

Pengaruh durasi pemberian fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi tonik klonik

Effect of the duration of fenitoin treatment against executive functions disorders on tonic clonic epilepsy patients

Kinanti Sekarsari*, Astuti **, Ismail Setyopranoto**

*KSM Saraf, RS Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
phenytoin,
epilepsy,
impaired executive
function

One comorbid in epilepsy patients is impaired executive function caused by antiepileptic drugs. Phenytoin is a widely used antiepileptic drug especially for generalized tonic clonic epilepsy therapy which cause cognitive impairment if given in long-term duration. This study aims to determine the relationship between duration of phenytoin monotherapy use and the decrease of the specific domain of cognitive executive function of mental flexibility, planning, verbal fluency, and working memory in adult generalized tonic clonic epileptic patient. Retrospective cohort studies were performed by conducting executive function assessments with Trail Making Test B, Clock Drawing Test, Digit Span Test, and Animal Verbal Fluency Test at the time of study, then the duration of phenytoin use was taken from the patient's medical records during the first phenytoin therapy. Of the 102 subjects, bivariate analysis results showed a significant correlation between the duration of phenytoin therapy and executive function in mental flexibility domain ($p = 0.001$; $RR = 1.88$), verbal fluency domain ($p = 0.002$; $RR = 3.24$), planning domain ($p = 0.008$; $RR = 7.46$), and on domain working memory ($p = 0.000$; $RR = 6.16$). In a multivariate analysis logistic regression showed that the executive domain function of working memory disorder was an independent factor due to phenytoin > 1 year in patients with generalized tonic clonic epileptic seizures ($p = 0.005$).

ABSTRAK

Kata kunci:
fenitoin,
epilepsi,
gangguan fungsi
eksekutif

Salah satu komorbid pada pasien epilepsi adalah gangguan fungsi eksekutif yang disebabkan oleh pemakaian obat antiepilepsi. Fenitoin adalah obat antiepilepsi yang banyak digunakan terutama untuk terapi epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik yang memiliki efek menyebabkan gangguan kognitif jika diberikan dalam durasi jangka panjang. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya hubungan antara durasi penggunaan monoterapi fenitoin dengan penurunan domain kognitif spesifik fungsi eksekutif yaitu mental flexibility, planning, verbal fluency, dan working memory pada pasien epilepsi dewasa bangkitan umum tonik klonik. Penelitian kohort retrospektif dilakukan dengan melakukan asesmen fungsi eksekutif dengan tools Trail Making Test B, Clock Drawing Test, Digit Span Test, dan Animal Verbal Fluency Test pada saat studi, kemudian durasi pemakaian fenitoin diambil dari catatan medis pasien saat dilakukan terapi fenitoin yang pertama kali. Dari 102 subjek, hasil analisis bivariat terdapat korelasi yang bermakna durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif pada domain mental flexibility ($p = 0,001$; $RR = 1,88$), pada domain planning ($p = 0,008$; $RR = 7,46$), domain verbal fluency ($p = 0,002$; $RR = 3,24$) dan pada domain working memory ($p = 0,000$; $RR = 6,16$). Pada analisis multivariat regresi logistik menunjukkan bahwa gangguan domain fungsi eksekutif working memory merupakan faktor independen akibat pemberian fenitoin > 1 tahun pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik ($p = 0,005$).

Correspondence:

ksearsari@hotmail.com

PENDAHULUAN

Penggunaan obat antiepilepsi dapat mengurangi iritabilitas neuron dan meningkatkan inhibisi pascasinaps atau mempengaruhi sinkronisasi jaringan neuron untuk menurunkan eksitasi neuron yang berlebihan sehingga dapat menurunkan bangkitan kejang dan dapat menurunkan aktivitas epilepsi di sekeliling jaringan otak yang normal. Aktivitas obat antiepilepsi tersebut apabila dirangsang secara terus menerus dapat mengakibatkan penurunan aktivitas motorik dan psikomotor, penurunan perhatian, dan gangguan memori. Penurunan daya ingat dapat bersifat reversibel dan kumulatif, sehingga semakin lama pasien mendapatkan terapi antiepilepsi maka gangguan memori akan semakin besar.¹ Efek obat antiepilepsi terhadap fungsi kognitif bergantung pada jenis substansi, jumlah obat, dosis, kecepatan titrasi, dan efektivitas dalam pengendalian bangkitan. Oleh karena itu, evaluasi neurokognitif sebaiknya dilakukan pada pasien yang sudah dalam keadaan *steady state*. Obat antiepilepsi (OAE) memiliki keuntungan dalam pengendalian kejang pada pasien dengan epilepsi, tetapi jenis dari OAE, penggunaan dosis, interaksi obat dan penggunaan politerapi dapat memperburuk performa kognitif pada pasien epilepsi itu sendiri.² Salah satu obat antiepilepsi yang paling mempengaruhi fungsi kognitif dan memori adalah fenitoin.³

Fenitoin termasuk obat antiepilepsi generasi lama yang efektif untuk epilepsi general. Efek antiepileptik terjadi dengan cara mereduksi eksitasi, yaitu menghalangi kanal ion natrium sehingga mencegah aktivitas elektrik paroksismal, menghalangi potensiasi pascakejang, dan mencegah menjalarnya kejang.³ Efek samping fenitoin adalah diplopia, nistagmus, ataksia, sukar bicara (*shurred speech*), dan sedasi sehingga mengakibatkan gangguan perhatian dan konsentrasi. Perhatian dan konsentrasi diperlukan untuk proses registrasi dan pengenalan informasi.⁴

Penggunaan fenitoin banyak dalam praktik klinik sebagai terapi bangkitan umum tonik klonik dan diketahui terlibat dalam penurunan fungsi konsentrasi, memori, dan visuomotor.⁴ Fenitoin merupakan obat antiepilepsi memiliki efek kognitif yang lebih besar dibanding karbamazepin dan asam valproat. Fenitoin selain berdampak pada memori, juga terhadap kecepatan berpikir dan psikomotor. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa penggunaan fenitoin dalam dosis terapeutik selama 21 hari yaitu rentang dosis 50-75 mg/kgBB secara signifikan mengganggu domain *learning* dan memori pada tikus, yang dikaitkan dengan penurunan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) di striatum dan hipokampus.⁵ Penggunaan fenitoin dengan durasi >1 tahun juga dapat menurunkan performa kognitif pada anak dibandingkan dengan penggunaan asam valproat.⁶ Saat ini belum pernah dilaporkan penelitian tentang pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan domain kognitif

spesifik fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2016-Mei 2017 di RSUD Tjitrowardojo Purworejo, RSUP Dr. Suradji Tirtonegoro Klaten, dan RSUD Banyumas. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif untuk melihat pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik. Populasi dari penelitian ini adalah penderita epilepsi bangkitan umum tonik klonik dewasa muda yang mendapatkan monoterapi fenitoin lebih dari 1 tahun dan kurang dari 1 tahun, kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi eksekutif dengan menggunakan *Trail Making Test B* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *mental flexibility*), *Clock Drawing Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *planning*), *Digit Span Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *working memory*), dan *Animal Verbal Fluency Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *verbal fluency*).

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: 1) pasien berusia 17-35 tahun, 2) menderita epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik, 3) mengkonsumsi obat monoterapi fenitoin, 4) mengerti huruf, angka dan dapat menulis, 4) nilai *Short Form of the Informant Questionnaire on Cognitive* (short IQCODE) $\geq 3,4$. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah: 1) menderita retardasi mental dan tidak kooperatif, 2) memiliki riwayat epilepsi sekunder, 3) mendapat terapi selain fenitoin atau OAE politerapi lainnya, 4) tidak bersedia mengikuti penelitian atau pasien tidak datang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah monoterapi fenitoin, variabel tergantung adalah gangguan fungsi eksekutif dan variabel pengganggu adalah durasi kejang, frekuensi kejang, awitan saat kejang, lama menderita kejang, dan riwayat status epileptikus. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan *tools Trail Making Test B* yang digunakan dalam melakukan penilaian fungsi eksekutif pada domain *mental flexibility*, *Animal Verbal Fluency Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *verbal fluency*, *Digit Span Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *working memory*, dan *Clock Drawing Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *planning*. Data durasi

penggunaan monoterapi fenitoin didapatkan dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputersasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Selama periode pelaksanaan penelitian ini, didapatkan 102 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan uji *Kappa* pemeriksa terhadap pasien dengan instrumen penilaian fungsi eksekutif dan didapatkan nilai *Kappa* sebesar 0,80.

Pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik yang mendapat terapi fenitoin >1 tahun, lebih banyak ditemukan pada 43 pasien laki-laki (55,8%), sedangkan perempuan pada 34 pasien (44,2%). Epilepsi bangkitan umum tonik klonik yang mendapat terapi fenitoin <1 tahun, lebih banyak ditemukan pada 16 pasien perempuan (64%), sedangkan laki-laki ditemukan pada 9 pasien (36%). Pendidikan pasien epilepsi dengan terapi fenitoin >1 tahun, paling banyak ditemukan pada pendidikan >12 tahun, yaitu 27 pasien (35,1%). Pasien epilepsi dengan terapi fenitoin <1 tahun paling banyak ditemukan pada pendidikan >12 tahun yaitu 14 pasien (56%).

Umur saat serangan pertama kali pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin >1 tahun paling banyak ditemukan pada remaja awal 38 pasien (49,4%), diikuti

remaja akhir 22 pasien (28,6%), kanak-kanak 13 pasien (16,9%), dan balita sejumlah 4 orang (5,2%). Umur saat serangan epilepsi pertama kali pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin <1 tahun paling banyak ditemukan pada remaja akhir 15 pasien (60%), diikuti remaja awal sejumlah 8 pasien (32%), kanak-kanak 1 pasien (4%), dan balita sejumlah 1 orang (4%).

Sebagian besar pasien dengan terapi fenitoin >1 tahun tidak mengalami riwayat status epileptikus sebelumnya, yaitu 76 pasien (98,7%), sedangkan durasi kejang bervariasi menurut kategori ringan, sedang, berat. Durasi kejang pada kategori ringan adalah yang paling banyak, yaitu 68 pasien (88,3%), kemudian diikuti oleh durasi sedang dan berat masing-masing 8 pasien (10,4%), dan 1 pasien (1,3%). Frekuensi kejang paling banyak ditemukan pada frekuensi ringan yaitu sebanyak 70 pasien (90,9%), diikuti frekuensi sedang sebanyak 7 pasien (9,1%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *mental flexibility*

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada tabel 2 didapatkan bahwa pemberian fenitoin >1 tahun pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik untuk mengalami gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* mempunyai peluang 1,88 dibanding pemberian fenitoin <1 tahun. Pada monoterapi fenitoin >1 tahun, gangguan *mental flexibility* terjadi pada 58 pasien (75,3%). Secara statistik terdapat perbedaan proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif pada domain *mental flexibility* (OR = 1,883; 95%CI: 1,146-3,06; $p = 0,001$). Pada gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*, sebagian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

		Lama pemberian			
		>1 tahun		<1 tahun	
		n	%	n	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	43	55,8	9	36,0
	Perempuan	34	44,2	16	64,0
Pendidikan	≤6 th	26	33,8	1	4,0
	9 th	24	31,2	10	40,0
	≥12 th	27	35,1	14	56,0
Umur saat awitan kejang	Balita	4	5,2	1	4,0
	Kanak-kanak	13	16,9	1	4,0
	Remaja awal	38	49,4	8	32,0
Frekuensi kejang	Remaja akhir	22	28,6	15	60,0
	Sedang (3-5x/bulan)	7	9,1	4	16,0
	Ringan (1-2x/bulan)	70	90,9	21	84,0
Durasi Kejang	>10 menit	1	1,3	0	0,0
	5-10 menit	8	10,4	6	24,0
	0-5 menit	68	88,3	19	76,0
Status Epileptikus	Pernah	1	1,3	0	0,0
	Tidak pernah	76	98,7	25	100,0

Tabel 2. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *mental flexibility*

		<i>Mental Flexibility</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	N	%			
Lama pemberian	>1 tahun	58	75,3	19	24,7	0,001*	1,88	1,146-3,09
	<1 tahun	10	40,0	15	60,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	3	60,0	2	40,0	0,000*		
	Kanak-kanak	11	78,6	3	21,4			
	Remaja awal	39	84,8	7	15,2			
	Remaja akhir	15	40,5	22	59,5			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	8	72,7	3	27,3	0,748		
	Ringan (1-2x/bulan)	60	65,9	31	34,1			
Durasi Kejang	>10 menit	1	100,0	0	0,0	0,707		
	5-10 menit	10	71,4	4	28,6			
	0-5 menit	57	65,5	30	34,5			
Status Epileptikus	Pernah	1	100,0	0	0,0	1,000		
	Tidak pernah	67	66,3	34	33,7			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$ Tabel 3. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *mental flexibility*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,158	2,263	0,729-7,02
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,909	0,867	0,07-9,83
	Kanak-kanak	0,100	3,768	0,77-18,27
	Remaja awal	0,001*	7,022	2,30-21,43
	Remaja akhir			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$ Tabel 4. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *planning*

		<i>Planning</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	23	29,9	54	70,1	0,008*	7,468	1,06-52,52
	<1 tahun	1	4,0	24	96,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	2	40,0	3	60,0	0,009*		
	Kanak-kanak	6	42,9	8	57,1			
	Remaja awal	14	30,4	32	69,6			
	Remaja akhir	2	5,4	35	94,6			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	1	9,1	10	90,9	0,451		
	Ringan (1-2x/bulan)	23	25,3	68	74,7			
Durasi kejang	>0 menit	0	0,0	1	100,0	0,771		
	5-10 menit	4	28,6	10	71,4			
	0-5 menit	20	23,0	67	77,0			
Status epileptikus	Pernah	0	0,0	1	100,0	1,000		
	Tidak pernah	24	23,8	77	76,2			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

besar didapatkan pada pasien dengan pendidikan <6 tahun, yaitu sebanyak 25 pasien (92,5%) dan >12 tahun (92,6%). Umur saat awitan kejang pada saat remaja awal paling banyak menunjukkan gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*, yaitu terdapat pada 39 pasien (84,8%) dengan gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* dan 7 pasien (15,2%) tanpa

gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*. Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan dengan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* ($p = 0,000$). Di sisi lain frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*.

Tabel 5. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *planning*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,072	6,901	0,84-56,67
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,056	9,960	0,93-105,64
	Kanak-kanak	0,066	9,260	1,52-56,33
	Remaja awal	0,075	6,094	1,25-29,64
Remaja akhir				

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 6. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *verbal fluency*

		<i>Verbal Fluency</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	40	51,9	37	48,1	0,002*	3,247	1,28-8,17
	<1 tahun	4	16,0	21	84,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	4	80,0	1	20,0	0,008*		
	Kanak-kanak	5	35,7	9	64,3			
	Remaja awal	26	56,5	20	43,5			
Frekuensi kejang	Remaja akhir	9	24,3	28	75,7	1,000		
	Sedang (3-5x/bulan)	5	45,5	6	54,5			
Durasi kejang	Ringan (1-2x/bulan)	39	42,9	52	57,1	0,370		
	>10 menit	0	0,0	1	100,0			
Status epileptikus	5-10 menit	8	57,1	6	42,9	1,000		
	0-5 menit	36	41,4	51	58,6			
	Pernah	0	0,0	1	100,0			
	Tidak pernah	44	43,6	57	56,4			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *verbal fluency*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,068	5,249	1,52-18,02
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,057	11,921	1,03-137,68
	Kanak-kanak	0,852	1,140	0,28-4,49
	Remaja awal	0,221	3,242	1,19-8,78
Remaja akhir				

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Analisis multivariat menunjukkan hal berbeda bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* (RR =2,26; 95%CI: 0,729-7,02; $p =0,158$) (tabel 3). Sedangkan umur saat awitan kejang pada saat remaja awal memiliki perbedaan bermakna dibandingkan dengan remaja akhir (RR =7,022; 95%CI: 2,30-21,43; $p =0,001$).

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *planning*

Pada tabel 4, setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun didapatkan hasil 23 pasien (29,9%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *planning*, sedangkan 54 pasien (70,1%) tidak terganggu. Pada pemberian fenitoin selama

<1 tahun, didapatkan hasil 1 pasien (4,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *planning*, sedangkan 24 pasien (96,0%) tidak terganggu. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *planning* (RR =7,46; 95%CI: 1,060-52,52; $p =0,008$). Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan kejang dengan fungsi eksekutif domain *planning* ($p =0,009$). Di sisi lain, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *planning*.

Analisis multivariat menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan bermakna dengan fungsi eksekutif domain *planning* (RR =6,901; 95%CI: 0,84-56,67; $p =0,072$) yang ditunjukkan pada tabel 5. Sedangkan umur saat awitan kejang juga tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *planning*.

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *verbal fluency*

Setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun, didapatkan hasil 40 pasien (51,9%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *verbal fluency*, sedangkan 37 pasien (48,1%) tidak terganggu. Pada pemberian fenitoin

Tabel 8. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *working memory*

		<i>working memory</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	38	49,4	39	50,6	0,000*	6,16	1,60-23,76
	<1 tahun	2	8,0	23	92,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	3	60,0	2	40,0	0,050		
	Kanak-kanak	7	50,0	7	50,0			
	Remaja awal	22	47,8	24	52,2			
	Remaja akhir	8	21,6	29	78,4			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	3	27,3	8	72,7	0,521		
	Ringan (1-2x/bulan)	37	40,7	54	59,3			
Durasi kejang	>10 menit	0	0,0	1	100,0	0,253		
	5-10 menit	8	57,1	6	42,9			
	0-5 menit	32	36,8	55	63,2			
Status epileptikus	Pernah	1	100,0	0	0,0	0,392		
	Tidak pernah	39	38,6	62	61,4			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 9. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *working memory*

		<i>p</i>	RR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,005*	9,325	1,99-43,64
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,152	4,747	0,56-39,91
	Kanak-kanak	0,233	2,296	0,58-8,99
	Remaja awal	0,079	2,530	0,89-7,12
	Remaja akhir			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

selama <1 tahun, didapatkan hasil 4 pasien (16,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *verbal fluency*, sedangkan 21 pasien (84,0%) tidak terganggu. Pada tabel 6, secara statistik terdapat perbedaan bermakna proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* (RR =3,24; 95%CI: 1,28-8,17; $p = 0,002$). Umur saat awitan kejang pada remaja awal paling banyak menunjukkan gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* yang ditemukan pada 26 pasien (56,5%). Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan dengan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* ($p = 0,008$). Di sisi lain, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency*.

Pada tabel 7, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* (RR =5,249; 95%CI: 1,52-18,02; $p = 0,068$).

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *working memory*

Pada tabel 8, setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun, didapatkan hasil 38 pasien (49,4%)

terganggu pada domain fungsi eksekutif *working memory*, sedangkan 37 pasien (50,6%) tidak terganggu. Sedangkan pemberian fenitoin selama <1 tahun, didapatkan hasil 2 pasien (8,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *working memory* dan 23 pasien (92,0%) tidak terganggu. Secara statistik terdapat perbedaan proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *working memory* yang menunjukkan perbedaan bermakna (RR =6,16; 95%CI: 1,60-23,76; $p = 0,000$). Sedangkan umur saat awitan kejang, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *working memory*.

Hasil analisis multivariat pada tabel 9 menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *working memory* (RR =9,325; 95%CI: 1,99-43,64; $p = 0,005$). Sedangkan umur saat awitan kejang juga tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *working memory*.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa domain fungsi eksekutif *working memory* berhubungan secara independen terhadap durasi penggunaan monoterapi fenitoin. Selain itu, umur saat awitan kejang pada remaja awal dibanding remaja akhir cenderung memiliki gangguan fungsi eksekutif lebih besar pada pasien epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik.

DISKUSI

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa durasi penggunaan monoterapi fenitoin memiliki hubungan yang bermakna dengan keempat domain fungsi eksekutif yaitu *mental flexibility*, *planning*, *verbal fluency*, dan *working memory*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya

yang menyatakan bahwa pemberian fenitoin akan memberikan performa fungsi eksekutif yang lebih buruk dibandingkan dengan asam valproat.⁷ Selain itu, penelitian lain menyatakan bahwa pemberian fenitoin >1 tahun akan menyebabkan gangguan kognitif yang lebih buruk dibandingkan pemberian asam valproat.⁸ Domain utama yang seringkali terkena dampak negatif dari penggunaan obat antiepilepsi adalah atensi dan fungsi eksekutif, tetapi domain memori dan bahasa juga dapat terlibat dalam beberapa studi yang pernah dilaporkan.⁹ Obat antiepileptik menurunkan eksitabilitas neuronal yang akan mempengaruhi fungsi kognitif. Obat antiepileptik bertujuan untuk mencegah potensial aksi dengan cara mengblok aliran natrium pada membran sel dengan mengaugmentasi *deficient GABAergic inhibitory processes* atau dengan mereduksi aktivitas eksitatorik dari glutamat.¹⁰

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa domain fungsi eksekutif *working memory* berhubungan secara independen dengan durasi penggunaan monoterapi fenitoin pada pasien dengan bangkitan umum tonik klonik. Penggunaan fenitoin >1 tahun memiliki kecenderungan gangguan fungsi eksekutif *working memory* lebih besar dibandingkan dengan penggunaan fenitoin <1 tahun.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fenitoin dapat menurunkan memori, konsentrasi, dan fungsi visuomotor.⁵ Penelitian lain menunjukkan bahwa fenitoin dapat mengganggu memori pada rentang dosis terapeutik 50 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB, sedangkan dosis fenitoin di bawah rentang terapeutik plasma tidak menunjukkan adanya gangguan memori yang signifikan. Gangguan fungsi memori akibat fenitoin dikaitkan dengan adanya penurunan AChE di hipokampus. Pada dosis 75 mg/kgBB terdapat pengurangan aktivitas AChE di striatum selain di hipokampus. Diperkirakan bahwa adanya perubahan neurokimia yang ditimbulkan oleh fenitoin pada tingkat plasma terapeutik dapat menyebabkan gangguan memori secara signifikan.¹¹ Saat ini mekanisme yang mendasari fenitoin menyebabkan gangguan fungsi memori masih belum jelas, tetapi penggunaan jangka panjang fenitoin dapat menyebabkan penurunan kadar folat serum yang cukup signifikan. Hipotesis lain menyatakan bahwa fenitoin akan meningkatkan pH usus kecil yang dapat menghambat aktivitas konjugase usus. Hal ini menyebabkan persaingan langsung antara folat dan fenitoin untuk siklus penyerapan serta peningkatan katabolisme folat oleh fenitoin.¹² Penurunan kadar folat serum ini akan menyebabkan peningkatan homosistein. Peningkatan homosistein ini akan menyebabkan pembentukan beta amiloid, menyebabkan serebral amiloid angiopati, serta menyebabkan disfungsi NO pada endotel vaskular serebral. Hal-hal ini yang dapat diperkirakan menjadi mekanisme mendasari gangguan kognitif akibat pemakaian fenitoin.

Kerusakan DNA dan peningkatan aktivitas apoptosis neuron serebral juga dapat menjadi penyebab penggunaan fenitoin. Fenitoin dibioaktivasi oleh enzim peroksidase menjadi radikal bebas yang dapat menjadi awal proses pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini dapat menyebabkan oksidasi dari lipid, protein, dan DNA. Karena DNA adalah satu-satunya gudang informasi genetik, maka DNA adalah target molekuler dari toksisitas yang dimulai oleh ROS. Jika tidak diperbaiki maka akan mengganggu transkripsi, translasi, dan replikasi, serta akan menimbulkan mutasi sampai terjadi kematian sel neuron yang dapat menyebabkan gangguan kognitif.¹³

Fenitoin adalah obat antiepilepsi generasi pertama yang paling umum digunakan, tetapi reaksi dan efek samping obat ini dapat menjadi permasalahan dalam penatalaksanaan epilepsi itu sendiri. Sindrom hipersensitivitas dan efek samping pada sistem saraf pusat, khususnya gangguan kognitif adalah reaksi yang umum dijumpai pada pasien dengan terapi fenitoin. Tingkat keparahan efek samping ini tergantung dari lamanya pengobatan.¹⁴ Gangguan kognitif secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin.¹⁵ Gangguan kognitif juga dianggap sebagai konsekuensi yang dihindari dari terapi fenitoin.¹⁶ Belum jelas apakah kerusakan kognitif disebabkan oleh kejang, mekanisme neuropatologi yang mendasari, atau terapi akibat fenitoin. Namun, penelitian mendukung gagasan bahwa monoterapi fenitoin mempengaruhi status kognitif pasien dengan epilepsi.¹⁷ Mekanisme yang mendasari gangguan kognitif pada pasien yang menerima monoterapi fenitoin masih belum jelas. Studi sebelumnya mendukung peran homosistein plasma dan apolipoprotein E (APO E) alel $\epsilon 4$ pada pasien dengan gangguan kognitif.¹⁸ Namun, hal ini masih diperdebatkan karena beberapa penelitian tidak mendukung pendapat tersebut.¹⁹ Apolipoprotein E (APO E) alel $\epsilon 4$ berhubungan dengan kerentanan neuronal, sementara kadar homosistein plasma yang lebih tinggi dikaitkan dengan kematian neuronal yang lebih besar.²⁰

Hubungan antara peningkatan kadar homosistein dan epilepsi masih menjadi hal yang kontroversial. Namun, laporan menunjukkan terjadi hiperhomosisteinemia pada pasien yang menggunakan obat antiepilepsi. Penelitian sebelumnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan dalam tingkat homosistein antara pasien yang bebas kejang dan pasien yang mengalami setidaknya satu kejang selama satu tahun atau tiga bulan terakhir.²¹ Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur dan merupakan faktor risiko independen yang diketahui untuk gangguan kognitif dan risiko kardiovaskular.²² Demikian pula hiperhomosisteinemia adalah faktor risiko yang diketahui menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan penyebab demensia

Alzheimer.²³ Monoterapi fenitoin berhubungan dengan tingginya kadar homosistein plasma dan rendahnya tingkat asam folat. Oleh karena itu, suplementasi asam folat dianjurkan untuk menurunkan kadar homosistein yang meningkat.²¹

Apolipoprotein E (APO E) ϵ 4 memainkan peran utama dalam metabolit lipoprotein dan transportasi lipid.²⁴ Dalam satu penelitian telah dilaporkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara alel APO E dan tingkat serum berbagai lipid.²⁵ Penelitian lain mengungkapkan peningkatan kadar kolesterol dan aterosklerosis pada tikus dengan alel APO E ϵ 4.²⁶ Apolipoprotein E (APO E) ϵ 4 *carrier* dilaporkan memiliki hubungan dengan gangguan memori berat pada sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien Alzheimer ringan-sedang, sedangkan profil lipid merupakan faktor lain yang mempengaruhi APOE atau tingkat homosistein plasma. Oleh karena itu, peran APO E ϵ 4, kadar homosistein plasma dan profil lipid diperkirakan mempengaruhi performa kognitif pasien yang menerima monoterapi fenitoin.²⁷

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa durasi penggunaan fenitoin >1 tahun memiliki risiko lebih besar mengalami gangguan fungsi eksekutif domain *working memory* pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shehata GA, Bateh AEM, Hamed SA. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:527-533.
2. Baker GA, Hothersal AJ, Mallow JE. Memory. *Epilepsy Action*. 2008;10:1-6.
3. Desai JD. Epilepsy and cognition. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2008;3(1):16-27.
4. Bender HA, Auciello D, Morrison CE, MacAllister WS, Zaroff CM. Comparing the convergent validity and clinical utility of the Behavior Assessment System for Children-Parent Rating Scales and Child Behavior Checklist in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(1):237-242.
5. Faria C de A, Alves HVD, Charchat-Fichman H. The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9(2):149-155.
6. Manford M. Practical guide to epilepsy. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann; 2003.
7. Ames BN, Shigenaga MK, Gold LS. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 1993;101(suppl 5):35-44.
8. Sherman EM, Slick DJ, Eyrl KL. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):1936-1942.
9. Aldenkamp AP, Krom MD, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003;44:21-29.
10. Kim EH, Ko TS. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(4):155.
11. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioural effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42:24-32.
12. Sudha S, Lakshmana MK, Pradhan N. Chronic phenytoin induced impairment of learning and memory with associated changes in brain acetylcholine esterase activity and monoamine levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1995;52(1):119-124.
13. McQueen CA, Reilly C, editors. *Respiratory toxicology*. Amsterdam Boston Heidelberg London New York Oxford Paris San Diego San Francisco Singapore Sydney Tokyo: Elsevier; 2018.
14. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*. 1998;39:S3-S7.
15. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*. 2002;58:S9-S20.
16. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(6):364-369.
17. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5:60-65.
18. Apeland T, Mansoor MA, Pentieva K, McNulty H, Seljeflot I, Strandjord RE. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. *Epilepsy research*. 2002;51(3):237-247.
19. Tassinio M, Campos TF, Guerra RO. Homocysteine (Hcy) and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009;48(2):142-145.
20. Sullivan PM, Han B, Liu F, Mace BE, Ervin JF, Wu S, Koger D, Paul S, Bales KR. Reduced levels of human apoE4 protein in an animal model of cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(5):791-801.
21. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure*. 2006;15(2):79-85.
22. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Research*. 2001;47(1-2):27-35.
23. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1999;10(1):12-20.
24. Lin SK, Kao JT, Tsai SM, Tsai LY, Lin MN, Lai CJ, *et al*. Association of apolipoprotein E genotypes with serum lipid profiles in a healthy population of Taiwan. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004;34(4):443-448.
25. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, *et al*. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 200;346(7):476-483.
26. Altenburg MK, Malloy SI, Knouff C, Parks JS, Maeda N. ApoE4 trapping by the low density lipoprotein receptor. *International Congress Series*. 2004;1262:388-391.
27. Eggers C, Herholz K, Kalbe E, Heiss WD. Cortical acetylcholine esterase activity and ApoE4-genotype in Alzheimer disease. *Neuroscience Letters*. 2006;408(1):46-50.