



# Perbandingan Hasil *Clock Drawing Test* Pasien Epilepsi dengan Terapi Karbamazepin dan Fenitoin di Rumah Sakit Jiwa Mutiara Sukma

**Astrid Claudya, Herpan Syafii Harahap, Emmy Amalia, Yanna Indradayana**  
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Obat antiepilepsi (OAE) dapat menurunkan fungsi kognitif penderita epilepsi. Efek samping OAE terhadap fungsi kognitif dapat dievaluasi dengan menggunakan instrumen *clock drawing test* (CDT). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan hasil pemeriksaan CDT pada pasien epilepsi pengguna OAE karbamazepin dan fenitoin. **Metode:** Penelitian analitik komparatif observasional dengan pendekatan potong lintang. Populasi adalah 42 pasien epilepsi dengan usia >14 tahun di RSJ Mutiara Sukma. Data karakteristik pasien diuji dengan kai kuadrat, data komparasi tes CDT kedua jenis pengobatan dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney*. **Hasil:** Dari 42 subjek penelitian, 62% menggunakan karbamazepin dan 38% menggunakan fenitoin. Tidak terdapat perbedaan bermakna jenis kelamin, usia, etiologi, tipe bangkitan, dan *onset* bangkitan ( $p>0,05$ ), terdapat perbedaan bermakna pada pendidikan terakhir dan lama penggunaan obat ( $p<0,05$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna skor CDT pada pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin ( $p=0,284$ ). **Simpulan:** Skor CDT pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin di RSJ Mutiara Sukma tidak berbeda bermakna.

**Kata kunci:** CDT, epilepsi, fenitoin, karbamazepin, obat antiepilepsi

## ABSTRACT

**Background:** Antiepilepsy drug (AED) can decrease cognitive function in epileptic patient. The effect of AED on cognitive function can be evaluated with clock drawing test (CDT). This study is to compare CDT score of epileptic patients on carbamazepine and phenytoin therapy. **Method:** A cross-sectional comparative analytic observational study on 42 epileptic patients aged >14 years old in Mutiara Sukma Mental Hospital. Patients' characteristic data were analyzed with Chi-square, CDT data were analyzed with Mann Whitney. **Result:** Among 42 epileptic patients, 62% were using carbamazepine and 38% were using phenytoin. No significant difference in gender, age, etiology, type of seizure, onset of seizure ( $p>0,05$ ), and a significant difference in highest education and duration of therapy ( $p<0,05$ ). Mann-Whitney test showed no difference between CDT score of epileptic patients using carbamazepine and phenytoin ( $p=0,284$ ). **Conclusion:** CDT score of epileptic outpatients on carbamazepine and phenytoin therapy at Mutiara Sukma Mental Hospital NTB were not significantly different. **Astrid Claudya, Herpan Syafii Harahap, Emmy Amalia, Yanna Indradayana. Comparison of CDT Test Results of Epileptics Patients on Carbamazepine and Phenytoin Therapy in Mutiara Sukma Mental Hospital**

**Keywords:** Antiepilepsy drug, carbamazepine, CDT, epilepsy, phenytoin.

## PENDAHULUAN

Fungsi kognitif merupakan aspek penting kualitas hidup pasien epilepsi.<sup>2</sup> Obat antiepilepsi konvensional yang masih menjadi pilihan utama di antaranya karbamazepin dan fenitoin.<sup>3</sup> Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu dampak penyakit epilepsi dan dapat merupakan efek samping pengobatan epilepsi.<sup>1</sup> Durasi penggunaan obat, politerapi, dan dosis merupakan faktor utama yang mempengaruhi fungsi kognitif.<sup>4</sup> Park dan Kwon (2008), menunjukkan fenitoin memiliki efek lebih merugikan terhadap

fungsi kognitif pasien epilepsi dibandingkan karbamazepin.<sup>1</sup> Aliyu, *et al*, (2017), menunjukkan tidak terdapat perbedaan hasil fungsi kognitif khususnya pada memori dan atensi pada penggunaan karbamazepin dan fenitoin.<sup>6</sup> Salah satu instrumen evaluasi fungsi kognitif yang paling sederhana adalah *clock drawing test* (CDT).<sup>5</sup> Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan fungsi kognitif pada pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin di Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Mutiara Sukma Provinsi NTB.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah pasien epilepsi rawat jalan dengan usia lebih dari 14 tahun di RSJ Mutiara Sukma. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien epilepsi rawat jalan di RSJ Mutiara Sukma dengan usia >14 tahun yang dapat membaca huruf dan mengenal angka dengan monoterapi fenitoin atau karbamazepin dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien

## HASIL PENELITIAN



epilepsi dengan retardasi mental. Pengambilan data melalui wawancara terstruktur menggunakan kuesioner karakteristik umum pasien seperti nama, umur, jenis kelamin, tipe bangkitan, etiologi, *onset* bangkitan, lama pengobatan, tingkat pendidikan terakhir, dan jenis OAE yang diminum. Pengumpulan data fungsi kognitif menggunakan instrumen CDT; pasien diminta untuk menggambar sebuah jam dinding bulat beserta angkanya dalam posisi yang benar, setelah itu menggambar jarum jam yang menunjukkan pukul sebelas lewat 10 menit.<sup>7</sup> Penilaian skor CDT menggunakan metode 4 angka, yaitu menggambar lingkaran tertutup, kedua belas angka lengkap, meletakkan angka-angka secara tepat dan jarum jam dalam posisi tepat.<sup>7</sup> Pengambilan data dilakukan pada bulan Agustus 2016-Agustus 2017 setelah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan Universitas Mataram dengan nomor 106/UN18.8/ETIK/2016.

Data karakteristik pasien dianalisis deskriptif; lama pengobatan dan usia dihitung reratanya sedangkan jenis kelamin, etiologi, *onset*, tingkat pendidikan, dan tipe bangkitan dihitung frekuensinya. Perbedaan rerata lama pengobatan dua kelompok pengobatan diuji menggunakan uji *Mann-Whitney*. Perbedaan usia dua kelompok pengobatan diuji dengan uji *t* tidak berpasangan. Perbedaan frekuensi jenis kelamin, *onset* bangkitan, dan tipe bangkitan dua kelompok pengobatan diuji dengan uji *chi-square*. Perbedaan etiologi dua kelompok pengobatan diuji dengan uji *Kolmogrov-Smirnov*. Perbedaan frekuensi tingkat pendidikan dua kelompok pengobatan diuji dengan uji *Fisher*. Data perbandingan fungsi kognitif pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*. Analisis dilakukan dengan *Statistic Package for Social Science (SPSS)* versi 16.0.

### HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 42 sampel ( $n=42$ ), pengguna karbamazepin lebih banyak dibandingkan dengan pengguna fenitoin. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal usia, jenis kelamin, tipe bangkitan, *onset* bangkitan, dan etiologi di antara dua kelompok pengobatan ( $p>0,05$ ). Terdapat perbedaan bermakna lama penggunaan obat dan pendidikan terakhir di antara dua kelompok pengobatan ( $p<0,05$ ) (Tabel 1)

Tidak terdapat perbedaan bermakna hasil pemeriksaan CDT pada pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin di RSJ Mutiara Sukma ( $p>0,05$ ) (Tabel 2).

### DISKUSI

Bangkitan pada epilepsi dapat menyebabkan kematian sel yang dicetuskan oleh aktivasi berlebihan reseptor glutamat, yaitu reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Aktivasi reseptor NMDA tersebut dibutuhkan untuk fungsi fisiologis neuronal, tetapi jika berlebihan dapat menyebabkan kematian sel.<sup>8</sup> Konsentrasi glutamat ekstraseluler yang berlebih akan bersifat eksitotoksik. Pada proses ini glutamat akan mengganggu homeostasis kalsium, menginisiasi disfungsi mitokondria dan terjadi stres oksidatif, sehingga akan menyebabkan kematian sel.<sup>9</sup> Kematian populasi neuron pada area yang penting untuk fungsi kognitif akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif.<sup>10</sup> Penurunan *domain* kognitif tergantung pada sisi anatomi otak yang abnormal, sehubungan dengan fungsi bagian otak tersebut; defisit memori terjadi lebih besar pada epilepsi lobus temporal. Fokus di bagian kiri lobus temporal berkaitan dengan penurunan memori verbal, sedangkan lobus temporal kanan berkaitan

dengan penurunan memori non-verbal dan memori visual.<sup>2</sup>

Karbamazepin dan fenitoin merupakan penginduksi enzim yang dapat mengganggu biosintesis ko-enzim asam folat. Kedua obat tersebut juga dapat mengurangi jumlah asam folat yang diabsorpsi di saluran pencernaan, yaitu dengan cara mengubah pH saluran cerna sehingga mengganggu sirkulasi enterohepatik asam folat.<sup>11</sup> Keadaan tersebut menyebabkan hiperhomosisteinemia yang selanjutnya menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif tersebut akan menyebabkan terbentuknya nitrotirosin, sebuah indikator reaksi radikal superoksida, yang akan menghasilkan pembentukan peroksinitrit, suatu oksidan kuat.<sup>12</sup> Hal ini akan menyebabkan perubahan fungsi protein dan inisiasi kematian sel melalui apoptosis. Kematian sel selanjutnya akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif.

Usia seseorang, usia *onset* bangkitan, tingkat pendidikan, tipe bangkitan, etiologi bangkitan, dan lama penggunaan obat antiepilepsi dapat berkontribusi dalam penurunan fungsi kognitif.<sup>13</sup> Analisis data karakteristik pasien pada penelitian ini, yaitu usia, jenis kelamin,

Tabel 1. Perbandingan karakteristik dua kelompok pengobatan

Karakteristik Pasien	Fenitoin n=16	Karbamazepin n=26	p value
<b>Jenis Kelamin</b>			
Perempuan	8 (19,0%)	7 (16,7%)	0,130
Laki-laki	8 (19,0%)	19 (45,3%)	
<b>Onset Bangkitan</b>			
<20 tahun	8 (19,0%)	14 (53,8%)	0,808
>20 tahun	8 (19,0%)	12 (46,2%)	
<b>Tipe Bangkitan</b>			
Umum	10 (23,8%)	19 (45,2%)	0,471
Parsial	6 (14,1%)	7 (16,7%)	
<b>Etiologi</b>			
Trauma	3 (7,1%)	5 (11,9%)	0,625
Stroke	0 (0,0%)	2 (4,8%)	
Idiopatik	13 (30,9%)	19 (45,3%)	
<b>Pendidikan Terakhir</b>			
<12 tahun	8 (19,0%)	5 (11,9%)	0,034
≥12 tahun	8 (19,0%)	21 (50,1%)	
Rerata usia, x±SD (tahun)	30,31±12,478	37,12±17,340	0,180
Rerata lama penggunaan obat, x±SD (bulan)	17,94±19,468	71,19±79,052	0,021

Nilai *p* bermakna jika  $p<0,05$

Tabel 2. Uji komparatif hasil pemeriksaan CDT pada penggunaan karbamazepin dan fenitoin

	N	Rerata ± SB	p value
Fenitoin	16	1,62 ± 1,147	0,284 (>0,05)
Karbamazepin	26	1,96 ± 1,280	

Uji *Mann-Whitney*, hasil signifikan jika nilai  $p<0,05$



tipe bangkitan, *onset* bangkitan, dan etiologi bangkitan tidak berbeda bermakna di antara dua kelompok pengobatan, sehingga perbedaan hasil skor CDT pada kelompok fenitoin dan karbamazepin disebabkan semata-mata oleh faktor pengobatan; tetapi analisis juga mendapatkan hasil tidak bermakna. Lama penggunaan obat dan pendidikan terakhir dua kelompok pengobatan berbeda bermakna, sehingga jika didapatkan perbedaan bermakna hasil CDT pada kedua kelompok pengobatan, hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh lama pengobatan dan tingkat pendidikan pasien. Hal ini sesuai teori bahwa lama pengobatan berpengaruh pada lamanya paparan oksidatif pada sel otak, sedangkan lama pendidikan berpengaruh pada kemampuan kompensasi otak terhadap kerusakan.<sup>5,13</sup>

Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbandingan bermakna hasil pemeriksaan CDT pada pasien epilepsi pengguna karbamazepin dan fenitoin di RSJ Mutiara Sukma. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian Jokelainen dan Pulliainen (1994) yang menunjukkan adanya perbandingan bermakna antar dua kelompok pengobatan, pasien dengan pengobatan fenitoin memiliki fungsi kognitif lebih rendah.<sup>14</sup> Subjek penelitian tersebut adalah pasien yang baru terdiagnosis epilepsi dalam 12 bulan terakhir dan belum menerima pengobatan. Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik pasien yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Karakteristik pasien dua kelompok pengobatan seperti jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, tipe bangkitan, etiologi epilepsi, dan durasi epilepsi pada penelitian Jokelainen dan Pulliainen (1994) tidak berbeda bermakna.<sup>14</sup> Hal ini menjelaskan bahwa karakteristik pasien tidak mempengaruhi hasil fungsi kognitif

pada penelitian tersebut; berbeda dengan penelitian ini yang mendapatkan pengaruh lama pengobatan dan tingkat pendidikan. Penelitian Jokelainen dan Pulliainen (1994) lebih ideal karena evaluasi fungsi kognitif dilakukan saat sebelum dan sesudah pengobatan selama 6 bulan. Pada penelitian ini, evaluasi fungsi kognitif hanya dilakukan sekali saat pengambilan data dengan lama pengobatan yang bervariasi. Jokelainen dan Pulliainen (1994) menggunakan 17 instrumen evaluasi fungsi kognitif tergantung sensitivitas tiap instrumen terhadap *domain* fungsi kognitif; selain itu kadar obat serum juga diperhitungkan.<sup>14</sup>

Bervariasinya hasil penelitian dapat disebabkan oleh mekanisme *brain reserve*, *cognitive reserve*, dan neuroplastisitas. Mekanisme ini memungkinkan setiap orang memiliki kemampuan adaptasi yang berbeda terhadap keadaan patologi otak. Mekanisme *reserve* memungkinkan seseorang untuk beradaptasi lebih baik terhadap keadaan patologis otak.<sup>15</sup> *Brain reserve* diumpamakan sebagai *hardware* otak seperti jumlah neuron, ukuran otak, juga dipengaruhi oleh neurogenesis, angiogenesis, resistensi terhadap apoptosis, dan pengaturan neuroplastisitas.<sup>15</sup> *Cognitive reserve* merupakan *software* otak yaitu sebuah mekanisme aktif untuk mengatasi masalah di otak seperti status sosial ekonomi, pekerjaan, dan pendidikan.<sup>16</sup> *Cognitive reserve* menjelaskan bahwa tingkat pendidikan, kecerdasan, dan pencapaian pekerjaan yang lebih tinggi menyebabkan individu membutuhkan kerusakan otak yang lebih besar agar dapat mengalami penurunan fungsional.<sup>17</sup> Setiap orang memiliki *brain reserve* (jumlah neuron, ukuran otak) dan *cognitive reserve* (tingkat pendidikan) yang berbeda. Orang-orang dengan *brain reserve* yang lebih baik akan membutuhkan keadaan patologi yang lebih

parah untuk memunculkan manifestasi klinis.<sup>17</sup> Neuroplastisitas merupakan kemampuan neuron untuk memperbaiki dan mempertahankan fungsinya dengan cara melakukan neurogenesis, mengubah struktur sinaps, dan mengembangkan vaskular. Neuroplastisitas dipengaruhi oleh keadaan lingkungan hidup individu.<sup>18</sup> Lingkungan kehidupan yang kaya stimulasi kognitif akan menyebabkan bertambahnya jumlah dan densitas sinaps, peningkatan hubungan antar neuron dan neurogenesis. Kemampuan ini akan meredam kondisi merugikan dari keadaan patologi otak.<sup>16</sup>

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, fenitoin lebih berdampak merugikan fungsi kognitif dibandingkan karbamazepin.<sup>1,14,19</sup> Namun, pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan hasil skor CDT yang bermakna antar dua kelompok pengobatan. Hal ini dapat terjadi karena kelompok pengguna fenitoin pada penelitian ini memiliki *brain reserve*, *cognitive reserve*, dan neuroplastisitas yang cukup baik untuk beradaptasi, sehingga dapat mempertahankan fungsi kognitifnya, atau bisa karena evaluasi fungsi kognitif hanya dilakukan sekali dengan CDT dengan lama pengobatan yang bervariasi.

#### SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan hasil pemeriksaan *clock drawing test* pada pasien epilepsi rawat jalan dengan penggunaan karbamazepin dan fenitoin di poli saraf Rumah Sakit Jiwa Mutiara Sukma.

#### SARAN

Perlu penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar, memperhatikan durasi penggunaan OAE dan memperhatikan konsentrasi OAE dalam plasma, dengan evaluasi fungsi kognitif yang lebih lengkap.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drug. *J Clin Neurol*. 2008;4 (99):99-106.
2. Liik M, Vahter L, Gross PK, Hadre S. Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. *Medicina-Lithuania*. 2013;49(6):254-61.
3. Mathur S, Sen S, Ramesh L, Kumar SM. Utilization pattern of antiepileptic drugs and their adverse effects in a teaching hospital. *Asian J Pharmaceut Clin Res*. 2010;3(1):55-9.
4. Rai J, Shah A, Yadav PP, Chaudhari M. Impact of antiepileptic drugs on cognition. *Internat J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(3):599-604.
5. Cordell CB, Borson S, Boustani M, Chodosh J, Reuben D, Verghese J, et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's and Dementia*. 2013;9:141-50.
6. Aliyu H, Ayo J, Ambali S, Suleiman M, Kobo PI, Tauheed AM, et al. Alteration of neurobehavioural activities by carbamazepine, phenytoin, and their combination in Wistar rats: A mini review. *J Neurobehavioural Sci*. 2017;4(1):25-30.
7. Kelompok Studi Neurobehavior. Lembar kerja, pedoman pemeriksaan dan penilaian tes penapisan mini mental status examination dan clock drawing test. Indonesia: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2013.



8. Zhou X, Hollem D, Liao J, Andrehek E, Wang H. NMDA receptor-mediated excitotoxicity depends on the coactivation of synaptic and extrasynaptic receptors. *Cell Death and Disease*. 2013;4:1-11.
9. Kritis AA, Stamoula E, Krytallenia, Paniskaki, Vavilis. Researching glutamate- induced cytotoxicity in different cell lines: A comparative/ collective analysis/ study. *Front Cell Neurosci*. 2015;9(91):1-18.
10. Greener M. Beyond seizures: Understanding cognitive deficits in epilepsy. *Progr Neurol Psychiatr J*. 2013;17:31-2. <https://doi.org/10.1002/pnp.285>
11. Anitha V, Vijayakumar S, Vijay G. Benefit and risk of serum folic acid with anti epileptic drugs. *Internat J Pharmaceut Sci Lett*. 2013;3(3):202-6.
12. Skoierova H, Vidomanova E, Mahmood S, Sopkova J, Drgova A, Cervenova T, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Internat J Mol Sci*. 2016;17(10):1-18.
13. Luerding R, Gebel S, Gebel EM, Susanne SM, Weissert R. Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2016;7(46):1-9.
14. Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand*. 1994;89:81-6.
15. Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, Thompson SL, Basset DS. Brain and cognitive reserve: Translation via network control theory. *Neurosci Biobehavior Rev*. 2017;75:53-64.
16. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
17. Arenaza-Urquijo EM, Wirth M, Chételat G. Cognitive reserve and lifestyle: Moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:134. doi: 10.3389/fnagi.2015.00134.
18. Reichman WE, Fiocco AJ, Rose NS. Exercising the brain to avoid cognitive decline: Examining the evidence. *Aging Health*. 2010;6(5):565-84.
19. Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs the relevance in childhood epilepsy. *Seizure*. 2006;15:235-41.

### LAMPIRAN 1.

#### Instrumen *Clock Drawing Test*

##### Instruksi

1. Letakkan sehelai kertas dan sebuah pensil (tanpa penghapus) di hadapan pasien.
2. Katakan "gambarlah sebuah jam dinding bulat beserta angka-angkanya dalam posisi yang benar."
3. Setelah selesai digambar, katakan "gambarlah jarum jam yang menunjukkan pukul sebelas lewat 10 menit"

##### Penilaian (Metode 4 Poin)

	Skor
1. Menggambar lingkaran tertutup	1 poin
2. Kedua belas angka lengkap	1 poin
3. Meletakkan angka-angka secara tepat	1 poin
4. Jarum jam dalam posisi yang tepat	1 poin

##### Interpretasi

Skor rendah (<3) indikasi memerlukan evaluasi fungsi kognitif lebih lanjut.