

Perbedaan Fungsi Kognitif pada Pasien Anak dengan Epilepsi yang Mendapatkan Monoterapi dan Politerapi di Rumah Sakit Umum Daerah Moewardi Surakarta

Mega Nur Purbo Sejati, Fadhilah Tia Nur, Septin Widiretnani
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Latar belakang. Epilepsi adalah gangguan neurologis yang paling umum. Obat anti epilepsi dapat menyebabkan efek samping neurokognitif, motorik, dan perilaku. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara pemberian monoterapi dengan politerapi pada fungsi kognitif pasien anak.

Tujuan. Mengetahui perbedaan fungsi kognitif anak yang mendapatkan obat anti epilepsi

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan studi potong lintang. Penelitian dilakukan di Poliklinik Neurologi Anak RSUD Dr. Moewardi dalam kurun waktu bulan Agustus 2021 sampai Januari 2022. Penilaian fungsi kognitif anak pada pasien epilepsi menggunakan instrumen *PedsQL Cognitive Functioning Scale*. Uji Mann-Whitney and Kruskal-Wallis digunakan untuk menganalisis data.

Hasil. Dari 40 anak dengan epilepsi, 15 mendapatkan monoterapi dan 25 politerapi. Pasien dengan monoterapi memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata $82,7 \pm 5,59$, kemudian pasien dengan politerapi memiliki skor rata-rata $52,9 \pm 3,81$. Hasil analisis menunjukkan jenis terapi dengan nilai $p=0,001$, lama pengobatan dengan nilai $p=0,013$ dan frekuensi kejang dengan nilai $p=0,012$.

Kesimpulan. Pasien dengan monoterapi memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata lebih baik daripada pasien dengan politerapi. Fungsi kognitif pasien anak dengan epilepsi berhubungan dengan jenis terapi, lama rawat, dan frekuensi kejang. **Sari Pediatri** 2023;25(1):7-14

Kata kunci: kognitif, epilepsi, monoterapi, politerapi

Cognitive Function Differences in Pediatric Epilepsy Patients Receiving Monotherapy and Polytherapy at Moewardi Hospital Surakarta

Mega Nur Purbo Sejati, Fadhilah Tia Nur, Septin Widiretnani

Background. Epilepsy is the most common nervous disorder. Anti-epileptic drugs can cause neurocognitive, motor, and behavioral side effects. The purpose of this study was to see if there was a difference in cognitive function between monotherapy and polytherapy in pediatric patients.

Objective. Knowing the differences in cognitive function between children who receive anti-epileptic drugs

Methods. This research is an analytic observational study with a cross-sectional design. The research was conducted at the Pediatric Neurology Outpatient Unit, RSUD Dr. Moewardi, from August 2021 to January 2022. Assessment of children's cognitive function in epilepsy patients used the *PedsQL Cognitive Functioning Scale* instrument. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to analyze the data.

Result. 15 of the 40 children with epilepsy received monotherapy, while the remaining 25 received polytherapy. Patients with monotherapy had an average *PedsQL Cognitive Functioning Scale* score of 82.7 ± 5.59 , while patients with polytherapy had an average score of 52.9 ± 3.81 . The results of the analysis showed the type of therapy with p value = 0.001, the length of treatment with p value = 0.013 and the frequency of seizures with $p=0.012$.

Conclusion. Patients on monotherapy had a better average *PedsQL Cognitive Functioning Scale* score than patients on polytherapy. The cognitive function of pediatric epilepsy patients is related to the type of therapy, length of treatment, and frequency of seizures. **Sari Pediatri** 2023;25(1):7-14

Keywords: cognitive, epilepsy, monotherapy, polytherapy

Alamat korespondensi: Mega Nur Purbo Sejati. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Gedung Anggrek Lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: mega.sejati@gmail.com

Epilepsi adalah gangguan neurologis yang paling umum dan memengaruhi sekitar lima puluh juta orang di seluruh dunia.^{1,2} Prevalensi epilepsi pada kelompok usia anak, bervariasi antara 0,5 hingga 0,62% di negara maju.³ Di negara berkembang, insiden epilepsi pada anak diperkirakan berkisar antara lima hingga 74 per 1000 anak. Sementara di Indonesia, angka diperkirakan sekitar 35-150 per 100.000 penduduk per tahun, meskipun prevalensinya masih sulit ditentukan dengan pasti.⁴

Epilepsi pada anak menghadapi berbagai tantangan, seperti konsekuensi medis, psikologis, pendidikan, pribadi, keuangan, dan sosial. Faktor-faktor, seperti keparahan epilepsi, disfungsi neurologis, penanganan klinis yang kompleks, efek samping obat antiepilepsi, lingkungan keluarga, persepsi masyarakat tentang epilepsi, stigma, keterbatasan fungsional, dan ketersediaan sumber daya pengobatan memengaruhi dampak tersebut. Anak dengan epilepsi juga sering menghadapi gangguan seperti *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), kesulitan belajar, depresi, dan kecemasan, yang memengaruhi kesehatan mental. Kognisi, memori kerja, perhatian, fungsi eksekutif, dan bahasa juga dapat terganggu baik oleh epilepsi itu sendiri maupun efek samping obat antiepilepsi.³

Obat anti epilepsi adalah senyawa neuroaktif yang mengurangi kejadian kejang dengan berbagai mekanisme biokimia yang menurunkan hiper-eksitabilitas patologis korteks serebral. Untuk sekitar 70% penderita epilepsi, kejang dapat dikendalikan, dan mayoritas kejang dikendalikan dengan penggunaan satu obat antiepilepsi.⁵

Epilepsi pada anak menghadapi berbagai tantangan, seperti konsekuensi medis, psikologis, pendidikan, pribadi, keuangan, dan sosial. Faktor-faktor seperti keparahan epilepsi, disfungsi neurologis, penanganan klinis yang kompleks, efek samping obat antiepilepsi, lingkungan keluarga, persepsi masyarakat tentang epilepsi, stigma, keterbatasan fungsional, dan ketersediaan sumber daya pengobatan memengaruhi dampak tersebut. Anak dengan epilepsi juga sering menghadapi gangguan seperti *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), kesulitan belajar, depresi, dan kecemasan, yang memengaruhi kesehatan mental. Kognisi, memori kerja, perhatian, fungsi eksekutif, dan bahasa juga dapat terganggu baik oleh epilepsi itu sendiri maupun efek samping obat antiepilepsi.^{3,7}

Gangguan kognitif, serta suasana hati, dan masalah perilaku merupakan komorbiditas epilepsi yang sangat umum. Pada epilepsi kronis, penurunan kognitif tampak pada sekitar 70-80% pasien, dan suasana hati tertekan hingga 60%. Secara umum hal itu dikarenakan gangguan kognitif pada epilepsi bersifat multifaktorial ditentukan oleh lesi otak secara struktural, epilepsi aktif, pengobatan, dan kapasitas individu.⁸

Pengaruh obat anti epilepsi terhadap fungsi kognitif dipengaruhi oleh jenis obat, interaksi obat dan dosis obat. Obat anti epilepsi biasanya menunjukkan efek kognitif yang tergantung dosis. Obat anti epilepsi dengan satu jenis macam obat atau monoterapi menunjukkan efek samping yang lebih sedikit daripada politerapi atau lebih dari 2 jenis obat. Selain itu efek samping kognitif dari monoterapi lebih mungkin untuk dideteksi daripada politerapi yang membutuhkan waktu untuk mengetahui obat mana yang menunjukkan efek fungsi kognitif sehingga berpengaruh terhadap tatalaksana selanjutnya.⁵

Tujuan penelitian ini dilakukan adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara pemberian monoterapi dengan politerapi pada fungsi kognitif pasien anak.

Metode

Penelitian ini dilakukan di poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi dalam kurun waktu bulan Agustus 2021 sampai Januari 2022. Rancangan penelitian adalah observasional analitik dengan studi potong lintang yang bertujuan untuk mengetahui efek obat anti epilepsi terhadap fungsi kognitif pasien anak dengan epilepsi. Populasi terjangkau meliputi pasien epilepsi berusia antara dua tahun sampai dengan 17 tahun yang menerima monoterapi atau politerapi obat anti epilepsi. Sampel diambil secara konsekutif. Kriteria inklusi mencakup pasien epilepsi yang telah menjalani terapi OAE selama minimal enam bulan, baik dengan mono maupun politerapi, mendapatkan izin dari orang tua atau pengasuh untuk berpartisipasi dalam penelitian, dan orang tua atau pengasuh mampu memahami bahasa Indonesia, baik secara aktif maupun pasif. Sementara kriteria eksklusi meliputi kasus palsy serebral, retardasi mental berat, dan tumor otak. Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh kelaikan etik (*ethical clearance*) dari komite etik penelitian RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Dilakukan pengambilan data dari rekam medis yang meliputi jenis kelamin, usia pasien, usia awitan, jenis terapi. Penilaian fungsi kognitif menggunakan kuesioner *PedsQL Cognitive Functioning Scale*. Kuesioner bervariasi sesuai kelompok usia. Kuesioner dapat diisi oleh orang tua pasien di bagian laporan orang tua, sedangkan anak usia 8-17 tahun dapat mengisi kuesioner di bagian laporan anak. Anak usia 5-7 tahun dapat memilih gambar muka yang sesuai dengan jawaban mereka. Kuesioner anak usia 2-4 tahun hanya diisi oleh orang tua di bagian laporan orang tua. Skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* dikategorikan menjadi baik yakni skor ≥ 70 , sedangkan kategori buruk atau didapatkan penurunan fungsi kognitif jika skor < 70 . Data berupa kepatuhan minum obat, lama pengobatan, kejang terakhir, frekuensi kejang dan jenis epilepsi didapatkan peneliti melalui wawancara.

Semua data subjek penelitian dicatat dan dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik. Data diolah dengan menggunakan program komputer IBM SPSS edisi 26. Data dianalisis menggunakan uji komparatif numerik tidak berpasangan dua kelompok yaitu uji T atau dengan uji non parametrik Mann-Whitney apabila syarat uji parametrik tidak terpenuhi. Apabila sebaran data tidak normal, data dianalisis menggunakan metode Mann-Whitney untuk dua kelompok tidak berpasangan dan Kruskal-Wallis untuk lebih dari dua kelompok tidak berpasangan. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Gambaran data dasar subyek penelitian dalam penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia awitan, jumlah obat, kepatuhan minum obat, lama pengobatan, kejang terakhir, dan frekuensi kejang dengan hasil tertera pada Tabel 1.

Persentase pasien berjenis kelamin laki-laki (57,5%) lebih tinggi daripada perempuan (42,5%). Sebanyak 10% pasien berusia kurang dari lima tahun, sementara 52,5% memiliki usia awitan lebih dari lima tahun, dan 47,5% memiliki usia awitan kurang dari lima tahun. Kejang terakhir yang terjadi lebih dari enam bulan yang lalu melibatkan 57,5% pasien, sedangkan 42,5% mengalami kejang terakhir kurang dari enam bulan yang lalu. Frekuensi kejang 1-3 kali dalam setahun terakhir

terjadi pada 40% pasien, sedangkan 35% pasien tidak mengalami kejang dalam setahun dan 25% pasien mengalami kejang lebih dari tiga kali dalam setahun. Epilepsi tipe umum ditemukan pada 80% pasien, sementara epilepsi tipe fokal dan epilepsi tipe lainnya masing-masing ditemukan pada 10% pasien.

Pasien epilepsi yang memiliki kepatuhan minum obat 95%, sedangkan yang tidak patuh 5%. Lama pengobatan lebih dari dua tahun sebesar 65% lebih banyak daripada pengobatan kurang dari dua tahun (35%). Pasien yang mendapatkan monoterapi 15 (37,5%) dan politerapi 25 (62,5%). Terdapat 35% pasien yang menggunakan dua macam obat, 20% pasien menggunakan tiga macam obat, dan 7,5% pasien menggunakan empat macam obat.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh jenis kelamin, usia awitan, lama pengobatan, kejang terakhir, frekuensi kejang, dan jenis epilepsi terhadap fungsi kognitif yang diukur dengan skor *PEDSQL Cognitive Functioning Scale*. Sebelum melakukan analisis bivariat, dilakukan uji normalitas terlebih dahulu terhadap skor *PEDSQL Cognitive Functioning Scale* menggunakan metode Shapiro-Wilk ($n < 50$).

Diperoleh hasil uji normalitas didapatkan nilai $p = 0,013$. Pada uji normalitas dengan metode Shapiro-Wilk dikatakan signifikan bila $p > 0,05$ sehingga data skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* didapatkan berdistribusi tidak normal. Hal ini menyebabkan analisis bivariat menggunakan metode Mann Whitney untuk dua kelompok tidak berpasangan dan Kruskal Wallis untuk lebih dari dua kelompok tidak berpasangan.

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa pasien berjenis kelamin perempuan dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $79,98 \pm 14,03$, sedangkan pada kelompok politerapi $46,85 \pm 4,17$. Kemudian pasien berjenis kelamin laki-laki dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $84,15 \pm 5,34$, sedangkan pada kelompok politerapi $58,64 \pm 5,96$. Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai $p = 0,095$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini berarti bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan terapi OAE.

Usia pasien epilepsi < 5 tahun dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $95,8 \pm 2,42$, sedangkan pada kelompok politerapi $41,60$. Kemudian usia awitan pasien epilepsi

Tabel 1. Gambaran data dasar subyek penelitian

Variabel	Hasil		Total (%)
	Monoterapi	Politerapi	
Jenis kelamin			
Laki-laki	10	13	23 (57,2)
Perempuan	5	12	17 (42,5)
Usia pasien (tahun)			
<5	3	1	4 (10)
≥5	12	23	36 (90)
Kejang terakhir (bulan)			
≤6	8	13	21 (52,5)
>6	7	12	19 (47,5)
Frekuensi kejang			
Tidak kejang	7	7	14 (35)
1-3 kali	8	8	16 (40)
>3 kali	0	10	10 (25)
Jenis epilepsi			
Umum	13	19	32 (80)
Fokal	2	2	4 (10)
Lainnya	0	4	4 (10)
Kepatuhan minum obat			
Ya	15	23	38 (95)
Tidak	0	0	2 (5)
Lama pengobatan (tahun)			
≤2	9	5	14 (35)
>2	6	20	26 (65)
Jenis terapi OAE			
Monoterapi			15 (37,5)
Politerapi			25 (62,5)

≥5 tahun dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 79,5±6,68, sedangkan pada kelompok politerapi 53,45 ±3,94. Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai p=0,176 (p>0,05) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan fungsi kognitif berdasarkan usia pasien.

Usia awitan pasien epilepsi ≤5 tahun dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 87,47±5,51, sedangkan pada kelompok politerapi 44,20 ±4,92. Kemudian usia awitan pasien epilepsi >5 tahun dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 77,37 ±10,32, sedangkan pada kelompok politerapi 62,48 ±4,65. Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai p=0,320 (p>0,05) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan fungsi kognitif berdasarkan usia awitan.

Lama pengobatan pasien epilepsi ≤2 tahun mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 93,04±4,10, sedangkan pada kelompok politerapi 50,8±13,72. Kemudian pasien dengan lama pengobatan >2 tahun mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 67,33±9,94, sedangkan pada kelompok politerapi 53,52±3,59.

Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai p=0,013 (p<0,05) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* berdasarkan lama pengobatan, atau lama pengobatan berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan terapi OAE.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa jenis kelamin, usia pasien dan usia awitan merupakan variabel yang tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif

Tabel 2. Perbedaan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale*

Variabel	Frekuensi	Skor <i>PedsQL Cognitive Functioning Scale</i>		p
		Monoterapi	Politerapi	
Jenis kelamin				
Laki-laki	23	84,15±5,34	58,64±5,96	0,095*
Perempuan	17	79,98±14,03	46,85±4,17	
Usia pasien (tahun)				
<5	4	95,8 ±2,42	41,60	0,176*
≥5	36	79,5±6,68	53,45±3,94	
Usia awitan (tahun)				
≤5	21	87,47±5,51	44,20±4,92	0,320*
>5	19	77,37±10,32	62,48±4,65	
Lama pengobatan (tahun)				
≤2	14	93,04 ±4,10	44,20±4,92	0,320*
>2	26	67,33±9,94	53,52±3,59	
Kejang terakhir (bulan)				
≤6	23	80,20 ±8,40	54,58±4,50	0,156*
>6	17	83,69±7,18	47,90±7,28	
Frekuensi kejang				
Tidak kejang	14	80,93 ±10,83	53,56±8,36	0,012**
1-3 kali	16	84,36±5,33	60,92±7,51	
>3 kali	10	-	46,22±4,28	
Jenis epilepsi				
Umum	32	81,71±6,39	54,15±4,73	0,647**
Fokal	4	89,55±6,25	39,55±6,25	
Lainnya	4	62,5	45,8±12,50	
Jenis Terapi		82,7±5,59	52,9±3,81	0,001*

* Analisis menggunakan uji Mann Whitney karena distribusi sebaran data tidak normal.

** Analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis karena distribusi sebaran data tidak normal

pasien dengan terapi OAE. Hanya lama pengobatan yang terbukti berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan epilepsi.

Pasien dengan kejang terakhir ≤6 bulan memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 80,20±8,40 sedangkan pada kelompok politerapi 54,58±4,50. Kemudian pasien dengan kejang terakhir >6 bulan memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 83,69±7,18 sedangkan pada kelompok politerapi 47,90±7,28. Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai p=0,156 (p>0,05) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan di mana kejang terakhir tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan terapi OAE.

Dari frekuensi kejang dalam satu tahun terakhir, dapat kita lihat bahwa pasien dengan kategori tidak kejang dengan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale*

pada kelompok monoterapi rata-rata 80,93 ±10,83, sedangkan pada kelompok politerapi 53,56±8,36. Kemudian pasien dengan frekuensi kejang kategori 1-3 kali dalam satu tahun mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata 84,36±5,33, sedangkan pada kelompok politerapi 60,92±7,51. Pasien dengan frekuensi kejang lebih dari tiga kali dalam satu tahun pada kelompok politerapi mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata 46,22±4,28. Tidak didapatkan pasien dengan monoterapi yang kejang lebih dari tiga kali dalam setahun. Hasil uji statistik Kruskal Wallis didapatkan nilai p=0,012 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan terhadap fungsi kognitif pasien dengan terapi OAE berdasarkan frekuensi kejang atau frekuensi kejang berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak epilepsi yang mendapatkan terapi OAE.

Berdasarkan jenis epilepsi, pasien dengan epilepsi umum mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $81,71 \pm 6,39$, sedangkan pada kelompok politerapi $54,15 \pm 4,73$. Kemudian pasien dengan epilepsi fokal mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $89,55 \pm 6,25$, sedangkan pada kelompok politerapi $39,55 \pm 6,25$. Pasien dengan epilepsi jenis lainnya mendapatkan skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* pada kelompok monoterapi rata-rata $62,5$, sedangkan pada kelompok politerapi $45,8 \pm 12,50$. Hasil uji statistik Kruskal Wallis didapatkan nilai $p=0,647$ ($p>0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap fungsi kognitif pasien dengan terapi OAE berdasarkan jenis epilepsi atau jenis epilepsi tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak epilepsi yang mendapatkan terapi OAE.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa kejang terakhir dan jenis epilepsi merupakan variabel yang tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif pasien dengan terapi OAE. Hanya frekuensi kejang yang terbukti berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan epilepsi.

Pasien dengan monoterapi memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata $82,7 \pm 5,59$, kemudian pasien dengan politerapi memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata $52,9 \pm 3,81$, hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan bahwasanya jenis terapi berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan terapi OAE.

Pembahasan

Epilepsi adalah suatu serangan paroksismal berulang tanpa provokasi yang jelas dengan interval lebih dari 24 jam. Pada penelitian ini, pasien epilepsi lebih banyak berjenis kelamin laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian Hu dkk,⁹ yang menunjukkan bahwa laki-laki memiliki penyakit epilepsi yang lebih tinggi daripada wanita pada periode yang sama. Di seluruh dunia, laki-laki memiliki insiden epilepsi yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan.⁹

Jenis epilepsi yang dominan penelitian ini tipe epilepsi umum. Hal ini sesuai dengan penelitian Hu dkk,⁹ yang menunjukkan dua pertiga dari kasus dengan

epilepsi merupakan epilepsi umum yang diklasifikasikan sebagai idiopatik atau kriptogenik. Skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* menunjukkan perbedaan yang bermakna antara pasien monoterapi dan politerapi, dengan politerapi menunjukkan skor yang lebih rendah, rata-rata $82,7 \pm 5,59$, berbanding $52,9 \pm 3,81$. Jenis terapi, lama pengobatan, dan frekuensi kejang memiliki pengaruh terhadap fungsi kognitif pasien epilepsi yang mendapatkan terapi OAE. Namun, variabel seperti jenis kelamin, usia pasien, usia awitan, kejang terakhir dan jenis epilepsi tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif pasien epilepsi yang mendapatkan terapi OAE.

Variabel usia awitan kejang tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif pasien epilepsi. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Sorg dkk,¹⁰ yang meneliti hubungan gangguan kognitif dan usia awitan epilepsi. Risiko relatif untuk gangguan kognitif paling tinggi pada kasus epilepsi dengan manifestasi kejang dalam dua tahun pertama kehidupan dibandingkan pasien dengan manifestasi kejang pada usia prasekolah (2-5 tahun) dan sekolah (6-10 tahun).¹⁰

Lama pengobatan juga turut berpengaruh terhadap fungsi kognitif. Gangguan kognitif meliputi gangguan memori, defisit perhatian, fungsi eksekutif dan disfungsi bahasa. Sesuai penelitian Mustarsid dkk,¹¹ lama pengobatan epilepsi lebih dari dua tahun meningkatkan risiko terjadinya gangguan perhatian, konsentrasi dan ingatan. Penelitian oleh Gavrilovic dkk¹² menunjukkan bahwa lama pengobatan juga dipengaruhi oleh durasi penyakit, kontrol kejang dan respon obat dari temuan EEG. Hal tersebut memiliki dampak yang signifikan terhadap penurunan fungsi kognitif pasien dengan epilepsi. Pasien epilepsi yang resisten terhadap obat mengalami gangguan kognitif yang lebih parah dari waktu ke waktu dibandingkan pasien epilepsi yang sensitif terhadap obat. Respon obat yang buruk dan kejang berulang menyebabkan kelainan neuroanatomi pada jaringan saraf yang relevan dan berimplikasi pada perburukan status kognitif sebagai konsekuensi dari jumlah kumulatif kejang.¹²

Jenis terapi berpengaruh signifikan terhadap fungsi kognitif anak yang mendapatkan OAE. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan efek samping OAE tergantung pada pilihan atau jenis terapi, kombinasi, individu dan jumlah kumulatif dari OAE yang diresepkan. Risiko efek samping kognitif yang merugikan semakin meningkat dengan jumlah obat yang lebih tinggi dalam hal dosis, kadar serum darah yang lebih tinggi dan jumlah obat yang menyertai

dalam kasus politerapi. Ketika OAE digabungkan, efek samping kognitif juga dapat disebabkan oleh interaksi farmakodinamik yang merugikan.¹³

Obat anti epilepsi mengurangi rangsangan saraf, yang dapat menyebabkan efek negatif pada fungsi kognitif. Efek samping kognitif terutama terjadi pada pasien yang menerima politerapi. Jenis obat anti epilepsi juga memberikan efek kognitif yang berbeda terhadap pasien. Obat yang bekerja pada saluran natrium memiliki lebih sedikit kelemahan kognitif. Namun, risikonya lebih tinggi pada obat-obatan yang meningkatkan GABA yang dapat menyebabkan perlambatan mental dan gangguan produksi bahasa.¹⁴

Hasil penelitian Besar dkk¹⁵ menunjukkan bahwa fenobarbital, fenitoin, dan topiramate merusak fungsi neurokognitif. Ada bukti bahwa Levetiracetam, dan Lamotrigin dapat dikaitkan dengan perbaikan di beberapa bidang kognisi. Karbamazepin dan asam Valproat tampaknya tidak menimbulkan risiko substansial perburukan kognitif. Berbeda dengan penelitian oleh Hanci dkk,¹⁶ jenis penggunaan obat antiepilepsi tidak memiliki efek buruk pada fungsi kognitif.

Pada penelitian ini, jenis epilepsi tidak berpengaruh pada fungsi kognitif. Hal ini berbeda dengan penelitian Abdellatif yang menunjukkan epilepsi absans pada masa anak memiliki penurunan fungsi kognitif yang lebih sedikit daripada kejang tonik-klonik. Namun, epilepsi umum memiliki defisit kognitif yang lebih tinggi daripada epilepsi fokal dan bahaya terbesar pada pasien dengan status epileptikus.¹⁴

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Wishwadewa dkk,¹⁷ yakni semakin jarang pasien mengalami serangan kejang dalam enam bulan terakhir semakin baik fungsi kognitif, karena semakin sering pasien kejang akan mengakibatkan semakin banyak kerusakan sel-sel neuron di otak sehingga fungsi kognitif menurun. Hasil serupa dilaporkan oleh Seidenberg dkk,¹⁸ bahwa frekuensi kejang mempunyai korelasi negatif signifikan dengan fungsi kognitif anak. Studi potong lintang menunjukkan gangguan pada anak epilepsi dipengaruhi faktor spesifik seperti frekuensi kejang yang meningkat dan tingkat keparahan kejang.¹⁸

Kejang yang tidak terkontrol mengakibatkan frekuensi kejang meningkat dan kejang terakhir kali juga dipengaruhi oleh hal tersebut. Penurunan kognitif kemungkinan merupakan konsekuensi dari dampak merugikan dari proses epileptogenik pada fungsi kognitif. Seiring dengan proses epileptogenik, faktor

sosial dan lingkungan yang muncul pada anak dengan epilepsi yang tidak terkontrol juga dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan dan prestasi akademik yang rendah.¹⁹

Penelitian oleh Murti dkk²⁰ menemukan korelasi positif antara frekuensi kejang lebih dari 10 kali dengan tingkat perkembangan kognitif pada anak dengan epilepsi resisten obat serta menunjukkan perlunya penanganan kejang secara cepat dan tepat. Penelitian tersebut menemukan bahwa semakin sering kejang, tingkat kognitif akan semakin rendah. Kejang spontan yang sering terjadi dapat mengubah plastisitas sinaps yang berkontribusi terhadap gangguan belajar dan perilaku. Pada penderita epilepsi sering terjadi penurunan fungsi memori dan respon psikomotor. Kontrol kejang yang buruk dan frekuensi kejang yang tinggi dapat menyebabkan gangguan kognitif permanen.²⁰

Gangguan kognitif yang berhubungan dengan epilepsi sering terjadi, seringkali dapat diidentifikasi pada saat diagnosis kejang dan bersifat multifaktorial. Identifikasi dini, terutama pada anak-anak dan remaja, sangat penting agar bantuan dapat diberikan untuk meminimalkan dampak negatif terhadap prestasi akademik mereka.²¹

Risiko efek samping kognitif dari OAE meningkat dengan penggunaan politerapi, tingkat dosis tinggi, dan jadwal titrasi yang cepat. Idealnya, penilaian neuropsikologis awal harus dilakukan pada saat diagnosis dan sebelum memulai pengobatan dengan monitoring serial setelah pengobatan dimulai.²²

Keterbatasan pada penelitian ini adalah peneliti tidak dapat membandingkan efek obat anti epilepsi yang berbeda jenisnya terhadap fungsi kognitif pasien epilepsi di RS dr Moewardi. Obat yang digunakan dalam monoterapi yaitu asam valproat. Sementara obat yang digunakan dalam politerapi, yaitu asam valproat, karbamazepin, fenitoin, topiramate dan clobazam. Jenis obat yang berbeda disertai dengan farmakoterapi yang berbeda akan turut berpengaruh terhadap fungsi kognitif secara berbeda pula sehingga memengaruhi hasil penelitian ini. Keterbatasan lainnya yakni kuesioner yang digunakan untuk menilai fungsi kognitif. Pada usia 5-17 tahun, kuesioner diisi oleh orang tua pasien di bagian laporan orang tua dan diisi oleh anak di bagian laporan mandiri. Kuesioner anak usia 2-4 tahun hanya diisi oleh orang tua di bagian laporan orang tua.

Kesimpulan

Terdapat perbedaan skor fungsi kognitif pada anak dengan epilepsi yang mendapatkan monoterapi dan politerapi. Pasien dengan monoterapi memiliki skor *PedsQL Cognitive Functioning Scale* rata-rata lebih bagus daripada pasien dengan politerapi. Variabel yang berpengaruh terhadap fungsi kognitif adalah jenis terapi, lama pengobatan, dan frekuensi kejang.

Daftar pustaka

1. Mangunatmadja I, Handryastuti S, Risan N. Definisi, klasifikasi, dan etiologi dalam epilepsi pada anak. Edisi pertama. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.h.5-12.
2. Youness ER, Shady MMA, Abd Elaziz A, Galal E, EL-Sonbaty M, El-Sonbaty MM, dkk. Association of folic acid, vitamin B12, and intelligence scores in epileptic children. *Appl Neuropsychol Child*2020;11:1-5.
3. Nagabushana D, S. P-K, Agadi JB. Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. *Epilepsy Behav* 2019;93:43-8.
4. Andreas ST, Saing JH, Destariani CP. Faktor-faktor yang memengaruhi daya ingat anak dengan epilepsi. *Cermin Dunia Kedokteran* 2017;44:4.
5. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Epilepsy Group*, penyunting. *Cochrane Database of Syst Rev* 2022;4:CD011412.
6. Afzal K, Anam S, Hunter S. The Effects of Antiepileptic Drugs on Pediatric Cognition, Mood, and Behavior. *J Pediatr Epilepsy* 2016;06:003-18.
7. Kellogg M, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Neurochem Res* 2017;42:2065-70.
8. Helmstaedter C, Witt J-A. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. Juli 2017;49:83-9.
9. Hu Y, Shan Y, Du Q, Ding Y, Shen C, Wang S, dkk. Gender and Socioeconomic Disparities in Global Burden of Epilepsy: An Analysis of Time Trends From 1990 to 2017. *Front Neurol* 2021 16;12:643450.
10. Sorg AL, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *J Neurol* 2022;269:3789-99.
11. Mustarsid, Nur F. Infeksi susunan saraf pusat. Dalam: Pendidikan kedokteran berkelanjutan VI Updates on Pediatr Infect Dis 2016.h.43-54.
12. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg* 2019;119:403-10.
13. Helmstaedter C, Witt J-A. Anticonvulsant drugs and cognition. Dalam: Riederer P, Laux G, Mulsant B, Le W, Nagatsu T, penyunting. *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer International Publishing; 2020.
14. Abdellatif M, Morad O, Arafa A, Amin A. Cognitive Implications in Epilepsy. *Sohag Med J* 2019;0:0-0.
15. Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive effects of antiepileptic medications in children and adolescents with epilepsy. *Pediatr Drugs* 2021;23:253-86.
16. Canpolat M, Per H, Gumus H, Kumandas S, Hanci F. The relation between antiepileptic drug type and cognitive functions in childhood epilepsy: A prospective observational study. *Exp Biomed Res* 2019 ;2:62-8.
17. Wishwadewa WN, Mangunatmadja I, Said M, Firmansyah A, Soedjatmiko, S, Tridjaja B. Kualitas hidup anak epilepsi dan faktor-faktor yang memengaruhi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM Jakarta. *Sari Pediatri* 2016 30;10:272.
18. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007;17:445-54.
19. Lagae L. The importance of assessing behaviour and cognition in antiepileptic drug trials in children and adolescents. *Acta Neurol Belg* 2017;117:425-32.
20. Luh Sukma Pratiwi Murti N, Ngurah Suwarba G, Ayu Trisna Windiani G. Correlation between frequency of seizure and cognitive development levels in children with drug resistant epilepsy. *Am J Pediatr* 2020;6:353.
21. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Meador K. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure* 2020;83:216-22.
22. Mandelbaum DE, Trask CL. Behavioral and cognitive side effects of antiepileptic drugs in Pellock's pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. Fourth edition. New York: NY: Demos Medical; 2016.h.11184.