

Poster Case Report



AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS DENGAN GAMBARAN KLINIK PROGRESIF BULBAR PALSY

Oleh :

dr. Daril Al Rasyid

PEMBIMBING : dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S (K)

Diajukan pada

Pertemuan Ilmiah Nasional PERDOSSI, Surabaya, 8– 10 Mei 2014

**BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RS. Dr. M. DJAMIL PADANG**

2014

AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS WITH PROGRESIF BULBAR PALSY CLINICAL MANIFESTATION

Daril Al Rasyid*, Yuliarni Syafrita**

Neurology Department, Medical Faculty Andalas University
RS Dr M Djamil, Padang

*) Resident Neurology Department, Medical Faculty , Andalas University

**) Staff Neurology Department, Medical Faculty, Andalas University

Abstract

Background. Motor neurone disease is a rare disease, results in progressive paralysis and lead to death. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a motor neuron disease of unknown cause and pathogenesis. Pathology of this disease is characterized by degeneration of the UMN and LMN. The disease is found in all parts of the world with 50×10^{-6} prevalence and with incidence rate of 1-2 of 100,000. ALS is found in middle age and old age. Only 10% is found before the age of 40 years; 5% before the age of 30 years. This disease mostly occurs in males with ratio 2:1. Approximately 5% is inherited as autosomal dominant. Two out of 10 motor neuron disease, manifest as Progressive bulbar palsy . The disease is rapidly deteriorating with an average time of survival between 3-5 years from the initial symptoms of the disease, where death occurs because of aspiration caused by the disruption of bulbar and paralysis respiratory muscle.

Purpose. To report cases of ALS in women which is rarely found.

Case Illustration . Female 49 years old treated at neurology ward with diagnosis probably ALS , weakness start at left limb, and one month later, the weakness perceived at the legs and his right arm which gradually continues to the shoulder and thigh. Two months later, there is also weakness perceived in his left hand so as to carry out daily activities, patient was assisted by the family. The weakness of the above is also accompanied by a muscle on the hand palm , foot and calf become smaller. Complaints are not accompanied by disruption of sensoric and autonom. From the family history, the patients younger brother , also suffer from the same disease . From the physical examination, found LMN tetraparese with muscle atrophy, areflexia and fasciculation of the tongue. Patient was follow up in six month, obtained refleks babinsky, and one year later we found that difficulty in swallowing and followed by disfonia. After almost four year the patient struggle with this disease and died because of aspiration. In the supporting investigation of CK in the normal range 104 (normal <167 U/L) and in EMG examination, found positive subwaves and fibrillation, while the sensory nerve conduction is normal, supporting towards a motor neuron disease .

Conclusion: A case of ALS with clinical picture of Progressive bulbar palsy.

Latar Belakang. Penyakit motor neuron adalah penyakit yang jarang ditemukan, mengakibatkan kelumpuhan progresif dan kematian. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) adalah penyakit motor neuron yang belum diketahui penyebab dan patogenesisnya. Patologi penyakit ini ditandai dengan adanya degenerasi pada UMN dan LMN. Penyakit ini ditemukan di seluruh belahan dunia dengan angka prevalensi 50×10^{-6} dan angka insidennya 1-2 per 100.000. ALS ditemukan pada usia pertengahan dan usia lanjut. Hanya 10% ditemukan pada usia sebelum 40 tahun; 5% sebelum usia 30 tahun. Kebanyakan penyakit ini terjadi pada laki-laki yaitu 2:1. Sekitar 5% diturunkan secara autosomal dominan. Dua dari 10 penyakit motor neuron bermanifestasi sebagai Progressive bulbar palsy. Penyakit ini sangat cepat memburuk dengan waktu rata-rata bertahan hidup antara 3-5 tahun dari awal gejala penyakit, dimana kematian diakibatkan oleh aspirasi yang diakibatkan oleh gangguan bulbar dan paralisis otot pernapasan.

Tujuan. Untuk melaporkan kasus ALS pada wanita yang jarang ditemukan.

Ilustrasi Kasus. Wanita 49 tahun dirawat dibangsal neurologi dengan kemungkinan suatu ALS, kelemahan dimulai pada kaki kiri, satu bulan kemudian kelemahan dirasakan pada tungkai dan lengan kanannya yang secara bertahap berlanjut ke bahu dan paha. Dua bulan setelah itu kelemahan mengenai tangan kiri sehingga sewaktu aktivitas sehari-hari dibantu keluarga. Kelemahan ini disertai dengan mengecilnya otot telapak tangan, kaki dan betis. Keluhan tidak disertai gangguan sensorik dan otonom. Pada riwayat penyakit keluarga didapatkan saudara kandung laki-laki pasien menderita penyakit yang sama. Pada pemeriksaan fisik ditemukan tetraparese LMN dengan atrofi

otot, areflexia dan fasikulasi pada lidah. Enam bulan kemudian saat follow up pasien, didapatkan reflek babinski, dan satu tahun setelahnya ditemukan gangguan menelan yang diikuti dengan suara sengau. Pasien meninggal setelah kurang lebih empat tahun menderita penyakit ini yang diakibatkan oleh aspirasi. Pemeriksaan penunjang CK dalam batas normal 104 (normal <167 U/L) dan pemeriksaan EMG ditemukan positive subwave dan fibrilasi sedangkan kecepatan hantar sensorik normal ini mendukung suatu penyakit motor neuron.

Kesimpulan: Sebuah kasus ALS dengan gambaran klinik Progresif Bulbar Palsy.

ILUSTRASI KASUS

Pasien Wanita 49 tahun datang ke Rumah sakit .DR. M. Djamil Padang sejak tanggal 15 september 2011.

KELUHAN UTAMA

Lemah keempat anggota gerak

RIWAYAT PENYAKIT SEKARANG

Lemah anggota gerak sejak 1,5 tahun yang lalu, dimana kelemahan anggota gerak terjadi berangsur-angsur. Awalnya kelemahan dirasakan pada kaki kiri dan satu bulan kemudian kelemahan dirasakan tungkai kanan akibatnya pasien mengeluhkan kesulitan untuk beraktifitas dari jongkok ke berdiri maupun menaiki tangga kemudian semakin memberat sehingga pasien berjalan sekarang ini dibantu dengan tongkat. Kelemahan berlanjut kelengan kanannya yang secara bertahap ke bahu dan 2 bulan kemudian kelemahan juga dirasakan ditangan kirinya yang mengakibatkan pasien kesulitan untuk mengangkat bahu ataupun memakai pakaian. Kelemahan diatas disertai juga dengan otot-otot telapak tangan,kaki dan betis makin mengecil. Keluhan tidak disertai dengan gangguan rasa raba, kesemutan, bab dan bak.

RIWAYAT PENYAKIT DAHULU.

- Riwayat penyakit trauma leher dan penyakit keganasan tidak ada.

RIWAYAT PENYAKIT KELUARGA

Saudara kandung laki-laki menderita penyakit yang sama.

RIWAYAT PEKERJAAN, SOSIAL EKONOMI, KEJIWAAN dan KEBIASAAN

Pasien seorang ibu rumah tangga

PEMERIKSAAN FISIK

Keadaan umum : Sakit sedang

Frekuensi nafas : 21 x/menit

Kesadaran : CMC

Suhu : 36,7°C

Tekanan darah : 130/70 mmHg

Frekuensi nadi : 83 x/menit

Status Internus

Mata : Konjunctiva tidak anemis, sklera tidak ikterik
Leher : JVP 5-2 cmH₂O, bising karotis kiri dan kanan tidak ada
Dada
Paru : Simetris, suara nafas bronkhovesikuler, ronkhi (-), wheezing (-)
Jantung : Iktus tidak terlihat, iktus teraba 1 jari medial LMCS RIC V, tidak kuat angkat, irama jantung teratur, frekuensi jantung 80 x/menit
Abdomen : Tidak membuncit, supel, hepar dan lien tidak teraba, bising usus (+) normal
Punggung : Deformitas (-)
Ekstremitas : Status neurologi

Status Neurologi

Kesadaran; GCS 15 E₄M₆V₅

Tanda rangsang meningeal (TRM) tidak ditemukan

Tanda peningkatan tekanan intrakranial (↑TIK) : -

FODS papil warna kuning jingga, batas tegas, cupping (+), aa:vv 2 : 3 AV crossing (-) Kesan dalam batas normal.

Pemeriksaan Saraf Kranialis :

- N I : Penciuman baik
- N II : Visus ODS 6/6
- N III : Refleks cahaya (+), pupil isokor, Ø 3 mm/3mm, bola mata bisa bergerak ke superior, inferior, nasal atas dan medial.
- N IV : Gerak bola mata ke nasal bawah baik
- N V : Bisa membuka mulut, menggerakkan rahang ke kiri dan kanan, reflek kornea (+) pada kedua mata
- N VI : Gerak bola mata ke lateral baik .
- N VII : Ekspresi wajah simetris , plika nasolabialis kanan simetris , mengangkat alis dan megerutkan dahi kanan = kiri.
Pengecapan lidah untuk rasa manis , asin , asam tidak terganggu.
- N VIII : Pendengaran baik .
- N IX, X : Arcus faring simetris kanan= kiri , uvula ditengah, Reflex muntah (+)
- N XI : Bisa menoleh ke kiri kanan, bisa angkat bahu
- N XII : Lidah berada ditengah , atofi (-) , **fasikulasi (+)**, deviasi (-), Disartri (-)

Motorik	Dextra	Sinistra
Superior		
Abduksi Bahu	2	3
Fleksi siku	2	3
Ekstensi siku	3	4
Ekstensi jari tangan	4	4 ⁺
Fleksi jari tangan	4	4 ⁺
Inferior		
Fleksi panggul	3	3
Ekstensi lutut	4	3
Dorsofleksi kaki	4 ⁺	4 ⁺
Plantarfleksi kaki	4 ⁺	4 ⁺
Ekstensi ibu jari	4 ⁺	4 ⁺

eotonus , **atrofi (+)**, fasikulasi(-)

Sensorik : Eksteroseptif dan propioseptif baik

Otonom : Neurogenic bladder (-), sekresi keringat normal

Refleks Fisiologis :

Refleks	Kanan	Kiri
▪ Biseps	(-)	(-)
▪ Triseps	(-)	(-)
▪ KPR	(-)	(-)
▪ APR	(-)	(-)

Refleks Patologis :

	Kanan	Kiri
Hoffman Tromner	-	-
Babinski group	-	-
Klonus	-	-

Funduskopi ODS : papil batas tegas warna kuning jingga , cupping (=), aa:vv = 2:3

Kesan papil dalam batas normal.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorium IGD :

Hb	: 11,1 g/dL	GDR	: 200 mg/dL	Natrium	: 145 mg/dL
Leukosit	: 7400 /mm ³	Ureum	: 25 mg/dL	Kalium	: 3,5 mg/dL
Ht	: 33,6 %	Kreatinin	: 1,3 mg/dl	Clorida	: 112 mg/dL
Trombosit	: 216.000 /mm ³			Calsium	: 9,1 mg/dl

Hasil LP : Warna jernih

None (-) Pandi (+)

Sel 1

EKG: irama sinus, HR 70 x/menit, ST elevasi (-), ST depresi (-)

Kesan dalam batas normal

DIAGNOSIS

Diagnosis Klinik : Tetraparese tipe LMN (Suspec ALS)

Diagnosis Topik : Cornu anterior Medula Spinalis dan bulbar

Diagnosis Etiologi : Degeneratif.

Prognosis

Quo ad vitam : Dubia malam

Quo ad sanam : Dubia ad malam

Quo ad fungsionam : Dubia ad malam

PENATALAKSANAAN :

Umum :

- Diet MB
- Fisiotherapi

Khusus :

Mecobalamin 1x500ug IV

Neurodex 3x1 PO

RENCANA PEMERIKSAAN :

1. Laboratorium :CK, SGOT,SGPT,Alkali pospatase,LDH
2. EMG
3. Biopsi otot

FOLLOW UP :

Tanggal 27 September 2011

Hasil Labor

CK	104	SGPT	14	LDH	404
SGOT	17	ALP	27		

Tanggal 29 September 2011

EMG :

1. Hasil pemeriksaan NCV sensorik Nervus sural kiri, N median dan ulnar kanan dalam batas normal.
2. Hasil pemeriksaan NCV motorik N peroneal kiri, N tibial kiri N ulnaris dan N medianus kanan didapatkan latensi memanjang dan amplitudo menurun.
3. Hasil pemeriksaan F wafe N tibialis kiri, N ulnar kanan didapatkan latensi memanjang, N peronealis kiri masih dalam batas normal.
4. Pemeriksaan H refleksi N tibialis soleus kiri dan kanan masih dalam batas normal.
5. Pada pemeriksaan needle EMG pada Gastrocnemius kiri, paraspinal kiri, paraspinal lumbalis kiri-kanan , trapezius kiri dan kanan dan deltoid kiri-kanan didapatkan abnormalitas spontan (positive subwave dan fibrilasi) pada aktifitas istirahat dan penurunan MUP.

Kesan : dari pemeriksaan NCS dan EMG mendukung kearah motor neuron disease.

Tanggal 24 Januari 2012

Subjective (S) : Lemah keempat anggota gerak

Objective (O) : CMC, TD 130/80 mmHg, nadi 90 x/menit, nafas 18 x/menit, suhu 36,8 °C

Fasikulasi lidah (+), Disartri (-)

Motorik Dextra Sinistra

2	2	Abduksi Bahu
3	3	Ekstensi siku
4	4	Ekstensi jari tangan
4	4	Ekstensi jari tangan
3	3	Inferior
3	3	Flexi panggul
3	4	Ekstensi lutut
4	4	Dorsofleksi kaki
4	4	Plantarfleksi kaki
4	4	Ekstensi ibu jari
4	4	ektonus , atrofi (+), fasikulasi (-)

Reflek fisiologis +/- Reflek babinski +/-

Assesment (A) : Possible ALS

Therapi

Mecobalamin 3x500ug Po
Neurodex 1x1 PO
Fisiotherapi

Tanggal 26 November 2012

Subjective (S) : Lemah keempat anggota gerak dan sulit menelan

Objective (O) : CMC, TD 130/80 mmHg, nadi 90 x/menit, nafas 18 x/menit, suhu 36,8 °C

Fasikulasi lidah (+), Disartri (-)

Motorik	Dextra	Sinistra
Superior		
Abduksi Bahu	1	2
Fleksi siku	1	2
Ekstensi siku	2	3
Ekstensi jari tangan	3	3
Fleksi jari tangan	3	3
Inferior		
Fleksi panggul	2	2
Ekstensi lutut	3	3
Dorsofleksi kaki	3	3
Plantarfleksi kaki	3	3
Ekstensi ibu jari	3	4

eotonus , **atrofi (+)**, fasikulasi(-)

Reflek fisiologis -/- Reflek babinski +/+

Assesment (A) : Probable ALS

Therapi

Mecobalamin 3x500ug Po

Neurodex 1x1 PO

DISKUSI

Wanita 49 tahun dirawat dibangsal neurologi dengan diagnosis suspec ALS, dari anamnesa Lemah anggota gerak sejak 1,5 tahun yang lalu, dimana kelemahan anggota gerak terjadi berangsur-angsur. Awalnya kelemahan dirasakan pada kaki kiri dan satu bulan kemudian kelemahan dirasakan kaki kanan akibatnya pasien mengeluhkan kesulitan untuk beraktifitas dari jongkok berdiri maupun menaiki tangga kemudian semakin memberat sehingga pasien berjalan sekarang ini dibantu dengan tongkat. Kelemahan berlanjut kelengan kanannya yang secara bertahap ke bahu dan 2 bulan kemudian kelemahan juga dirasakan ditangan kirinya yang mengakibatkan pasien kesulitan untuk mengangkat bahu ataupun memakai pakaian. Kelemahan diatas disertai juga dengan otot-otot telapak tangan,kaki dan betis makin mengecil. Keluhan tidak disertai dengan gangguan rasa raba, kesemutan, bab dan bak. Keluhan tidak disertai gangguan raba, kesemutan bab dan bak. Tidak ditemukan pada riwayat penyakit dahulu trauma leher dan penyakit keganasan. Pada riwayat penyakit keluarga didapatkan saudra kandung laki-laki dengan keluhan yang sama. Pada pemeriksaan fisik ditemukan tetraparese dengan tanda

LMN dimana ditemukan atrofi pada otot, areflexia dan fasikulasi pada lidah, refleks patologis (-). Enam bulan kemudian saat follow up pasien, didapatkan reflek babinski, dan satu tahun setelahnya ditemukan gangguan menelan yang diikuti dengan suara sengau. Pasien meninggal setelah kurang lebih empat tahun menderita penyakit ini yang diakibatkan oleh aspirasi. Pada pemeriksaan penunjang CK dalam batas normal 104 dan pemeriksaan EMG suatu kesan mendukung ke arah motor neuron disease.

ALS merupakan penyakit yang belum diketahui penyebab dan patogenesisnya. Dimana secara patologis ditemukan adanya degenerasi pada upper dan lower motor neuron. Prevalensi ALS 50×10^{-6} . Ditemukan pada usia pertengahan dan usia lanjut. 10% kasus ditemukan pada usia sebelum 40 tahun dan, 5% sebelum usia 30. Laki-laki ditemukan lebih banyak dibandingkan wanita 2:1. Tidak dipengaruhi faktor etnik¹.

Patogenesis sporadik ALS belum diketahui. Oleh karena tingginya insidens di Guam, diduga berhubungan dengan faktor lingkungan. Sekitar 5-10% penyakit ALS adalah herediter tetapi jenis sporadik neurodegeneratif belum diketahui penyebabnya Autosomal dominan, autosomal-recessive, X linked recessive dengan riwayat keluarga ALS. Genetik yang pertama kali ditemukan adalah familial ALS, ALS1 adalah autosomal dominan yang disebabkan oleh mutasi dari pengkode gen SOD1, superoxide dismutase yang merubah O^{2-} menjadi hidrogen peroxid (H_2O_2). Mutasi pada SOD1 terjadi pada 20% kasus familial ALS atau 1-2% dari seluruh kasus ALS. Pada kasus ini biasanya dimulai pada usia 40 tahun gambaran klinik dimulai pada gangguan bulbar atau otot spinal dan angka harapan hidupnya berkisar 1-20 thn. Intraneuron inklusi merupakan gambaran histologi yang khas sporadik dan SOD1 mutant pada ALS. Exitotic injury pada motor neuron mengakibatkan gangguan keluarnya neurotransmitter glutamat pada sinap. Faktor autoimun dan lingkungan seperti virus dan toksin juga diduga sebagai penyebab dari ALS^{2,3,4,5}.

Manifestasi klinik ALS kelemahan terjadi terutama pada kaki, tangan, lengan atas atau orofaring (disartri atau kesulitan menelan). Sering awalnya pada tangan dan asimetrik. Kelemahan yang progresif dimana pada akhirnya pasien tergantung pada orang lain dalam melakukan aktifitas sehari-hari. Gangguan pada respirasi biasanya timbul belakangan yang diakibatkan oleh karena paresis otot-otot intercosta dan diaphragma atau aspirasi yang mengakibatkan pneumonia dimana dapat mengakibatkan kematian. Gangguan sensorik dan otonom tidak ditemukan. Pada pasien pada anamnesa hanya ditemukan kelemahan bertahap pada motorik dan tidak ditemukan kelainan otonom maupun sensorik.

Tanda lower motor neuron dapat ditemukan fasikulasi pada lidah walaupun tidak ditemukan disartri. Tendon refleks dapat dijumpai meningkat ataupun menurun: kombinasi dengan tanda upper motor neuron dapat dijumpai berupa reflek patologis yaitu hoffman, babinski dan klonus. Kelainan pada nervus kranialis dijumpai disartri, atrofi lidah, fasikulasi, gerakan uvula. Kelemahan otot facial dapat terlihat terutama pada M mentalis tetapi tidak selalu ditemukan. Disartri dan disfagia yang diakibatkan oleh lesi pada upper motor neuron (pseudobulbar paralysis) pada pemeriksaan dapat ditemukan gerakan yang lambat pada, reflek muntah dan fonasi¹. Pada pasien ini ditemukan tanda lower motor neuron berupa fasikulasi pada lidah tanpa adanya disartri, areflex dan atrofi pada otot ekstermitas.

Didapatkan 5 gambaran klinis dari ALS berdasarkan gangguan dominan (otot anggota gerak atau bulbar) dan defisit perjalanan klinik (upper atau lower motor neuron):

1. Progresif bulbar palsy

Kelumpuhan terutama melibatkan gangguan bulbar pada nukleus motorik dari n kranial.

2. Pseudobulbar palsy

Kelumpuhan terutama melibatkan bulbar pada lesi upper motor neuron pada traktus kortikobulbar.

3. Progresif spinal muscular atrofi

Kelumpuhan hanya bersifat lower motor neuron yang disebabkan degenerasi kornu anterior pada medula spinalis. Sering nantinya seiring dengan progresifitas akan ditemukan juga gejala UMN. (crass cross)

4. Primary lateral sclerosis

Kelainan ini jarang terjadi dimana kelumpuhan hanya bersifat upper motor neuron (Kortikospinal) yang ditemui pada anggota gerak.

5. Amyotrophic lateral sclerosis

Kelumpuhan bersifat upper dan lower motor neuron pada anggota gerak. Dapat juga melibatkan bulbar baik upper atau lower motor neuron. Baik primary lateral sclerosis dan progresif spinal muscular atrofi merupakan varian dari ALS oleh karena dari autopsi menunjukkan gangguan pada lower dan upper motor neuron^{1,6}.

Pembagian ALS menurut kriteria World Federation of Neurology (WFN) :

1. Definite ALS adanya gejala UMN dan LMN pada 3 level
2. Probable ALS adanya gejala UMN dan LMN pada 2 level
3. Possible ALS adanya gejala UMN dan LMN pada 1 level atau adanya gejala UMN pada 2 level.
4. Suspec ALS gejala LMN pada 2 level atau gejala UMN pada 1 level.

Yang dimaksud level disini adalah bulbar, servikal, toracal dan lumbosakral. (petunjuk praktis elektrodiagnostik) Pada pasien didapatkan gejala LMN pada level bulbar berupa fasikulasi pada otot lidah yang melibatkan n kranialis XII dan tetraparese yang melibatkan level servikal jadi pasien ini termasuk Suspect ALS menurut kriteria WFN.

Pemeriksaan penunjang pada penyakit motor neuron dilakukan pemeriksaan EMG. Kriteria elektrodiagnostik untuk ALS (WFN)

Gambaran pemeriksaan konduksi saraf

1. Pemeriksaan konduksi saraf normal atau mendekati normal.
2. Pemeriksaan konduksi saraf sensorik dapat abnormal bila didapatkan sindrome entrapment dan penyakit saraf tepi yang timbul bersamaan.
3. Respon saraf sensorik pada ekstermitas bawah bisa sulit didapatkan pada usia lanjut.

Gambaran pemeriksaan EMG jarum

1. Diperlukan gambaran kombinasi denervasi aktif dan denervasi kronik, tapi proporsinya bervariasi antara satu otot dan lainnya.
2. Tanda aktif denervasi adalah fibrilasi dan positive sharp wafe.
3. Tanda denervasi kronik adalah MUAP besar (durasi meningkat, amplitudo meningkat dan polifasik), berkurangnya interference pattern, dengan filling rate lebih dari 10 hz) dan unstable MUAP.
4. Didapatkan fasikulasi terutama bila didapatkan gambaran durasi yang panjang dan polifasik; tidak adanya fasikulasi menimbulkan keraguan, tetapi tidak menyingkirkan diagnosis.

Topografi denervasi aktif dan kronik dan reinervasi

1. Pada daerah batang otak; perubahan pada paling tidak pada satu otot.

2. Pada daerah sumsum tulang belakang torakal perubahan pada otot paraspinial, pada atau di bawah level T6 atau pada otot abdominal.
3. Pada daerah servikal dan lumbosacral: perubahan pada paling tidak dua otot yang diinervasi oleh radiks dan saraf perifer yang berbeda^{7,8,9,10}.

Pasien ini setelah dilakukan EMG didapatkan hasil :

1. Hasil pemeriksaan NCV sensorik Nervus sural kiri, N median dan ulnar kanan dalam batas normal.
2. Hasil pemeriksaan NCV motorik N peroneal kiri, N tibial kiri N ulnaris dan N medianus kanan didapatkan latensi memanjang dan amplitudo menurun.
3. Hasil pemeriksaan F wafe N tibialis kiri, N ulnar kanan didapatkan latensi memanjang, N peronealis kiri masih dalam batas normal.
4. Pemeriksaan H refleksi N tibialis soleus kiri dan kanan masih dalam batas normal.
5. Pada pemeriksaan needle EMG pada Gastrocnemius kiri, paraspinial kiri, paraspinial lumbalis kiri-kanan, trapezius kiri dan kanan dan deltoid kiri-kanan didapatkan abnormalitas spontan (positive subwave dan fibrilasi) pada aktifitas istirahat dan penurunan MUAP.

Dimana dari hasil EMG memberikan suatu kesan penyakit motor neuron. Pada pasien juga diperiksa enzim otot Kreatinin kinase dimana hasilnya normal. Pasien didiagnosa awal dengan suspect ALS oleh karena pada pasien ditemukan 3 level didapatkan tanda LMN berupa tetraparesis dan gangguan bulbar yang ditandai dengan adanya fasikulasi pada lidah tanpa adanya tanda UMN. Selama follow up terdapat progresifitas dari penyakit selain anggota gerak dan gangguan bulbar berupa fasikulasi lidah, disfagia dan disfonia yang mana sesuai ALS dengan gambaran progresif bulbar palsy. Pemeriksaan EMG pasien ini didapatkan fibrilasi dan positive sub wave memberikan kesimpulan suatu penyakit motor neuron.

Pengobatan pasien ALS dengan memberikan Riluzole 100 mg / hari menurunkan angka mortalitas dan progresifitas ALS dengan memblokir transmisi glutamate pada susunan saraf pusat. Dengan pemberian riluzole dapat memperpanjang angka harapan hidup 2-3 bulan. Gejala simptomatik dapat diberikan obat antikolinergik. Untuk mencegah terjadinya kontraktur dilakukan fisioterapi. Pada pasien hanya diberikan pengobatan suportif berupa neurotropik dan fisiotherapi^{5,6}.

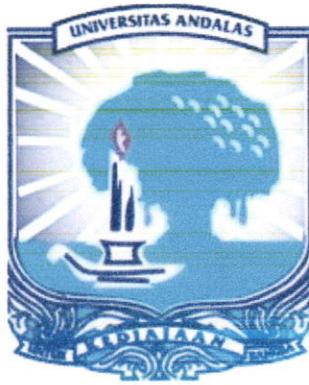
Prognosis pada penyakit motor neuron 3-5 tahun dimana kematian diakibatkan diakibatkan oleh fatal outcome kebanyakan diakibatkan oleh pneumonia. Pada umumnya pada pasien dengan gambaran bulbar mengakibatkan prognosis yang lebih jelek. dibandingkan dengan gambaran klinik yang hanya terbatas ekstermitas^{5,6}. Pasien ini meninggal akibat aspirasi setelah kurang lebih empat tahun menderita penyakit ini.

Kesimpulan.

Sebuah kasus ALS dengan gambaran klinik Progresif Bulbar Palsy.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lewis P, Amyotropic lateral Sclerosis, progressive muscular atropy, and primary lateral sclerosis, Merrits Neurology 12th, Lippincort William Wilkins. 802-807
2. Michio H, Motor neuron disease, Current Diagnosis and Treatment Neurology, ISBN 2007, 325-337
3. AH Ropper, Degenerative disease of the nervous system, Adam and victor 8th Mc Graw Hill 895-958
4. Severine B, ALS: a disease motor neuron and their nonneuronal neighbors, Neuron 52 2006. 39-59
5. Alice B, Pamela S, Review article development in the treatment of motor neuron disease, ACNR vol 3 2003, 13-18
6. Roger PS, Motor Neuron Disease, Clinical Neurology, Lange 2005, 176-178
7. Haryanto Poernomo, Petunjuk Praktis Elektroda diagnostic, Airlangga University Press 2003, 205-21
8. Bashar K, Case 19, Electromyograpy in clinical practice second edition, Elsevier, 291-303
9. Dora Leung, Electromyography nerve conduction studies and evoked potentials, Current Diagnosis and Treatment Neurology, ISBN 2007 4-13
10. Tulio EB, A Man with Progresive neuropaty and congestive heart failure, Neuromuscular case studies, Elsevier 2008, 423-427



**Hubungan Beberapa Variabel Dengan Fungsi Kognitif Pasien Epilepsi
Di Poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang**

HARRY PRIMA SYA PUTRA

Ditampilkan pada PIN 2014

Neurobehavior - Epilepsi - Sleep Disorder

8 – 11 Mei, JW Mariot Surabaya

Pembimbing

dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S (K)

BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

RS. Dr. M. Djamil Padang

2014

**Hubungan Beberapa Variabel Dengan Fungsi Kognitif Pasien Epilepsi
Di Poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang**

Harry Prima Sya Putra*, Yuliarni Syafrita**

**Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas / RS Dr M Djamil**

*Peserta PPDS Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNAND/RS Dr M Djamil

**Staf Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNAND/RS Dr M Djamil

Abstract

Background: Cognitive deficit represents damage of intellectual abilities that manifest themselves in the form of disorientation in time and space, impaired attention and memory, inability to recognize, judgment and reasoning, and impairment of complex intellectual abilities such as analyzing and using information. Epilepsy patients might suffered cognitive function deficits that affect their life quality.

Objective: This study carried out to identify correlation between variables and cognitive function in epilepsy patients that attend neurology outpatient clinic Dr M Djamil Hospital Padang.

Methods: A cross sectional study was conducted at neurology outpatients clinic Dr M Djamil Hospital, from December 2013 until April 2014. Epilepsy patients which qualify, conducted a cognitive function assessment using MoCA-Ina. Results were presented in categorical variables. The correlation between cognitive function and other variables were analyzed using Chi Square with $P < 0.05$ significance.

Results: 54 patients were included in this study. The mean age were 33,7 years \pm 14,76 years. Seizure type were tonic clonic (43 patients,79,6%), tonic (7 patients,13%), and absence (4 patients,7,4%). Type of AED were fenitoin (22 patients, 40,7%), carbamazepin (16 patients, 29,6%), valproic acid (4 patients, 7,4%) and multidrug AED were 12 patients (22,2%). Educational background, 14 patients were elementary school, 8 patients were junior high, 22 patients senior high and 10 patients have had university degree. 75,9% have cognitive deficits. After statistical analysis we found that there are no significant correlation between age, gender, educational background, seizure type and AED with cognitive deficits. Further analysis reveal there are significant correlation between attention ($P < 0.05$) and delay memory ($p < 0.05$) with seizure type.

Conclusion: There are no significant correlation between these variables with cognitive function.

Latar belakang: Defisit fungsi kognitif menggambarkan kerusakan kemampuan intelektual yang bemanifestasi dalam bentuk disorientasi waktu, tempat, gangguan atensi dan memori, dan ketidakmampuan intelektual kompleks seperti analisa dan penggunaan informasi. Banyak pasien epilepsi menderita gangguan fungsi kognitif, yang menyebabkan gangguan dan penurunan kualitas hidup.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan fungsi kognitif dengan faktor resiko pada pasien epilepsi yang berobat jalan di Poliklinik Neurologi Rs Dr M Djamil Padang.

Metode : Penelitian dilakukan dengan desain *cross sectional* di poliklinik neurologi RS Dr M Djamil Padang, dari Desember 2013 - April 2014. Pasien epilepsi yang masuk kriteria inklusi dilakukan penilaian fungsi kognitif dengan menggunakan instrumen MoCA-Ina. Hasil penilaian di tampilkan dalam variabel kategorik. Hubungan antar variabel dengan fungsi kognitif di analisis dengan menggunakan uji Chi Square, dengan kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil : Terdapat 54 pasien epilepsi yang memenuhi kriteria dijadikan sampel. Usia rata-rata 33,7 tahun \pm 14,76 tahun. Bangkitan tonik klonik 43 orang (79,6%), tonik 7 orang (13%), dan absence 4 orang (7,4%). Pasien yang mengkonsumsi fenitoin 22 orang (40,7%), carbamazepin 16 orang (29,6%), asam valproat 4 orang (7,4%), dan AOE polifarmasi 12 orang (22,2%). 14 orang pasien memiliki latar belakang pendidikan SD, 8 orang SMP, 22 orang SMA dan 10 orang perguruan tinggi. 75,9% mengalami gangguan fungsi kognitif. Setelah di lakukan analisa statistik, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan fungsi kognitif dengan jenis bangkitan, umur, jenis kelamin, pendidikan dan jenis AOE yang di gunakan. Ditemukan hubungan yang signifikan antara jenis bangkitan dengan domain atensi ($P < 0.050$) dan domain memori tunda ($p < 0.050$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel di atas dengan fungsi kognitif.

Latar Belakang

Epilepsi merupakan gangguan yang menyebabkan cetusan elektrik episodik abnormal pada neuron tertentu dan salah satu kelainan otak yang serius dan umum terjadi, sekitar lima puluh juta orang di seluruh dunia mengalami kelainan ini. Angka epilepsi lebih tinggi di negara berkembang. Insiden epilepsi di negara maju ditemukan sekitar 50/100,000 sementara di negara berkembang mencapai 100/100,000^{1,2,3}.

Kognisi didefinisikan sebagai kapasitas otak memproses informasi secara akurat dan menerapkan perilaku yang seharusnya. Proses kognisi ini melibatkan kemampuan untuk menyelesaikan masalah, mengingat informasi, atau untuk memfokuskan atensi. Pada tingkatan yang lebih tinggi, fungsi kognitif meliputi berurusan dengan situasi yang kompleks dan usaha untuk mengantisipasi apa yang akan terjadi⁴.

Banyak penderita dengan epilepsi juga menderita gangguan fungsi kognitif, yang menyebabkan gangguan pada kualitas hidup sehari-hari. Defisit fungsi kognitif menggambarkan adanya kerusakan terhadap kemampuan intelektual yang bermanifestasi dalam bentuk disorientasi waktu dan tempat, gangguan memori dan atensi, kesulitan dalam pengenalan, penilaian, reasoning dan gangguan kemampuan intelektual kompleks seperti

analisa dan penggunaan informasi. Penyebab pasti gangguan fungsi kognitif pada penderita epilepsi belum begitu banyak di eksplorasi⁵. Beberapa penelitian menyatakan beberapa faktor yang menyebabkan gangguan fungsi kognitif adalah jenis bangkitan kejang, jenis sindroma epilepsi, frekuensi kejang, lamanya menderita epilepsi, jenis dan lama AED yang digunakan, onset epilepsi, faktor sosial ekonomi, etiologi epilepsi, pernah atau tidak mengalami status epileptikus konvulsif atau non-konvulsif^{1,3,4,5,6,7}.

Domain fungsi kognitif yang paling sering terganggu pada pasien epilepsi adalah kecepatan pemrosesan informasi, memori, tingkat kewaspadaan, atensi dan kelancaran motorik. Tapi beberapa penelitian lain menyatakan bahwa yang paling sering terganggu adalah fungsi memori dan mood^{2,3,4,6,7}.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Gambaran Fungsi Kognitif Pasien Epilepsi di Poliklinik Rawat Jalan Neurologi RS Dr M Djamil Padang yang dinilai menggunakan MoCA-Ina

Tujuan

Untuk menemukan adanya hubungan antara beberapa variabel dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang berobat di poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang.

Manfaat

Manfaat dari penelitian ini di harapkan bisa

METODE

Desain penelitian

Penelitian dilakukan secara *cross sectional* di poliklinik rawat jalan neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang pada bulan Desember 2013 – April 2014. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik rawat jalan neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang.

Populasi dan sampel penelitian

Populasi adalah semua pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang. Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi

1. Pasien epilepsi
2. Usia < 65 tahun

3. Bisa menulis dan membaca.
4. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi

1. Tidak Bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini.
2. Pasien epilepsi simtomatik.
3. Pasien yang tidak bisa tulis dan baca.

Definisi operasional

1. Epilepsi : memenuhi kriteria ILAE yaitu suatu keadaan yang ditandai oleh bangkitan epilepsi berulang berselang lebih dari 24 jam yang timbul tanpa provokasi. Skala ukur adalah skala kategorik dengan alat ukur wawancara.
2. Montreal Cognitive Assessment adalah suatu alat yang digunakan untuk menyaring adanya gangguan kognitif pada pasien yang mengalami gangguan kognitif ringan. MoCA dibuat berdasarkan domain kognitif yang sering terjadi pada MCI, yaitu penamaan, memori, memori tertunda, atensi dan bahasa, berfikir abstrak dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, dan skor sama dan diatas 26 di anggap normal dan angka di bawah 26 menunjukkan adanya gangguan. Jika pendidikan kurang sama dari 12 tahun poin ditambahkan 1.

Pasien yang direkrut dalam penelitian ini adalah pasien epilepsi. Pasien di lakukan pencatatan data demografi seperti umur, jenis kelamin, pendidikan, jenis bangkitan kejang, jenis AED yang digunakan. Kemudian pasien dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dengan menggunakan MOCA-INA.

Data deskriptif ditampilkan dalam bentuk persentase (%), rerata (means), standar deviasi (SD). Data hasil penelitian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 15.0 yaitu uji chi square dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel di lakukan dengan menggunakan metode konskutif. Semua subyek yang memenuhi kriteria di pilih.

Variabel

Variabel dependen : nilai MoCA-Ina

Variabel independen : Umur, jenis kelamin, jenis bangkitan, tingkat pendidikan, jenis OAE

Variabel konfounding : lamanya menderita epilepsi, lamanya mengkonsumsi OAE, riwayat status epileptikus sebelumnya.

Pemeriksaan MoCA-Ina di lakukan saat pasien kontrol ke poliklinik neurologi RS M Djamil Padang.

Pengolahan dan analisis data

Hasil di nyatakan sebagai persentase untuk variabel kategorikal dan sebagai mean (SD) atau median (kuartil) untuk variabel kontinu tergantung pada distribusi normal atau tidak normal. Uji chi square digunakan untuk uji kebermaknaan. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS 15.

HASIL PENELITIAN

Telah di lakukan penelitian cross sectional terhadap pasien Epilepsi yang berobat jalan di Poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang periode Desember 2013 – April 2014. Penelitian ini menemukan 54 orang pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Tabel 1. Karakteristik demografi dari penderita epilepsi

Karakteristik	Pasien epilepsi
Usia (thn) (mean ± SD)	11-65 thn (33,70 ± 14,7 thn)
Jenis kelamin	
- Pria (%)	22 (40,7%)
- Wanita (%)	32 (59,3%)
Tingkat pendidikan	
- SD (%)	14 (25,9%)
- SMP (%)	8 (14,8%)
- SMA (%)	22 (40,7%)
- Perguruan tinggi (%)	10 (18,5%)
Jenis bangkitan	
- Tonik klonik (%)	43 (79,6%)
- Absence (%)	4 (7,4%)

- Tonik (%)	7 (13,0%)
OAE	
- Fenitoin (%)	22 (40,7%)
- Carbamazepin (%)	16 (29,6%)
- Asam Valproat (%)	4 (7,4%)
- Polifarmasi (%)	12 (22,2%)
Fungsi Kognitif	
- Terganggu (%)	41 (75,9%)
- Tidak terganggu (%)	13 (24,1%)

Pada tabel 1 dapat dilihat karakteristik pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang periode Desember 2013 – April 2014. Jumlah sampel adalah 54 orang, dimana terdiri dari pria 22 orang (40,7%) dan wanita 32 orang (59,3%) yang berusia antara 11 – 65 tahun (dengan rata-rata 33,7 tahun). Dari segi pendidikan penderita lebih banyak tamatan SMA yaitu 22 orang (40,7%). Jenis bangkitan yang terbanyak adalah tonik klonik sebanyak 43 orang (79,6%) dan obat yang paling banyak digunakan adalah fenitoin, yaitu pada 22 orang pasien (40,7%). Dari 54 sampel tersebut, ditemukan 41 orang (75,9%) memiliki fungsi kognitif yang terganggu.

Tabel 2. Hubungan antara kelompok umur dengan fungsi kognitif.

Usia (thn)	MoCA-Ina		Nilai P
	Terganggu	Normal	
11-20	7	3	0,954
21-30	14	4	
31-40	6	2	
41-50	6	1	
51-60	7	3	
61-65	1	0	
	41	13	

Pada Tabel 2 dilakukan analisis antara kelompok umur dengan fungsi kognitif pada 54 orang pasien epileps yang berobat ke poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil Padang. Pada analisis didapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kelompok usia dengan fungsi kognitif.

Tabel 3. Hubungan antara jenis kelamin dengan fungsi kognitif

Jenis kelamin	MoCA-Ina		P
	Terganggu	Normal	
Pria	17	5	0,848
Wanita	24	8	

Pada tabel 3 di lakukan analisis antara jenis kelamin dengan fungsi kognitif, dan ditemukan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan fungsi kognitif.

Tabel 4. Hubungan antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif.

Pendidikan	MoCA-Ina		P
	Terganggu	Normal	
SD	12	2	0,525
SMP	7	1	
SMA	15	7	
Perguruan tinggi	7	3	

Pada tabel 4 dilakukan analisis antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif, dan ditemukan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif.

Tabel 5. Hubungan antara jenis bangkitan dengan fungsi kognitif.

Jenis bangkitan	MoCA-Ina		P
	Terganggu	Normal	
Tonik klonik	33	10	0,396
Absence	2	2	
Tonik	6	1	

Pada tabel 5 dilakukan analisis antara jenis bangkitan dengan fungsi kognitif, dan ditemukan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis bangkitan dengan fungsi kognitif.

Tabel 6. Hubungan antara OAE dengan fungsi kognitif.

OAE	MoCA-Ina		P
	Terganggu	normal	
Fenitoin	16	6	0,531
Carbamazepin	13	3	
Asama Valproat	2	2	
AOE Polifarmasi	10	2	

Pada tabel 6 dilakukan analisis antara jenis OAE yang digunakan dengan fungsi kognitif, dan ditemukan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis OAE yang digunakan dengan fungsi kognitif.

Tabel 7. Hubungan antara domain fungsi kognitif dengan jenis bangkitan

Domain Fungsi kognitif		Jenis bangkitan			P
		Tonik klonik	Absence	Tonik	
Fungsi eksekutif	Normal	20	2	2	0,657
	Abnormal	23	2	5	
Penamaan	Normal	33	3	6	0,861
	Abnormal	10	1	1	
Atensi	Normal	4	2	2	0,050
	Abnormal	39	2	5	
Bahasa	Normal	17	1	3	0,828
	Abnormal	26	3	4	
Abstraksi	Normal	15	2	3	0,788
	Abnormal	28	2	4	
Memori Tunda	Normal	2	3	1	0,000

	Abnormal	41	1	6	
Orientasi	Normal	37	4	5	0,413
	Abnormal	6	0	2	

Pada tabel 7 dilakukan analisis antara masing masing domain pada pemeriksaan MoCA-Ina dengan jenis bangkitan, dan ditemukan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis bangkitan dengan domain fungsi eksekutif, penamaan, bahasa, abstraksi dan orientasi ($P > 0,05$). Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis bangkitan dengan domain atensi dan memori tunda ($P \leq 0,05$).

DISKUSI

Individu dengan epilepsi memiliki resiko atau kecendrungan untuk menderita gangguan kognitif jika di dibandingkan dengan individu tanpa epilepsi. Hal ini dipengaruhi oleh banyak hal, seperti durasi atau lamanya menderita epilepsi, onset menderita epilepsi, jenis terapi OAE yang di gunakan, faktor sosiobudaya seperti pendidikan, frekuensi kejang dan jenis bangkitan, pernah atau tidaknya menderita status epileptikus dan lain-lain. Kami melakukan penelitian untuk menentukan apakah ada hubungan antara beberapa variabel, seperti usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis bangkitan, jenis OAE yang di gunakan dengan fungsi ognitif pada pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik neurologi RS Dr M Djamil Padang. Pada penelitian ini didapatkan usia rata-rata subjek penelitian adalah $33,70 \pm 14,7$ thn, dengan rentang usia termuda adalah 11 tahun dan yang tertua adalah 65 tahun. Karakteristik usia ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee et al, dimana mereka menemukan usia rata-rata pada penelitian mereka adalah $34,8 \pm 13,6$ tahun.⁸ Jumlah subyek wanita lebih banyak daripada pria pada penelitian ini dengan jumlah 32 orang (59,3%), berbeda dengan penelitian oleh Phabphal dkk mengenai penilaian fungsi kognitif pada pasien kriptogenik epilepsi yaitu 31 orang pria dan 54 wanita.⁹ Penilaian fungsi kognitif pmenggunakan instrumen MoCA-Ina didapatkan nilai rata-rata sebesar $21,44 (\pm 5,329)$, yang berkisar antara 6 hingga 30). Hasil ini sedikit berbeda dengan yang didapatkan oleh Phabphal dkk, yaitu $22,44 (\pm 4,32)$; dengan kisaran antara 11 sampai 30).⁹ Setelah di lakukan analisa statistik mengenai hubungan masing masing variabel dengan nilai MoCA-Ina, kami menemukan tidak ada varibel yang memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai MoCA-Ina tersebut. Phabphal juga menemukan hal yang sama dimana mereka tidak menemukan

hubungan yang signifikan antara usia saat onset, durasi epilepsi dan usia pasien dengan fungsi kognitif.⁹

Epilepsi dapat di gambarkan sebagai penyakit berspektrum sangat luas. Mirip dengan autisme, penyakit ini multifaktorial, dan memiliki banyak aspek, dan dengan severitas yang berbeda antar individu. Selama beberapa tahun terakhir kita telah lebih memahami mengenai hubungan yang kompleks antara epilepsi dan berbagai kelainan yang mungkin menyertainya seperti gangguan fungsi kognitif, gangguan perilaku, gangguan psikiatris, dan berbagai kelainan neurologis lainnya dan bahkan kematian mendadak. Selain masalah di atas, individu dengan epilepsi juga bisa memiliki masalah dengan lingkungan sosial, kemandirian dalam menjalani aktifitas kesehariannya. Gangguan fungsi kognitif pada pasien epilepsi cukup banyak ditemukan. Banyak hal yang mendasari terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien epilepsi. Dari beberapa penelitian menemukan adanya hubungan yang signifikan antara beberapa faktor tersebut dengan gangguan fungsi kognitif. Usia saat pertama kali menderita epilepsi, lamanya menderita epilepsi, faktor psikososial seperti pendidikan dan keluarga, faktor neuropatologi, jenis dan lamanya diterapi dengan OAE baik monoterapi atau polifarmasi, jenis bangkitan atau sindroma epilepsi, kejang yang terkontrol atau tidak, frekuensi kejang, apakah sudah pernah menderita status epileptikus atau tidak, gambaran EEG interiktal, fokus kejang, merupakan faktor-faktor yang bisa mempengaruhi fungsi kognitif pada pasien epilepsi. Gangguan fungsi kognitif ini bisa dalam bentuk penurunan fungsi intelektual, menurunnya kecepatan pemrosesan informasi, menurunnya aktu reaksi, defisit atensi dan gangguan memori. Dari beberapa penelitian menemukan memori dan atensi merupakan domain yang paling sering mengalami gangguan. Gangguan ini bisa berupa pelupa ringan dan sukar konsentrasi hingga kesadaran berkabut dan disorientasi. Sebagian lain mengalami gangguan dalam proses belajar. Ini ditemukan pada penderita epilepsi dengan onset usia anak-anak. Hubungan antara epilepsi dan gangguan fungsi kognitif bersifat bidireksional. Beberapa penelitian menemukan, gangguan kognitif bisa mendahului onset kejang pada anak-anak.^{1,9,10,11,12}

Untuk pemeriksaan fungsi kognitif ada beberapa tool yang bisa dan biasa di gunakan, seperti MMSE untuk screening dan MoCA untuk pemeriksaan yang lebih domain spesifik. Pemeriksaan menggunakan MoCA di desain untuk lebih sensitif menemukan adanya kelainan dari berbagai domain seperti visuospasial, fungsi eksekutif, penamaan, atensi, bahasa, abstraksi, memori tunda, dan orientasi. Ada beberapa alasan mengapa MoCA lebih sensitif di banding MMSE. Pemeriksaan menggunakan MMSE menguji terutama memori dan kemampuan bahasa, dimana MoCA memiliki ruang lingkup pengujian domain yang lebih

luas. Sehingga MoCA lebih sensitif dalam mendeteksi adanya kelainan adanya gangguan kognitif ringan pada pasien epilepsi. Alasan lain, MoCA memiliki tingkat kesulitan yang lebih di banding MMSE, sehingga lebih sensitif terhadap perubahan yang minimal terhadap masing-masing domain. Pada penelitian ini ditemukan nilai MoCA-INA rata-rata pasien epilepsi yang berobat jalan di poliklinik neurologi RS Dr M Djamil Padang dari periode Desember 2013 – April 2014 adalah 21,44 (\pm 5,329, yang berkisar antara 6 hingga 30) ^{9,13}

. Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan, yaitu jumlah sampel yang tidak begitu besar, periode penelitian yang tidak cukup lama, tidak adanya kontrol sebagai pembanding, tidak dimasukkannya lama dan onset epilepsi sebagai variabel dan hanya digunakan MoCA-INA sebagai instrumen penelitian untuk penilaian fungsi kognitif.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini ditarik kesimpulan bahwa terdapat gangguan fungsi kognitif pada pasien epilepsi, tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara beberapa faktor resiko, yaitu umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis bangkitan, jenis OAE yang di gunakan dengan fungsi kognitif. Pada analisis lebih dalam hubungan antara masing-masing domain pada pemeriksaan MoCA-INA dengan jenis bangkitan, ditemukan hubungan yang secara statistik signifikan. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai patofisiologi yang mendasari hubungan ini. Kemudian dapat disimpulkan bahwa dalam penatalaksanaan epilepsi, tujuan dari terapi tidak hanya untuk mengontrol kejang tetapi juga menangani berbagai kelainan yang mungkin terjadi pada pasien epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang Q, et all. Cognitive dysfunction in People with Convulsive Seizures in Rural China. *Epilepsy and Behavior*.2012 June 9;24:435-438
2. Shehata GA, Bateh AEM. Cognitive function, mood, behavioral aspects and personality traits of adult males with idiopathic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2008 October 14;14:121-124
3. Gauffin H, Flensner G, Landt blom AM. Living with epilepsy accompanied by cognitive difficulties: Young adult's experience. *Epilepsy and Behavior*. 2011 October 20;22:750-758
4. Aldenkamp AP. Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia*. 1997;38:S52-S55

5. Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of Epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of Epilepsy on Cognitive function. *Epilepsia*. 2004;45:54-63
6. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O. Epileptic syndromes, cognitive assessment and aschool placement: a study of 251 children. *Developmental medicine and Child Neurology*. 2000;42:319-327
7. Baker GA, Taylor J. Neuropsychologic affects of seizure. In: Scachter SC, Holmes GL, Trenite GD, editors. *Behavioral aspects of epilepsy, principles and practice*. 1st edition. New York. Demos Medical Publishing;2008
8. Lee SA, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*. 2011;20:49-54
9. Phabphal K, Kanjanasatien J. Montreal Cognitive Assessment in cryptogenic epilepsy patients with normal Mini-Mental State Examination scores. *Epileptic Disord*.2011; 13 (4): 375-81
10. Jensen FE. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl 1):1-6
11. Berg AT. Epilepsy, cognition and behavior: The Clinical Picture. *Epilepsia*. 2011; 52 (suppl 1):7-12
12. McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Research*. 2009;86:1-14
13. Julayanont, P, Phillips N, Chertkow, H, Nasreddine, ZS. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In A.J. Larner, editor. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach*. Springer-Verlag.2012;pp. 111-152.

PENELITIAN NASIONAL

Hubungan Kadar Homosistein dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Epilepsi



YURI HAIGA

Pembimbing :

Dr. Yuliarni Syafrita Sp.S (K)

Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran

Universitas Andalas

Tahun 2014

Hubungan Kadar Homosistein dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Epilepsi

Yuri Haiga*, Yuliarni Syafrita**

Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS.DR.M.Djamil Padang

* Peserta PPDS Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNAND/RS M Djamil Padang

** Staf Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNAND/RS M Djamil Padang

Abstract

Background: Long-term treatment of epilepsy often raises a variety of side effects such as impaired cognitive function. Impaired cognitive function not only caused by the frequent seizure frequency but also due to hyperhomocysteinemia due to long-term use of antiepileptic drugs.

Objectives: This study was aimed to investigate the association of Homocysteine with cognitive Function in Epilepsy Patients who controlled to neurology outpatient clinic. Dr M Djamil Hospital Padang.

Methods: This study use secondary data with cross sectional design. The samples were all patients who had been examined in previous studies and cognitive function assessed with MoCa-Ina. The association between homocysteine levels and cognitive function in patients with epilepsy were statistically analyzed.

Results: There were 30 patients included in this study. The median value of homocysteine levels in patients receiving phenytoin treatment are 11 ± 1.93 and in patients receiving carbamazepine treatment are 10.9 ± 3.38 . The median for MoCA-Ina value in all patients were 22.5 ± 0.95 , MoCA-Ina value for patients with normal homocysteine levels and hiperhomosistein level are 22 ± 1.12 and 25 ± 1.45 respectively. With Fisher's exact test, there is no significant association between homocysteine levels and cognitive function. ($p = 0.65$)

Conclusions: There was no significant association between homocysteine levels and cognitive function in patient with epilepsy.

keywords: homocysteine, cognitive function, epilepsy

Latar Belakang: Pengobatan epilepsi jangka panjang sering menimbulkan berbagai efek samping seperti gangguan fungsi kognitif. Gangguan fungsi kognitif bukannya hanya disebabkan oleh seringnya frekuensi kejang tetapi juga disebabkan oleh hiperhomosisteinemia akibat penggunaan obat antiepilepsi jangka panjang.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara Kadar Homosistein dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Epilepsi yang berobat di poliklinik RS. Dr M Djamil Padang

Metode: Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan disain *cross sectional*. Sampel penelitian adalah semua pasien yang telah dilakukan pemeriksaan Homosistein pada penelitian terdahulu dan dinilai fungsi kognitif dengan MoCa-Ina saat kontrol ke poliklinik syaraf. Hubungan antara kadar Homosistein dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi diuji secara statistik.

Hasil: Terdapat 30 pasien epilepsi yang dijadikan sampel yang memenuhi kriteria. Nilai median kadar homosistein pada pasien yang mendapat pengobatan fenitoin 11 ± 1.93 dan pasien yang mendapat pengobatan karbamazepin 10.9 ± 3.38 . Nilai median untuk nilai MoCa-Ina yang diperiksa pada semua pasien adalah 22.5 ± 0.95 , pada pasien yang normal kadar homosistein dan hiperhomosistein didapatkan median MoCa-Ina 22 ± 1.12 dan 25 ± 1.45 . Setelah dilakukan uji statistik Fisher's exact antara kadar homosistein dengan fungsi kognitif ternyata tidak ditemukan hubungan bermakna. ($p = 0.65$)

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar homosistein dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi

Kata kunci : homosistein, fungsi kognitif, epilepsi

Latar Belakang

Epilepsi merupakan salah satu kelainan otak yang serius dan umum terjadi, sekitar lima puluh juta orang di seluruh dunia mengalami kelainan ini. Angka epilepsi lebih tinggi di negara berkembang. Insiden epilepsi di negara maju ditemukan sekitar 50/100,000 sementara di negara berkembang mencapai 100/100,000. (Wahab, 2010). Pengobatan epilepsi jangka panjang sering menimbulkan berbagai efek samping seperti gangguan kognitif, gangguan metabolic endokrin, dan interaksi obat (Tan *et al.*, 2009) Gangguan kognitif terjadi karena kadar folat yang rendah menyebabkan neurotoksik dan vasotoksik yang berefek pada demensia dan *Alzheimer disease* (Brastolin, 2010). Obat yang memiliki efek samping gangguan kognitif, *mood*, dan perilaku salah satunya adalah fenobarbital. (Stumpf, 1997, Wahab, 2010, Khoury and Mintzer, 2011, Nakken, 2011).

Homosistein merupakan suatu asam amino yang mengandung sulfur yang berasal dari makanan, suatu bentuk intermediet dari metabolisme protein pada konversi dari asam amino metionin ke sistein atau pada remetilasi ke bentuk metionin. (Perna, Castaldo, DeSarto, Galetti, Ingrosso, 1999) Konsentrasi homosistein normal plasma total adalah 5-15 $\mu\text{mol/L}$ dalam keadaan puasa, tetapi nilai yang dikehendaki adalah $< 10 \mu\text{mol/L}$. Kadar homosistein berhubungan dengan jenis kelamin dan umur, dimana lebih tinggi pada pria dibanding wanita. (Brustolin, 2010). Sekitar 10-40% pasien epilepsi mengalami hiperhomosisteinemia. Kadar homosisteinemia ini ditingkatkan oleh penggunaan monoterapi OAE yaitu fenitoin, karbamazepin, atau asam valproat. (Brastolin, 2010). Peningkatan kadar homosistein dapat menimbulkan gangguan fungsi kognitif dan terjadinya malformasi janin seperti *neural tube defect*. (Tan *et al.*, 2009, Brustolin, Giugliuni, and Felix, 2010) Peningkatan konsentrasi homosistein total juga meningkatkan risiko penyakit mikro dan makrovaskular yang menyebabkan perubahan struktural otak. Silent infark

dan lesi pada substansia alba sering tampak pada MRI otak pada usia lanjut dan disertai peningkatan risiko stroke atau demensia. (Obeid and Herrmann, 2006).

Alat yang digunakan untuk menyaring adanya gangguan kognitif pada pasien yang mengalami gangguan kognitif adalah MoCA. MoCA dibuat berdasarkan domain kognitif yang sering terjadi pada MCI, yaitu penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar homosistein dengan fungsi kognitif pada pasien-pasien epilepsi yang berobat ke poliklinik penyakit saraf RS.DR. M. Djamil Padang.

Tujuan

Membuktikan adanya hubungan antara Kadar Homosistein dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Epilepsi yang berobat di poliklinik RS. Dr M Djamil Padang.

METODE PENELITIAN

Disain Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan data sekunder dengan disain *cross-sectional*.

Ruang lingkup penelitian ini adalah Bagian Penyakit Saraf yang dilakukan di poliklinik neurologi RS. Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini berlangsung selama 6 bulan, yaitu dari 15 November 2013 sampai 07 April 2014.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien epilepsi berobat jalan di poliklinik bagian/SMF Penyakit Saraf RS.DR.M.Djamil Padang, yang mendapat obat Fenitoin dan Karbamazepin yang sudah diperiksa kadar homosistein plasma.

Sampel adalah semua populasi penelitian dijadikan sampel penelitian.

Kriteria inklusi

1. Pasien epilepsi
2. Usia < 65 tahun
3. Telah dilakukan pemeriksaan Homosistein darah pada penelitian terdahulu.
4. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi

1. Memakai obat atau zat yang mempengaruhi metabolisme homosistein seperti metotreksat, asam nikotik, *bile acid sequestrans*, diuretik, dan metformin
2. Hamil, merokok

3. Menderita penyakit hipertensi, jantung koroner, stroke, DM/ gangguan tiroid, gagal ginjal/ kelainan ginjal yang lain, *rheumatoid arthritis*

Definisi Operasional

1. Epilepsi: memenuhi kriteria ILAE yaitu suatu keadaan yang ditandai oleh bangkitan epilepsi berulang berselang lebih dari 24 jam yang timbul tanpa provokasi. Skala ukur adalah skala kategorik dengan alat ukur wawancara (Engel and Pedley, 2008).
2. Homosistein adalah asam amino sulfur sebagai intermediat normal dalam metabolisme metionin, dimana metionin terutama didapat dari diet protein (Guilliams, 2004). Kadar normal homosistein plasma total adalah 5-15 $\mu\text{mol/L}$ dalam keadaan puasa, yang diperiksa dengan metode ELISA dengan alat ukur ELISA *reader*. Skala ukur skala rasio (Brustolin, 2010).
3. Montreal Cognitive Assesment (MoCA) adalah suatu alat yang digunakan untuk menyaring adanya gangguan kognitif pada pasien yang mengalami gangguan kognitif ringan. MoCA dibuat berdasarkan domain kognitif yang sering terjadi pada MCI, yaitu penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa. Berfikir abstrak dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 point, skor sama dan diatas 26 dianggap normal dan angka dibawah 26 menunjukkan adanya gangguan. Jika pendidikan kurang sama dari 12 tahun poin ditambahkan 1.

Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode konsekutif. Semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dipilih.

Variabel

Varibel bebas :*Kadar Homosistein plasma*

Variable tergantung: Gangguan fungsi kognitif

Variabel Confounding: Jenis OAE, lama penggunaan OAE, Umur

Pengumpulan data

Data diperoleh dari penelitian terdahulu dimana penelitian terdahulu telah memeriksa kadar homosistein pada penderita epilepsi di poliklinik RS dr. M. Djamil lalu dilanjutkan dengan pemeriksaan fungsi kognitif pasien dengan menggunakan MoCA-Ina.

Pemeriksaan MoCA-Ina dilakukan pada waktu pasien kontrol ke poliklinik untuk menentukan gangguan kognitif.

Pengolahan dan analisis data

Hasil dinyatakan sebagai persentase untuk variabel kategorikal dan sebagai mean (SD) atau median (kuartil) untuk variabel kontinu, tergantung pada data distribusi normal atau tidak normal. Analisis data dilakukan dengan Fisher's exact test atau dengan Pearson Chi-square.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* untuk melihat hubungan kadar homosistein dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang berobat ke poliklinik saraf RS DR. M. Djamil Padang. Telah dilakukan penelitian terhadap 30 orang pasien yang berkunjung ke poliklinik saraf RS DR M Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel.1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Jumlah
Usia median (min – max)	35.50 (16 - 60)
Sex (n %)	
Laki-laki	14 (46.7)
Perempuan	16 (53.3)
Obat Anti Epilepsi yang digunakan (n %)	
Fenitoin	15 (50)
Karbamazepin	15 (50)
Nilai total MoCA-Ina median (min – max)	22.5 (8 - 30)
Kelompok Fenitoin	22 (8 - 30)
Kelompok Karbamazepin	23 (14 - 24)
Kadar Homosistein median (min – max)	
Kelompok Fenitoin	11 (6.1 - 30.5)
Kelompok Karbamazepin	10.90 (5.8 - 47)
Lama penggunaan OAE median (min – max)	
Kelompok Fenitoin	3 (1 - 13)
Kelompok Karbamazepin	4 (1 - 12)

Penelitian dilakukan terhadap 30 orang sampel dimana nilai median dari umur 35.5 dimana umur tertua dan yang muda yaitu 60 tahun dan 16 tahun. Sebagian besar sampel adalah perempuan (53.3%). Nilai total MoCA-Ina yang didapatkan sebagai indikator untuk penilaian fungsi kognitif pada penelitian ini didapatkan 22.5 ± 0.95 . Nilai total MoCA-Ina yang tertinggi didapatkan 30 dan yang terendah adalah 8.

Sampel yang digunakan jika dapat dibagi berdasarkan 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan fenitoin dan kelompok yang mendapatkan karbamazepin. Kelompok yang mendapatkan fenitoin didapatkan median kadar homosistein 11, dimana kadar tertinggi adalah 30.5 dan kadar terendah 6.1. Berdasarkan lama penggunaan obat didapatkan yang terlama pemakaian fenitoin pada sampel penelitian ini adalah 13 tahun. Nilai total MoCA-Ina yang didapatkan pada kelompok obat fenitoin 22, nilai total MoCA-Ina tertinggi adalah 30 dan yang terendah 8. Sedangkan kelompok yang mendapatkan pengobatan Karbamazepin didapatkan median 10.90, dimana kadar tertinggi dan terendah adalah 47 dan 5.8. Berdasarkan lama penggunaan obat karbamazepin didapatkan median 4, dimana waktu yang paling lama mengkonsumsi karbamazepin pada sampel penelitian ini adalah 12 tahun Untuk nilai MoCA-Ina yang digunakan sebagai indikator penilaian fungsi kognitif pada kelompok yang menggunakan karbamazepin didapatkan nilai tertinggi dan terendah adalah 26 dan 14.

Tabel 2. Hubungan Kadar Homosistein dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Epilepsi

		Fungsi Kognitif		<i>p</i>
		Terganggu	Normal	
Homosistein	Hiperhomosistein	6	2	0.65
	Normal	18	4	

Kadar homosistein dapat dibedakan antara hiperhomosistein dengan homosistein normal berdasarkan kadar homosistein plasma total yang diperiksa pada penelitian terdahulu. Setelah dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif pada pasien maka fungsi kognitif dapat dibedakan antara fungsi kognitif yang normal dan yang terganggu. Setelah dilakukan uji Fisher's exact test, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar homosistein dengan fungsi kognitif. ($p = 0.65$) (tabel 3).

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan usia median subjek adalah 35.50 tahun dengan rentang antara 16 tahun sampai dengan 60 tahun. Karakteristik usia pada penelitian ini lebih tua bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya dengan populasi subjek dan karakteristik yang sama yaitu Sener *et al.*, dengan usia rerata 29 tahun dengan rentang antara 16 sampai 56 tahun (Sener *et al.*, 2009). Jumlah wanita pada penelitian ini lebih banyak yaitu 16 subjek (53.3 %). Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sener *et al.*, mendapatkan hal yang sama yaitu jumlah subjek wanita lebih banyak sebesar 41 (55 %) (Sener *et al.*, 2009). Fungsi kognitif pada penelitian ini menggunakan tool MoCA-Ina didapatkan nilai median sebesar 22.5.

Kadar homosisteinemia ini ditingkatkan oleh penggunaan monoterapi OAE yaitu fenitoin, karbamazepin, atau asam valproat. (Brastolin, 2010). Beberapa penelitian juga menduga bahwa valproat, karbamazepin atau fenitoin dapat menurunkan kadar asam folat dan vitamin B 12 (Linnebank et al, 2011, Hasan, 2010). Menurunnya folat dan vitamin B12 akan meningkatkan kadar homosistein, sehingga secara tidak langsung hiperhomosisteinemia berhubungan dengan OAE. Beberapa penelitian tersebut antara lain adalah Apeland *et al.*, yang menemukan bahwa fenitoin, fenobarbital, dan pirimidon berkaitan dengan meningkatkannya kadar homosistein. Namun pada sampel penelitian ini kelompok yang mendapatkan fenitoin didapatkan median kadar homosistein 11, dimana kadar tertinggi adalah 30.5 dan kadar terendah 6.1 dan kelompok yang mendapatkan pengobatan Karbamazepin didapatkan median 10.90, dimana kadar tertinggi dan terendah adalah 47 dan 5.8.

Pemeriksaan kognitif dengan MoCA lebih sensitif daripada MMSE. Pemeriksaan ini pertama sekali dikenalkan oleh Nasreddine Ziad S di Kanada. Pemeriksaan terdiri dari 8 domain kognitif yaitu fungsi eksekutif, visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berpikir, kalkulasi dan orientasi. Waktu pemeriksaan lebih kurang 10 menit dengan skor tertinggi adalah 30 dan skor ≥ 26 adalah normal. Cut-off point untuk gangguan kognitif adalah 26.(Husein, 2010) Pada penelitian ini didapatkan nilai total MoCA-Ina yang didapatkan pada kelompok obat fenitoin dengan median 22 dimana nilai total MoCA-Ina tertinggi adalah 30 dan yang terendah 8. Tidak berbeda dengan nilai MoCA-Ina yang digunakan sebagai indikator penilaian fungsi kognitif pada kelompok yang menggunakan karbamazepin didapatkan nilai tertinggi dan terendah adalah 26 dan 14.

Hiperhomosisteinemia berkaitan dengan terganggunya fungsi kognitif pada pasien, dan penelitian ini mengkaji hubungan antara kadar homosistein dengan fungsi kognitif setelah diuji secara statistik tidak bermakna ($p = 0.65$). Hal ini sesuai dengan dengan penelitian Pusparini (2009) dimana tidak ditemukan hubungan yang bermakna ($p = 0,554$). Namun beberapa penelitian sebelumnya, Feng et al (2011) di Singapura pada 228 subjek lanjut usia didapatkan hubungan bermakna pada semua komponen kognitif terutama pada kecepatan proses berpikir ($p = 0,03$), Ciaccio et al (2008) di Italia dengan subjek 149 ($p = 0,02$).

Penelitian yang telah kami lakukan ini memiliki keterbatasan antara lain adalah pertama variabel pengganggu pada penelitian ini tidak sepenuhnya dikendalikan seperti untuk homosistein, peneliti tidak menilai asupan vitamin B dan gaya hidup seperti minum kopi, merokok dan minum

alkohol. Kedua, Penelitian ini dilakukan pada jumlah sampel yang tidak banyak sehingga diperlukan penelitian lain dengan jumlah sampel lebih besar dan waktu yang lebih lama. Namun penelitian ini memiliki kekuatan dimana penilaian fungsi kognitif dilakukan dengan Tool yang sudah memiliki domain kognitif lengkap dan langsung dilakukan oleh peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Brustolin S, Giugliani R, Felix TM, 2010. Genetics of Homocysteine Metabolism and Associated Disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 43:1-7
- Hasan K, Saleh Y, Assaad F, 2010. Effects of Carbamazepine on Serum Levels of Folic Acid and Homocysteine. *Pan Arab Journal of Neurosurgery*; 14(1):108-111
- Khoury CL, Mintzer S, 2010. Antiepileptic Drugs and Markers of Vascular Risk. *Curr. Treat. options Neurol* ;12(4):300-304
- Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Wagner BS, Weller M *et.al*, 2011. Antiepileptic Drugs Interact with Folate and Vitamin B12 Serum Levels. *American Neurological Association*; 69:352-359
- Nakken KO, 2011. Adverse Metabolic Effects of Antiepileptic Drug Treatment. *Novel Treatment of Epilepsy*: 83-89
- Obeid R, Schorr H, Eckert R, Hermann W.2004. Vitamin B12 status in the elderly
- Perna AF, Castaldo P, De Sarto NG, Galetti P, Ingrosso D,1999. Homocysteineand chronic renal disease. *Minor Electrolyte Metabolism*
- Pusparini, 2009. Homocysteine and cognitive function in the elderly.
- Stumpf DA, 1997. The Neurology of Folate and Vitamin B12. *American Academy of neurology Practice Committee and Submitted on Its Behalf to The Institute of Medicine Committee Considering Folate Supplementation of Food*: 1-22
- Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN *et al*, 2009. Long-term Antiepileptic Drug Theraphy Contributes to The Acceleration of Atherosclerosis. *Epilepsia*; 50(6):1579-1586
- Wahab A, 2010. Difficulties in Treatment and Management of Epilepsy and Challenges in New Drug Development. *Pharmaceuticals*; 3:2090-2110