

ARTIKEL PENELITIAN

Dosis Obat Antiepilepsi pada Respons Awal Pengobatan Epilepsi

Nurchahaya Sinaga

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas
Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: sinaganurchahaya33@yahoo.co.id

Abstrak: Epilepsi merupakan satu dari penyakit neurologi yang sering menyebabkan disabilitas dan kematian. Dosis yang adekuat dalam tatalaksana menghentikan kejang merupakan hal yang penting selain pemilihan obat dan kepatuhan minum obat. Pentingnya diketahui berapa dosis OAE monoterapi terhadap pasien yang respons awal baik dengan yang tidak respons dalam tatalaksana pasien epilepsi baru. Mengetahui dosis OAE monoterapi terhadap respons awal yang baik pada pasien epilepsi baru pertama kali di RSCM. Penelitian merupakan penelitian kohort prospektif pada 92 anak berusia < 17 tahun dengan melihat dosis OAE monoterapi pada pasien yang respons awal baik pada anak penderita epilepsi baru selama 3 bulan yang berobat ke poliklinik rawat jalan RSUP dr Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2017 sampai Agustus 2017. Terdapat 92 pasien epilepsi baru yang memenuhi kriteria penelitian. Insidens epilepsi baru pada penelitian ini adalah 21,9%. Pasien yang menunjukkan respons awal yang baik sebanyak 77,2%. OAE monoterapi terbanyak adalah asam valproat sebesar 73% diikuti fenitoin 18%, phenobarbital dan karbamazepin masing masing 4,2%. Pasien yang sejak awal respons awal pengobatan baik menunjukkan dosis minimal sampai 3 bulan pengobatan. Pasien epilepsi yang respons awal baik pada OAE monoterapi menunjukkan menggunakan dosis terkecil hingga 3 bulan pengobatan.

Kata kunci: Epilepsi, respons awal OAE monoterapi, dosis OAE

Dose of Antiepileptic Drugs in Initial Response to Epilepsy Treatment

Abstract. Epilepsy is one of the most common neurological diseases that cause disability and morbidity. Adequate doses to stop seizures are important besides drug selection and medication adherence. Doses of OAE monotherapy are important to new patients with a good early response and to those who is not responsive to the therapy. To determine the dose of OAE monotherapy as good initial response in new epileptic patients at RSCM. A cohort prospective study was conducted in outpatient clinic at Dr Cipto Mangunkusumo Hospital between January 2017 to August 2017 on <17 years-old new epileptic patients. Dose of OAE monotherapy in patients who responded well were obtained for 3 months.

The incidence of new epileptic patients in this study was 21.9%. Patients who showed a good early response were 77.2%. Drug selections as OAE monotherapy were valproic acid (73%), phenitoin (18%), phenobarbital and carbamazepine respectively 4.2%. Conclusions, new epileptic patients with good initial response of either treatment showed a minimum dose of up to 3 months of treatment.

Keywords: Epilepsy, initial response of OAE, dose of OAE

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi kronis yang menyebabkan masalah kesehatan. Epilepsi terjadi pada 70 juta orang penduduk dunia dan prevalensi dua kali lebih tinggi dinegara-negara yang sedang berkembang dengan pendapatan rendah dibanding negara maju.¹ Beberapa penelitian menunjukkan anak dengan epilepsi memperlihatkan respons yang baik yaitu lebih dari 75% bebas kejang dan dapat berhenti tanpa obat.²

Kwan dan Brodi menemukan respons terhadap OAE pertama sekali merupakan faktor prognostik kuat. Penderita epilepsi yang tidak respons terhadap OAE diawal pengobatan hanya 11% yang akan mengalami bebas kejang. Penderita yang tidak respons dengan OAE pertama, 14% menjadi bebas kejang ketika diobati dengan OAE kedua tetapi hanya 3% yang bebas kejang dengan kombinasi 2 OAE. Hal ini

menyebabkan epilepsi yang refrakter dapat diprediksi sejak awal jika tidak respons dengan terapi OAE.³

Studi prospektif Sillanpaa & Schmidt menemukan lambatnya waktu respons awal pengobatan menunjukkan buruknya respons pada pengobatan jangka panjang. Faktor keberhasilan terapi terdiri dari faktor yang independen yaitu respons penderita, etiologi, frekuensi kejang sebelum dan setelah pengobatan. Penelitian ini menemukan prediktor terbaik menentukan remisi epilepsi adalah respons awal terhadap OAE. Kejang lebih dari satu tipe berhubungan dengan respons awal pengobatan yang kurang baik.⁴

Abimbola dkk menemukan tipe kejang multipel, usia awitan, etiologi simptomatik, disabilitas intelektual, banyaknya jumlah kejang sebelum diagnosis dan respons awal terhadap OAE yang buruk memerlukan strategi pengobatan yang lebih agresif.⁵ Respons awal

adalah respons dalam 3 atau 6 bulan pengobatan dengan OAE.

Menurut literatur terbaru jika tidak respons dengan OAE dalam 3 bulan pertama harus segera dievaluasi.⁶ Tidak respons terhadap OAE pertama tidak selalu menjadi penyebab epilepsi yang refrakter terhadap OAE, tetapi tidak respons terhadap OAE sejak awal pengobatan dapat menjadi faktor prognostik untuk memprediksi kegagalan terhadap pengobatan dan remisi epilepsi.⁷ Kontrol kejang yang tidak adekuat setelah pengobatan sejak awal dapat merupakan tanda prognostik yang buruk. Sehingga sejak awal dapat dilakukan tindakan untuk mencari faktor-faktor yang mungkin menjadi penyebab keadaan epilepsi yang tidak respons terhadap OAE seperti faktor genetik dan polimorfisme target obat.^{4,8}

Obat anti epilepsi monoterapi masih merupakan pilihan dalam tatalaksana epilepsi dengan berbagai alasan yakni lebih murah, efek samping yang minimal, kepatuhan yang lebih baik, sedikitnya interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik dibanding politerapi.⁹ Penelitian ini

bertujuan mengetahui berapa dosis dan titrasi OAE monoterapi yang terjadi pada anak yang respons awalnya baik selama pengobatan 3 bulan.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan menilai dosis dan titrasi dosis pengobatan OAE monoterapi dalam respons awal terapi pada pasien epilepsi baru selama 3 bulan. Dilakukan di Poliklinik Neurologi Anak IKA FKUI-RSCM dalam kurun waktu Januari sampai dengan Agustus 2017.

Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua anak usia dibawah 17 tahun yang baru terdiagnosis epilepsi. Populasi terjangkau adalah anak yang memenuhi kriteria di atas yang berobat ke Poliklinik Neurologi Anak IKA FKUI-RSCM dalam kurun waktu Januari sampai Agustus 2017.

Kriteria Inklusi

1. Pasien epilepsi baru dan diagnosis ditegakkan di RSCM

2. Pasien epilepsi baru rujukan dari luar RSCM dengan diagnosis epilepsi
 3. Pasien lama yang baru terdiagnosis kurang dari 3 bulan
 4. Seluruh pasien berumur dibawah 17 tahun dan diagnosis ditegakkan oleh konsultan neurologi anak.
 5. Orangtua bersedia anaknya menjadi subyek penelitian.
2. Dilakukan pencatatan data dasar berupa identitas, umur dan jenis kejang serta data-data lain pada formulir penelitian.
 3. Anamnesis untuk diagnosis epilepsi dilakukan dengan menanyakan usia awitan kejang, deskripsi kejang, frekuensi kejang, riwayat kehamilan dan persalinan, berat badan lahir, riwayat kejang sebelumnya, riwayat perkembangan.
 4. Pemeriksaan fisis lengkap dilakukan pada semua pasien termasuk berat badan, lingkaran kepala, kelainan kongenital, dan status neurologis.
 5. Diagnosis klinis epilepsi awal ditegakkan oleh peneliti dan dikonfirmasi ulang oleh konsultan neurologi anak, serta dilakukan klasifikasi epilepsi.
 6. Setelah itu dilakukan pemeriksaan EEG rutin pada seluruh pasien sedangkan MRI kepala terutama ditujukan pada pasien dengan satu atau lebih hal sebagai berikut : kejang fokal baik secara anamnesis atau EEG, kejang umum berusia dibawah 1 tahun, kelainan neurologi fokal secara

Kriteria Eksklusi

Pasien baru yang telah mendapat lebih dari satu OAE, tidak patuh minum obat, pasien dengan kelainan metabolik bawaan dan sindroma epilepsi.

Estimasi Besar Sampel

Berdasarkan penghitungan besar sampel didapatkan 71 subyek dengan estimasi *drop out* 10% sehingga secara keseluruhan diperlukan 85 subyek.

Prosedur dan Cara Kerja

1. Identifikasi kasus yaitu pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dan batasan operasional.

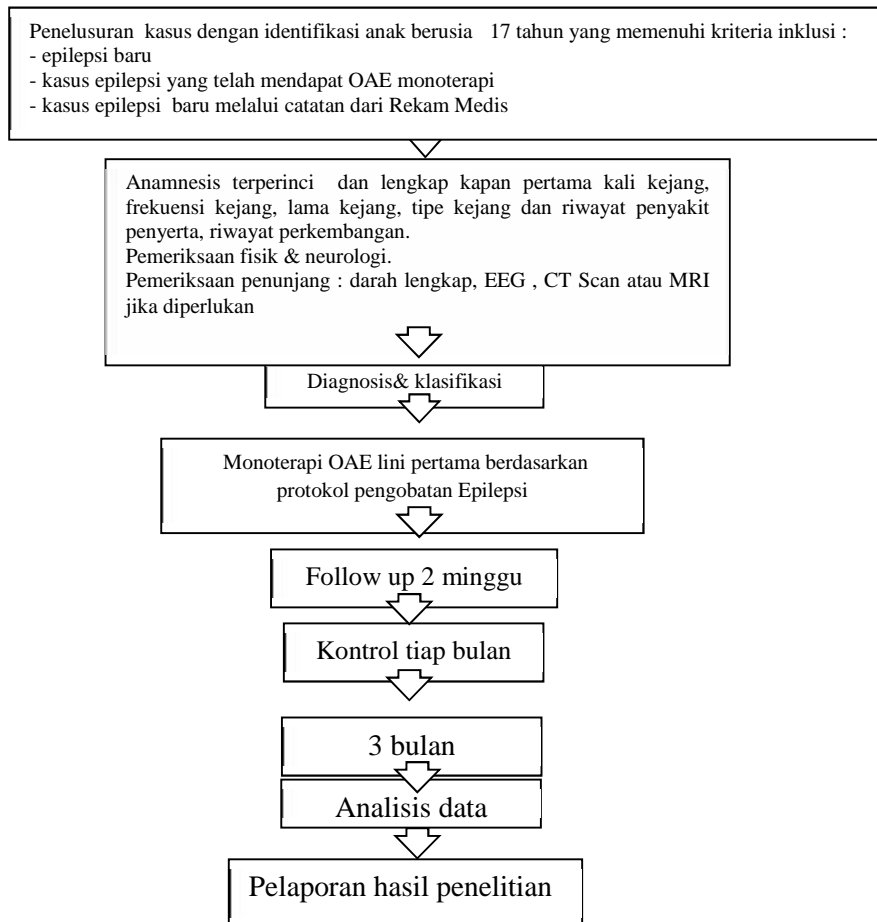
- klinis dan dicurigai kemungkinan adanya lesi serebral.
7. Terapi diberikan berdasarkan jenis epilepsi dan pemberian obat monoterapi melalui pemilihan jenis obat berdasarkan protokol pengobatan epilepsi.
 8. Dilakukan kontrol 2 minggu pertama setelah dilakukan diagnosis dan pengobatan, kemudian kontrol setiap bulan dengan penilaian respons dini/awal 3 bulan pertama pengobatan. Setiap kali kontrol dievaluasi respons terhadap pengobatan apakah kondisi bebas kejang tercapai. Jika masih kejang dilakukan evaluasi dosis obat dan kepatuhan minum OAE.
 9. Evaluasi remisi atau bebas kejang pertama dilakukan 2 minggu setelah pemberian obat dengan catatan jika kejang masih ada dapat segera kontrol untuk penyesuaian dosis obat. Kemudian kontrol berikutnya adalah tiap bulan sampai 3 bulan bebas kejang dimana benar-benar tidak dijumpai kejang sama sekali.
 10. Pasien yang telah mendapat OAE monoterapi sebelum kontrol ke RSCM dicatat bagaimana respons pemberian obat sejak awal, 2 minggu, 1 bulan dan seterusnya sampai 3 bulan.
 11. Pasien lama yang baru terdiagnosis epilepsi kurang dari 3 bulan di RSCM data mengenai respons obat diambil dari rekam medik.
 12. Pasien-pasien yang mengalami putus obat atau kepatuhan minum obat yang buruk dieksklusi.
 13. Semua data pemeriksaan dicatat dalam formulir penelitian.

Protokol pengobatan epilepsi

1. Penentuan obat yang digunakan tergantung dari jenis epilepsi yang ditentukan secara klinis dan hasil pemeriksaan EEG (tabel 2.3)¹⁰
2. Pengobatan dimulai dengan satu OAE lini pertama dengan dosis kecil kemudian dosis dinaikkan setiap 1-2 minggu tergantung keadaan pasien sampai tercapai kondisi bebas kejang. Frekuensi pemberian OAE disesuaikan dengan waktu paruh obat.

3. Obat epilepsi dapat diganti dengan cepat bila terdapat reaksi idiosinkrasi atau efek samping yang tidak dapat ditoleransi.

Alur penelitian :



Catatan :

- pasien yang telah mendapat OAE monoterapi sebelumnya mengikuti alur berdasarkan jangka waktu follow up berapa lama telah diberikan obat
- kasus yang berasal dari catatan rekam medis dicatat berdasarkan alur jangka waktu penelitian.

Etika Penelitian

Proposal penelitian telah dikaji dan mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Indonesia dengan surat keterangan lolos etik nomor 422/UN2.F1/ETIK/2017.

HASIL

Selama kurun waktu delapan bulan penelitian yaitu sejak Januari sampai dengan Agustus didapatkan 97 pasien epilepsi baru dengan usia awitan 4 bulan sampai dengan 17 tahun. Jumlah seluruh pasien baru

yang datang ke poliklinik neurologi anak dalam kurun waktu tersebut sebanyak 442 orang anak. sehingga insidens penderita epilepsi baru sebesar 21,9%.

Sebanyak 5 pasien dieksklusi karena kepatuhan minum obat yang buruk dan tidak bisa dihubungi untuk mengetahui respons terhadap OAE. Jumlah subyek yang memenuhi syarat sebanyak 92 pasien, diantaranya 71 anak (77,2%) menunjukkan respons yang baik dengan OAE monoterapi dan 21 (22,8%) tidak respons/respons buruk dalam 3 bulan pengobatan. Tujuh puluh enam subyek (82,6%) dapat diikuti secara prospektif dan 16 (17,3%) melalui catatan rekam medik. Tujuh anak (7,6%) dikembalikan ke RS pengirim untuk kontrol dan evaluasi respons obat dilakukan melalui telepon.

Obat yang terbanyak digunakan adalah asam valproat yang diberikan pada 70 subyek (76 %) diikuti fenobarbital 13 subyek (14,1%), karbamazepin 5 subyek (5,4%), fenitoin 4 subyek (4,3 %). Sebagian besar anak respons terhadap asam valproat dengan dosis

15-25 mg/kgbb yakni 56 anak (60,8%) dan dosis 30-45 mg/kgbb pada 14 anak (15,2%). Karakteristik 92 subyek yang masuk dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Sebagian besar subyek yaitu 76 (80,6%) mengalami kejang umum dan 16 (17,4%) mengalami kejang fokal atau kejang fokal sekunder umum. Rincian jenis kejang pada subyek penelitian yaitu kejang umum tonik klonik 66,3%, fokal menjadi umum 5,4%, fokal sederhana 1%, fokal kompleks 4,3%, tonik umum 10,8%, absans 5,4%, atonik 3,2% dan mioklonik umum 3,2%.

Pemeriksaan neurologis abnormal ditemukan pada 56 (60,9%) pasien. Pasien dengan kelainan neurologis terdiri dari 3,2% pasca ensefalitis, 3,2 % post trauma dan 45% palsy serebral. Pencitraan otak dilakukan pada 14 subyek, berupa 7 MRI dan 7 CT scan kepala. Semua hasil pemeriksaan MRI menunjukkan abnormalitas. Hasil pemeriksaan berupa lesi patologis intrakranial, infark hemisfer, hipomielinisasi periventrikuler. Pemeriksaan CT Scan menunjukkan abnormalitas berupa hidrosefalus, atropi otak dan

ventrikulomegali. Sedangkan satu hasil pada kasus bangkitan kejang fokal sederhana menunjukkan gambaran normal.

Tabel 2 menunjukkan bahwa OAE monoterapi terbanyak adalah

asam valproat sebesar 73% diikuti fenitoin 18%, phenobarbital dan karbamazepin masing masing 4,2%. Pasien yang sejak awal respons awal pengobatan baik menunjukkan dosis minimal sampai 3 bulan pengobatan.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

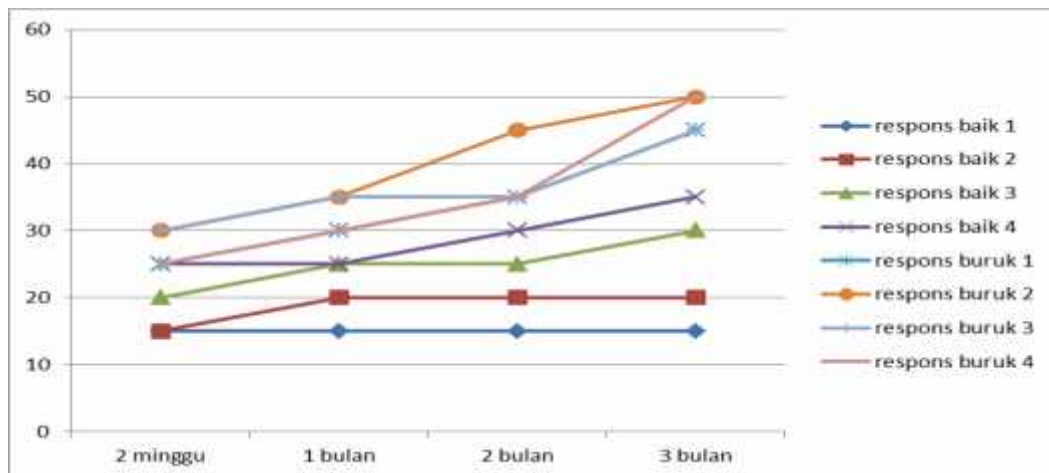
| Variabel | Jumlah | Persentase |
|----------------------------|--------|------------|
| Jenis kelamin | | |
| - Laki laki | 50 | 54,3% |
| - Perempuan | 42 | 45,7% |
| Usia | | |
| - < 1 tahun | 18 | 19,6% |
| - 1 tahun | 74 | 80,4% |
| Etiologi | | |
| - Genetik | 44 | 47,8% |
| - Struktural | 48 | 52,2% |
| Awitan kejang | | |
| - < 1 tahun | 38 | 41,3% |
| - 1 tahun | 54 | 58,7% |
| Jumlah kejang | | |
| - < 10 | 37 | 40,2% |
| - 10 | 55 | 59,8% |
| Status neurologi | | |
| - Ditemukan kelainan | 56 | 60,9% |
| - Tidak ditemukan kelainan | 36 | 39,1% |
| Bangkitan kejang | | |
| - Fokal, umum | 16 | 17,4% |
| - Umum | 76 | 82,6% |
| EEG | | |
| - Abnormal | 39 | 42,4% |
| - Normal | 53 | 57,6% |
| Respons 3 bulan | | |
| - Baik | 71 | 77,2% |
| - Buruk | 21 | 22,8% |

Tabel 2. Jenis OAE monoterapi yang dipakai

| Obat antiepilepsi | Respons baik n (%) | Respons buruk n (%) |
|-------------------|-----------------------|------------------------|
| Asam valproat | 52 (74) | 18 (25,7) |
| Fenobarbital | 3 (75) | 1 (25) |

| | | |
|--------------|----------|--------|
| Fenitoin | 13 (100) | 0 (0) |
| Carbamazepin | 3 (60) | 2 (40) |

Gambar 1. Peningkatan Dosis Obat Asam Valproat pada Pasien Respons Baik dan Respons Buruk



DISKUSI

Prinsip pengobatan epilepsi adalah mulai dengan satu macam obat karena sebagian besar anak epilepsi respons dengan menggunakan OAE monoterapi. Pilihan obat harus sesuai dengan tipe kejang dan epilepsinya. Polifarmasi menyebabkan banyak masalah diantaranya obat berkompetisi pada ikatan protein satu dengan yang lainnya, meningkatkan kecepatan metabolisme obat kedua, efek kumulasi yang bisa menyebabkan toksisitas dan kepatuhan yang buruk.¹¹

Obat anti epilepsi merupakan tatalaksana utama pada epilepsi. Prinsip tatalaksana epilepsi adalah tercapainya bebas kejang tanpa mengalami reaksi simpang obat, sehingga idealnya berupa monoterapi dengan dosis obat terendah yang dapat mengendalikan kejang. Menurut Brodie dkk pendekatan terapi epilepsi yang baru didiagnosa telah disepakati untuk memberikan OAE monoterapi. Ketika salah satu OAE tidak bekerja atau tidak dapat menekan kejang, pilihan obat kedua diberikan dengan tetap mempertahankan OAE pertama.⁴⁵

Penelitian ini melihat dosis pengobatan selama 3 bulan pada pasien yang respons awal baik.

Untuk mendapatkan keberhasilan dalam tatalaksana epilepsi dengan menggunakan monoterapi diperlukan manajemen berikut:^{12,13}

1. Memilih OAE yang sesuai dengan tipe kejang dan jenis epilepsi.
2. Pilihlah OAE yang dapat ditoleransi efek samping dan toksisitasnya.
3. Pemberian OAE dengan titrasi dosis secara perlahan.

Untuk mencapai respons pengobatan yang baik pemilihan obat harus disesuaikan dengan keadaan pasien, terutama diagnosis spesifik, usia, jenis kelamin dan penyakit penyerta. Penelitian ini sejak awal melakukan beberapa pemeriksaan untuk membantu menegakkan diagnosis dengan menggunakan pedoman ILAE 2017 dan tatalaksana Pemilihan OAE berdasarkan bangkitan kejang.

Penderita epilepsi yang sejak awal respons terhadap suatu OAE akan menunjukkan tetap akan menggunakan dosis yang terkecil

namun masih dalam dosis terapeutik. Penelitian ini menemukan terutama pada pemakaian asam valproat yang berkisar dosis 15-30 mg/kgBB dalam tatalaksana 3 bulan pengobatan. Pada pemakaian fenitoin, phenobarbital dan carbamazepin pada penelitian ini bahkan tidak membutuhkan peningkatan dosis terapi walaupun subyek penelitian lebih kecil dibanding yang menggunakan asam valproat.

KESIMPULAN

Pasien epilepsi yang respons awal baik pada OAE monoterapi menunjukkan menggunakan dosis terkecil hingga 3 bulan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, dkk. Incidence of epilepsy. *Neurology*. 2011;1005-12.
2. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekor J, Nickels K. Predictor and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 month of age: A

- retrospective, population-based study. *Epilepsia*.2012;53:1563-9
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*.2000;342:314-9.
 4. Sillanpaa M, Schmidt D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother*.2011;11:877-87.
 5. Abimbola S dkk. Early predictor of remission in newly diagnosed epilepsy : a systemic approach to reviewing prognostic factor studies. *Neurological Research*. 2006;36:1-12.
 6. Gschwind M, Seeck M. Modern Management of seizures and epilepsy. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:14310-28.
 7. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy : response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology*. 2006;13:277-82.
 8. Wolf SM, McGoldrick PE. Recognition and management of pediatric seizures. *Pediatr Ann*.2006; 35:1-12.
 9. Faugh E. Should monotherapy for epilepsy be reconsidered ? *Neurology*. 2009. 5:59-62.
 10. Dijkman of SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Pasqua OD. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy:from trial and error to rational drug and dose selection-a long way to go.*Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12:1143-56.
 11. Pina-Garza JE. Paroxysmal disorders. Dalam: Fenichel's clinical pediatric neurology. Edisi ke-7. London: Elseiver-Saunders. 2013.h.36-45.
 12. Louis EK, Rosenfeld WE, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy : The initial approach in epilepsy management. *Current Neuropharmacology*. 2009;7:77-82
 13. Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome ? *Epilepsy&Behavior*.2007;10:588-94.