. Munculnya gelombang *epileptiform* tergantung pada sensitivitas dan *negative predictive value* pemeriksaan *EEG* yang berhubungan dengan¹⁵ :

1. Perekaman *EEG* rutin atau prolong, pada pemakaian *continue* sensitivitas akan meningkat.
2. Perekaman *EEG* yang dilakukan saat tidur akan meningkatkan sensitivitas.
3. Penggunaan stimulasi fotik dan hyperventilasi akan memudahkan munculnya gelombang *epileptiform*.

2.7. TERAPI DENGAN OBAT ANTI EPILEPSI

Banyak peneliti yang merasa yakin bahwa jika pelepasan gelombang *epileptiform* dibiarkan berlanjut untuk jangka panjang akan mengakibatkan defisit kognitif yang permanen. Karena itu penting terapi dini untuk anak-anak dengan deteriorasi kognitif dan kelainan pada rekaman *EEG*.

Marston dkk (1993) mendapati terapi dengan obat-obat anti epilepsi terhadap anak dengan *TCI* akan menghasilkan perbaikan fungsi psikososial yang signifikan.⁵⁶ Bahkan suatu penelitian telah mengkonfirmasi bahwa pengurangan pelepasan gelombang *epileptiform* dengan obat anti epilepsi akan memperbaiki perilaku anak.⁵⁷ Terapi dengan obat anti epilepsi pada beberapa pasien epilepsi diketahui tidak dapat mengontrol kejangnya secara tuntas tetapi dapat mengontrol pelepasan gelombang paku sehingga sangat bermanfaat

untuk fungsi kognitifnya. Aarts, Rapin, Kastelejn, menyarankan supaya anak-anak dengan kesulitan belajar yang ditandai dengan gangguan kognitif yang berhubungan dengan abnormalitas pada rekaman *EEG* yang berupa paroksismal gelombang *epileptiform* subklinik, terutama yang mempunyai gelombang paku (tajam dan runcing) atau tajam lambat, diberi terapi obat-obat anti epilepsi, dengan harapan dapat menekan gelombang *epileptiform* subklinik sehingga dapat memperbaiki fungsi kognitif.⁵⁸

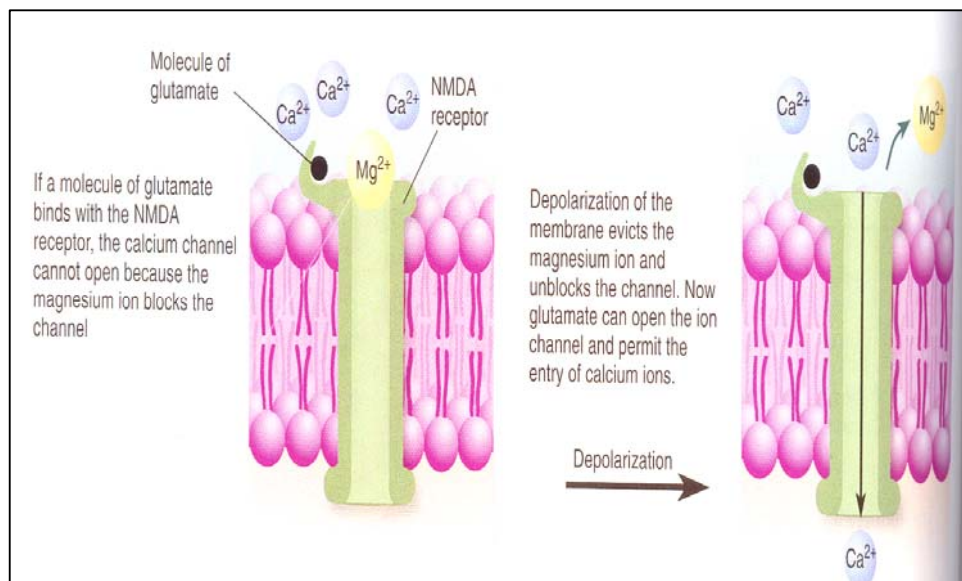
2.7.1 MEKANISME KERJA OBAT ANTI EPILEPSI

Diketahui bahwa serangan epilepsi menyebabkan kerusakan neuron. Kerusakan ini tidak hanya timbul akibat hipoksia/iskemia, namun oleh mekanisme yang lebih spesifik. Otak menggunakan glukosa sebagai sumber utama energi. Glutamat merupakan metabolit utama dalam metabolisme glukosa melalui siklus *Krebs*, maka glutamat beredar luas di jaringan otak maupun *Liquor Cerebro Spinal*. Peran glutamat adalah sebagai bahan untuk sintesis protein dan peptida, juga sebagai prekursor dalam pembuatan *GABA*. Glutamat dikenal sebagai eksitotoksik yang bisa berdampak pada kerusakan dan kematian neuron. Neuron mempunyai jenis reseptor glutamat yang berbeda-beda di permukaannya yaitu inotropik dan metabotropik. Reseptor metabotropik glutamat melakukan aksi tak langsung pada kanal ion melalui sistem *second messenger*. Reseptor inotropik yaitu *AMPA* dan *NMDA*. Reseptor *NMDA* menggunakan Mg sebagai "penjaga pintu gerbang", jika membran terdepolarisasi, ion Mg menepi, kanal terbuka dan masuklah ion Ca. (Gbr.3) Peranan Ca^{2+} dalam neuron sangatlah penting untuk *neuroplasticitas*. Akan tetapi apabila Ca^{2+} berlebihan (*Ca overload*) dalam neuron maka akan terjadi perangsangan kronik *NMDA* dan ini akan mengaktifkan reseptor ekstrasinaptik dari *NMDA* yang selanjutnya akan merangsang pelepasan faktor apoptosis seperti sitokrom C dari mitokondria. Sehingga disimpulkan bahwa ion Ca

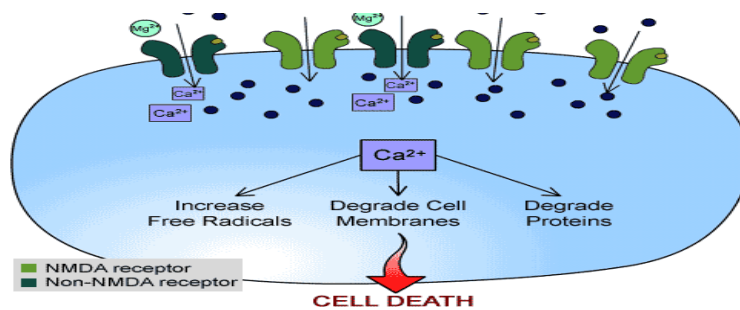
dipandang sebagai mediator utama dalam proses eksitotoksik menuju kerusakan sel.(Gbr.4) Masuknya ion Ca memicu pelepasan neurotransmitter seperti glutamat, maka mencegah masuknya ion Ca sangat penting.

Melalui mekanisme neurotransmitter dan ion-ion di atas, maka dapat diambil kesimpulan bahwa hal-hal dibawah ini diharapkan dapat diatasi dengan penggunaan anti konvulsan, agar tidak terjadi kerusakan neuron⁵⁹:

1. Merintang secara selektif potensial aksi frekuensi tinggi
2. Membatasi letupan berulang yang lama bertahan, misalnya penyekat kanal ion Na.
3. Penguatan inhibisi oleh *GABA*
4. Mengurangi aktivitas kanal *voltage sensitive* ion Ca
5. Menurunkan eksitasi glutamat.



Gbr.3. Mg sebagai penjaga pintu gerbang reseptor NMDA. (Dikutip dari: Drug Treatment of Epilepsy. Br Med J, 1999)



Gbr.4. Ion Ca sebagai mediator utama dalam proses kerusakan sel. (Dikutip dari : Epilepsy and Behaviour, 2002)

2.7.2. LAMOTRIGIN

Diakui dan disetujui sebagai Obat Anti Epilepsi (OAE) tambahan, aman dan manjur sebagai OAE tunggal untuk penderita baru, serangan yang tidak teratasi dengan OAE standar.^{60,61,62} Lamotrigin efektif untuk anak-anak maupun orang dewasa, dan dapat digunakan untuk epilepsi parsial, general, absans.^{663,64,65} Dapat sebagai monoterapi maupun dikombinasi. Lamotrigin tidak memberikan efek negatif pada kognitif sebaliknya pada beberapa kasus justru dapat memperbaiki fungsi kognitif dan memperbaiki mood.^{66,67,68,69,70} Obat-obat anti epilepsi termasuk lamotrigin juga digunakan sebagai terapi pada nyeri neuropatik.

Kombinasi dengan karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon, dosis awal lamotrigin 50 mg , diberikan 2 x sehari, dinaikkan sampai 100-200 (2X sehari). Dosis pemeliharaan 5-15 mg/kg/hari. Dosis pemeliharaan individual ditentukan oleh perkembangan klinis penderita. Kadar efektif dalam serum 2-20 mg/L.

Pemberian oral diabsorpsi secara baik. Puncak konsentrasi dicapai 1-3 jam setelah minum obat. Metabolisme di hati, dan diekskresi di ginjal. Dapat ditemukan di urin dalam persentase kecil. Waktu paruh antara 24-41 jam. Tidak menginduksi atau menghambat enzim hati, tidak mempengaruhi metabolisme obat lain yang larut dalam lemak.

Aksi utama melalui stabilisasi membran neuron dengan blokade terhadap *voltage-dependent sodium channel conductance*, ini mirip dengan karbamazepin atau fenitoin. Aksi langsung terhadap neurotransmitter tidak jelas, diduga beraksi sebagai antiglutamat. Efek samping paling sering yaitu, *dizziness*, mengantuk, pandangan kabur atau diplopia, gangguan keseimbangan, nyeri kepala, dan ruam kulit. Dari penelitian terdahulu diketahui efek samping yang muncul, sbb⁷¹:

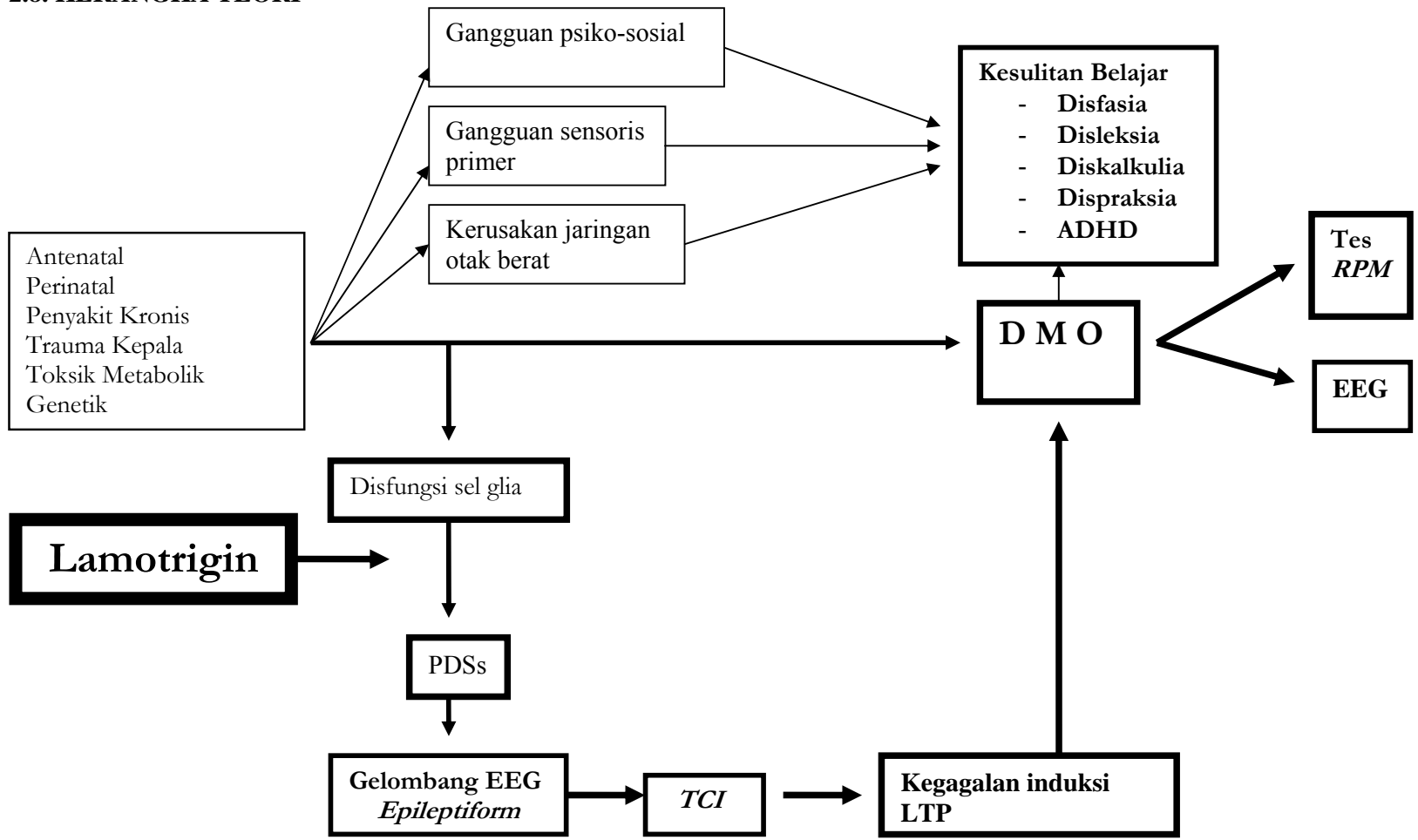
**Dose-related Adverse Events from
A Randomized Placebo-controlled Trial**

Adverse Experience (AE)	Percent of patients Experiencing AE		
	Placebo (n=73)	Lamotrigin 300mg (n=71)	Lamotrigin 500mg (n=72)
Ataxia	10	10	28^{1,2}
Blurred Vision	10	11	25^{1,2}
Diplopia	8	24¹	49^{1,2}
Dizziness	27	31	54^{1,2}
Nausea	11	18	25
Vomiting	4	11	18

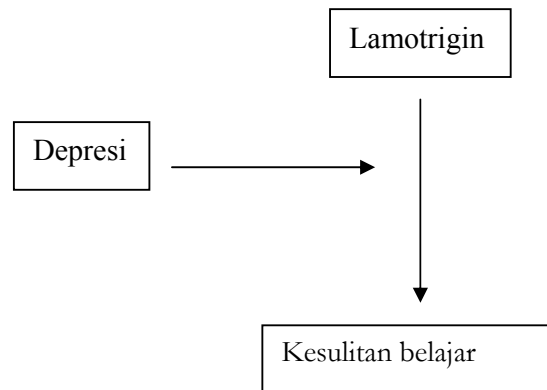
1. **Significantly greater than placebo group ($p < 0,05$)**
2. **Significantly greater than group receiving Lamotrigin 300mg ($p < 0,05$)** (Dikutip dari : EPILEPSIA.Lippincott-Raven.1997,38)

Pada anak dengan kesulitan belajar yang disertai gelombang *EEG epileptiform*, pemberian Lamotrigin diberikan selama 3 bulan karena dari hasil penelitian terdahulu diketahui Lamotrigin dapat mengontrol kejang dan menurunkan frekwensi serangan pada epilepsy *petit mal*, *Lennox Gestaut Syndrome* dan *general epilepsy*. Ketika dibandingkan dengan *follow up* selama lebih dari 1 tahun, tidak didapati adanya peningkatan frekwensi kejang yang signifikan. Sehingga dipakai acuan waktu yang paling pendek.⁷¹

2.8. KERANGKA TEORI



2.9 KERANGKA KONSEP



2.10. HIPOTESIS

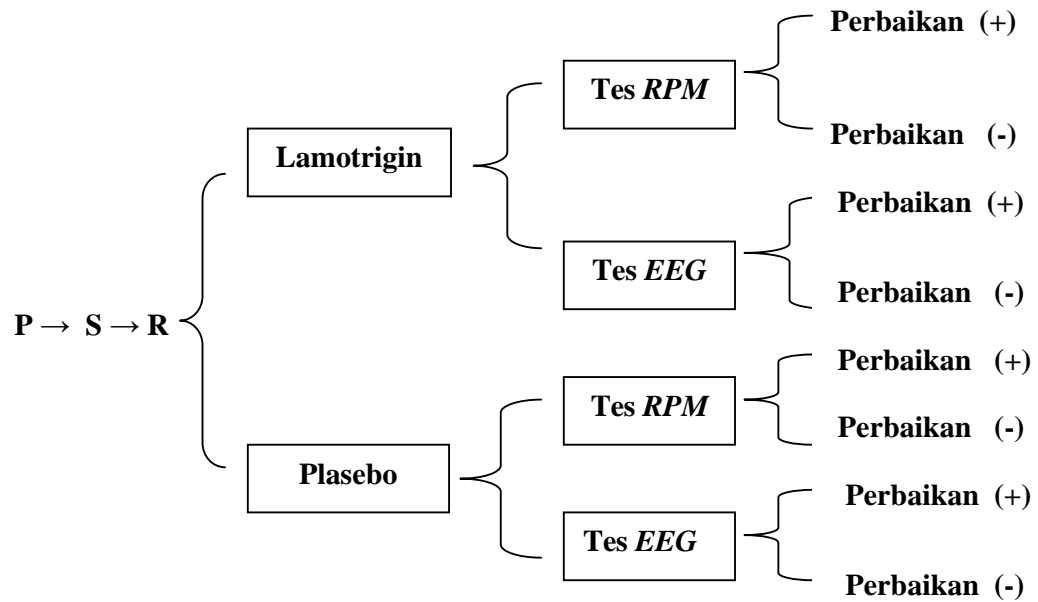
Anak dengan kesulitan belajar yang mempunyai gambaran *EEG epileptiform*, dengan terapi Lamotrigin akan menunjukkan perbaikan hasil tes *Raven Progressive Matrice* dan hasil pemeriksaan *EEG*.

BAB 3
METODA PENELITIAN

3.1. JENIS PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan pendekatan *Randomized Control Trial, single blind* Randomisasi sederhana dilakukan dengan tabel. Subyek yang memenuhi syarat penerimaan sampel selanjutnya dialokasikan secara random menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kelompok perlakuan diberikan obat Lamotrigin 50 mg/hari per-oral Dan kelompok kontrol diberi plasebo selama 90 hari, dengan keluaran (*outcome*) adalah berupa peningkatan skor hasil tes *RPM* dan pengurangan frekwensi dan atau amplitudo aktifitas gelombang *EEG epileptiform*.



Keterangan :
P : Populasi
S : Sampel
R : Random

EEG : Electroencephalography, RPM : Raven Progressive Matrice

3.2. RUANG LINGKUP SAMPEL DAN POPULASI

3.2.1. Ruang Lingkup dan Sampel

Ruang lingkup penelitian ini adalah merupakan penelitian di bidang Neurologi, Neuropediatri dan Farmakologi, dimana sampel diambil dari anak-anak dengan kesulitan belajar di YPAC Semarang dengan kriteria inklusi dan eksklusi :

Kriteria inklusi:

1. Penderita yang telah didiagnosis dengan kesulitan belajar, laki-laki dan perempuan usia 6-11 tahun.
2. Nilai *IQ* : 65 - 90
3. Hasil pemeriksaan *EEG* didapati gelombang *epileptiform*
4. Tidak sedang minum obat psikotropika dan anti epilepsi
5. Tidak menderita penyakit kronik
6. Tidak menderita epilepsi
7. Tidak menderita gangguan penglihatan
8. Tidak menderita gangguan pendengaran
9. Bersedia dengan sukarela untuk menjadi responden

Kriteria eksklusi :

1. Kejang
2. Trauma kepala
3. Timbul reaksi hipersensitifitas terhadap Lamotrigin (diketahui dari anamnesis: didapatkan *dizziness*, mengantuk, pandangan kabur atau diplopia, gangguan keseimbangan, nyeri kepala, dan ruam kulit ; setelah pemberian Lamotrigin 50 mg per-oral).
4. Tidak melaksanakan peraturan penelitian sesuai *informed consent*.

Perhitungan besarnya sampel menggunakan rumus: *Lwangga-Lameshow* dengan tingkat kepercayaan 95% dengan proporsi populasi 10% dan didapat sample 20 orang.

$$N = \frac{Z^2 1 - \alpha/2 \times P(1 - P)}{d^2}$$

Keterangan :

- N : besar sample
 $Z^2 1 - \alpha/2$: tingkat kepercayaan 95 % = 1,96
P : perkiraan proporsi populasi 10 % = 0,1
d : tingkat kesalahan 10 %
N : 20 orang

3.2.2. Populasi

1. Populasi target : Anak dengan kesulitan belajar
2. Populasi terjangkau : Anak dengan kesulitan belajar di YPAC Semarang

3.3. BAHAN DAN ALAT

1. Data primer dari sampel dengan beberapa kerakter (umur, jenis kelamin anak, riwayat tumbuh kembang, riwayat ante-partum, partu, dan post-partum, riwayat penyakit, umur ibu, pekerjaan ibu, umur bapak, pekerjaan bapak) didapatkan dengan anamnesis menggunakan kuesioner.
2. Data mengenai prestasi belajar, nilai *IQ* didapatkan dari catatan dokumen pribadi anak di YPAC Semarang.
3. Pemeriksaan fisik umum.
4. Pemeriksaan fisik neurologik.
5. Pemeriksaan *EEG*.
6. Tes *Raven Progressive Matrice*.

Alat-alat yang digunakan adalah : senter, palu refleks, alat *EEG*, instrumen *RPM*.

3.4. IDENTIFIKASI VARIABEL

Variabel tergantung : *Raven Progressive Matrice EEG*

Variabel bebas : Lamotrigin

Variabel pengganggu: Gangguan psikologis (depresi)

3.5 BATASAN OPERASIONAL

NO	VARIABEL	SKALA
1.	Kesulitan belajar pada anak : adalah anak dengan hasil yang dicapai dalam salah satu atau lebih, bidang bahasa, membaca, menulis, berhitung, di bawah hasil yang semestinya dapat dicapai sesuai dengan tingkat usia dan akademik atau anak dengan prestasi belajar formal yang rendah, yang tidak disertai adanya gangguan sensorik primer. Adanya gangguan sensorik primer (penglihatan, pendengaran) ditentukan dengan melakukan pemeriksaan fisik neurologik.	Nominal
2.	EEG : Pemeriksaan dengan menggunakan alat EEG standar di RS.Dr.Kariadi Semarang. Dilakukan oleh peneliti, dan hasilnya diinterpretasikan oleh seorang Pakar neurofisiologi. Gelombang <i>EEG epileptiform</i> meliputi : <ul style="list-style-type: none">• <i>Spike wave</i>• <i>Sharp wave</i>• <i>Spike and sharp wave</i> Perbaikan gelombang epileptiform : hilangnya atau pengurangan aktifitas gelombang epileptiform dalam frekwensi dan atau amplitudonya. Hasil EEG baik : terdapat penurunan amplitudo dan atau frekwensi gelombang epileptiform. Hasil EEG buruk : tidak terdapat penurunan amplitudo dan atau frekwensi gelombang epileptiform.	Ordinal
3.	Obat : Dosis Lamotrigin per-oral : 50 mg/hari dosis tunggal Placebo diberi kemasan yang sama dengan Lamotrigin Pemberian obat oleh peneliti.	Nominal

4.	<p>Obat Psikotropika Berdasarkan penggunaan klinis obat psikotropika dibagi menjadi 4 golongan :</p> <p>1. Obat anti psikotik :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Derivat Fenotiazin : Klorpromazin, Promazin, Mepazin, Tioridazin, Asetofenazin, Karfenazin, Flufenazin, Triflupromazin, Perfenazin, Proklorperazin, Trifluoperazin tripropazat • Non Fenotiazin : Klorprotiksen • Butirofenon : Haloperidol <p>2. Anti Ansietas : Benzodiazepin : Diazepam, Klordiazepoksid, Klorazepat</p> <p>3. Anti Depresi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penghambat MAO : Isokarboksazid, Nialamid, Fenelzin. • Senyawa Dibenzazepin: Imipramin, Desmetilimipramin, Amitriptilin, Desmetilamitriptili. • Senyawa lain : Amoksapin, Maprotilin, Trazodon, Fluoksetin, Bupropion, Nomifex, Mianserin. <p>4. Obat Psikotropik : Meskalin, Dietilamid asam lisergat, Mariyuana</p>	Nominal
5.	<p>Obat anti epilepsi (OAE) Fenitoin, Karbamasepin, Asam valproat, Fenobarbital, Okskarbasepin, Klobasam, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramet, Levetiracetam.</p>	Nominal
6.	<p>Epilepsi adalah : keadaan bangkitan akibat disfungsi sementara jaringan otak karena cetusan listrik neuron peka rangsang yang berlebihan, yang menimbulkan manifestasi motorik, sensorik, atau psikis yang tiba-tiba dan sesaat.</p>	Nominal
7.	<p>Penyakit kronik adalah :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kejang : epilepsi, kejang demam, penyakit infeksi, trauma kepala • TBC : berdasarkan pemeriksaan x foto thorax • Infeksi susunan saraf pusat : meningitis, ensefalitis, abses serebri. • Penyakit jantung : dengan pemeriksaan fisik ditemukan bising jantung, sianosis. 	Nominal
9.	<p>Tes Raven Progressive Matrice dilakukan dan diinterpretasikan oleh seorang Psikolog. Perubahan hasil tes <i>RPM</i> : peningkatan skor <i>RPM</i></p>	Ordinal

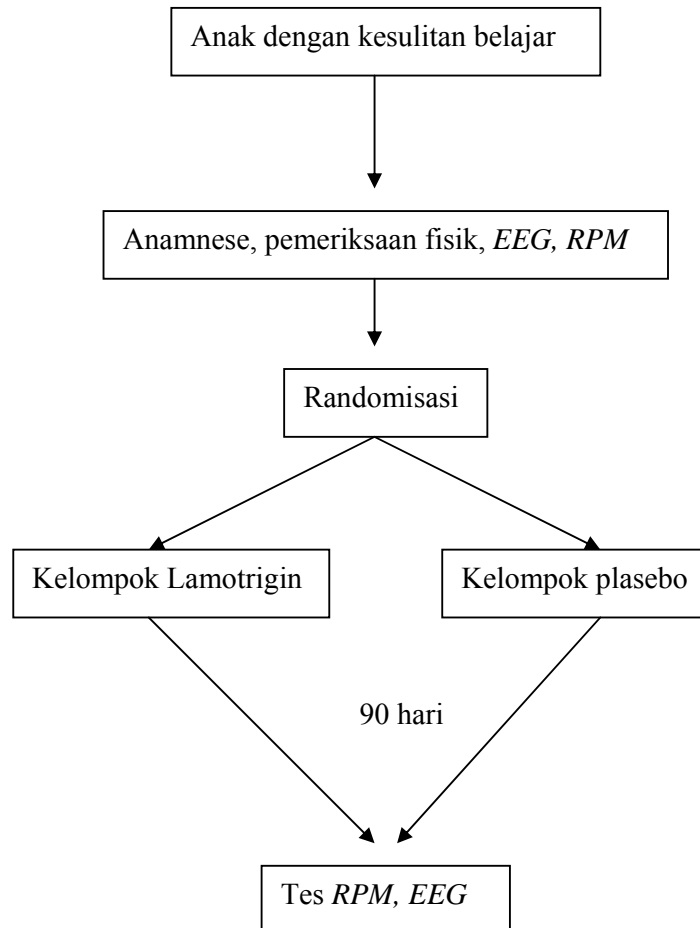
3.6. ALUR PENELITIAN

Terhadap seluruh penderita yang masuk dalam kriteria *inklusi* dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan *EEG* dan tes *RPM*.

Kelompok perlakuan mendapat terapi Lamotrigin 50 mg per-oral/hari. Kelompok kontrol mendapatkan plasebo yang diberi kemasan serupa dengan lamotrigin. Perlakuan diberikan selama 90 hari selanjutnya dilakukan penilaian ulang terhadap hasil pemeriksaan *EEG* dan tes *RPM* pada hari ke-91, disimpulkan ada atau tidak adanya perubahan skor *RPM* dan hasil pemeriksaan *EEG*.

Randomisasi obat dilakukan dengan metode randomisasi sederhana. Lamotrigin dan plasebo diberikan peneliti kepada orangtua anak sekali seminggu sambil melakukan pemeriksaan fisik terhadap anak juga ditanyakan mengenai ada tidaknya keluhan yang timbul akibat pemberian Lamotrigin. Jika terjadi reaksi hipersensitifitas, obat dihentikan dan anak mendapat terapi standar untuk hipersensitifitas oleh peneliti. Efek samping Lamotrigin biasanya timbul pada pemberian obat pertama kali dengan dosis tinggi dan penambahan dosis berikutnya yang terlalu cepat. Untuk membatasi timbulnya efek samping, peneliti menggunakan dosis minimal tanpa peningkatan dosis selanjutnya. Telah diberikan edukasi terhadap orangtua dan guru kelas yang dilakukan secara lisan dan tulisan terhadap kemungkinan munculnya efek samping dan segera memutus obat jika efek tersebut muncul dan menghubungi peneliti untuk tindakan selanjutnya.

BAGAN ALUR PENELITIAN



3.7 ANALISIS DATA

Terhadap data yang telah dikumpulkan dilakukan data cleaning, coding dan tabulasi. Data yang berskala kategori (jenis kelamin, jenis gelombang epileptiform, lokasi lesi, hemisfer) dideskripsikan sebagai distribusi frekwensi dan persentase. Data yang berskala kontinyu (umur, hasil pemeriksaan *EEG* serta skor *RPM*) dideskripsikan sebagai rerata dan simpangan baku atau median. Pada data yang berskala kontinyu sebelum dilakukan uji hipotesis dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk*. Perbedaan distribusi variabel yang berskala kategorial antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan diuji dengan uji χ^2 . Perbedaan antara variabel yang berskala

kontinyu pada kedua kelompok penelitian diuji dengan uji t. Distribusi yang tidak normal diuji dengan *Mann-Whitney*.

Perubahan skor *RPM* dan gelombang *EEG* dari perlakuan hari ke-0 sampai ke-90 di uji dengan uji *Mann-Whitney*, perbedaan dianggap bermakna jika $p \leq 0,01$. Analisa data dilakukan dengan menggunakan program *Statistics Program for Social Science (SPSS) for Windows* versi 11,5 (USA, Inc).

3.8. ETIKA PENELITIAN

- 8.1. Sebelum melakukan penelitian dimintakan ethical clearance dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang.
- 8.2. Setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini, selanjutnya dimintakan persetujuan dari orangtua anak (informed consent).
- 8.3. Untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti, responden tidak dikenakan biaya.
- 8.4. Responden mendapat pengganti biaya transportasi ke RS Dr.Kariadi Semarang.

3.9. KETERBATASAN PENELITIAN

Pada penelitan ini dijumpai keterbatasan yang dapat mempengaruhi hasil penelitian yaitu lamanya perekaman *EEG* yang relatif singkat karena keterbatasan responden dan lamanya pemberian Lamotrigin pada penelitian ini hanya 90 hari (sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu), jika digunakan waktu yang lebih lama lagi maka dapat dilakukan penilaian perubahan skor *RPM* dan *EEG* beberapa kali.

Penelitian ini tidak menggunakan pembutaan ganda tetapi pembutaan tunggal karena peneliti harus melakukan evaluasi munculnya efek samping obat dalam waktu seminggu sekali.

Belum dapat menilai perubahan kognitif pada kesulitan belajar secara spesifik (disfasia murni, disleksia murni, dll)

BAB 4
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 GAMBARAN UMUM OBJEK PENELITIAN

Pada penelitian yang telah dilakukan di YPAC Semarang sejak bulan September 2006 sampai dengan Februari 2007 didapatkan 60 orang anak dengan kesulitan belajar tetapi yang memenuhi kriteria inklusi hanya 55 orang anak. Dari 55 orang anak tersebut drop out 15 orang anak (alergi, tidak bersedia melanjutkan pengobatan, tidak mematuhi peraturan) Jadi yang mengikuti penelitian sampai selesai hanya 40 orang anak.

Data yang dikumpulkan pada tahap awal perlakuan adalah *EEG* dan tes neuropsikologi yaitu *RPM*. Perlakuan dengan pemberian Lamotrigin dilakukan pada 20 responden sebagai kelompok eksperimen dan pemberian *placebo* dilakukan pada 20 responden sebagai kelompok kontrol. Data diukur pada saat *pre-treatment* dan pada *post-treatment* untuk mengetahui perubahan masing-masing variabel setelah diberi perlakuan yaitu lamotrigin. Pengukuran data pada *pre-treatment* bertujuan untuk mengetahui data sebelum diberikan perlakuan, sedangkan data yang diukur pada *post-treatment* bertujuan untuk mengetahui dampak dari perubahan setelah responden dianggap memenuhi syarat munculnya efek *treatment* yang diberikan. Karakteristik responden kelompok Lamotrigin dan kelompok Placebo berdasarkan pengukuran pre dan post treatment dapat dilihat pada tabel 4.1.

Dari 40 orang anak dengan kesulitan belajar yang diteliti ternyata distribusi berdasarkan jenis kelamin untuk kelompok Lamotrigin didapatkan sebanyak 14 (70%) anak laki-laki dan 6 (30%) anak perempuan. Sedangkan untuk kelompok *placebo* terdiri dari sebanyak 14 (70%) anak laki-laki dan 6 (30%) anak perempuan. (lihat Tabel 4.2).

Tabel 4.1

Variabel	Pengukuran			
	Pre-Treatment		Post-Treatment	
	Lam	Pla	Lam	Pla
Jenis Kelamin				
Laki-laki	14(70%)	14(70%)		
Perempuan	6(30%)	6(30%)		
	P=0,079	p=0,494		
Umur				
8 tahun	4(20%)	4(20%)		
9 tahun	3(15%)	4(20%)		

10 tahun	3(15%)	4(20%)		
11 tahun	10(50%)	8(40%)		
	p=0,074	p=0,074		
Diagnosis EEG				
Buruk	20(100%)	20(100%)	10(50%)	20(100%)
Baik	-	-	10(50%)	-
			P=1,000	
Lobus				
1 lokasi	2(10%)	3(15%)		
2 lokasi	13(65%)	13(65%)		
3 lokasi	5(25%)	4(20%)		
	p=0,008	p=0,011		
Hemisfere				
Kiri	5(25%)	5(20%)		
Kanan	5(20%)	5(20%)		
Kiri>Kanan	6(30%)	8(40%)		
Kiri,Kanan	2(10%)	2(10%)		
Kiri=Kanan	2(10%)			
	P=0,478	p=0,308		
Jenis Gelombang				
SP	16(80%)	17(85%)		
SW	2(10%)	1(5%)		
SP-SW	2(10%)	2(10%)		
	P=0,000	p=0,000		
CPM				
6 – 10	3(15%)	3(15%)	-	3(15%)
11 - 15	10(50%)	14(55%)	3(15%)	11(55%)
16 - 20	5(25%)	5(25%)	9(45%)	6(30%)
21 – 25	-	-	5(25%)	-
26 – 30	1(5%)	-	2(10%)	-
31 – 35	1(5%)	-	1(5%)	-
	p=0,678	p=0,911	p=0,570	

Tabel 4.2

Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

Kelompok	Kategori	n	%
Lamotrigin	Laki-Laki	14	70
	Perempuan	6	30
	Total	20	100
<i>Placebo</i>	Laki-Laki	14	70
	Perempuan	6	30
	Total	20	100

Umur responden bervariasi antara umur 8 tahun hingga 11 tahun dengan perincian pada kelompok Lamotrigin yang berumur 8 tahun berjumlah 4 (20%) anak, kemudian umur 9 tahun sebanyak 3 (15%) anak, umur 10 tahun sebanyak 3 (15%) anak, dan umur 11 tahun sebanyak 10 (50%). Sedangkan kelompok *placebo* yang berumur 8 tahun sebanyak 4 (20%) anak, kemudian umur 9 tahun sebanyak 4 (20%) anak, umur 10 tahun sebanyak 4 (20%) anak, dan umur 11 tahun sebanyak 8 (40%) (lihat Tabel 4.3).

Tabel 4.3
Distribusi Responden Berdasarkan Umur Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

Kelompok	Kategori	n	%
Lamotrigin	8 Tahun	4	20
	9 Tahun	3	15
	10 Tahun	3	15
	11 Tahun	10	50
	Total	20	100
Placebo	8 Tahun	4	20
	9 Tahun	4	20
	10 Tahun	4	20
	11 Tahun	8	40
	Total	20	100

Distribusi anak dengan kesulitan belajar berdasarkan lokasi Lobus yang terbanyak memiliki gelombang *epileptiform*, ditemukan dari 20 anak pada kelompok Lamotrigin ternyata di 1 lokasi sebanyak 2 (10%) anak, 2 lokasi sebanyak 13 (65%) anak, dan 3 lokasi sebanyak 5 (25%) anak. Sedangkan pada kelompok *placebo* yang mengalami gangguan di 1 lokasi sebanyak 3 (15%) anak, 2 lokasi sebanyak 13 (65%) anak, dan 3 lokasi sebanyak 4 (20%) anak. (lihat Tabel 4.4).

Tabel 4.4
Distribusi Responden Berdasarkan Jumlah Lokasi Lobus yang Terkena Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

Kelompok	Kategori	n	%
Lamotrigin	1 Lokasi	2	10
	2 Lokasi	13	65
	3 Lokasi	5	25
	Total	20	100
<i>Placebo</i>	1 Lokasi	3	15

2 Lokasi	13	65
3 Lokasi	4	20
Total	20	100

Distribusi berdasarkan lokasi Hemisfer yang terganggu pada ke 40 orang anak dengan kesulitan belajar didapatkan bahwa untuk kelompok Lamotrigin di bagian kiri sebanyak 5 (25%) anak, bagian kanan sebanyak 5 (25%) anak, bagian kiri>kanan sebanyak 6 (30%) anak, kiri<kanan sebanyak 2 (10%) anak, dan kiri=kanan sebanyak 2 (10%) anak. Sedangkan pada kelompok *placebo* di bagian kiri sebanyak 5 (25%) anak, bagian kanan sebanyak 5 (25%) anak, bagian kiri>kanan sebanyak 8 (40%) anak, dan kiri<kanan sebanyak 2 (10%) anak. (lihat Tabel 4.5).

Tabel 4.5
Distribusi Responden Berdasarkan Bagian Hemifer yang Terkena Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

Kelompok	Kategori	n	%
Lamotrigin	Kiri	5	25
	Kanan	5	25
	Kiri > Kanan	6	30
	Kiri < Kanan	2	10
	Kiri = Kanan	2	10
	Total	20	100
<i>Placebo</i>	Kiri	5	25
	Kanan	5	25
	Kiri > Kanan	8	40
	Kiri < Kanan	2	10
	Kiri = Kanan	-	-
	Total	20	100

Distribusi anak dengan jenis gelombang didapatkan data pada kelompok Lamotrigin dengan gelombang *SP* sebanyak 16 (80%) anak, gelombang *SW* sebanyak 2 (10%) anak, dan gelombang *SP-SW* sebanyak 2 (10%) anak. Sedangkan pada kelompok *placebo* dengan gelombang *SP* sebanyak 17 (85%) anak, gelombang *SW* sebanyak 1 (5%) anak, dan gelombang *SP-SW* sebanyak 2 (10%). (lihat Tabel 4.6)

Tabel 4.6
Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Gelombang Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

Kelompok	Kategori	n	%
Lamotrigin	<i>SP</i>	16	80
	<i>SW</i>	2	10
	<i>SP-SW</i>	2	10
	Total	20	100
Placebo	<i>SP</i>	17	85
	<i>SW</i>	1	5
	<i>SP-SW</i>	2	10
	Total	20	100

Berdasarkan analisis EEG di peroleh data pada 20 anak di kelompok Lamotrigin menunjukkan bahwa pada *pre-treatment* secara keseluruhan anak didiagnosis buruk. Hal ini berbeda dengan *post-treatment* yang menunjukkan bahwa sebanyak 10 (50%) anak didiagnosis buruk dan sebanyak 10 (50%) didiagnosis baik. (lihat Tabel 4.7)

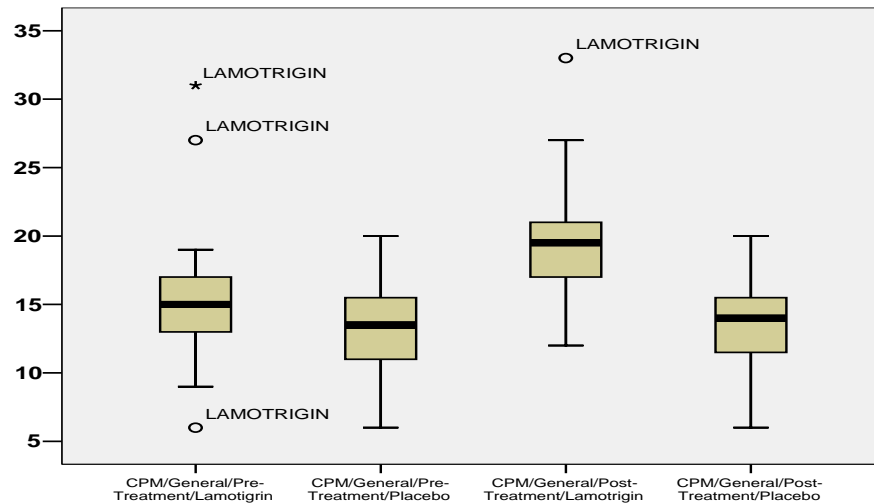
Tabel 4.7
Distribusi Responden Berdasarkan Diagnosis EEG Pada *Pre-Treatment* dan *Post-Treatment* Untuk Kelompok Lamotrigin

Waktu	Kategori	n	%
<i>Pre- Treatment</i>	Buruk	20	100
	Baik	-	-
	Total	20	100
<i>Post-Treatment</i>	Buruk	10	50
	Baik	10	50
	Total	20	100

Berdasarkan analisis dengan *RPM* di peroleh data pada 20 anak di kelompok Lamotrigin menunjukkan bahwa pada *pre-treatment* mayoritas anak pada rentang skor antara 10 sampai dengan 15. Hal ini berbeda dengan *post-treatment* yang menunjukkan bahwa sebanyak mayoritas anak pada rentang skor 16 sampai dengan 20. (lihat Tabel 4.8 dan Gambar 4.1).

Tabel 4.8
Distribusi Responden Berdasarkan Skor RPM General Untuk
Kelompok Lamotrigin

Waktu	Kategori	n	%
<i>Pre- Treatment</i>	1 – 5	-	-
	6 – 10	3	15
	11 – 15	10	50
	16 – 20	5	5
	21 – 25	-	-
	26 – 30	1	1
	31 - 35	1	1
	Total	20	100
<i>Post-Treatment</i>	1 – 5	-	-
	6 – 10	-	-
	11 – 15	3	15
	16 – 20	9	45
	21 – 25	5	25
	26 – 30	2	10
	31 - 35	1	5
	Total	20	100



Gambar 4.1 Distribusi Responden Berdasarkan skor *CPM* Pada *Pre-Treatment* dan *Post-treatment* Untuk Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo*

4.2 ANALISIS DATA

4.2.1 Perbedaan EEG Antara Kelompok Lamotrigin dan Kelompok *Placebo* Pada *Pre-Treatment* dan *Post-Treatment*

Uji beda menggunakan teknik analisis statistik non-parametrik dilakukan karena data penelitian tidak memenuhi asumsi normalitas (lihat Tabel 4.9).

Tabel 4.9
Hasil Uji Normalitas Data Dengan *Shapiro-Wilk*

	<i>Shapiro-Wilk</i>		
	Statistik	df	<i>p</i>
<i>EEG//Pre</i>	-	-	-
<i>EEG//Post</i>	0,46	40	0,00
<i>CPM//Pre</i>	0,15	40	0,01
<i>CPM//Post</i>	0,10	40	0,20

Uji beda *Mann-Whitney* dilakukan untuk mengetahui perbedaan antara *EEG pre-treatment* pada kelompok Lamotrigin dengan *EEG post-treatment* pada kelompok lamotrigin. Untuk memperkuat hasil penelitian juga diuji perbedaan antara *EEG pre-treatment* pada kelompok Lamotrigin dengan *EEG pre-treatment* pada kelompok placebo serta *EEG post-treatment* pada kelompok lamotrigin dengan *EEG post-treatment* pada

kelompok *placebo*. Hasil analisis data dapat dilihat pada Tabel 4.10 berikut ini.

Tabel 4.10
Perbedaan Diagnosis EEG Berdasarkan Pre-Treatment dengan Post-Treatment dan Berdasarkan Kelompok Lamotrigin dengan Kelompok Placebo

EEG // Pre-Treatment // Lamotrigin						
EEG // Post-Treatment // Lamotrigin						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
<i>Pre // Lamotrigin</i>	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
<i>Post // Lamotrigin</i>	20	1,50	1,00	2,00	1,50	0,51
<i>Mann-Whitney Test : p < 0,01</i>						
EEG // Pre-Treatment // Lamotrigin						
EEG // Pre-Treatment // Placebo						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
<i>Pre // Lamotrigin</i>	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
<i>Pre // Placebo</i>	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
<i>Mann-Whitney Test : p > 0,05</i>						
EEG // Post-Treatment // Lamotrigin						
EEG // Post-Treatment // Placebo						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
<i>Post // Lamotrigin</i>	20	1,50	1,00	2,00	1,50	0,51
<i>Post // Placebo</i>	20	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
<i>Mann-Whitney Test : p < 0,01</i>						

Pada tabel 4.10 tampak bahwa ada perbedaan yang signifikan antara diagnosis EEG *pre-treatment* dengan *post-treatment* untuk kelompok lamotrigin yang secara statistik ditunjukkan pada signifikansi $p < 0,01$. Hasil ini didukung dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara EEG *pre-treatment* kelompok lamotrigin dengan EEG *pre-treatment* kelompok *placebo* pada signifikansi $p > 0,05$ dan adanya perbedaan yang signifikan antara EEG *post-treatment* kelompok lamotrigin dengan EEG *post-treatment* kelompok *placebo* pada signifikansi $p < 0,01$.

4.2.2 Perbedaan Skor RPM Antara Kelompok Lamotrigin dan Kelompok Placebo Pada Pre-Treatment dan Post-Treatment

Uji beda menggunakan *Mann-Whitney* dilakukan untuk mengetahui perbedaan antara skor *RPM pre-treatment* pada kelompok Lamotrigin dengan skor *RPM post-treatment* pada kelompok lamotrigin. Untuk memperkuat hasil penelitian juga diuji perbedaan antara skor *RPM pre-treatment* pada kelompok Lamotrigin dengan skor *RPM pre-treatment* pada kelompok *placebo* dan perbedaan skor *RPM post-treatment* pada kelompok lamotrigin dengan skor *RPM post-treatment* pada kelompok *placebo*. Hasil analisis data dapat dilihat pada Tabel 4.11 berikut ini.

Tabel 4.11
Perbedaan RPM Berdasarkan Pre-Treatment dengan Post-Treatment dan Berdasarkan Kelompok Lamotrigin dan Kelompok Placebo

RPM // Pre-Treatment // Lamotrigin						
RPM // Post-Treatment // Lamotrigin						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
Pre // Lamotrigin	20	15,45	6,00	31,00	15,00	5,62
Post // Lamotrigin	20	19,80	12,00	33,00	19,50	4,86
<i>Mann-Whitney Test : p < 0,01</i>						
RPM // Pre-Treatment // Lamotrigin						
RPM // Pre-Treatment // Placebo						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
Pre // Lamotrigin	20	15,45	6,00	31,00	15,00	5,62
Pre // Placebo	20	13,50	6,00	20,00	13,50	3,57
<i>Mann-Whitney Test : p > 0,05</i>						
RPM // Post-Treatment // Lamotrigin						
RPM // Post-Treatment // Placebo						
	n	Mean	Minimum	Maksimum	Median	SD
Post // Lamotrigin	20	15,45	6,00	31,00	15,00	5,62
Post // Placebo	20	13,60	6,00	20,00	14,00	3,60
<i>Mann-Whitney Test : p < 0,01</i>						

Pada tabel 4.11 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara skor *RPM pre-treatment* untuk kelompok lamotrigin dengan *post-treatment* kelompok untuk lamotigrin pada signifikasi

$p < 0,01$. Hasil ini juga didukung dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara skor *RPM pre-treatment* untuk kelompok lamotrigin dengan *pre-treatment* untuk kelompok *placebo* pada signifikansi $p > 0,05$ dan adanya perbedaan yang signifikan antara skor *RPM post-treatment* untuk kelompok lamotrigin dengan *post-treatment* untuk kelompok *placebo* pada signifikansi $p < 0,01$.

4.3 PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 40 orang anak dengan kesulitan belajar yang dengan cara acak, 20 anak dimasukkan ke dalam kelompok perlakuan dan 20 orang anak lainnya dimasukkan ke dalam kelompok kontrol. Kelompok perlakuan diberi terapi Lamotrigin 1 mg/kgBB per hari dalam bentuk tablet selama 90 hari sedangkan pada kelompok kontrol mendapat *placebo*. Dari hasil penelitian ini didapatkan anak laki-laki lebih yaitu 28 orang anak (70,0%) dan anak perempuan 12 orang anak (30,0%). Pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing mendapatkan 50% anak laki-laki dan 50% anak perempuan.

Berbagai penelitian terdahulu terdapat kesulitan belajar pada anak laki-laki lebih banyak dibanding anak perempuan. Kejadian secara umumnya pada usia sekolah. Kenyataan tersebut sesuai dengan penelitian ini. Penelitian yang dilakukan oleh Lily Sidiarto (1990) menyatakan bahwa umur kronologi kesulitan belajar antara 6 – 10 tahun.³² Penelitian yang dilakukan Darwin Amir (1985) menyatakan bahwa frekwensi tinggi kesulitan belajar terdapat pada umur 8 – 10 tahun.¹⁶ Beberapa peneliti

menyimpulkan hal ini sebagai keterlambatan perkembangan dan diduga karena keterlambatan maturitas neurologik.³²

Siswa dengan prestasi belajar rendah sebagian besar terdiri dari laki-laki, terdapat perbedaan bermakna antara jenis kelamin dan prestasi belajar ($p < 0,05$). Hasil ini sama dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan ratio laki-laki dibanding perempuan 8:1.^{15,27} Menurut Geschwind dan Galaburda maturitas otak terutama pada masa spesialisasi dominasi hemisfer pada anak perempuan lebih cepat daripada anak laki-laki. Ini disebabkan karena faktor genetik dan hormonal.²⁴

Anak DMO dengan kesulitan belajar mempunyai gelombang *EEG* abnormal yang irreguler dan juga dapat ditemukan gelombang *epileptiform* yang sub klinis dan bisa berupa gambaran paroksimal pada daerah temporal dan lebih sering pada hemisfer kiri.^(8,13,39,42)

Dari hasil penelitian didapati peningkatan skor *CPM* pada seluruh responden yang berarti terdapat peningkatan kognitif tetapi tidak semua responden tersebut mengalami perbaikan hasil tes *EEG*. Hal tersebut disebabkan karena Lamotrigin selain bekerja menurunkan aktifitas gelombang *epileptiform* tetapi juga bekerja dalam meningkatkan *alertness* dan *behaviour control* yang juga memberikan efek kognitif positif.

Karena banyak fungsi kognitif seperti perhatian, konsentrasi, fungsi bicara, kalkulasi, memori jangka pendek, proses transformasi dan informasi, pengaturan kewaspadaan, visuospasial, visuomotorik, dan gangguan tingkah laku sangat berhubungan erat dengan kelainan gelombang *EEG*, maka perlu pengontrolan lepasnya gelombang paku dengan OAE supaya bisa memperbaiki kognitif⁽¹⁰⁾ Penelitian ini memberikan petunjuk adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,01$) melalui uji beda Mann Whitney di mana terdapat perbaikan mean *EEG* pada kelompok perlakuan sebelum diberi Lamotrigin dibandingkan dengan setelah diberi Lamotrigin.

Aarts, Rapin, Kastelejn, menyarankan supaya anak-anak dengan kesulitan belajar yang ditandai gangguan kognitif dan berhubungan dengan abnormalitas rekaman *EEG* berupa paroksimal gelombang *epileptiform* subklinis terutama yang mempunyai gelombang paku (tajam dan runcing) atau tajam lambat, memungkinkan untuk diberi terapi OAE dengan harapan dapat menekan gelombang *epileptiform* subklinis sehingga bisa memperbaiki fungsi kognitif.^(134,20,45) Hal-hal ini dapat menjadi dasar bahwa gelombang *epileptiform* subklinis sebaiknya dikontrol atau dikurangi dengan berbagai cara supaya dapat memperbaiki fungsi kognitif sehingga kesulitan belajar dapat diatasi. Ternyata dari hasil penelitian menggunakan uji beda Mann Whitney didapatkan perbedaan yang signifikan skor *CPM* sebelum diberi lamotrigin dengan sesudah diberi lamotrigin pada kelompok perlakuan ($p < 0,01$).

Hasil penelitian yang didapatkan bisa mendukung hipotesa yang ada, di mana OAE Lamotrigin dapat mengurangi aktifitas gelombang *epileptiform* dan berdampak pada peningkatan fungsi kognitif melalui pemeriksaan RPM didapati peningkatan skor tes, sehingga penelitian ini

dapat menjadi dasar untuk mempertimbangkan pemberian Lamotrigin pada anak dengan kesulitan belajar berlatar-belakang gelombang epileptiform.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan.

Dari hasil penelitian ini dilaporkan bahwa pemberian Lamotrigin 50 mg/hari peroral selama 90 hari pada anak dengan kesulitan belajar dengan disertai adanya gelombang *epileptiform* dari hasil rekaman *EEG* dapat memperbaiki fungsi kognitif berdasarkan test *Raven Progressive Matrice* dan menekan aktifitas gelombang *epileptiform*.

5.2. Saran.

Berdasarkan hasil penelitian ini diharapkan pada setiap anak dengan kesulitan belajar dilakukan pemeriksaan EEG untuk mendeteksi dini adanya gelombang *epileptiform*. Pemberian Lamotrigin 50 mg/hari per-oral pada anak dengan kesulitan belajar dapat dipertimbangkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feagan I. Medical Progress. A current view of learning disabilities. In: The Journal of Pediatrics. 1983; 102: 487-92.
2. Wood P, Winston-Salem. Dyslexia and learning disabilities: Persistence of Behavioral and Neuroimaging Deficits. New York. American Academy of Neurology, 1993.
3. The Straits Time, 28 March 1994.
4. Hartono B. Gangguan belajar pada disfungsi minimal otak. Dalam: Kesulitan Belajar dan Gangguan Bicara. Semarang: BP UNDIP, 1991:38-61.
5. Hallahan DP, Mock RD. A brief history of field of learning disability. New York: The Guilford Press, 2003:25-6.
6. Dodrill CB.A neuropsychological batterey for epilepsy.Epilepsia,1978;19:611-23.
7. Besag FMC.Epilepsy,learning and behavior in childhood.Epilepsia,1995;36:58.63
8. Cesare M, Cornagga, Giuseppe G. Learning disability in epilepsy. In: Epilepsia, 2001;42:2-5.
9. Rugland AL, BJ Yaes H, Henrickson O. The development of computerized test as a routine procedure in clinical EEG practice for evaluation of cognitive change in patients with epilepsy. 17th Epilepsy International Congress: Abstracts, 1987:10-2.
10. Sackellars JC, Kwong WJ, Vuong A, Anne, Hammer, Barret PS. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy. In: Epilepsy and behavior, 2002;3:376-82.
11. Aldenkamp AP, Baker G. Epilepsy and behavior. 2001;2:85-91. Available from URL : <http://www.idealibrary.com.html>
12. Aldenkamp AP, Mulder OG, Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first line add-on in patients with lateralized related (partial) epilepsy. Journal Epilepsy, 1997; 10: 117-21.
13. Aldenkam AP.Effects of seizures and epileptiform discharges on cognitive function .Epilepsia,1997;38:52-5.

14. Bromfield EB. Epileptiform discharges. Harvard Medical School.2006
15. Buchanan N. The efficacy of lamotrigine on seizure control in 34 children,adolescents and young adults with intellectual and physical disability.Seizure 1995;4:233-6
16. Amir D. Aspek neurologik pada penderita gangguan belajar. Semarang, 1987 (tidak dipublikasikan).
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA, 1994.
18. Lhatoo SD, Sander JWAS. The epidemiology of epilepsy and learning disability. Epilepsia, 2001;42;suppl I.
19. Widyawati I. Deteksi dini kesulitan belajar. Jiwa Indonesia Psychiatry Quart XXX, 1997;3:257-65.
20. Kandt RS. Neurologic examination of children learning disorders. In: Pediatric Clinics of North America, 1984
21. Rapin I.Children with brain dysfunction.Neurology.Cognition,Language and Behaviour.new York:Raven Press.1982.
22. Pennington BF.Dyslexia and other developmental language disorders.Dalam:Diagnosing Learning Disorders.A Neuropsychological Frame-work.New York:Guilford,1991 :45-81
23. Njiokiktjien C . Dyslexia and dyscalculia.Dalam : Pediatric Behavioral Neurology.Suyi Publicaties. Amserdam,1998;I,3110327 .
24. McCrachen T .Attention deficit & hyperactivity disorders . In:Sadock BJ, Sadock VA.Comprehensive Textbook of Psychiatry . Lippincott Williams & Wilkins 2000 ;2000;7:2679-87
25. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral Lateralization.Biologic Mechanism,Asociation,and Pathology: I.A.hypothesis and program for research.Arch Neuro 1985;42:428
26. Guyton. Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit. Penerbit EGC. Jakarta.1996:487-99

27. Noerjanto M. Gangguan belajar pada epilepsi. Dalam: Hadinoto S, H a r t o n o B , Soetedjo (ed). Kesulitan belajar dan gangguan bicara. BP UNDIP. S e m a r a n g . 1991:28-37.
28. Devinsky O. Behavioural Neurology 100 maxims, vol1; Mosby Year Book Inc. US: 1992.
29. Yudiarto Fenny L: NMDA Reseptor Merupakan Pintu Gerbang Memori, Neurona Vol 22, Perdosi 2004: 23-25.
30. Lezak M.D.Neuropsychological Assesment.3 ed.Oxford University Press,1995:612-616,722,732,726
31. Feinberg TE, Farah MJ> Nonverbal Learning disability.USA : McGraw-Hill Companies 1997.p.789-90
32. Sidiarto LD . Aspek neurologist anak-anak dengan kesulitan belajar.Neurona,1990;8:3-7.
33. Anastasia A, Urbina S. Psychological testing.New Jersey : Viacom Company,1997;10:119
34. Kerr M.Improving the general health of people with learning disabilities.Advances in psychiatric tretment,2004;10:200-6.Available from:URL:<http://apt.repsych.org>.
35. Neuropsychology of learning disabilities-advicare pty ltd 2004.Available from URL: http://www.wrongdiagnosis.com/l/learning_disabilities/prevalenceprinter.htm.
36. Swaiman KF,Ashwal S.Epileptiform disorders with cognitive symptoms.In Pediatric Neurology.St Lovise Missouri:Mosby Inc 3 e d , 1 9 9 9 . p 6 6 1 - 5 .
37. Binnie CD.Cognitive Impairment during epileptiform discharges;is it ever justifiable to treat EEG? In: The Lancet Neurology 2003;2.Available from : U R L : <http://neurology.thelancet.com>
38. Ben E-Menachem,Edrich P.Van Vleymen B.Sanders JWAS.Schmidt B.Evidence for sustained efficacy of epilepsy therapy. In:Epilepsy research,2003:57-64. Available from :URL:<http://www.elsevier.com/locate/epylepsyres.htm>.

39. Rapin I. Children with brain dysfunction. Neurology, cognition, language, and behavior. New York :Raven Press, 1982.
40. Naquet R. The clinical significance of EEG in epilepsy. In: Nistico G, Di Perry R. Epilepsy. New York: Allan R Liss, 1983: 147
41. Zivin L, Ajemone M. Incident and prognostic significance of epileptiform activity in EEG of non epileptic subject. In :Brain, 1968;91:751.
42. Kooi KA, Hovey HB. alteration in mental function and paroxysmal cerebral activity. In: Arch Neurol psychiatry, 1957;78:264-71
43. Alfatullah I, Halgren E. Focal medial temporal lobe spike/wave complexes evoked by memory test. In: Epilepsia, 1988;29:8-13.
44. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to sub clinical epileptiform discharge in children. In: Brain Dev, 1993; 15: 23 - 30
45. Sieblink BL, Baker DJ, Binnie CD. Psychological effects of subclinical epileptiform discharge in children. In: General Intelligent Test, 1988; 2: 117 - 21
46. Swab RS. A method of measuring consciousness on petitmal epilepsy. G nerve ment dis, 1939;89:690-1.
47. Aarts JHP, Binnie DJ, Smit AM. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain, 1984;107:293-380
48. Stores G. Electroencephalography parameters in assessing the cognitive function of children with epilepsy. In: Epilepsia, 1990;31:45-9
49. Kasteleijn-Nolst Treinate DGA, Reimersma JBJ, Binnie CD, et al. The influence of subclinical epileptiform EEG discharges on driving behavior. Electroencephalography Clin Neurophysiol, 1987;67:167-70
50. Aarts JHP, Binnie DJ, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharge. In: Epilepsia, 1992;23(supp 16): S11-7
51. Marston D, Besag FMC, Binnie CD. Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy : A Therapeutic Trial. Dev med child Neurol, 1993;35:374-81

52. Swaiman KF, Ashwal S. Epileptiform disorders with cognitive symptoms. In : Pediatric Neurology. St Lovise Missouri : Mosby Inc 3rd ed, 1 9 9 9 : 6 6 1 - 5
53. Regard M. Functional inhibition and release: Unilateral Performance and EEG activity in case with left limbic status epilepticus. In: Neuropsychologia, 1985;23:575
54. Kasteleijn-Nolst Treinete DGA, Riemersma JBJ, Binnie CD, et al. The Influence of subclinical epileptiform EEG discharge on driving behaviour. EEG Clin Neurophysiol, 1987;67:167-70
55. Aldenkamp AP. Effects of seizures and epileptiform discharge on cognitive function. Epilepsia, 1983;38:52-5
56. Marston D. Binnie CD, Channon S. Behaviour correlates of interictal spikes. In: Smith D, Trimble M. Advances in Neurology. New York: Raven Press, 1993:113-26
57. Pearson OA, Kemp DE. Intellectual functioning in temporal lobe epilepsy, 1960;24:408-14
58. Kasteleijn DG. Lateralized effects of subclinical epileptiform discharge in children. In: Epilepsia, 1990;31:740-6
59. Kustiowati E. Neurotransmitter dan Epilepsy. Dalam: Epilepsi. Semarang: PERPEI, 2003;8:41-2
60. Sackellares CJ, Kwong JW. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy. In: Epilepsy and Behaviour, 2002;3:376-8 2
61. Buoni S, Grosso S, Fois A. Lamotrigine in Epilepsy. Brain Dev, 1999;21:303-6
62. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy : A Double Blind Comparison With Valproate Epilepsy Behav, 2001;2:28-36
63. Feely M. Fortnightly review : Drug Treatment of Epilepsy. Br Med J, 1999;318:106-9.
64. Willmore LJ. Management of epilepsy in elderly. Epilepsia, 1996;37:23-

65. Rowan AJ. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology* 1998.
66. Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in Lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol*, 1991;28:230-7.
67. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of Topiramate, gabapentine and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 1999;52:321-7.
68. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP. A Randomized double blind parallel group study comparing cognitive effects of lamotrigine with placebo and valproat in healthy volunteers. Submitted to the 24th International Epilepsy Congress, 2001.
69. Kelter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects on antiepileptic drugs in patients with seizures disorders. *Neurology*, 1999;53:53-67.
70. Edward K, Kalogjera, Sackellars D, et al. Lamotrigine monotherapy improves mood in epilepsy : A Randomized Double Blind Comparison with Valproate. *Epilepsia*, 2000;41:104.
71. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Pascottoa. An open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004;45.(9):1049-53
72. Chandra B. Pengantar Statistik Kesehatan. Jakarta: EGC, 1995: 1-68.
73. Dahlan SM. Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: PT Arkans, 2004: 1-90.
74. Mario P, Sujarweni W. SPSS untuk Paramedis. Yogyakarta: Ardana Media, 2006: 1-95.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2007

Melfa Lamria BL Toruan

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Melfa Lamria Berliana Lumban Toruan

Tempat / Tanggal lahir : Medan, 14 Desember 1971

Alamat : Sei Belutu P IX No 20 Medan

Agama : Kristen

Status Kepegawaian : -

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 050751 Pangkalan Berandan : Lulus tahun 1984

2. SMP Negri II P.Berandan : Lulus tahun 1987

3. SMAN I Medan : Lulus tahun 1990.

4. FK UMI Medan : Lulus tahun 2000

5. PPDS I Ilmu penyakit Saraf UNDIP : 2002 - Sekarang.

6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : 2002 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan : Swasta

D. Riwayat Keluarga

Orangtua : Bpk M.H Lumban Toruan, SH

Ibu J.L Sinaga

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala curahan kasih, berkat dan karuniaNya, sehingga penulis mendapatkan hikmat pengetahuan dalam menyelesaikan karya akhir dengan judul:

” PENGARUH LAMOTRIGIN TERHADAP HASIL TES RAVEN PROGRESSIVE MATRICE PADA ANAK DENGAN KESULITAN BELAJAR “

Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada :

Yang terhormat Prof.DR.Dr. Susilo Wibowo,Sp.And selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya yang telah memberi ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP.

Yang terhormat Dekan FK UNDIP Prof.Dr.Kabulrahman, SpKK(K) dan Direktur RSUP Dr Kariadi Dr.Budi Riyanto, SpPD-KTI,MSc serta Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Prof.Dr.H. Soebowo, Sp.PA(K) yang telah memberikan kesempatan kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Yang terhormat dr. Noerjanto Sp S(K), yang pada saat penulis diterima sebagai mahasiswi PPDS I selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RS Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan saya kesempatan mengikuti pendidikan dan atas bimbingan, dukungan moril, nasehat beliau baik sebagai guru maupun orangtua, selama saya menempuh pendidikan spesialis.

Yang terhormat Dr. H.M.N Jennie, SpS(K) selaku Ka.Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi dan senantiasa memberikan nasehat, bimbingan dan dukungan moril selama ini.

Yang terhormat Prof. DR. Dr Bambang Hartono, SpS(K) (Alm) yang pada saat penulis diterima menjadi mahasiswi PPDS I selaku Ketua Program Studi dan selaku pembimbing utama karya akhir ini, telah banyak memberikan bimbingan, motivasi dan inspirasi serta dukungan moril dalam menempuh pendidikan spesialis dan penyelesaian penelitian ini.

Yang terhormat Dr. Endang Kustiowati, SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf dan pembimbing karya akhir yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialis, juga atas nasehat, waktu, bimbingan, kesabaran, dan pengertian yang diberikan selama menempuh pendidikan dan proses penyusunan karya akhir penulis hingga selesai.

Yang terhormat Dr. Parno Widjoyo Sp FK, selaku pembimbing karya akhir ini atas, pengertian, bimbingan, dan waktu yang telah diberikan sehingga tulisan ini dapat saya selesaikan.

Yang terhormat Drg. Henri Setyawan MS yang telah memberikan bimbingan metodologi karya akhir ini, atas waktu, bimbingan, kesabaran dan pengertian yang telah beliau berikan selama proses penyusunan karya akhir ini.

Yang terhormat Ibu Dr. Dani Rahmawati, SpS selaku sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, pengertian dan dukungan moril selama penulis menempuh pendidikan ini.

Yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Dr. Soedomo Hadinoto, SpS(K) (Alm), Dr.Setiawan,SpS(K), Dr.RB.Wirawan,SpS(K), Prof.Dr.M.I. Widiastuti Samekto, PAK,SpS(K), MSc, Prof Dr.Amin Husni,PAK,SpS(K),MSc, Dr.Soetedjo,SpS(K), Dr.Dodik Tugasworo,SpS, Dr.Aris Catur Bintoro,SpS, Dr.Retnaningsih,SpS dan Dr.Hexanto Muhartomo,SpS,MKes yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan dukungan moril saya mengikuti program

pendidikan spesialisasi ini. Juga ucapan terima kasih yang tulus kepada para guru-guru saya dari tingkat pendidikan dasar sampai sarjana yang telah berjasa memberikan landasan ilmu pengetahuan kepada penulis.

Yang terhormat Tim penguji proposal – tesis: Prof.Dr.dr.Tjahyono,Sp.PA(K)FIAC, dr.Tjipta Bahtera,Sp A(K), dr.Dani Rahmawati, Sp S, atas bimbingan, kritik dan saran yang telah diberikan terhadap karya akhir ini.

Semua rekan residen, terutama untuk Dr.Tutik Ermawati Sp S, Dr.Riwanti Yuliami Sp S dan Dr. Noviandi Herlambang Sp S, yang telah banyak memberikan kebaikan, pengertian yang tulus dan dukungan moril kepada penulis sehingga perjalanan menempuh pendidikan spesialis ini menjadi tidak terlalu berat.

Seluruh paramedis di bangsal, poliklinik dan neurofisiologi, juga Bpk Jaya, Bpk Sibud, Bpk Toib, Ibu Yuli Astuti serta Ibu Rini yang secara langsung maupun tidak langsung banyak sekali berperan dalam membantu penulis mengikuti pendidikan ini.

Yang terhormat Pimpinan Yayasan, Kepala sekolah YPAC Semarang, Drs.H.Sutjipto, beserta seluruh Pengurus YPAC Semarang saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, karena telah memberikan izin dan kerjasama yang sangat baik selama proses penelitian ini.

Tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih dengan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pasien-pasien dan anak-anak YPAC Semarang beserta orangtua, yang telah menjadi subyek penelitian, atas ketulusan, kepercayaan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian. Terimakasih yang tak terhingga atas pelajaran hidup yang telah anak-anak berikan kepada penulis, bahwa dalam kelemahan dan kecacatan yang ada kalian justru masih dapat memberi sumbangan kepada dunia ilmu pengetahuan dan untuk penyelesaian pendidikan penulis melalui penelitian ini, dari kepolosan dan ketulusan kalian penulis dapat merasakan kebesaran Tuhan, dan pengertian bahwa *justru dalam kelemahan itu tersimpan suatu kekuatan.*

Kepada Ibu Dra.Retno Winastuti, Bpk Drs Joko Pratomo dan Ibu Anita Verawati SPSi penulis mengucapkan terimakasih atas bantuan, bimbingan dan kerjasama yang baik dalam pelaksanaan penelitian ini sehingga penulis dapat menyelesaikannya.

Kepada kedua orangtua Bapak MH Lumban Toruan SH dan Ibu JL Sinaga, tidak ada kata yang dapat mewakili rasa terimakasih saya karena telah menyebut nama saya dengan penuh cinta-kasih dalam setiap doa yang dipanjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus, atas nilai-nilai kehidupan yang telah ditanamkan dalam asuhan dan atas harapan dan kepercayaan yang telah dititipkan kepada saya serta segala dukungan moril dan materil dalam meraih cita-cita ini. Juga kepada adik-adik; Melda Yunis Natalia L.Toruan SE, Melinda Jeni Cristina L.Toruan SH, Johannes Hasian L.Toruan SH, atas doa, pengertian, dan dukungan moril yang kalian berikan selama ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Bpk Jan Sudir Purba MD. PhD dan Kel.Bpk Andi Sinaga yang telah memberikan bantuan, motivasi dan inspirasi kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialis, dan sahabatku Kunil atas kebaikan yang telah diberikan dan pelajaran hidup yang sangat berharga bahwa *Tuhan turut bekerja dalam segala sesuatu untuk mendatangkan kebaikan bagi orang yang terpanggil sesuai rencananya*.

Akhir kata penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran. Sebagai manusia biasa yang penuh dengan kekurangan, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila dalam lingkungan formal pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan dihati.

Semoga TuhanYang Maha Esa memberkati kita sekalian. Amin.

Semarang, Maret 2007

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
ABSTRAK	xiv
I.PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Perumusan Masalah	3
I.3. Manfaat Penelitian	3
I.4. Tujuan Penelitian	4
2.TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Kesulitan Belajar	5
2.1.1. Epidemiologi	5
2.1.2. Gejala Kesulitan Belajar	6
2.1.3. Penyebab Kesulitan Belajar	7
2.1.4. Pembagian Kesulitan Belajar	8
2.2. Disfungsi Minimal Otak	9
2.3. Pertumbuhan Otak Anak	11
2.4. Fisiologi Belajar	14
2.5. Kognitif	16
2.5.1. Pemeriksaan IQ	17
2.5.2. Raven Progressive Matrice	18
2.6. EEG	21
2.6.1. Tehnik EEG	21
2.6.3 Hubungan Gelombang Epileptiform dengan Kesulitan Belajar	22
2.7. Terapi dengan Obat Anti Epilepsi	24
2.7.1. Mekanisme OAE	25
2.7.2. Lamotrigin	27
2.8. KERANGKA TEORI	29
2.9. KERANGKA KONSEP	30
2.10.HIPOTESIS	30

3.METODOLOGI PENELITIAN	31
3.1. JENIS PENELITIAN	31
3.2. RUANG LINGKUP, SAMPEL DAN POPULASI	32
3.3. BAHAN DAN ALAT	33
3.4. IDENTIFIKASI VARIABEL	34
3.5. BATASAN OPERASIONAL	34
3.6. ALUR PENELITIAN	35
3.7. ANALISIS DATA	37
3.8. ETIKA PENELITIAN	38
3.9. KETERBATASAN PENELITIAN	38
4.HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
4.1. GAMBARAN UMUM	39
4.2. ANALISIS DATA	46
4.3. PEMBAHASAN	50
5.KESIMPULAN DAN SARAN	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

1. Karakteristik Responden -----	40
2. Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin-----	41
3. Distribusi Responden Berdasarkan Umur-----	41
4. Distribusi Responden Berdasarkan Jumlah Lokasi Lobus-----	42
5. Distribusi Responden Berdasarkan Bagian Hemisfer -----	43
6. Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Gelombang <i>EEG</i> -----	43
7. Distribusi Responden Berdasarkan Diagnosis <i>EEG</i> -----	44
8. Distribusi Responden Berdasarkan Skor <i>RPM</i> -----	45
9. Hasil Uji Normalitas Data Dengan <i>Shapiro-Wilk</i> -----	46
10. Perbedaan Diagnosis <i>EEG</i> -----	47
11. Perbedaan <i>RPM</i> .-----	48

DAFTAR GAMBAR

1.	Gambar 1.	Tahap Pertumbuhan Otak	14
2.	Gambar 2.	Raven Progressive Matrice	19
3.	Gambar 3.	Reseptor NMDA	26
4.	Gambar 4.	Ion Ca sebagai mediator proses kerusakan sel	27
7.	Gambar 4.1	Distribusi Responden Berdasarkan skor CPM Pre-Treatment dan Post- treatment.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	<i>Ethical clearance</i>	60
2.	Persetujuan mengikuti penelitian	61
3.	Kuesioner penelitian	62
4.	Data SPSS	70

PENGARUH LAMOTRIGIN TERHADAP HASIL TES *RAVEN PROGRESSIVE MATRICE* PADA ANAK DENGAN KESULITAN BELAJAR

Melfa Lamria*, Endang Kustiowati**, Parno Widjojo***

ABSTRAK

Latar Belakang: Kesulitan belajar dimasukkan dalam Disfungsi Minimal Otak (DMO) karena lesinya minimal yang hanya kelihatan pada pemeriksaan *EEG (Elektroensefalografi)* berupa gelombang *epileptiform* yang menunjukkan bukti adanya disfungsi serebral. Gangguan kognitif berhubungan langsung dengan abnormalitas gelombang listrik pada rekaman otak, sehingga gelombang *epileptiform* pada anak dengan kesulitan belajar dianggap sebagai bukti dari adanya disfungsi serebral dan perubahan kognitif sementara yang menyertai disritmia serebral *intermitten* tersebut memenuhi definisi serangan epilepsi dan cukup untuk menjadi dasar pemberian terapi anti epilepsi Lamotrigin yang diharapkan dapat menekan gelombang *epileptiform* dan berdampak pada perbaikan kognitif yang dinilai melalui tes neuropsikologik *RPM*.

Metode penelitian: Merupakan uji klinis, *pre and post test randomized control trial* dengan pembutaan tunggal pada bulan November-Maret 2007, di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subyek penelitian adalah 40 orang anak dengan kesulitan belajar peserta didik SLBC Semarang, yang dibagi secara acak dalam kelompok perlakuan yang menerima terapi Lamotrigin per-oral 50mg/hari dan kelompok kontrol yang menerima plasebo (n=20) selama 90 hari. Dilakukan pemeriksaan *EEG* dan tes *Raven Progressive Matrice* pada hari ke 0 dan hari ke 91, dianalisis perubahan yang tampak pada kedua kelompok.

Hasil: Peningkatan skor *RPM* pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol. Rerata dan median skor *RPM* pada kelompok kontrol vs perlakuan pada hari ke-90 adalah 13,6 (14) vs 15,45 (15). Uji *Mann Whitney* menunjukkan perbedaan skor *RPM* dan perbaikan gelombang *epileptiform* yang bermakna antara kedua kelompok ($p < 0,01$)

Simpulan: Pemberian Lamotrigin per-oral dosis 50 mg/hari pada anak dengan kesulitan belajar selama 90 hari memberikan hasil berupa pengurangan aktifitas gelombang *epileptiform* dan peningkatan skor tes *Raven Progressive Matrice*.

Kata kunci: Kesulitan belajar - gelombang *epileptiform* - *Raven Progressive Matrice* - Lamotrigin.

* Peserta MS PPDS I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

** Staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

*** Staf pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

THE INFLUENCE OF LAMOTRIGIN IN CHILDREN WITH LEARNING DISABILITY TOWARD OF *RAVEN PROGRESSIVE MATRICE TEST* IMPROVEMENT

Melfa Lamria*, Endang Kustiowati**, Parno Widjojo***

ABSTRACT

Background : Learning disability is classified as Minimal Brain Disfunction (MDB), characterized by minimal lesions which only can be seen as epileptiform discharge from EEG examination leading to the cerebral disfunctions. Cognitive disorders directly associated with abnormality brain electrical discharge giving a prove from cerebral disfunctions and the Transient Cognitive Impairment while disritmic cerebral intermitten perform, accepted as epilepsy definition and antiepileptic drug Lamotrigin is indicated. Lamotrigin as an antiepileptic reduced the epileptiform discharge and give cognitive improvement based on the Raven Progressive Matrice test.

Methods : A double blind, pre and post test randomized control trial study in November – Maret 2007. Subjects werw 40 children with Learning Disability in YPAC Semarang, divided in to two groups : those who accept lamotrigin (n=20) and those who accept placebo (n=20) for 90 days. The improvement of cognitive werw measured by *RPM* on day 90. The alteration of score was analyzied and compare between groups.

Results : The *RPM* test was bigger in Lamotrigin group than placebo group. The *RPM* mean and median in placebo group vs lamotrigin group on day-90 : 13,6 (14) vs 15,45 (15). The *RPM* difference was statistically significant (p,0,01) based on *Mann Whitney* test.

Conclusion : Supplementation of lamotrigin 50 mg per-oral daily for 90 days in children with learning disability gives better improvement in cognitive based on *RPM* test.

Key word : Learning disability – epileptiform discharges – Raven progressive Matrice – Lamotrigin.

-
- * Resident Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital Semarang.
** Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University / Dr Kariadi Hospital Semarang.
*** Department of Farmacology, Medical Faculty Diponegoro University / Dr Kariadi Hospital Semarang.