



**MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/367/2017

TENTANG

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN

TATA LAKSANA EPILEPSI PADA ANAK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia Nomor 3068/PP IDAI/XI/2016 tanggal 10 November 2016;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA EPILEPSI PADA ANAK.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak yang selanjutnya disebut PNPK Tata Laksana Epilepsi merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Tata Laksana Epilepsi sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KEEMPAT : Kepatuhan terhadap PNPK Tata Laksana Epilepsi sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Epilepsi sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU dapat dilakukan hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KEENAM : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Tata Laksana Epilepsi dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 2 Agustus 2017

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/367/2017  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KEDOKTERAN TATA LAKSANA  
EPILEPSI PADA ANAK

BAB I  
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Anak adalah individu yang bertumbuh dan berkembang. Proses tumbuh kembang tersebut dipengaruhi oleh banyak hal. Gangguan atau penyakit kronik dapat memengaruhi tumbuh kembang anak dan mengurangi potensi anak di kemudian hari. Epilepsi merupakan salah satu penyakit kronik dengan angka kejadian tinggi khususnya di negara berkembang karena sistem pelayanan kesehatan belum berhasil untuk memerangi penyebab epilepsi seperti gangguan selama proses kehamilan dan kelahiran serta penyakit infeksi. Insidens epilepsi telah diteliti di beberapa negara, namun berkaitan dengan perbedaan desain dan kriteria penelitian, data yang diperoleh dan rerata kejadian yang dilaporkan sulit untuk dibandingkan. Di negara berkembang, insidens epilepsi sebesar 61-124/100.000 anak per tahun. Di Indonesia sampai saat ini belum ada data insidens yang pasti karena banyak penderita epilepsi yang tidak terdeteksi atau tidak mengunjungi pusat kesehatan. Penderita epilepsi ini sebagian akan mengalami status epileptikus. Empat puluh persen anak penderita epilepsi mengalami status epileptikus sebelum usia 2 tahun, bahkan 75% penderita epilepsi mengalami status epileptikus sebagai gejala pertama epilepsy. Diagnosis epilepsi tidak selalu mudah, terdapat begitu banyak diagnosis banding terhadap suatu kejang baik kejang epilepsi maupun bukan epilepsi. Diagnosis epilepsi sendiri ternyata memiliki kriteria tersendiri yang membutuhkan tata laksana serta prognosis berbeda. Diperkirakan angka kesalahan diagnosis epilepsi cukup tinggi yaitu diperkirakan berkisar 20% hingga 30%.

Delapan puluh persen pasien epilepsi tinggal di negara berkembang dengan pendapatan perkapita yang rendah. Sistem pelayanan kesehatan umum di negara berkembang, khususnya di negara tropis, secara khusus terfokus pada sumber daya dan pelatihan berkala pada kasus-kasus penyakit infeksi akut. Perhatian yang diberikan untuk pelayanan dan tata laksana penyakit kronik sangat terbatas. Dua pertiga dari penderita epilepsi terkontrol dengan terapi obat antiepilepsi (OAE) lini pertama. Saat ini jumlah OAE bertambah banyak. Begitu banyak OAE yang lebih baru dan lebih mahal serta terapi lain seperti operasi. Biaya yang dikeluarkan sebesar US\$5 perorang pertahun di negara dengan pendapatan perkapita rendah.

Penyakit epilepsi bersifat kronik sehingga dapat mengganggu kualitas hidup dan membutuhkan biaya cukup banyak. Gangguan kualitas hidup dapat disebabkan oleh komorbiditas terkait penyakit epilepsi, efek jangka panjang dari OAE yang dikonsumsi, atau keterbatasan dalam kehidupan sosial dan aktivitas harian. *World Health Organization* (WHO) melakukan penelitian di sembilan negara berkembang mengenai beban biaya OAE lini pertama yang dikonsumsi pasien epilepsi. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kesinambungan terapi OAE pada 50% kasus epilepsi primer dapat menurunkan beban biaya sebesar 13-40%, dengan biaya perorang pertahun sebesar 0,2-1,33 satuan dolar internasional. Jika rerata cakupannya mencapai 80% dapat menurunkan beban biaya sebesar 21% sampai 62%.

Hal ini yang mendasari pentingnya pembuatan pedoman nasional berbasis bukti tentang diagnosis dan tata laksana epilepsi pada anak. Panduan epilepsi ini diharapkan dapat meminimalkan kesalahan diagnosis dan menghasilkan tata laksana yang optimal untuk anak penderita epilepsi.

## B. MASALAH

1. Kendati epilepsi memiliki definisi yang sederhana, pada praktik sehari-hari penyakit ini masih sering membingungkan para dokter, dengan akibat terjadinya variasi diagnosis dan tata laksana yang besar. Begitu banyak bentuk kejang dan kelainan yang menyerupai kejang. Bila diagnosis epilepsi sudah ditegakkan, ternyata klasifikasi, sindrom, dan tata laksana epilepsi begitu beragam.

2. Kesalahan diagnosis dan tata laksana epilepsi menghasilkan prognosis yang buruk dan memengaruhi kondisi sosial ekonomi pasien serta keluarganya.
3. Sampai saat ini belum ada pedoman mengenai epilepsi yang lengkap dan dibuat dengan prinsip *evidence-based medicine* (EBM). Oleh karena itu, Pedoman Nasional Penyelenggaraan Kesehatan (PNPK) ini dibuat sesuai EBM agar menjadi acuan untuk mempermudah diagnosis dan tata laksana epilepsi.

### C. TUJUAN

1. Tujuan umum  
Membuat pedoman epilepsi berbasis ilmiah untuk para dokter dalam menangani epilepsi
2. Tujuan khusus
  - a. Memberi rekomendasi bagi rumah sakit/penentu kebijakan untuk menyusun protokol atau panduan praktis klinis epilepsi yang tepat berdasarkan PNPK ini.
  - b. Menciptakan keseragaman dalam tata laksana epilepsi.
  - c. Mencegah kesalahan dalam diagnosis epilepsi.
  - d. Mencegah kesalahan dalam tata laksana epilepsi.

### Daftar pustaka

1. Guerrini R. *Epilepsy in children*. Lancet. 2006;367:499-524.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people: a national clinical guideline*. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2005. h.1-2.
3. Benbadis SR. *Differential diagnosis of epilepsy*. Continuum Lifelong Learn Neurol. 2007;13:48-70.
4. Chadwick D, Smith D. *The misdiagnosis of epilepsy*. Br Med J. 2002;324:495-6.
5. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach*. Epilepsia. 2010;51:883-90.
6. Kvalsund MP, Birbeck GL. *Epilepsy care challenges in developing countries*. Curr Opin Neurol. 2012;25:179-86.
7. World Health Organization. ECOSOC meeting 2009. *Addressing non communicable diseases and mental health: major challenges to*

- sustainable development in the 21st century*. Diakses Juli 2014. Tersedia di : [www.who.int/nmh/publications/discussion\\_paper\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/discussion_paper_en.pdf).
8. Chandra V, Pandav R, Laxminarayan R, Tanner C, Manyam B, Rajkumar S, dkk. *Neurological disorders*. Dalam: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne R, Claeson M, Evans DB, dkk, penyunting. *Disease control priorities in developing countries*. Edisi ke-2. Washington: The World Bank and Oxford University Press; 2006. h. 627-44.
  9. Turner RP. *Pediatric epilepsy: comorbidity and quality of life*. Dalam: Maria BL, penyunting. *Current management in child neurology*. Edisi ke-3. BC Decker; 2005. h. 169-73.
  10. Chisholm D, WHO-CHOICE. *Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis*. *Epilepsia*. 2005;46:751-9.

BAB II  
METODOLOGI

A. PENELUSURAN PUSTAKA

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran Medline secara elektronik dilakukan melalui situs PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) menggunakan kata kunci *epilepsy, epilepsy syndrome, diagnosis, differential diagnosis, epilepsy treatment, antiepileptic drugs, adverse effects, vagus nerve stimulation, ketogenic diet, epilepsy surgery, prognosis, dan prognostic factors*. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel *review* serta buku-buku teks yang ditulis pada tahun 2012 atau sesudahnya.

B. Telaah kritis

Setiap bukti ilmiah yang diperoleh telah ditelaah kritis oleh konsultan saraf anak yang kompeten.

C. Peringkat bukti

Peringkat bukti yang digunakan berdasar atas Oxford Centre for *Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*, yang dapat dilihat pada **Tabel 2.1**.

**Tabel 2.1.** *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*

	<b>Level 1*</b>	<b>Level 2*</b>	<b>Level 3*</b>	<b>Level 4*</b>	<b>Level 5*</b>
Diagnosis	Telaah sistematis studi potong lintang dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi potong lintang tunggal dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi non-konsekutif atau studi tanpa acuan baku yang konsisten	Studi kasus-kontrol atau “acuan baku yang kurang baik atau non-independen”	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit ( <i>mechanism-based reasoning</i> )
Terapi (manfaat)	Telaah sistematis studi acak, telaah sistematis studi <i>nested case-control, n-of-1 trial</i> menggunakan pasien yang bersangkutan	Studi randomisasi tunggal atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	Studi kohort terkontrol tanpa randomisasi (surveilans pascapemasaran) dengan syarat jumlah subyek	Seri kasus, studi kasus-kontrol, atau studi dengan kontrol masa lampau ( <i>historical control</i> )	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit ( <i>mechanism-based reasoning</i> )



	<b>Level 1*</b>	<b>Level 2*</b>	<b>Level 3*</b>	<b>Level 4*</b>	<b>Level 5*</b>
Terapi (efek samping)	, atau studi observasional dengan efek dramatis Telaah sistematis studi acak atau studi <i>n-of-1</i>	Studi acak atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	cukup besar untuk memastikan tidak adanya suatu efek buruk yang sering. (Untuk efek buruk jangka panjang, durasi <i>follow-up</i> harus cukup lama.)**		
Prognosis	Telaah sistematis studi kohort inepsi ( <i>inception cohort</i> )	Studi kohort inepsi	Studi kohort atau kelompok kontrol studi acak*	Seri kasus atau studi kasus-kontrol, atau studi kohort prognosis bermutu rendah**	Tidak dapat digunakan

Catatan:

- \*) Peringkat dapat diturunkan atas dasar kualitas studi, presisi yang buruk, inkonsistensi antar studi, atau karena *effect size* sangat kecil. Peringkat dapat dinaikkan apabila *effect size* sangat besar.
- \*\*\*) Telaah sistematis umumnya selalu lebih baik dibandingkan studi tunggal.

Diterjemahkan dengan modifikasi dari: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/index.aspx?p=5653>.

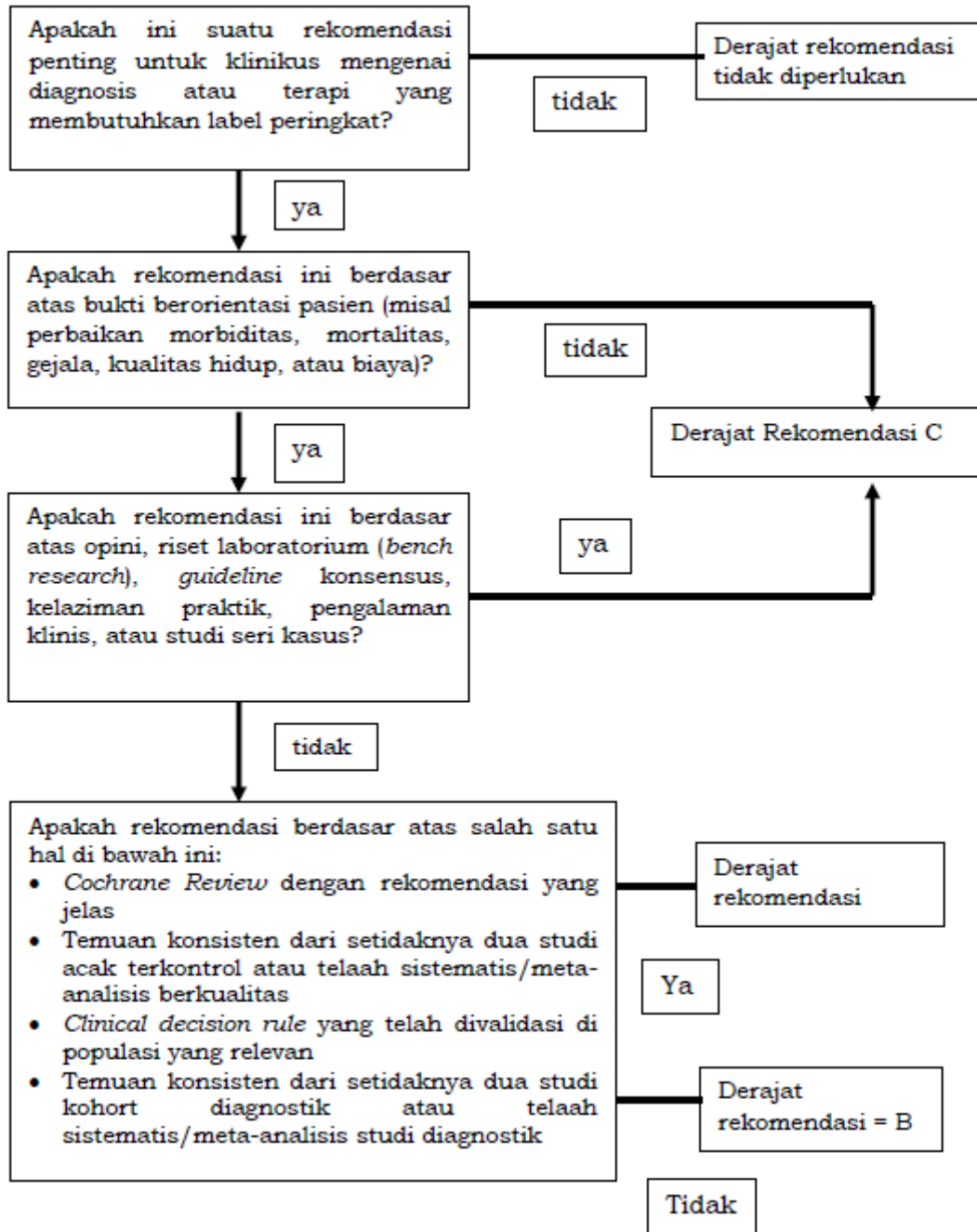
D. Derajat rekomendasi

Derajat rekomendasi dinilai menggunakan metode *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) dari *American Academy of Family Physicians* (**Tabel 2.2**). Algoritme penilaian derajat rekomendasi dapat dilihat pada **Gambar 2.1**.

**Tabel 2.2.** Derajat rekomendasi menurut *Strength of Recommendation Taxonomy*

Derajat rekomendasi	Definisi
A	Rekomendasi atas dasar bukti berorientasi pasien yang konsisten dan berkualitas*.
B	Rekomendasi atas dasar bukti berorientasi pasien yang kurang konsisten dengan kualitas terbatas*.
C	Rekomendasi atas dasar konsensus, kelaziman dalam praktik, pendapat ahli, bukti berorientasi penyakit,* atau seri kasus untuk studi mengenai diagnosis, terapi, pencegahan, atau skrining.
Konsistensi antarstudi	
Konsisten	Sebagian besar studi mendapatkan simpulan yang serupa atau setidaknya koheren (koheren berarti perbedaan dapat dijelaskan) <i>atau</i> Jika ada telaah sistematis atau meta-analisis berkualitas tinggi dan mutakhir, studi-studi tersebut mendukung rekomendasi
Inkonsisten	Variasi bermakna antarstudi dan kurangnya koherensi <i>atau</i> Jika ada telaah sistematis atau meta-analisis berkualitas tinggi dan mutakhir, studi-studi tersebut tidak menemukan bukti konsisten yang menyokong rekomendasi

Diterjemahkan dari: Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, dkk. *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature.* Am Fam Physician. 2004;69:548-6.



**Gambar 2.1.** Algoritme penentuan derajat rekomendasi atas dasar sejumlah bukti yang ada.

Diterjemahkan dengan modifikasi dari: Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, dkk. *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician.* 2004;69:548-6.

**Daftar pustaka**

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*. Diakses Juli 2014. Tersedia di: <http://www.cebm.net/index.aspx?p=5653>.
2. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, dkk. *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature*. *Am Fam Physician*. 2004;69:548-6.

### BAB III

#### DEFINISI, KLASIFIKASI, DAN ETIOLOGI

##### A. PENDAHULUAN

Kejang epileptik dan sindrom epilepsi masing-masing memiliki sistem klasifikasi tersendiri. Kriteria diagnostik yang tepat diperlukan untuk membedakan berbagai macam bentuk bangkitan kejang dan sindrom epilepsi karena hal tersebut sangat penting dalam membuat keputusan klinis yang berdampak terhadap tata laksana selanjutnya. Selain itu, kriteria diagnostik yang seragam akan memudahkan komunikasi dengan klinikus, peneliti, maupun pasien. Kriteria diagnostik yang dibuat harus jelas, obyektif, dan spesifik sehingga dapat membedakan suatu diagnosis tertentu dengan lainnya.

*Commision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE)* pertama kali mempublikasikan mengenai kejang pada tahun 1960 yang kemudian disempurnakan pada tahun 1981. ILAE kemudian membuat publikasi berupa *International Classification of Epileptic Seizures (ICES)* dan *Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes* pada tahun 1985 yang kemudian direvisi pada tahun 1989. Publikasi tahun 1981 dan revisi tahun 1989 inilah yang sampai saat ini paling banyak digunakan di seluruh dunia meskipun sudah beberapa kali diusulkan untuk direvisi. Secara prinsip, pembagian klasifikasi maupun terminologi deskriptif yang digunakan berdasarkan lokasi aktivitas bangkitan kejang dan semiologi yang terlihat secara klinis.

##### B. DEFINISI

**Kejang epileptik** adalah kejadian klinis yang ditandai aktivitas sinkronisasi sekumpulan neuron otak yang abnormal, berlebihan, dan bersifat transien. Aktivitas berlebihan tersebut menyebabkan disorganisasi paroksismal pada satu atau beberapa fungsi otak yang dapat bermanifestasi eksitasi positif (motorik, sensorik, psikis), negatif (hilangnya kesadaran, tonus otot, kemampuan bicara), atau gabungan keduanya. Kejang pertama kali tanpa demam dan tanpa provokasi (***first unprovoked seizure***) adalah satu atau lebih kejang tanpa demam maupun gangguan metabolik akut yang terjadi dalam 24 jam disertai pulihnya kesadaran di antara kejang.

**Epilepsi** didefinisikan sebagai serangan kejang paroksismal berulang tanpa provokasi dengan interval lebih dari 24 jam tanpa penyebab yang jelas.

### C. KLASIFIKASI

Pada tahun 1981, ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang fokal (parsial) berdasarkan tipe bangkitan (yang diobservasi secara klinis maupun hasil pemeriksaan elektrofisiologi), yaitu apakah aktivitas kejang dimulai dari satu bagian otak, melibatkan banyak area, atau melibatkan kedua hemisfer otak. ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang parsial dengan definisi sebagai berikut:

- Kejang umum: gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG menunjukkan keterlibatan kedua hemisfer.
- Kejang parsial (fokal): gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG menunjukkan aktivasi pada neuron terbatas pada satu hemisfer saja.

Klasifikasi ILAE 1981 selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 3.1**.

Selain itu ILAE (1989) juga membagi epilepsi berdasarkan etiologi. Menurut etiologi epilepsi dapat dibagi menjadi:

- Epilepsi atau sindrom epilepsi idiopatik yaitu epilepsi tanpa adanya kelainan struktur otak dan tidak ditemukan defisit neurologi. Faktor genetik diduga berperan pada tipe ini dan biasanya khas mengenai usia tertentu.
- Epilepsi atau sindrom epilepsi simtomatik yaitu epilepsi yang disebabkan satu atau lebih kelainan anatomi dan ditemukan defisit neurologi.
- Epilepsi atau sindrom epilepsi kriptogenik yaitu epilepsi atau sindrom epilepsi yang diasumsikan simtomatik tetapi etiologi masih belum diketahui. Dengan kemajuan ilmu pengetahuan (pemeriksaan pencitraan, genetik, metabolik) klasifikasi kriptogenik banyak yang dapat digolongkan sebagai epilepsi simtomatik.

Klasifikasi epilepsi berdasarkan etiologi dapat dilihat pada **Tabel 3.2**.

**Tabel 3.1.** Klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe bangkitan (ILAE 1981)

---

**Kejang umum**

- Tonik
- Klonik
- Tonik-klonik
- Absans
  - Tipikal absans
  - Atipikal absans
- Mioklonik
- Atonik

**Kejang parsial**

- Kejang parsial sederhana (tanpa gangguan kesadaran)
- Kejang parsial kompleks
  - Dengan gangguan kesadaran pada awal serangan
  - Diawali parsial sederhana lalu diikuti dengan gangguan kesadaran
- Kejang parsial menjadi umum
  - Parsial sederhana menjadi kejang tonik klonik
  - Parsial kompleks menjadi kejang tonik klonik

**Kejang yang belum dapat diklasifikasi**

---

1. Kejang umum

Suatu serangan kejang dikatakan **kejang umum** bila semiologi kejang umum disertai dengan gelombang epileptiform umum. Pada kejang umum terjadi hilang kesadaran yang dapat merupakan gejala awal manifestasi kejang. Gejala motorik yang tampak bersifat bilateral. Beberapa tipe kejang umum ditandai gejala dan gerakan motorik yang terlihat; tonik, klonik, tonik-klonik, mioklonik, atau atonik.

**Kejang tonik** adalah kejang yang ditandai dengan kontraksi otot yang berlangsung selama beberapa detik sampai beberapa menit. Ekstremitas dan tubuh dapat terlihat kaku. Kejang tonik lebih sering terjadi saat tidur, bila terjadi saat periode bangun dapat mengakibatkan penderita terjatuh. Karakteristik gambaran EEG adalah adanya perlambatan aktivitas yang bersifat umum, atau tampak gelombang epileptiform dengan voltase tinggi dan frekuensi cepat ( $\geq 9-10$  Hz).

**Kejang klonik** adalah kejang yang ditandai sentakan mioklonik sekelompok otot dengan pengulangan secara teratur lebih kurang 2-3 siklus per detik serta berlangsung lama, biasanya melibatkan kedua sisi tubuh. Gerakan tersebut tampak menyerupai serangan

mioklonik, namun kejang klonik bersifat repetitif dengan kecepatan yang lebih rendah dibanding serangan mioklonik. Gambaran EEG tipikal pada kejang klonik adalah adanya kompleks paku-ombak lambat dengan frekuensi tinggi ( $\geq 10$  Hz).

**Kejang tonik-klonik** merupakan bentuk kejang dengan kombinasi kedua elemen tipe kejang di atas, dapat tonik-klonik atau klonik-tonik-klonik. Termasuk dalam klasifikasi ini adalah kejang tonik-klonik umum yang sering disebut *grand mal*. Kejang tonik-klonik ditandai dengan kontraksi tonik simetris, diikuti dengan kontraksi klonik bilateral otot-otot somatis. Kejang jenis ini disertai dengan fenomena otonom, termasuk penurunan kesadaran atau apnea.

**Kejang absans** ditandai hilangnya kesadaran yang bersifat sementara. Subkelas kejang absans terdiri atas absans tipikal, atipikal, dan absans dengan gambaran khusus. Kejang **absans tipikal** ditandai dua manifestasi utama; hilang kesadaran transien dan gambaran EEG khas berupa gelombang paku-ombak atau paku majemuk-ombak dengan frekuensi 2,5-3 Hz. Meskipun umumnya tipe ini muncul tanpa disertai bentuk kejang lain, beberapa penderita dapat memperlihatkan manifestasi motorik, yaitu **komponen klonik** (kedutan kelopak mata, alis, dan mulut), komponen **atonik** (hilangnya tonus otot mendadak yang menyebabkan kepala terkulai, kehilangan daya genggam, tapi jarang menyebabkan pasien terjatuh), komponen tonik (mata berputar dan kepala bergerak ke belakang, batang tubuh melengkung), atau automatisasi (gerakan repetitif yang intens misalnya gerakan mengecap-ngecap, menelan, berjalan). **Absans atipikal** memiliki gambaran motorik yang sama dengan tipikal namun lebih berat (misalnya atonia menyebabkan penderita terjatuh), namun proses kehilangan kesadaran berlangsung lebih perlahan dan progresif, demikian pula pemulihannya memerlukan waktu lebih lama (tidak seperti bentuk tipikal yang terjadi secara cepat dan mendadak). Gambaran EEG memperlihatkan gambaran paku-ombak dengan frekuensi  $< 2,5$  Hz. **Kejang mioklonik** adalah kontraksi otot tunggal atau multipel yang terjadi secara tiba-tiba, cepat ( $< 100$  milidetik), dengan topografi yang bervariasi (aksial,



ekstremitas proksimal, distal). Kejang mioklonik dapat terjadi unilateral atau bilateral. Gambaran EEG tipikal memperlihatkan gambaran kompleks paku majemuk-ombak, atau lebih jarang berupa gambaran paku-ombak, atau tajam-ombak. Kejang mioklonik-atonik, sebelumnya disebut kejang mioklonik-astatik, merupakan bentuk kejang atonia yang didahului kejang mioklonik, umumnya menyebabkan penderita terjatuh tiba-tiba (*drop attacks*). Gambaran EEG memperlihatkan gelombang paku-ombak; gelombang paku terbentuk saat kejang mioklonik dan gelombang ombak menyertai atonia.

**Kejang atonik** adalah kejang yang ditandai dengan hilangnya tonus otot tanpa didahului kejang mioklonik atau tonik yang berlangsung  $\geq 1-2$  detik, melibatkan kepala, batang tubuh, rahang, atau otot-otot ekstremitas.

## 2. Kejang parsial

**Kejang parsial** atau **kejang fokal** bermula dari struktur kortikal atau subkortikal dari satu hemisfer, namun dapat menyebar ke area lain, baik ipsilateral maupun kontralateral. Kejang parsial dibagi menjadi tiga kategori, yaitu kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks, dan kejang parsial menjadi umum.

**Kejang parsial sederhana** adalah kejang fokal tanpa disertai gangguan kesadaran. Gambaran EEG iktal akan menunjukkan gelombang epileptiform fokal kontralateral dimulai dari area korteks yang terpengaruh. Kejang parsial sederhana ini dapat menunjukkan kejang disertai gejala motorik, somatosensorik atau sensorik khusus (*special sensory*), autonom, atau perilaku.

**Kejang parsial kompleks** adalah kejang fokal disertai hilang atau perubahan kesadaran. Gambaran EEG iktal menunjukkan adanya cetusan unilateral atau terkadang bilateral tidak bersamaan. Kejang parsial kompleks dapat mengambil salah satu dari dua manifestasi di bawah ini:

- a. kejang parsial sederhana pada awal serangan diikuti hilang kesadaran

b. hilang kesadaran dimulai dari saat awal serangan.

**Kejang parsial menjadi umum** ditandai dengan kejang fokal yang diikuti kejang umum. Kejang umum dapat berbentuk tonik, klonik, atau tonik-klonik. Gambaran EEG iktal menunjukkan cetusan lokal dimulai dari korteks yang terpengaruh, diikuti gambaran cetusan umum.

**Tabel 3.2.** Klasifikasi epilepsi berdasarkan etiologi (ILAE 1989)

---

1.	Epilepsi dan sindrom epilepsi fokal
1.1	Idiopatik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes</i></li><li>• <i>Childhood epilepsy with occipital paroxysms</i></li><li>• <i>Primary reading epilepsy</i></li></ul>
1.2	Simtomatik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood</i> (sindrom Kojewnikow)</li><li>• Sindrom epilepsi yang ditandai presipitasi spesifik</li><li>• Epilepsi lobus temporal</li><li>• Epilepsi lobus frontal</li><li>• Epilepsi lobus parietal</li><li>• Epilepsi lobus oksipital</li></ul>
1.3	Kriptogenik
2.	Epilepsi dan sindrom epilepsi umum
4.1	Idiopatik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Benign neonatal familial convulsions</i></li><li>• <i>Benign neonatal convulsions</i></li><li>• <i>Benign myoclonic epilepsy in infancy</i></li><li>• <i>Childhood absence epilepsy (pyknolepsy)</i></li><li>• <i>Juvenile absence epilepsy</i></li><li>• <i>Juvenile myoclonic epilepsy (impulsive petit mal)</i></li><li>• <i>Epilepsy with grand mal (GTCS) seizures on awakening</i></li><li>• <i>Epilepsi umum idiopatik lain yang belum dapat didefinisikan</i></li><li>• <i>Epilepsi dengan kejang disebabkan oleh aktivasi spesifik</i></li></ul>
4.2	Simtomatik
4.2.1	Etiologi non spesifik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Early myoclonic encephalopathy</i></li><li>• <i>Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts</i></li><li>• Epilepsi umum simtomatik yang belum dapat didefinisikan</li></ul>
4.2.2	Sindrom spesifik
4.3	Kriptogenik atau simtomatik
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>West syndrome (infantile spasms)</i></li><li>• <i>Lennox-Gastaut syndrome</i></li><li>• <i>Epilepsy with myoclonic-astatic seizures</i></li><li>• <i>Epilepsy with myoclonic absences</i></li></ul>
3.	Epilepsi dan sindrom epilepsi tidak dapat ditentukan fokal atau umum
3.1	Dengan kedua bentuk kejang umum dan fokal
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Neonatal seizures</i></li><li>• <i>Severe myoclonic epilepsy in infancy</i></li><li>• <i>Epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep</i></li><li>• <i>Acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)</i></li><li>• Epilepsi lain yang belum terdefinisi</li></ul>
3.2	Tanpa kedua gejala umum atau fokal
4.	Sindrom epilepsi khusus
4.1.	Kejang berhubungan dengan situasi
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kejang demam</li><li>• <i>Isolated seizures</i></li></ul>
4.2.	Kejang yang timbul hanya karena masalah metabolik akut atau suatu kondisi toksik (alkohol, obat-obatan, eklampsia)

---

Dari klasifikasi 1989 terdapat klasifikasi baru yaitu suatu sindrom epilepsi. Sindrom epilepsi adalah suatu entitas klinis yang ditandai dengan sekumpulan gambaran elektroklinis khas dan manifestasi yang khas pula.<sup>3</sup> Tidak semua jenis epilepsi termasuk kedalam suatu sindrom. Klasifikasi ILAE 2010 menerangkan sindrom epilepsi adalah suatu entitas yang memiliki karakteristik elektroklinis khas, meliputi; usia saat awitan gambaran EEG, tipe kejang, perkembangan neurodevelopmental, pola penurunan, respons terhadap terapi, dan prognosis.

#### D. ETIOLOGI

Etiologi epilepsi umumnya tidak diketahui. Klasifikasi berdasarkan ILAE 2010, mengganti terminologi dari idiopatik, simptomatis, atau kriptogenik, menjadi genetik, struktural/metabolik, dan tidak diketahui. **Genetic epilepsy syndrome** adalah epilepsi yang diketahui/diduga disebabkan oleh kelainan genetik dengan kejang sebagai manifestasi utama. **Structural/metabolic syndrome** adalah adanya kelainan struktural/metabolik yang menyebabkan seseorang berisiko mengalami epilepsi, contohnya; epilepsi setelah sebelumnya mengalami stroke, trauma, infeksi SSP, atau adanya kelainan genetik seperti tuberosklerosis dengan kelainan struktur otak (tuber). Epilepsi digolongkan sebagai **“unknown cause”** bila penyebabnya belum diketahui.

Kelainan genetik yang dapat menyebabkan epilepsi antara lain:

1. Kelainan kromosom: sindrom *fragile X*, sindrom Rett.
2. Trisomi parsial 13q22-q<sub>ter</sub> berhubungan dengan epilepsi umum awitan lambat dan leukoensefalopati.

Kelainan struktural/metabolik yang dapat menyebabkan epilepsi antara lain

1. Kelainan neurokutan: tuberosklerosis, neurofibromatosis, hipomelanosis Ito, sindrom Sturge-Weber.
2. Palsi serebral (PS); epilepsi didapatkan pada 50% PS spastik kuadriplegia atau hemiplegia dan 26% PS spastik diplegia atau diskinetik.
3. Sklerosis hipokampus, gliosis, dan hilangnya neuron sehingga mengubah rangkaian sirkuit menjadi epileptogenesis, termasuk *mesial temporal sclerosis*.

4. Malformasi serebral atau kortikal (didapatkan pada 40% epilepsi intraktable), hemimegalensefali, focal cortical dysplasia (FCD), heterotopia nodular periventrikular, agiria, pakigiria, skizensefali, polimikrogiria.
5. Tumor otak dan lesi lain; astrositoma, gangliositoma, ganglioglioma, angioma kavernosum.
6. Trauma kepala.
7. Infeksi; ensefalitis herpes simpleks, meningitis bakterial, malaria serebral, sistiserkosis.
8. Kelainan metabolik bawaan.

### **Daftar pustaka**

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ. *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.
2. International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electroencephalo-graphic classification of epileptic seizures*. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
4. Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet*. 2006;367:499-524.
5. Blume WT, Luders HO, Mizhari E. *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia*. 2001;42:1212-8.
6. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss RE. *Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography*. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain*. 1975;98:427-40.
7. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T. *Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizure, and discussion on the nosology of the syndrome*. *Brain Dev*. 2001;23:757-64.
8. Hoie B, Sommerfelt K, Waaler PE, Alsaker FD, Skeidsvoll H, Mykletun A. *The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study*. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:530-6.

9. Engel J Jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia*. 2001;42:789-803.

**Rangkuman rekomendasi**

- Epilepsi adalah serangan paroksismal berulang tanpa provokasi dengan interval lebih dari 24 jam tanpa penyebab yang pasti.
- Klasifikasi epilepsi menurut ILAE 1981 berdasar atas bangkitan kejang, yaitu: (1) kejang umum (tonik, klonik, tonik-klonik, atonik, absans, mioklonik), (2) kejang fokal (fokal sederhana, fokal kompleks, kejang fokal menjadi umum), (3) kejang yang belum dapat diklasifikasi.
- Klasifikasi epilepsi menurut ILAE 1989 terbagi menjadi: (1) epilepsi dan sindrom epilepsi fokal, (2) epilepsi dan sindrom epilepsi umum, (3) epilepsi dan sindrom epilepsi tidak dapat ditentukan fokal atau umum, (4) sindrom epilepsi khusus. Masing-masing klasifikasi terbagi lagi menjadi idiopatik, simtomatik, dan kriptogenik.
- Etiologi epilepsi berdasarkan klasifikasi ILAE 2010 dibagi menjadi: (1) genetik, (2) struktural/metabolik, (3) tidak diketahui.

## BAB IV DIAGNOSIS

Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan apabila terdapat dua atau lebih episode kejang tanpa provokasi dengan interval 24 jam atau lebih atau apabila terdapat manifestasi khas suatu sindrom epilepsi. Kejang tanpa provokasi adalah kejang yang tidak dicetuskan oleh demam, gangguan elektrolit atau metabolik akut, trauma, atau kelainan intrakranial akut lainnya. Diagnosis epilepsi pada anak dan remaja dapat ditegakkan oleh dokter spesialis anak yang sudah dilatih dan/atau pakar di bidang epilepsi.

### A. DIAGNOSIS KEJANG EPILEPTIK

Diagnosis epilepsi merupakan diagnosis klinis yang terutama ditegakkan atas dasar anamnesis dan pemeriksaan fisis-neurologis. Penegakkan diagnosis epilepsi dimulai dengan penentuan secara klinis apakah kejang merupakan kejang epileptik, berdasar atas deskripsi serangan atau pengamatan kejang secara langsung serta gejala dan temuan lain pada anamnesis dan pemeriksaan fisis. Anamnesis dapat didapatkan dari pasien, orang lain yang menyaksikan atau mengetahui riwayat serangan, serta bilamana memungkinkan, dari saksi mata yang melihat serangan. Dalam menentukan serangan merupakan suatu kejang epileptik, diagnosis banding yang lain perlu disingkirkan. Diagnosis kejang epileptik atas dasar temuan klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisis, dengan baku emas pemantauan jangka panjang) memiliki sensitivitas 97,7% dan spesifisitas 100% (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

#### *Diagnosis banding kejang epileptic*

Diagnosis banding epilepsi adalah kejang non-epileptik dan serangan paroksismal bukan kejang (peringkat bukti 5, derajat rekomendasi C). Yang termasuk kejang non-epileptik adalah kejang demam, kejang refleks, kejang anoksik, kejang akibat *withdrawal* alkohol, kejang yang dicetuskan obat-obatan atau bahan kimiawi lainnya, kejang pascatrauma, dan kejang akibat kelainan metabolik atau elektrolit akut. Dalam menentukan suatu serangan merupakan kejang epileptik, perlu disingkirkan pelbagai serangan paroksismal non-epileptik (**Tabel 5.1**). Pembedaan kejang epileptik, kejang non-epileptik, dan serangan paroksismal bukan kejang dilakukan melalui

anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan penunjang sesuai indikasi yang ditemukan pada anamnesis dan pemeriksaan fisis. Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) dengan rekaman video pada saat terjadi serangan terkadang dapat membantu menentukan apakah serangan merupakan kejang epileptik, namun pemeriksaan EEG dan rekaman video secara terpisah tidak dapat menentukan atau menyingkirkan kejang epileptik dan bukan merupakan pemeriksaan baku emas.

**Tabel 4.1.** Serangan paroksismal non-epileptik pada anak

---

<b>Perubahan atau penurunan kesadaran</b>
<i>Breath-holding spells</i>
Sinkop
<b>Gerakan menyerupai kejang</b>
<i>Tic/sindrom Tourette</i>
Hiperekpleksia/ <i>exaggerated startle</i>
Spasmus nutans
Refluks gastroesofagus/sindrom Sandifer
Diskinesia/gerak involunter
<i>Pseudoseizures</i>
<i>Benign sleep myoclonus</i>
<b>Perubahan perilaku</b>
<i>Night terrors</i>
Somnambulisme
Melamun
<b>Fenomena sensorik atau autonom</b>
Migren
Vertigo paroksismal
<i>Cyclic vomiting</i>
Hiperventilasi

---

Diterjemahkan dengan modifikasi dari: Rothner AD. 'Not everything that shakes is epilepsy.' The differential diagnosis of paroxysmal nonepileptiform disorders. *Clev Clin J Med.* 1989;56S:S206-13

## B. PENENTUAN TIPE KEJANG

Setelah dipastikan serangan merupakan kejang epileptik, langkah selanjutnya adalah penentuan tipe kejang, apakah kejang bersifat umum atau fokal (menjadi umum atau tidak), serta bentuk kejang (tonik, klonik,

tonik-klonik, absans, mioklonik, atonik, spasme infantil, sensorik/autonom, dan lain-lain). Tipe kejang ditentukan melalui anamnesis atau mengamati langsung serangan bilamana memungkinkan, dan dapat ditunjang dengan pemeriksaan EEG. Tipe kejang tertentu dapat diprovokasi dengan cukup aman di poliklinik, misalnya absans dengan provokasi hiperventilasi.

### C. DIAGNOSIS SINDROM EPILEPSI

Setelah diagnosis epilepsi ditegakkan dan tipe kejang diketahui, perlu ditentukan apakah epilepsi pada pasien termasuk dalam sindrom klinis tertentu. Sindrom epilepsi dapat berhubungan dengan etiologi epilepsi. Beberapa sindrom epilepsi yang sering dijumpai dapat dilihat pada **Tabel 4.2**.

**Tabel 4.2.** Sindrom epilepsi yang sering dijumpai

Sindrom	Kriteria diagnosis
Epilepsi infantil familial benigna	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diturunkan secara autosomal dominan</li> <li>- Kejang tanpa demam dimulai pada usia 6 bulan dan sudah menghilang pada usia 2 tahun</li> <li>- Kejang fokal tonik atau klonik dengan atau tanpa automatisasi, dapat campuran dan sering didahului apnea</li> <li>- Perkembangan psikomotor normal</li> <li>- EEG interiktal dapat normal</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>
Epilepsi absans pada anak ( <i>childhood absence epilepsy</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usia awitan 4-10 tahun, rerata 6 tahun</li> <li>- 20% memiliki riwayat kejang demam</li> <li>- Serangan lena (bengong) dengan durasi yang singkat, dimulai dan berakhir secara mendadak, frekuensi sangat sering, dapat disertai manifestasi lain misalnya mengecap-ngecap atau mioklonia kelopak mata.</li> <li>- Mudah diprovokasi dengan hiperventilasi</li> <li>- Status neurologis dan perkembangan umumnya normal</li> <li>- EEG iktal berupa gelombang paku-ombak 3 spd teratur dan simetris bilateral. Terkadang dapat terlihat gelombang paku-ombak majemuk dengan perlambatan gelombang irama dasar. EEG interiktal umumnya normal.</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>



Sindrom	Kriteria diagnosis
<p><i>Juvenile absence epilepsy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usia awitan 9-13 tahun</li> <li>- Serangan absans memiliki frekuensi lebih jarang dibandingkan pada <i>childhood absence epilepsy</i>, namun durasi serangan lebih panjang</li> <li>- Dapat disertai kejang tonik-klonik umum terutama pada pagi hari, dan kejang mioklonik</li> <li>- EEG menunjukkan gelombang paku-ombak atau paku majemuk-ombak (<i>polyspike-wave</i>) umum dengan frekuensi 3-4 spd</li> <li>- Gelombang irama dasar normal namun terkadang dapat diselingi gelombang paku atau paku majemuk</li> <li>- Sebagian besar pasien dapat bebas kejang, namun sebagian lagi membutuhkan pengobatan seumur hidup.</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>
<p><i>Benign epilepsy with centrotemporal spikes</i> (BECTS); epilepsi Rolandik</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kejang diawali parastesia mukosa mulut dan hipersalivasi diikuti kontraksi wajah, lidah, dan otot-otot faring sehingga terjadi disartria, disfagia, dan keluarnya air liur. Selanjutnya terjadi kejang klonik pada lengan (jarang pada kaki), dan akhirnya kejang seluruh tubuh.</li> <li>- EEG interiktal menunjukkan gelombang paku di sentral dan mid-temporal. Gelombang irama dasar biasanya normal.</li> <li>- Perkembangan umumnya normal</li> <li>- Remisi dalam 2-4 tahun setelah diagnosis dan sebelum usia 16 tahun</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 1, derajat rekomendasi A)</p>
<p>Sindrom Panayiotopoulos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usia 1-14 tahun, rerata 5 tahun</li> <li>- Gejala autonomi berupa muntah peri-iktal, pucat, miosis, inkontinensia, batuk, dan hipersalivasi</li> <li>- Dapat didahului aura visual</li> <li>- Kejang biasanya malam hari dan berlangsung &gt;5 menit</li> <li>- EEG interiktal menunjukkan gelombang paku oksipital (75%), aktivitas epileptik meningkat dalam keadaan tidur, dan gelombang irama dasar biasanya normal.</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>
<p>Epilepsi umum dengan kejang demam plus (<i>generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diturunkan secara autosomal dominan</li> <li>- Kejang umum disertai demam, diawali dengan kejang demam pada usia &lt;6 tahun yang menetap hingga usia &gt;6 tahun</li> <li>- Umumnya menghilang pada usia remaja namun dapat berlanjut sampai dewasa</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>

Sindrom	Kriteria diagnosis
Sindrom Janz ( <i>juvenile myoclonic epilepsy</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Satu atau lebih dari bentuk kejang berikut: <i>myoclonic jerks</i>, kejang umum tonik-klonik, dan kejang absans</li> <li>- Serangan biasanya terjadi pada pagi hari saat bangun tidur.</li> <li>- Pada EEG ditemukan <i>bilateral polyspike-and-slow-wave</i> 4-6 spd terutama di daerah frontal dengan gelombang irama dasar yang normal; dapat dijumpai asimetri.</li> </ul>
Sindrom West	<p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spasme infantil</li> <li>- Keterlambatan atau terhentinya perkembangan psikomotor</li> <li>- Hipsaritmia pada EEG</li> </ul> <p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>
Sindrom Dravet	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Awitan kejang dalam tahun pertama</li> <li>- Kejang tonik umum atau hemiklonik</li> <li>- Perkembangan dan fungsi kognitif normal sebelum awitan kejang</li> <li>- Kemunduran atau terhentinya perkembangan psikomotor setelah awitan kejang</li> <li>- EEG mula-mula normal, namun kemudian menunjukkan perlambatan irama dasar dan gelombang paku majemuk yang bersifat fokal, multifokal, atau umum</li> </ul>
<p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perkembangan normal sampai usia 3-6 tahun kemudian timbul gangguan fungsi berbicara baik ekspresif maupun reseptif</li> <li>- 75% mengalami kejang, namun jarang yang berat</li> <li>- EEG menunjukkan gelombang paku dan gelombang tajam sentrotemporal bilateral yang menyebar menjadi umum</li> <li>- Seringkali ditemukan <i>electrical status epilepticus during sleep</i></li> </ul>
Sindrom Landau-Kleffner ( <i>acquired epileptic aphasia</i> )	<p>(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)</p>
Sindrom Lennox-Gastaut	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom epilepsi berat dengan prognosis buruk</li> <li>- Lebih dari satu tipe kejang, terbanyak tonik dan atonik, dapat juga absans atipik, tonik-klonik, dan mioklonik.</li> <li>- Lebih dari 25% pasien mempunyai riwayat spasme infantil.</li> <li>- Sering disertai disabilitas intelektual dan kelainan neurologis lainnya.</li> <li>- EEG interiktal menunjukkan <i>slow spike wave</i> kurang dari 2,5 Hz yang umum.</li> </ul>

Sindrom	Kriteria diagnosis
	(peringkat buktiperingkat bukti 4, derajat rekomendasi C)

#### D. PEMERIKSAAN PENUNJANG DALAM DIAGNOSIS EPILEPSI

##### 1. *Elektroensefalografi*

Walaupun EEG secara rutin dilakukan pada kejang tanpa provokasi pertama dan pada (dugaan) epilepsi, pemeriksaan ini bukanlah baku emas untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Kelainan pada EEG dapat ditemukan pada 2-4% anak yang tidak pernah kejang; sebaliknya, EEG interiktal pertama dapat normal pada 55% anak dengan kejang pertama tanpa provokasi. Gambaran EEG saja tanpa memandang informasi klinis tidak dapat menyingkirkan maupun menegakkan diagnosis epilepsi.

Pada EEG diperhatikan frekuensi dan amplitudo gelombang irama dasar, ada tidaknya asimetri, serta ada tidaknya aktivitas epileptiform yang dapat berupa gelombang paku, gelombang tajam, paku-ombak, tajam-ombak, paku multipel, *burst-suppression*, dan hipsaritmia. Diperhatikan juga lokalisasi aktivitas abnormal, bila ada. Peran EEG pada epilepsi adalah sebagai berikut (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi B);

- a. membantu menentukan tipe kejang
- b. menunjukkan lokalisasi fokus kejang bila ada
- c. membantu menentukan sindrom epilepsi
- d. pemantauan keberhasilan terapi
- e. membantu menentukan apakah terapi obat antiepilepsi dapat dihentikan.

Secara tersendiri, sensitivitas EEG untuk mendiagnosis epilepsi hanya 25-56%, sedangkan spesifisitasnya 78-98%. Jika digunakan bersama dengan temuan klinis pada anamnesis dan pemeriksaan neurologis, maka sensitivitasnya menjadi 98,3% (IK95% 96,3 sampai 99,2) dan spesifisitasnya 86% (IK95% 78,8 sampai 91,2) (peringkat buktiperingkat bukti 2). Beberapa hal yang dapat meningkatkan nilai diagnostik EEG adalah sebagai berikut:

- a. pengulangan EEG (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- b. melakukan EEG pada saat tidur (sensitivitas 81%), terutama apabila dilakukan pengulangan siklus bangun-tidur (sensitivitas 92%) (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- c. deprivasi tidur parsial meningkatkan angka deteksi aktivitas epileptiform pada EEG sebesar 10% (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- d. hiperventilasi, terutama pada epilepsi absans (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- e. stimulasi fotik (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B).

## 2. Pencitraan

Peran pencitraan adalah untuk mendeteksi adanya lesi otak yang mungkin menjadi faktor penyebab epilepsi atau kelainan neurodevelopmental yang menyertai. Pencitraan dilakukan untuk menentukan etiologi, memperkirakan prognosis, dan merencanakan tata laksana klinis yang sesuai. *Magnetic resonance imaging* (MRI) merupakan pencitraan pilihan untuk mendeteksi kelainan yang mendasari epilepsi (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi A). Indikasi MRI pada anak dengan epilepsi adalah sebagai berikut:

- a. Epilepsi fokal berdasarkan gambaran klinis atau EEG (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi A)
- b. Pemeriksaan neurologis yang abnormal, misalnya adanya defisit neurologis fokal, stigmata kelainan neurokutan, tanda malformasi otak, keterlambatan perkembangan yang bermakna, atau kemunduran perkembangan (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi A)
- c. Anak berusia kurang dari 2 tahun (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- d. Anak dengan gejala khas sindrom epilepsi simtomatik, misalnya spasme infantil atau sindrom Lennox-Gastaut (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi A)

- e. Epilepsi intraktabel (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi B)
- f. Status epileptikus (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi A).

Pemeriksaan lain yang dapat dikerjakan untuk mencari etiologi epilepsi, menentukan prognosis dan tata laksana adalah pemeriksaan sitogenetik, metabolik dan analisis kromosom.

#### **Rangkuman rekomendasi**

- Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan apabila terdapat dua atau lebih episode kejang tanpa provokasi dengan interval 24 jam atau lebih atau apabila terdapat manifestasi khas suatu sindrom epilepsi.
- Diagnosis epilepsi merupakan diagnosis klinis yang terutama ditegakkan atas dasar anamnesis dan pemeriksaan fisis-neurologis (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).
- Perlu dibedakan apakah serangan yang timbul merupakan kejang epileptik, kejang non-epileptik, atau serangan paroksismal non epileptiform (peringkat bukti 5, derajat rekomendasi C).
- Setelah dipastikan serangan merupakan kejang epileptik, perlu ditentukan tipe dan bentuk kejang, serta apakah termasuk sindrom epilepsi tertentu.
- Pemeriksaan EEG bukanlah baku emas untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Gambaran EEG saja tanpa memandang informasi klinis tidak dapat menyingkirkan maupun menegakkan diagnosis epilepsi (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).
- Pencitraan bertujuan mendeteksi lesi otak yang mungkin menjadi faktor penyebab epilepsi atau kelainan neurodevelopmental yang menyertai. Pencitraan dilakukan untuk menentukan etiologi, memperkirakan prognosis, dan merencanakan tata laksana klinis yang sesuai. *Magnetic resonance imaging (MRI)* merupakan pencitraan pilihan (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi A).

## Daftar pustaka

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bocagz A, Cross JH, Elger CE, dkk. *ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
2. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
3. Stroink H, van Donselaar CA, Geerts AT, Peters ACB, Brouwer OF, Arts WFM. *The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children*. *Neurology*. 2003;60:979-82.
4. Van Donselaar CA, Stroink H, Arts W. *How confident are we of the diagnosis of epilepsy?* *Epilepsia*. 2006;47:9-13.
5. Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, Camosso-Stepinovic J, Baker R. *Clinical guidelines and evidence review for the epilepsies: Diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care*. London: Royal College of General Practitioners; 2004.
6. Benbadis S. *The differential diagnosis of epilepsy: A critical review*. *Epilepsy Behavior*. 2009;15:15-21.
7. Vigeveno F. *Benign familial infantile seizures*. *Brain Dev*. 2005;27:172-7.
8. Medina M, Bureau M, Hirsch E, Panayiotopoulos C. *Childhood absence epilepsy*. Dalam: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari C, penyunting. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Edisi ke-5. John Libbey Eurotext Ltd; 2012. h. 277-95.
9. Nordli Jr DR. *Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*. 2005;46:48-56.
10. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. *The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis*. *Neurology*. 1997;48:430-7.
11. Caraballo R, Cersosimo R, Fejerman N. *Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients*. *Epilepsia*. 2007;48:1054.
12. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome*. *Ann Neurol*. 1999;45:75-81.
13. Pedersen SB, Petersen KA. *Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features*. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:160.

14. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S. *Infantile spasms: a US consensus report*. *Epilepsia*. 2010;51:2175
15. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA. *Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults*. *Neurology*. 2006;67:2224-6.
16. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I. *Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients*. *Brain Dev*. 2010;32:71-7.
17. Specchio N, Balestri M, Trivisano M. *Electroencephalographic features in Dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients*. *J Child Neurol*. 2012;27:439-44.
18. Fernandez IS, Chapman KE, Peters JM. *The Tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America*. *Epilepsia*. 2013;54:741-50.
19. Arzimanoglou A, French J, Blum WT. *Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology*. *Lancet Neurol*. 2009;8:82-93.
20. Khan A, Baheerathan A. *Electroencephalogram after first unprovoked seizure in children: routine, unnecessary or case-specific*. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8:1-4.
21. Smith SJM. *EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:2-7.
22. Panayiotopoulos CP. *The epilepsies: seizures, syndromes, and management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005.
23. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. *How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis*. *Epilepsia*. 2000;41:1269-75.
24. Binnie CD, Stefan H. *Modern electroencephalography: its role in epilepsy management*. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1671-97.
25. Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC, dkk. *The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures*. *Epilepsia*. 1997;38:595-9.
26. Roupakiotis SC, Gatzonis SD, Triantafyllou N, Mantouvalos V, Chioni A, Zournas C, dkk. *The usefulness of sleep and sleep deprivation as*

- activating methods in electroencephalographic recording. Contribution to a long-standing discussion. Seizure. 2000;9:580-4.*
27. Holmes MD, Dewaraja AS, Vanhatalo S. *Does hyperventilation elicit epileptic seizures?* Epilepsia. 2004;45:618-20.
  28. Guaranha MSB, Garzon E, Buchpiguel CA, Tazima S, Yacubian EMT, Sakamoto AC. *Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring.* Epilepsia. 2005;46:69-75.
  29. Siddiqui SR, Zafar A, Khan FS, Shaheen M. *Effect of hyperventilation on electroencephalographic activity.* J Pak Med Assoc. 2011;61:850-2.
  30. Pillai J, Sperling MR. *Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy.* Epilepsia. 2006;47:14-22.
  31. 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;50:2037-53.
  32. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, Spencer SS, Kim JH, Lange RC, dkk. *Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients.* Radiology. 1996;201:97-105.
  33. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. *Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study.* Pediatrics. 2000;106:527-32.
  34. Kuzniecky RL, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Palmer C, Morawetz R, dkk. *Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: relative sensitivity and specificity.* Neurology. 1997;49:774-6.
  35. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. *Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup.* Epilepsia. 2000;41:395-9.
  36. Gano D, Sargent MA, Miller SP, Connolly MB, Wong P, Glass HC, dkk. *MRI findings in infants with infantile spasms after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.* Pediatr Neurol. 2013;49:401-5.



BAB V  
TATA LAKSANA

A. TATA LAKSANA UMUM

1. *Informasi Bagi Anak, Orangtua, dan Keluarga*

Keluarga yang memiliki anak dengan epilepsi berhak mendapatkan informasi yang jelas dan akurat tentang kondisi anak, jenis epilepsi, rencana terapi, efek samping dan interaksi OAE, aktivitas yang diperbolehkan serta pengaruh epilepsi dalam kehidupan sehari-hari. Jika pasien atau keluarga belum mendapatkan informasi yang jelas tentang epilepsi selama kunjungan dokter, maka harus diberikan informasi tertulis, nomor telepon yang dapat dihubungi jika ada hal-hal emergensi atau jika ada pertanyaan (peringkat bukti peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Informasi untuk keluarga harus disesuaikan dengan tingkat pendidikan, sosial-ekonomi dan budaya. Informasi lebih banyak ditujukan kepada orangtua dibandingkan secara langsung kepada anak karena tingkat pemahaman pada anak belum memadai. Anak yang sudah besar dapat diajak bicara dan diterangkan tentang kondisinya. Orangtua dan pasien harus diberikan kesempatan untuk bertanya dan berdiskusi tentang penyakitnya (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C)

Daftar tilik informasi sebaiknya dipergunakan untuk membantu tenaga kesehatan memberikan informasi yang akurat kepada anak, orangtua dan keluarga (*good practice points*). Contoh daftar tilik tersebut dapat dilihat **Tabel 5.1** (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

**Tabel 5.1.** Daftar tilik informasi mengenai epilepsi

<b>Informasi umum</b>
<b>Informasi umum tentang epilepsi</b>
Penjelasan apa itu epilepsi
Penyebab yang paling mungkin
Apa yang harus dilakukan ketika anak mengalami kejang
Penjelasan prosedur diagnostik
Klasifikasi kejang

---

**Informasi umum**

---

Sindrom  
Epidemiologi  
Prognosis  
Genetik  
*Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)*

---

**Gaya hidup**

Sekolah  
Kegiatan rekreasi  
Pola pengasuhan  
Keamanan (*safety*) dan restriksi aktivitas  
Fotosensitifitas  
Tanda bahaya dan pengawasan  
Gelang identitas

---

**Obat antiepilepsi**

Pilihan obat  
Efikasi  
Lupa minum obat  
Efek samping  
Kepatuhan  
Interaksi obat

---

**Aspek psikososial**

Stigma  
Problem memori  
Depresi  
Kecemasan  
Percaya diri  
Problem perilaku

---

**Organisasi pendukung**

Organisasi yang dapat dihubungi

---

**Informasi untuk kelompok tertentu**

---

**Kelompok usia > 12 tahun**

Mengendarai kendaraan bermotor  
Pekerjaan  
Aktivitas sosial  
Alkohol dan NAPZA  
Pencetus kejang  
Kontrasepsi  
Prakonsepsi (efek teratogenik)  
Kehamilan dan menyusui  
Obat bebas

---

**Kelompok epilepsi intraktabel**

Proteksi terhadap trauma  
Biaya pengobatan  
Mengatasi problem akademik  
Mengatasi problem perilaku

---

## 2. *Informasi Untuk Sekolah*

Orangtua dan keluarga biasanya khawatir anak mengalami kejang di sekolah dan kemungkinan anak akan mendapat stigma negatif akibat hal tersebut. Pihak sekolah diharapkan untuk memberikan lingkungan yang aman bagi anak, yang sayangnya, dapat membatasi aktivitas anak di sekolah. Pihak sekolah harus mendapatkan informasi yang jelas tentang kondisi anak dan cara penanganan jika anak mengalami kejang di sekolah. Sebaiknya kondisi anak dibicarakan secara terbuka bersama orangtua, anak, tenaga kesehatan, dan pihak sekolah bagaimana sebaiknya penanganan anak di sekolah. Risiko trauma sekecil apapun tetap ada, tetapi sebaiknya hal tersebut tidak mengganggu aktivitas dan kemandirian anak di sekolah (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Anak perlu diajak berbicara untuk menentukan informasi apa yang dapat diberikan serta bagaimana cara menyampaikan kondisi anak kepada teman-temannya. Hal tersebut akan mengurangi stigma negatif yang mungkin didapat dari teman sebaya jika mereka tidak mendapat informasi yang baik. Anak dengan epilepsi yang belum terkontrol mungkin memerlukan dukungan lebih untuk mengikuti aktivitas sekolah. Edukasi dan konseling psikologis dapat membantu kesiapan pihak sekolah, anak dan orangtua dalam mengatasi masalah tersebut (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

## 3. *Manajemen Risiko*

### a. *Keamanan (safety)*

Ketika diagnosis epilepsi ditegakkan, hal yang menjadi kekhawatiran orangtua adalah keamanan. Hal tersebut menyebabkan orangtua membatasi aktivitas anak dalam hal olahraga, aktivitas sosial, kegiatan ekstrakurikular, yang sebetulnya tidak perlu. Risiko trauma pada anak epilepsi ternyata tidak lebih tinggi dari anak tanpa epilepsi (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Hanya sedikit anak dengan epilepsi yang memerlukan perhatian khusus karena risiko trauma yang terkait dengan kejang, misalnya risiko trauma kepala pada anak dengan serangan kejang

atonik berupa *head drop* (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Aktivitas dalam air memiliki risiko yang berbeda dan memerlukan pengawasan yang sesuai dengan kondisi. Pengawasan selama aktivitas berenang, berendam, dan mandi dengan *shower* mengurangi risiko tenggelam (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C) Luka bakar dapat terjadi selama kejang, terutama selama aktivitas memasak, minum air panas, mandi air panas atau terkena benda panas lainnya (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Anak dengan epilepsi harus didukung untuk berpartisipasi aktif dalam kegiatan sehari-hari dengan teman sebaya. Pengawasan tetap diberikan sesuai kebutuhan, tergantung jenis aktivitas, dan riwayat kejang. Berikut ini adalah petunjuk keamanan pada situasi tertentu (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C):

- 1) **Mandi berendam/shower.** Mandi dengan *shower* berisiko lebih kecil dibandingkan mandi berendam. Drainase kamar mandi perlu diperhatikan supaya tidak ada genangan air. Pengatur suhu dan aliran *shower* sebaiknya dapat diatur sehingga tidak terjadi trauma panas. Pintu kamar mandi tidak boleh dikunci ketika anak sedang mandi dan ada orang lain di rumah yang dapat mengawasi.
- 2) **Trauma panas/luka bakar.** Jauhkan dan amankan benda-benda yang berpotensi menimbulkan luka bakar dari jangkauan anak (setrika, dispenser air panas, generator, dan sebagainya).
- 3) **Berenang.** Tidak dianjurkan berenang tanpa pengawasan. Tingkat pengawasan disesuaikan dengan kondisi, jenis epilepsi dan kondisi bebas kejang atau tidak.
- 4) **Keamanan di jalan raya.** Anak dianjurkan tidak bersepeda di jalan raya dan sebaiknya tidak bersepeda sendiri, serta wajib memakai helm pelindung.

- 5) **Ketinggian.** Tempat bermain anak berupa aktivitas di ketinggian seperti memanjat, bermain ayunan atau perosotan sebaiknya beralaskan karet atau karpet sehingga jika terjadi kejang pada saat beraktivitas, tidak terjadi trauma yang fatal.
- 6) **Fotosensitivitas.** Hanya sekitar 5% anak dengan epilepsi dapat mengalami serangan yang dipicu oleh cahaya yang berkedip-kedip (*flickering light*); hal tersebut paling sering terjadi pada anak usia 7 sampai 19 tahun. OAE dapat menghilangkan respons fotosensitif ini dan orangtua harus diberikan informasi bagaimana cara meminimalkan risiko.

b. Risiko Kematian pada Epilepsi (*Sudden Unexpected Death In Epilepsy*, SUDEP)

Penyandang epilepsi berisiko lebih tinggi mengalami kematian dini dibandingkan populasi umum. Sebagian besar kematian berkaitan dengan kondisi epilepsi, trauma karena kejang, atau status epileptikus. Sebagian besar kematian pada anak dengan epilepsi berkaitan dengan kelainan neurologis berat dibandingkan akibat epilepsinya sendiri. Pada beberapa kasus yang jarang, kematian pada anak dengan epilepsi tidak dapat diterangkan penyebabnya. Definisi *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) adalah kematian yang tiba-tiba, bukan disebabkan oleh trauma, tenggelam, tanpa atau dengan bukti adanya kejang, tanpa status epileptikus, dan pemeriksaan post-mortem tidak menunjukkan adanya keracunan atau kelainan anatomi sebagai penyebab kematian. Mekanisme kematian pada SUDEP belum dapat diterangkan.

Penyandang epilepsi idiopatik tanpa adanya kelainan neurologis yang berat, sangat kecil berisiko mengalami SUDEP dibandingkan populasi umum. Studi populasi menunjukkan bahwa SUDEP sangat jarang terjadi pada anak. Meskipun demikian, risiko SUDEP meningkat pada usia remaja dan dewasa muda (peringkat bukti tingkat 2,

derajat rekomendasi B). Faktor-faktor yang berkaitan dengan SUDEP adalah awitan dini pada usia muda, frekuensi kejang, masalah belajar, berat dan tipe kejang (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Belum ada konsensus apakah risiko SUDEP atau penyebab kematian dini harus didiskusikan dengan orangtua. Tetapi hal tersebut perlu diinformasikan pada orangtua anak penyandang epilepsi simtomatik atau intraktabel dengan tipe kejang tonik-klonik umum. Keluarga perlu diinformasikan jika terdapat risiko tinggi terjadi SUDEP. Jika risiko terhadap SUDEP kecil maka keluarga juga perlu diyakinkan bahwa SUDEP kecil kemungkinan terjadi (peringkat buktiperingkat bukti 3, rekomendasi C).

#### 4. *Pencetus kejang*

Beberapa faktor pencetus kejang telah diketahui dan perlu dihindari. Faktor-faktor tersebut antara lain (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C):

- a. Deprivasi tidur (tidur larut malam atau pola tidur tidak normal)
- b. Demam
- c. Konsumsi alkohol
- d. *Video game* (pada jenis epilepsi fotosensitif)
- e. Pencetus spesifik pada *reflex epilepsy*.

## B. TATA LAKSANA MEDIKAMENTOSA

Sebelum memulai pemberian OAE, diagnosis epilepsi atau sindrom epilepsi harus pasti. Respons individu terhadap OAE tergantung dari tipe kejang, klasifikasi dan sindrom epilepsi, serta harus dievaluasi setiap kali kunjungan. Pengobatan epilepsi adalah pengobatan jangka panjang. Oleh sebab itu, untuk menjamin keberhasilan terapi diperlukan kerjasama yang baik antara dokter, pasien, dan keluarga pasien untuk menjamin kepatuhan berobat (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Pemberian OAE harus mempertimbangkan risiko dan manfaat. Pedoman ini mengevaluasi efikasi dan keamanan OAE berdasarkan bukti ilmiah terbaru. Rekomendasi dibuat untuk setiap OAE, tanpa memandang

status lisensi masing-masing obat di Indonesia. Faktor akseptabilitas OAE sangat menentukan kepatuhan berobat. Selain itu, ketersediaan obat secara konsisten dan kontinu juga menjamin keberhasilan terapi (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

1. Kapan memulai obat antiepilepsi

Mayoritas anak dengan *first unprovoked seizures* tidak akan mengalami kekambuhan. Anak dengan hasil pemeriksaan EEG normal dan kejang awitan dini pada saat terjaga, mempunyai angka kekambuhan dalam 5 tahun sebesar 21%. Faktor risiko kekambuhan adalah etiologi simtomatik, hasil pemeriksaan EEG abnormal, riwayat kejang demam, dan usia kurang dari 3 tahun (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

Suatu studi jangka panjang menunjukkan hampir separuh anak yang mengalami kejang tonik-klonik umum akan mengalami remisi spontan tanpa terapi (peringkat buktiperingkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Angka remisi kejang baru akan terpengaruh jika anak sudah mengalami 10 episode kejang atau lebih sebelum terapi dimulai. Studi tersebut mengeksklusi tipe kejang yang berkaitan dengan sindrom epilepsi yang sulit diterapi seperti sindrom West atau sindrom Lennox-Gastaut (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Suatu studi klinis acak tersamar dengan jumlah sampel besar menunjukkan bahwa pada anak dengan kejang tonik-klonik umum tanpa pencetus pertama kali (*first unprovoked generalize tonic-clonic seizure*), pemberian terapi OAE segera setelah kejang pertama dibandingkan dengan menunggu sampai kejang berulang (kedua) tidak mengubah prognosis jangka panjang dalam hal relaps, serta memiliki angka remisi yang sama (peringkat buktiperingkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Anak, orangtua dan keluarga harus diberikan edukasi yang baik, dengan mempertimbangkan bahwa mungkin saja *first unprovoked seizures* merupakan *single event* yang tidak berbahaya dibandingkan risiko pemberian OAE yang mempunyai efek samping. Manfaat pemberian OAE setelah *first unprovoked seizures* tampaknya hanya mengurangi kejang dalam waktu singkat, tetapi tidak

mempengaruhi angka kekambuhan jangka panjang (peringkat buktiperingkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

2. *Pilihan obat antiepilepsi*

Pada epilepsi yang baru terdiagnosis, semua kelompok usia, dan semua jenis kejang, beberapa uji klinik acak menunjukkan bahwa karbamazepin, asam valproat, klobazam, fenitoin, dan fenobarbital efektif sebagai OAE, namun penelitian tersebut tidak dapat membuktikan perbedaan yang bermakna antara obat-obat tersebut dalam hal efikasi obat-obat tersebut (peringkat bukti peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Selain efikasi, efek samping OAE pun harus dipertimbangkan terlebih dahulu sebelum memilih OAE. Perlu diingat pula bahwa OAE tertentu juga dapat menyebabkan eksaserbasi kejang pada beberapa sindrom epilepsi (**Tabel 5.2**) (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

**Tabel 5.2.** Obat antiepilepsi yang dapat memperburuk sindrom epilepsi atau tipe kejang tertentu<sup>31-35</sup>

<b>Obat antiepilepsi</b>	<b>Sindrom epilepsi/tipe kejang</b>
Karbamazepin, vigabatrin, tiagabin, fenitoin	<i>childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy</i>
Vigabatrin	absans dan status absans
Klonazepam	status epileptikus tonik umum pada sindrom Lennox-Gastaut
Lamotrigin	sindrom Dravet <i>juvenile myoclonic epilepsy</i>

Hal yang tidak kalah pentingnya adalah *cost-effectiveness*. *World Health Organization* merekomendasikan fenobarbital sebagai terapi pilihan kejang fokal dan tonik-klonik umum pada negara dengan sumber daya terbatas (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

a. Epilepsi umum

Sampai saat ini belum ada metaanalisis yang menunjukkan bahwa obat tertentu lebih baik dibandingkan yang lain sebagai pilihan



terapi pada epilepsi umum idiopatik. Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa valproat efektif untuk tata laksana beberapa epilepsi umum idiopatik, yaitu *juvenile myoclonic epilepsy (JME)*, epilepsi dengan kejang tonik-klonik umum saat bangun tidur pagi hari, dan *juvenile absence epilepsy (JAE)* (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Studi retrospektif yang membandingkan angka remisi pada kasus epilepsi umum idiopatik yang diterapi dengan valproat, topiramate, dan lamotrigine, menunjukkan bahwa angka remisi tertinggi tercapai pada kelompok valproat disusul topiramate, dan paling sedikit pada kelompok lamotrigine (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Sedangkan pada epilepsi umum simtomatik (sindrom Lennox-Gastaut, sindrom Dravet, epilepsi absans atipikal, dan epilepsi mioklonik yang tidak dapat diklasifikasi), pemberian valproat, lamotrigine, dan klobazam dapat menurunkan frekuensi kejang (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

b. Epilepsi fokal

Obat antiepilepsi spektrum luas (fenitoin, valproat, karbamazepin, klobazam, lamotrigine, topiramate, okskarbazepin, vigabatrin) efektif sebagai monoterapi pada kejang fokal. Hanya sedikit studi yang membandingkan efektivitas masing-masing obat di atas dengan OAE lain (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

Pada **Tabel 5.3** ditampilkan panduan dalam memilih OAE pertama.

**Tabel 5.3.** Pilihan OAE pertama

<b>Nama obat</b>	<b>Indikasi</b>	<b>Kontraindikasi</b>	<b>Dosis</b>
Fenobarbital	Epilepsi umum Epilepsi fokal	Absans	4-6 mg/kg/hari dibagi 2 dosis
Fenitoin	Epilepsi fokal Epilepsi umum	Mioklonik Absans	5-7 mg/kg/hari dibagi 2 dosis
Asam valproat	Epilepsi umum Epilepsi fokal Absans Mioklonik	-	15-40 mg/kg/hari dibagi 2 dosis Target awal: 15-25 mg/kg/hari
Karbamazepin	Epilepsi fokal	Mioklonik Absans	10-30 mg/kg/hari dibagi 2-3 dosis Mulai dengan dosis 5-10 mg/kg/hari Dinaikkan setiap 5-7 hari, 5 mg/kg/hari Target awal: 15-20 mg/kg/hari

### C. KOMBINASI TERAPI OAE

Sekitar 70% epilepsi pada anak akan berespons baik terhadap OAE lini pertama atau lini kedua. Jika OAE lini pertama dan lini kedua masing-masing gagal sebagai monoterapi, peluang untuk mencoba monoterapi lain dalam memberantas kejang sangat kecil, sehingga terapi OAE kombinasi patut dipertimbangkan. Sebelum memulai terapi kombinasi, ada beberapa hal yang patut dipertimbangkan: (1) apakah diagnosis sudah tepat; (2) apakah kepatuhan minum obat sudah baik; dan (3) apakah pilihan dan dosis OAE sudah tepat (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

#### 1. *Epilepsi Umum Idiopatik*

Pada epilepsi umum idiopatik yang resisten terhadap monoterapi, pemberian topiramate, lamotrigin, dan klobazam efektif sebagai terapi *add-on* (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

#### 2. *Epilepsi Umum Simtomatik*

Lamotrigin dan topiramate efektif sebagai terapi *add-on* pada sindrom Lennox-Gastaut (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi

A). Klobazam, klonazepam, dan nitrazepam dapat dipakai sebagai terapi kombinasi baik pada epilepsi umum idiopatik dan simtomatik (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

3. *Kejang fokal*

Lamotrigin, gabapentin, topiramate, tiagabin, dan okskarbazepin efektif sebagai terapi *add-on* (kombinasi) untuk kejang fokal (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

D. EFEK SAMPING OAE

Efek samping OAE kerap terjadi dan merupakan penyebab terbesar penghentian terapi. Beberapa efek samping terkait dengan dosis dan dapat diprediksi. Hal tersebut dapat diminimalkan dengan peningkatan dosis secara bertahap dan penurunan dosis ketika muncul gejala. 5.4.1. *Reaksi idiosinkrasi OAE*

Reaksi idiosinkrasi OAE biasanya timbul pada awal terapi, tetapi dapat juga timbul kapanpun dan cukup serius. *Rash/ruam* adalah efek samping yang sering terjadi pada anak dan berkaitan dengan karbamazepin, fenitoin dan lamotrigin. Sindrom hipersensitivitas berat yang mengancam jiwa dapat terjadi, meskipun jarang (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

1. *Efek Samping Kronik*

**a. Peningkatan berat badan**

Valproat berkaitan dengan penambahan berat badan pada anak dan remaja. Kelebihan berat badan pada awal terapi merupakan prediktor yang bermakna untuk peningkatan berat badan selanjutnya selama pemakaian obat tersebut (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

**b. Gangguan kognitif**

Orangtua kerap melaporkan perubahan fungsi kognitif akibat efek samping OAE, namun beberapa studi berkualitas tinggi menunjukkan bahwa tidak terdapat gangguan kognitif pada pemberian klobazam, valproat, karbamazepin, atau fenitoin (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Fenobarbital dapat menyebabkan gangguan kognitif pada anak (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

**c. Hipertorfi gusi**

Hipertrofi atau pembesaran gusi sering berkaitan dengan fenitoin, namun jarang terjadi pada natrium valproat dan vigabatrin. Hal tersebut dapat dicegah dengan higiene oral yang baik, yang pada beberapa anak cukup sulit, terutama pada anak dengan kesulitan fisik dan belajar (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

**d. Gangguan fungsi hati**

Asam valproat berhubungan dengan peningkatan enzim transaminase hati dan kadar amonia darah namun biasanya asimtomatik. Peningkatan enzim transaminase kurang dari tiga kali nilai normal dan asimtomatik tidak memerlukan penghentian OAE. Bila kadar enzim transaminase meningkat lebih dari tiga kali, maka kadarnya perlu diulang beberapa minggu kemudian dan OAE dihentikan bila kadarnya meningkat secara cepat dan simtomatik (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Hepatotoksisitas akibat asam valproat biasanya terjadi pada anak berusia kurang dari 3 tahun dan terjadi dalam 6 bulan pertama pemberian. Namun seringkali anak-anak tersebut tidak hanya mendapat asam valproat, tetapi mendapat politerapi, serta diduga terdapat kelainan metabolik yang mendasari, misalnya defek siklus urea, asiduria organik, *storage disease*, atau kelainan metabolik bawaan lainnya (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

**e. Leukopenia dan agranulositosis**

Penggunaan karbamazepin berhubungan dengan leukopenia yang terjadi dalam 2-3 bulan pertama terapi. Anemia dan agranulositosis dilaporkan dapat terjadi namun sangat jarang, dengan perkiraan insidens 2 dari 575.000 paparan. Pada keadaan leukopenia dan agranulositosis, jumlah leukosit dan hitung jenis diulang setiap 3-4 minggu mencapai nilai normal. Jika nilai *absolute neutrophil count* (ANC) kurang dari 1000, maka pemberian karbamazepin harus dihentikan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

**f. Asidosis metabolik**

Topiramate dapat mencetuskan asidosis metabolik kronik ringan sampai sedang pada dua pertiga anak serta dapat mencetuskan nefrolitiasis. Risiko asidosis metabolik meningkat bila terdapat kondisi yang merupakan predisposisi asidosis metabolik, misalnya

kelainan ginjal dan penggunaan diet ketogenik. Topiramamat dikurangi dosisnya atau dihentikan pemberiannya bila terjadi asidosis metabolik berat (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

2. *Efek Samping Teratogenik*

Setiap kehamilan, janin berisiko mengalami kelainan kongenital mayor sebesar 2%. Angka kejadian tersebut meningkat dua sampai tiga kali lipat pada wanita yang mendapat satu OAE (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Risiko kelainan kongenital mayor akibat valproat lebih tinggi dibandingkan lamotrigin atau karbamazepin (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Selain itu, dua studi epidemiologi retrospektif memperlihatkan hubungan antara paparan valproat intrauterin dengan keterlambatan perkembangan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Karena itu, wanita dalam usia reproduksi tidak dianjurkan mendapat terapi valproat (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Remaja putri yang mendapat terapi OAE harus diinformasikan mengenai risiko kelainan kongenital pada janin dan keterlambatan perkembangan pada anak yang dilahirkan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

3. *Pemantauan Efek Samping OAE*

Tidak ada bukti bahwa pemeriksaan laboratorium rutin dapat mengurangi risiko efek samping. Pemeriksaan laboratorium hanya diperlukan pada kasus yang simtomatik dan memperlihatkan gejala efek samping (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Pemeriksaan darah tepi rutin dan fungsi hati serta pemeriksaan lanjutan dilakukan bila pasien memperlihatkan gejala *flu-like syndrome* yang tidak mereda dalam beberapa hari, muntah, demam berkepanjangan, mudah mengalami memar, letargi atau kelelahan yang sangat, kejang yang semakin memburuk dan tidak dapat dijelaskan sebabnya, nyeri perut, atau perubahan status mental (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Pemantauan rutin kadar OAE dalam darah tidak dilakukan dan tidak berpengaruh terhadap tata laksana, kecuali untuk penyesuaian dosis fenitoin (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

#### E. PSIKOTERAPI

Tidak terdapat bukti bahwa psikoterapi seperti *cognitive behavior therapy* atau *EEG biofeedback* efektif dalam tata laksana epilepsi pada anak (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

#### F. PENGHENTIAN OBAT ANTIEPILEPSI

Penghentian OAE harus dipertimbangkan jika anak sudah bebas kejang selama 2 tahun atau lebih. Secara keseluruhan, 60% sampai 70% anak penyandang epilepsi yang telah bebas kejang 2 tahun atau lebih tidak akan mengalami kejang kembali meskipun OAE dihentikan (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Sekitar 30% sampai 40% anak penyandang epilepsi akan mengalami kekambuhan dalam 2 tahun setelah bebas kejang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Meskipun mengalami kekambuhan, remisi jangka panjang dapat diperoleh kembali setelah mendapat terapi standar (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

Beberapa faktor risiko yang dapat memprediksi kekambuhan adalah epilepsi simtomatik, sindrom epilepsi, usia awitan kejang lebih dari 12 tahun, periode bebas kejang kurang dari 6 bulan, dan hasil pemeriksaan EEG abnormal pada saat penghentian obat (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). *Juvenile myoclonic epilepsy*, suatu sindrom epilepsi yang sering terjadi pada remaja, mempunyai angka kekambuhan yang tinggi dan mungkin membutuhkan pengobatan seumur hidup (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Keputusan untuk menghentikan pengobatan harus didiskusikan bersama dengan anak, orangtua, dan keluarga. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan antara lain kekhawatiran akan kekambuhan kejang, risiko kematian atau trauma, serta kekhawatiran akan efek samping obat jika OAE masih dilanjutkan. Pada kelompok usia dewasa muda, faktor keinginan anak untuk mengemudi, mencari pekerjaan, serta kehamilan patut dipertimbangkan. Pada anak, tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam angka kekambuhan antara penghentian obat secara bertahap dalam jangka waktu 9 bulan atau 6 minggu. Penghentian obat secara mendadak, terutama fenobarbital dan benzodiazepin, harus dihindari (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

## G. TATA LAKSANA NON-MEDIKAMENTOSA

### 1. *Diet Ketogenik*

Diet ketogenik adalah diet dengan kandungan lemak yang tinggi, rendah karbohidrat, dan cukup protein. Diet tersebut menghasilkan energi untuk otak bukan dari glukosa sebagai hasil glikolisis, namun dari keton sebagai hasil oksidasi asam lemak. Rasio lemak dengan karbohidrat dan protein adalah 3:1 atau 4:1 (dalam gram). Diet ketogenik dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada epilepsi intraktabel dan dapat menurunkan frekuensi kejang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B). Namun perlu diingat, diet ketogenik pada anak usia 6-12 tahun dapat menyebabkan pertumbuhan yang lambat, batu ginjal, dan fraktur (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Inisiasi diet ketogenik pada pasien rawat jalan sama efektifnya dengan inisiasi di ruang rawat inap (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Suplementasi multivitamin bebas gula, kalsium dan vitamin D, serta garam sitrat (untuk mengurangi risiko batu ginjal) dapat diberikan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

### 2. *Tindakan Bedah*

Sebagian besar epilepsi pada anak dapat dikontrol dengan terapi medikamentosa. Tindakan bedah saraf dapat dipertimbangkan pada sebagian kecil penyandang epilepsi yang tetap mengalami kejang meskipun telah mendapat terapi OAE kombinasi, terdapat kontraindikasi atau gagal dengan diet ketogenik (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Terapi bedah dikerjakan hanya jika tidak ada sumber epileptogenik lain di luar area yang direncanakan akan direseksi. Tindakan tersebut dapat berupa pengangkatan area di mana kejang bermula atau pengangkatan lesi yang menjadi fokus epileptik. Pemilihan jenis operasi berdasarkan tipe dan lokalisasi kejang. Jika bedah kuratif tidak mungkin dikerjakan, anak dengan epilepsi intraktabel harus dirujuk untuk prosedur bedah paliatif (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

### 3. *Stimulasi nervus vagus*

Stimulasi nervus vagus merupakan terapi adjuvan yang dilakukan pada pasien dengan kejang intraktabel dan bukan merupakan kandidat terapi bedah reseksi (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Terapi stimulasi nervus vagus dilaporkan efektif dalam mengurangi frekuensi kejang pada epilepsi parsial (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B) dan epilepsi umum serta sindrom Lennox-Gastaut yang refrakter terhadap terapi medikamentosa (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Evaluasi dan keputusan tindakan bedah harus dilakukan pada institusi khusus yang menangani bedah epilepsi.

## H. KAPAN MELAKUKAN RUJUKAN KE PELAYANAN KESEHATAN TERSIER

Tidak ada bukti yang kuat untuk menentukan kriteria rujukan kasus epilepsi ke pusat pelayanan kesehatan tersier. Pasien dengan epilepsi intraktabel (tidak memperlihatkan respons dengan dua macam OAE dengan dosis yang adekuat setelah enam bulan terapi) harus dirujuk. Rujukan lebih dini harus dipertimbangkan pada bayi atau anak prasekolah dengan kejang yang sangat sering dan masalah perkembangan. Selain itu, rujukan ke pelayanan kesehatan tersier direkomendasikan pada beberapa keadaan di bawah ini (peringkat bukti 5, derajat rekomendasi C):

1. Kejang tidak terkontrol meskipun telah mendapat OAE selama dua tahun
2. Kejang tidak terkontrol dengan dua macam OAE
3. Anak usia <2 tahun
4. Efek samping berat
5. Terdapat lesi struktural unilateral
6. Terdapat komorbiditas psikologis atau psikiatrik
7. Keraguan dalam diagnosis
8. Sindrom spesifik, misalnya sindrom Sturge-Weber, ensefalitis Rasmussen, atau hamartoma hipotalamus.

## I. TATA LAKSANA KEJANG LAMA ATAU KEJANG BERULANG

### 1. *Definisi*

Sebagian besar kejang umum tonik-klonik berlangsung kurang dari 2 menit. Kejang lama (>5 menit) atau kejang berulang (singkat; kejang berulang dengan kesadaran yang baik di antara



kejang) memiliki kecenderungan untuk berlanjut menjadi status epileptikus konvulsif. Definisi konvensional status epileptikus konvulsif adalah aktivitas epileptik yang berlangsung selama 30 menit dengan berbagai macam gejala klinis. Tata laksana dini sebelum perawatan RS mengurangi lama kejang dan pemakaian obat kejang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

## 2. *Kejang Lama atau Berulang*

Tata laksana kejang lama dan berulang sama saja. Diazepam rektal efektif untuk memberantas kejang lama/berulang, tetapi mempunyai hambatan dalam pemberian di rumah maupun di luar rumah/Rumah Sakit. Hambatan tersebut berupa kesulitan jika pasien memakai kursi roda dan absorpsi usus yang kurang baik. Diazepam rektal juga kurang dapat diterima oleh pasien yang sudah besar atau keluarganya (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

Midazolam bukal atau intranasal sama efektifnya dengan diazepam rektal untuk penanganan kejang lama efektif (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Orangtua dan pengasuh lebih memilih sediaan ini dibandingkan diazepam rektal untuk penggunaan di luar RS. Untuk sebagian kecil anak, paraldehid rektal juga efektif (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Sekitar 80% anak akan berespons dengan obat emergensi benzodiazepin. Anak yang tidak berespons dengan obat emergensi awal harus ditata laksana sesuai rekomendasi tata laksana status epileptikus. Tidak perlu menunggu sampai aktivitas kejang berlangsung terus sampai 30 menit (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

## 3. *Status Epileptikus Konvulsif*

Status epileptikus konvulsif (SEK) adalah suatu keadaan emergensi dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna, terkadang disebabkan oleh tata laksana yang tidak adekuat atau terlambat. Sebaliknya, *overtreatment* juga berakibat efek samping depresi jantung dan nafas. Tata laksana SEK sebagian besar berdasarkan tata laksana SEK pada orang dewasa dengan

penyesuaian dosis sesuai umur. Tidak terdapat bukti ilmiah yang kuat untuk mendesain bagan tata laksana SEK pada anak. Beberapa protokol memakai lorazepam intravena sebagai obat lini pertama, namun tidak ada bukti ilmiah yang kuat yang menyatakan bahwa lorazepam intravena lebih unggul dibandingkan diazepam (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Jika akses vena sulit, midazolam intramuskular (IM) sama efektifnya dengan diazepam intravena (IV) (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

Jika kejang tidak berhenti setelah dosis pertama benzodiazepin, diberikan dosis kedua diikuti dosis inisial fenitoin. Pemantauan irama jantung perlu dilakukan selama pemberian fenitoin (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

4. *Status Epileptikus Konvulsif yang Berlangsung Lebih Lama dari 30 Menit*

Jika SEK menetap selama 30 menit atau lebih, maka anak harus masuk perawatan ICU dan harus dilakukan monitoring EEG. Midazolam, fenobarbital, atau tiopental dapat digunakan pada keadaan tersebut (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

5. *Status Epileptikus Non-Konvulsif*

Status epileptikus non-konvulsif (SENK) juga dapat menyebabkan kerusakan otak. Etiologi yang mendasarinya harus ditatalaksana. Keadaan ini kerap terjadi pada ensefalopati epileptik. Status epileptikus non-konvulsif harus dipikirkan jika ada seorang anak dengan atau tanpa diagnosis epilepsi menunjukkan perubahan kepribadian, psikosis akut, regresi dalam kemampuan komunikasi, motorik, atau perilaku. Diagnosis SENK cukup sulit dan sangat bergantung pada pemeriksaan EEG. Tidak ada uji klinis acak prospektif untuk terapi SENK pada anak. Tata laksana dengan benzodiazepin (oral, bukal, nasal, rektal), kortikotropin, atau valproat cukup efektif. Status epileptikus non-konvulsif yang resisten memerlukan lorazepam intravena dan/atau fenitoin (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

### **Rangkuman rekomendasi**

- Tata laksana epilepsi terdiri atas tata laksana umum, tata laksana medikamentosa, dan tata laksana non-medikamentosa.
- Tata laksana umum meliputi informasi dan edukasi untuk anak, orangtua, keluarga dan sekolah, manajemen risiko, serta identifikasi faktor pencetus kejang (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).
- Sebelum memulai pemberian OAE, diagnosis epilepsi atau sindrom epilepsi harus dipastikan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).
- Tata laksana medikamentosa dengan pemberian OAE dilakukan atas dasar tipe kejang, klasifikasi, dan sindrom epilepsi (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).
- Prinsip pengobatan epilepsi adalah monoterapi. Jika masing-masing dari 2 OAE gagal sebagai monoterapi, perlu dipertimbangkan pemberian terapi OAE kombinasi (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).
- Tata laksana non-medikamentosa dapat berupa diet ketogenik (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A), tindakan bedah (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C), atau stimulasi nervus vagus (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).
- Kasus epilepsi intraktabel harus dirujuk ke pusat pelayanan tersier (peringkat bukti 5, derajat rekomendasi C).

### **Daftar pustaka**

1. Hart YM, Shorvon SD. *The nature of epilepsy in the general population.* II. Medical care. *Epilepsy Res.* 1995;21:51-8
2. Jain P, Patterson VH, Morrow JI. *What people with epilepsy want from a hospital clinic.* *Seizure.* 1993;2:75-8.
3. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Graham-Jones S, Chadwick DW. *Patients experiences of and satisfaction with care for their epilepsy.* *Epilepsia.* 1996;37:841-9.
4. Choi-Kwon S, Yoon SM, Choi MR, Kang DW, Lee SK. *The difference and perceptions of educational need between epilepsy patients and medical personnel.* *Epilepsia.* 2001;42:785-9.
5. Ridsdale L, Morgan M, O'Connor C. *Promoting self-care in epilepsy: the views of patients on the advice they had received from specialists, family doctors and an epilepsy nurse.* *Patient Educ Couns.* 1999;37:43-7.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people: a national clinical guideline.* Tersedia di: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/81](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/81).
7. Stewart H, Matthews T, Foley M, Aszkenasy OM. *An audit of care provided for children with epilepsy in the South Tees area.* *Child Care Health Dev.* 1998;24:185-94.
8. Wilde M, Haslam C. *Living with epilepsy: a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester.* *Seizure.* 1996;5:63-72.
9. Hightower S, Carmon M, Minick P. *A qualitative descriptive study of the lived experiences of school-aged children with epilepsy.* *J Pediatr Health Care.* 2002;16:131-7.
10. Kirsch R, Wirrell E. *Do cognitively normal children with epilepsy have a higher rate of injury than their nonepileptic peers?* *J Child Neurol.* 2001;16:100-4.
11. Wirrell EC, Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Gordon KE. *Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy.* *Arch Neurol.* 1996;53:929-32.
12. Kemp AM, Sibert JR. *Epilepsy in children and the risk of drowning.* *Arch Dis Child.* 1993;68:684-5.
13. Josty IC, Narayanan V, Dickson WA. *Burns in patients with epilepsy: changes in epidemiology and implications for burn treatment and prevention.* *Epilepsia.* 2000;41:453-6.

14. Spitz MC, Towbin JA, Shantz D, Adler LE. *Risk factors for burns as a consequence of seizures in persons with epilepsy.* *Epilepsia.* 1994;35:764-7.
15. Sherrard J, Tonge BJ, Ozanne-Smith J. *Injury risk in young people with intellectual disability.* *J Intellect Disabil Res* 2002;46:6-16.
16. Walczak TS, Leppik IE, DiAmelio M, Rarick J, So E, Ahman P, dkk. *Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study.* *Neurology.* 2001;56:519-25.
17. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. *Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study.* *Lancet.* 1999;353:888-93.
18. Appleton RE. *Mortality in paediatric epilepsy.* *Arch Dis Child.* 2003;88:190-4.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.* NICE 2012 Jan:CG137. Tersedia di: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>.
20. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, dkk. *The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up.* *Pediatrics.* 1996;98:216-25.
21. van Donselaar CA, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, Peters AC. *Clinical course of untreated tonic-clonic seizures in childhood: prospective, hospital based study.* *Br Med J.* 1997;314:401-4.
22. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. *Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less.* *Neurology.* 1996;46:41-4.
23. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. *Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy.* First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology.* 1997;49:991-8
24. Marson A, Jacoby A, Johnson A. *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizure: a randomized controlled trial.* *Lancet.* 2005;365:2007-13.

25. First Seizure Trial Group. *Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure.* Neurology. 1993;43: 478-83.
26. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. *A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1985;48:639-44.
27. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. *A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy.* Dev Med Child Neurol. 1995;37:97-108.
28. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BGR. *Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India.* Lancet. 1998;351:19-23.
29. Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS. *Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study.* Indian Pediatr .1996;33:549-55.
30. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy.* Epilepsia. 1998;39:952-9.
31. Genton P. *When antiepileptic drugs aggravate epilepsy.* Brain Dev. 2000;22:75-80.
32. Parker AP, Agathonikou A, Robinson RO, Panayiotopoulos CP. *Inappropriate use of carbamazepine and vigabatrin in typical absence seizures.* Dev Med Child Neurol. 1998;40:517-9.
33. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. *Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures.* Epilepsia. 1998;39:5-17.
34. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. *Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy.* Epilepsia. 1998;39:508-12.
35. Lortie A, Chiron C, Dumas C, Mumford JP, Dulac O. *Optimizing the indication of vigabatrin in children with refractory epilepsy.* J Child Neurol. 1997;12:253-9.
36. Perucca E. *Treatment of epilepsy in developing countries.* Br Med J. 2007;334:1175.
37. Jeavons PM, Clark JE. *Sodium valproate in treatment of epilepsy.* Br Med J. 1974;2:584-6.

38. Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B, de la Cruz N, Despland PA, Egli M, dkk. *Monotherapy with valproate in primary generalized epilepsies*. *Epilepsia*. 1987;28:8-11.
39. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. *Lamotrigine monotherapy in children*. *Pediatr Neurol*. 2000;23:160-3.
40. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. *The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2004;75:75-9.
41. Farrell K, Connolly MB, Munn R, Peng S, MacWilliam LM. *Prospective, open-label, add-on study of lamotrigine in 56 children with intractable generalized epilepsy*. *Pediatr Neurol*. 1997;16:201-5.
42. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. *The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study*. *Epilepsia* 1998;39:495-501.
43. Penry JK, Dean JC, Riela AR. *Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy*. *Epilepsia*. 1989;30:19-23.
44. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. *Treatment of intractable epilepsy with high dose valproate*. *Epilepsia*. 1992;33:158-64.
45. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, dkk. *Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial*. *Neurology*. 2000;54:2245-51.
46. Dean JC, Penry JK. *Valproate monotherapy in 30 patients with partial seizures*. *Epilepsia*. 1988;29:140-4.
47. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, De Manreza MLG, Fejerman N, Antoniuk SA, dkk. *A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy*. *Epilepsy Res*. 1997;27:205-13.
48. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Bruggen JP, dkk. *A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy*. *Neurology*. 2003;60:196-202.
49. Chiron C, Dulac O, Gram L. *Vigabatrin withdrawal randomized study in children*. *Epilepsy Res*. 1996;25:209-15.
50. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, dkk. *A comparison of monotherapy with lamotrigine or*

- carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy.* Epilepsy Res. 2001;46:145-55.
51. Hsieh DT, Moorjani BI. *Initiating and withdrawing medical management.* Dalam: Wheless JW, Clarke DF, McGregor AL, Pearl P, Ng Yu-Tze, penyunting. *Epilepsy in children and adolescents.* Wiley Blackwell; 2013. h. 37-58.
  52. Kwan P, Brodie MJ. *Effectiveness of first antiepileptic drug.* Epilepsia. 2001;42:1255-60.
  53. Smith RA, Martland T, Lowry MF. *Children with seizures presenting to accident and emergency.* J Accid Emerg Med. 1996;13:54-8.
  54. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. *The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study.* Epilepsia. 1998;39:495-501.
  55. Keene DL, Whiting S, Humphreys P. *Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory epilepsy of childhood.* Can J Neurol Sci. 1990;17:317-9.
  56. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, dkk. *A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures.* Neurology. 1999;52:1330-7.
  57. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, Barrera MN, Mullens EL, Mansco P. *Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.* N Engl J Med. 1997;337:1807-12.
  58. Sachdeo RG, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, dkk. *A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome.* Neurology. 1999;52:1882-7.
  59. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco, dkk. *Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: An Italian multicentric study.* Epilepsy Res. 2002;51:147-53.
  60. Chamberlain MC. *Nitrazepam for refractory infantile spasm and the Lennox-Gastaut syndrome.* J Child Neurol. 1996;11:31-4.
  61. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, dkk. *A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group.* Neurology. 1999;53:1724-31.
  62. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, dkk. *Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial*



- seizure: 12 week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study.* Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia*. 1999;40:1147-54.
63. Luna D, ulac O, Pajot N, Beaumont D. *Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study.* *Epilepsia*. 1989;30:430-7.
64. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wus SC, Pledger G. *A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children.* Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999;52:1338-44.
65. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, dkk. *Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures.* The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology*. 2000;54:2237-44.
66. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. *Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid.* *Neurology*. 1999;53:230-2.
67. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. *Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate.* *J Child Neurol*. 1999;14:490-5.
68. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, dkk. *The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable.* *Epilepsy Res* 1999;33:133-43.
69. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G, Elmqvist D, Heijbel J, Nilsson HL, dkk. *Withdrawal of antiepileptic medication in children; effects on cognitive function: the multicenter holmfrid study.* *Neurology* 1993;43:41-50.
70. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. *Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence.* *N Engl J Med*. 1990;322:364-9.
71. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. *Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs.* *Eur J Clin Investig*. 2001;31:781-8.
72. Wall M, Baird-Lambert, Buchanan N, Farrell G. *Liver function tests in persons receiving anticonvulsant medications.* *Seizure*. 1992;1:187-90.
73. Mendis GP, Gibberd FB, Hunt HA. *Plasma activities of hepatic enzymes in patients on anticonvulsant therapy.* *Seizure*. 1993;2:319-23.

74. Dreifuss FE, Langer DH. *Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs*. *Epilepsia*. 1987;28:23.
75. Seetharam MN, Pellock JM. *Risk-benefit assessment of carbamazepine in children*. *Drug Saf* 1991;6:148-58.
76. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. *Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy*. *Epilepsia*. 2002;43:1072-5.
77. Kuo RL, Moran ME, Kim DH. *Topiramate-induced nephrolithiasis*. *J Endourol*. 2002;16:229-31.
78. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, dkk. *Congenital malformations due to antiepileptic drugs*. *Epilepsy Res*. 1999;33:145-58.
79. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH. *Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy*. *Epilepsia*. 1997;38:981-90.
80. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, dkk. *Congenital malformations due to antiepileptic drugs*. *Epilepsy Res* 1999;33:145-58.
81. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, dkk. *The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1575-83.
82. Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. *Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth*. *J Med Genet*. 2002;39:251-9.
83. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, dkk. *Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8.
84. Dreifuss FE, Santili N, Langer DH. *Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review*. *Neurology*. 1987;37:379-85.
85. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, dkk. *A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy*. *Epilepsia*. 2000;41:222-30.

86. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. *Psychological treatments for epilepsy*. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD002029.
87. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, Bessant P, Chadwick D, Eaton B, Taylor J, Holland A, dkk. *Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission*. Lancet. 1991;337:1175-80.
88. Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, DiSouza BJ, Holden K, Baumgardner RA, dkk. *Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures*. A prospective study. N Engl J Med. 1985;313:976-80.
89. Greenwood RS, Tennison MB. *When to start and stop anticonvulsant therapy in children*. Arch Neurol. 1999;56:1073-7.
90. Sillanpaa M, Schmidt D. *Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy*. Epilepsy Behav. 2006;8:713-9.
91. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. *Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it*. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. Epilepsia. 1996;37:1043-50.
92. Berg AT, Shinnar S. *Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis*. Neurology. 1994;44:601-8.
93. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. *Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy*. Neurolog. 1998;50:724-30.
94. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. *A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study*. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. Epilepsia. 1997; 38:225-32.
95. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. *Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission*. Cochrane Database Syst Rev. 2001;3:CD001902.
96. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. *Juvenile myoclonic epilepsy of Janz*. Neurology. 1984;34:285-94.
97. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. *Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A comparison of six-week and a nine-month taper period*. N Engl J Med. 1994;330:1407-10.

98. Levy RG, Cooper PN, Giri P. *Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy*. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD001903.
99. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, dkk. *The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial*. Lancet Neurol. 2008;7:500-6.
100. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossof EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48:978-81.
101. Vaisleb II, Buchhalter JR, Zupanc ML. *Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions*. Pediatr Neurol. 2004;31:198-202.
102. Kossof EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, dkk. *Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group*. Epilepsia. 2009;50:304-17.
103. Steinbok P, Gan PY, Connolly MD. *Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey*. Epilepsia. 2009;50:1442-9.
104. Vivegano F, Bertini E, Boldrini R. *Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: benefits of hemispherectomy*. Epilepsia. 1989;30:833-43.
105. Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ. *Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy – the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996*. Pediatrics. 1997;100:163-71.
106. Kawai K, Usami K, Saito N. *Vagus nerve stimulation for epilepsy*. Rinsho Shinkeigaku. 2011;51:990-2.
107. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. *Vagus nerve stimulation for partial seizure*. Cochrane Database Syst Rev. 2002;1:CD002896.
108. Kanner AM. *Vagus nerve stimulation for generalized epilepsy? Show me the evidence*. Epilepsy Curr. 2008;8:35-6.
109. Shorvon SD. *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
110. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S. *A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus*. N Engl J Med. 2001;345:631-7.
111. Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. *Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study*. The North American Diastat Study Group. Neurology. 1998;51:1274-82.

112. Milligan NM, Dhillon S, Griffiths A, Oxley J, Richens A. *A clinical trial of single dose rectal and oral administration of diazepam for the prevention of serial seizures in adult epileptic patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47:235-40.
113. Scott RC, Besag FM, Neville BG. *Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial.* Lancet. 1999;353:623-6.
114. Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. *Nasal/buccal midazolam use in the community.* Arch Dis Child. 2004;89:50-1.
115. Jeannet PY, Roulet E, Maeder-Ingvar M, Gehri M, Jutzi A, Deonna T. *Home and hospital treatment of acute seizures in children with nasal midazolam.* Eur J Paediatr Neurol. 1999;3:73-7.
116. Garr RE, Appleton RE, Robson WJ, Molyneux EM. *Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to a paediatric accident and emergency department: an audit of a treatment protocol.* Dev Med Child Neurol. 1999;41:44-7.
117. Appleton R, Martland T, Phillips B. *Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2008;3:CD001905.
118. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. *A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children.* Pediatr Emerg Care. 1997;13:92-4.
119. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party, Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, dkk. *The treatment of convulsive status epilepticus in children.* Arch Dis Child. 2000;83:415-9.
120. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. *The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations.* Anaesthesia. 1995;50:130-5.
121. De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. *Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test.* Brain Dev. 1995;17:330-3.
122. Corman C, Guerman A, Benavente O. *Clobazam in partial status epilepticus.* Seizure. 1998;7:243-7.

123. O'Regan ME, Brown JK, Clarke M. *Nasal rather than rectal benzodiazepine in the management of acute childhood seizure.* Dev Med Child Neuro. 1996;38:1037-45,
124. O'Regan ME, Brown JK. *Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action?* Dev Med Child Neurol. 1998;40:82-9.
125. Livingston JH, Brown JK. *Diagnosis and management of non-convulsive status epilepticus.* Pediatric Rev Commun. 1988;2:283-315.
126. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, dkk. *Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia.* Clin Neurophysiol. 2000;111S2:S94-102.
127. Treiman DM. *Status epilepticus.* Baillieres Clin Neurol. 1996;5:821-39.

## BAB VI SINDROM EPILEPSI PADA ANAK

**Sindrom epilepsi** adalah suatu kondisi klinis dengan pola kejang khas disertai dengan manifestasi lain yang khas pula, baik usia awitan, status *neurodevelopmental*, pola penurunan dalam keluarga, serta prognosis.<sup>1</sup> Dalam bab ini akan dibahas beberapa sindrom epilepsi yang sering ditemukan.

### A. SINDROM OHTAHARA (*EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY*)

Awitan sindrom Ohtahara terjadi pada usia beberapa hari hingga tiga bulan. Semiologi berupa kejang tonik yang dapat terjadi umum, simetris, maupun dengan lateralisasi. Serangan dapat terjadi hingga ratusan kali per hari, baik saat terjaga maupun tidur, dalam bentuk serangan tunggal maupun berkelompok (*cluster*). Bentuk lain adalah kejang fokal, hemi, atau tonik-klonik umum. Gambaran EEG memperlihatkan *burst-suppression*. *Burst* terjadi selama 2 sampai 6 detik dan terdiri atas gelombang lambat bercampur gelombang paku. Gambaran ini diikuti supresi gelombang datar selama 3 sampai 5 detik. Diagnosis ditegakkan atas dasar usia awitan pada masa neonatus, bentuk kejang tonik, serta gambaran EEG khas *burst-suppression* yang khas (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Obat antiepilepsi tidak banyak menolong pada sindrom Ohtahara. Pilihan terapi dengan efektivitas terbatas adalah fenobarbital, asam valproat, benzodiazepin, dan piridoksin (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).<sup>3</sup> Pada kasus yang akan mengalami evolusi menjadi spasme infantil, ACTH dilaporkan bermanfaat (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Sindrom Ohtahara memiliki prognosis buruk. Sekitar separuh akan meninggal pada masa bayi dan sisanya akan mengalami evolusi menjadi spasme infantil atau sindrom Lennox-Gastaut.

### B. SINDROM WEST

Sindrom West terdiri atas spasme infantil, disabilitas intelektual, dan gambaran EEG hipsaritmia. Usia awitan 3 sampai 12 bulan; tersering usia

5 bulan. Angka kejadian tiga sampai lima kasus per 100.000 kelahiran dan lebih tinggi pada anak lelaki.

Semiologi kejang berupa spasme, yaitu kontraksi mendadak otot aksial dan ekstremitas yang lebih lama daripada gerak mioklonik dan lebih singkat dibandingkan kejang tonik. Apabila serangan muncul, spasme terjadi secara beruntun hingga puluhan, bahkan ratusan kali. Bentuk spasme dapat berupa fleksi, ekstensi, atau campuran fleksi-ekstensi. Serangan umumnya bersifat simetris walau dapat asimetris. Perkembangan seringkali terlambat, namun dapat normal.

Gambaran EEG menunjukkan hipsaritmia yang terdiri atas gelombang lambat beramplitudo tinggi bercampur dengan gelombang tajam dan gelombang paku yang terlihat kacau balau (*chaotic*). Diagnosis Sindrom West ditegakkan atas dasar adanya trias yang terdiri atas spasme infantil, gangguan perkembangan psikomotor, dan gambaran EEG khas berupa hipsaritmia (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Terapi pilihan adalah prednisolon dosis tinggi jangka pendek, yang memiliki angka keberhasilan menghentikan spasme dan menghasilkan resolusi hipsaritmia sebesar 70% (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Pilihan terapi lain adalah ACTH IM dosis rendah, dengan angka keberhasilan 42% hingga 75% (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Dosis steroid oral yang direkomendasikan adalah prednisolon oral 40-60 mg/kg/hari atau prednison 2-3 mg/kg/hari selama 2 minggu dilanjutkan *tapering off*, sedangkan dosis ACTH yang direkomendasikan adalah ACTH natural 20-30 unit per hari IM, selang sehari yang diberikan selama 2-6 minggu, dilanjutkan *tapering off* selama satu minggu. Bila etiologi spasme infantil adalah tuberosklerosis, maka terapi pilihan utama adalah vigabatrin (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

Sindrom West memiliki prognosis yang buruk. Angka kematian sekitar 15% saat pasien mencapai usia 11 tahun, spasme menetap disertai regresi perkembangan dialami oleh 30% kasus, dan 40-60% mengalami evolusi menjadi sindrom Lennox-Gastaut.

### C. SINDROM LENNOX-GASTAUT

Angka kejadian sindrom Lennox-Gastaut (SLG) di bawah 2,8 kasus per 100.000 kelahiran. Usia awitan berkisar antara 1 sampai 7 tahun; terbanyak pada usia 3 sampai 5 tahun. Keadaan ini lebih banyak ditemukan pada anak lelaki dibandingkan perempuan. Diagnosis SLG



ditegakkan apabila dijumpai trias yang terdiri atas: (1) tipe kejang epileptik multipel, tersering tonik aksial, atonik, dan absans atipik; (2) gambaran EEG menunjukkan gelombang paku-lambat ombak umum (<2,5 Hz) saat sadar dan gelombang ritmik cepat 10 Hz saat tidur; dan (3) gangguan perkembangan kognitif dan perilaku (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Obat antiepilepsi umumnya gagal menghilangkan kejang namun dapat mengurangi frekuensi serangan dan beratnya kejang. Asam valproat, lamotrigin, dan topiramate cukup efektif untuk mengurangi frekuensi kejang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Klobazam dosis tinggi (1 mg/kg/hari) dilaporkan lebih efektif dibandingkan plasebo atau klobazam dosis rendah (0,25-0,5 mg/kg/hari) untuk mengurangi frekuensi serangan kejang >50% (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Diet ketogenik (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B) dan stimulasi nervus vagus sering digunakan sebagai alternatif pengobatan (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

#### D. *CHILDHOOD ABSENCE EPILEPSY*

Angka kejadian *childhood absence epilepsy* 7 per 100.000 anak. Usia awitan tersering berkisar antara 5 sampai 7 tahun. Anak perempuan lebih sering terkena dibandingkan laki-laki. Penyakit ini ditandai dengan serangan yang singkat, muncul dan hilang secara tiba-tiba, terdapat gangguan kesadaran, dan sering berulang dalam sehari. Serangan berupa hilangnya kesadaran sejenak, bengong, bola mata ke atas, disertai gerakan klonik kelopak mata atau tangan terangkat. Penyakit ini didasari adanya mutasi gen yang mengkode reseptor GABA atau *brain-expressed voltage-dependent calcium channel*.

Kriteria diagnostik yang paling banyak digunakan adalah sebagaimana dikemukakan oleh Panayiotopoulos pada tahun 1997, yang telah diterima oleh ILAE pada tahun 2005: usia awitan empat sampai 10 tahun, status neurologis dan perkembangan normal, serangan singkat (4 sampai 20 detik) dan sangat sering (puluhan hingga ratusan kali) disertai kehilangan kesadaran secara tiba-tiba, dan gambaran EEG khas berupa gelombang paku-ombak 3 Hz bilateral sinkron simetris, dengan gelombang irama dasar normal (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).<sup>21</sup> Serangan bengong dapat diprovokasi dengan meminta pasien melakukan hiperventilasi selama 3 menit.

Obat monoterapi pilihan adalah asam valproat atau etosuksimid (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Obat pilihan selanjutnya adalah topiramate atau lamotrigin. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, vigabatrin, gabapentin, dan tiagabin dapat memperberat sindrom epilepsi ini.

Prognosis *childhood absence epilepsy* baik, dengan angka remisi antara 30% sampai 80%. Terdapat 20% sampai 70% kasus yang berlanjut hingga usia dewasa; 90% di antaranya dapat berubah menjadi kejang tonik-klonik dan mioklonik. Faktor prognostik yang secara bermakna memprediksi luaran buruk (gagal mengalami remisi) adalah adanya defisit kognitif saat awitan, terjadinya status epileptikus absans selama dan sesudah terapi, munculnya kejang tonik-klonik umum atau mioklonik selama dalam pengobatan, gelombang irama dasar yang abnormal pada EEG awal, serta adanya riwayat epilepsi umum pada keluarga derajat pertama (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

#### E. JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

*Juvenile myoclonic epilepsy* (JME) mencakup 5% sampai 10% dari seluruh pasien epilepsi. Awitan umumnya terjadi pada usia remaja menjelang pubertas dan perempuan lebih sering terkena dibandingkan laki-laki.<sup>1</sup> Sindrom ini didefinisikan sebagai serangan mioklonik yang terjadi bilateral, sekali atau berulang, aritmik, dan *irregular*, umumnya pada lengan. Serangan terkadang dapat menyebabkan anak terjatuh. Tidak ada gangguan kesadaran. Terkadang terdapat pula kejang tonik-klonik dan absans. Kejang muncul saat bangun tidur dan diperberat dengan deprivasi tidur. Gambaran EEG interiktal dan iktal menunjukkan gelombang paku-ombak *irregular* dan paku-ombak majemuk umum. Umumnya terdapat fotosensitivitas; gelombang paku-ombak dapat dicetuskan oleh stimulasi fotik. MRI kepala tidak menunjukkan kelainan berarti.

Hal yang paling penting diperhatikan dalam tata laksana JME adalah menghindari pencetus, terutama deprivasi tidur (perubahan pola tidur), stimulasi fotik (kilatan cahaya), dan konsumsi alkohol berlebihan. Pilihan OAE untuk JME yang utama adalah asam valproat, yang memberikan respon baik pada 80% pasien (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Pada pasien yang memiliki kontraindikasi pemberian asam valproat, obat pilihan selanjutnya adalah levetirasetam, lamotrigin, atau topiramate. Namun demikian, pada beberapa kasus lamotrigin dapat memperberat serangan mioklonik (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Obat yang harus

dihindari karena dapat memperberat kejang mioklonik dan absans adalah karbamazepin, fenitoin, dan okskarbazepin (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Prognosis JME baik; umumnya 80% sampai 90% kasus dapat terkontrol dengan obat, tetapi pasien harus minum obat seumur hidupnya. Umumnya pasien akan bebas kejang pada dekade keempat kehidupan; dosis obat dapat diturunkan setelah 5 tahun bebas kejang. Sekitar 25% pasien dapat mencapai remisi total dan bebas obat, namun 12% sampai 17% mengalami epilepsi intraktabel (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

#### F. EPILEPSI OKSIPITAL BENIGNA (*CHILDHOOD EPILEPSY WITH OCCIPITAL PAROXYSMS*)

Terdapat dua tipe sindrom epilepsi oksipital benigna, tipe Panayiotopoulos (awitan dini) dan tipe Gastaut (awitan lambat). **Tipe Panayiotopoulos** berawitan antara usia satu sampai 14 tahun dengan puncak pada usia empat sampai lima tahun. Tujuh puluh enam persen kasus dimulai pada rentang usia tiga sampai enam tahun. Semiologi klinis berupa bangkitan gejala autonom, terutama manifestasi emetik (muntah) disertai dengan deviasi mata unilateral, disamping manifestasi iktal konvensional lainnya (tonik, tonik-klonik). Pasien dapat memberikan keluhan seperti kurang enak badan, muntah, dan tampak pucat. Dua pertiga bangkitan terjadi saat pasien tidur. Semiologi lain yang dapat menyertai sindrom ini berupa spasme hemifasial, halusinasi visual, gerakan oro-faringo-laringeal, mulut jatuh ke satu sisi, kedutan kelopak mata, nistagmus iktal, dan automatisme. Terkadang serangan didahului aura berupa kilatan cahaya dan kebutaan sementara. Gambaran EEG berupa gelombang paku dengan amplitudo tinggi dan kompleks gelombang lambat multifokal pada daerah posterior atau oksipital. Gelombang paku di oksipital dapat disertai gelombang paku di daerah lain. Gelombang paku ini dapat diaktivasi dengan fiksasi penglihatan. Gambaran iktal epileptiform berupa gelombang delta atau teta yang ritmik, umumnya bercampur dengan gelombang paku kecil. Gelombang irama dasar normal. Diagnosis ditegakkan atas dasar usia awitan, semiologi klinis, dan gambaran EEG yang khas (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Perjalanan klinis sindrom ini umumnya benigna; separuh jumlah pasien hanya mengalami serangan satu kali. Terapi diberikan bila frekuensi serangan sering dan

umumnya menggunakan karbamazepin (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).<sup>34</sup> Secara umum epilepsi tipe ini memiliki prognosis baik dan mencapai remisi rerata 2 tahun setelah awitan.

Pada **tipe Gastaut** usia awitan sekitar 5 tahun. Seringkali terdapat riwayat keluarga epilepsi dan migren. Semiologi klinis berupa kejang parsial sederhana dan/atau parsial kompleks menjadi umum dengan gejala visual seperti hemianopsia, amaurosis, dan halusinasi visual. Gejala pascakejang dapat berupa migren, mual, dan muntah. Kejang terutama terjadi pada malam hari. Bangkitan juga dapat berupa gejala visual (amaurosis sementara, sensasi kilatan cahaya). Gambaran EEG berupa gelombang paku-ombak di oksipital pada saat menutup mata dan disupresi oleh buka mata. Diagnosis ditegakkan atas dasar semiologi klinis kejang dan gambaran EEG yang khas (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Sindrom ini umumnya berespon baik terhadap karbamazepin (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Selain itu, suatu studi *open label* menunjukkan bahwa levetirasetam dapat efektif (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).<sup>38</sup> Remisi umumnya terjadi dalam dua sampai empat tahun setelah awitan. Sekitar 40% sampai 50% penderita akan terus mengalami bangkitan visual dan bangkitan umum tonik klonik.

#### G. EPILEPSI ROLANDIK (*BENIGN CHILDHOOD EPILEPSY WITH CENTROTEMPORAL SPIKES*)

*Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)* adalah sindrom epilepsi dengan semiologi klinis berupa kejang parsial sederhana yang seringkali menjadi umum, melibatkan wajah, orofaring, gangguan sensorimotor unilateral, gangguan bicara, dan hipersalivasi. Kejang biasanya terjadi saat tidur (80%) dan hanya sekitar 20% yang terjadi saat terjaga.

Sindrom ini mencakup sekitar 13% sampai 23% dari semua kasus epilepsi pada anak, dengan perbandingan lelaki dan perempuan 3:2. Epilepsi ini ditemukan pada anak usia satu sampai 14 tahun dengan puncak pada usia sembilan sampai sepuluh tahun.

Pada pemeriksaan tidak ditemukan adanya gangguan neurologis serta gangguan intelektual. Terdapat 34% kasus yang memiliki riwayat keluarga yang menderita epilepsi tipe ini. Diduga kelainan ini diturunkan secara autosomal dominan dan ditemukan adanya kelainan pada kromosom 15q14. Gambaran EEG sangat khas, ditandai adanya gelombang paku atau

gelombang tajam bervoltase tinggi diikuti dengan gelombang lambat pada daerah sentral dan temporal. Pemeriksaan MRI kepala tidak diperlukan pada anak dengan BECTS. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya semiologi klinis tersebut di atas disertai dengan gambaran EEG khas (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C).

Terapi OAE umumnya tidak diperlukan. Pada suatu studi observasional, separuh dari jumlah pasien tidak diterapi. Bila frekuensi kejang sering (terutama bila ada kejang pada siang hari), obat pilihan adalah asam valproat (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B). Selain itu, levetirasetam atau okskarbazepin dapat menjadi pilihan (peringkat bukti 2, derajat rekomendasi B).

Prognosis BECTS baik karena respons terhadap pengobatan umumnya baik, dan remisi tercapai pada usia pertengahan remaja. Pada usia 12 tahun, hampir 90% telah mencapai remisi.

#### H. *MESIAL TEMPORAL LOBE SYNDROME*

*Mesial temporal lobe syndrome* dijumpai pada anak berusia lebih dari 10 tahun, lebih sering pada perempuan. Umumnya pasien memiliki riwayat kejang demam dan riwayat kejang dalam keluarga. Semiologi *temporal lobe syndrome* dapat berupa kejang fokal sederhana, parsial kompleks, kejang fokal umum, atau gabungannya. Kejang fokal sederhana dapat berupa gejala gangguan autonom dan/atau psikis, atau gangguan sensoris, misalnya fenomena penciuman dan pendengaran. Umumnya terdapat gejala epigastrium. Kejang parsial kompleks kadangkala berupa tiba-tiba diam diikuti gerakan automatisme oromotor atau automatisme lainnya selama lebih dari satu menit. Pascaserangan anak tampak bingung dengan orientasi yang berangsur pulih.

Gambaran EEG dapat normal atau terdapat asimetri gelombang irama dasar dan gelombang paku tajam lambat di daerah temporal. Gelombang epileptiform tidak selalu tampak di daerah temporal. Pemeriksaan MRI memperlihatkan sklerosis daerah hipokampus. Gambaran histopatologi memperlihatkan gambaran hilangnya neuron serta gliosis di daerah tersebut. Pilihan obat antiepilepsi adalah karbamazepin, asam valproat, fenitoin, atau topiramet. Kasus yang tidak terkontrol dengan obat perlu dipertimbangkan untuk dilakukan bedah epilepsi pada daerah hipokampus yang mengalami sklerosis (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

#### **Rangkuman rekomendasi**

- Sindrom epilepsi adalah suatu kondisi klinis dengan pola kejang khas disertai dengan manifestasi yang khas, baik awitan usia, status perkembangan neurodevelopmental, gambaran EEG, pola penurunan dalam keluarga, serta prognosis.
- Tata laksana bergantung pada jenis sindrom epilepsi (peringkat bukti dan derajat rekomendasi bervariasi menurut sindrom dan modalitas tata laksana).

#### **Daftar pustaka**

1. Combs SE, Pearl PL. *Classification and definition of seizures and epilepsy syndromes in childhood*. Dalam: Wheless JW, penyunting. *Epilepsy in children and adolescents*. Chichester: Wiley Blackwell; 2013. h. 17-36.
2. Aicardi J, Ohtahara S. *Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern*. Dalam: Roger JM, Bureau C, Dravet PG, Wolf TP, penyunting. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Edisi ke-4. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. h. 39-50.
3. Yamatogi Y, Ohtahara S. *Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome: its overview referring to our 16 cases*. *Brain Dev*. 2002;24:13-23.
4. Ohtahara S, Yamatogi Y. *Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy*. *Epilepsy Res*. 2006;70:58-67.
5. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. *Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy*. *Pediatr Neurol*. 2012;47:317-23.
6. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, dkk. *Infantile spasms: A US consensus report*. *Epilepsia* 2010;51:2175-89.
7. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Webber TA, Ashwal S, dkk. *Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology*. 2012;78:1974-80.

8. Lux AL, Edwards SW, Hancock E. *The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicenter, randomized controlled trial.* Lancet. 2004;364:1773-8.
9. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. *High dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms.* J Pediatr. 1994;124:803-6.
10. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K. *A comparison study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West Syndrome.* Brain Dev. 1999;21:461-7.
11. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. *A controlled study of a ACTH therapy in infantile spasms.* Epilepsia. 1980;21:631-6.
12. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. *Treatment of infantile spasms.* Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001770.
13. Hrachovy RA, Frost JD. *Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia.* J Clin Neurophysiol. 2003;20:408-25.
14. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. *Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology.* Lancet Neurol. 2009;8:82-93.
15. Hancock E, Cross JH. *Treatment of Lennox-Gastaut syndrome.* Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD003277.
16. Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM. *Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.* Epilepsia. 2009;50:1158-66.
17. Ng YT, Conry JA, Drummond R. *Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome.* Neurology. 2011;77:1473-81.
18. Freeman JM. *The ketogenic diet: additional information from crossover study.* J Clin Neurol. 2009;24:509-12.
19. Kostov K, Kostov H, Tauboll E. *Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.* Epilepsy Behav. 2009;16:321-4.
20. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction.* Epilepsia. 2009;50:1220-8.
21. Medina M, Bureau M, Hirsch E, Panayiotopoulos C. *Childhood absence epilepsy.* Dalam: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari C, penyunting. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* Edisi ke-5. Montroque: John Libbey Eurotext; 2005. h. 277-295.

22. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, dkk. *Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy*. N Engl J Med. 2010;362:790-9.
23. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, dkk. *Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months*. Epilepsia. 2013;54:141-55.
24. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. *Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy*. Neurology. 1996;47:912-8.
25. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M. *The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial*. Lancet. 2007;369:1016-26.
26. Mantoan L, Walker M. *Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy*. Curr Treat Options Neurol. 2011;13:355-70.
27. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B. *Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy*. Acta Neurol Scand. 2011;124-32.
28. Levison PM, Holland KD. *Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open label comparison*. Epilepsy Behav. 2007;10:547-52.
29. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. *Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy?*. Neurology. 2000;55:1106-9.
30. Baykan B, Altindag EA, Bebek N. *Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy*. Neurology. 2008;70:2123-9.
31. Geithner J, Schneider F, Wang Z. *Predictors of long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy; 25-63 years of follow up*. Epilepsia. 2012;53:1379-86.
32. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. *Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors*. Neurology. 2013;81:2128-33.
33. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, dkk. *Panayiotopoulos syndrome: a consensus view*. Dev Med Child Neurol. 2006;48:236-40.



34. Caraballo R, Cersosimo R, Fejerman N. *Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients*. *Epilepsia*. 2007;48:1054-61.
35. Covanis A. *Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis*. *Pediatrics*. 2006;118:e1237-43.
36. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. *Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies*. *J Child Neurol*. 2009;24:1536-42.
37. Shahar E, Barak S. *Favorable outcome of epileptic blindness in children*. *J Child Neurol*. 2003;18:12-6.
38. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, Mohn A, Grosso S, Balestri P, dkk. *Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut*. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:342-6.
39. Camfield P, Camfield C. *Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment*. *Epilepsia*. 2002;43:27-32.
40. Ma CK, Chan KY. *Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children*. *Brain Dev*. 2003;25:390-5.
41. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, dkk. *Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial*. *Brain Dev*. 2007;29:281-4.
42. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. *A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy*. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8

## BAB VII PROGNOSIS

Epilepsi merupakan penyakit yang cukup menakutkan, baik bagi pasien, orang tua, maupun dokter. Sampai saat ini, masih terdapat pandangan bahwa epilepsi tidak dapat sembuh, menular, memerlukan obat seumur hidup, mengakibatkan masalah intelektual, serta berbagai mitos lainnya. Simpang siurnya informasi mengenai prognosis epilepsi pada anak sering menyebabkan tata laksana yang tidak optimal. Prognosis epilepsi pada anak sebenarnya sangat bergantung pada tipe kejang, usia, apakah merupakan suatu sindrom atau bukan, etiologi, tata laksana, dan berbagai faktor lainnya.

### A. PROGNOSIS SETELAH KEJANG TANPA PROVOKASI PERTAMA KALI

Bila seorang anak tanpa gangguan neurologis mengalami kejang tanpa provokasi pertama kali, maka anak tersebut mempunyai risiko 24% untuk mengalami kejang kedua pada tahun pertama, dan 45% untuk mengalami kejang kedua dalam waktu 14 tahun kemudian. Jika anak tersebut memiliki gangguan neurologis, maka risiko timbulnya kejang kedua dalam 1 tahun pertama lebih besar, yaitu sampai 37%. Bila anak mengalami kejang tanpa provokasi kedua dengan interval lebih dari 24 jam dari kejang pertama, maka risiko mengalami kejang berikutnya meningkat hingga 70% (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).

Penundaan pemberian OAE hingga timbulnya kejang kedua tidak berpengaruh pada prognosis jangka panjang. Suatu studi acak tidak tersamar multisenter pada 419 anak dengan kejang tonik-klonik pertama yang segera diobati dibandingkan dengan kelompok yang diobati setelah kejang kedua, menunjukkan bahwa angka bebas kejang pada kedua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna (87% dan 83% pada tahun pertama, 68% dan 60% pada tahun kedua). Studi yang sama pada 1443 pasien, 38% diantaranya pasien anak, menunjukkan bahwa pengobatan segera setelah kejang pertama tanpa provokasi dibandingkan pengobatan setelah kejang kedua menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dalam mencegah rekurensi kejang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A).

Risiko kematian pada anak yang mengalami kejang tanpa provokasi pertama kali sangat rendah. Tidak terdapat bukti bahwa pengobatan segera

setelah kejang pertama dapat mengurangi risiko kematian. Pada sebuah studi kohort selama 14 tahun, yang melibatkan 407 anak dengan kejang pertama, 4 anak mengalami kematian yang disebabkan kejang. Seluruh kasus yang meninggal adalah pasien yang masih mengalami kejang berulang meskipun telah mendapat OAE; dua di antaranya adalah pasien dengan status epileptikus pada kejang pertama.

## B. REKURENSI

Hal yang dapat digunakan sebagai prediktor timbulnya kejang kedua adalah gambaran EEG abnormal dan status epileptikus pada kejang pertama. Pada sebuah studi, gambaran EEG adalah prediktor terbaik dalam menentukan kemungkinan timbulnya kembali kejang setelah kejang pertama tanpa provokasi. Pada anak dengan gambaran EEG abnormal setelah kejang pertama, risiko rekurensi mencapai 41% dalam satu tahun setelah kejang pertama, dibandingkan hanya 15% pada anak dengan gambaran EEG normal (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).<sup>1</sup> Pada sebuah studi kohort dengan 613 anak, angka kejadian kejang kedua meningkat bila didapatkan status epileptikus pada kejang pertama (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).

Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat mengenai terminologi kesembuhan pada pasien epilepsi. Istilah yang sering digunakan adalah “remisi”. Pada suatu studi pada 613 anak dengan epilepsi, angka remisi setelah pemberian terapi selama dua tahun dan bebas kejang adalah 74%. Anak dengan epilepsi umum idiopatik dan usia awitan antara lima sampai sembilan tahun lebih sering mengalami remisi, sedangkan anak dengan epilepsi simtomatik, riwayat keluarga epilepsi, frekuensi kejang yang sering, dan gambaran EEG abnormal lebih sulit mengalami remisi (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B). Sekitar 50% kekambuhan terjadi saat obat dihentikan atau dosis diturunkan, sedangkan 25% terjadi saat anak masih mengonsumsi obat. Studi dengan jumlah subyek lebih kecil (144 pasien) menunjukkan angka remisi sebesar 67% setelah 37 tahun pengamatan. Sepertiga dari penderita yang tidak mengalami remisi ternyata mengalami epilepsi intraktabel (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).

Secara keseluruhan, prognosis epilepsi pada anak lebih baik dibandingkan epilepsi pada dewasa, terlebih bila terjadi pada anak tanpa gangguan neurologis lain. Pada sebuah studi kohort, remisi total terjadi pada separuh kasus epilepsi yang bukan sindrom epilepsi. Penanganan

kejang lebih dini, usia awitan lebih muda, dan tidak adanya kelainan di otak memberikan prognosis lebih baik. Sebaliknya, manifestasi status epileptikus dan gambaran EEG abnormal menunjukkan prognosis lebih buruk (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).

### C. FUNGSI KOGNITIF

Epilepsi berpengaruh terhadap fungsi kognitif. Anak dengan kejang intraktabel dapat mengalami penurunan kemampuan kognitif dan memori. Suatu studi observasi menunjukkan bahwa anak dengan kejang yang sulit diatasi akan mengalami gangguan kognitif, terlebih bila kejang muncul pada usia muda. Epilepsi dapat memengaruhi psikologis, perilaku, prestasi akademik, dan kehidupan sosial sehingga mengganggu kualitas hidup penderita epilepsy.

### D. MORTALITAS

Risiko kematian pada anak penderita epilepsi lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal. Pada sebuah studi kohort dengan pengamatan hingga 40 tahun, sebanyak 60 dari 245 pasien meninggal. Angka kematian tersebut tiga kali lipat angka kematian pada populasi umum (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B). Risiko kematian lebih tinggi pada penderita epilepsi yang belum mengalami remisi dan epilepsi simtomatik. Sekitar 30% dikategorikan sebagai kematian mendadak yang tidak dapat diterangkan sebabnya (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*). Penyebab kematian lainnya adalah tenggelam.

### E. KECELAKAAN

Risiko mengalami kecelakaan juga meningkat pada penderita epilepsi. Sebuah studi kohort pada lebih dari 11.000 anak dan dewasa muda penderita epilepsi menunjukkan bahwa penderita epilepsi mempunyai risiko lebih tinggi mengalami patah tulang, luka akibat benda panas, dan keracunan produk kesehatan termasuk obat.

#### **Rangkuman rekomendaasi**

- Prognosis epilepsi bergantung pada tipe kejang, usia, sindrom, etiologi, tata laksana, dan berbagai faktor lainnya.
- Penanganan kejang lebih dini, usia awitan lebih muda, dan tidak adanya kelainan di otak menunjukkan prognosis yang lebih baik (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).
- Manifestasi status epileptikus dan gambaran EEG abnormal menunjukkan prognosis yang lebih buruk (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi B).

#### **Daftar pustaka**

1. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, dkk. *Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study*. Pediatrics. 1990;85:1076-85.
2. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. *Mortality following a first unprovoked seizure in children: A prospective study*. Neurology. 2005;64:880-2.
3. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. *Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy*. First Seizure Trial Group (FIRST Group). Neurology. 1997;49:991-8.
4. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, dkk. *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial*. Lancet. 2005;365:2007-13.
5. Arthur TM, deGrauw TJ, Johnson CS, Perkins SM, Kalnin A, Austin JK, dkk. *Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children*. Epilepsia. 2008;49:1950-4.
6. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. *Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy*. Ann Neurol. 1999;45:618-23.
7. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, dkk. *Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy*. Epilepsia. 2001;42:1553-62.
8. Sillanpää M, Schmidt D. *Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study*. Brain. 2006;129:617-24.

9. Marsh ED, Brooks-Kayal AR, Porter BE. *Seizures and antiepileptic drugs: Does exposure alter normal brain development?* *Epilepsia*. 2006;47:1999-2010.
10. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. *Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study*. *Neurology*. 2012;79:1384-91.
11. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, Stanford L, Bulacio J, Kotagal P, dkk. *Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: The role of early seizure onset*. *Epilepsia*. 2001;42:268-74.
12. Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, dkk. *The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy*. *Epilepsia*. 2007;48:201-4.
13. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, dkk. *The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study*. *Epilepsia*. 2011;52:1359-64.
14. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, dkk. *Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy*. *Ann Neurol*. 2006;60:80-7.
15. Alfstad KÅ, Clench-Aas J, Van Roy B, Mowinckel P, Gjerstad L, Lossius MI. *Psychiatric symptoms in Norwegian children with epilepsy aged 8-13 years: effects of age and gender?* *Epilepsia*. 2011;52:1231-8.
16. Stevanovic D, Jancic J, Lakic A. *The impact of depression and anxiety disorder symptoms on the health-related quality of life of children and adolescents with epilepsy*. *Epilepsia*. 2011;52:75-8.
17. Rantanen K, Eriksson K, Nieminen P. *Cognitive impairment in preschool children with epilepsy*. *Epilepsia*. 2011;52:1499-505.
18. Sillanpää M, Shinnar S. *Long-term mortality in childhood-onset epilepsy*. *N Engl J Med*. 2010;363:2522-9.
19. Nesbitt V, Kirkpatrick M, Pearson G, Colver A, Forsyth R. *Risk and causes of death in children with a seizure disorder*. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:612-7.
20. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC. *Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: A population-based birth-cohort study*. *Epilepsia*. 2011;52:1513-21.
21. Berg AT, Testa FM, Levy SR. *Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy*. *Ann Neurol*. 2011;70:566-73.

22. Geerts A, Brouwer O, van Donselaar C, Stroink H, Peters B, Peeters E, dkk. *Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood*. *Epilepsia*. 2011;52:2192-202.
23. Nickels KC, Grossardt BR, Wirrell EC. *Epilepsy-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN*. *Epilepsia*. 2012;53:2164-71.
24. Prasad V, Kendrick D, Sayal K, Thomas SL, West J. *Injury among children and young adults with epilepsy*. *Pediatrics*. 2014;133:827-35.
25. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P. *Epidemiology of fractures in children and adolescents*. *Acta Orthop*. 2010;81:148-53.
26. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. *Epidemiology of childhood fractures in Britain: A study using the general practice research database*. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1976-81.
27. Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Well J, van Staa TP, Egberts T. *Incidence of fractures among epilepsy patients: A population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database*. *Epilepsia*. 2005;46:304-10.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK