

# Aspek Genetik Epilepsi

Dr. Budi Riyanto W.

*UPF Mental Organik Rumah Sakit Jiwa Bogor, Bogor*

Disarikan dari: Gray P. Genetics of epilepsy: A review. Dalam: Advances in Epileptology. The XIVth Epilepsy International Symposium. M. Parsonage, RHE Grant, AG Craig, AA Ward (eds.), 1983. hal 113-126.

## RINGKASAN

Sudah dari sejak dahulu, epilepsi diduga merupakan penyakit yang diturunkan. Penelitian-penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pola penurunannya bersifat poligenik dan juga dipengaruhi oleh faktor perkembangan dan lingkungan. Selain adanya gen pembawa sifat, juga disinyalir adanya gen yang bersifat menghambat.

Konseling genetik diperlukan, terutama pada keluarga yang mempunyai anggota penderita epilepsi idiopatik.

## PENDAHULUAN

Jauh sebelum Gregor Mendel mengetengahkan teori genetiknya di abad ke 19, Hippocrates telah menduga adanya faktor herediter pada epilepsi, meskipun di saat itu pengetahuan tentang pemuahan dan perkembangan janin masih sangat terbatas. Kemudian di awal abad ke 20, William Gowers yang belum menyadari adanya penemuan Mendel tersebut, mendapatkan adanya riwayat keluarga yang positif pada 40,5% penderita epilepsi yang dijumpainya. Meskipun demikian, baru pada tahun 1920an Lundborg dkk.<sup>1</sup> berhasil mendemonstrasikan adanya penurunan secara autosomal resesif pada salah satu kasus epilepsi mioklonik. Sebenarnya penurunan secara hukum Mendel pada epilepsi sulit dibuktikan, kecuali pada jenis-jenis yang menyertai penyakit herediter, seperti neurofibromatosis dan *tuberous sclerosis* yang diturunkan secara autosomal dominan, dan pada hipomagnesemi dan leukodistrofi metakromatik yang diturunkan secara autosomal resesif. Lagi pula kasus-kasus demikian tidak sering dijumpai. Pada penelitiannya atas 897 kasus dewasa di Swedia, Alstrom hanya menemukan 3 kasus yang diturunkan secara resesif dan 6 kasus yang diturunkan secara dominan<sup>2</sup>. Kadangkadang epilepsi ditemukan pada kasus-kasus kelainan kromosom, seperti sindrom Patau (trisomi 13), sindrom Edward (trisomi 18), trisomi 21 dan delesi lengan panjang kromosom 21.

## PENELITIAN YANG DILAKUKAN

Penelitian-penelitian terutama ditujukan pada pasangan

kembar, baik monozigotik maupun dizigotik. Kembar monozigotik mempunyai komposisi genetik yang 100% sama (identik) sedangkan kembar dizigotik sebenarnya sama dengan kakak-beradik biasa. Dengan demikian bila faktor genetik tersebut memang ada dan menentukan, diharapkan adanya 100% konkordansi pada pasangan kembar monozigotik. Meskipun demikian kenyataan menunjukkan hal yang berbeda, sehingga diduga selain faktor genetik, faktor lain seperti perkembangan dan lingkungan juga berpengaruh. **(Tabel 1).** Dari penelitian yang telah dilakukan, faktor keturunan diduga berperan pada 25—50% seluruh kasus epilepsi; 80—90% pada kasus-kasus idiopatik dan 12—15% pada kasus-kasus simtomatik. Peranan faktor genetik lebih menonjol pada kasus-kasus idiopatik.

Angka kejadian epilepsi di kalangan kembar adalah sebesar 2,3%<sup>3,4</sup> — lebih besar daripada angka pada populasi umum yang berkisar antara 0,5%; hal ini dapat juga disebabkan oleh morbiditas yang lebih besar akibat komplikasi persalinan yang lebih sering ditemukan pada persalinan kembar. Meskipun demikian, belum ada studi yang menunjukkan bahwa bayi kembar yang lahir kemudian lebih sering menderita epilepsi daripada bayi yang lahir pertama, walaupun secara teoritik bayi yang kedua lebih rentan terhadap asfiksi. Usaha lain untuk meneliti faktor genetik dilakukan pada anggota keluarga penderita epilepsi. Penelitian semacam ini sudah sering dilakukan di masa lampau, tetapi hasilnya sulit diperbandingkan karena perbedaan metodologi dan banyaknya keadaan lain yang ikut dianggap sebagai, atau berhubungan dengan epi-

Tabel 1. Hasil studi anak kembar pada epilepsi.

Tahun	Peneliti	Semua jenis epilepsi			Epilepsi simtomatik		Epilepsi idiopatik	
		MZ	DZ	?	MZ	DZ	MZ	DZ
1934	Rosanoff dkk. <sup>17</sup> <i>Review</i>	13/19 68,4%	1/8 12,5%	4/8 50%				
	Studi	14/23 60,9%	20/84 23,8%					
	1935	Conrad <sup>18</sup>	20/30 66,7%	4/127 3,2%		1/8 12,5%	0/34 0%	19/22 86,4%
1950	Alstrom <sup>1</sup>	0/2 0%	0/14 0%					
1953	Slater <sup>19</sup>	0/2 0%	0/12 0%					
1955	Ounsted <sup>20</sup> Konkordan penuh	0/3 0%	2/12 16,7%					
	Konkordan sebagian	1/3 0%	6/12 50%					
1960	Lennox <sup>21</sup>	59/95 62,1%	19/130 14,6%		10/37 27,0%	9/67 13,4%	49/58 84,5%	10/63 15,9%
1960	Suzuki <sup>22</sup>	8/22 36,4%	1/7 14,3%					
1962	Braconi <sup>23</sup>	13/20 60,5%	4/31 12,9%		5/8 62,5%	2/13 14,5%	11/12 91,7%	9/18 50%
1962	Marshall dkk. <sup>24</sup>	22/59 37,2%	4/114 3,6%					
1966	Inouye <sup>24</sup>	14/26 53,8%	1/14 7,1%					
1965	Harvald dan Hague <sup>3</sup>	10/27 37,0%	10/100 10%					
1971	Gedda dan Tatarelli <sup>25</sup>						18/19 94,7%	4/26 15,4%
1972	Beebe <sup>26</sup>	2/35 5,7%	1/47 2,1%	2/54 3,7%				

Keterangan: MZ : monozigot  
 DZ : dizigot  
 ? : tidak diketahui  
 jumlah pasangan yang menderita/jumlah seluruh pasangan

lepsi; keadaan-keadaan itu antara lain: histeria, neurasteni, tic, gagap, migren, perdarahan otak, sifilis, tbc, chorea dan banyak keadaan lain. Beberapa penelitian yang dikutip di sini dapat dilihat pada tabel 2. Penelitian-penelitian tersebut sulit diperbandingkan karena perbedaan metodologi dan definisi. Stein, misalnya, menyelidiki penderita dewasa yang di rumahsakit dan memperoleh riwayat epilepsi orangtuanya dari catatan medik<sup>5</sup>, Alstrom mewawancarai penduduk Swedia di saat epilepsi masih dianggap berbahaya dan penderitanya dilarang menikah dan melahirkan - hal-hal demikian jelas sangat mempengaruhi kesahihan data yang diperoleh<sup>2</sup>. Ounsted mencatat angka kejadian epilepsi di kalangan keluarga penderita<sup>6</sup>, sedangkan Harvald mendasarkan diagnosis-nya atas pemeriksaan EEG<sup>2</sup>. Selain itu masih ada masalah penegakan diagnosis. Ada yang memasukkan pula kasus-kasus kejang-demam dan yang hanya satu kali menderita kejang. Tetapi, meskipun demikian, terlihat bahwa epilepsi lebih sering

terdapat pada keluarga dekat daripada keluarga jauh, dan angka kejadiannya menjadi lebih besar bila si penderita mengidap epilepsi idiopatik.

Cara penurunannya belum jelas; bila diturunkan secara autosomal resesif, maka insidensinya akan lebih tinggi di kalangan pernikahan keluarga, sedangkan bila bersifat autosomal dominan, setiap penderita epilepsi akan mempunyai satu orangtua yang juga menderita epilepsi, dan 50% keturunannya akan menderita epilepsi. Hal-hal demikian tidak terlihat dalam kenyataan sehari-hari. Tetapi McKussick<sup>8</sup> dan Vogel<sup>9</sup> mendapatkan bahwa pola EEG tertentu diturunkan secara autosomal dominan, meskipun tidak selalu berhubungan dengan gejala klinis. Metrakos dan Metrakos<sup>10</sup> mendapatkan adanya pola paku-ombak 3/detik, baik pada penderita epilepsi sentensefalik maupun pada keluarganya, dan diturunkan secara autosomal dominan; meskipun demikian penetrasi/manifestasi kliniknya berbeda, biasanya belum muncul di saat dilahirkan, 50% bermanifestasi klinik pada usia 4-20 tahun dan kemudian menghilang berangsur-angsur. Mungkin epilepsi diturunkan secara autosomal dominan dengan penetrasi klinik yang berbeda-beda. Kimball dan Hersch<sup>11</sup> memperkirakan besarnya penetrasi klinik sebesar 65%. Bridge<sup>12</sup> membagi faktor genetik atas skala dari 0 sampai +4 untuk yang terkuat; selain itu juga memasukkan faktor adanya cedera otak, juga dalam skala 0 sampai +4. Melalui penelitiannya, dia menyimpulkan bahwa kedua faktor tersebut saling menunjang dan mempengaruhi. Epilepsi akan muncul bahkan setelah trauma ringan, bila terdapat faktor herediter yang kuat; sebaliknya bila -faktor herediter tidak ada, trauma yang beratpun jarang menyebabkan epilepsi. Dari sini dikenal konsep ambang kejang - epilepsi akan terjadi ambang kejang dilampaui. Falconer mengembangkan suatu model matematis yang didasarkan atas prinsip poligenik. Konsep ini mengenai beberapa faktor atau gen yang masing-masing sedikit berpengaruh dan dapat bersifat aditif<sup>13</sup>. (**Gambar 1**). Terdapat beberapa nilai ambang, seperti ambang terhadap epilepsi idiopatik, ambang terhadap epilepsi simtomatik dan ambang terhadap kelainan EEG. Dari teori ini dapat dipahami bahwa tiap orang mempunyai ambang/risiko yang berbeda terhadap epilepsi.

Data keluarga dapat pula dianalisis menurut jenis kelaminnya (**tabel 4**); terdapat peningkatan angka kejadian di kalangan anggota keluarga wanita penderita epilepsi; ibu yang epileptik lebih cenderung menurunkan sifat epilepsinya daripada ayah yang epileptik. Hal yang serupa juga terjadi pada penurunan pola EEG. Anak perempuan lebih cenderung menderita epilepsi daripada anak laki-laki. Kenyataan ini sebagian dapat diterangkan melalui model poligenik bila dianggap bahwa ambang kejang wanita lebih rendah daripada ambang kejang pria.

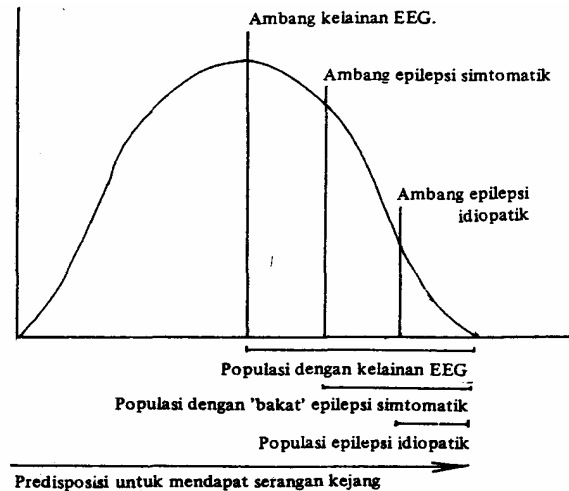
**Tabel 2. Angka kejadian epilepsi di kalangan keluarga penderita.**

Tahun	Peneliti	Kasus	Orangtua		Saudara kandung		Kakek/nenek	Paman/ bibi
			Ayah	Ibu	Pria	Wanita		
1933	Stein <sup>5</sup>	penderita kontrol	2,3%	3,5%			4,1%	2,7%
			0,3%	0,5%			0,8%	0
1950	Alstrom <sup>2</sup>	idiopatik etiologi diduga etiologi dlketahui		1,4%			1,1%	
				0,1%			0,9%	
				0,7%			0,9%	
1951	Harvald <sup>7</sup>	sari I seri II					3,5%	
		penderita idiopatik	2,76%	2,96%	3,73%		4,36%	
		intermediate	0	2,38%	1,56%		1,58%	
		simtomatik	0,86%	0	1,46%		0,95%	
1952	Ounsted <sup>27</sup>	penderita anak	3,1%	8,1%			11,4%	
1954	Harvald <sup>7</sup>	dewasa	4,7%	3,4%	4,3%		2,1%	1,3%
1960	Lennox <sup>21</sup>	idiopatik simtomatik	3,9%	4,0%			3,6%	2,6%
			2,1%	2,4%			1,5%	
1973	Tsuboi dan Christian <sup>28</sup>	hanya epilepsi semua jenis kejang	1,9%	4,4%	3,6%		4,6%	
			1,9%	4,7%	4,2%		4,6%	

**Tabel 3. Angka kejadian epilepsi di kalangan anak-anak penderita epilepsi.**

Tahun	Peneliti	Semua jenis (%)	Idiopatik (%)	Simtomatik (%)
1932	Thom dan Walker <sup>29</sup>	7,7		
1933	Stein <sup>5</sup>	2,2		
	penderita kontrol	0,9		
1937	Conrad <sup>30</sup>	4,5	6,0	1,6
1950	Alstrom <sup>2</sup>	1,2	1,3	0,7
1951	Harvald <sup>7</sup>	3,3		
1960	Lennox <sup>21</sup>	2,7	3,2	0,9
1972	Burkhardt <sup>31</sup>	3,6	3,8	2,1
1973	Tsuboi dan Christian <sup>28</sup>	5,1		
1977	Tsuboi dan Endo <sup>32</sup>	2,4	2,6	1,6
1978	Annegers dkk. <sup>33</sup>	1,9		
1980	Jana dan Scheffner <sup>34</sup>	3,6		

**Gambar 1.**



**Tabel 4. Efek jenis kelamin penderita terhadap penurunan sifat epilepsi.**

Tahun	Peneliti	Angka kejadian bila penderita adalah	
		Ibu	Ayah
1973	Tsuboi dan Christian <sup>28</sup>	Anak wanita 14,5%	4,0%
		Anak laki-laki 3,8%	0%
1977	Tsuboi dan Endo <sup>32</sup>	Anak wanita 3,4%	1,6%
		Anak lakidaki 2,4%	1,8%
1980	Jans dan Scheffner <sup>34</sup>	Anak wanita 3,0%	
		Anak laki-laki 4,1%	
		Seluruh keturunan 4,2%	2,9%

Suatu hal yang menarik adalah bahwa anggota keluarga penderita epilepsi cenderung mulai menderita epilepsi pada usia yang sama dengan si penderita<sup>14</sup>. Hal ini penting diketahui, terutama untuk menjadi lebih waspada terhadap anak-anak pada usia tertentu, bila ada di antara keluarganya yang menderita epilepsi. Faktor lain yang perlu diperhatikan ialah usia, seperti penetrasi kelainan EEG gelombang paku-ombak 3/detik yang terjadi terutama pada usia dini. Beberapa literatur menyatakan adanya peningkatan ambang kejang sesuai dengan maturasi serebral; ini sesuai dengan kenyataan klinis yang menunjukkan bahwa kejang pada masa anak-anak dapat sembuh setelah dewasa. Hal ini dicoba diterangkan oleh Ounsted dkk.<sup>15</sup> yang mengemukakan adanya gen pengubah

(*modifying gene*) yang mempengaruhi manifestasi klinis kelainan-kelainan genetik pada saat dilahirkan. Dia bahkan mengemukakan adanya dua sistem genetik yang berperan dalam terjadinya kejang, yaitu **a**) gen yang mempotensiasi kejang pada usia tertentu dan **b**) gen yang secara berangsur-angsur menghambat kerja gen yang pertama. Lindsay dkk. mempunyai bukti-bukti tak langsung mengenai hal tersebut<sup>16</sup>. Anak-anak penderita epilepsi lobus temporalis pasca kejang demam dengan riwayat keluarga yang positif mempunyai prognosis yang lebih baik daripada penderita yang riwayat keluarganya negatif; hal ini karena penderita dengan riwayat keluarga yang positif, artinya mempunyai kecenderungan genetik, mempunyai pula gen penghambat; sedangkan pada yang tidak mempunyai riwayat keluarga, gen penghambat tersebut tidak ada sehingga kejang lebih sulit dikendalikan. Penelitian lain menunjukkan bahwa EEG anak penderita epilepsi cenderung lebih lambat daripada anak yang orangtuanya normal, meskipun anak tersebut tidak mempunyai kelainan. Hal ini dapat ditafsirkan sebagai lambatnya proses maturasi otak dan karena adanya gen penghambat tersebut.

Dari penelitian atas anak kembar dapat disimpulkan bahwa komponen genetik lebih besar peranannya pada epilepsi idiopatik, dibandingkan dengan pada epilepsi simtomatik. Studi keluarga menunjukkan peningkatan kejadian epilepsi di kalangan penderita epilepsi. Angka kejadian itu makin besar bila:

- makin dekat hubungan kekerabatannya dengan penderita.
- si penderita menderita epilepsi idiopatik.
- si penderita seorang wanita.
- keluarga si penderita juga wanita.
- kejangnya kejang umum.
- mulai timbul pada usia muda.

Berbagai studi cara penurunan sifat telah dilakukan, mungkin epilepsi diturunkan secara poligenik. Terjadinya kejang dapat diterangkan melalui model perbedaan ambang rangsang terhadap kejang, model ini dapat juga digunakan untuk menerangkan kerentanan orang-orang tertentu. Selain itu mungkin perlu dipertimbangkan adanya dua sistem genetik yang kedua-duanya tergantung pada usia untuk manifestasinya. Yang pertama merupakan predisposisi untuk terjadinya kejang, dan yang ke dua justru menghambat dan dengan demikian memperbaiki prognosis. Pemanfaatan studi genetik pada epilepsi memungkinkan prognosis yang lebih baik.

### KONSELING GENETIK

Konseling genetik terutama diperlukan pada orang-orang yang sangat berkepentingan atas risiko anak-anaknya di kemudian hari. Untuk itu kita perlu membedakannya atas tiga jenis etiologi.

Jenis pertama berkenaan dengan epilepsi yang merupakan sebagian dari sindrom — baik itu kariotipik seperti sindrom Edward dan sindrom Patau, ataupun diturunkan secara hukum Mendel seperti neurofibromatosis yang diturunkan secara autosomal dominan, atau beberapa jenis epilepsi mioklonik yang diturunkan secara autosomal resesif. Yang ke dua ialah adanya kasus-kasus epilepsi sekunder terhadap perubahan struktur/metabolisme otak; dalam hal ini peranan genetik tidak besar; bila satu saja orangtuanya yang terkena, risikonya tidak lebih besar daripada bila kedua orangtuanya normal.

Terakhir, untuk kasus-kasus epilepsi yang tidak diketahui penyebabnya, terdapat data empirik sebagai berikut: bila kedua orangtuanya menderita epilepsi, risikonya ialah 25%, bila ada saudara kandungnya yang terkena, risikonya hanya antara 2,5—6%. Bila ada di antara paman atau bibinya (*second-degree relative*) yang menderita, risikonya antara 1—3%. Sedangkan bila saudara/kerabat lain yang lebih jauh (*third-degree relative*) yang menderita, risikonya hanya 0,4—0,8%; sedangkan risiko epilepsi di populasi normal adalah 0,5%. Sehingga boleh dikatakan secara umum risiko bagi anak penderita epilepsi idiopatik tidak jauh berbeda dengan risiko populasi normal.

Salah satu faktor yang juga perlu diperhatikan ialah kemungkinan hamilnya penderita epilepsi dan pengaruh obat-obat antiepilepsi pada kehamilan, persalinan dan janin. Besarnya frekuensi serangan epilepsi selama kehamilan biasanya tidak berubah, kadang-kadang meningkat, mungkin disebabkan oleh perubahan farmakokinetik obat-obat anti epilepsi. Status epileptikus sangat jarang terjadi. Epilepsi maupun obat anti epilepsi tidak banyak pengaruhnya terhadap kehamilan dan persalinan; meskipun demikian terdapat peningkatan angka kejadian kelainan kongenital pada bayi yang ibunya menderita epilepsi, yang penyebabnya diduga multifaktorial; meskipun demikian hendaknya tidak terlalu ditakuti; karena kecuali kelainan jantung kongenital, kelainan tersebut umumnya ringan dan dapat dikoreksi.

### KEPUSTAKAAN

1. Steventon AC. *Brain* 1955; 78 : 346—8.
2. Alstrom CH. *Acta Psychiatr. Neurol. (Kbh)*. 1950; Suppl. 63 : 1—276.
3. Harvald B, Hague M. Dalam: *Genetics and epidemiology of chronic diseases*. JV Neel, MW Shaw, WJ Schull (eds.). Public. Health Service Publ. no. 1163, Washington. 1965.
4. Marshall AG, Hutchinson ED, Honisett J. *BMJ* 1962; 1 : 1—6.
5. Stein C. *Am. J. Psychiatr.* 1933; 80 : 989—1032.
6. Ounsted C. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1952; 45 : 865—8.
7. Harvald B. *Heredity in Epilepsy: An electroencephalographic study of the relatives of epileptics*. Copenhagen: Ejnjar Munksgaard, 1954.
8. McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Men*. Baltimore: John Hopkins University Press. 1975.
9. Vogel F. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1965; 19 : 196.
10. Metrakos JD, Metrakos K. Dalam: *The Epidemiology of Epilepsy*. M, Alter, WA Hauser (eds). NINDS Monograph no. 14. US Dept. of Health, Education and Welfare. Washington, 1972.
11. Kimball GP, Hersch AH. *Acta Genet. Med.* 1954; 4 : 131.
12. Bridge EM. *Epilepsy and Convulsive Disorders in Children*. Ch.2. New York: McGraw—Hill, 1949.
13. Falconer DS. *Ann. Hum. Genet.* 1965; 29 : 51—76.
14. Annegers JF et al. *Neurology* 1982; 32 : 174—9.
15. Ounsted C, Lindsay J, Norman R. *Clinics in Developmental Medicine* no. 22. London: Heinemann Medical Books, 1960.
16. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. *Dev. Med. Child Neurol.* 1980; 22 : 429—39.
17. Rosanoff AJ, Handy LM, Rosanoff IA. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1934; 31 : 1165—93.
18. Conrad K. *Z. ges. Neurol. Psychiatr.* 1935; 153 : 271—326.
19. Slater E. *Psychotic and Neurotic Illnesses in Twins*. MRC Special Rep. Ser. no. 278, 1953.
20. Ounsted C. *The Eugenics Rev.* 1955; 47 : 33—49.
21. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little Brown Co. 1960.

22. Suzuki T. Psychiatr. Neurol. Japan 1960 : 35-59.
23. Braconi L. Acta Genet. Med. 1962;11 : 138-57.
24. Inouye E. J. Nerv. Ment. Dis. 1966; 130 : 401-16.
25. Gedda L, Taterelli L. Acta Genet. Med. 1971. 20 : 380-2.
26. Beebe G. Dalam: The Epidemiology of Epilepsy: A Workshop. M Alter, WA Hauser (eds.) NINDS Monograph no. 14. US Dept. Of Health, Education and Welfare, Washington, 1972. hal. 69.
27. Ounsted C. Proc. Roy. Soc. Med. 1952;45 : 865-8.
28. Tsuboi T, Christian W. Humangenetik 1973; 19 : 155-82.
29. Thom DA, Walker DS. Am J. Psychiatr. 1932;1 : 613.
30. Conrad K. Z ges Neurol. Psychiatr. 1937;159 : 521-81.
31. Burkhardt H. Uber das epilepsierisiko der kinder epileptischer eltern. Disertasi.Heidelberg. 1972.
32. Tsuboi T, Endo S. Human Genet. 1977;36 : 173-89.
33. Annegers JF. Et al. Internat. J. Epidemiol. 1978;241-7.
34. Janz D, Scheffner D. Dalam: Advance in Epileptology, Xith Epilepsy International Symposium. R. Canger. F. Angeleri, JK Perry (eds.) New York: Raven Press. 1980.

