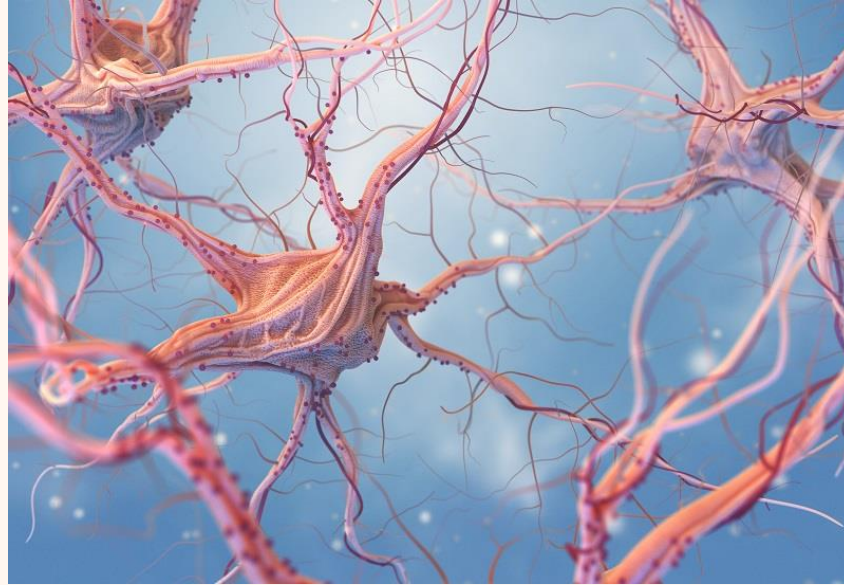




Farmakoterapi System Saraf



Chotijatun Nasriyah

5



1





Learning Outcome

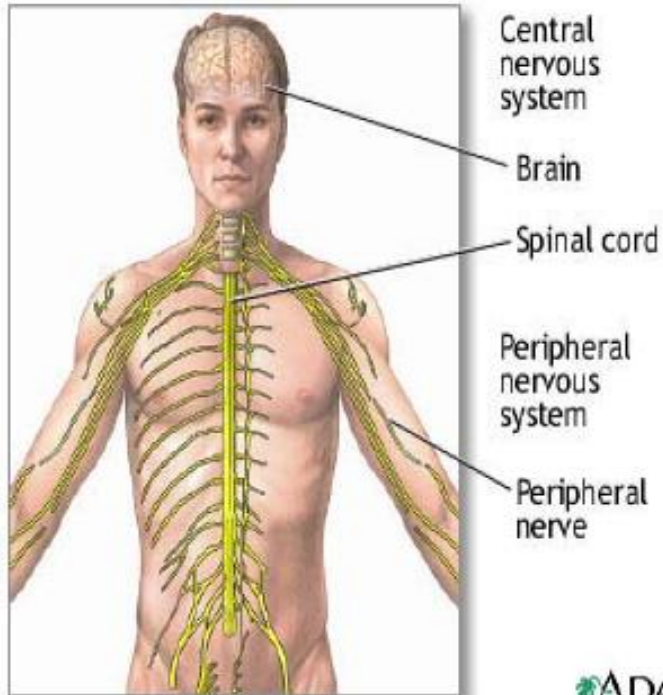
- Mahasiswa dapat menjelaskan gambaran & anatomi sistem saraf manusia
- fungsi susunan saraf pusat
- komponen struktur sel saraf
- bagaimana impuls saraf dapat dihantarkan, neurotransmitter dan aksinya



by: CH



Anatomi sistem saraf



- **SSP :**
 - Otak
 - Medula spinalis
- **SST:**
 - SS somatis
 - SS Otonom :
 - Simpatis
 - Parasimpatis

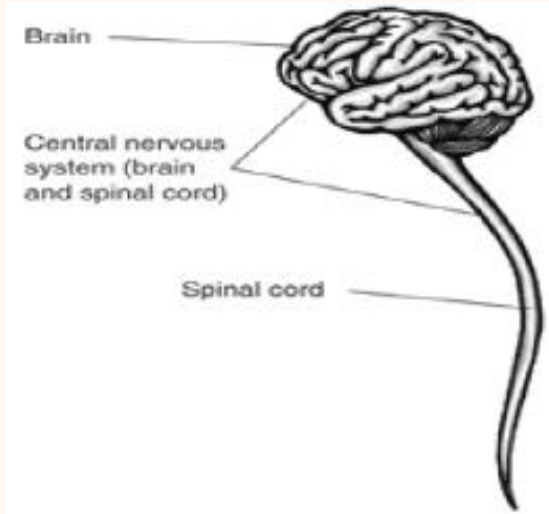


Fungsi Susunan Saraf Pusat

Otak

Menerima input sensorik dari medula spinalis maupun dari sarafnya sendiri

- Memproses berbagai input sensorik dan menginisiasi dan mengkoordinasi output motorik



Medula spinalis :

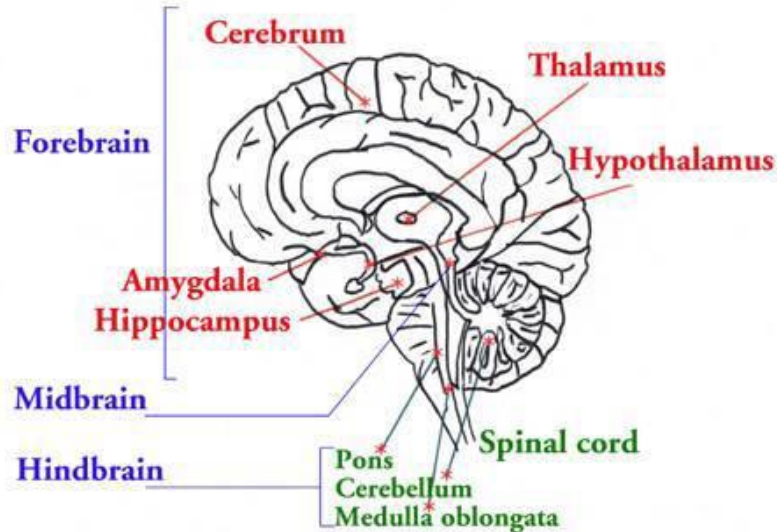
- Mengatur informasi sensorik dari SS perifer (baik somatik dan otonom) ke otak
- Mengatur informasi motorik dari otak ke berbagai sel efektor :
 - skeletal muscles
 - cardiac muscle
 - smooth muscle
 - glands
- Berfungsi sebagai minor reflex center



by: CH

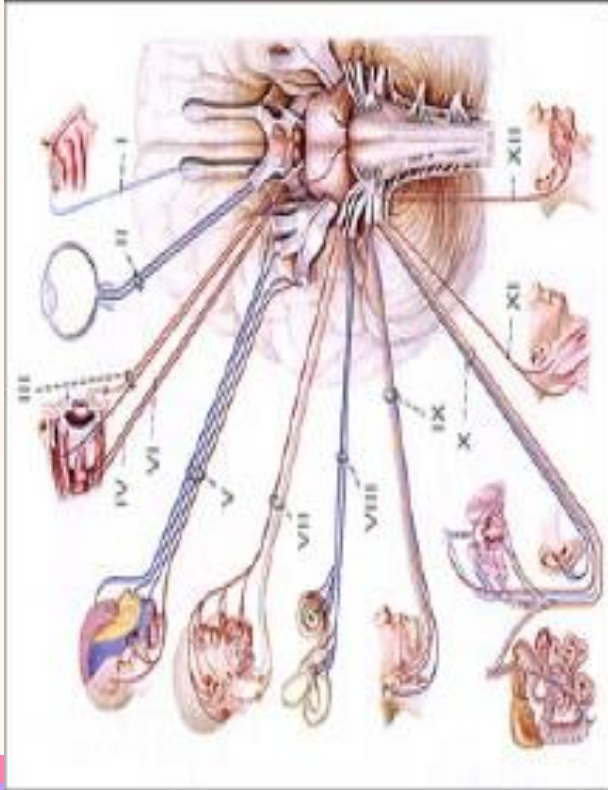
Anatomi otak manusia

Brain



www.educarer.org

Saraf Kranial =



- I - Olfactory
- II - Optic
- III - Oculomotor
- IV - Trochlear
- V - Trigeminal
- VI - Abducens
- VII - Facial
- VIII - Auditory
- IX - Glossopharyngeal
- X - Vagus
- XI - Spinal Accessory
- XII - Hypoglossal

9

÷

3

.

↪

.

.

.

.

.

.

.

.

Saraf Kranial



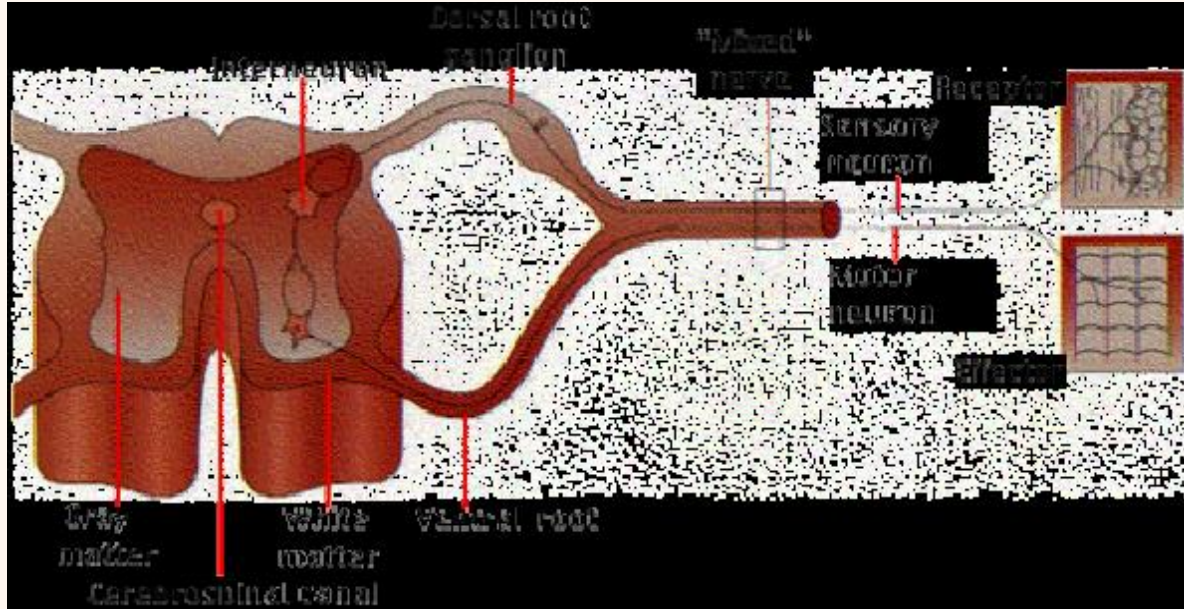
TABLE 52-2. Cranial Nerve Function and Examples of Testing

- I. Olfactory nerve. Smell: Identify odors (coffee, cinnamon, lemon; test each nostril separately).
- II. Optic nerve. Visual acuity: Eye card; Visual fields: Peripheral vision and blind spot; Funduscopic exam; Pupil size and reaction; Color vision (rarely done).
- III. Oculomotor. (Cranial nerves III, IV, and VI have similar functions and are tested as a unit.) Eye movements: Patient is asked to watch a light as it moved up, down, and on both sides, while eye movements are observed.
- IV. Trochlear. See III.
- V. Trigeminal nerve. Motor: Tests power of jaw opening and sideways deviation against the resistance of a hand placed against the jaw. Sensory: Test corneal reflex by touching cornea (also nasal mucosa) with a wisp of cotton.
- VI. Abducens. See III.
- VII. Facial nerve. Observe asymmetry of face at rest or on speaking, baring teeth, raising eyebrows, or wrinkling forehead. Reflex eye closure to a threatening movement. Glabellar tap: Repetitive tapping over bridge of nose—initial blinking should cease after the first few taps.
- VIII. Auditory nerve. Vestibular division: Observe for nystagmus, positional testing. Auditory division: Test acuity with light sound; watch, whisper, rubbing of fingers close to ear.
- IX. Glossopharyngeal nerve. Test for gag reflex by touching back of throat with tongue depressor; test swallowing and coughing and note any drooling or pooling of saliva. Test symmetry of palate movement on vocalizing “ah.”
- X. Vagus nerve. Test gag reflex as in IX.
- XI. Spinal accessory nerve. Trapezius and sternomastoid muscles: Test power of shrugging shoulders and turning the head to one side against resistance.
- XII. Hypoglossal nerve. Motor function of tongue. Look for wasting and abnormal movements.

5+6



Medula spinalis

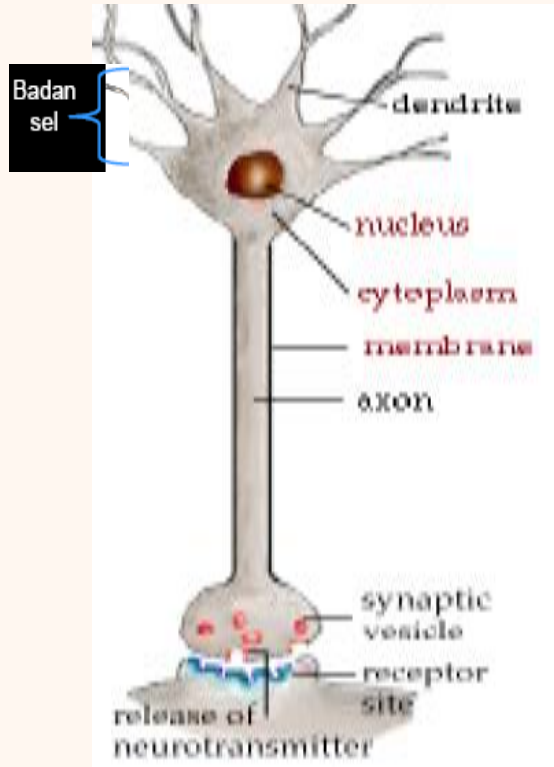


- Merupakan penghubung sebagian besar sistem saraf tepi (sensorik dan motorik) dengan otak

9 ÷ 3

by: CH

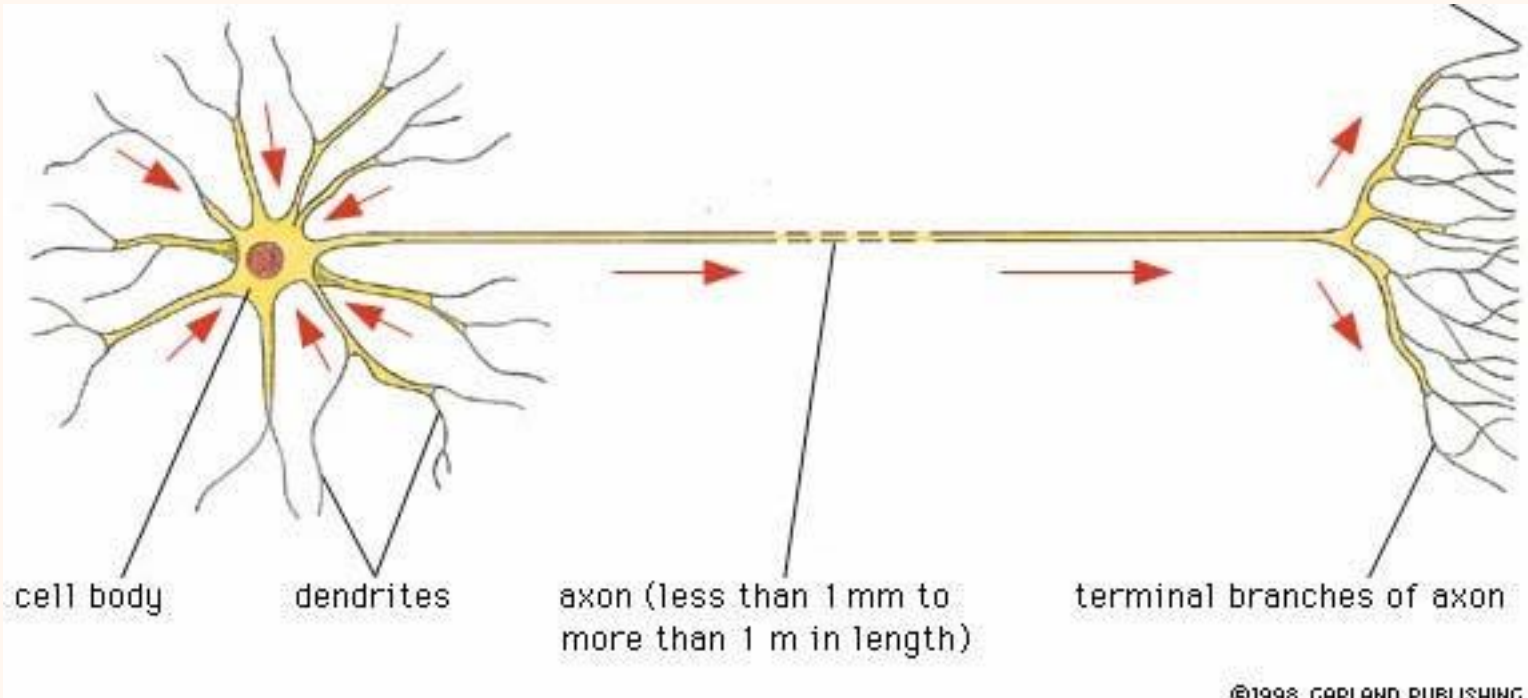
Komponen struktural sel saraf



- Dendrit : menerima pesan dari neuron lain → reseptor
- Badan sel : daerah sekitar nukleus dimana organel sitoplasma utama berkelompok membentuk proses dasar untuk keberlangsungan hidup sel
- Akson : bagian sel berbentuk silinder memanjang seperti kabel di mana informasi diantarkan
- Ujung sinaptik : bagian ujung saraf yang mengandung vesikel di mana neurotransmitter dilepaskan

5+1

Neuronal signalling



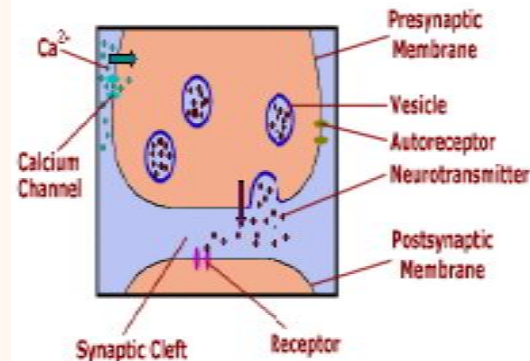
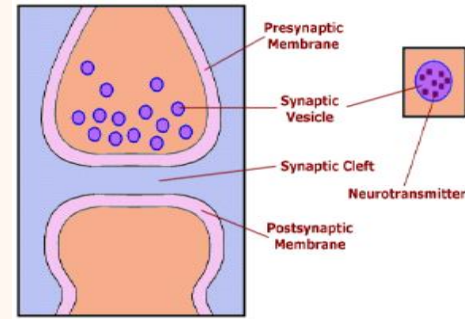
©1998 GARLAND PUBLISHING

4+7

by: CH

Bagaimana impuls saraf dihantarkan ?

- Konduksi aksonal → terjadi depolarisasi kanal Na → pembukaan dan penutupan kanal ion Na sepanjang akson → hantaran sinyal melalui sepanjang akson
- Potensial aksi mencapai ujung sinaptik → depolarisasi membran → membuka kanal Ca di ujung sinaptik
- Ca masuk → berfusi dengan vesikel sinaptik → pelepasan neurotransmitter
- Neurotransmitter mengikat reseptornya pada post sinaptik → disebut transmisi sinaptik
- Transmisi sinaptik terhenti jika konsentrasi neurotransmitter berkurang/habis



1 + 3



Neurotransmitter



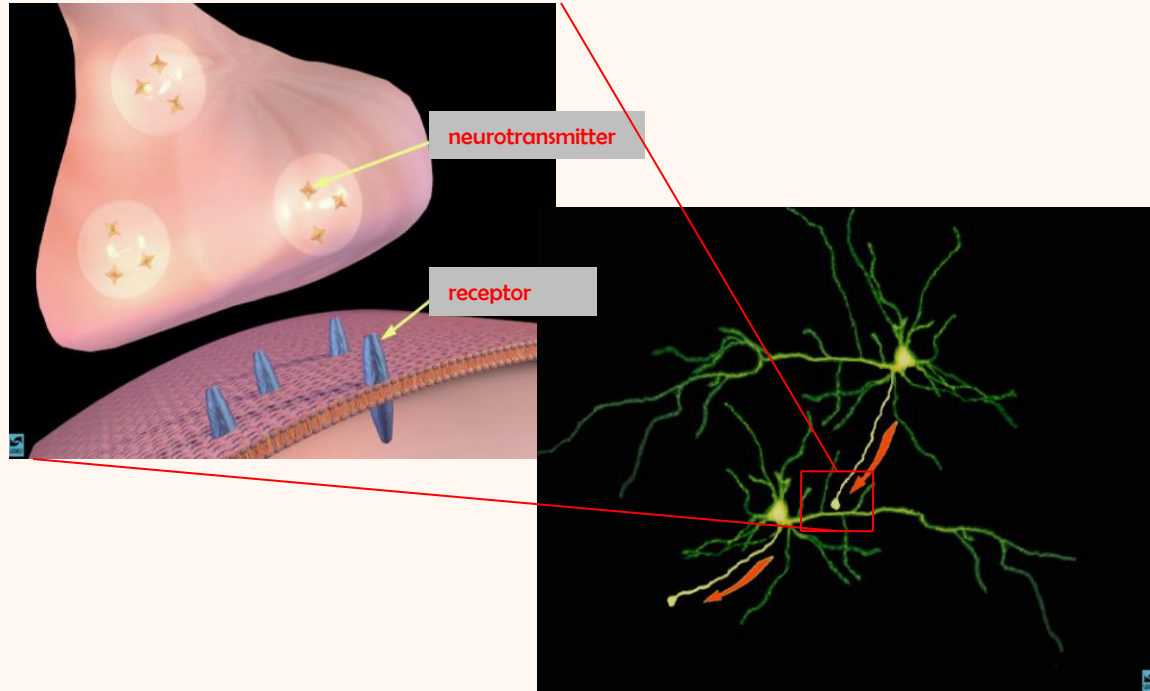
+
=

- Adalah senyawa yang disintesis dan dilepaskan oleh sel saraf, digunakan untuk saling berkomunikasi antar sel
 - Berada di ujung saraf dan sel saraf harus dapat membuat atau mengakumulasi, dan menginaktivasi
 - Dilepaskan pada saat terjadi stimulasi saraf
- Contoh : asetilkolin, dopamin, nor-epinefrin, histamin, serotonin (senyawa amina); GABA, glutamat, glisin (asam amino) adenosin, ATP (nukleotida/ nukleosida); bradykinin, vasopresin, substance P, insulin (peptida)

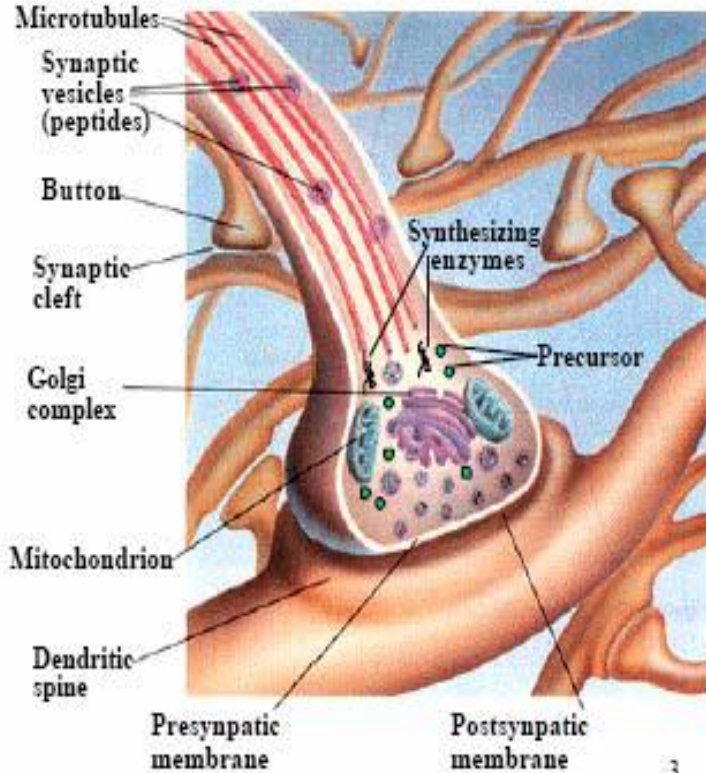


9 ÷ 3

Komunikasi antar sel saraf atau sel saraf dengan sel lainnya

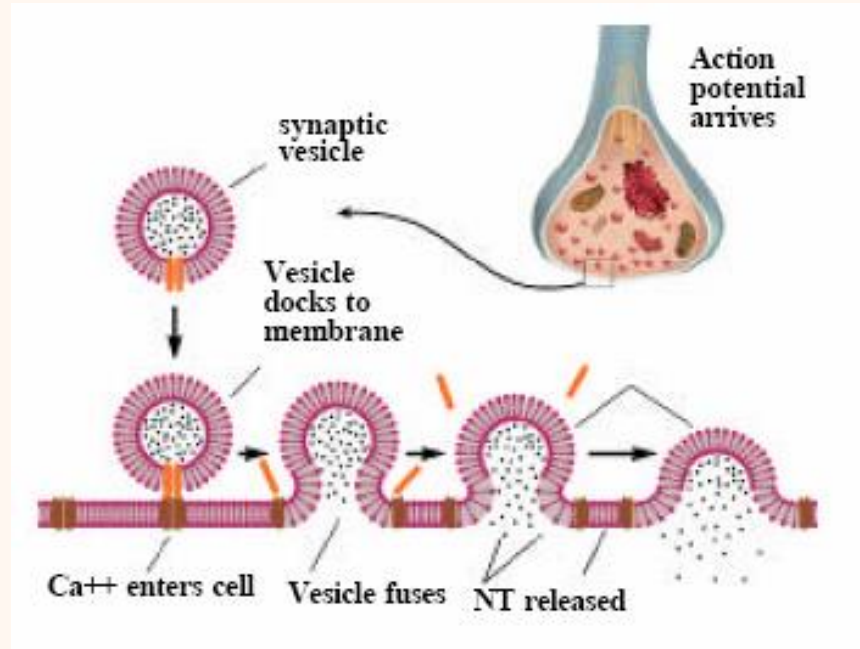


Sintesis neurotransmitter



- Diproduksi di ujung sinaptik
- Memerlukan enzim, prekursor, dan mitokondria (energi/ATP)
- umumnya nama neuron disesuaikan dengan NT yang disintesis dan dilepaskan

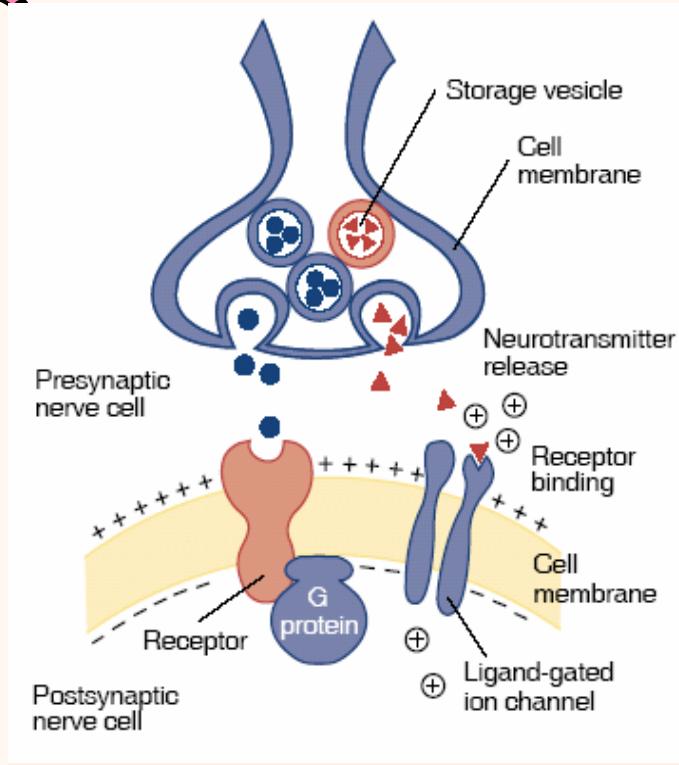
Contoh : saraf adrenergik, serotonergik, kolinergik, GABA-ergik, dll



Pelepasan neurotransmitter

Memerlukan Calcium ← berasal dari ekstrasel, masuk lewat kanal
Ca berikatan dengan vesikel → vesikel berfusi dengan membran
→ pelepasan neurotransmitter

Aktivitas neurotransmitter



Setelah dilepaskan :

- ☐ Berikatan dengan reseptornya pada sel saraf post sinaptik atau sel efektor lain (otot)
- ☐ Berikatan dengan reseptor yang terkait dgn protein G atau kanal ion

Inaktivasi neurotransmitter

suatu cara menghentikan transmisi sinaptik

Caranya ?

- ❖ Difusi → neurotransmitter berdifusi menjauh dari sinaps dan tidak bisa lagi beraksi dengan reseptornya
- ❖ Degradasi enzimatik → neurotransmitter dapat didegradasi oleh enzim spesifik sehingga tidak bisa lagi dikenali oleh reseptor, contoh : asetilkolin didegradasi oleh asetilkolinesterase
- ❖ Dire-uptake (diambil kembali) ke dalam presinaptik → merupakan jalan yang umumnya digunakan untuk menghentikan aksi dopamin, nor-epinefrin, dan serotonin

Catatan : Asetilkolin dire-uptake dalam bentuk kolin

6

$\times$

2



1 + 3

$\times$



THANKS!



6



2



$$1 + 3$$

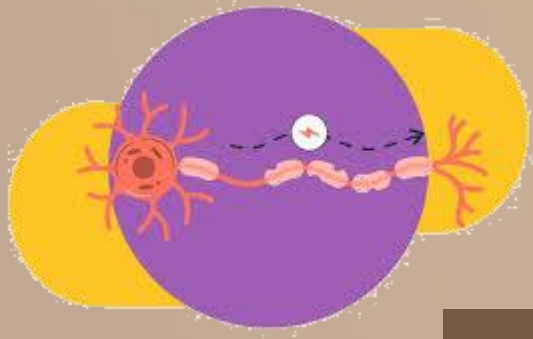


1. Sebutkan dan jelaskan fungsi dari system saraf pusat
2. Sebutkan dan jelaskan fungsi system saraf tepi
3. Bagaimana mekanisme rangsangan dapat diantarkan
4. Bagaimana peran ion calcium dalam melepaskan neurotransmitter



Neuropati Perifer

Farmakoterapi 1



apt. Chotijatun Nasriyah, M.Farm



Introduction



<u>Definisi :</u>	Gangguan fungsi atau perubahan patologi pada system saraf perifer
<u>Kondisi :</u>	Dapat mengenai saraf sensorik, motorik, otonom dan campuran
<u>Prevalensi :</u>	2% - 8%
<u>Identifikasi :</u>	Lebih dari 100 tipe neuropati
<u>Terapi ?</u>	Bagaimana penanganan neuropati perifer??



Neuropati

Neuropati dapat dikelompokkan berdasarkan lokasi saraf yang terpengaruh dan penyakit dasar yang menyebabkannya.

Jenis neuropati :

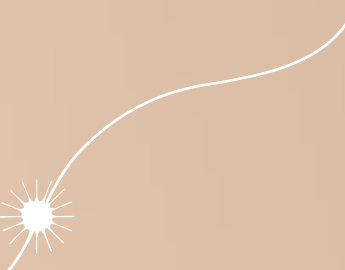
- ❑ perifer
- ❑ otonom
- ❑ kranial
- ❑ fokal atau mononeuropati



SISTEM SARAF TEPI



- saraf sensorik – bertanggung jawab mengirimkan sensasi (rasa sakit dan sentuhan)
- saraf motorik – bertanggung jawab dalam mengendalikan otot
- saraf otonom – bertanggung jawab mengatur fungsi otomatis tubuh (TD dan fungsi kandung kemih)



Neuropati Perifer

- Kondisi terjadi ketika gangguan atau kelainan saraf yang terjadi memengaruhi saraf di luar otak dan saraf tulang belakang
- neuropati perifer memengaruhi saraf-saraf anggota gerak yang merupakan bagian dari system saraf perifer, kaki, tangan, dan lengan

GEJALA NEUROPATI PERIFER YANG BERDAMPAK KE MOTORIK

- Kram otot dan kedutan
- Kelemahan otot atau kelumpuhan pada satu atau beberapa otot.
- Kesulitan mengangkat bagian depan dari kaki, sehingga kesulitan berjalan.
- Massa otot menurun.



GEJALA NEUROPATI PERIFER YANG BERDAMPAK KE SENSORIK

- Sensasi kesemutan dan tertusuk di bagian yang terpengaruh
 - Rasa perih dan menyengat, pada bagian kaki dan tungkai
 - Baal dan menurunnya kemampuan untuk merasakan rasa sakit
 - Perubahan suhu tubuh, terutama bagian kaki
 - Hilang keseimbangan atau koordinasi
 - Merasakan sakit dari stimulasi yang seharusnya tidak terasa sakit sama sekali.
- 

Neuropati Otonom



Otonom

Sistem saraf yg mengendalikan detak jantung, sirkulasi darah, sistem pencernaan, respon seksual, keringat dan fungsi kandung kemih



Gejala

- ✓ Konstipasi atau diare pd malam hari
- ✓ Hipotensi
- ✓ Mual, kembung dan sering bersendawa
- ✓ Gangguan respon seksual
- ✓ Takikardi
- ✓ Sulit menelan
- ✓ Sulit BAK
- ✓ Berkeringat sec berlebihan



GEJALA UTAMA NEUROPATI PERIFER

- Sensasi kesemutan dan tertusuk di bagian yang terpengaruh
 - Rasa perih dan menyengat, pada bagian kaki dan tungkai
 - Baal dan menurunnya kemampuan untuk merasakan rasa sakit
 - Perubahan suhu tubuh, terutama bagian kaki
 - Hilang keseimbangan atau koordinasi
 - Merasakan sakit dari stimulasi yang seharusnya tidak terasa sakit sama sekali.
- 

Penyebab Neuropati

- ❖ Trauma/cedera
- ❖ DM (umum)
- ❖ Autoimun
- ❖ Infeksi
- ❖ Tumor
- ❖ Kongenital
- ❖ Uremia
- ❖ Iskemia
- ❖ Def vitamin
- ❖ Obat-obatan (kanker, metronidazole, fenitoin, amiodaron)
- ❖ Alkohol



Medications and Toxins That May Cause Peripheral Neuropathy

Antiepileptic drugs

Lithium
Phenytoin (Dilantin)

Antimicrobial/ antiviral drugs

Chloroquine
Dapsone
Didanosine
Ethambutol
Interferon alfa
Isoniazid
Metronidazole
(Flagyl)
Nitrofurantoin
Stavudine
Triazoles

Cardiovascular drugs

Amiodarone
Hydralazine
Procainamide
Statins

Chemotherapy agents

Bortezomib (Velcade)
Cisplatin
Epothilones
Oxaliplatin
Paclitaxel
Thalidomide
Vincristine

Other drugs

Amitriptyline
Cimetidine
Colchicine
Disulfiram (Antabuse)
Levodopa
Misoprostol (Cytotec)
Nitrous oxide
Pyridoxine
Suramin
Tumor necrosis
factor alpha inhibitors

Metals

Arsenic
Gold
Lead
Mercury
Thallium

Solvents

Acrylamide
Carbon disulfide
Carbon monoxide
2,4-dichlorophenoxy-
acetic acid
Ethylene oxide
Glue
Hexacarbons
Organophosphorus
esters

*American Family Physician, Volume 102,
Number 12, December 15, 2020*



Pengobatan

• • • •

• • • •

by: CH

Tujuan pengobatan

- ✓ Untuk meredakan gejala yang muncul
- ✓ Untuk mengatasi penyebab dasar yang mengakibatkan munculnya neuropati
- ✓ Jika karena adanya tekanan/terhimpitnya saraf karena tumor ---- perlu tindakan op



Terapi obat

- Gabapentinoid (gabapentin, pregabalin)
- Antikonvulsan
- Antidepresan (amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine, duloxetine, bupropion)
- Topikal (lidokain dan capsaicin)
- Antioksidan asam alfa lipoat
- Opioid dan obat sejenisnya (last choice)

*American Family Physician, Volume 102,
Number 12, December 15, 2020*



Terapi non obat

- Menjaga kebersihan kaki,
- Memakai alas kaki yang sesuai,
- Menjaga BB
- Terapi fisik/latihan jalan pada pasien neuropati perifer ekstremitas bawah.



Mengatasi neuropati pada saraf kaki

- ❑ Memakai alas kaki dan jangan menggunakan alas kaki yang tidak sesuai ukuran kaki saat bepergian
- ❑ Cuci kaki dengan air hangat setiap hari, dan keringkan terutama di bagian antara jari-jari kaki
- ❑ Potong kuku jari kaki jika diperlukan

- ❑ Periksa telapak kaki secara rutin
- ❑ Memijat kaki untuk meningkatkan sirkulasi
- ❑ Stop merokok agar sirkulasi darah membaik



Metronidazole and Peripheral Neuropathy: A Report of Two Cases of (Unusual) Side Effects

Stefano Gussago ^{1, 2}, Cristiana Poroli Bastone ³, Diana Celio ¹, Michele Arigoni ^{1, 4}, Massimo C. Quarenghi ⁵

1. General Surgery, Ospedale Regionale di Locarno, Ente Ospedaliero Cantonale, Locarno, CHE 2. General and Visceral Surgery, Hôpital de Sion, Centre Hospitalier du Valais Romande, Sion, CHE 3. Internal Medicine, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, CHE 4. General Surgery, Regionalspital Uster, Uster, CHE 5. Internal Medicine, Section of Clinical Nutrition and Dietetics, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, CHE

Corresponding author: Stefano Gussago, stefanogussago@gmail.com

Abstract

Metronidazole is an antibiotic commonly prescribed for anaerobic and protozoan infections. Despite its good safety profile, this drug frequently causes a series of well-known side effects (nausea and intestinal transit disorders, dysgeusia, headaches, and alcohol intolerance). However, there are few data in the literature, mainly case reports and case series, about the onset of peripheral neuropathy with a generally self-limiting course after drug withdrawal. Thus, we herein describe two cases of peripheral neuropathy due to treatment with metronidazole. A 69-year-old woman treated with a total of 55 g of metronidazole for diverticular disease and a 52-year-old male patient on a long course of antibiotic therapy for hepatic abscesses (a cumulative dose of 168 g) developed peripheral neuropathy. The suspicion of metronidazole side effects was raised after the exclusion of other causes. After the suspension of the drug, different degrees of improvement were observed. Metronidazole is an effective antibiotic for treating infections caused by anaerobic or protozoan pathogens, and it has a good pharmacological and economic safety profile. However, in the existing literature, prolonged therapy regimens (>4 weeks of treatment and/or 42 g cumulative dose) may increase the risk of developing neurological complications, in particular peripheral polyneuropathy.

Case Report, 2022
DOI 10.7759/cureus.30889

Case Presentation

Clinical case 1

A 69-year-old woman with a generally good condition, who was on chronic steroid therapy for polymyalgia rheumatica and levothyroxine after subtotal thyroidectomy for Graves Basedow disease, presented to our institution due to a recurrence of acute diverticulitis of the sigma complicated by a covered perforation. A computed tomography scan shows a small abscess adjacent to the intermediate sigma (modified Hinchey Ib) [6] that is not appropriate for percutaneous drainage; hence, prolonged antibiotic therapy and subsequent surgical treatment by laparoscopic resection of the sigma were planned. Preoperatively, an antibiotic regime of ciprofloxacin (500 mg 2×/day) and metronidazole (500 mg 3×/day) was administered.

After the laparoscopic resection of the rectum sigma, antibiotic therapy is suspended. The immediate post-operative surgical course takes place without complications, with the rapid resumption of feeding and gastrointestinal transit. However, on day 5 after the surgery, the patient reports the appearance of allodynia and paresthesia in the lower limbs. A more in-depth anamnesis revealed that this symptomatology was already present, although of lesser severity, a few days prior to admission, and the progression of the

Extremely Acute Phenytoin-Induced Peripheral Neuropathy

Hideto Yoshikawa, Tokinari Abe, and Yoshihiko Oda

Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan

Summary: *Purpose:* Peripheral neuropathy is a rare adverse effect associated with phenytoin (PHT), and it usually occurs after the prolonged use of PHT. Acute PHT-induced peripheral neuropathy is extremely rare.

Methods: An 18-year-old girl was admitted for the control of epilepsy. Just a few hours after the administration of PHT, she complained of distal lower-extremity paresthesia in a stocking distribution and motor weakness: the Achilles tendon reflex was absent.

Results: Electrophysiological studies revealed slightly reduced sensory-conduction velocity and mild prolongation of

distal latency in the lower extremities. After the discontinuation of PHT, these symptoms disappeared gradually, and sensory-conduction velocity and distal latency became normal.

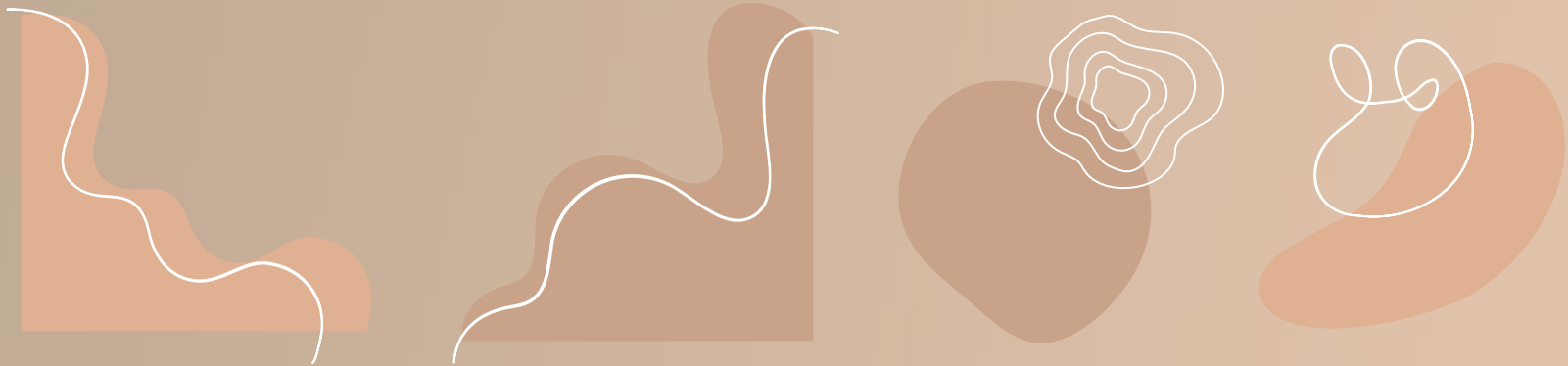
Conclusions: Although it has been reported that peripheral neuropathy occurred after treatment with PHT for a week, there has been no report of a patient such as ours, who developed peripheral neuropathy just a few hours after the initial administration of PHT. The underlying mechanism remains unknown; however, we should pay attention to such extremely acute peripheral neuropathy when using PHT. **Key Words:** Phenytoin—Neuropathy—Adverse effect—Acute form.

Phenytoin (PHT) has been used globally as an effective anticonvulsant (AED), but it also has many adverse effects including gingival hyperplasia, hypertrichosis, cerebellar atrophy, elevation of liver enzymes, and changes in blood cell counts. Peripheral neuropathy has

clonazepam (CZP) daily without adverse effects. However, 1 week before admission, complex partial seizures became frequent. On admission, infrequent isolated spikes were detected in the right frontal region, and the oral administration of PHT was begun with the dosage of

Epilqisio, 40(4):528-529, 1999
Lippincon William & Wilkins, Inc., Philadelphia
O International League Against Epilepsy

TERIMA KASIH



EPILEPSI

Chotijatun Nasriyah

Farmakoterapi I



by: CH

PENDAHULUAN

- **Diagnosis akurat dan klasifikasi kejang sangat diperlukan untuk penentuan terapi**
- **Tujuan terapi sangat spesifik untuk tiap pasien dan dapat berubah setiap saat**
- **Tujuan terapi adalah bebas kejang dan tidak ada efek samping**
- **Karakteristik pasien**
- **Farmakoterapi sangat individual → monoterapi**
- **Setiap obat antikejang → farmakologi klinik (mekanisme, farmakokinetik, ADR)**

TERMINOLOGI MEDIS

Definisi Epilepsi

- ❖ kondisi neurologis yang dikarakteristik dengan kekambuhan kejang tak beralasan yang dapat dipicu oleh berbagai penyebab tertentu
- ❖ Penyakit dengan gejala kejang akibat kerusakan aktivitas elektrik di otak yang disebabkan karena bbrp gangguan
- ❖ Gangguan fungsional kronik pada otak yang ditandai dg aktivitas serangan kejang yg berulang

EPIDEMIOLOGI

- Di Amerika → 120/100.000
- Di Indonesia → 0,5%-2%/jml pddk
- Insiden plg tinggi : 20th I, menurun-50th, naik lagi
- 75% terjadi pada < 18th
- Prognosis baik → 70%-80% sembuh
- ±50% bebas obat
- 20%-30% → kronis
- 5% tgt orang lain
- Lebih dari 1 jenis epilepsi → retardasi mental, gangguan psikiatri&neurologik

ETIOLOGI

- Gangguan aktivitas normal saraf/abnormal → genetik
- Orang tua → penyakit serebrovaskuler (stroke), penyakit neurodegeneratif, tumor, trauma kepala, infeksi CNS
- Bayi → asfiksi atau hipoksia waktu lahir, traumaintrakranial waktu lahir, gangguan metabolik, malformasi kongenital pada otak, infeksi
- Anak-anak & remaja → idiopatik, umur 5-6 th : demam tinggi

PATOGENESIS/PATOFISIOLOGI

- Kejang → manifestasi paroksismal sifat listrik di bagian korteks.
- EEG → bentuk gelombang atau *spike*
 1. Hantaran pada membran sel yang tidak stabil atau di sel-sel suportif disekelilingnya (mudah teraktifkan)
- Bermula dari *grey matter* di cortical atau subcortical, diawali dengan beberapa saraf yang ‘terbakar’
 2. Terjadi ketidakseimbangan antara eksitatori/pemicuan dan inhibisi/penghambatan → pemberian antagonis GABA, selama penghentian pemberian agonis GABA (alkohol, benzodiazepin), meningkatnya aksi eksitatori (aksi glutamat/aspartat)



PATOGENESIS/PATOFISIOLOGI

- Eksitatori menyebar → lokal : kejang parsial, meluas : kejang umum
- 3. Abnormalitas konduksi potasium, kerusakan sensitivitas kanal ion terhadap perubahan *voltage*, atau berkurangnya membran yang mengikat ATP pada transport ion → ketidakstabilan membran sel saraf & kejang
- Selama kejang → perubahan metabolisme, karena peningkatan kebutuhan energi akibat hipersensitivitas neuron
- Selama kejang → pengeluaran energi listrik sel2 motorik ad 1000/dtk, peningkatan aliran darah serebral, peningkatan pernafasan jaringan, peningkatan glikolisis

MANIFESTASI KLINIK

- Kejang parsial
- Kejang umum

KLASIFIKASI

TABLE 54–1. International Classification of Epileptic Seizures

- I. Partial seizures (seizures begin locally)
 - A. Simple (without impairment of consciousness)
 - 1. With motor symptoms
 - 2. With special sensory or somatosensory symptoms
 - 3. With psychic symptoms
 - B. Complex (with impairment of consciousness)
 - 1. Simple partial onset followed by impairment of consciousness—with or without automatisms
 - 2. Impaired consciousness at onset—with or without automatisms
 - C. Secondarily generalized (partial onset evolving to generalized tonic-clonic seizures)
 - II. Generalized seizures (bilaterally symmetrical and without local onset)
 - A. Absence
 - B. Myoclonic
 - C. Clonic
 - D. Tonic
 - E. Tonic-clonic
 - F. Atonic
 - G. Infantile spasms
 - III. Unclassified seizures
 - IV. Status epilepticus
-

Ref. 5, 6.

KEJANG PARSIAL

- Serangan hanya terjadi pada tempat2 ttt di otak dan tidak menyebar scr luas, sehingga pasien masih sadar selama tjd serangan
- Dari tabel → *simple partial* (epilepsy Jackson), *complex partial* (epilepsy lobus), *secondarily generalized*

1. *Simple partial seizures*

- Gejala dasar (motorik, sensorik, atau otonomik)
- Penyebab : lesi pada korteks kontralateral
- Tanda utama : awitan/pacuan fokal, dimulai dari spasme tonik atau gerakan kedutan klonik, dan ritmis jari pada salah satu tgn, satu sisi wajah → hanya tjd pd 1 sisi tubuh
- Gangguan dapat menyebar progresif → bs ke sisi berlawanan → kehilangan kesadaran → *secondarily generalized*

KEJANG PARSIAL

2. Complex partial seizures (epilepsy lobus temporalis)

- Gejala kompleks (disertai dg simptomatologi kompleks)
- Serangan lb hebat dari Jackson, tp pasien msh sadar
- Melibatkan gangguan fungsional serebral pd tingkat lebih tinggi
- Penyebab : lesi fokal pd lobus temporalis anterior, tu pada girus hipokampus, bisa mencakup lesi diluar lobus temporalis : pd insula, korteks orbitalis, pusat penciuman anterior dan dienselafalon
- Tanda2 : gangguan mental yg bersifat sementara, gerakan2 otomatis dan tak bertujuan/tak terkendali (menguyah, meringis)
- Sesudah serangan kejang biasanya tjd 'fugue' (bingung), pasien dapat melakukan aktivitas kembali tetapi tidak mampu mengingat serangan

KEJANG UMUM

- Serangan mencakup seluruh korteks serebri dan disensefalon, menyebabkan pasien tidak sadar selama tjd kejang → paling banyak terjadi
- Melibatkan kedua sisi (2 hemisphere) secara bersamaan
- Dibagi → *tonic-klonic, absence, myoclonic, atonic, clonic, tonic, infantile spasms*
- 1. *Tonic-clonic* (grand mal)
 - Paling banyak tjd tu pd anak-anak
 - Pasien tiba2 jatuh, kejang, nafas terengah-engah, keluar air liur
 - Bisa tjd sianosis, ngompol, menggigit lidah
 - Tjd selama bbrp menit (fase tonik 30-60 dtk, klonik 30-60 dtk)

KEJANG UMUM

2. *Absence attacks* (petit mal)

- Termasuk jenis yg jarang
- Tanda2 hilangnya kesadaran yg singkat (bbrp detik)
- Penderita tiba2 melotot, mata berkedip-kedip, kepala terkulai
- Beberapa kali sehari → satu atau dua kali sebulan
- Umumnya pd anak2 & remaja, bisa hilang sendiri

3. *Myoclonic seizures*

- Biasa tjd pagi pd saat bangun tidur
- Sentakan tiba2 (spt sengatan listrik), umumnya pd 2 sisi tubuh
- Benda2 di tangan dijatuhkan/dibuang scr tdk sadar
- Bisa pd org normal (non-epileptik)

KEJANG UMUM

4. *Atonic seizures*

- Jarang tjd
- Kehilangan kekuatan otot tu lengan dan kaki→jatuh

5. *Tonic seizures*

- Kekuatan otot meningkat→tubuh, lengan, kaki menegang/mengencang tiba-tiba
- Sering pd saat tidur, melibatkan seluruh bag.otak→seluruh tubuh
- Jika berdiri pd saat kejang →jatuh

6. *Clonic seizures*

- Gerakan sentakan ritmik tangan & kaki, kdg 2 sisi tubuh
- Jarang tjd

KEJANG UMUM

7. *Infantile Spasms*

- Dikenal sbg *West Syndrome* (diperkenalkan oleh Dr. William James West pd 1840)
- Sentakan tiba2 diikuti penegangan
- Lengan tangan terentang dg cepat, lutut tertarik ke atas, tubuh membungkuk ke depan (*jack knife seizures*)
- Sering pd saat bgn tdr, jarang pd saat tdr
- Mulai pd usia 3-12 bl, terhenti pd 2-4th
- Angka kejadian : 1 diantara sekian ribu kasus
- 60% gangguan otak atau kerusakan otak sebelum kejang
- Bisa berkembang normal

KEJANG JENIS KE-3 & KE -4

Unclassified Seizures

- ❖ semua jenis kejang yg tidak dapat diklasifikasikan karena kurang lengkapnya data atau tidak masuk kategori manapun

Status Epilepticus

- ❖ Beberapa definisi →

- ☐ Kejang terus-menerus selama 30 menit.

- ☐ Kejang terus-menerus selama 5 menit/lebih atau kejang 2 kali terus menerus tanpa fase pemulihan kesadaran diantara 2 kejang tsb

- ❖ Merupakan kondisi darurat (*neurologis emergency*) → pengobatan harus tepat & cepat → kerusakan otak & kematian

STATUS EPILEPTICUS

TABLE 55–1. International Classification of Status Epilepticus

Convulsive		Nonconvulsive	
<i>International</i>	<i>Traditional Terminology</i>	<i>International</i>	<i>Traditional Terminology</i>
Primary generalized SE • Tonic-clonic^{a,b} • Tonic^{a,c} • Clonic^c • Myoclonic^b • Erratic^d	Grand mal, epilepticus convulsivus	Absence ^c	Petit mal, spike-and-wave stupor, spike-and-slow-wave or 3/s spike-and-wave, epileptic fugue, epilepsia minora continua, epileptic twilight, minor SE
Secondary generalized SE ^{a,b} • Tonic • Partial seizures with secondary generalization		Partial SE ^{a,b}	Focal motor, focal sensory, epilepsia partialis continuans, adversive SE
		Simple partial	Elementary
		Somatomotor	
		Dysphasic	
		Other types	
		Complex partial	Temporal lobe, psychomotor, epileptic fugue state, prolonged epileptic stupor, prolonged epileptic confusional state, continuous epileptic twilight state

^aMost common in older children.

^bMost common in adolescents and adults.

^cMost common in infants and young children.

^dMost common in neonates.

TATA LAKSANA TERAPI

1. Tujuan Terapi

- ✓ Mengontrol dan mengurangi frekuensi kejang
- ✓ Tidak ada efek samping akibat kejang
- ✓ Kepatuhan pasien
- ✓ Pasien dapat hidup normal

2. Sasaran Terapi

- ✓ Menghambat transmisi NT eksitatori
- ✓ Memacu transmisi NT inhibitori
- ✓ Menghambat influks Ca ke dalam neuron

3. Strategi Terapi

- ✓ Mencegah atau menurunkan lepasnya muatan listrik saraf yg berlebihan, melalui perubahan pada kanal ion atau mengatur ketersediaan NT
- ✓ Mengurangi penyebaran pacuan dr focus serangan dan mencegah cetusan serta putusnya fungsi agregasi normal neuron

PRINSIP UMUM TERAPI EPILEPSI

1. Dibutuhkan diagnosis akurat untuk pemilihan antiepilepsi
→ individual (tujuan terapi msg2 pasien berbeda/spesifik)
2. Monoterapi lb baik utk mengurangi ADR, meningkatkan kepatuhan pasien, tdk terbukti politerapi lb baik
3. Hindari/minimalkan antiepilepsi sedatif → efek toleransi, efek pd intelegensia, memori, kemampuan motorik bisa menetap selama pengobatan
4. Mulai dg 1 antiepilepsi non sedatif, gagal → sedatif &/ politerapi
5. Mulai dg dosis terkecil → dpt ditingkatkan sesuai kondisi pasien

PRINSIP UMUM TERAPI EPILEPSI

6. Pemantauan ketat & penyesuaian dosis → variasi individu thd respon obat
7. Gagal → hentikan perlahan → ganti obat lain
8. Jika mungkin → TDM sbg dasar penyesuaian dosis dan kondisi klinis pasien

Penghentian Anti Epilepsi

- Keuntungan : bebas kejang 2-4 th, kontrol kejang setelah 1 th, EEG & pemeriksaan neurologi normal
- Kerugian : kenaikan frekuensi kejang, pengulangan status epileptikus, kombinasi tipe kejang, fungsi mental terganggu
- Tidak dianjurkan → *juvenile myoclonic*, absence dg tonic-clonic, tonic-clonic

TATA LAKSANA TERAPI

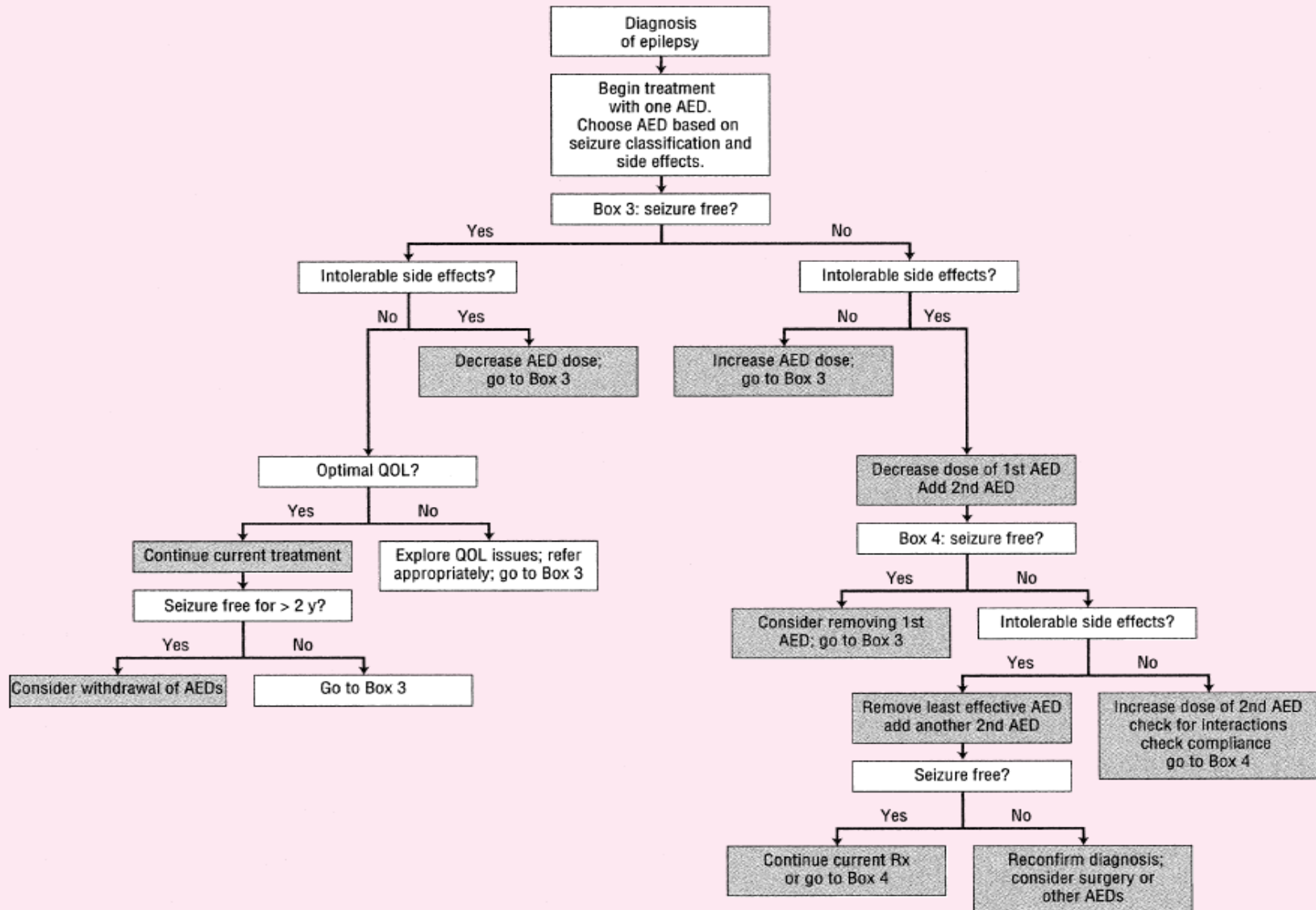


FIGURE 54-1. Algorithm for the treatment of epilepsy.

TERAPI NON FARMAKOLOGI

1. Pembedahan

- Pasien tetap kejang meskipun telah mendapat 3 antiepilepsi
- Sindrom Elektroklinikal
- Keberhasilan 80%-90%
- Resiko : kerusakan memori, gangguan intelektual

2. Diet ketogenik

- Diet tinggi lemak, cukup protein, rendah karbohidrat
- Tubuh kurang karbohidrat untuk metabolisme → menggunakan lemak → senyawa keton → diperkirakan berkontribusi pd pengontrolan kejang, memodifikasi siklus asam trikarboksilat → sintesis GABA di otak naik → mengurangi pembentukan *reactive oxygene speciec* (ROS), meningkatkan produksi energi dlm jaringan otak
- Induksi ekspresi *neuronal protein uncoupling* (UCPs), meng-up regulasi byk gen yg terlibat metabolisme energi & biogenesis mitokondria → ROS

TERAPI NON FARMAKOLOGI

3. Stimulasi nerves vagus (*Nerves Vagus Stimulator/VNS*)

- Merupakan stimulator yang diimplankan di nervus vagus, dalam alat ini terdapat generator yang memprogram gelombang terhubung kumparan timah, diletakkan dlm kantong *infraclavicular* sc, menggunakan baterai litium, kumparan mencapai sisi kiri nerve vagus dan mengirimkan sinyal bifasik yg dpt digunakan sbg parameter oleh dokter melalui kulit, pasien dapat menggunakan magnet untuk mengaktifasi generator selama kejang atau aura.
- Sistem *Neuro Cybernetic Prothesis (NCP)* diindikasikan sebagai terapi tambahan untuk mengurangi frekuensi kejang pada orang dewasa > 12th yang tidak terkontrol dg antiepilepsi.

TERAPI NON FARMAKOLOGI

- VNS

- Mekanism belum jelas → bbrp studi : menyebabkan perubahan aliran darah yang meluas sampai bilateral corticol dan subcortical → berpengaruh pada aktivitas sinaptik
- Efek samping : parau/serak, perubahan suara, batuk, faringitis, dyspepsia, mual. Yang lebih parah : infeksi, paralisis saraf, **hyesthesia**, paresis wajah, paralisis pita suara kiri, paralisis wajah kiri, kerusakan saraf laringeal, retensi urin, demam ringan
- Pengurangan frekuensi kejang 50% atau berkisar antara 23%-50%

FARMAKOTERAPI

- Berdasar mekanisme obat antiepilepsi dibagi 3 :

1. Obat-obat yg meningkatkan inaktivasi kanal Na^+

- ❑ Inaktivasi kanal Na^+ → menurunkan kemampuan saraf untuk menghantarkan muatan listrik
- ❑ Fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, asam valproat (jg menghambat kanal Ca, shg menghambat influks Ca kedlm neuron → menghambat pelepasan glutamat dr presinaptik → hambatan sebaran awitan ke neuron lain)

2. Obat-obat yg bekerja meningkatkan transmisi inhibitori GABAergik

- a. Agonis GABA → meningkatkan transmisi inhibitori dg mengaktifkan kerja reseptor GABA, yi dg berikatan dg sisi modulatori reseptor GABA, shg lb lanjut aksi GABA meningkat

FARMAKOTERAPI

2. Obat-obat yg bekerja meningkatkan transmisi inhibitori GABAergik
 - a. Juga inaktivasi kanal Cl^- shg Cl^- masuk kedlm neuron dan akhirnya tjd hiperpolarisasi, co : benzodiasepin, barbiturat
 - b. Obat-obat yg menghambat GABA transaminase → konsentrasi GABA meningkat, co : vigabatrin
 - c. Obat-obat yg menghambat GABA transporter → memperlama aksi GABA, co : tiagabin
 - d. Obat-obat yg meningkatkan konsentrasi GABA pd cairan serebrospinal (mgkn menstimulasi pelepasan GABA dr *non-vesicular pool*), co : gabapentin
3. Obat-obat yg menurunkan nilai ambang arus ion Ca^{2+}

FARMAKOTERAPI

3. Obat-obat yg menurunkan nilai ambang arus ion Ca^{2+}

- ❑ Menghambat kanal ion Ca^{2+} tipe T. Arus kanal Ca^{2+} tipe T merupakan arus *pacemaker* dalam neuron thalamus yg bertanggung jwb pd terjadinya letupan kortikal ritmik serangan kejang, co : etosuksimid
- Pertimbangan pemilihan terapi pada epilepsi : mekanisme obat, spektrum klinik, variasi farmakokinetik pasien, ADR
- *First choice* → tgt tipe epilepsi & ADR

FARMAKOTERAPI

TABLE 54–4. Drugs of Choice for Specific-Seizure Disorders

Seizure Type	First-Line Drugs	Alternative Drugs
Partial seizures	Carbamazepine Phenytoin Lamotrigine Valproic acid Oxcarbazepine	Gabapentin Topiramate Levetiracetam Zonisamide Tiagabine Primidone, phenobarbital Felbamate
Generalized seizures		
Absence	Valproic acid, ethosuximide	Lamotrigine, levetiracetam
Myoclonic	Valproic acid, clonazepam	Lamotrigine, topiramate, felbamate, zonisamide, levetiracetam
Tonic-clonic	Phenytoin, carbamazepine, valproic acid	Lamotrigine, topiramate, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, levetiracetam

TERAPI STATUS EPILEPTIKUS

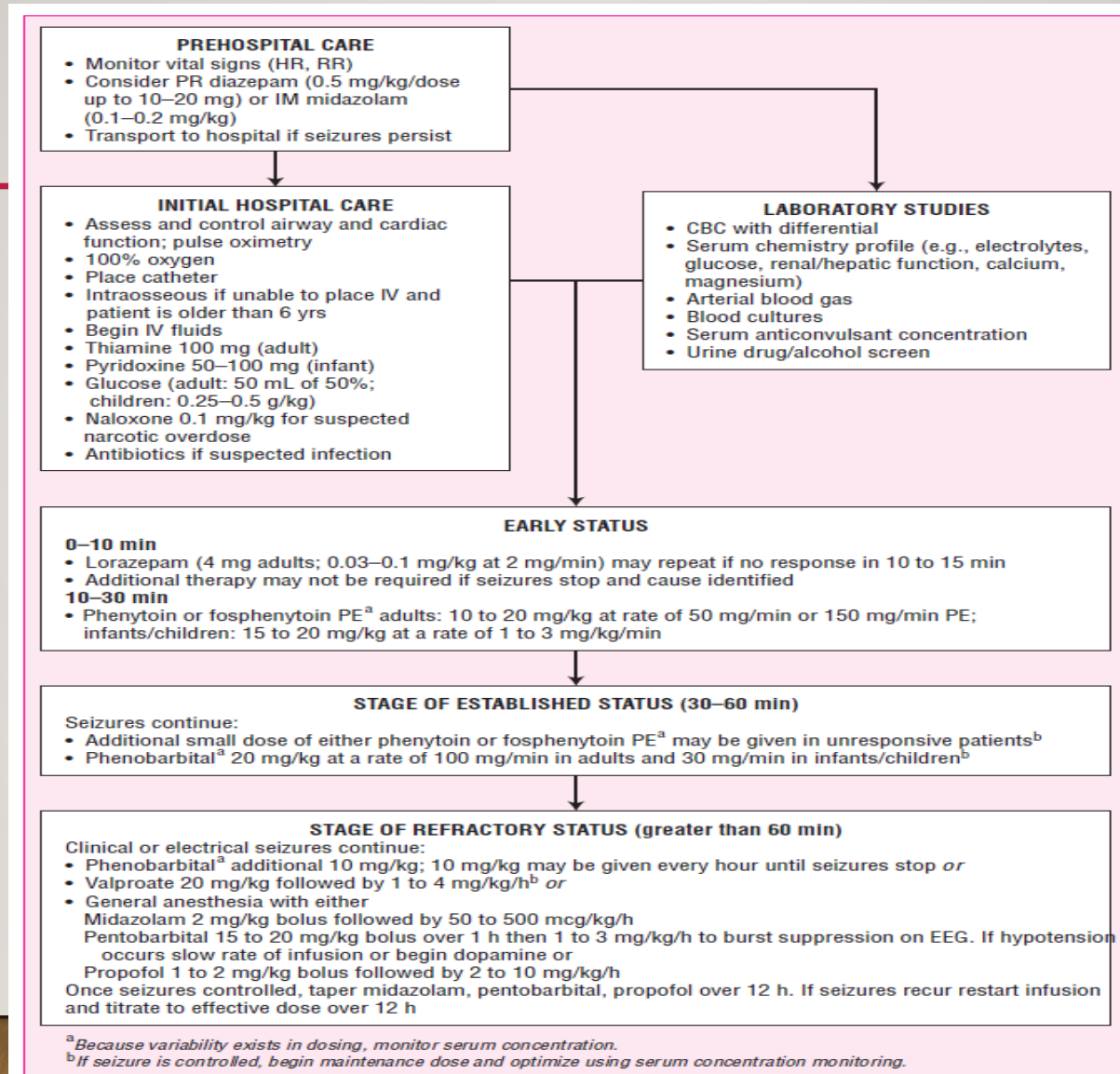


FIGURE 55–1. Algorithm for the treatment of GCSE in hospitalized patients.

TERAPI STATUS EPILEPTIKUS

- Epilepsi → setelah kejang, peroral, bertujuan mencegah serangan kejang berikutnya
- Status epileptikus → menghentikan serangan secara cepat, parenteral, misal : benzodiazepin > barbiturat → lb poten, efek toleransi barbiturat > diazepam, ES >

EVALUASI & MONITORING OUTCOME TERAPI

1. TDM → pasien baru yg belum ditentukan baseline onset terapi, kejang tak terkontrol, jika perlu penggantian, toksisitas, kepatuhan pasien rendah, monitor interaksi obat.
2. Monitor kontrol kejang, efek samping, interaksi obat, kepatuhan pasien, kualitas hidup, toksisitas
3. Skrining gangguan neuropsikiatrik
4. Pencatatan keparahan & frekuensi