

FAKTOR-FAKTOR RISIKO PASIEN EPILEPSI INTRAKTABEL PADA ANAK**Muhammad Fitra Ramadhan^{1*}, Prastiya Indra Gunawan², Muhammad Arifin Parenrengi³**¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
²⁻³Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

Email Korespondensi: m.fitraramadhan@gmail.com

Disubmit: 16 Agustus 2022 Diterima: 04 September 2022 Diterbitkan: 01 Desember 2022
DOI: <https://doi.org/10.33024/mnj.v4i12.7518>**ABSTRACT**

Approximately 10.5 million children are diagnosed with active epilepsy worldwide, accounting for 25% of the world's population with epilepsy. Among 1 in 3 people who are diagnosed with epilepsy will develop intractable epilepsy, this means that regular and adequate treatment for 18 months does not show a decrease in the frequency and duration of seizures or has taken 2 anti-epileptic drugs but has not yet had an effect. The aim of this study was to analyze the risk factors that can cause intractable epilepsy in pediatric patients. This study used a retrospective observational research design with a systematic review approach, where all variable data were collected from previous studies. The collection of research data is collected from previous research data in the form of research journals collected from the scholar.google.co.id, NCBI, and science direct databases. The article search method uses the characteristics of PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), then the data in the form of articles that have been collected are managed using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) method. Based on 9 articles that have been reviewed, it is found that there are no studies that include age as a risk factor for intractable epilepsy. Odds ratios for each risk factor varied, but the most studied risk factors in the study included in this study were developmental disorders (8/9), MRI / CT Scan (6/9), and status epilepticus (5/9). From the results of this systematic review, the factors that most influence intractable epilepsy in children are developmental disorders with the highest odds ratio of 37.1 obtained in the study of Wirell et al. Gender factors, duration of seizure, family history of epilepsy, and history of febrile seizures did not significantly influence intractable epilepsy. In conclusion, this study found that the factors that most influence intractable epilepsy in children are developmental disorders and status epilepticus.

Keywords: Risk Factors, Intractable Epilepsy, Children**ABSTRAK**

Di seluruh dunia, sekitar 10,5 juta anak didiagnosis dengan epilepsi aktif, sebesar 25% dari populasi dunia dengan pengidap epilepsi. Diantara 1 dari 3 orang yang terdiagnosis epilepsi akan dapat berkembang menjadi epilepsi intraktabel, hal ini dapat diartikan bahwa pengobatan yang dilakukan selama

18 bulan secara teratur dan adekuat tidak menunjukkan penurunan frekuensi dan durasi kejang atau sudah mengonsumsi 2 obat anti epilepsi namun belum juga memberikan efek. Tujuan studi ini adalah untuk menganalisis faktor risiko yang dapat menyebabkan epilepsi intraktable pada pasien anak. Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional retrospektif dengan pendekatan *systematic review*, dimana semua data variabel dikumpulkan dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Pengumpulan data penelitian ini dikumpulkan dari data penelitian sebelumnya dalam bentuk jurnal penelitian yang dikumpulkan dari *database scholar.google.co.id*, NCBI, dan *science direct*. Metode pencarian artikel menggunakan karakteristik PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) yang lalu data berupa artikel yang telah terkumpul dikelola dengan menggunakan metode *Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Berdasarkan 9 artikel yang telah dikaji, didapatkan bahwa tidak ada studi yang memasukkan faktor usia dalam sebagai faktor risiko epilepsi intraktable. *Odds ratio* untuk masing-masing faktor risiko bervariasi, namun faktor risiko yang diteliti paling banyak pada studi yang diinklusi di penelitian ini adalah gangguan tumbuh kembang (8/9), MRI/CT Scan (6/9), dan status epileptikus (5/9). Dari hasil *systematic review* ini, faktor yang paling berpengaruh terhadap epilepsi intraktable pada anak adalah gangguan tumbuh kembang dengan *odds ratio* tertinggi 37,1 yang didapatkan pada studi Wirell et al, dan status epileptikus dengan *odds ratio* 32,9 yang didapatkan pada studi Yildiz et al. Faktor jenis kelamin durasi waktu kejang, riwayat keluarga epilepsi, dan riwayat kejang demam tidak berpengaruh signifikan terhadap epilepsi intraktable. Sebagai kesimpulan, dalam penelitian ini ditemukan faktor yang paling berpengaruh terhadap epilepsi intraktable pada anak adalah gangguan tumbuh kembang dan status epileptikus.

Kata Kunci: Faktor Risiko, *Epilepsy Intraktable*, Anak

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan gangguan terhadap otak yang menyebabkan orang mengalami kejang berulang. Kejang dapat terjadi jika suatu kelompok sel saraf, atau neuron yang terdapat di otak mengirimkan sinyal yang salah. Penyakit ini merupakan gangguan neurologis paling umum pada masa kanak-kanak dibandingkan pada usia dewasa. Di seluruh dunia, sekitar 10,5 juta anak didiagnosis dengan epilepsi aktif, sebesar 25% dari populasi dunia dengan pengidap epilepsi.

Diantara 1 dari 3 orang yang terdiagnosis epilepsi akan dapat berkembang menjadi epilepsi intraktable, hal ini dapat diartikan bahwa pengobatan yang dilakukan

selama 18 bulan secara teratur dan adekuat tidak menunjukkan penurunan frekuensi dan durasi kejang atau sudah mengonsumsi 2 obat anti epilepsi namun belum juga memberikan efek (Yolanda et al.,2019).

Di Indonesia, belum diketahui pasti jumlah penderita epilepsi anak, namun diperkirakan prevalensi epilepsi di Indonesia adalah 5-10 kasus per 1000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun. Masalah ini bukan hanya saja permasalahan secara medis saja tetapi memiliki hubungan terhadap sosial ekonomi penderita dan akan juga memiliki efek terhadap tumbuh kembang anak, oleh karena itu peneliti memiliki ketertarikan untuk

mengetahui faktor resiko apa saja yang dapat menjadi salah satu ataupun saling berkaitan terhadap epilepsi intraktable pada anak.

Penulis ingin mempelajari dan menganalisis faktor resiko yang dapat menyebabkan epilepsi intraktable pada pasien anak.

KAJIAN PUSTAKA

Seperti yang diusulkan oleh *International League Against Epilepsy* (ILAE) dan Biro Internasional untuk Epilepsi (IBE) pada tahun 2005, epilepsi didefinisikan sebagai gangguan otak yang ditandai oleh kecenderungan untuk menghasilkan serangan epilepsi oleh neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial yang merupakan konsekuensi dari kondisi ini. Kejang adalah manifestasi dari pelepasan neuron kortikal yang hipersinkron atau abnormal. Tanda-tanda atau gejala klinis kejang tergantung pada lokasi pelepasan epilepsi di korteks serebral dan luas dan pola penyebaran pelepasan epilepsi di otak. Dengan demikian, gejala kejang sangat bervariasi, tetapi untuk sebagian besar pasien dengan satu fokus, gejalanya biasanya sangat stereotip (David.,2018).

Seharusnya tidak mengejutkan bahwa kejang adalah manifestasi umum, karena fungsi utama otak adalah transmisi impuls listrik. Setidaknya, kemungkinan untuk pernah mengalami satu serangan epilepsi seumur hidupnya sekitar 9%, dan kemungkinan untuk menerima diagnosis bahwa mengidap epilepsi hampir 3% (David.,2018).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional retrospektif dengan pendekatan

systematic review, dimana semua data variable dikumpulkan dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Pengumpulan data penelitian ini dikumpulkan dari data penelitian sebelumnya dalam bentuk jurnal penelitian yang dikumpulkan dari *database scholar.google.co.id*, NCBI, dan *science direct*. Metode pencarian artikel menggunakan karakteristik PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) yang lalu data berupa artikel yang telah terkumpul dikelola dengan menggunakan metode *Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA).

HASIL

Dari ketiga *database* tersebut ditemukan 173 studi dengan kata kunci *intractable epilepsy, risk factor* dan *children*. Dari 173 studi, didapatkan 167 studi setelah mengeliminasi duplikasi. Studi tersebut dievaluasi melalui membaca judul serta abstrak dan ditemukan 51 studi yang berpotensi digunakan dalam *review* ini. Setelah mengeliminasi studi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusinya, di dapatkan 9 studi yang memenuhi kriteria inklusi untuk dimasukkan ke dalam *Systematic Review* ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan faktor risiko usia bervariasi. Dari jurnal Khalil tahun 2017 menggunakan standar deviasi senilai 5.14 ± 3.07 . Selanjutnya, dari jurnal Mangunatmadja et al tahun 2019 terdapat 17 anak berumur 0-3 tahun lalu 85 anak berumur 3-18 tahun. Terakhir dari jurnal wirell et al tahun 2012 terdapat nilai median 1.1 tahun.

Untuk faktor risiko jenis kelamin, dari jurnal Khalil pada tahun 2017 terdapat 22 laki-laki dan 28 perempuan. Lalu, dari jurnal Mangunatmadja et al tahun 2019

terdapat 61 laki-laki dan 42 perempuan. Di jurnal Yildiz et al tahun 2017 hanya disebutkan jumlah perempuan yaitu 69. Selanjutnya, dari jurnal Saygi et al tahun 2014 terdapat 10 laki-laki dan 18 perempuan. Dari jurnal Tripathi et al tahun 2011 terdapat 142 laki-laki dan 58 perempuan dengan odds ratio 1.38 (95%CI= 0.90-2.10). Kemudian, dari jurnal Huang et al tahun 2014 hanya terdapat jumlah perempuan yaitu 23 dengan odds ratio 0.78(95%CI= 0.44-1.40). Dari jurnal wirell et al tahun 2012 terdapat 65 laki-laki dan 62 perempuan dan hanya terdapat nilai odds ratio perempuan 1.64(95%CI= 0.78-3.42). Terakhir, dari jurnal Boonluksiri et al tahun 2015 terdapat 72 laki-laki dan 57 perempuan.

Dari hasil penelitian faktor risiko tipe kejang dapat terlihat hasil yang beragam. Dari jurnal Khalil et al tahun 2017 terdapat 3 kategori yaitu, general 28 anak, partial 16 anak dan mixed 6. Kemudian, dari jurnal Yilmaz et al tahun 2013 terdapat generalized 45 anak dengan odds ratio 0.23(95%CI=0.03-1.52). Dari jurnal Yildiz et al tahun 2017 terdapat 68 anak yang masuk kategori generalized. Selanjutnya, dari jurnal Saygi et al tahun 2014 hanya terdapat 4 anak yang masuk kategori partial. Dari jurnal Tripathi et al pada tahun 2011 terdapat 14 anak dengan kategori generalized, 166 anak partial dan 7 anak mixed memiliki nilai odds ratio 6.27(95%CI=2.01-19.60). dan terakhir dari jurnal wirell et al tahun 2012 terdapat 21 anak dengan kategori generalized memiliki nilai odds ratio 0.14(95%CI=0.03-0.64).

Dari hasil penelitian faktor risiko tipe kejang dapat terlihat hasil yang beragam. Dari jurnal Khalil et al tahun 2017 terdapat 3 kategori yaitu, general 28 anak, partial 16 anak dan mixed 6. Kemudian, dari

jurnal Yilmaz et al tahun 2013 terdapat generalized 45 anak dengan odds ratio 0.23(95%CI=0.03-1.52). Dari jurnal Yildiz et al tahun 2017 terdapat 68 anak yang masuk kategori generalized. Selanjutnya, dari jurnal Saygi et al tahun 2014 hanya terdapat 4 anak yang masuk kategori partial. Dari jurnal Tripathi et al pada tahun 2011 terdapat 14 anak dengan kategori generalized, 166 anak partial dan 7 anak mixed memiliki nilai odds ratio 6.27(95%CI=2.01-19.60). dan terakhir dari jurnal wirell et al tahun 2012 terdapat 21 anak dengan kategori generalized memiliki nilai odds ratio 0.14(95%CI=0.03-0.64).

Dari hasil pencarian jurnal didapatkan hasil yang beragam pada faktor risiko usia awitan. Dari jurnal Khalil tahun 2017 terdapat 22 anak dengan usia <12 bulan yang memiliki odd ratio 1.367(95%CI=0.343-5.452). Kemudian, dari jurnal Yilmaz et al tahun 2013 terdapat 109 anak usia <12 bulan yang memiliki odd ratio 1.06(95%CI=0.47-2.39). Dari jurnal Mangunatmadja et al tahun 2019 terdapat 17 anak dengan usia <1 tahun dan 4 anak >1 tahun, keduanya memiliki nilai odds ratio 11.4 (95%CI=3.45-37.62). Dari jurnal Yildiz et al tahun 2017 terdapat 90 anak dengan usia 1-6 bulan, 35 anak dengan usia 6-12 bulan dan 15 anak usia 12-24 bulan. Selanjutnya, dari jurnal Saygi et al tahun 2014 terdapat 17 anak usia 0-1 tahun, 4 anak usia 1-3 tahun, 3 anak dengan usia 3-5 tahun dan 2 anak usia 5-1-tahun serta 2 anak usia 10-18 tahun. Dari jurnal Tripathi et al tahun 2011 terdapat 144 anak dengan usia <14 tahun dengan odds ratio 3.09(95%CI=1.46-6.53). Kemudian, dari jurnal Huang et al tahun 2014 terdapat 33 anak dengan usia <1 tahun memiliki nilai odds ratio 2.53(95%CI=0.64-10.08), 25 anak dengan usia 2-3 tahun yang memiliki

odds ratio 2.01(95%CI= 0.53-7.70), 32 anak dengan usia 4-6 tahun yang memiliki odds ratio 2.67 (95%CI= 0.39-5.28), dan 3 anak usia \geq 10 tahun. Dari jurnal Boonluksiri et al tahun 2015 menggunakan standar deviasi 45.3+4.7 bulan kemudian untuk anak yang berusia $<$ 5 tahun memiliki odds ratio 1.944(95%CI=1.103-3.426), untuk anak usia 5-12 tahun memiliki odds ratio 1 serta anak usia $>$ 12.5 tahun memiliki nilai odds ratio 1.473(95%CI= 0.383-5.659).

Dari hasil pencarian jurnal yang melibatkan faktor risiko status epilepticus mendapatlan hasil yang bervariasi. Dari jurnal Khalil tahun 2017 terdapat 25 anak yang memiliki status epilepticus dengan nilai odds ratio 3.492(95%CI= 1.063-11.477). Selanjutnya dari jurnal Yilmaz et al tahun 2013 terdapat 64 anak yang memiliki status epilepticus dengan nilai odds ratio 15.18(95%CI=2.82-81.87). Dari jurnal Yildiz et al tahun 2017 terdapat 55 anak dengan status epilepticus memiliki nilai odds ratio 32.9(95%CI= 3.8- 285.35). Dari jurnal Saygi et al tahun 2014 hanya terdapat 3 anak yang memiliki status epileptikus. Kemudian, dari jurnal Tripathi et al tahun 2011 terdapat 14 anak dengan status epileptikus yang memiliki nilai odds ratio 2.93(95%CI= 1.04-8.31) dan terakhir dari jurnal wirell et al tahun 2012 terdapat 25 anak dengan status epileptikus yang memiliki nilai odds ratio 2.55(95%CI= 1.09-5.95).

Dari hasil pencarian jurnal mengenai faktor risiko MRI/CT-Scan didapatkan hasil yang beragam. Dari jurnal Khalil pada tahun 2017 terdapat 16 abnormal dan 34 normal dengan hasil odds ratio 0.559 (95%CI= 0.066-4.723). Selanjutnya, dari jurnal Yilmaz et al tahun 2019 terdapat 92 abnormal dengan nilai odds ratio 0.34 (95%CI=0.04-3.11). Dari jurnal Mangunatmadja et al

tahun 2019 terdapat 6 abnormal dan 7 normal dengan odds ratio 4.1(95%CI= 0.88-18.87). Dari jurnal Yildiz et al tahun 2017 hanya menyantumkan 56 abnormal dan dari jurnal Saygi et al tahun 2014 hanya terdapat 14 abnormal. Selanjutnya dari jurnal Tripathi et al tahun 2011 terdapat 174 abnormal dan 26 normal dengan odds ratio 20.46 (95%CI= 8.18-51.20). Dari jurnal Huang et al tahun 2014 terdapat 35 abnormal dengan odds ratio 0.91(95%CI= 0.44-1.85). Kemudian, dari jurnal Wirell et al tahun 2012 terdapat 42 abnormal dan 50 normal dengan odds ratio 26.63(95%CI= 9.99-70.97).

Faktor risiko gangguan pada tumbuh kembang anak didapatkan hasil yang bervariasi. Dari jurnal Khalil pada tahun 2017 didapatkan 21 anak mengalami motor defisiensi dan 21anak mengalami mental defisiensi. Kedua kategori tersebut memiliki odds ratio dan 95%CI yang berbeda. Pada anak yang mengalami motor defisiensi memiliki odds ratio 0.868(95%CI=0.0085-8.860) dan anak yang mengalami mental defisiensi memiliki odds ratio 2.193(95%CI= 0.258-18.662). kemudian dari jurnal Yilmaz et al didapatkan 164 anak yang mengalami defisiensi motor dan 164 anak yang mengalami defisiensi mental. Untuk defisiensi motor memiliki odds ratio 2.05(95%CI= 0.31-13.47) dan untuk defisiensi mental memiliki odds ratio 6.09 (95%CI=0.87-42.82). Dari jurnal Mangunatmadja et al tahun 2019 terdapat 2 kategori, status perkembangan motor kasar awal terlambat terdapat 1 anak dan evolusi status perkembangan motor kasar buruk terdapat 13 anak. Untuk status perkembangan motor kasar awal terlambat memiliki odds ratio 1.3 (95%CI= 0.12-13.17) dan untuk evolusi status perkembangan motor kasar buruk memiliki odds ratio

4.91(95%CI= 1.79-13.67). hasil yang ditemukan menurut jurnal Yildiz et al tahun 2017 terdapat 97 anak yang memiliki gangguan tumbuh kembang dengan odds ratio 3.9(95%CI=1.22-12.47). lalu, hasil dari jurnal Saygi et al tahun 2014 terdapat 19 anak dengan odds ratio 8.6 (95%CI= 3.63-20.4). Jurnal Tripathi et al tahun 2011 terdapat 35 anak dengan odds ratio 13.93 (95%CI= 4.20-46.11). dari jurnal Huang et al tahun 2014 terdapat 43 anak dengan odds ratio 2.23(95%CI= 1.22-4.10). Terakhir, dari jurnal wirell etal tahun 2012 terdapat 63 anak dengan odds ratio 37.1 (95%CI=8.38-164.21).

Pada faktor risiko riwayat keluarga epilepsi, didapatkan hasil yang bervariasi. Menurut jurnal dari Khalil tahun 2017 terdapat 12 anak yang memiliki riwayat keluarga epilepsi. Dari jurnal Yildiz et al pada tahun 2017 terdapat 26 anak yang memiliki riwayat keluarga epilepsi. Kemudian dari jurnal Saygi et al tahun 2014 terdapat 5 anak. Menurut jurnal Tripathi et al pada tahun 2011 terdapat 10 anak dengan odds ratio 0.699(95%CI= 0.30-1.61). Terakhir, dari jurnal Huang et al tahun 2014 didapatkan 16 anak dengan odds ratio 1.71(95%CI=0.60-2.31).

Dari hasil pencarian jurnal hanya terdapat 2 jurnal yang menyantumkan adanya faktor risiko durasi waktu kejang. Pertama dari jurnal Huang et al tahun 2014 terdapat 3 kategori, yang pertama terdapat 26 anak yang memiliki

durasi waktu kejang kurang dari 1 menit dengan odds ratio 1.20 (95%CI= 0.49-2.92) selanjutnya terdapat 58 anak yang memiliki durasi waktu kejang 1 sampai 10 menit. Selanjutnya, terdapat 12 anak dengan durasi waktu kejang 11-30 menit yang memiliki odds ratio 0.91 (95%CI= 0.38-2.20) dan terakhir terdapat 11 anak dengan durasi waktu kejang lebih dari 30 menit ditemukan odds ratio 0.57 (95%CI= 0.23-1.45). Kedua dari jurnal Wirell et al tahun 2012 tidak dituliskan jumlah pasti anak yang memiliki Riwayat durasi waktu kejang namun terdapat odds ratio 0.3 (95%CI= 0.18-0.53).

Faktor risiko kejang demam yang diteliti oleh masing-masing jurnal menampilkan hasil yang bervariasi. Dari jurnal oleh Wirell et al pada tahun 2012 didapatkan riwayat kejang demam pada 25 anak dengan odds ratio 0.06 (95% CI = 0.01-0.44). Menurut jurnal Khalil tahun 2017 didapatkan pada 2 anak dengan odds ratio 0.585 (95%CI= 0.106 - 3.229). Jurnal Yilmaz et al tahun 2013 didapatkan 90 anak yang memiliki riwayat kejang demam. Menurut jurnal Tripathi et al tahun 2011 di dapatkan riwayat kejang demam pada 20 anak dengan odds ratio 4.33 (95%CI= 1.59-11.79). Pada jurnal Saygi et al tahun 2014 hanya ditemukan 1 anak yang memiliki riwayat kejang demam. Serta dari jurnal Boonluksiri et al tahun 2015 didapatkan 17 anak dengan riwayat kejang demam.

Tabel 1. Hasil Penelitian

No	Author	Sampel	Desain Studi	Hasil Penelitian
1	Khalil, 2017	50 children intraktabel epilepsy 50 child with	<i>Retrospective case control</i>	Usia : 5.14±3.07 median Jenis Kelamin : L (22), P (28) Tipe Kejang : Generalized (28), Partial (16), Mixed (6) Usia Awitan : <12 bulan (22), OR : 1.367 (0.343-5.452) Status Epileptikus : (24), OR :

		control epilepsy		3.492 (1.063-11.477) MRI/CT Scan : Abnormal (16), Normal (34), OR: 0.559 (0.066- 4.723) Gangguan pada tumbuh kembang : Defisiensi motor (21), OR: 0.868 (0.085- 8.860); Defisiensi mental (21), OR: 2.193 (0.258- 18.662) Riwayat keluarga epilepsy : (12) EEG: Abnormal (42), Normal (8)
2	Yilmaz et al 2013	200 patient with intractable epilepsy 208 patients drug- responsive epilepsy	<i>retrospectively from the patient's medical records</i>	Tipe Kejang : Generalized (45), OR: 0.23 (0.03-1.52) Usia Awitan : <12 bulan (109), OR : 1.06 (0.47-2.39) Status Epileptikus : (64), OR : 15.18 (2.82-81.87) MRI/CT Scan : Abnormal (92), OR: 0.34 (0.04-3.11) Gangguan pada tumbuh kembang : Defisiensi motor (164), OR: 2.05 (0.31-13.47); Defisiensi mental (167), OR: 6.09 (0.87-42.82) EEG: OR: 0.19 (0.09-0.41)
3	Mangunatmadja et al 2019	210 subjek dengan epilepsi umum 21 subjek epilepsi umum intraktabel 81 subjek epilepsi terkontrol	<i>studi kohort retrospektif</i>	Usia : 0>3 tahun = 17, 3-18 tahun= 85 Jenis Kelamin : L (61), P (41) Usia Awitan : <1 tahun (17), >1 tahun (4), OR : 11,4 (3,45-37,62) MRI/CT Scan : Abnormal (6), Normal (7), OR: 4,1 (0,88-18,87) Gangguan pada tumbuh kembang : Status perkembangan motor kasar awal terlambat (1), OR: 1,3 (0,12-13,17); Evolusi status perkembangan motor kasar buruk (13), OR: 4,91 (1.79-13,67) Riwayat keluarga epilepsy : (12) EEG: Abnormal (13), Normal (8), OR: 2,6 (0,97-7,04)
4	Yildiz et al 2017	219 patients	<i>retrospective study</i>	Jenis Kelamin : P (69) Tipe Kejang : Generalized (68) Usia Awitan : 1-6 bulan (90), 6-12 bulan (35), 12-24 bulan (15) Status Epileptikus: (55), OR: 32.9 (3.8-285.35) MRI/CT Scan : Abnormal (56) Gangguan pada tumbuh kembang : (97), OR: 3.9 (1.22-12.47) Riwayat keluarga epilepsy : (26) EEG: Abnormal (68)
5	Saygi et al 2014	28 children with intractable epilepsy 213	<i>retrospective study</i>	Jenis Kelamin : L (10), P (18) Tipe Kejang : Partial (4) Usia Awitan : 0- 1tahun (17), 1-3 tahun (4), 3-5 tahun (3), 5-10 tahun (2), 10-18 tahun (2) Status Epileptikus: (3)

		patients with drug-responsive epilepsy		MRI/CT Scan : Abnormal (14) Gangguan pada tumbuh kembang : (19), OR: 8.6 (3.63-20.4) Riwayat keluarga epilepsy : (5) EEG: Abnormal (68) Riwayat kejang demam : (1)
6	Tripathi et al 2011	200 patients of intractable epilepsy 200 patients of well controlled epilepsy	<i>The present prospective case-control study</i>	Jenis Kelamin : L (142), P (58), OR: 1.38 (0.90-2.10) Tipe Kejang : Generalized (14), Partial (166), Mixed (7), OR : 6.27 (2.01-19.60) Usia Awitan : <14 tahun (144), OR: 3.09 (1.46-6.53) Status Epileptikus: (14), OR: 2.93 (1.04-8.31) MRI/CT Scan : Abnormal (174), Normal (26), OR: 20.46 (8.18-51.20) Gangguan pada tumbuh kembang : (35), OR: 13.93 (4.20-46.11) Riwayat keluarga epilepsy : (10), OR : 0.699 (0.30-1.61) Riwayat kejang demam : (20), OR: 4.33 (1.59-11.79)
7	Huang et al 2014	668 children 19 patients were lost to follow-up	<i>prospective cohort study</i>	Jenis Kelamin : P (23), OR: 0.78 (0.44-1.40) Usia Awitan : <1 tahun (33), OR : 2.53 (0.64-10.08); 2-3 tahun (25), OR: 2.01 (0.53-7.70), 4-6 tahun (32), OR: 2.67 (0.72-9.86), 7-9 tahun (26), OR: 1.43 (0.39-5.28) ≥10 tahun (3) MRI/CT Scan : Abnormal (35), OR: 0.91 (0.44-1.85) Gangguan pada tumbuh kembang : (43), OR: 2.23 (1.22-4.10) Riwayat keluarga epilepsy : (16), OR: 1.71 (0.60-2.31) EEG: Abnormal (71), OR: 0.74 (0.41-1.33) Durasi Waktu Kejang : <1 min (26), OR: 1.20 (0.49-2.92); 1-10 min (58), OR: ref; 11-30 min (12), OR : 0.91 (0.38-2.20); >30 min (11), OR: 0.57 (0.23-1.45) Riwayat kejang demam : (104), OR: 1.03 (0.23-3.52)
8	Wirell et al 2012	127 children	<i>retrospective</i>	Usia : Median 1.1 tahun Jenis Kelamin : L (65), OR : 1.64 (0.78-3.42); P (62) Tipe Kejang : Generalized (21), OR : 0.14 (0.03- 0.64) Usia Awitan : <1 tahun (17), >1 tahun (4), OR : 11,4 (3,45-37,62) Status Epileptikus: (25), OR: 2.55 (1.09-5.95)

				MRI/CT Scan : Abnormal (42), Normal (50), OR: 26.63 (9.99- 70.97) Gangguan pada tumbuh kembang : (63), OR: 37.1 (8.38-164.21) Riwayat keluarga epilepsy : (12) EEG: Abnormal (87), OR Generalized: 6.56 (2.90-14.82), OR Focal: 8.08 (2.89- 22.61) Durasi Waktu Kejang : OR : 0.3 (0.18-0.53) Riwayat kejang demam : (25), OR: 0.06 (0.01-0.44)
9	Boonluksiri et al 2015	179 drug responsive epilepsy 129 drug resistant epilepsy	<i>Retrospective cohort study</i>	Jenis Kelamin : L (72), P (57) Usia Awitan : 45.3+4.7 bulan, OR <5 yr :1.944 (1.103-3.426), OR 5- 12yr: 1, OR >12.5 yr: 1.473 (0.383-5.659) MRI/CT Scan : Abnormal (6), Normal (7), OR: 4,1 (0,88-18,87) Gangguan pada tumbuh kembang : Status perkembangan motor kasar awal terlambat (1), OR: 1,3 (0,12-13,17); Evolusi status perkembangan motor kasar buruk (13), OR: 4,91 (1.79-13,67) Riwayat keluarga epilepsy : (12) EEG: Abnormal (36), Normal (93), OR Normal: 1, OR Epileptic discharges : 2.923 (1.409-6.062), OR Non-epileptic discharges : 1.566 (0.594-4.129) Riwayat kejang demam : (17)

PEMBAHASAN

Berdasarkan berbagai jurnal yang diinklusi, usia dari anak yang mengalrai epilepsi intraktabel cukup bervariasi seperti 5.14 ± 3.07 (Khalil et al., 2017), mayoritas (85 anak) pada usia 3-18 tahun, dan median 1,1 tahun (Wirell et al., 2012). Hasil menunjukkan bahwa epilepsi intaktabel dapat terjadi pada usia berapapun. Hal ini dapat dikarenakan oleh kondisi otak yang sedang berkembang, sehingga lebih rentan untuk terjadi epilepsy intraktabel. namun hal ini kurang cukup kuat dikarenakan tidak ada studi yang memasukkan faktor usia dalam sebagai faktor risiko epilepsi intraktabel.

Berdasarkan penelitian Tripathi et al (2011), Huang et al (2014), Wirell et al (2012) ditemukan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan epilepsy intraktabel ($p > 0,05$) dengan $p = 0,13$, $p = 0,66$, dan $p = 0,19$ secara berturut-turut. Secara deskriptif mayoritas jurnal mendapatkan lebih banyak sampel laki-laki daripada perempuan. Selama beberapa dekade terakhir, telah muncul pola dalam kaitannya dengan perbedaan gender dalam epidemiologi epilepsi di seluruh dunia. Secara keseluruhan terlihat bahwa epilepsi sedikit lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan (McHugh et al., 2008).

Secara global, perempuan memiliki kejadian tahunan epilepsi yang sedikit lebih kecil daripada laki-laki: 46,2 dan 50,7 / 100.000, masing-masing, dalam tinjauan oleh Kotsopoulos et al. (2002). Perbedaan jenis kelamin ini mungkin multifaktorial tetapi biasanya dikaitkan dengan keterpaparan yang lebih besar pada pria terhadap faktor risiko *remote symptomatic epilepsy* dan *acute symptomatic seizure*, terutama cedera kepala, stroke, dan infeksi Sistem Saraf Pusat (SSP). Studi oleh Rochester menemukan dominasi laki-laki baik untuk epilepsi tipe general dan parsial, meskipun epilepsi yang ditandai dengan *absence seizure* lebih umum pada wanita. Namun demikian, pada *generalized epilepsy* lebih sering terjadi pada wanita di tahun pertama kehidupan.

Berdasarkan jurnal-jurnal dalam penelitian ini, didapatkan bahwa tipe kejang merupakan salah satu faktor yang berpengaruh signifikan pada epilepsy intraktabel, khususnya tipe *partial seizure*. Dibandingkan dengan kejang tonik-klonik, kejang parsial sederhana dan kejang parsial kompleks dikaitkan dengan peningkatan risiko epilepsi intraktabel (Huang et al., 2014). Jenis kejang parsial ditemukan sebagai prediktor independen dari intraktabel dalam penelitian Tripathi et al. Mattson et al. mengamati kontrol kejang yang buruk pada pasien dengan kejang parsial dibandingkan dengan kejang general setelah satu tahun pengobatan.

Dari beberapa studi dilaporkan bahwa usia awitan kejang bisa menjadi salah satu faktor risiko untuk epilepsi intraktabel. Menurut boonluksiri et al, terdapat 3 hal yang merupakan predictor utama terhadap epilepsi intraktabel salah satunya merupakan usia awitan kejang. Hasil temuan ini

menunjukkan kemungkinan bahwa serangan usia awitan menunjukkan bahwa otak yang sedang berkembang mungkin cenderung mengalami epileptogenesis sehingga menyebabkan intraktabel (Khalil, 2017). Hasil temuan ini secara hipotesis menunjukkan kecenderungan epileptogenesis di otak yang sedang berkembang, yang dapat menyebabkan epilepsi intraktabel (Yilmaz et al, 2013).

Studi oleh Yildiz et al tahun 2017 mendapatkan riwayat status epileptikus sebagai faktor risiko independen utama yang signifikan terhadap epilepsy intraktabel dengan odds ratio 32.9 (95%CI= 3.8-285.35). Riwayat status epileptikus terbukti memiliki hubungan dengan epilepsi intraktabel dalam banyak penelitian seperti pada penelitian Wirell et al (2012) dan Yilmaz et al (2013). Adanya NCSE (*Non Convulsive Status Epilepticus*) dalam keadaan koma atau kejang umum saat onset dilaporkan secara independen terkait dengan risiko tinggi kematian dan hasil fungsional yang buruk (Gao et al, 2016). Dalam beberapa penelitian, etiologi terbukti efektif dalam prognosis setelah status epileptikus dan prognosis buruk ini sangat terkait dengan epilepsi struktural. Dalam penelitian Yildiz et al, sepertiga dari pasien status epileptikus memiliki etiologi struktural, dan sepertiga lainnya adalah etiologi yang tidak diketahui (Yildiz et al, 2017). Keseimbangan neuron penghambat rangsang dapat terganggu melalui hilangnya beberapa neuron karena efek neurotoksik yang ditimbulkan pada otak selama kejang, sehingga status epileptikus dapat dipandang sebagai faktor penting dalam prognosis epilepsi sebagai penyebab maupun sebagai akibatnya (Khalil et al, 2017).

Pemeriksaan MRI kepala pada penelitian Mangunatmadja et al dilakukan pada 36 (35%) subjek. Gambaran kelainan MRI didapatkan pada 13 (36%) subjek (Mangunatmadja et al, 2019). 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 (Arts et al, 2004). Lesi epileptogenik pada otak merupakan prediktor penting epilepsi intractabel. 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 intractabel 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 otak (Mangunatmadja, 2012).

Anak dengan keterlambatan perkembangan berisiko untuk mengalami epilepsi intractabel. Penelitian Kwong et al, mendapatkan bahwa status neurodevelopmental abnormal merupakan prediktor kuat terjadinya epilepsi intractabel. Status perkembangan motor kasar terlambat umumnya berkaitan dengan abnormalitas pada struktur korteks di otak (Kwong et al, 2003). Evolusi perkembangan motor kasar

adalah perubahan status perkembangan motor kasar kearah perbaikan ataupun perburukan. Penelitian Mangunatmadja et al mendapatkan evolusi perkembangan yang buruk berhubungan dengan epilepsi intractabel, walaupun secara analisis multivariat tidak bermakna (Mangunatmadja et al, 2019). 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 (Ben-Ari, 2006).

Dari beberapa studi menyatakan Riwayat status epileptikus, kejang demam dan riwayat gangguan kejang dalam keluarga tidak ditemukan sebagai prediktor yang signifikan dari epilepsi intractabel dalam penelitian kami (Saygi et al, 2014). Menurut Tripathi et al, riwayat kejang pada keluarga, riwayat cedera kepala dan gangguan perilaku tidak ditemukan hal yang berbeda terhadap kedua kelompok terkontrol dan intractabel. Untuk setiap pasien yang memiliki riwayat kesehatan kejang maupun riwayat keluarga akan di lakukan pemeriksaan fisik dan neurologis akan dilakukan pengamatan lebih lanjut (Huang et al, 2014). Dari hasil studi Huang et al, pasien yang setelah 2 tahun sudah di diagnosis epilepsi 18%-nya akan mengalami epilepsi intractabel sedangkan 12%-nya akan berkembang menjadi epilepsi intractabel dengan sindrom idiopatik. Menurut studi dari Huang et al, tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada jenis kelamin, riwayat kejang pada keluarga, bayi prematur, adanya

aura dan abnormal EEG antara kelompok epilepsi terkontrol dan epilepsi intraktabel.

Menurut hasil rekaman EEG, jika terdapat keabnormalan hasil EEG akan menyebabkan perkembangan intraktabel yang cukup penting ($P < 0.001$) dan pada analisis multivariat juga menyebabkan prediktor yang penting (Yilmaz et al, 2013). Mangunatmadja tahun 2012, dalam penelitiannya mendapatkan evolusi gelombang irama dasar dan evolusi gelombang epileptiform merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi intraktabel. Hasil ini sejalan dengan penelitian Berg et al dan Verrotti et al 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 (Mangunatmadja et al, 2019). Anak-anak yang memiliki riwayat epilepsi akan memiliki lonjakan sentrotemporal yang dikonfirmasi dengan EEG namun membutuhkan obat anti epilepsi sesuai dengan permintaan orang tua yang memiliki beberapa kejang dan epilepsi mioklonik yang akan menyebabkan ketergantungan obat secara jangka panjang.

Penelitian Huang et al (2014) menunjukkan bahwa durasi waktu kejang tidak berpengaruh secara signifikan terhadap epilepsi intraktabel dengan $p = 0,17$ ($p > 0,05$). Namun odds ratio tertinggi didapatkan pada kejang < 1 menit (OR: 1,20; 95%CI: 0.49-2.92), durasi waktu kejang 11-30 menit memiliki odds ratio 0.91 (95%CI= 0.38-2.20) dan durasi waktu kejang lebih dari 30 menit ditemukan odds ratio 0.57 (95%CI= 0.23-1.45). Meskipun sebagian besar kejang berhenti sendiri dalam 5 menit, kejang yang

berlangsung lebih dari 5-10 menit berisiko tinggi berlanjut setidaknya selama 30 menit. Setelah kejang berlangsung selama $> 5-10$ menit, tidak mungkin berhenti secara spontan dalam beberapa menit berikutnya dan intervensi perlu dilakukan (Shinnar et al., 2001).

Hubungan antara kejang demam dan intraktabel merupakan hal yang kontroversial. Dari hasil studi sebelumnya kejang demam tidak dihubungkan terhadap epilepsi intraktabel, bahkan sebaliknya, lebih signifikan ditemukan di kelompok epilepsi terkontrol (Khalil, 2017). Dari hasil studi Tripathi et al dan Camfield et al ditemukan adanya hubungan antara kejang demam dan epilepsi intraktabel. Namun hal ini kontra dengan beberapa studi dari Chawla et al, Saygi et al serta Sillanpaa, yang menyatakan tidak menemukan adanya hubungan keduanya. Hasil studi Tripathi et al, menemukan adanya kontribusi antara kejang demam dan intraktabel meskipun tidak diteliti lebih lanjut apakah kejang demam berkepanjangan atau kejang demam atipikal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari pengolahan data penelitian, diperoleh kesimpulan bahwa tidak ada studi yang memasukkan faktor usia dalam sebagai faktor risiko epilepsi intraktabel. Odds ratio untuk masing-masing faktor risiko bervariasi, namun faktor risiko yang diteliti paling banyak pada studi yang diinklusi di penelitian ini adalah gangguan tumbuh kembang (8/9), MRI/CT Scan (6/9), dan status epileptikus (5/9). Dari hasil *systematic review* ini, faktor yang paling berpengaruh terhadap epilepsi intraktabel pada anak

adalah gangguan tumbuh kembang dengan *odds ratio* tertinggi 37,1 yang didapatkan pada studi Wirell et al, dan status epileptikus dengan *odds ratio* 32,9 yang didapatkan pada studi Yildiz et al. Faktor jenis kelamin durasi waktu kejang, riwayat keluarga epilepsy, dan riwayat kejang demam tidak berpengaruh signifikan terhadap epilepsy intaktabel.

Oleh karena itu diperlukan adanya penelitian lanjutan mengenai faktor risiko epilepsi intraktabel dalam ruang lingkup yang lebih luas terutama dibutuhkan data lebih banyak lagi terhadap faktor lain seperti usia awitan dan EEG karena juga memiliki pengaruh pada epilepsi intraktabel.

DAFTAR PUSTAKA

- Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA. (1999) The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 40:726-734.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. (2001). Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56(11):1445-52.
- Boonluksiri, P., Visuthibhan, A., & Katanyuwong, K. (2015). 'Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in Children', *J Epilepsy Res.*, vol 5, no 2, pp 84-88.
- Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. (2002). Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002;27:186e91.
- Huang, L., Li, S., He, D., Bao, W., & Li, L. (2014). 'A predictive risk model for medical intractability in epilepsy', *Epilepsy & Behavior*, vol 37, pp 282-286.
- Mangunatmadja, I., Triono, A., & Herini, E.S. (2019). 'Luaran Klinis Anak dengan Epilepsi yang Mengalami Relaps Setelah Penghentian Obat Antiepilepsi', *Sari Pediatri*, vol. 20, no 6, pp 335-341.
- Khalil, M. (2017). 'Risk Factors for Intractable Epilepsy in Children', *International J. Ch. Neuropsychiatry*, vol 14, no 1, pp 25-30.
- Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. (2003). Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2003;29:46-52.
- Saygi, S., Alehan, F., Atac F.B., Erol, I., Verdi, H., & Erdem, R. (2014). 'Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C/T genotyping in childhood drug-resistant epilepsy', *Brain Dev*, vol 36, no 2, pp 137-142.
- Saygi S, Erol I, Alehan F. (2014). Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 490-5.
- Shinnar, S, Bello, J, Chan, S, Hesdorffer, D, Lewis, D, MacFall, J, Pellock, J, Nordli, D, Frank, L, Moshe, S, Gomes, W, Shinnar, R, & Sun, S. (2012). 'MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children', *The FEBSTAT study*, vol 79, pp. 871-877.
- Sillanpaa M. (1993). Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34: 930-6.

- Tripathi, M., Padhy, U.P., Vibha, D., Bhatia, R., Srivastava, M.V.P., Singh, M.B., Prasad, K., Chandra, S.P., 2011, 'Predictors of refractory epilepsy in north India: a case-control study', *Seizure*, vol 20, no 10, pp 779-783.
- Verroti A, Latini G, Giannuzsi R, Cutarella R, Trotta D, Morgese G, et al. (2004). Factors associated with poor control in partial complex epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2004 Apr;19(4):262-4.
- Wirrell, E., Wong-Kisiel, L., Mandrekar, J., & Nickels, K. (2012). 'Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study', *Epilepsia*, vol 53, no 9, pp 1563-1569
- Yildiz, E.P., Yesil, G., Ozkan, M.U., Bektas, G., Caliskan, M., & Ozmen, M. (2017). 'A novel EPM2A mutation in a patient with Lafora disease presenting with early parkinsonism symptoms in childhood', *Seizure*, vol 51, pp 77-79.
- Yilmaz, BS, Okuyaz, C, & Komur, M. (2013). 'Predictors of Intractable Childhood Epilepsy', *Pediatric Neurology*, vol 48, pp. 52-22.
- Yolanda, NGA, Sareharto, TP, & Istiadi, H. (2019). 'Faktor-faktor yang berpengaruh pada kejadian epilepsi intraktabel anak di RSUP Dr Kariadi Semarang', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, vol 8, no 1, pp. 378-389.