

GAMBARAN EEG DAN RESPONS AWAL YANG BAIK TERHADAP OBAT ANTIEPILEPSI

Nurchahaya Sinaga

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

ABSTRACT

EEG FINDINGS AND GOOD INITIAL RESPONSE TO EPILEPTIC DRUGS IN EPILEPSY PEDIATRICS

Background. Epilepsy is one of neurological disorder that cause disability and death. Initial response to antiepileptic drugs (AEDs) is the best predictive indicator to determine remission of epilepsy. Electroencephalography (EEG) findings can help determine the type of epilepsy and the best choice of antiepileptic drug to be given. **Objectives.** To investigate how is response in monotherapy antiepileptic drug in patients with newly diagnosed epilepsy **Method.** Cohort prospective study was conducted by the looking the eeg findings in neurology outpatient clinic Cipto Mangunkusumo hospitals (RSCM) between January to August 2017 on newly diagnosed pediatric epilepsy. Response of AED monotherapy was observed after three months of treatment. **Results.** There were 92 subjects that fulfilled the criteria. The incidence of newly diagnosed epilepsy children at RSCM was 21.9%. Initial respons to monotherapy AED are 77,2% and electroencephalography (EEG) findings were normal 57,6% dan abnormal 42.4% to monotherapy AED in newly diagnosed epilepsy patient. **Conclusion.** Most of the subject have a good initial response to monotherapy AED. The influence factors of the initial response is EEG findings.

Keywords: Epilepsy, eeg findings, initial response, monotherapy AED

Pendahuluan

Identifikasi sejak awal terhadap pasien epilepsi yang berisiko untuk menjadi epilepsi intractabel harus segera dilakukan. Respons terhadap OAE sejak awal merupakan faktor prognostik yang kuat. Penderita epilepsi yang tidak respons diawal pengobatan hanya 11% yang akan mengalami bebas kejang. Penderita yang tidak respon dengan OAE pertama, 14% menjadi bebas kejang ketika diobati dengan OAE kedua, tetapi hanya 3% yang bebas kejang dengan kombinasi dua OAE. Hal ini menyebabkan epilepsi yang refrakter dapat diprediksi sejak awal jika tidak respons terhadap terapi OAE.¹

Epilepsi merupakan diagnosis berdasarkan klinis dan pemeriksaan EEG memainkan peranan penting dalam hal penting evaluasi ada tidaknya gambaran iktal dan interiktal pada rekaman pada waktu pemeriksaan.. Pemeriksaan EEG yang tidak menunjukkan kelainan tidak serta merta menyingkirkan kemungkinan adanya epilepsi. Gambaran EEG menunjukkan eksitasi dan inhibisi dalam lepasnya muatan listrik di otak. Beberapa gambaran hasil pemeriksaan yang dapat ditemukan adalah apakah merupakan kejadian paroksimal neurologi, apakah kejang bersifat fokal atau umum, identifikasi sindroma spesifik dan adanya photosensitivitas.^{2,3}

Aktivitas epileptiform yang terlihat pada gambaran EEG merupakan sesuatu yang spesifik namun bukan hal yang bersifat sensitive. Gambaran sensitivitas EEG hanya berkisar 25-56% sedangkan spesifisitas

mencapai 78-98%. Beberapa prosedur aktivasi yang dapat dilakukan pada saat perekaman dapat berupa stimulasi photic, hiperventilasi, deprivasi tidur dan tidak tidur.^{2,3}

Penderita yang tidak respons dengan OAE dalam 3 bulan pertama harus segera dievaluasi.⁴ Tidak respons terhadap OAE pertama tidak selalu menjadi penyebab epilepsi yang refrakter terhadap OAE, tetapi tidak respons terhadap OAE sejak awal pengobatan dapat menjadi faktor prognostik untuk memprediksi kegagalan terhadap pengobatan dan remisi epilepsi.⁵ Kontrol kejang yang tidak adekuat setelah pengobatan sejak awal dapat merupakan tanda prognostik yang buruk. Sehingga sejak awal dapat dilakukan tindakan untuk mencari faktor-faktor yang mungkin menjadi penyebab keadaan epilepsi yang tidak respons terhadap OAE seperti faktor genetik dan polimorfism target obat.^{6,7}

Penilaian respons awal terhadap OAE pada pasien baru diperlukan agar dokter dapat segera melakukan rujukan ketika pasien menunjukkan respons tidak baik. Selain itu dapat dilakukan evaluasi dan monitor yang lebih ketat untuk mencegah kejang menjadi intraktabel. Penelitian ini juga mempunyai arti klinis yang penting dalam memprediksi epilepsi yang resistan terhadap OAE pada pasien epilepsi yang baru terdiagnosis. Apakah gambaran EEG merupakan factor yang mempengaruhi sejak awal tidak respons dengan OAE monoterapi, sehingga dapat segera dievaluasi penyebab tidak respons

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana gambaran EEG sebelum mendapat pengobatan dan melihat respons awal terapi OAE monoterapi pada pasien epilepsi baru pertama kali di RSCM.

Tinjauan Teoritis

Berdasarkan ILAE tahun 2005 epilepsi adalah suatu gangguan pada otak. Ditandai adanya kejang epileptik berdampak neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial. Sedangkan yang dimaksud dengan kejang epileptik adalah terjadinya gejala dan/atau tanda yang bersifat transien akibat dari aktivitas abnormal neuron otak yang bersifat berlebihan dan sinkron.⁸⁻¹²

Secara praktis, definisi yang digunakan untuk menegakkan diagnosis epilepsi saat ini berdasarkan ILAE tahun 2014 yaitu terdapat salah satu dari kriteria berikut: 1) setidaknya terdapat dua kejang tanpa provokasi (atau kejang refleks) yang terpisah >24 jam; 2) terdapat satu kejang tanpa provokasi (atau kejang refleks) namun memiliki risiko mengalami kejang lebih lanjut setidaknya 60% yang terjadi pada 10 tahun ke depan; 3) terdiagnosis suatu sindroma epilepsi.⁸

Diperkirakan 70 juta orang di seluruh dunia mengalami epilepsi, di mana sekitar 80% di antaranya hidup di negara berkembang.^{8,13} Berdasarkan kriteria ILAE 2014, 70% penderita epilepsi dapat mengalami bebas kejang dengan satu atau lebih OAE. Walaupun efek samping karena efek obat yang dilaporkan mencapai 60% dan 4% bahkan menghentikan pengobatan.⁸

Epilepsi merupakan penyakit kronik yang sejak awal harus dilakukan pencegahan menjadi intraktabel dengan identifikasi cepat dan pengobatan maksimal. Ada dua pertanyaan yang mendasari yakni (1).Apakah luaran yang buruk pada pasien epilepsi yang baru didiagnosa dapat diketahui setelah 2 tahun pengobatan.(2). Identifikasi dini terhadap luaran yang buruk dapat sesegera mungkin dan jika bisa dilakukan, kapankah tepatnya ?¹⁴

Sampai lebih dari 30 tahun monoterapi masih merupakan pilihan dalam pengobatan epilepsi karena beberapa alasan antara lain, risiko efek samping yang kecil, kepatuhan yang lebih baik, dapat mencegah

interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Sebagian besar penelitian melaporkan dengan monoterapi 50-70% penderita epilepsi bebas kejang.¹

Masih menjadi pertanyaan apakah monoterapi dengan obat kedua menjadi terapi tambahan atau politerapi sebagai pilihan ketika obat monoterapi pertama tidak dapat mengontrol kejang. Pemberian OAE monoterapi dapat mencegah efek farmakodinamik dan farmakokinetik sehingga risiko, efek samping dan biaya menjadi lebih kecil.¹⁵

Diagnosis epilepsi sebagian besar dapat ditegakkan hanya berdasarkan anamnesis yang baik. Anamnesis harus meliputi detail gambaran (semiologi) serangan, kondisi saat terjadinya serangan, pola harian, ada tidaknya faktor pencetus dan riwayat keluarga. Alat perekam video seperti telepon selular yang dilengkapi kamera saat ini sudah makin terjangkau oleh khalayak luas, dapat sangat bermanfaat membantu penegakan diagnosis. Pemeriksaan fisis dapat dilihat dengan adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi seperti trauma kepala, gangguan kongenital, gangguan neurologi fokal atau difus, infeksi telinga atau sinus. Pemeriksaan juga harus memperhatikan adanya keterlambatan perkembangan, organomegali, perbedaan ukuran antara anggota tubuh yang dapat menunjukkan adanya gangguan pertumbuhan otak unilateral. Pemeriksaan fisis dilakukan untuk mengidentifikasi defisit neurologis yang dapat menandakan adanya gangguan neuroanatomi serta mencari tanda-tanda klinis lain yang menunjukkan kemungkinan kelainan spesifik, misalnya kelompok sindroma neurokutaneus.^{11,16}

Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) mempunyai peranan yang sangat penting dalam diagnosis epilepsi dan harus dilakukan pada semua pasien. Tujuan pemeriksaan EEG adalah mendukung diagnosis, menentukan tipe kejang dan sindroma epilepsi spesifik serta mengidentifikasi kemungkinan faktor yang dapat mencetuskan kejang misalnya prosedur aktivasi.¹⁷ Gambaran EEG dapat memberi petunjuk mengenai lokasi/fokus epileptogen serta menentukan etiologi.¹⁸

Pemberian OAE ditujukan untuk kontrol kejang, kejang berhenti atau bebas kejang tanpa efek samping. Hampir 50-70% pasien dapat mencapai tujuan ini dengan menggunakan satu jenis obat antiepilepsi atau monoterapi.^{1,19,20} Obat anti epilepsi merupakan tatalaksana utama pada epilepsi. Prinsip tatalaksana epilepsi adalah tercapainya bebas kejang tanpa mengalami reaksi simpang obat, sehingga idealnya berupa monoterapi dengan dosis obat terendah yang dapat mengendalikan kejang. Untuk mencapai tujuan ini pemilihan obat harus disesuaikan dengan keadaan pasien, terutama diagnosis spesifik, usia, jenis kelamin dan penyakit penyerta.

Pemberian monoterapi OAE generasi pertama masih merupakan pilihan awal pada terapi epilepsi yang baru terdiagnosa. Sedangkan OAE generasi kedua dianjurkan penggunaannya hanya sebagai terapi tambahan. OAE monoterapi lebih sering diresepkan karena lebih banyak penelitian yang mendasarinya dan lebih familiar penggunaannya dibanding generasi berikutnya yang terbatas data efikasi dan memerlukan biaya yang lebih besar.²¹⁻²³

Prinsip pengobatan epilepsi adalah mulai dengan satu macam obat karena sebagian besar anak epilepsi respons dengan menggunakan OAE monoterapi. Pilihan obat harus sesuai dengan tipe kejang dan epilepsinya. Polifarmasi menyebabkan banyak masalah diantaranya obat berkompetisi pada ikatan protein satu dengan yang lainnya, dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat kedua, efek kumulasi yang bisa menyebabkan toksisitas dan kepatuhan yang buruk.²⁴

Pasien yang respons awal baik mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding yang tidak respons atau respons buruk karena besar kemungkinan menjadi epilepsi yang intraktabel.²⁵⁻²⁷ Meski secara

umum sebagian besar anak dengan epilepsi dapat bebas dari kejang dengan penggunaan obat, namun sekitar 10-40% anak akan mengalami epilepsi resisten obat. Dengan pemberian obat pertama secara tepat diperkirakan 50-70% anak dapat mencapai remisi, sedangkan penambahan obat kedua akan memberikan remisi hanya terhadap 30-50%.^{12,14,26-29}

Respons penderita epilepsi terhadap OAE dapat terlihat sejak awal dimana 6 bulan pertama merupakan prediksi terbaik untuk 12 bulan kemudian. Tidak bebas kejang dalam kurun waktu 12 bulan atau satu tahun pertama dengan satu atau 3 obat dapat diprediksi kelak menjadi epilepsi yang refrakter.^{5,30-35}

Jika kejang tidak terkontrol dalam 3 bulan pertama pengobatan OAE pemberian obat kedua sebagai pengobatan tambahan dilakukan dan evaluasi 3 bulan untuk melihat respons berikutnya. Jika 3 bulan kedepannya kejang terkontrol, pemberian obat kombinasi dilanjutkan sampai 3 bulan kedepan dengan pemberian OAE monoterapi obat kedua. Jika tidak menunjukkan respons atau respons buruk dengan masih didapatkan kejang sebaiknya dilakukan rujukan ke pusat pelayanan kesehatan yang dapat melakukan evaluasi subspecialistik seperti kemungkinan operasi.⁴

Penelitian terhadap pasien anak menemukan bahwa adanya abnormalitas EEG terutama berupa perlambatan dan paku ombak fokal menunjukkan prognosis yang lebih buruk.^{13,36-38} EEG merupakan pemeriksaan yang mampu menentukan fokus epilepsi. Jika dikombinasikan dengan pemeriksaan imaging seperti MRI dapat membantu mendeteksi faktor etiologi terjadinya epilepsi refrakter. Keadaan ini penting agar dapat membantu menentukan pengobatan yang lebih baik dan meningkatkan prognosis hasil pengobatan epilepsi. Tingginya frekuensi kejang telah diketahui merupakan keadaan yang berhubungan dengan adanya sklerosis hipokampus, serebral malformasi dan tumor.^{39,40}

Risiko berulangnya kejang setelah 2 tahun pengobatan mencapai 27% jika gambaran eeg normal dibandingkan 58% jika terdapat gelombang epileptiform. Gambaran aktivitas epileptiform atau perlambatan menunjukkan risiko untuk relaps mencapai 1,45 kali. Mangunatmadjaet dkk menemukan pada kejang fokal dengan evolusi gambaran aktivitas epileptiform berhubungan dengan epilepsy yang intraktabel secara bermakna.⁴¹

Widodo dalam penelitiannya menemukan faktor risiko jenis kelamin, awitan kejang < 1 tahun, frekuensi kejang > 10 kali perbulan status neurologi yang abnormal, EEG epileptiform dan gambaran MRI abnormal merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya epilepsi yang sukar disembuhkan. Yang kemudian dikembangkan menjadi sistem skoring yang dapat digunakan pada anak dibawah usia 5 tahun.⁴²

Metode Penelitian

Penelitian merupakan uji prognostik dengan desain kohort prospektif terhadap respons awal terapi pada pasien epilepsi baru selama 3 bulan. dilakukan di Poliklinik Neurologi Anak IKA FKUI-RSCM dalam kurun waktu Januari sampai dengan Agustus 2017. Populasi penelitian adalah semua anak yang baru terdiagnosis epilepsi dengan usia dibawah 17 tahun. Populasi terjangkau adalah anak yang memenuhi kriteria di atas yang berobat ke Poliklinik Neurologi Anak IKA FKUI-RSCM.

Kriteria inklusi adalah pasien epilepsi baru dan didiagnosis di RSCM, pasien epilepsi baru rujukan dari luar RSCM yang didiagnosis epilepsi, pasien lama yang baru terdiagnosis kurang dari 3 bulan, seluruh pasien berumur dibawah 17 tahun dan konfirmasi diagnosis oleh konsultan neurologi anak dan orangtua bersedia anaknya menjadi subyek penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi adalah yang telah mendapat lebih dari satu OAE, tidak patuh minum obat, adanya kelainan metabolik bawaan dan sindroma epilepsi.

Dilakukan pencatatan data dasar berupa identitas, umur dan jenis kelainan pada formulir penelitian. Anamnesis untuk diagnosis epilepsi dilakukan dengan menanyakan umur, karakteristik serangan, deskripsi kejang, riwayat kehamilan dan persalinan, berat badan lahir, riwayat kejang sebelumnya, riwayat perkembangan. Pemeriksaan fisis lengkap dilakukan pada semua pasien termasuk berat badan, lingkaran kepala, kelainan kongenital, dan status neurologis. Diagnosis klinis epilepsi awal dikerjakan oleh peneliti dan dikonsultkan ke konsultan dengan menggunakan klasifikasi epilepsi. Pasien kemudian diberikan pengobatan berdasarkan protokol pengobatan epilepsi. Setelah itu dilakukan pemeriksaan EEG rutin pada seluruh pasien sedangkan MRI kepala terutama ditujukan pada pasien dengan satu atau lebih hal seperti berikut : kejang fokal baik secara anamnesis atau EEG, kejang umum berumur dibawah 1 tahun, kelainan neurologi fokal secara klinis dan dicurigai kemungkinan adanya lesi serebral.

Tatalaksana dilakukan berdasarkan jenis epilepsi dan pemberian OAE monoterapi melalui pemilihan jenis obat berdasarkan protokol pengobatan epilepsi. Dilakukan kontrol 2 minggu pertama setelah dilakukan diagnosis dan pengobatan, kemudian kontrol tiap bulannya dengan penilaian respons dini/awal 3 bulan pengobatan. Pada saat kontrol dievaluasi respons terhadap pengobatan yaitu bebas kejang, jika masih kejang dievaluasi dosis obat dan bagaimana kepatuhan minum OAE. Evaluasi bebas kejang pertama dilakukan 2 minggu setelah pemberian obat dengan catatan jika kejang masih ada dapat segera kontrol untuk penyesuaian dosis obat. Kemudian kontrol berikutnya adalah tiap bulan sampai 3 bulan bebas kejang dimana benar-benar tidak dijumpai kejang sama sekali. Pasien yang telah mendapat OAE monoterapi sebelum kontrol ke RSCM dicatat bagaimana pemberian obat sejak awal, 2 minggu, 1 bulan dan seterusnya sampai respons obat sampai 3 bulan. Pasien lama yang baru terdiagnosis epilepsi kurang dari 3 bulan di RSCM pencatatan data diambil dari catatan rekam medik. Pasien-pasien yang mengalami putus obat atau kepatuhan minum obat yang buruk dieksklusi. Semua data pemeriksaan dicatat dalam formulir penelitian.

Protokol pengobatan epilepsi

1. Penentuan obat yang digunakan tergantung dari jenis epilepsi yang ditentukan secara klinis dan EEG.²²
2. Pengobatan dimulai dengan satu OAE lini pertama dengan dosis kecil kemudian dosis dinaikkan setiap 1-2 minggu yang tergantung keadaan pasien sampai tidak ada kejang lagi. Frekuensi pemberian disesuaikan dengan waktu paruh obat.
3. Obat epilepsi dapat diganti dengan cepat bila terdapat reaksi idiosinkrasi atau efek samping yang tidak dapat ditoleransi.

Identifikasi Variabel Bebas yaitu gambarn elektroensefalografi. Sedangkan variabel terikat adalah respons awal terhadap OAE.

Data dimasukkan ke dalam database untuk diolah dan dianalisis menggunakan piranti lunak SPSS for Windows 18.0. Analisis yang dilakukan adalah analisis bivariat dan multivariat. Analisis bivariat terhadap variabel-variabel bebas menggunakan uji kai kuadrat atau uji *Fisher exact*. Variabel bebas dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat akan dianalisis secara multivariate.

Penelitian ini mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Indonesia dengan surat keterangan lolos etik nomor 422/UN2.F1/ETIK/2017.

Hasil penelitian

Selama kurun waktu penelitian selama 8 bulan yaitu sejak Januari sampai dengan Agustus didapatkan 97 anak epilepsi baru dengan usia awitan di 4 bulan sampai dengan 17 tahun yang berkunjung

ke RSUPN dr Cipto Mangunkusumo. Dengan jumlah seluruh pasien baru yang datang ke poli neurologi anak sebanyak 442 orang anak. sehingga insidens penderita epilepsi baru sebesar 21,9%. Sebanyak 5 pasien tidak diikuti sertakan karena kepatuhan minum obat yang buruk dan tidak bisa dihubungi untuk mengetahui respons terhadap OAE. Sehingga terdapat 92 pasien yang memenuhi persyaratan penelitian, dimana sebanyak 71 anak (77,2%) respons dengan OAE monoterapi dan 21 (22,8%) tidak respons/respons buruk dalam 3 bulan pengobatan.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
- Laki laki	50	54,3%
- Perempuan	42	45,7%
Usia		
- < 1 tahun	18	19,6%
- ≥ 1 tahun	74	80,4%
EEG		
- Abnormal	39	42,4%
- Normal	53	57,6%
Respons 3 bulan		
- baik	71	77,2%
- buruk	21	22,8%

Tabel 2. Hubungan bivariat faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap respons awal monoterapi OAE.

	Respon 3 bulan		Nilai p*	aRR	IK95%
	Baik	Buruk			
Jenis kelamin					
- laki-laki	38	12	0,77	0,9	0.4-2.2
- perempuan	33	9			
Usia					
- < 1 tahun	14	4	0,946	1,0	0.3-3.1
- ≥ 1 tahun	57	17			
EEG					
- normal	48	5	0,002*	6,7	4.3-11.9
- abnormal	23	16			

Tabel 3. tahap akhir analisis regresi logistik faktor risiko respons awal OAE monoterapi pada pasien epilepsi baru.

Variabel	B	SE	P	aRR	IK 95%
EEG	1,18	0,52	0,023	3,3	1,2- 9,0

Pembahasan

Terdapat beberapa kekurangan pada penelitian ini. Disain penelitian bersifat kohort prospektif dengan melakukan observasi terhadap pasien baru selama 3 bulan, tetapi sebagian kecil juga mengambil subyek penelitian berdasarkan data rekam medik. Pasien anak dengan epilepsi yang ikut dalam penelitian ini

merupakan kasus baru dan didiagnosis sebagai epilepsi dan belum mendapat OAE sebelumnya. Tatalaksana pasien pada penelitian ini dilakukan dengan mengikuti anjuran pengobatan sesuai dengan protokol yang ada pada penelitian.

Kelebihan penelitian ini adalah batasan epilepsi yang digunakan ILAE tahun 2017 yang menentukan diagnosis epilepsi berdasarkan tiga tahap yaitu pertama tipe kejang, kedua tipe epilepsi dan ketiga adalah menentukan apakah diagnosis termasuk sindrom epilepsi.⁴³ Kelebihan lain adalah disain penelitian bersifat kohort prospektif untuk melihat bagaimana respon awal OAE monoterapi pada pasien epilepsi baru. Respons awal dalam hal ini adalah bebas kejang dalam 3 bulan pengobatan OAE.

Penelitian ini menunjukkan bahwa 71 anak dari 92 subyek (77,2%) menunjukkan respons awal yang baik dalam 3 bulan pertama pengobatan dengan OAE monoterapi. Kepustakaan menyebutkan bahwa 70% epilepsi idiopatik mempunyai respons yang cepat, 76% akan bebas kejang dalam 12 bulan, sisanya akan mengalami bebas kejang dan relaps yang berfluktuasi.⁴⁴ Kwan dan Brodie menemukan hampir 50% anak epilepsi tetap kejang dengan OAE lini pertama setelah 1 tahun pengobatan.¹⁶

Sebaran jenis kelamin dari 92 subyek yaitu 54,3% laki-laki dan 45,7% perempuan. Penelitian sebelumnya di RSCM pada anak usia 0-18 tahun mendapatkan persentase anak laki-laki lebih besar yaitu 56-60%.^{45,46} Proporsi jenis kelamin pada kelompok laki-laki dengan respons buruk terhadap OAE monoterapi pada penelitian ini ditemukan lebih besar (24,0%) dibanding anak perempuan (21,4%) namun secara statistik tidak bermakna ($p = 0,77$). Temuan ini sejalan dengan penelitian-penelitian lain yang tidak terdapat perbedaan jenis kelamin dalam hal respons terhadap pengobatan.^{37, 44,45,47,48,49}

Insidens epilepsi pada penelitian ini adalah 21,9%. Tingginya insidens epilepsi pada penelitian ini mungkin disebabkan RSCM merupakan pusat rujukan nasional.

Penelitian ini menemukan respons awal baik terhadap OAE monoterapi terdapat pada gambaran EEG yang normal. Gambaran EEG normal secara bermakna menunjukkan proporsi lebih tinggi pada kelompok dengan respon awal baik terhadap OAE monoterapi yaitu 90,4%.⁵⁰ EEG yang dilakukan segera setelah kejang lebih memungkinkan untuk mendeteksi sejumlah abnormalitas dan lebih besar mempunyai nilai prognostik.⁵¹ Penelitian Arts dkk (1999) menunjukkan bahwa kelainan EEG setelah enam bulan pengobatan secara bermakna berhubungan dengan resistensi obat dan pengaruhnya lebih kuat dibandingkan kelainan EEG saat mulai pengobatan.⁵² Temuan serupa juga didapatkan pada penelitian sebelumnya di RSCM pada epilepsi umum dan fokal.^{45,46} Lebih dari 40% penderita epilepsi tidak menunjukkan abnormalitas pada EEG interiktal, namun menjadi berkurang 8% jika dilakukan pemeriksaan serial dengan prosedur aktivasi yang sesuai terutama dengan deprivasi tidur.⁵¹

Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan untuk mengidentifikasi gambaran EEG normal merupakan faktor yang memengaruhi respons awal baik pada penelitian ini.

Kesimpulan

Insidens epilepsi baru pada penelitian ini adalah 21,9%. Respon awal yang baik pada penderita epilepsi baru dalam 3 bulan pengobatan terhadap OAE monoterapi adalah sebesar 77,2% sedangkan yang tidak respon dengan baik 22,8%. Dan gambaran EEG merupakan yang berhubungan dengan respon awal baik dalam 3 bulan OAE

Saran

Pasien epilepsi baru dengan gambaran EEG normal serta respons yang baik dalam 3 bulan pertama terhadap OAE monoterapi dapat diobati di pusat pelayanan kesehatan primer dan sekunder. Namun jika tidak menunjukkan respons dalam 3 bulan pertama pengobatan harus segera dievaluasi mengapa terjadi kegagalan terapi. Pasien dengan terdapat kelainan EEG harus mendapat perhatian khusus dan tatalaksana yang lebih agresif, misalnya titrasi dosis lebih cepat dan mulai mempertimbangkan pemberian OAE kedua atau politerapi sebelum modalitas pengobatan lain seperti diet ketogenik dan pembedahan. Pertimbangkan juga segera melakukan rujukan ke pusat pelayanan kesehatan tersier.

Daftar Pustaka

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.*2000;342:314-9.
2. Stafstrom CE, Rhonkwong JM. Neurophysiology of seizure and epilepsy. *Epilepsy. Swaiman Pediatrics Neurology principal and practice.* Edisi ke5.2012.h.705-28.
3. Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Sugita K, Aihara M. Sequential EEG characteristics may predict seizure recurrence in rolandic epilepsy *Seizure* 2014;23: 646-650
4. Gschwind M, Seeck M. Modern management of seizures and epilepsy. *Swiss Med Wkly.*2016;146:14310-28.
5. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy : response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology.*2006;13:277-82.
6. Sillanpaa M, Schmidt D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother.*2011;11:877-87.
7. Wolf SM, McGoldrick PE. Recognition and management of pediatric seizures. *Pediatr Ann.*2006; 35:1-12.
8. Fisher RS, Avelledo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55: 475-82.
9. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of seizures and epilepsy. Dalam Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, penyunting. *Swaiman's pediatric neurology.* Edisi kelima. Edinburgh: Elsevier-Saunders.2012.h.711-26.
10. Anon. Epilepsy fact sheet. World Health Organization media centre web page. Februari 2015. Diakses 1 oktober 2015. Tersedia pada : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
11. Benke TA, Huntsman MM, Brooks-Kayal A. Experimental model of seizures and mechanism of status epilepticus and epileptogenesis. Dalam : Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Loddenkemper T, Sirven JI, penyunting. *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice.* Edisi keenam. Philadelphia: Wolters Kluwer.2015.h.18-30.
12. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Epilepsy and other seizure disorders. Dalam : Adam and Victor's principles of neurology. Edisi kesepuluh. New York:McGraw-Hill.2014.h.1-59.
13. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, dkk. Incidence of epilepsy. *Neurology.* 2011:1005-12.
14. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsy. Dalam : A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Edisi kedua. London: Springer Healthcare.2010.h.173-93.
15. Faugh E. Should monotherapy for epilepsy be reconsidered ? *Neurology.* 2009;5:59-62.

16. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
17. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, dkk. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147-53.
18. Taslim SS. Pemeriksaan penunjang pada epilepsi. Dalam: Taslim SS, Sofyan I, penyunting. Buku ajar neurologi anak. Edisi pertama. Jakarta: Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 1999. h.223-6.
19. Hanaya R, Arita K. The new antiepileptic drugs : their neuropharmacology and clinical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56:205-20.
20. Gluser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, dkk. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.
21. Dijkman of SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Pasqua OD. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection-a long way to go. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12:1143-56.
22. Equansola O, Smmons HM, Whitehouse WP. Monotherapy or polytherapy for childhood epilepsies ? *Arch Dis Child*. 2016;101:356-9.
23. Louis EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy : The initial approach in epilepsy management. *Current Neuropharmacology*. 2009;7:77-82.
24. Pina-Garza JE. Paroxysmal disorders. Dalam: Fenichel's clinical pediatric neurology. Edisi ke-7. London: Elseiver-Saunders. 2013. h.36-45.
25. Sander JWA. Some aspect of prognosis in epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993;34:1007-16
26. Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome ? *Epilepsy&Behavior*. 2007;10:588-94.
27. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;1255-60.
28. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Eng J Med*. 2011;365:919-26.
29. Sanders JW. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia*. 2003;44:17-20.
30. Berg AT. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin*. 2009;27:1003-13.
31. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge M, Cookerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. Factor predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000;48:833-41.
32. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure*. 2005;14:318-23.
33. Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome ? *Epilepsy&Behavior*. 2007;10:588-94.
34. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of 'chronic epilepsy'? *Epilepsia*. 1996;37:701-8.
35. Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs*. 2001;15:1-12.
36. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, dkk. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tubero sclerosis complex. *Arch Neurol*. 2003;30:1286-9.
37. Russo A, Posar A, Conti S, Permelegiani A. Prognostic factors of drug resistant epilepsy in childhood, an Italian study. *Pediatr Int*. 2015;11:1270-5.

38. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75:192-6.
39. Nikodijevic D, Baneva-Dolnec N, Petrovska-Cvekosvska D, Caparoska D. Refractory epilepsy-MRI, EEG and CT scan, a correlation clinical study. *J Med Sciences.*2016;4:98-101
40. Sadleir LG, Scheffer IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. *Arch Neurol.* 2010;67:1345-9.
41. S Handryastuti, Mangunatmadja I. Risk factor influencing the outcome in infants with epilepsy. *Pediatrica Indonesiana* 2007. 47:202-6
42. Widodo DP. Faktor risiko terjadinya epilepsi yang sukar disembuhkan pada anak dibawah umur 5 tahun: pengembangan sistem skoring untuk memprediksi secara dini (disertasi). Jakarta : Universitas Indonesia. Program Studi S3 Kedokteran.2012.
43. Scheffer IE dkk. ILAE classification of the epilepsies:position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia.*2017;1:1-10.
44. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, Pavlou E, Krikons K, Kontopoulos E. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis. *BMC Neurology.*2013;13:206-18
45. Dina MI. Faktor risiko epilepsi intrakabel pada anak dengan epilepsi umum (tesis). Jakarta: Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2015.
46. Awidya A. Faktor risiko epilepsi intrakabel pada anak dengan epilepsi fokal (tesis). Jakarta: Program Pendidikan Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,2014.
47. Ramzi, Soenarto Y, Hapsari S, Hakimi M. Prognostik factor of refractory epilepsy in children. *Paediatr Indones.*2008;269-72.
48. Arts WFM, Brouwer OF, Peters ACB, Stroink H, Peeters EAJ, Schmitz PIM, dkk. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Brain.* 2004;127:1774-84.
49. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:11-25.
50. Blume WT, Kaibara M. Atlas of pediatric electroencephalography. Edisi kedua. Philadelphia:Lippincott-Raven;1999.h.1-9.
51. Panayiotopoulos CP. EEG and brain imaging. Dalam : A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Edisi kedua. London : Springer Healthcare.2010.h.147-69.

