

FENOMENA PSIKOSIS PADA PASIEN EPILEPSI: GAMBARAN KLINIS DAN TATALAKSANA

Ria Damayanti, Machlusi Husna, Lovita Meika Savitri, Nur Izzati

Departemen Neurologi, FK Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, East Java, Indonesia

Diterima 12 Oktober 2020
Disetujui 14 Desember 2020
Publikasi 24 April 2021
Korespondensi: dr.riadamayanti@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Ria Damayantu (et al). 2021. Fenomena Psikosis Pada Pasien Epilepsi: Gambaran Klinis Dan Tatalaksana. Callosum Neurology Journal 4(1): 6-15. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v4i1.132>

ABSTRAK

Latar Belakang: Epilepsi terjadi akibat lepasnya muatan listrik yang berlebihan, paroksismal dan abnormal pada neuron otak. Kelainan di bidang psikiatri seringkali muncul bersama dengan epilepsi. Hampir 20% sampai 60% pasien epilepsi memiliki beberapa jenis komorbiditas psikiatri. Kelainan di bidang psikiatri yang paling umum pada pasien epilepsi adalah depresi, ansietas dan psikotik.

Tujuan: Pada artikel ini akan dibahas mengenai epilepsi dengan komorbiditas psikiatri terutama psikosis dari tinjauan klinis, patofisiologi dan manajemen yang direkomendasikan, sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien epilepsi secara umum.

Diskusi: Secara umum psikosis epilepsi diklasifikasikan

berdasarkan hubungannya dengan kejang yang yaitu iktal psikosis, postiktal psikosis dan interiktal psikosis. Epilepsi dengan komorbiditas psikiatri diduga disebabkan oleh faktor neuropatologi, neurokimia, genetik, dan psikososial.

Simpulan: Pengetahuan khusus diperlukan untuk pemilihan obat anti epilepsi (OAE) pada pasien epilepsi dengan psikosis karena seringkali terjadi interaksi obat, efek sinergi, serta efek samping yang tidak diharapkan.

Kata Kunci: Manajemen psikosis, Epilepsi, Anti psikotik, Anti epilepsy

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a result of excessive, paroxysmal and abnormal electrical discharge of the neurons (brain cells). Abnormalities in psychiatry often occur in conjunction with epilepsy. About 20-60% of epilepsy patients have several types of epileptic comorbidities. Psychiatric abnormalities in epilepsy patients mostly are depression, anxiety and psychosis.

Purpose: This review will discuss about psychiatric comorbidities, especially psychosis, from clinical reviews, pathophysiology and recommendation of management to improve the quality of life of epilepsy patients in general

Discussion: In general, psychosis of epilepsy has been

classified according to its relationship with seizure attacks including ictal psychosis, post-ictal psychosis and interictal psychosis. Development of epilepsy in psychosis might be due to neuropathology, neurochemistry, genetics, and psychosocial factors.

Conclusion: A specific knowledge is required for the selection of anti-epileptic drugs in epileptic patients with psychosis. Drug interactions, synergistic effects and side effects are common.

Keywords: Psychosis management, Epilepsy, Antipsychotic drugs, Antiepileptic drugs.

Latar Belakang

Epilepsi merupakan suatu fenomena klinis berupa perubahan perilaku, bisa bersifat motorik, sensorik, otonom maupun psikis, yang terjadi akibat lepasnya muatan listrik yang berlebihan, paroksismal dan abnormal pada neuron otak. Data World Health Organization (WHO) menunjukkan epilepsi diderita oleh sekitar 50 juta penduduk dunia.¹

Psikosis merupakan salah satu komorbiditas psikiatri pada epilepsi yang menuntut perhatian medis. Gangguan psikosis pada epilepsi terjadi pada 7-12% kasus. Psikosis didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan gejala delusi, halusinasi, serta bicara dan perilaku yang tidak terorganisir atau perilaku katatonik. Psikosis pada epilepsi berbeda dari psikosis non epilepsi. Sampai saat ini belum ada klasifikasi yang diakui secara internasional tentang psikosis pada epilepsi, namun secara umum psikosis epilepsi diklasifikasikan berdasarkan hubungannya dengan kejang yang terjadi yaitu iktal psikosis, postiktal psikosis dan interiktal psikosis.²⁻⁴

Mekanisme patologikal yang sama pada epilepsi dan gangguan psikiatri diduga menjadi penyebab terjadinya kedua kondisi ini secara bersamaan. Diantara mekanisme yang diduga mendasari timbulnya epilepsi dengan komorbiditas psikiatri adalah faktor neuropatologi, neurokimia, genetik, dan psikososial.²

Pada umumnya pasien epilepsi mempunyai status kesehatan yang jelek berhubungan dengan kualitas hidupnya dibandingkan dengan populasi umum. Seringkali adanya komorbiditas pada pasien epilepsi lebih mengganggu dari pada epilepsi itu sendiri. Pendekatan terapi untuk epilepsi seringkali hanya berfokus untuk mengontrol kejang, tanpa mencari komorbiditas psikiatri yang ada. Berkonsentrasi hanya pada penanganan bangkitan yang menempati hanya sebagian kecil dari kehidupan pasien tampaknya tidak memperbaiki kualitas hidup pasien dengan epilepsi secara holistik. Hal ini akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien. Adanya komorbiditas epilepsi dengan psikosis ini dapat meningkatkan risiko bunuh diri, menurunnya kualitas hidup pasien dan meningkatnya biaya perawatan serta pelayanan medis.⁴

Pemilihan obat anti epilepsi (OAE) pada pasien epilepsi dengan komorbiditas juga perlu perhatian khusus karena sering terjadi interaksi obat dan efek samping yang tidak diharapkan. Selain itu efek dari obat-obat psikiatri dan anti epilepsi seringkali menimbulkan efek sinergi. Perawatan pasien epilepsi perlu dilakukan secara holistik, baik terapi untuk mengontrol kejang maupun terhadap komorbiditasnya.⁴ Tujuan penulisan tinjauan pustaka naratif ini adalah memberikan gambaran mengenai epilepsi dengan komorbiditas psikiatri terutama psikosis dari tinjauan klinis, patofisiologi dan manajemen yang direkomendasikan, yang bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien epilepsi secara umum.

Diskusi

Definisi

Secara konseptual, epilepsi didefinisikan sebagai kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, psikologis, dan sosial. Definisi ini mensyaratkan terjadinya minimal 1 kali bangkitan epileptik. Bangkitan epileptik sendiri didefinisikan sebagai terjadinya tanda/gejala yang bersifat sesaat akibat aktivitas neuronal yang abnormal dan berlebihan di otak.⁵

Menurut International Classification of Disease 10 (ICD-10), psikosis didefinisikan sebagai kelainan yang ditandai halusinasi, delusi, atau perilaku abnormal yang berat seperti kegembiraan yang nyata dan overaktivitas, kelambatan psikomotor yang jelas dan perilaku katatonik. Sedangkan menurut Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV (DSM-IV), psikosis merupakan delusi, halusinasi yang menonjol, bicara yang kacau/membingungkan atau perilaku katatonik.⁶

Gangguan psikiatri seringkali muncul bersamaan dengan epilepsi. Komorbiditas memiliki arti asosiasi koinsidensi antara dua kondisi pada individu yang sama. Komorbiditas memiliki arti bahwa gangguan yang diasosiasikan terjadi lebih sering dibandingkan populasi pasien yang tidak memiliki gangguan lainnya. Namun komorbiditas tidak berarti hubungan kausalitas (sebab akibat), melainkan menunjukkan bahwa kondisi tersebut memiliki mekanisme patologikal yang sama.⁴

Epidemiologi

Insiden nonorganik, psikosis nonafektif, yang termasuk skizofrenia dan gangguan spektrum skizofrenia secara signifikan meningkat pada epilepsi. Studi lain di Denmark juga mendapatkan peningkatan resiko skizofrenia dan skizofrenia-like psychosis pada epilepsi, pada studi ini juga mendapatkan bahwa riwayat psikosis keluarga dan riwayat epilepsi keluarga merupakan faktor resiko signifikan untuk terjadinya psikosis.⁷

Berdasarkan review dan metaanalisis Clancy et al. (2014) didapatkan prevalensi psikosis pada epilepsi adalah 5,8%. Adapun pada review sebelumnya oleh Trimble et al. (1992) diperkirakan sebanyak 7%. Prevalensi psikosis epilepsi pada lobus temporal diperkirakan 7%. Prevalensi postiktal psikosis diperkirakan antara 2-6%, sedangkan prevalensi interiktal psikosis diperkirakan 5,2%. Berdasarkan studi berbasis populasi keluarga, didapatkan bahwa pasien dengan epilepsi akan beresiko terjadi psikosis 5,5 kali lebih tinggi terhadap psikosis epilepsi dibandingkan tanpa riwayat epilepsi dan 8,5 kali terjadi skizofrenia. Seseorang dengan riwayat keluarga epilepsi mempunyai resiko 2 kali lebih tinggi berkembang menjadi psikosis, dibandingkan tanpa riwayat keluarga epilepsi. Seseorang dengan riwayat keluarga psikosis beresiko 2,7 kali lebih tinggi mendapatkan epilepsi general dibandingkan tanpa riwayat keluarga psikosis.^{8,9}

Patofisiologi

Ada beberapa penyebab terjadinya gangguan psikiatri pada epilepsi:²

- a. Lesi patologis sendiri menjadi sumber kejang dan perubahan perilaku. Lesi hemisfer kiri dan lobus temporal berhubungan dengan skizofreniform psychosis. Psikosis epilepsi sering didapatkan pada pasien dengan patologi yang mendasari seperti pelebaran ventrikel, temporal dysplasia, atau abnormalitas neurodevelopmental.
- b. Aktivitas epileptiform iktal atau subiktal akan menyebabkan perubahan behavioral akibat fasilitasi koneksi neuronal, peningkatan hubungan limbik-sensori, atau perubahan keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi. Hal

ini bisa terjadi tidak hanya pada lobus temporal tetapi juga pada lobus frontal.

- c. Hilangnya fungsi, seperti hipometabolisme pada interiktal yang diamati pada Positron Emission Tomography (PET) scan, akan menyebabkan depresi dan perubahan behavioral lain pada interiktal. Diantara pasien dengan skizofreniform psychosis, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) scan menunjukkan adanya penurunan cerebral blood flow (CBF) pada regio temporal medial kiri.
- d. Kejang dapat menimbulkan perubahan neuroendokrin dan neurotransmitter, seperti peningkatan dopaminergik atau transmitter inhibitor, penurunan prolaktin, peningkatan testosteron, atau peningkatan opioid endogen, yang keseluruhannya dapat menyebabkan perubahan behavioral. Faktor neurobiologi dapat mempengaruhi faktor psikodinamik, seperti perasaan tidak berdaya, kesulitan belajar, dependensi, rendahnya kepercayaan diri, dan kegagalan menerima realitas. Sehingga manifestasi psikiatri pada epilepsi merupakan kelainan yang heterogen dengan penyebab yang beragam.

Sindrom Psikosis Berhubungan Dengan Aktivitas Kejang

Iktal Psikosis

Iktal psikosis merupakan manifestasi langsung terhadap aktivitas kejang. Iktal psikosis juga didefinisikan sebagai nonconvulsive status epilepticus (NCSE) dengan gejala menyerupai psikosis dan berhubungan dengan adanya gambaran elektroensefalografi (EEG) iktal pada saat serangan. Psikosis biasanya dapat singkat, selama beberapa jam sampai beberapa hari. Manifestasi klinis iktal psikosis tidak selalu seperti psikosis sebenarnya, kesadaran berubah selama episode serangan, tilik diri (insight) dipertahankan dan delusi-halusinasi sering tidak tampak pada periode lucid, namun beberapa laporan mengatakan terdapat halusinasi (visual, auditori dan somestetik), paranoia dan perilaku katatonik aneh yang mirip psikosis selama episode kejang.^{3,6}

Halusinasi merupakan manifestasi yang sering pada beberapa tipe kejang fokal. Meskipun halusinasi

jarang tampak sebagai psikosis yang sebenarnya karena biasanya pasien masih bisa membedakan dengan persepsi sesungguhnya. Halusinasi ini biasanya berlangsung singkat sehingga pasien tidak mencari pengobatan kecuali sampai terjadi gejala iktal yang mengganggu seperti perubahan kesadaran dan kejang. Halusinasi iktal sering dikenal sebagai prekursor kejang yang sebenarnya sehingga dikenal dengan aura epileptik.¹⁰ Delusi tidak sesering halusinasi iktal hal ini disebabkan karena durasi kejang tunggal terlalu singkat untuk menimbulkan aktivitas mental kompleks.¹¹

Pada kebanyakan kasus, fokus lesi adalah pada limbik dan komponen isokorteks dari lobus temporal. Hampir sepertiga pasien disebabkan oleh fokus ekstra temporal, biasanya terjadi pada lobus frontal dan korteks sulingat.¹²

Kejang fokal lobus parietal dapat bermanifestasi sebagai parastesi atau sensasi panas yang menyebar secara cepat dari satu bagian tubuh ke bagian lainnya. Kejang insular dapat menyebabkan sensasi abdominal. Kejang yang melibatkan girus temporal transversal (Hesch's convolution) menyebabkan halusinasi pendengaran sederhana seperti bunyi desisan atau dengungan sedangkan kejang yang melibatkan temporal superior atau area asosiasi pendengaran lainnya menyebabkan halusinasi pendengaran kompleks seperti nyanyian atau melodi. Kejang pada lobus oksipital menyebabkan halusinasi ringan seperti cahaya berkilip, warna berkelebat (biasanya merah, kuning, hijau dan biru). Jika kejang melibatkan area asosiasi korteks akan tampak lebih kompleks dan berwarna dan insight masih bagus. Kompleks halusinasi auditori dan visual terjadi jika melibatkan struktur limbik (seperti hipokampus dan/ amigdala dan korteks yang berhubungan), juga sering disertai gangguan afektif. Kejang limbik dapat bermanifestasi sebagai gejala emosional primer seperti marah dan takut.¹⁰

Postiktal Psikosis

Seringkali postiktal psikosis didahului oleh serangkaian kejang atau status general tonik klonik, jarang psikosis disebabkan oleh kejang klonik tunggal atau kejang parsial kompleks tunggal. Pada usia tua, postiktal psikosis bisa merupakan gambaran awal kelainan epilepsi onset pertama. Postiktal psikosis (PIP) seringkali pada pasien

dengan epilepsi yang kronis. Rata-rata usia onset adalah 32-35 tahun, dengan durasi muncul pertama PIP adalah 15-22 tahun setelah epilepsi. Durasi PIP bervariasi dari 1 jam sampai 3 bulan. Rata-rata didapatkan selam 9-10 hari.^{6,13}

Kriteria diagnosis yang banyak digunakan untuk mendiagnosis psikosis epilepsi adalah kriteria diagnosis Logsdail and Toone's Tahun 1988 (Tabel 2.1). Pasien sebelum adanya serangkaian kejang tonik klonik atau kejang partial kompleks secara psikiatri normal. Setelah periode postiktal awal yang ditandai dengan nyeri kepala (confusion) dan letargi, pasien mengalami perbaikan selama beberapa jam sampai beberapa hari (interval lucid). Kemudian gejala psikotik muncul dan biasanya beberapa hari sampai minggu. Meskipun tidak ada literatur tentang derajat confusion dan delirium (seperti gangguan atensi, perubahan siklus tidur-bangun, aktivitas motorik, dan peningkatan aktivitas otonom) seringkali ada gejala postiktal bersamaan dengan gejala psikotik.¹³

Interval lucid merupakan gambaran PIP yang relatif unik, yang membedakan PIP dengan psikosis epilepsi lainnya. Tidak ada penelitian yang detail terhadap interval lucid ini. Interval lucid berlangsung 2 jam sampai 1 minggu. Penelitian yang ada mendapatkan durasi interval lucid yang berbeda-beda (Tabel 2.2). Durasi interval lucid dalam 72 jam setelah kejang terdapat pada lebih dari 80% kasus. Kebanyakan kasus PIP disertai dengan interval lucid dan interval lucid ini bisa menyebabkan kesalahan diagnosis. Berdasarkan adanya interval lucid, PIP dibagi menjadi tipe inti (nuclear) dimana ada interval lucid dan hipomanik dan tipe periiktal atipikal tanpa interval lucid dan hipomanik¹³

Namun akan ada tumpang tindih antara atipikal PIP dan iktal psikosis selama status epileptikus. Jika dibandingkan dengan IIP, durasi PIP terjadi lebih pendek. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui durasi PIP. Dalam studi Adachi et al. (2008) pada 48 pasien PIP didapatkan hampir 95% episode PIP menghilang dalam 1 bulan. Sementara pada studi lain, PIP cenderung menghilang dalam 1 minggu, terjadi pada lebih dari 2/3 pasien di ruang monitoring kejang. Perbedaan yang jauh ini kemungkinan disebabkan karena tepat dan cepatnya intervensi pada unit monitoring kejang.¹⁵

Tabel 2.1. Kriteria Diagnosis PIP Menurut Logsdail dan Toone Tahun 1988¹⁴

1. Episode confusion atau psikosis terjadi segera setelah bangkitan atau berkembang dalam 1 minggu dari kembalinya fungsi mental normal.
2. Psikosis berlangsung setidaknya 24 jam dan maksimal 3 bulan.
3. Status mental ditandai dengan salah satu dari:
 - a. Kesadaran berkabut, disorientasi atau delirium.
 - b. Delusi, halusinasi, dalam kesadaran yang baik.
 - c. Gabungan poin (a) dan (b).
4. Tidak ada bukti:
 - a. Toksisitas obat anti epilepsi berdasarkan pemeriksaan fisik sebagai bukti adanya disfungsi cerebellum.
 - b. Adanya riwayat psikosis interiktal sebelumnya.
 - c. EEG menunjukkan status minor.
 - d. Adanya riwayat trauma kepala atau intoksikasi alkohol atau obat.

Psikosis ditandai dengan kombinasi fluktuatif pada kelainan proses berpikir, halusinasi auditori dan visual (menonjol salah satu), delusi (grandiose/perkataan yang membesar-besarkan, religi, persecutory/ penyiksaan), paranoia, perubahan afektif (mania atau depresi) dan agresi. Halusinasi visual dan auditori bisa mendominasi. Kekerasan fisik dan verbal dapat terjadi, yang dapat mengancam nyawa pasien dan orang disekitarnya. Dibandingkan dengan pasien interiktal psikosis (IIP), pasien dengan PIP lebih mengeluhkan halusinasi visual, delusi grandiose dan religi, pressured speech, ilusi familiarity (keakraban). Sedangkan delusi persecutory, persepsi, referensial juga halusinasi auditori lebih sering terjadi pada IIP religi dan perilaku kekerasan lebih sering pada pasien PIP.¹³

Pada evaluasi EEG tidak didapatkan adanya gambaran kejang, namun elektroda yang ditempel pada kulit kepala tidak adekuat untuk menyingkirkan iktal psikosis karena kejang dari area limbik tidak terdeteksi dengan elektroda tersebut. Sehingga terkadang sulit untuk dibedakan dengan kondisi iktal psikosis. Perbedaan nyata dari keduanya adalah adanya interval lucid pada postiktal psikosis. Pada studi neuroimaging volumetrik, didapatkan penebalan pada korteks singulat anterior dan girus temporal medial.¹⁰

Postiktal psikosis dapat sembuh dengan sendirinya (self-limited) jika kejang terkontrol, sehingga terapi farmakologi suportif diperlukan jika psikosis berat. Postiktal psikosis secara teori dapat dicegah, jika kejang dapat dikontrol. Namun jika sering terjadi

kekambuhan, PIP akan berkembang menjadi cerebral palsy (CP).¹⁰

Interiktal Psikosis

Interiktal psikosis (IIP) merupakan psikosis yang dapat terjadi tanpa hubungan kronologi dengan terjadinya kejang, dikenal dengan psikosis epileptik dan IIP merupakan bentuk terbanyak psikosis epilepsi. Skizofrenia-like psychosis pada epilepsi merupakan kondisi paranoid kronik yang terjadi pada kesadaran yang jernih pada seseorang yang sebelumnya mempunyai epilepsi.¹¹

Menurut British neuropsychiatrist terdapat perbedaan psikopatologi antara psikosis epileptik dan skizofrenia sebagai psikiatri fungsional 'non-epileptic' yaitu pada IIP cenderung menunjukkan afek yang hangat dan sedikit deteriorasi personalitas dibandingkan skizofrenia, adanya delusi paranoid dan lebih sering halusinasi visual.¹¹ Faktor kerentanan terhadap IIP terbagi menjadi 3 kategori yaitu:¹¹

- Hubungannya dengan epilepsi: usia onset epilepsi, tipe dan frekuensi kejang, lateralisasi dan lokalisasi regio epileptogenik dan penggunaan obat antiepileptik
 - Hubungannya dengan kerusakan otak (organik): lateralisasi dan lokalisasi lesi otak dan gangguan kognitif dapatan
 - Hubungannya dengan individual: jenis kelamin, riwayat keluarga dengan psikosis, pendidikan, dan rendahnya fungsi intelektual.
- Faktor-faktor ini bisa saling tumpang tindih atau berinteraksi satu dengan lainnya. Studi dengan

skala besar telah dilakukan untuk membuktikan faktor-faktor kerentanan IIP, namun tidak mendapatkan nilai yang signifikan terhadap adanya lateralisasi pada lokasi lesi di sebelah kiri.¹¹

Tabel 2.2 Karakteristik Klinis Psikosis dalam Hubungannya Terhadap Aktivitas Bangkitan⁶

Kriteria	Iktal	Postiktal	Periktal	Alternatif	Interiktal
Frekuensi	~ 10%	~ 50%	~ 10%	~ 10%	~ 20 %
Kesadaran	Terganggu	Terganggu atau normal	Terganggu	Normal	Normal
Gejala khas	Gejala motorik ringan	Interval lucid	Terjadi seringkali pada evaluasi sebelum pembedahan	Gejala awal insomnia	Psikopatologi <i>skizophrenia-like</i>
Durasi	Beberapa jam sampai beberapa hari	Beberapa hari sampai beberapa minggu	Beberapa hari sampai beberapa minggu	Beberapa minggu	Beberapa bulan
EEG	Status epileptikus	Peningkatan <i>slowing</i> , peningkatan epileptik	Peningkatan <i>slowing</i> , peningkatan epileptik	Normalized	Tidak berubah

Alternatif Psikosis

Pasien berubah dari sebelumnya mengalami periode kejang secara klinis dan behavioral normal menjadi periode bebas kejang namun disertai gangguan behavioral. Gangguan behavioral ini sering disertai paradoxical normalization pada EEG (forced normalization). Gangguan behavioral bersifat polimorfik dengan paranoid dan gejala afektif. Diagnosis alternative psikosis dibuat jika tidak didapatkan gambaran kejang pada EEG. Jika tersedia konfirmasi EEG, diagnosis harus memenuhi syarat sebagai forced normalization.³

Tatalaksana

Salah satu komorbiditas epilepsi adalah gangguan di bidang psikiatri. Kita dihadapkan problem dalam menerapi pasien dikarenakan adanya interaksi obat dan efek dari obat-obat psikiatri dan anti epilepsi itu sendiri. Pada pemberian obat anti epilepsi (OAE) yang bersamaan dengan obat psikiatri ada beberapa yang harus dipertimbangkan, yaitu anti epilepsi dan efeknya pada bidang psikiatri, anti psikotik terhadap kejang dan interaksi antara OAE dan obat anti psikotik (OAP).

Anti Epilepsi dan Efeknya pada Bidang Psikiatri

Tipe komorbiditas dari gangguan psikiatri tertentu akan sesuai dengan tipe OAE tertentu. Semua obat anti epilepsi (OAE) secara individual mempengaruhi proses berpikir, suasana hati dan perilaku. Efek ini tidak hanya idiosinkratik, tetapi tergantung pada kekuatan anti konvulsif obat, biologis seseorang dan predisposisi psikologis. Gangguan psikiatri disebabkan oleh kondisi multifaktorial, salah satunya farmakoterapi antikonvulsi. Karena patogenesis dari komplikasi psikiatri pada epilepsi sangat kompleks, sehingga data epidemiologi terkait etiologi komplikasi psikiatri sulit untuk didapatkan, terutama efek kronis yang berhubungan dengan antikonvulsan.¹⁶ Efek psikotropika anti epilepsi dibedakan menjadi efek negatif dan efek positif atau profilaksis (Tabel 2.3). Pengaruh psikotropika anti epilepsi adalah melalui sifat anti epilepsi dari OAE. Oleh karena itu, profilaksis terbaik dari komplikasi psikiatri adalah mengontrol kejang lebih awal dan sempurna. Psikosis sebagai salah satu efek samping pengobatan OAE dapat menyerupai skizofrenia (kronis), atau episode psikosis singkat (short-lasting), episode sementara dan delirium, atau psikosis pada suatu depresi berat.¹⁶

Tabel 2.3. Efek Psikotropika dari Obat Anti Epilepsi (OAE)¹⁶

OAE	Efek Positif	Psikotropika	Efek Negatif	Psikotropika	Psikosis dan Komplikasi Lainnya
Barbiturat, Pirimidon	-		Agresi, depresi, sindrom putus obat		<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i> (ADHD) pada anak
Benzodiazepin	<i>Anxiolitik</i> , sedatif		Sindroma putus obat		Disinhibisi
Ethosuximid	-		Insomnia		Psikosis Alternatif
Fenitoin	-		-		<i>Toxic schizophreniform psychoses</i> , ensefalopati
Karbamazepin	Penstabil mood, kontrol impuls		Mania (jarang) dan depresi		-
Vigabatrin	-		Agresi, depresi, sindrom putus obat		ADHD, ensefalopati, psikosis alternatif
Lamotrigin	Penstabil mood, antidepresan		Insomnia		Psikosis (jarang)
Felbamat	Stimulan?		Agitasi		Psikosis (mungkin)
Gabapentin	<i>Anxiolitik</i> , antidepresan		Agresi pada anak (jarang)		-
Tiagabin	-		Depresi		Status epileptikus nonkonvulsif
Topiramate	Penstabil mood*		Depresi		Psikosis
Levetiracetam	-		-		-
Valproate	Penstabil antimaniamia		-		Ensefalopati akut dan kronik

Faktor risiko munculnya efek psikiatrik pada OAE dipengaruhi oleh adanya predisposisi genetik terhadap penyakit psikiatri, adanya riwayat penyakit psikiatri sebelumnya, beratnya epilepsi, politerapi, titrasi obat yang cepat, dosis obat tinggi, dan adanya riwayat gangguan belajar.¹⁶

Terdapat sejumlah mekanisme yang menjelaskan efek behavioral dari OAE diantaranya: (1) toksisitas obat terkait dosis, (2) efek idiosinkratik pada individu yang rentan, (3) efek putus obat, dan (4) efek terkait dengan efikasi anti epilepsi (normalisasi paksa). Mekanisme yang paling penting baik dari sudut pandang epidemiologi maupun teoritis adalah efek samping idiosinkratik dan sindrom alternatif terkait dengan fenomena normalisasi paksa.¹⁶

Anti Psikotik pada Epilepsi Psikotik

Hampir semua anti psikotik dapat mengurangi ambang kejang dan mungkin menyebabkan kejang epilepsi. Kecenderungan ini bervariasi antara anti

psikotik yang berbeda (Tabel 2.4) dan tergantung dosis obat.³

Interaksi Obat Anti Epilepsi (OAE) dan Obat Anti Psikotik (OAP)

OAE dan OAP sering diberikan secara sama-sama. Interaksi keduanya bisa menyebabkan adanya efikasi dan juga intoksikasi. Kebanyakan interaksi tergantung pada induksi atau inhibisi dari isoenzim sitokrom P450. Jenis OAE penginduksi enzim selain fenitoin dapat meningkatkan klirens OAP yang dimetabolisme di hati seperti chlorpromazin, flupenazin, haloperidol, clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazole, dan ziprasidon. Sedangkan asam valproat (valproic acid) dapat menurunkan klirens OAP seperti chlozapin, olanzapin, dan quetiapin.¹⁷ Mekanisme penting lainnya adalah adanya isoenzim uridine diphosphate glucuronosyl transferase dan pengikatan protein. Beberapa enzim dari OAE dapat menurunkan kadar plasma dari obat

psikotropik (neuroleptik, trisiklik, dan anti depresan jenis Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs)). Interaksi antara asam valproat dan amitriptilin atau nortriptilin dapat mengakibatkan peningkatan kadar obat dalam plasma hingga 60% sehingga dapat menyebabkan intoksikasi.¹⁸

Ada beberapa bukti untuk efek obat-obat berikut: carbamazepin menurunkan konsentrasi plasma risperidon dan metabolit aktifnya. Juga

menurunkan konsentrasi olanzapin, ziprasidon, haloperidol, zuclopenthixol, flupenthixol dan kemungkinan chlorpromazin dan fluphenazin. Quetiapin menaikkan rasio carbamazepin epoxide terhadap carbamazepin dan hal ini bisa menyebabkan toksik. Data untuk asam valproat meragukan, dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi clozapin, dan tampaknya menurunkan konsentrasi aripiprazol.¹⁸

Tabel 2.4. Obat Psikotropik dengan Efek Menurunkan Ambang Bangkitan²

Potensi	Anti Psikotik	Anti Depresan	Psikotropik lain
Tinggi	Chlorpromazin Clozapin	Bupropion Imipramin Maprotilin Amitriptilin Amoxapin Nortriptilin	
Sedang	Golongan Piperazin Thiothixen	Protriptilin Clomipramin	Lithium
Rendah	Flupenazin Haloperidol Loxapin Molindon Pimozid Thioridazin Risperidon Olanzapin Ziprasidon Aripiprazole	Doxepin Desipramin Trazodon Trimipramin Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	Ethchlorvynol Glutethimide Hydroxyzin Maprobamat Methaqualon

Anti depresan trisiklik (TCA) dapat menghambat metabolisme OAE, yang dapat menimbulkan gejala toksisitas. Hal yang sama juga terjadi pada anti depresan jenis Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs) seperti fluoxetin, paroxetin, dan fluvoxamine, meskipun obat-obat ini memiliki profil farmakokinetik lebih baik dari TCA. Anti depresan lainnya seperti citalopram, escitalopram sertraline, trazodon dan venlafaxin tidak memiliki efek yang signifikan terhadap metabolisme OAE.¹⁸ Kebanyakan obat dari anti psikotik berpengaruh terhadap metabolisme dari OAE di hati. Clozapine harus dihindari pada pasien dengan epilepsi, sedangkan olanzapin, quetiapin dan risperidon tidak membutuhkan penyesuaian dosis, meskipun

dikombinasikan dengan obat yang menginduksi enzim OAE.¹⁸

Efek samping yang dapat terjadi jika diberikan harus dalam pengawasan. SSRIs dapat menyebabkan hiponatremia dan oleh karena itu perlu diawasi jika dikombinasikan dengan CBZ (Carbamazepin) atau OXC (Oxcarbazepin).¹⁸ Kombinasi antara asam valproat, pregabalin, gabapentin, dan carbamazepin dengan olanzapin memberikan efek peningkatan berat badan sementara kombinasi carbamazepin dengan clozapin tidak direkomendasikan karena meningkatkan risiko agranulositosis.¹⁹ Oleh karena itu perlu perhatian khusus pada OAE yang diberikan secara bersama-sama (Tabel 2.5).

Chlorpromazin dapat meningkatkan konsentrasi asam valproat. Lamotrigin dapat meningkatkan konsentrasi clozapin. Fenobarbital menurunkan konsentrasi clozapin, haloperidol, dan chlorpromazin. Fenitoin menurunkan konsentrasi quetiapin, clozapin, haloperidol dan kemungkinan

chlorpromazin. Namun masih terdapat kesenjangan dalam data yang ditemukan. Pada kebanyakan kasus tak ada data klinik yang dipublikasikan yang dapat meramalkan berdasarkan ranah teoritis.¹⁸

Tabel 2.5. Optimalisasi Terapi pada Pasien Epilepsi dengan Komorbiditas Psikiatri²⁰

Komorbiditas	Terapi OAE		Terapi OAP	
	Rekomendasi	Hindari	Rekomendasi	Hindari
Depresi	Carbamazepin	Phenobarbital	Citalopram	Amoxapin
	Gabapentin	Fenitoin	Escitalopram	Maprotilin
	Lamotrigin	Primidon	Sertralin	Bupropion
	Oxcarbazepin	Tiagabin	Trazodon	
	Pregabalin	Topiramat	venlafaxin	
	Asam valproat			
Ansietas	Benzodiazepin	Levetiracetam	Benzodiazepin	-
	Gabapentin		SSRIs	
	Pregabalin			
	Asam valproat			
Psikosis	Lamotrigin	Ethosuximid	Olanzapin	Chlorpromazin
	Oxcarbazepin	Levetiracetam	Quetiapin	Clozapin
	Asam valproat	Topiramat	Risperidon	

Prognosis

Kebanyakan pasien epilepsi mempunyai prognosis yang bagus. Kejang dapat dikontrol dengan obat anti epilepsi yang sesuai sehingga pasien bebas kejang dan dapat hidup dengan produktif. Pada pasien dengan epilepsi yang intractable dengan obat dapat dilakukan pembedahan seperti lobektomi. Mayoritas pasien epilepsi tidak mempunyai gangguan psikiatri dan sisanya mempunyai kelainan psikiatri jika mereka dengan epilepsi yang tidak terkontrol beberapa tahun. Oleh karena itu, penderita epilepsi yang disertai gejala behavioral, pemberian obat anti epilepsi dan pembedahan epilepsi akan memperbaiki gejala seperti hiposeksualitas, agresi, namun tidak mempengaruhi timbulnya kelainan lain seperti psikosis dan perilaku bunuh diri.²

Daftar Pustaka

1. WHO. Epilepsy. WHO fact sheet October 2012; number 999. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Accessed May 15, 2020.

Kesimpulan

Psikosis epilepsi merupakan suatu kondisi yang memerlukan perhatian khusus karena dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien. Selain usaha untuk mengendalikan bangkitan, dibutuhkan juga usaha untuk menekan munculnya komorbiditas psikiatri yang dapat mencelakakan pasien seperti perilaku bunuh diri. Pemilihan OAE dan OAP yang tepat diharapkan dapat meningkatkan luaran berupa perbaikan kualitas hidup bagi pasien.

Konflik Kepentingan

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam publikasi artikel ini.

2. Paholpak P, Gan JJ, Mendez MF. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry.pdf. Tenth edition. United States of America: Wolters Kluwer; 2017.

3. Khrisnamoorthy ES, Seethalakshmi R. Are the Psychoses of Epilepsy a Neurological Disease? In: Kanner AM, Schachter SC, editors. *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. 1st edition. United States of America: Academic Press; 2008.
4. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*. 2016 Jun;21(3):247–57.
5. Perdossi. *Pedoman tatalaksana epilepsi edisi keenam*. Airlangga University Press; 2019.
6. Trimble M, Kanner A, Schmitz B. Postictal psychosis. *Epilepsy Behav*. 2010 Oct;19(2):159–61.
7. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*. 2005 Jul 2;331(7507):23.
8. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec;14(1):75.
9. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for Shared Susceptibility to Epilepsy and Psychosis: A Population-Based Family Study. *Biol Psychiatry*. 2012 May;71(9):836–9.
10. Weisholtz DS, Dworetzky BA. Epilepsy and Psychosis. *J Neurol Disord Stroke*. 2014;2(3):1–8.
11. Nakahara S, Adachi M, Ito H, Matsumoto M, Tajinda K, Erp TGM van. Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders. *Neurosci J*. 2018;2018:1–9.
12. Agrawal N, Govender S. Epilepsy and neuropsychiatric comorbidities. *Adv Psychiatr Treat*. 2011 Jan;17(1):44–53.
13. Devinsky O. Postictal Psychosis: Common, Dangerous, and Treatable. *Epilepsy Curr*. 2008 Mar;8(2):31–4.
14. Chaudury S, Rohatgi S, Murthy PS, Soren S, Bakhla AK, Kiran C. A clinical study of post-ictal psychoses. *Saudi J Health Sci* 2015;4:99–103.
15. Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Does Psychosis of Epilepsy Differ from Primary Psychotic Disorders? In: Kanner AM, Schachter SC, editors. *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. 1st edition. United States of America: Academic Press; 2008.
16. Schmitz B. Psychiatric side effects of antiepileptic drugs. In: Engel Jr. J, Pedley TA, editors. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*.pdf. Second edition. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
17. Toffol B, Trimble M, Hesdorffer D, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, Adachi N, Bragatti J, Mula M, Kanemoto K. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2018 Sep;88:54–60.
18. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. 2006 Dec 26;67 (12 suppl 4).
19. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019 Jul;9(4):1–10.
20. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010Sep;19(7):375–82.