

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Menurut WHO (*World Health Organization*) epilepsi merupakan penyakit otak kronis yang tidak menular, ditandai dengan adanya kejang berulang yang melibatkan sebagian tubuh atau seluruh tubuh. Biasanya diikuti dengan hilangnya kesadaran maupun kontrol dari kandung kemih atau fungsi usus. Terjadinya kejang diakibatkan adanya pelepasan listrik secara berlebihan pada sel otak. Frekuensi kejang dapat bervariasi yaitu kurang dari 1 kali per tahun hingga beberapa kali dalam sehari (WHO, 2019). Epilepsi juga didefinisikan sebagai kelainan otak yang biasanya ditandai dengan adanya bangkitan epileptik secara terus menerus, gangguan kognitif, sosial, konsekuensi neurobiologi, dan psikologis (PERDOSSI, 2016).

Secara umum setiap tahun terdiagnosis sekitar 5 juta orang yang mengalami epilepsi, di negara yang berpenghasilan tinggi ditemukan sekitar 49 per 100.000 orang yang terdiagnosis epilepsi sedangkan di negara yang berpenghasilan rendah ditemukan 139 per 100.000 orang yang terdiagnosis epilepsi (WHO, 2019). Selain itu di Amerika Serikat juga ditemukan sekitar 2 juta orang penderita epilepsi dengan prevalensi sekitar 4 sampai 7 kasus per 1000 orang. Kejadian epilepsi di Amerika Serikat diperkirakan ada 35 sampai 75 kasus per 100.000 orang per tahun. Insiden epilepsi di negara berkembang memiliki kasus yang lebih tinggi yaitu 100 sampai 190 kasus per 100.000 orang per tahun dan sekitar 8% populasi di Amerika Serikat mengalami kejang selama hidupnya.

Etiologi epilepsi pada 80% pasien tidak dapat diketahui secara pasti tetapi penyebab secara umum berupa trauma pada kepala, stroke, tumor otak,

penyakit neurodegeneratif dan infeksi sistem saraf pusat (SSP). Kelainan genetik, *human immunodeficiency virus infection*, faktor lainnya *neurocysticercosis infection* juga diidentifikasi sebagai penyebab penyakit epilepsi (Dipiro *et al.*, 2016). Penyakit epilepsi merupakan faktor risiko terjadinya status epileptikus, sekitar 10-20% pasien epilepsi setidaknya dapat mengalami satu kali episode status epileptikus dalam perjalanan sakitnya. Status epileptikus didefinisikan sebagai kejang yang terjadi secara terus menerus selama periode waktu tertentu ataupun secara berulang tanpa diikuti dengan membaiknya kesadaran di antara kejang, biasanya kejang berlangsung selama 30 menit atau lebih (UKK Neurologi IDAI, 2016). Kejang dapat dikendalikan dengan baik sehingga 70% orang dengan penyakit epilepsi dapat sembuh dari kejang dengan menggunakan antiepilepsi yang tepat. Tatalaksana dari penyakit epilepsi yaitu memulai terapi dengan monoterapi menggunakan obat antiepilepsi yang disesuaikan dengan jenis bangkitan. Jika terapi obat antiepilepsi pertama dengan dosis maksimum tidak dapat mengontrol bangkitan maka terapi diganti dengan obat antiepilepsi kedua. Terapi obat antiepilepsi yang kedua harus memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan obat antiepilepsi pertama. Penghentian pemberian antiepilepsi dapat dilakukan setelah 2 tahun pasien tidak mengalami kejang serta perlu mempertimbangkan faktor klinis, pribadi dan sosial yang relevan. Etiologi dari kejang yang telah tercatat/terdokumentasi dan EEG (Elektroensefalografi) yang abnormal merupakan 2 parameter yang paling konsisten untuk mengetahui kekambuhan kejang (WHO, 2019; PERDOSSI, 2014).

Obat antiepilepsi yang digunakan sebagai terapi farmakologi yaitu karbamazepin, fenitoin, lamotrigine, levetiracetam, asam valproat, topiramate, gabapentin, oxcarbamazepin, ethosuximide, zonisamide, fenobarbital (Dipiro *et al.*, 2016). Lamotrigine merupakan obat antiepilepsi generasi kedua dan

salah satu obat yang sering digunakan sebagai pengobatan epilepsi. Lamotrigine merupakan turunan dari feniltriazin yang bekerja melalui penghambatan saluran natrium dan saluran kalsium guna mencegah pelepasan glutamat. Lamotrigine efektif dalam mengendalikan *generalized tonic-clonic seizures* dan *absence seizure*, terdapat laporan jika lamotrigine juga efektif untuk *myoclonic seizure exacerbation* (Machado *et al.*, 2013). Pada penelitian dan uji klinis yang telah dilakukan menunjukkan bahwa lamotrigine merupakan obat yang memiliki profil aktivitas antiepilepsi yang baik dan memiliki tolerabilitas baik sebagai monoterapi ataupun sebagai terapi tambahan pada pasien dewasa dan anak terhadap beberapa jenis sindrom dan kejang. Lamotrigine juga memiliki rentang dosis yang luas dan memiliki farmakokinetika yang juga menguntungkan sehingga dapat digunakan sebagai terapi yang sangat baik pada epilepsi (Yasam *et al.*, 2016).

Lamotrigine biasanya efektif untuk mengendalikan *myoclonic seizure* tetapi juga dapat memperparah *myoclonic seizure* pada beberapa pasien remaja ataupun bayi. Salah satu keuntungan terapi lamotrigine yaitu menyebabkan gangguan kognitif yang lebih sedikit dibandingkan dengan pengobatan lainnya. Lamotrigine dalam terapi kombinasi maupun monoterapi dapat mengontrol *primary generalized tonic-clonic epilepsy*, *secondary generalized tonic-clonic epilepsy*, *complex partial epilepsy*, dan *juvenile myoclonic epilepsy*. Berdasarkan *guideline of the Korean Epilepsy Society* (2015) lamotrigine digunakan sebagai *first line* terapi pada *generalized tonic-clonic seizure* dan *focal seizure*, digunakan sebagai *second line* terapi pada *absence seizure*, *atonic* atau *tonic*, serta digunakan sebagai terapi alternatif jenis kejang epilepsi lainnya (Kim *et al.*, 2020). Dalam ILAE (*International League Against Epilepsy*) (2017) lamotrigine digunakan sebagai *first line* pada *generalized tonic-clonic seizure*, *focal seizure*, *absence seizure*, *childhood absence epilepsy*, *juvenile absence epilepsy*,

idiopathic generalized epilepsy dan *benign epilepsy* dengan *centrotemporal spikes*. Lamotrigine juga dapat menurunkan angka kematian dan meningkatkan masa hidup pasien epilepsi (Hossein *and* Faridadin, 2012). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hossein *and* Faridadin (2012) dikatakan jika dosis lamotrigine yang efektif yaitu 100-450 mg/hari tetapi dosis yang diberikan pada pria lebih tinggi dibandingkan dosis pada wanita. Dalam hal ini terdapat hubungan efikasi dosis lamotrigine antara usia dan durasi penyakit. Pasien dengan durasi kejang yang lama dan usia di atas 30 tahun memerlukan pengobatan lamotrigine dengan dosis >250 mg/hari. Kekurangan dari lamotrigine yaitu terjadinya reaksi alergi, insiden reaksi kulit pada lamotrigine terbilang cukup tinggi seperti eritema multiform, *stevens johnson syndrome* dan nekrosis epidermal. (Hossein *and* Faridadin, 2012; Warshavsky *et al.*, 2015).

Efek samping lamotrigine seperti ruam biasanya timbul setelah 2-8 minggu pengobatan. Sekitar 5-10% pasien epilepsi mengalami ruam, tetapi hanya terdapat 1 dari 1000 pasien yang mengalami ruam yang terbilang parah. Jika ruam yang timbul tergolong ringan maka untuk meredakannya cukup dengan mengurangi dosis lamotrigine yang diberikan. Pada beberapa kasus jika terjadinya efek samping disertai dengan demam, ruam, kelelahan yang parah dapat diindikasikan mengalami sindrom DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*), nekrosis epidermal dan *stevens johnsons syndrome* (Yasam *et al.*, 2016). Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) (2018) dikatakan bahwa lamotrigine dapat menyebabkan reaksi sistem kekebalan yang serius yaitu *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH). Terhitung dari Desember 1994 hingga September 2017 terdapat 8 kasus yang dikonfirmasi mengalami *hemophagocytic lymphohistiocytosis* pada anak-anak dan orang dewasa yang menggunakan lamotrigine (Tuttle, 2018).

Epilepsi memiliki dampak pada kognitif dan psikologis secara signifikan, orang yang mengalami epilepsi cenderung lebih mengalami penurunan kualitas hidup terkait kesehatan. Pada beberapa tinjauan sistematis menunjukkan bahwa frekuensi kejang, tingkat keparahan dari kejang, tingkat kecemasan, dan adanya komorbiditas berkaitan dengan penurunan kualitas hidup pasien. Frekuensi dan tingkat keparahan kejang yang berulang ditemukan mempunyai dampak negatif pada kognitif dan psikopatologi. Disfungsi kognitif yang disebabkan oleh kejang dapat dikurangi atau dikontrol, deteksi dini dilakukan untuk mencegah gangguan kognitif jangka panjang (Lee, S.-A, 2015). Gangguan kognitif dan perilaku lebih sering terjadi pada pasien epilepsi, gangguan tersebut dapat dikaitkan dengan pengobatan dengan obat antiepilepsi. Oleh karena itu efek pada kognitif merupakan pertimbangan utama dalam pemilihan obat antiepilepsi (Eun *et al.*, 2012). Obat antiepilepsi generasi baru seperti lamotrigine memiliki efek negatif terhadap fungsi kognitif yang lebih kecil dibandingkan dengan obat antiepilepsi generasi lama, namun penggunaannya termasuk dosis harus tetap hati-hati karena beberapa obat antiepilepsi generasi baru juga berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif yang nyata (Lukas, A., Harsono dan Astuti., 2016). Obat antiepilepsi telah diakui sebagai obat dengan potensi risiko dapat menyebabkan *ataxia*, baik dalam kasus overdosis maupun bila diberikan pada dosis yang tepat. Oleh karena itu terjadinya *ataxia* terkait obat epilepsi harus dipertimbangkan. Gejala *ataxia* dapat terjadi setelah pemberian obat antiepilepsi atau peningkatan dosis dalam beberapa hari atau minggu. Dalam sebuah studi retrospektif yang menganalisa lamotrigine sebagai salah satu obat yang dilaporkan ke *American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System* mengatakan bahwa efek samping yang sering dilaporkan yakni terjadinya *ataxia* (Ferranti, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liguori, Toledo *and* Kothare (2021) dikatakan jika pasien yang diberikan terapi lamotrigine menunjukkan adanya efek insomnia secara signifikan lebih besar, penulis juga menyimpulkan bahwa lamotrigine mungkin dapat menjadi faktor risiko untuk insomnia (Liguori, Toledo *and* Kothare, 2021). Pada penelitian yang dilakukan akan mengkaji mengenai tipe kejang *focal seizure* dan *generalized seizure*, untuk subjek penelitian yang akan digunakan yaitu anak-anak dan orang dewasa dengan penyakit epilepsi ataupun yang disertai dengan penyakit penyerta. Pada anak-anak sampai usia <12 tahun terjadinya kejang sering disebabkan karena adanya kejang demam sedangkan pada remaja dan orang dewasa terjadinya kejang karena adanya trauma kepala, infeksi, dan faktor lainnya. Gangguan metabolik juga dapat menjadi penyebab terjadinya kejang pada semua usia (Novianae dan Sumarno, 2020). Faktor risiko utama kejang pada anak ada hubungannya dengan riwayat keluarga, suhu badan yang tinggi, mental disability, kelahiran prematur, penyalahgunaan alkohol ibu dan merokok pada saat kehamilan. Pasien yang memiliki faktor risiko tersebut dapat mengalami kejang yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki faktor risiko tersebut. (Minardi *et al.*, 2019).

Penghentian pemberian terapi antiepilepsi secara tiba-tiba dapat menyebabkan meningkatnya risiko relaps sehingga menyebabkan epilepsi sulit mencapai remisi. Relaps merupakan kondisi dimana pasien kembali mengalami kejang ketika obat epilepsi diturunkan atau dihentikan. Dosis dari obat antiepilepsi harus diturunkan secara bertahap selama 6-12 bulan dapat dipertimbangkan sebelum akhirnya dilakukan penghentian terapi (Triono, Herini dan Mangunatmadja, 2019). Terapi epilepsi dilakukan penghentian karena timbulnya efek samping yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien juga karena kurangnya efektivitas. Alasan utama penghentian terapi yakni karena adanya efek samping (Panebianco *et al.*, 2020).

Intervensi yang digunakan pada penelitian yang akan dilakukan yakni lamotrigine sebagai monoterapi dan terapi kombinasi karena penelitian yang dilakukan ingin mengetahui hasil terapi menggunakan lamotrigine, baik sebagai monoterapi atau terapi kombinasi dapat efektif untuk pasien epilepsi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Egunsola, Choonara *and* Sammons (2015) dikatakan bahwa pasien yang diberikan lamotrigine monoterapi memiliki tingkat efek samping yang jauh lebih rendah daripada penggunaan terapi kombinasi. Masalah keamanan lamotrigine pada anak-anak adalah terjadinya ruam kulit, anak-anak umumnya lebih cenderung mengalami ruam kulit daripada orang dewasa. Ruam kulit yang terjadi dapat bervariasi yakni dari ruam ringan hingga *steven johnsons syndrome* yang dapat berakibat fatal (Egunsola, Choonara *and* Sammons, 2015).

Untuk menjamin pemilihan terapi lamotrigine pada pasien epilepsi yang tepat, aman, efisien, serta efektif maka dibutuhkan pustaka ilmiah dari penelitian yang baik. Lamotrigine merupakan salah satu terapi yang banyak digunakan untuk penyakit epilepsi, digunakan sebagai terapi alternatif dan merupakan salah satu terapi yang memiliki peran penting dalam pengobatan epilepsi. Namun efek samping dari lamotrigine sering timbul pada pasien, karena adanya efek samping yang tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien seperti terjadinya *steven johnson syndrome* sehingga menyebabkan terapi lamotrigine harus dihentikan. Review literatur terbaru yaitu tahun 2020 namun pada literatur tersebut pustaka yang digunakan menggunakan pustaka terbitan lebih dari 10 tahun, hanya ada beberapa pustaka yang menggunakan terbitan rentang 5 tahun. Maka dari itu perlu dilakukan penelitian kajian pustaka mengenai efektivitas dan efek samping terapi lamotrigine pada pasien epilepsi guna memperbaharui data menggunakan pustaka terbitan terbaru dan sebagai upaya menekan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien epilepsi. Diharapkan dengan dilakukannya kajian pustaka ini dapat

memberi gambaran mengenai profil klinis lamotrigine serta bertujuan memberikan saran yang bermanfaat dan praktis untuk pemilihan terapi pasien.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas maka penelitian ini dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah efektivitas dari penggunaan obat lamotrigine sebagai terapi pada pasien epilepsi ditinjau dari penurunan frekuensi kejang, persen *withdrawal* dan kualitas hidup pasien ?
2. Bagaimanakah efek samping *steven johnsons syndrome*, gangguan kognitif, insomnia, *ataxia* dari penggunaan obat lamotrigine sebagai terapi pada pasien epilepsi?

1.3 Tujuan penelitian

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas maka penelitian ini dapat dituliskan tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Mengetahui efektivitas dari lamotrigine sebagai terapi pada pasien epilepsi ditinjau dari penurunan frekuensi kejang, persen *withdrawal* dan kualitas hidup pasien.
2. Mengetahui efek samping *steven johnsons syndrome*, gangguan kognitif, insomnia, *ataxia* dari lamotrigine sebagai terapi pada pasien epilepsi.

1.4 Manfaat penelitian

1. Bagi Fakultas

Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan untuk mahasiswa dan dosen, dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.

2. Bagi Tenaga Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran untuk pengobatan pasien, sehingga tenaga kesehatan dapat mengambil keputusan dalam pengobatan pasien yaitu dengan mempertimbangkan efektivitas dan keamanan obat lamotrigine pada pasien epilepsi guna meningkatkan kualitas hidup pasien.

3. Bagi Pasien

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan edukasi dan informasi mengenai penggunaan lamotrigine, efek samping yang mungkin timbul selama terapi serta terapi lamotrigine diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan pasien memperoleh pengobatan epilepsi yang aman dan efektif.

4. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menjadi pengalaman untuk menambah pengetahuan mengenai pengobatan di bidang farmasi yaitu dengan melakukan kajian pustaka mengenai efektivitas dan keamanan lamotrigine pada pasien epilepsi.