

Laporan kasus berbasis bukti

Efektivitas Kortikosteroid dalam Pengobatan Spasme Infantil

Teti Hendrayani, Masayu Rita Dewi, Syarif Darwin Ansori, R.M.Indra
Kelompok Staf Medis Kesehatan Anak RS Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

Latar belakang. Spasme infantil (SI) adalah suatu sindrom epilepsi berat dengan awitan masa bayi. Hormon adrenokortikotropik (ACTH) merupakan obat utama pada SI. Karena ACTH tidak tersedia di Indonesia, kortikosteroid dipertimbangkan sebagai obat pengganti.

Tujuan. Telaah bukti membandingkan efektivitas kortikosteroid (prednison atau prednisolon) dan ACTH dalam mengobati SI.

Metode. Penelusuran literatur secara terstruktur pada pangkalan data *Pubmed*, *Cochrane* dan *Google Scholar*.

Hasil. Didapatkan 19 artikel, dua artikel yang terpilih kemudian menjalani telaah kritis, terdiri dari satu meta-analisis dan satu meta-analisis *network* terhadap uji klinis acak terkontrol. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa kortikosteroid terutama prednisolon oral dosis tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/kg/hari) memiliki efektivitas setara dengan ACTH dalam menghentikan spasme atau menyebabkan perbaikan elektroensefalografi pada anak-anak dengan SI, meski tingkat kepastian bukti tergolong rendah.

Kesimpulan. Prednisolon oral dosis tinggi dapat digunakan untuk pengobatan SI apabila ACTH tidak tersedia. **Sari Pediatri** 2022;23(6): 409-16

Kata kunci: spasme infantil, kortikosteroid, ACTH

Evidence based case report

Effectiveness of Corticosteroid for the Treatment of Infantile Spasm

Teti Hendrayani, Masayu Rita Dewi, Syarif Darwin Ansori, R.M.Indra

Background. Infantile spasm (IS) is a severe form of epilepsy in infancy. Due to the unavailability of ACTH in Indonesia, a corticosteroid is considered to be an alternative treatment for SI.

Method. The structured literature search was done using Pubmed, Cochrane, and Google Scholar databases.

Results. Nineteen relevant articles were found, two of which were selected for review consisting of one meta-analysis and one network meta-analysis. Corticosteroid, particularly high dose prednisolone (4 mg/kg/day or 40-60 mg/day) was as effective as ACTH for cessation of spasms and resolution of hyps arrhythmia in children with IS, although the certainty of the evidence was low.

Conclusion. In conditions where ACTH is unavailable, high-dose oral prednisolone can be used for the treatment of SI. **Sari Pediatri** 2022;23(6):409-16

Keywords: infantile spasm, ACTH, corticosteroid

Alamat korespondensi: Masayu Rita Dewi, Departemen Kesehatan Anak RSU dr. Mohammad Hoesin Palembang, Jalan Jenderal Sudirman KM 3,5 Palembang, Sumatera Selatan. Email: neuro.anak.rsm@gmail.com

Spasme infantil (SI) atau dikenal juga sebagai sindrom West atau spasme *salaam* merupakan sindrom ensefalopati epileptik berat dengan awitan masa bayi yang pertama kali diperkenalkan West tahun 1841. Sindrom ini terdiri dari kejang yang khas, berupa spasme fleksor atau ekstensor, adanya risiko retardasi psikomotorik yang tinggi dan gambaran elektroensefalografi (EEG) yang dikenal sebagai hipsaritmia. Sindrom ini jarang ditemukan dengan angka kejadian antara 2 hingga 3 tiap 10.000 kelahiran hidup.^{1,2}

Patogenesis SI masih belum sepenuhnya diketahui, diduga berhubungan dengan aktivasi sistem imun dalam otak yang dapat diakibatkan faktor genetik ataupun lingkungan (misalnya, infeksi atau gangguan serebrovaskular).³ Obat antiepilepsi konvensional umumnya tidak efektif pada SI. Pemberian hormon adrenokortikotropik (ACTH) ditemukan dapat menurunkan serangan spasme dan memperbaiki gambaran EEG. Respon klinis terhadap pengobatan hormonal ini ternyata juga berhubungan dengan perbaikan prognosis perkembangan terutama apabila pengobatan diberikan segera setelah awitan.^{4,5} *American Academy of Neurology* (AAN) merekomendasikan pemberian ACTH dosis tinggi (150 IU/m²/hari) untuk pasien dengan SI, meski dosis yang lebih rendah (20-30 IU/hari) ditemukan sama efektif.¹

Obat-obat lain yang telah diteliti pada SI meliputi kortikosteroid, vigabatrin, topiramate, levetiracetam, magnesium sulfat dan nitrazepam.⁶ Dari berbagai obat tersebut, kortikosteroid paling banyak diteliti dan ditemukan paling efektif setelah ACTH. Kortikosteroid yang digunakan yaitu prednisolon oral yang berdasarkan panduan terdahulu diberikan dengan dosis 2 mg/kgBB/hari. Penelitian lebih baru menunjukkan prednisolon dosis lebih tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/hari) mungkin lebih efektif.⁷ Tujuan sajian kasus berbasis bukti ini adalah mengetahui efektivitas prednisolon dalam tata laksana SI, mengingat bahwa ACTH saat ini tidak tersedia di Indonesia.

Kasus

Seorang anak laki-laki usia 8 bulan datang ke poliklinik anak Rumah Sakit Dr.Moehammad Hoesin (RSMH) dengan keluhan bangkitan berulang seperti terkejut. Bangkitan mulai terlihat sejak usia 40 hari berupa fleksi

atau ekstensi mendadak seluruh ekstremitas, seperti terkejut, dengan frekuensi rata-rata 6 episode tiap hari, terdiri dari 3 kali bangkitan tiap episode. Setelah serangan anak sadar, tetapi sering nampak kebingungan. Bangkitan juga muncul saat pasien tidur. Sejak sekitar usia 3-4 bulan frekuensi bangkitan semakin sering, tiap hari lebih dari rata-rata delapan episode, tiap episode empat kali bangkitan. Pasien lahir melalui seksio sesar, lahir langsung menangis serta tidak ada riwayat infeksi sebelumnya. Saat pemeriksaan pasien sudah dapat tengkurap sendiri (sejak usia 4 bulan). Pemeriksaan tanda vital dalam batas normal, berat badan 6,65 kg, panjang badan 58 cm (gizi baik). Lingkar kepala 43 cm (normosefali), ubun-ubun besar 2 cm dan rata. Pemeriksaan neurologis menunjukkan tonus otot baik, tidak ada defisit neurologis fokal dan tidak ada *head lag*. Hasil pemeriksaan EEG ditemukan adanya gelombang dasar tinggi tidak beraturan, gelombang epileptiform multifokal dan pola supresi *burst* sesuai dengan gambaran hipsaritmia. Pasien didiagnosis sebagai spasme infantil dan direncanakan untuk pemeriksaan MRI kepala.

Masalah klinis

Tata laksana standar pada SI adalah dengan pemberian ACTH yang saat ini tidak tersedia di Indonesia. Prednisolon juga telah ditemukan dapat mengatasi bangkitan spasme dan kelainan EEG pada SI. Hal ini menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: pada pasien dengan spasme infantil, bagaimana efektivitas prednisolon dibandingkan ACTH dalam mengatasi bangkitan spasme pada SI.

Metode

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan penelusuran pustaka secara *online* dengan menggunakan pangkalan data elektronik (Pubmed, Google Scholar dan Cochrane) dengan kata kunci: "*infantile spasms*", "*West syndrome*" "*corticosteroid*", "*prednisone*", "*prednisolone*", "*corticotropine*", "*ACTH*", "*adreno-corticotropine*". Kriteria inklusi artikel adalah artikel hasil uji klinis acak terkontrol atau meta-analisis dengan batasan studi dilakukan pada manusia, usia 0-18 tahun, berbahasa Inggris dan dipublikasi dalam 10 tahun

terakhir. Penelusuran database Cochrane dibatasi telaah kritis dan/atau meta-analisis. Penelusuran literatur dengan metode tersebut menghasilkan 523 artikel yang dapat dilihat pada tabel berikut:

Setelah dilakukan penelusuran terhadap 523 artikel, didapatkan 19 artikel yang relevan berupa meta-analisis atau uji klinis acak terkontrol. Selanjutnya, setelah mempertimbangkan duplikasi artikel dan uji klinis yang telah termasuk dalam meta-analisis terpilih, didapatkan dua artikel berupa satu meta-analisis dan satu meta-analisis *network*. Artikel yang terpilih kemudian menjalani telaah kritis untuk menentukan apakah artikel tersebut sah, penting dan dapat diterapkan pada pasien. Level of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

Telaah sistematis dan meta-analisis (*level of evidence 1a*)

Telaah sistematis dan meta-analisis terbaru dipublikasikan oleh Li dkk⁸ (2019), mengikutkan enam uji klinis acak terkontrol yang membandingkan efektivitas prednison/prednisolon oral dan ACTH dengan total pasien 616 orang. Rangkuman hasil dan telaah kritis terhadap meta-analisis berdasarkan kriteria *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* 2011 tertera pada Tabel 2. Luaran yang digunakan adalah penghentian spasme pada hari ke-14 (lima penelitian, n=238),⁹⁻¹³ penghentian spasme antara minggu 2 dan 6 (empat penelitian, n=531)^{10-12,14} dan perbaikan gambaran EEG (empat penelitian, n=300).^{9,12-14} Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara ACTH dan prednison/prednisolon pada ketiga luaran. Semua analisis memiliki heterogenitas yang bermakna.

Dosis ACTH berkisar antara 20-30 U/hari dan 40-60 U/hari. Namun, berdasarkan rekomendasi *American Academy of Neurology*, dengan rentang dosis tersebut tidak terdapat perbedaan efikasi.¹ Dosis prednison/prednisolon oral terdiri dari dosis rendah (2 mg/kg/hari) dan dosis tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/hari). Protokol pemberian prednisolon yaitu dua minggu dengan dosis penuh dan kemudian dilakukan evaluasi klinis dan EEG, setelah itu dilakukan *tapering* selama tiga minggu. Analisis subgroup prednison/prednisolon dosis tinggi (4 mg/kg atau 40-60 mg) dan dosis rendah (2 mg/kg) menunjukkan kelompok dosis tinggi nampak memiliki efektivitas lebih baik dalam hal penghentian spasme pada minggu kedua, meski secara statistik efektivitas kedua dosis tidak berbeda bermakna dibandingkan ACTH. Tidak ada perbedaan efektivitas antara kortikosteroid dosis tinggi dan dosis rendah dalam hal penghentian spasme antara minggu 2 dan 6 (tabel 2).

Efek samping prednison/prednisolon dan ACTH secara statistik tidak ditemukan berbeda bermakna, berupa iritabilitas (36,4% vs 25,4%), peningkatan nafsu makan (32,5% vs 27,6%), penambahan berat badan (23,5% vs 22,9%) dan gejala saluran cerna (19,1% vs 11,9%). Perbedaan efek samping juga tidak ditemukan saat ACTH dibandingkan dengan subkelompok prednison/prednisolon dosis tinggi saja. Hanya terdapat satu penelitian mengenai penghentian obat akibat efek samping yaitu antara prednisolon dosis tinggi dan ACTH dengan hasil tidak ditemukannya perbedaan bermakna (prednisolon 2,1% dan ACTH 0%).¹²

Rangkuman telaah kepastian bukti meta-analisis ini dilakukan berdasarkan pendekatan GRADE¹⁵ assessment, development and evaluation (GRADE dan tertera pada Tabel 3. Dengan mempertimbangkan adanya

Tabel 1. Hasil penelusuran literatur (dilakukan tanggal 21 Juni 2020)

Pangkalan data	Metode penelusuran	Jumlah artikel didapat	Artikel relevan
Pubmed	<i>(infantile spasms OR West syndrome[MeSH Terms]) AND (steroid OR corticosteroid OR prednisone OR prednisolone OR corticotropin OR ACTH OR adrenocorticotropine)</i>	298	10
Cochrane	<i>"infantile spasms"</i>	2	1
Google scholar	<i>(infantile spasms[MesH Terms] OR West syndrome[MeSH Terms]) AND (steroid OR corticosteroid OR prednisone OR prednisolone OR corticotropin OR ACTH OR adrenocorticotropine)</i>	223	8

Tabel 2. Rangkuman hasil dan telaah kritis meta-analisis berdasarkan *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* 2011

Parameter	Penjelasan
Kejelasan pertanyaan penelitian (PICO)	Pertanyaan penelitian dijelaskan pada pendahuluan yaitu untuk menganalisis apakah kortikosteroid dapat digunakan untuk menggantikan ACTH untuk mengobati SI melalui suatu telaah sistematis dan meta-analisis
Strategi pencarian yang komprehensif	Pencarian pada pangkalan data <i>MEDLINE</i> (1950 sampai Februari 2019), <i>Embase</i> (1974 sampai Februari 2019), <i>Cochrane Central Register of Clinical Trials</i> dan <i>ClinicalTrials.gov</i>
Kriteria inklusi dan eksklusi	Kriteria inklusi berupa uji klinis acak terkontrol yang membandingkan prednison/prednisolon dan ACTH/ <i>tetracosactide</i> . Kriteria eksklusi adalah usia onset kurang dari dua bulan, sindroma Lennox-Gastaut dan telah mendapat terapi hormon sebelum masuk ke dalam penelitian
Kejelasan kriteria penilaian kualitas penelitian	Penilaian kualitas menggunakan <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> oleh dua peneliti secara independen
Kesamaan hasil antar penelitian	Terdapat heterogenitas bermakna pada luaran utama penelitian ($I^2 > 50\%$)
Hasil penelitian	Rasio risiko ACTH dibandingkan kortikosteroid: <ul style="list-style-type: none"> • Penghentian spasme pada hari ke-14 Steroid total 1,19 (IK 95% 0,74-1,92) Steroid dosis tinggi 0,94 (IK 95% 0,60-1,50) Steroid dosis rendah 2,05 (IK 95% 0,87-4,87) • Penghentian spasme antara minggu 2 dan 6 Steroid total 1,02 (IK 95% 0,63-1,65) Steroid dosis tinggi 0,96 (IK 95% 0,51-1,78) Steroid dosis rendah 1,25 (IK 95% 0,44-3,55) • Perbaikan EEG Steroid total 1,14 (IK 95% 0,71-1,81)

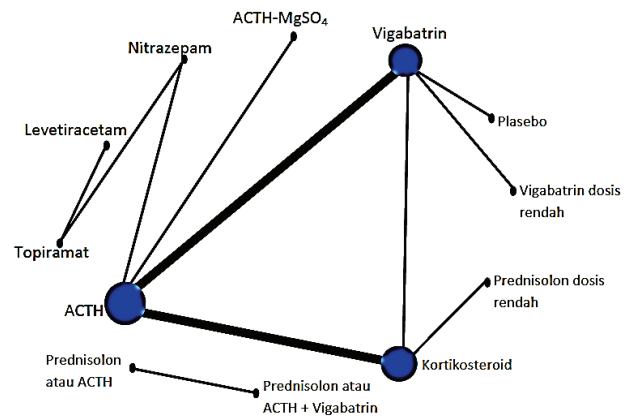
Tabel 3. Telaah kritis kepastian bukti berdasarkan pendekatan GRADE

Parameter	Keterangan	Skor (awal=4)
Keterbatasan penelitian/ risiko bias	Dosis ACTH yang digunakan beragam, namun sesuai dengan rekomendasi American Academy of Neurology hal ini tidak menyebabkan perbedaan efikasi. Uji sensitivitas menunjukkan dosis steroid yang berbeda tidak menyebabkan heterogenitas pengobatan. Hanya dua penelitian tidak melakukan pembutaan	Tidak terdapat risiko bias serius
Konsistensi Bukti bersifat langsung Presisi bukti	Terdapat heterogenitas bermakna ($I^2 > 50\%$) pada analisis luaran utama Luaran pada sebagian besar penelitian bersifat jangka pendek (<2-6 minggu) sehingga mungkin tidak mewakili efektivitas jangka panjang Jumlah subyek total kurang dari 2000 dan jumlah <i>event</i> (terjadinya luaran) <400 Interval kepercayaan tidak lebar	Inkonsistensi serius (-1) Bukti bersifat tidak langsung (-1) Terdapat impresi (-1)
Bias publikasi Besarnya efek Efek dosis-respons	Hasil uji Egger dan uji Begg tidak menunjukkan adanya bias publikasi Efek yang didapatkan tidak besar Ditemukan efek dosis respons yaitu prednisolon dosis tinggi lebih efektif	Ada efek dosis respons (+1)
	Skor akhir	2 (kepastian bukti rendah)

heterogenitas yang bermakna, lama pengamatan yang singkat, jumlah subyek yang sedikit untuk ukuran meta-analisis, namun ditemukan efek dosis-respons, disimpulkan hasil meta-analisis ini memiliki tingkat kepastian bukti rendah.

Meta-analisis *network* (level of evidence 1a)

Rosati dkk⁶ melakukan meta-analisis *network* perbandingan efikasi obat-obat antiepilepsi pada anak dengan sub-analisis mengenai spasme infantil. Rancangan meta-analisis *network* merupakan rancangan yang relatif baru. Rancangan ini memungkinkan perbandingan obat-obat yang belum pernah dibandingkan langsung secara uji klinis. Dua obat yang belum pernah diteliti bersama dapat dibandingkan efektivitasnya melalui penelitian-penelitian lain yang secara terpisah membandingkan kedua obat tersebut dengan obat ketiga. Hasil yang didapat berupa rasio odd perbandingan tidak langsung (*indirect comparison*



Gambar 1. Pemetaan meta-analisis *network* Rosati dkk (dimodifikasi dari Rosati⁶)

odds ratio) untuk dua obat yang benar-benar belum pernah dibandingkan oleh penelitian sebelumnya atau rasio odds perbandingan campuran (*mixed comparison odds ratio*) untuk gabungan perbandingan langsung dan

Tabel 4. Telaah kritis meta-analisis *network* berdasarkan kriteria ISPOR

Parameter	Penjelasan
Pendahuluan	
<ul style="list-style-type: none"> Kejelasan alasan dan tujuan penelitian 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analisis <i>network</i> dilakukan karena terbatasnya uji klinis acak terkontrol, khususnya tentang peran kortikosteroid dalam pengobatan SI
Metode	
<ul style="list-style-type: none"> Kelengkapan metode 	<ul style="list-style-type: none"> Protokol telaah sistematis berdasarkan <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> Metode pencarian dari Embase dan Medline dengan kata kunci “infant*” dan “spasm*”, dengan jenis artikel telaah sistematis, uji klinis acak terkontrol, dan penelitian observasional pada anak. Masing-masing penelitian dinilai menggunakan <i>Cochrane risk-of-bias tools</i>
<ul style="list-style-type: none"> Luaran penelitian Deskripsi analisis 	<ul style="list-style-type: none"> Luaran berupa penurunan frekuensi kejang $\geq 50\%$ dan bebas spasme Analisis <i>network</i> menggunakan kerangka Bayesian dan frequentist dengan hasil berupa rasio odds dan interval kredibel. Analisis sensitivitas juga dilakukan
Hasil	
<ul style="list-style-type: none"> Rangkuman penelitian yang digunakan dan <i>network</i> penelitian Hasil sintesa bukti jelas 	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat informasi mengenai penelitian-penelitian yang digunakan Terdapat pemetaan <i>network</i> penelitian yang menunjukkan perbandingan langsung dan tidak langsung Terdapat tabel dan gambar hasil untuk perbandingan langsung dan campuran dengan rasio odds, interval kepercayaan dan interval kredibel Ditemukan heterogenitas yang bermakna
Diskusi	
<ul style="list-style-type: none"> Rangkuman hasil, validitas dan implikasi terhadap pengguna penelitian 	<ul style="list-style-type: none"> Penelitian-penelitian dengan subyek campuran anak dan dewasa tidak diikutkan untuk meningkatkan validitas Luaran berupa penurunan frekuensi kejang $\geq 50\%$ kemungkinan kurang mewakili prognosis jangka panjang Ditemukan masih kurangnya data yang tersedia mengenai pengobatan spasme infantile

tidak langsung. Enam penelitian dalam meta-analisis *network* ini terlibat dalam perbandingan antara ACTH dan prednisolon.^{9,11-13,16,17} Empat penelitian juga telah digunakan pada meta-analisis Li (2019).^{8,9,11-13} Luaran yang diteliti pada meta-analisis *network* ini adalah 1) penurunan frekuensi kejang 50% atau lebih dan 2) bebas dari kejang. Seperti yang terlihat pada pemetaan meta-analisis *network* (Gambar 1), dibandingkan meta-analisis Li dkk terdapat data tambahan melalui perbandingan tidak langsung dengan vigabatrin dari dua penelitian.^{16,17} Ditemukan bahwa kortikosteroid (dosis rendah dan tinggi) memiliki efektivitas sebanding dengan ACTH dalam menurunkan frekuensi spasme $\geq 50\%$, baik pada perbandingan langsung dengan rasio odds 0,67 (IK 95%: 0,13-2,9) ataupun perbandingan campuran dengan rasio odds 0,64 (interval kredibel 95%: 0,15-2,82).

Efektivitas kortikosteroid juga tidak berbeda bermakna dengan ACTH dalam menghentikan spasme dengan rasio odds 0,67 (IK 95%: 0,13-2,9) untuk perbandingan langsung dan rasio odds 0,64 (interval kredibel 95%: 0,15-2,82) untuk perbandingan campuran. Saat dibandingkan antara subgroup prednisolon dosis rendah dan ACTH, didapatkan efektivitas yang lebih rendah dalam hal penurunan spasme $\geq 50\%$ dengan rasio odds 0,4 (IK 95%: 0,11-11) ataupun pada luaran bebas spasme dengan rasio odds sebesar 0,20 (IK 95%: 0,0057-5,6). Data perbandingan tidak langsung tidak tersedia untuk subgroup prednisolon dosis rendah. Dalam meta-analisis ini terdapat satu uji klinis terbuka yang membandingkan prednisolon dosis tinggi (4 mg/kg/hari) dan dosis rendah pada 63 subyek. Didapatkan prednisolon dosis tinggi lebih efektif dalam mencapai luaran bebas kejang pada hari ke-14 (51,6 vs 25%; $p=0,03$).¹⁸

Telaah kritis terhadap meta-analisis *network* dilakukan memakai perangkat yang disusun oleh *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)¹⁹ tertera pada Tabel 4. Berdasarkan pendekatan GRADE, tidak terdapat banyak perbedaan antara meta-analisis *network* ini dan meta-analisis Li (2019) yang telah dijelaskan sebelumnya, yaitu terdapat heterogenitas yang bermakna yang dikarenakan, antara lain, perbedaan penilaian luaran bebas kejang (laporan orangtua, penggunaan video EEG) dan lama *follow up* (dapat berkisar antar 2-48 bulan). Jumlah subyek/*event* pada meta-analisis juga masih sedikit.

Pembahasan

Spasme infantil merupakan sindrom ensefalopati epileptik berat masa bayi dengan potensi tinggi menyebabkan gangguan perkembangan. Sekitar 85-90% pasien dengan spasme infantil akan mengalami gejala sisa, sekitar 30-50% berupa defisit neurologis atau kognitif berat.^{1,5,20,21} Sebanyak dua pertiga hingga 90% kasus akan berkembang menjadi epilepsi tipe lain, termasuk sindrom Lennox Gastaut.^{4,20} Berbagai etiologi dapat menyebabkan SI, meliputi kelainan otak bawaan (seperti tuberosklerosis, malformasi kortikal bawaan dan penyakit neurokutan), hipoksia iskemia neonatal dan infeksi SSP. Etiologi yang jelas tidak ditemukan pada sekitar 42% kasus (kriptogenik).³ Patogenesis SI diduga berhubungan dengan gangguan pada otak yang sedang berkembang, yang kemudian mungkin akan memengaruhi respon neuroendokrin terutama *corticotropine releasing hormone* terhadap stress serebral melalui aktivasi proses imunologis atau neurotransmisi abnormal.^{22,23} Mekanisme ini mungkin yang dapat menjelaskan respon SI terhadap pengobatan ACTH atau kortikosteroid.

Gejala SI biasanya timbul pada usia kurang dari satu tahun, dengan puncak antara 3 dan 7 bulan, meliputi bangkitan spasme yang khas, gambaran EEG berupa hipsaritmia dan gangguan perkembangan. Spasme pada SI bersifat simetris mengenai leher, batang tubuh dan ekstremitas, berupa kontraksi mendadak satu kelompok otot yang berkisar sekitar setengah detik, diikuti fase tonik dengan kontraksi lebih ringan selama 2-10 detik. Umumnya spasme timbul dalam beberapa kluster per hari yang terdiri antara 2-125 spasme. Hipsaritmia pada EEG adalah gambaran khas berupa gelombang lambat voltase tinggi (>200 mikrovolt) yang hilang timbul tidak beraturan disertai gelombang paku yang timbul dari lebih dari satu fokus. Gambaran EEG ini spesifik untuk SI.^{2,24,25}

Tatalaksana pada SI harus dimulai sesegera mungkin setelah diagnosis. Tercapainya pengendalian spasme yang cepat pada SI berhubungan dengan prognosis perkembangan yang lebih baik.⁵ Obat-obat antiepilepsi konvensional umumnya tidak efektif pada SI. Hormon adrenokortikotropik (ACTH) telah digunakan sebagai terapi pada SI, dengan efektivitas dalam menghentikan spasme berkisar antara 42-87%. Kerja ACTH diduga berupa penekanan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang kemungkinan bertanggung jawab dalam

menyebabkan bangkitan pada SI. *American Neurological Association* dan *American Academy of Neurology* menganjurkan ACTH sebagai terapi lini pertama pada SI.^{1,5}

Karena masalah ketersediaan, tingginya biaya, dan respon tidak adekuat pada beberapa pasien dengan penggunaan ACTH, beberapa terapi lain juga telah diteliti. Kortikosteroid oral dan vigabatrin mulai digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan SI. Vigabatrin mungkin lebih efektif khusus pada SI yang disebabkan oleh tuberosklerosis. Kortikosteroid oral merupakan alternatif yang dapat dipertimbangkan. Hingga saat ini, penelitian mengenai penggunaan kortikosteroid pada SI masih terbatas.

Satu meta-analisis dan satu meta-analisis *network* diulas pada laporan ini.^{6,8} Keduanya menunjukkan bahwa masih terdapat sedikit uji klinis yang meneliti efektivitas kortikosteroid pada SI. Meta-analisis oleh Li dkk⁸ (2019) menunjukkan bahwa kortikosteroid terutama dosis tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/kg) memiliki efektivitas setara ACTH dalam penghentian spasme ataupun perbaikan EEG. Efek samping kedua obat juga tidak ditemukan berbeda bermakna.

Berdasarkan pendekatan GRADE terhadap meta-analisis, didapatkan kepastian bukti meta-analisis bersifat lemah. Hal ini dikarenakan, antara lain, lama heterogenitas studi yang diikutkan, masa *follow up* yang pendek, jumlah subyek/*event* yang sedikit untuk ukuran meta-analisis. Masa *follow up* yang lebih panjang mungkin merupakan hal yang penting, karena pada satu uji klinis ditemukan bahwa pada subyek yang telah diobati dan mengalami bebas kejang hingga bulan ketiga, 21,4% yang mendapat prednisolon dan 44,4% yang mendapat ACTH ternyata relaps pada *follow up* 12 bulan.²⁶

Meta-analisis *network* yang dilaporkan oleh Rosati⁶ (2017) memberi beberapa data tambahan. Rancangan meta-analisis memungkinkan perbandingan dua jenis obat secara tidak langsung dengan melihat efektivitas kedua obat tersebut terhadap obat ketiga yang pernah dibandingkan secara terpisah dengan kedua obat. Rancangan ini bermanfaat untuk meneliti dua pengobatan yang belum pernah diteliti secara *head-to-head* sebelumnya, serta juga bermanfaat meningkatkan validitas hasil penelitian dengan jumlah subyek yang sedikit seperti halnya manfaat dari meta-analisis konvensional. Hasil meta-analisis ini menunjukkan efektivitas ACTH lebih baik dibandingkan kortikosteroid dalam penghentian

atau penurunan frekuensi bangkitan spasme, meski perbedaannya tidak berbeda secara bermakna baik pada perbandingan langsung dan campuran. Satu uji klinis pada meta-analisis ini yang membandingkan prednisolon dosis tinggi dan rendah menunjukkan prednisolon dosis tinggi memiliki efektivitas lebih baik.¹⁸ Luaran berupa penurunan frekuensi kejang $\geq 50\%$ mungkin sesuai untuk bentuk-bentuk epilepsi berat. Akan tetapi, karena prognosis jangka panjang spasme infantil berhubungan dengan remisi, luaran berupa bebas spasme dan normalisasi gambaran EEG mungkin lebih sesuai.

Kesimpulan

Ketersediaan bukti dari uji klinis acak terkontrol yang membandingkan prednisolon dan ACTH masih kurang, sehingga tingkat kepastian bukti dari meta-analisis masih rendah. Berdasarkan bukti yang tersedia, prednisolon oral terutama pada dosis tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/hari) memiliki efektivitas yang tidak berbeda bermakna dibandingkan ACTH dalam menghentikan atau menurunkan frekuensi spasme dan menyebabkan perbaikan EEG, dengan tingkat keamanan yang juga sebanding.

Saran

Meskipun pemberian prednisolon belum dapat dianjurkan untuk menggantikan ACTH berdasarkan bukti-bukti yang ada, namun prednisolon oral dosis tinggi (4 mg/kg/hari atau 40-60 mg/hari) dapat dipertimbangkan apabila ACTH tidak tersedia.

Daftar pustaka

1. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead III OC. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms. *Neurology* 2012;78:2175-89.
2. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, dkk. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-89.
3. Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F, dkk. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia* 2019;60:1861-9.
4. Riikonen R. Infantile spasms: Outcome in clinical studies. *Pediatr Neurol* 2020;108:5464.

5. Güveli BT, Çokar Ö, Dörtcan N, Benbir G, Demirbilek V, Dervent A. Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study. *Seizure* 2015;25:68-71.
6. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
7. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, dkk. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59:297-314.
8. Li S, Zhong X, Hong S, Li T, Jiang L. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:575-80.
9. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead III OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: A prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996;97:375-9.
10. Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in West syndrome – A randomized study. *Indian J Pediatr.* 2019;86:165-70
11. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983;103:641-5.
12. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in west syndrome. *Pediatr Neurol* 2015;53:193-9.
13. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, dkk. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:17738.
14. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, dkk. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): A randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16:33 Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30294-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30294-0).
15. Meader N, King K, Llewellyn A, dkk. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: Development and pilot validation. *Syst Rev* 2014;3:1-9.
16. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-4.
17. Omar FZ, Al-Abdulwahab NO, Karashi FA, Al-Musallam SA. Vigabatrin versus ACTH in the treatment. *Neuroscience* 2002;7:18-21.
18. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, Seth A, Aneja S. High dose (4mg/kg/day) versus usual dose (2mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: An open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2014;108:1378-84.
19. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, dkk. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal* 2011;14:417-28.
20. Partikian A, Mitchell WG. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol* 2010;25:423-8.
21. Montenegro MA, Eck K, Jacob S, dkk. Long-term outcome of symptomatic infantile spasms established by video-electroencephalography (EEG) monitoring. *J Child Neurol* 2015;23:1288-92.
22. Janicot R, Shao LR, Stafstrom CE. Infantile Spasms: An update on pre-clinical models and EEG mechanisms. *Children (Basel)* 2020;7:5 Doi: 10.3390/children7010005.
23. Yamanaka G, Kawashima H, Oana S, dkk. Increased level of serum interleukin-1 receptor antagonist subsequent to resolution of clinical symptoms in patients with West syndrome. *J Neurol Sci* 2010;298:106-9.
24. Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, dkk. Infantile spasms (West syndrome): Update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatr* 2012;12:108 Doi: 10.1186/1471-2431-12-108.
25. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West syndrome: A review and guide for paediatricians. *Clin Drug Investig* 2018;38:113-24.
26. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: A 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol* 2017;76:14-9.