

Faktor Risiko Epilepsi Intraktabel pada Anak dengan Epilepsi Umum

Irawan Mangunatmadja, Dina Indah Mulyani, Sudung O Pardede,
Bambang Tridjadja, Harjanti F Wulandari

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan faktor risiko untuk terjadinya epilepsi intraktabel pada anak dengan epilepsi fokal dan umum.

Tujuan: Mengetahui apakah faktor risiko awal atau faktor evolusi pada pasien epilepsi anak dapat menjadi faktor risiko terjadinya epilepsi intraktabel pada anak dengan epilepsi umum.

Metode: Penelitian kohort retrospektif berdasarkan rekam medis pasien epilepsi umum usia 1 bulan sampai 18 tahun yang berobat di Poliklinik Neurologi Anak dan Poliklinik Anak Swasta Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM antara Januari 2010 - Desember 2013 dengan lama pengobatan minimal 6 bulan. Faktor risiko dianalisis secara bivariat dan multivariat.

Hasil: Angka kejadian epilepsi umum intraktabel adalah 21% dari 102 subjek. Pada analisis bivariat didapatkan faktor risiko yang bermakna adalah usia awitan kejang <1 tahun, frekuensi awal serangan, respon awal terapi buruk, evolusi status perkembangan motor kasar buruk dan evolusi epileptiform pada EEG buruk. Analisis multivariat hanya mendapatkan respon awal terapi buruk ($p < 0,001$) dan usia awitan kejang < 1 tahun ($p < 0,001$) merupakan faktor risiko yang berperan untuk terjadinya epilepsi intraktabel.

Kesimpulan: Faktor risiko yang sangat berperan untuk terjadinya intraktabel pada epilepsi umum anak adalah respon terapi awal buruk dan usia awitan kejang <1 tahun.

Kata kunci: Epilepsi umum anak, faktor risiko, intraktabel.

Risk Factors of Intractable in Childhood with Generalized Epilepsy

Irawan Mangunatmadja, Dina Indah Mulyani, Sudung O Pardede, Bambang Tridjadja, Harjanti F Wulandari.

Department of Child Health, Medical School University of Indonesia/
Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Several datas studied of intractable epilepsy risk factors are available in childhood epilepsy. The objective of this reasearch to investigate the role of early or evolution several factors on childhood with generalized epilepsy as risk factors of intractable epilepsy.

Methods: Retrospective cohort study was conducted at neurology outpatient pediatric and private outpatient clinic Cipto Mangunkusumo Hospital between January 2010 to December 2013. The inclusion criteria was childhood generalized epilepsy with age 1 month up to 18 years old which has been treated with antiepileptic drugs for at least 6 months. Risk factors were analyzed with bivariate and multivariate analysis.

Results: Prevalence of intractable generalized epilepsy is 21% of 102 subject. Bivariate analysis showed that age onset of seizure, initial seizure frequency, non-responder of early treatment, unfavorable gross motor development evolution and unfavorable epileptiform EEG evolution were significantly associated with intractable epilepsy. Based on multivariate analysis only non-responder of early treatment ($p < 0.001$) and age onset < 1 year old ($p < 0.001$).

Conclusions. Non-responder early treatment and age onset of seizure < 1 year old are strongly associated with intractable in childhood generalized epilepsy.

Keywords: Childhood generalized epilepsy, intractable, risk factors

Pendahuluan

Epilepsi merupakan gangguan neurologi yang sering dijumpai pada anak. Diperkirakan 10-15 juta anak usia kurang dari 15 tahun di dunia mengalami epilepsi. Sebanyak 3-5 juta anak mengalami serangan rutin, 40% di antaranya berusia kurang dari 15 tahun dan 80% anak tersebut hidup di negara berkembang.¹ Sebagian besar anak memberikan respon yang sangat baik terhadap pengobatan tunggal anti epilepsi. Pada penelitian Chawla *et al*,² disebutkan bahwa 80% pasien menjadi bebas kejang setelah mendapat terapi obat anti epilepsi (OAE), akan tetapi terdapat lebih dari 20% anak dengan epilepsi yang menjadi refrakter terhadap pengobatan epilepsi.¹ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari faktor risiko baik epilepsi fokal maupun umum yang berperan untuk terjadinya epilepsi intraktabel. Penelitian pada anak usia 1-18 tahun menyebutkan beberapa faktor risiko

terjadinya epilepsi intraktabel di antaranya usia awitankejang, frekuensi awal serangan, tipe kejang awal, gambaran elektroensefalografi (EEG) awal, respon terapi awal dan gambaran abnormal imajing.¹⁻⁴

Anak mempunyai risiko tinggi mengalami kejang pada usia beberapa bulan sampai tahun pertama kehidupan karena perkembangan otak yang belum sempurna dan jaringan otak rentan terhadap kejang. Plastisitas otak merupakan kemampuan jaringan otak untuk melakukan reorganisasi jaras neuron berdasarkan pengalaman yang baru, berlangsung sangat baik pada usia di bawah 3 tahun.⁵ Adanya plastisitas otak ini memungkinkan terjadinya perubahan (evolusi) status perkembangan maupun gelombang epileptiform pada anak dengan epilepsi. Pertambahan usia yang diikuti dengan perkembangan dan maturasi otak yang baik diharapkan terjadi pula plastisitas otak yang baik sehingga kejang dapat menjadi terkontrol.^{5,6}

Epilepsi intraktabel merupakan gangguan kronik yang tidak hanya ditandai oleh berulangnya kejang, namun memiliki berbagai implikasi medis dan psikososial. Anak dengan epilepsi intraktabel mempunyai risiko tinggi terhadap keterlambatan perkembangan, kecelakaan fisik, problem belajar, keterlambatan kognitif, masalah sosial, sulit mandiri dan menjadi beban bagi keluarga dan lingkungannya.⁷ Penelitian tentang identifikasi dini faktor risiko terjadinya epilepsi intraktabel diperlukan untuk intervensi dini dan memprediksi kualitas hidup anak di kemudian hari. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan apakah faktor risiko awal dan evolusi yang berperan untuk terjadinya epilepsi intraktabel pada anak dengan epilepsi umum.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi kohort retrospektif pasien anak usia 1 bulan hingga usia 18 tahun yang berobat di Poliklinik Rawat Jalan Neurologi dan Poliklinik Tumbuh Kembang Swadana Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM Jakarta dari Januari 2010-Desember 2013. Penelitian dilakukan pada bulan September-Desember 2014.

Pasien epilepsi umum yang diikutsertakan dengan diagnosis epilepsi umum berdasarkan kriteria epilepsi ILAE 1981, dan telah mendapatkan pengobatan OAE minimal selama 6 bulan. Kriteria penolakan adalah pasien dengan palse serebral, riwayat asfiksia, ensefalopati hipoksik-iskemik, riwayat infeksi susunan saraf pusat, kelainan kongenital atau sindrom tertentu (misal sindrom Down) atau data data yang dicari tidak lengkap.

Subjek penelitian diambil dari rekam medis sampai jumlah pasien terpenuhi. Penelusuran status rekam medik pasien dengan kriteria penerimaan dilakukan dalam kurun waktu 4 tahun terakhir secara retrospektif. Data yang dikumpulkan meliputi identitas berupa umur, jenis kelamin dan perjalanan penyakit diantaranya awitan kejang, frekuensi kejang sebelum terapi, gangguan perkembangan motor kasar, respon pengobatan dan hasil pemeriksaan CT scan/ MRI. Semua subjek harus melakukan pemeriksaan EEG minimal 2 kali. Apabila pemeriksaan EEG baru dilakukan 1 kali, maka dilakukan pemeriksaan EEG ulang dengan syarat pasien sudah mendapat pengobatan sekurangnya selama 6 bulan.

Untuk menghitung besar sampel minimal yang diperlukan untuk memperoleh kemaknaan secara statistik, digunakan rumus besar sampel untuk estimasi proporsi suatu populasi dengan rumus penelitian *cross-sectional*,⁸ didapatkan besar sampel 92 subjek. Besar sampel dengan perkiraan drop-out 10% adalah 102 subjek. Adapun besar sampel yang dihitung

berdasarkan 9 faktor risiko yang diteliti didapatkan jumlah sampel 90 subjek.

Epilepsi umum adalah bangkitan kejang 2 kali atau lebih tanpa provokasi dengan manifestasi klinis yang menunjukkan keterlibatan kedua hemisfer otak, dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Manifestasi motorik bersifat bilateral dan gambaran EEG iktal didapatkan kelainan bilateral yang merefleksikan bangkitan kejang meluas di kedua hemisfer otak.⁹ Epilepsi umum intraktabel adalah epilepsi umum yang masih mengalami manifestasi kejang sekurang-kurangnya 3 kali setiap bulan dalam jangka waktu 3 bulan walaupun telah mendapat terapi OAE sekurang-kurangnya 2 jenis OAE dengan dosis terapi maksimal dan memiliki kepatuhan dalam menjalani terapi OAE tersebut.^{10,11} Epilepsi umum terkontrol adalah epilepsi umum yang telah bebas kejang minimal selama 6 bulan. Rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dikelompokkan menjadi epilepsi umum intraktabel dan epilepsi umum terkontrol. Penelitian ini telah mendapatkan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian FKUI-RSCM dengan no.478/H2.F1/ETIK/2014.

Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan rekam medis dalam kurun waktu Januari 2010-Desember 2013 mendapatkan 210 subjek dengan epilepsi umum dan hanya 102 subjek memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta dapat dikelompokkan menjadi epilepsi umum intraktabel atau terkontrol. Penelitian ini mendapatkan 21 subjek (21%) epilepsi umum intraktabel dan 81 subjek (79%) epilepsi umum terkontrol.

Karakteristik subjek penelitian (Tabel 1) didapatkan perbandingan lelaki dan perempuan 1,5:1. Usia awitan kejang terbanyak pada usia e¹ tahun sebesar 66 (65%) subjek. Tipe kejang terbanyak adalah tonik klonik pada 84 (82%) subjek. Status perkembangan motor kasar awal terlambat 4(4%) subjek. Respon terapi awal buruk adalah 30 (29%) subjek. Gambaran EEG abnormal didapatkan pada 44 (43%) subjek. Gambaran MRI/CT scan kepala abnormal didapatkan pada 13/36 (36%) subjek. Evolusi status perkembangan motor kasar buruk sebanyak 33 (32%) dan evolusi EEG epileptiform buruk sebanyak 19 (20%) subjek.

Hasil analisis bivariat antara beberapa variabel independen dengan epilepsi intraktabel didapatkan variabel yang memiliki hubungan bermakna ($p < 0,05$) dengan terjadinya epilepsi intraktabel (Tabel 2) adalah usia awitan kejang < 1 tahun memiliki OR 11,4 (IK95% 3,45-37,62) dan frekuensi awal serangan e⁵ kali per hari memiliki OR 8,5 (IK95% 2,90-24,80). Respon terapi awal buruk memiliki OR 160 (IK95% 19,12-

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Lelaki	61	60
	Perempuan	41	40
Usia (tahun)	0-3>	17	17
	3-18	85	83
Usia awitan (tahun)	<1	36	35
	≥1	66	65
Tipe kejang	Absans	9	9
	Atonik	1	1
	Mioklonik	8	8
	Tonik klonik	84	82
Frekuensi awal serangan	<5 kali/hari	79	77
	≥5 kali/hari	23	23
Status perkembangan motor kasar awal	Normal	98	96
	Terlambat	4	4
Respon awal terapi	Baik	72	71
	Buruk	30	29
Gambaran EEG awal	Normal	58	57
	Abnormal	44	43
MRI/ CT scan kepala (n=36)	Normal	23	64
	Abnormal	13	36
Evolusi status perkembangan motor kasar	Baik	69	68
	Buruk	33	32
Evolusi gelombang epileptiform EEG	Baik	83	80
	Buruk	19	20
Epilepsi	Terkontrol	81	79
	Tidak terkontrol	21	21

1339,06), evolusi status perkembangan motor kasar dengan OR 4,9 (IK95% 1,79-13,67) dan evolusi EEG epileptiform buruk dengan OR 10,0 (IK95% 3,52-30,92).

Analisis multivariate tahap akhir (Tabel 3) didapatkan variabel faktor risiko yang mempunyai hubungan bermakna untuk terjadinya epilepsi intraktabel adalah respon terapi awal dengan nilai OR 144,3 (IK95% 15,47-1345,59) dan usia awitan kejang dengan nilai OR 9,6 (IK95% 1,78-51,92).

Diskusi

Penelitian ini mendapatkan perbandingan epilepsi umum lelaki dan perempuan adalah 1,5:1. Sebagian besar penelitian epidemiologi melaporkan kejadian epilepsi pada anak lelaki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Di Eropa, Berg et al,³ mendapatkan angka kejadian epilepsi sebanding pada lelaki dan perempuan, namun penyebab perbedaan kejadian epilepsi pada anak lelaki dan perempuan hingga saat ini belum diketahui. Tipe kejang terbanyak pada penelitian ini adalah tonik klonik (82%), hasil ini sesuai dengan prevalens epilepsi umum sekitar 44%, didominasi dengan epilepsi tonik klonik umum.²

Pemeriksaan EEG awal pada 58(57%) subjek memberikan hasil yang normal. Hal ini dapat terjadi karena frekuensi kejang sebagian subjek kurang dari 5 kali sehari, kejang berlangsung singkat, rekaman EEG interiktal hanya dilakukan sewaktu saat datang berobat, dan tidak dilakukan dalam 48 jam setelah kejang. Untuk mendapatkan hasil EEG yang lebih baik dapat

Tabel 2. Hubungan Bivariat antara Variabel Risiko Awal dan Evolusi dengan Terjadinya Epilepsi intraktable

Variabel	Epilepsi Umum		p	OR	IK95%
	Intraktabel	Terkontrol			
Usia awitan kejang (tahun)	<1	17	22	<0,001	11,4 3,45-37,62
	≥1	4	59		
Tipe kejang	Absans	0	9	0,829	- -
	Atonik	1	0		
	Mioklonik	5	3		
	Tonik klonik	15	69		
Frekuensi awal serangan	<5 kali/hari	9	70	<0,001	8,52, 90-24,80
	≥5 kali/hari	12	11		
Status perkembangan motor kasar awal	Normal	20	78	1,000	1,3 0,12-13,17
	Terlambat	1	3		
Respon awal terapi	Baik	1	72	<0,001	160 19,12-1339,06
	Buruk	20	9		
Gambaran EEG awal	Normal	8	50	0,089	2,6 0,97-7,04
	Abnormal	13	31		
MRI/ CT scan kepala (n = 36)	Normal	7	19	0,119	4,1 0,88-18,87
	Abnormal	6	4		
Evolusi status perkembangan motor kasar	Baik	8	61	0,003	4,91, 79-13,67
	Buruk	13	20		
Evolusi EEG epileptiform	Baik	10	73	<0,001	10,0 3,25-30,92
	Buruk	11	8		

Tabel 3. Analisis Regresi Logistik antara Faktor Risiko dengan Terjadinya Epilepsi Umum Intrakabel

Variabel	B	SE	p	OR	IK95%
Usia awitan kejang	2,264	0,860	0,009	9,6	1,78-51,92
Respon awal terapi	4,972	1,139	<0,001	144,3	15,47-1345,59

B: konstanta, SE: *standard error*, p: kemaknaan, OR: *odds ratio*, IK95%: interval kepercayaan 95%

dilakukan persiapan dengan deprivasi tidur. Penelitian Arts dan Braower.¹² pada semua jenis epilepsi berusia 0-16 tahun menemukan proporsi gambaran EEG awal abnormal 74%.

Pemeriksaan MRI kepala pada penelitian ini dilakukan pada 36 (35%) subjek. Gambaran kelainan MRI didapatkan pada 13 (36%) subjek. Hasil yang sama juga diperoleh oleh Arts dan Braower,¹² penelitian ini dilakukan pada epilepsi fokal dan umum, dan prevalens CT scan yang abnormal sebesar 22%, sedangkan Berg et al,¹³ menemukan gambaran MRI abnormal pada 16% subjek. Terdapat dua indikasi pemeriksaan MRI pada pasien epilepsi yaitu untuk identifikasi kelainan patologis seperti tumor, granuloma, malformasi vaskular atau stroke, dan seluruh kasus epilepsi fokal non idiopatik.¹² Lesi epileptogenik pada otak merupakan prediktor penting epilepsi intrakabel. Pada pasien epilepsi, pemeriksaan MRI lebih disukai daripada CT scan. Lesi pada struktur otak ini akan mudah terdeteksi dengan menggunakan MRI. Gambaran MRI pada pasien epilepsi intrakabel yang kerap dijumpai adalah struktur abnormal epileptogenik, seperti *mesial temporal sclerosis* (MTS), *dysembryoplastic neuroepithelial tumor* (DNET), *perinatal hypoxic ischemic brain injuries*, atrofi otak, gangguan mielinisasi dan gangguan malforasi otak¹²⁻¹⁴

Pada akhir penelitian, sebanyak 21 (21%) subjek dengan epilepsi intrakabel. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan rata-rata kejadian epilepsi intrakabel sekitar 20-30%. Peneliti lain mendapatkan angka yang berbeda, tergantung dari definisi atau kriteria epilepsi intrakabel yang digunakan.¹²⁻¹⁴

Hasil analisis bivariat dan multivariat pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara usia awitan kejang <1 tahun dengan epilepsi intrakabel dengan nilai OR 9,6 (IK95% 1,78-51,92). Hasil penelitian yang sama juga dilaporkan oleh Chawla et al,² serta Hauser dan Freilinger,¹⁵ yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara usia awitan kejang <1 tahun dengan epilepsi intrakabel. Pada periode usia sampai dengan 3 tahun, otak anak memiliki kemampuan plastisitas yang

memungkinkan terjadinya perubahan atau pengaturan kembali sirkuit jaringan otak, namun demikian pada periode ini otak juga sangat rentan untuk terjadinya kejang.¹⁶ Hal ini dapat dijelaskan karena sinaps elektrik yang lebih banyak dibandingkan dengan otak yang matur dan memudahkan membran sel saraf mengalami depolarisasi sehingga terjadi kejang atau lepasnya muatan listrik. Otak imatur ini juga memiliki sinaps eksitasi yang berkembang lebih awal dan faktor inhibisi neurotransmiter asam gamma-aminobutirat (GABA) yang rendah.^{5,16}

Frekuensi kejang yang tinggi pada saat awal akan mengakibatkan semakin banyak sel saraf yang rusak sehingga semakin besar kemungkinan terjadinya epilepsi intrakabel. Pada analisis bivariat penelitian ini frekuensi kejang ≥ 5 kali per hari berhubungan bermakna dengan terjadinya epilepsi intrakabel dengan nilai OR 8,5 (IK95% 2,90 sampai 24,80). Penelitian yang dilakukan Berg et al,¹³ serta Mangunatmadja¹⁴ melaporkan hasil yang sama yaitu keterkaitan tingginya frekuensi kejang pada saat awal dengan terjadinya epilepsi intrakabel. Sillanpaa,¹⁷ melakukan pengamatan jangka panjang selama 30 tahun mendapatkan tingginya frekuensi kejang pada saat awal merupakan prediktor terjadinya epilepsi intrakabel dalam analisis multivariat.

Status perkembangan motor kasar awal pada penelitian ini tidak menunjukkan hubungan bermakna pada analisis bivariat. Anak dengan epilepsi intrakabel berisiko untuk mengalami keterlambatan perkembangan. Pada penelitian ini dipilih status perkembangan motor kasar sebagai salah satu variabel faktor risiko dengan pertimbangan penilaian cukup mudah dilakukan. Penelitian Kwon et al,¹⁸ mendapatkan bahwa status *neurodevelopmental* abnormal merupakan prediktor kuat terjadinya epilepsi intrakabel. Status perkembangan motor kasar terlambat umumnya berkaitan dengan abnormalitas pada struktur korteks di otak.

Respon awal terapi yang buruk memiliki hubungan dengan epilepsi intrakabel pada analisis

bivariat, demikian pula pada analisis multivariat didapatkan nilai OR 144,3 (IK95% 15,47- sampai 1345,59). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Tripathi *et al.*,¹⁹ yang mendapatkan respon awal terapi buruk merupakan faktor prognostik yang penting terhadap epilepsi yang tidak terkontrol. Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Dlugos *et al.*,²⁰ melaporkan kegagalan medikasi awal secara akurat memprediksi terjadinya epilepsi intractabel dalam 2 tahun setelah onset kejang. Hasil yang sama dilaporkan oleh Sillanpaa¹⁷ dengan analisis multivariat pada pasien epilepsi bahwa respon terapi awal merupakan prediktor kuat terjadi epilepsi intractabel dengan OR 3,6 (IK95% 1,2 sampai 10,4). Mangunatmadja,¹⁴ dalam penelitiannya mendapatkan respon terapi awal merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi intractabel. Respon terapi awal yang baik akan menyebabkan berhentinya kejang sehingga merangsang maturasi dan plastisitas otak ke arah yang baik.⁵

Pemeriksaan EEG awal pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian epilepsi intractabel. Hal ini dapat disebabkan karena gangguan fungsi otak tidak selalu dapat tercermin pada rekaman EEG, selain itu gambaran EEG awal dalam penelitian ini terbanyak normal 58 (57%). Gambaran EEG tertentu seperti gelombang perlambatan telah dilaporkan sebagai salah satu faktor risiko epilepsi intractabel.^{18,19,21}

Penelitian ini mendapatkan bahwa MRI/CT scan abnormal bukan merupakan faktor risiko yang bermakna terjadinya epilepsi intractabel. Hal ini sejalandengan penelitian Dhamija *et al.*,²² yang melaporkan 32% kasus dengan kelainan MRI kepala bebas kejang dengan pengobatan, termasuk kasus dengan ensefalomalasia dan sklerosis mesial temporal. Adapun beberapa penelitian lain kelainan MRI kepala merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi intractabel.^{14,17-19}

Evolusi perkembangan motor kasar adalah perubahan status perkembangan motor kasar ke arah perbaikan ataupun perburukan. Penelitian ini mendapatkan evolusi perkembangan yang buruk berhubungan dengan epilepsi intractabel, walaupun secara analisis multivariat tidak bermakna. Mangunatmadja,¹⁴ dalam penelitiannya mendapatkan evolusi status perkembangan buruk merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi intractabel. Penilaian evolusi perkembangan motor kasar erat kaitannya dengan plastisitas otak. Bertambahnya usia yang diikuti dengan perkembangan dan maturasi otak yang baik diharapkan terjadi pula plastisitas otak yang baik sehingga kejang dapat menjadi terkontrol.⁵

Penelitian ini dalam analisis bivariat mendapatkan evolusi EEG epileptiform buruk secara bermakna

berhubungan dengan kejadian epilepsi intractabel dengan nilai OR 10,0 (IK95% 3,25-30,92). Mangunatmadja,¹⁴ dalam penelitiannya mendapatkan evolusi gelombang irama dasar dan evolusi gelombang epileptiform merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi intractabel. Hasil ini sejalan dengan penelitian dan Berget *et al.*¹³ dan Verrotti *et al.*²³ yang mendapatkan gambaran EEG epileptiform setelah terapi OAE selama 2 tahun berkaitan dengan epilepsi yang tidak terkontrol. Evolusi gelombang EEG yang buruk mencerminkan gambaran jaringan otak yang buruk, yang menyebabkan peningkatan aktivitas epileptogenik.

Kesimpulan

Hasil akhir penelitian ini mendapatkan usia awitan kejang dan respon awal terapi buruk merupakan faktor risiko yang paling berperan untuk terjadinya epilepsi intractabel. Pasien yang mempunyai ke dua faktor risiko tersebut perlu tata laksana pemberian OAE yang lebih agresif khususnya dalam hal peningkatan dosis dan pemilihan OAE.

Daftar Pustaka

1. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006 Sep 1;61(3):343-7.
2. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric neurology*. 2002 Sep 1;27(3):186-91.
3. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1445-52.
4. Ramos-Lizana J, Aguilera-Lopez P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure*. 2009 Jul 1;18(6):412-6.
5. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental process in the immature brain. *The Lancet Neurology*. 2006 Dec 1;5(12):1055-63.
6. Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizure: a primer for pediatricians. *Pediatr Rev*. 1998;19:342-51.
7. Laxer KD, Trinko E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2014 Aug 1;37:59-70.
8. Madiyono B, Moeslichan MS, Sastroasmoro S, Boediman I, Poerwanto HS. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto; 2003.259-87.
9. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
10. The US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1993;43:292-8.
11. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):236-42.

12. Arts WF, Braower OF, , Peters AB, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5 years follow-up of the Dutch study epilepsy in childhood. *Brain*. 2004 Jun 16;127(8):1774–84.
13. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Rapaport SS, Beckerman B, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2001;51:1562–71.
14. Mangunatmadja I. Prediksi luaran klinis pasien epilepsi usia kurang dari 3 tahun: peran evolusi klinis dan elektroensefalografi serta *magnetic resonance imaging* [disertasi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.
15. Hauser E, Freilinger MSR. Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patient. *J Child Neurol*. 1996;11:201–5.
16. Rho JM, Stafstrom CE. Neurophysiology of epilepsy. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, penyunting. *Pediatric Neurology*. Edisi ke-4. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. h. 991–1005.
17. Sillanpaa M. Remission of seizures and prediction of intractability in long-term follow up. *Epilepsia*. 1993;34:930–6.
18. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2003;29:46–52.
19. Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, Bhatia R, Padma SMV, Singh MB, et al. Predictors of refractory epilepsy in North India: a case-control study. *Seizure*. 2011;20:779–83.
20. Dlugos DJ, Sammuell MD, Storm BL FJ. Response to first drug trial predict outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;57:2259–64.
21. Jain N, Mangal V. Role of EEG and CT scan in partial seizures in children. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2011 May 30;3(5):161–3.
22. Dhamija R, Moseley BD, Cascino GD, Wirrell EC. A population-based study of long-term outcome of epilepsy in childhood with hemispheric lesion on neuroimaging. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1522–6.
23. Verroti A, Latini G, Giannuzi R, Cutarella R, Trotta D, Morgese G, et al. Factors associated with poor control in partial complex epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2004 Apr;19(4):262–4.

