



Politerapi Anti-Epilepsi pada Penderita Epilepsi Anak

Jovita Silvia Wijaya, Johannes H Saing, Cynthea Prima Destariani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP. H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Epilepsi merupakan salah satu penyebab terbanyak morbiditas di bidang saraf anak, yang menimbulkan berbagai permasalahan antara lain kesulitan belajar, gangguan tumbuh-kembang, dan penurunan kualitas hidup anak. Prinsip pengobatan epilepsi dimulai dari monoterapi lini pertama menggunakan obat anti-epilepsi (OAE) berdasarkan jenis bangkitan. Kegagalan monoterapi berisiko menjadi epilepsi refrakter (intractabel), sehingga perlu politerapi OAE.

Kata kunci: Anak, obat anti-epilepsi, politerapi

ABSTRACT

Epilepsy is a common cause of morbidity in neuropediatric, causing various problems such as learning difficulties, growth disorders, and quality of life. Principles of epilepsy treatment are to start first-line anti-epileptic drug (AED) monotherapy according to seizure type. Monotherapy failure is a risk of becoming refractory epilepsy (intractable) AED polytherapy is needed. **Jovita Silvia Wijaya, Johannes H Saing, Cynthea Prima Destariani. Antiepileptic Polytherapy in Childhood Epilepsy**

Keywords: Antiepileptic drug, children, polytherapy

PENDAHULUAN

Insidens epilepsi pada anak dilaporkan dari berbagai negara dengan variasi luas, sekitar 4 sampai 6 per 1000 anak.¹ Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000 sampai 1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan 70.000 kasus baru setiap tahun; dan diperkirakan 40% - 50% dari seluruh kasus tersebut terjadi pada anak-anak.²

Pengobatan epilepsi sedapat mungkin menggunakan obat tunggal (monoterapi) karena akan menurunkan risiko efek samping, meningkatkan kepatuhan, dan menghindari interaksi obat.⁴ Kegagalan fase awal terapi sangat mempengaruhi keberhasilan terapi dan prognosis epilepsi, sehingga risiko kegagalan monoterapi perlu diidentifikasi sedini mungkin untuk menghindari epilepsi intractabel.⁵

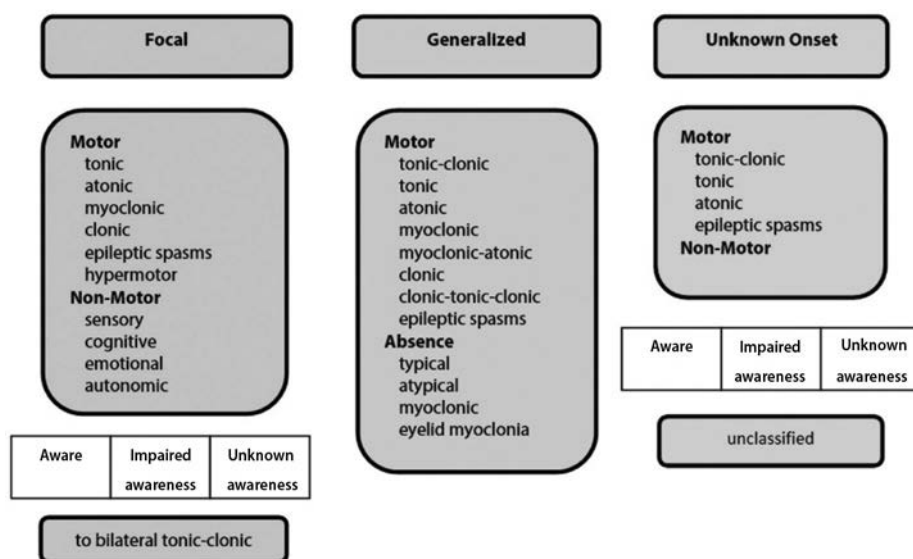
EPILEPSI

Epilepsi adalah kondisi yang ditandai bangkitan (*seizure*) berulang tanpa provokasi yang terjadi dua kali atau lebih dengan interval lebih dari 24 jam.⁶ Bangkitan epileptik adalah manifestasi klinis disebabkan lepasnya muatan listrik secara sinkron dan berlebihan

dari sekelompok neuron di otak yang bersifat transien. Aktivitas berlebihan tersebut dapat menyebabkan disorganisasi paroksimal satu atau beberapa fungsi otak yang dapat bermanifestasi eksitasi positif (motorik, sensorik, psikis), negatif (hilangnya kesadaran, tonus otot, kemampuan bicara), atau gabungan keduanya. Manifestasi bangkitan

ditentukan oleh lokasi bangkitan dimulai, kecepatan, dan luasnya penyebaran.⁷

Etiologi epilepsi multifaktorial. Sekitar 60% kasus epilepsi tidak dapat ditemukan penyebab pastinya, yang disebut dengan idiopatik, yaitu tidak terdapat lesi struktural otak ataupun defisit neurologis,⁸ namun



Gambar 1. Klasifikasi bangkitan epilepsi ILAE 2016¹⁰

Alamat Korespondensi email: jovita_wijaya@yahoo.com



diperkirakan mempunyai predisposisi genetik dan umumnya berhubungan dengan usia. Etiologi lain berupa kelainan simtomatis, yaitu bangkitan epilepsi disebabkan kelainan atau lesi struktural otak, misalnya: cedera kepala, infeksi sistem saraf pusat, kelainan kongenital, lesi desak ruang, gangguan peredaran darah otak, toksik (alkohol dan obat), metabolik, dan kelainan neurodegeneratif.^{8,9}

Klasifikasi baru epilepsi menurut *The International League Against Epilepsy* (ILAE) 2016 tidak mengubah dasar pemikiran klasifikasi sebelumnya, tetapi lebih fleksibel dan memudahkan penentuan jenis bangkitan.¹⁰

Bangkitan fokal (parsial) adalah lepasnya muatan listrik berlebihan berasal dari sekelompok neuron abnormal di satu lokasi tertentu (fokus epileptik) yang bisa menyebar ke lokasi lain, bangkitan multiparsial berasal dari beberapa lokasi, sedangkan pada bangkitan umum lepasnya muatan listrik berlebihan berasal dari neuron di kedua hemisfer secara serentak. Pada bangkitan parsial sederhana tidak dijumpai gangguan kesadaran, pada parsial kompleks disertai gangguan kesadaran seperti halnya bangkitan umum.⁷ Bangkitan parsial dan multiparsial merupakan 60% kasus epilepsi anak.¹¹

Manifestasi klinis epilepsi bervariasi tergantung neuron yang melepaskan muatan listrik, dapat berupa gerak motorik, somatosensorik, psikis, perubahan perilaku, perubahan kesadaran, perasaan panca indra, dan lain-lain.^{10,12}

Pengobatan epilepsi adalah pengobatan jangka panjang, sehingga diperlukan kerjasama yang baik antara dokter, pasien, dan keluarga pasien untuk menjamin kepatuhan berobat. Pemberian obat anti-epilepsi (OAE) harus mempertimbangkan risiko dan manfaat. Faktor akseptabilitas OAE sangat menentukan kepatuhan berobat. Selain itu, ketersediaan obat secara konsisten dan kontinu juga menjamin keberhasilan terapi.⁷

Tujuan utama pengobatan epilepsi adalah terbebas dari serangan epilepsi. Serangan yang berlangsung lama mengakibatkan kerusakan sampai kematian sel-sel otak. Apabila kejang terjadi terus-menerus, kerusakan sel-sel otak akan meluas dan dapat menurunkan inteligensi. Karena itu, upaya

terbaik mengatasi kejang harus sedini dan seagresif mungkin. Pengobatan epilepsi dikatakan berhasil dan penderita dinyatakan sembuh apabila serangan epilepsi dapat dicegah atau dikontrol dengan obat-obatan dan mencapai dua tahun bebas serangan.¹⁵

Prinsip pengobatan epilepsi adalah dimulai dengan monoterapi lini pertama, menggunakan OAE sesuai jenis bangkitan; dimulai dari dosis rendah dan dinaikkan bertahap sampai dosis efektif tercapai atau timbul efek samping.^{9,16} Jika bangkitan tidak dapat dihentikan dengan OAE lini pertama dosis maksimal, monoterapi lini kedua dimulai; apabila berhasil, OAE lini pertama diturunkan bertahap. Bila saat penurunan OAE lini pertama terjadi bangkitan, kedua OAE tetap diberikan.^{9,16}

Panduan memilih OAE lini pertama:⁷

1. *Phenobarbital*: untuk epilepsi umum dan parsial. Dosis 4-6 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis
2. *Phenytoin*: untuk epilepsi umum dan parsial. Dosis 5-7 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis
3. *Valproic acid*: untuk epilepsi umum, parsial dan absans. Dosis 15-40 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis
4. *Carbamazepine*: untuk epilepsi parsial. Dosis 10-30 mg/kg/hari terbagi dalam 2-3 dosis

Panduan memilih OAE lini kedua:⁷

1. *Topiramate*: untuk epilepsi umum dan parsial. Dosis 5-9 mg/kg/hari terbagi dalam 2-3 dosis
2. *Levetiracetam*: untuk epilepsi umum, parsial, absans, dan mioklonik. Dosis 20-60 mg/kg/hari terbagi dalam 2-3 dosis
3. *Oxcarbazepine*: untuk epilepsi parsial dan *benign rolandic epilepsy*. Dosis 10-30 mg/kg/hari terbagi dalam 2-3 dosis
4. *Lamotrigine*: untuk epilepsi umum, parsial, absans, dan mioklonik. Dosis 0,5-5 mg/kg/hari terbagi dalam 2-3 dosis

Apabila bangkitan tidak dapat dihentikan dengan monoterapi lini kedua, pertimbangkan politerapi (kombinasi 2-3 OAE). Politerapi seharusnya dihindari sebisa mungkin.¹⁵ Kegagalan monoterapi berisiko epilepsi refrakter (intratable) yaitu kegagalan mengontrol bangkitan dengan lebih dari dua OAE lini pertama dengan rata-rata serangan

lebih dari satu kali per bulan selama 18 bulan dan interval bebas bangkitan tidak lebih dari tiga bulan.¹⁷ Penderita epilepsi refrakter lebih berisiko mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan.¹⁸

Politerapi OAE

Politerapi disarankan untuk pengobatan epilepsi, merujuk pada kombinasi penggunaan dua atau lebih obat dengan mekanisme kerja berbeda. Politerapi membutuhkan pengetahuan mekanisme kerja OAE yang baik. Satu OAE sering memiliki beberapa mekanisme kerja; jika obat-obat, terutama yang memiliki jalur metabolisme dan mekanisme kerja yang sama digabungkan, akan cenderung berinteraksi.¹⁹ Dalam penelitian prospektif, Anderson, *et al*,²⁰ melaporkan risiko efek samping obat secara signifikan lebih tinggi pada anak-anak yang menerima politerapi.

Tujuan pengobatan adalah untuk mencapai kontrol penuh bangkitan dengan toksisitas minimal. Secara umum disepakati bahwa monoterapi harus menjadi pengobatan awal untuk epilepsi yang baru didiagnosis pada anak-anak. Jika satu OAE tidak bekerja, obat kedua harus diperkenalkan saat anak masih menerima obat pertama. Semua perubahan terapi, apakah menambah atau mengganti OAE perlu disepakati orang tua dan pasien. Perlu dipertimbangkan interaksi yang mungkin terjadi saat memperkenalkan OAE baru.²¹⁻²³ Jika kontrol bangkitan dicapai dengan obat baru, OAE yang tidak efektif dihentikan bertahap, tergantung efektivitas, efek samping, dan parahnya kekambuhan. Namun jika masih tidak terkontrol, maka dapat diberikan dosis maksimum kedua obat. Pemberian obat antiepilepsi ketiga hanya dapat dilakukan jika bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dua obat pertama dengan dosis maksimum.²⁴

Politerapi tidak dapat dihindari pada anak-anak epilepsi yang resisten obat. *The International League Against Epilepsy* (ILAE) mendefinisikan epilepsi resisten terhadap obat sebagai: kegagalan uji coba yang adekuat dari dua obat yang ditoleransi dan dipilih secara tepat dan menggunakan jadwal OAE, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi, untuk mencapai bebas bangkitan yang berkelanjutan.²² Pada anak-anak dengan epilepsi resisten obat, OAE lain



harus ditambahkan sampai kontrol tercapai. Kemudian penting untuk menghentikan bertahap OAE yang tidak efektif atau tidak ditoleransi, karena jika tidak, seorang anak akan mendapat empat atau lima OAE. Hal ini meningkatkan risiko interaksi dan efek samping.^{25,26}

Sebelum memulai terapi kombinasi (politerapi), beberapa hal patut dipertimbangkan adalah apakah diagnosis sudah tepat, apakah kepatuhan minum obat sudah baik; dan apakah pilihan dan dosis OAE sudah tepat.²

Politerapi OAE pada epilepsi refrakter:⁹

1. *Valproic + Ethosuximid*: untuk bangkitan *absence*
2. *Carbamazepine + Valproic*: untuk bangkitan parsial/ kompleks
3. *Valproic + Lamotrigine*: untuk bangkitan parsial/ bangkitan umum
4. *Topiramate + Lamotrigine*: untuk bangkitan parsial/ bangkitan umum

Penelitian di Yogyakarta mendapatkan kaitan antara kejang yang tidak segera terkontrol

di awal terapi dan kemungkinan refrakter. Pada 6 bulan pertama pengobatan, epilepsi dengan bangkitan sama atau lebih dari 3 kali, sebanyak 31,1% remisi. Dalam 6 bulan kedua pengobatan, epilepsi dengan bangkitan sama atau lebih dari 3 kali, sebanyak 18,9% akan remisi. Hal tersebut memperlihatkan bahwa kegagalan di fase awal terapi sangat memengaruhi keberhasilan terapi berikutnya dan prognosis epilepsi.²⁷

Tatalaksana Non-medikamentosa

1. Diet ketogenik

Diet ketogenik adalah diet kandungan lemak tinggi, rendah karbohidrat, dan cukup protein. Pada diet tersebut energi otak bukan dari glukosa sebagai hasil glikolisis, namun dari keton sebagai hasil oksidasi asam lemak. Diet ketogenik dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada epilepsi refrakter dan dapat menurunkan frekuensi kejang; namun pada anak usia 6-12 tahun dapat menghambat pertumbuhan lambat, meningkatkan risiko batu ginjal dan fraktur.⁷

2. Terapi bedah

Tujuan terapi bedah pada epilepsi adalah

mengendalikan bangkitan dan meningkatkan kualitas hidup pasien epilepsi refrakter. Pasien epilepsi dikatakan refrakter apabila kejang menetap meskipun telah diterapi selama 2 tahun dengan sedikitnya 2 OAE yang paling sesuai atau jika terapi medikamentosa menghasilkan efek samping yang tidak dapat diterima. Terapi bedah epilepsi dilakukan dengan membuang atau memisahkan seluruh daerah epileptogenik tanpa risiko kerusakan jaringan otak normal di dekatnya.²⁸

Ringkasan

Epilepsi merupakan manifestasi gangguan otak yang ditandai serangan berulang disebabkan oleh lepasnya muatan listrik neuron kortikal secara berlebihan. Upaya terbaik mengatasi bangkitan harus sedini dan seagresif mungkin. Sekitar 70% epilepsi anak akan memberikan respons baik terhadap OAE lini pertama atau kedua. Jika OAE pertama dan kedua gagal sebagai monoterapi, peluang monoterapi lain sangat kecil, sehingga patut dipertimbangkan terapi OAE kombinasi (politerapi).

DAFTAR PUSTAKA

1. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002;11:392-6.
2. Harsono, Endang K, Suryani G. Pedoman tatalaksana epilepsi. 3rd Ed. Perdossi. 2006;62:1-43
3. DeBoer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12:5406.
4. Cavazos JE, Lum F, Spitz M. *Seizure and epilepsy: Overview and classification*. 2003.
5. Triono A, Herini ES. Faktor prognostik kegagalan terapi epilepsi pada anak dengan monoterapi. Universitas Gadjah Mada [Thesis]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2014
6. Panayiotopoulos CP. *The epilepsies seizure. Syndrome and management*. London: Blondom Medical Publishing; 2005 .p. 1- 26
7. Mangunatmadja I, Handryastuti S, Risan NA, Epilepsi pada anak. *Ikatan Dokter Anak Indonesia*. 2016;1:5-6
8. Parton M, Cockerell C. *Epilepsy the etiology and pathogenesis*. *Hospital Pharmacist*. 2003;10:288 95.
9. Kusumastuti K, Gunadharna S, Kustiowati E. Pedoman tatalaksana epilepsi, kelompok studi epilepsi PERDOSSI. Surabaya: Airlangga University Press; 2014.
10. Fisher RS, Cros JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by international league against epilepsy. *Stanford Department of Neurology & Neurological Sciences*. 2016 .p. 1-26
11. Vera R, Dewi MAR, Nursiah. *Sindrom epilepsi pada anak*. Palembang: Rumah sakit Moehammad Hoesin; 2014
12. Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizure: A primer for pediatricians. *Pediatrics in Review*. 1998;19(10):34251.
13. Lazuardi S. *Pengobatan epilepsi*. In: Soetomenggolo TS, Ismael S, eds. *Buku ajar neurologi anak*. 2nd Ed. Jakarta; 2000. p. 22641.
14. Benbadis SR, Tatum WO. *Advances in the treatment of epilepsy*. *American Family Physician*. 2000;64(1):918.
15. Wibowo S, Gofir A. *Penggunaan obat anti epilepsi dalam klinik*. Yogyakarta: IP Saraf FK UGM; 2008
16. Mani J. *Combination therapy in epilepsy: What, when, how and what not!* *J Assoc Physicians India*. 2013;61(8 Suppl):40-4.
17. Schuele SU, Luders HO. *Intractable epilepsy: Management and therapeutic alternatives*. *Lancet Neurol*. 2008;7:514-24.
18. Camfield P, Camfield C, Pohlmann-Eden B. *Transition from pediatric to adult epilepsy care: A difficult process marked by medical and social crisis*. *American Epilepsy Society*. 2012;12(4):13-21
19. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. *When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy*. *Epilepsy Behav* 2013;27:439-42.
20. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I, et al. *A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children*. *BMJ Open* 2015;5:e008298.
21. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. *Epilepsy Res* 2000;41:107-39.
22. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy*



- and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.
23. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551–63.
 24. Utomo TY, Husni A, Hanum F. Pemberian fenitoin oral dan tmbulnya hiperplasia ginggiva pada pasien epilepsi. *M Med Indones*. 2011;45:200-5.
 25. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
 26. Egunsola O, Sammons HM, Whitehouse WP. Monotherapy or polytherapy for childhood epilepsies? *Arch Dis Child*. 2016;101:356-8
 27. Ramzi, Yati S, Sunartini. Faktor prediktor epilepsi refrakter onset anak di awal terapi obat anti epilepsi Universitas Gadjah Mada [Thesis]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2007
 28. Malaysian Society of Neurosciences. Consensus guidelines on the management of epilepsy. Epilepsy Council; 2010.



**KALBE
MED**

www.kalbemed.com/CPD/Doctor