
Efikasi dan Toleransi Monoterapi Topiramate pada Epilepsi

Prastiya Indra Gunawan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo, Surabaya

Latar belakang. Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatri, masih terdapat 10%-15% pasien yang resisten terhadap pengobatan. Topiramate sebagai obat antiepilepsi baru mempunyai spektrum luas untuk anti kejang. Penelitian sebagai *add on therapy* dan monoterapi dewasa membuktikan topiramate mempunyai potensi yang baik. Data efektifitas dan efek samping topiramate sebagai monoterapi pada anak-anak masih sulit didapatkan.

Tujuan. Menilai efikasi dan toleransi topiramate untuk monoterapi pasien pediatri dengan epilepsi.

Metode. Penelitian pra-eksperimental dilakukan di Poliklinik Neurologi Anak RSUD Dr Soetomo, Surabaya dengan 15 subjek. Subjek yang sesuai kriteria diberikan terapi topiramate dan dilakukan pengukuran frekuensi kejang, serta efek samping pada minggu 1, 4, 8, 12, 16, 20, dan 24. Gambaran EEG dan pemeriksaan laboratorium dilakukan sebelum dan sesudah terapi selama 6 bulan. Analisis statistik menggunakan *T-test for related samples* dan McNemar.

Hasil. Frekuensi kejang awal 2,7 (1,16) menjadi 0,13 (0,51) dengan 93,7% pasien bebas kejang pada minggu ke-20 ($p=0,000$). Gambaran EEG awal menunjukkan aktifitas epileptiform menjadi normal pada 20% subyek. Tigapuluh persen sampel mengalami penurunan nafsu makan pada saat awal terapi, dan 7% mengalami rasa kantuk.

Kesimpulan. Terdapat reduksi frekuensi kejang dan tidak terdapat perubahan EEG pasca pemberian pemberian topiramate. Efek samping yang ditemukan adalah mengantuk dan penurunan nafsu makan.

Sari Pediatri 2013;15(3):195-200.

Kata kunci: topiramate, monoterapi, reduksi kejang, EEG, efek samping

Alamat korespondensi:

Dr. Prastiya Indra Gunawan Sp.A, Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR – RSUD Dr Soetomo jl. Prof DR Moestopo 6-8, Surabaya 60286. Telp. (031) 5501681 Fax. (031) 5501748. HP. 08113429476 E-mail: prastiya_ig@yahoo.co.id

Epilepsi merupakan suatu gangguan kronik yang tidak hanya ditandai oleh kejang, berulang, tetapi juga berbagai implikasi medis dan psikososial. Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatri. Secara keseluruhan, insiden tahunan dalam dekade pertama kehidupan

diperkirakan mencapai 60 per 100 000 dengan prevalensi 3 per 1000 orang.^{1,2}

Pada saat ini, kemajuan bidang farmakologi dan pengetahuan yang lebih terbuka mengenai patofisiologi epilepsi menjadikan banyak obat epilepsi baru berhasil dikembangkan. Obat antiepilepsi yang lama mempunyai keuntungan dengan pemakaian yang luas, harga lebih murah, efikasi yang sudah dikenal, dan pengalaman pemakaian jangka panjang. Parameter tersebut digunakan sebagai efikasi, toleransi, dan profil keamanan obat antiepilepsi baru untuk pasien epilepsi baru pada anak dan dewasa.^{3,4} Sepuluh tahun terakhir ini, felbamate dan tujuh obat antiepilepsi, yaitu *gabapentin*, *lamotrigine*, *topiramate*, *tiagabine*, *oxcarbazepine*, *levetiracetam*, dan *zonisamide* telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Topiramate mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi, termasuk potensiasi GABA, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} channel, dan antagonis reseptor glutamat. Aktifitas tersebut membuat topiramate mempunyai spektrum luas untuk efek anti-kejang.^{3,5,6} Penelitian sebagai *add on therapy* membuktikan *topiramate* mempunyai potensi lebih baik daripada antiepilepsi lain.⁷ Penelitian lain melaporkan *topiramate* efektif sebagai monoterapi pada dewasa.⁴ Data penelitian efektifitas dan efek samping topiramate sebagai monoterapi pada anak-anak masih sulit didapatkan.

Metode

Penelitian pra-eksperimental dengan menggunakan *pre-post study* dilaksanakan selama satu tahun, pada bulan April 2008 – April 2009, di Poliklinik Neurologi Anak RSUD Dr Soetomo, Surabaya. Sampel penelitian adalah pasien pediatri dengan epilepsi yang sesuai dengan kriteria inklusi, meliputi subyek berusia 6 bulan atau lebih; pertama kali didiagnosis epilepsi sesuai tipe kejang menurut kriteria *International Classification of Epileptic Seizure*; pasien sedang dalam terapi OAE monoterapi yang gagal pada efikasi, tolerabilitas atau keduanya dan tidak dalam keadaan membutuhkan terapi kombinasi OAE. Bersedia menandatangani lembar persetujuan dari pasien dan orang tua ikut serta penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien mempunyai kejang palsu atau kausa kejang telah teratasi (contoh kelainan metabolik, keracunan, infeksi aktif atau keganasan); pasien mempunyai penyakit serius atau progresif yang mengganggu selama mengikuti penelitian (gagal ginjal,

gagal hati, penyakit jantung kongenital, gagal jantung, penyakit paru kongenital, gagal nafas, ketoasidosis diabetikum, status epileptikus, meningoensefalitis, hidrosefalus, palsy serebral, sepsis, dan kelainan metabolik bawaan); mempunyai sejarah/kecurigaan penyalahgunaan obat atau alkohol; mengalami hipersensitifitas dari topiramate dan komponennya, sulit bekerjasama, dan sulit di pantau. Penelitian telah disetujui oleh Komite Etik RSUD Dr Soetomo.

Sebelum monoterapi topiramate dimulai, subyek dilakukan pencatatan frekuensi kejang per bulan, pemeriksaan EEG dan pemeriksaan darah, mencakup hemoglobin, leukosit, trombosit, PCV, elektrolit, fungsi hati, dan fungsi ginjal.

Selama penelitian pasien direncanakan kunjungan selama 7 kali, yakni pada minggu ke 0-1, 4, 8, 12, 16, 20, dan 24. Setiap kunjungan pasien akan dilakukan evaluasi frekuensi kejang, efek samping yang timbul, dosis topiramate yang dipakai serta adanya terapi lain selama monoterapi topiramate. Pada setiap evaluasi kejang dicatat faktor pemicu kejang. Pada kunjungan terakhir, subyek akan dilakukan pemeriksaan darah ulang mencakup hemoglobin, leukosit, trombosit, PCV, natrium, kalium, SGOT/SGPT, BUN, serum kreatinin, dan pemeriksaan EEG.

Statistik penelitian menggunakan analisis deskriptif dilanjutkan dengan analisis inferensial uji t sampel berpasangan (*paired t-test*) untuk data kuantitatif dan uji Mc Nemar untuk data kualitatif

Hasil

Selama penelitian didapatkan 18 pasien yang sesuai dengan kriteria, 2 tidak dapat meneruskan penelitian karena pindah rumah, dan 1 tidak datang secara rutin. Jumlah total 15 pasien yang mengikuti penelitian sampai selesai. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

Rerata kejang awal sebelum terapi 2,7 kali (SB 1,16). Pada minggu ke-4, 1 pasien mengalami status konvulsivus yang akhirnya mendapatkan perawatan di rumah sakit, tetapi secara statistik penurunan kejang masih signifikan. Pada minggu ke-8, penurunan kejang menjadi tidak signifikan karena 1 pasien mengalami kejang berulang yang sangat sering dan akhirnya mendapatkan politerapi. Pada evaluasi selanjutnya, penurunan kejang menjadi signifikan walaupun terkadang masih didapatkan kejang.

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Karakteristik	Jumlah (SB)
Usia (tahun)	3,81 (3,09)
Jenis kelamin	
Laki-laki	9
Perempuan	6
Berat badan (kg)	15,22 (8,04)
Tinggi badan (cm)	95,33 (23,06)
Riwayat OAE	
Ya (<i>phenytoin</i>)	3
Tidak	12
Riwayat kejang keluarga	0
Frekuensi kejang awal	2,7 (1,16)
Tipe epilepsi	
General tonik klonik	7
Parsial sederhana menjadi general	7
Absence	1
EEG	
Normal	0
Abnormal	15

Perbandingan persentase reduksi kejang menunjukkan pasien bebas kejang mencapai 83,7% pada bulan ke-2 dan meningkat menjadi 93% pada bulan ke-6. Terdapat 1 pasien yang tidak mengalami perubahan sampai bulan ke-4.

Dosis awal yang digunakan adalah 0,5 mg/kgBB/hari malam hari. Titrasi kemudian dinaikkan menjadi 1 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis. Pada minggu ke-8 terjadi kenaikan dosis mencapai 1,3 mg/kgBB/hari yang disesuaikan klinis pasien yang terdapat kejang berulang tersering. Selanjutnya, dosis kembali naik menjadi 1,4 mg/kgBB/hari pada minggu ke-12 dan mencapai 1,43/kgBB/hari.

Hasil penelitian menunjukkan 100% pasien mengalami EEG yang abnormal sebelum terapi. Setelah terapi topiramate selama 6 bulan, 3 pasien yang mengalami perubahan EEG menjadi normal.

Tabel 2. Rincian evaluasi penelitian pada setiap pasien

No)	Tipe	Frekuensi kejang (Dosis mg/kgBB/hari)								EEG Evaluasi
		Awal	Mg1	Mg4	Mg8	Mg12	Mg16	Mg20	Mg24	
1	G	5	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
2	G	1	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
3	P	3	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	N
4	G	1	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
5	G	2	0 (0,5)	3 (3)	15 (6)P*	0 (6)P*	0 (6)P*	0 (6)P*	0 (6)P*	Ab
6	A	4	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	N
7	P	3	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
8	P	2	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	N
9	G	2	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
10	P	4	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
11	P	3	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
12	G	3	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
13	P	2	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
14	G	4	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	Ab
15	P	2	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	8 (2)	0 (2)	2 (2,5)	0 (2,5)	Ab

Keterangan: G= General, P= Parsial sederhana menjadi general, A= Absence, Ab = Abnormal
Mg=minggu, P *= tambahan *phenytoin*.

Tabel 3. Rerata frekuensi kejang

Minggu	Frekuensi kejang, (SB)	p
0	2,7 (1,16)	
1	0 (0)	0,000*
4	0,2 (0,77)	0,000*
8	1 (3,87)**	0,135
12	0,6 (2,06)	0,006*
16	0 (0)	0,000*
20	0,13 (0,51)	0,000*
24	0 (0)	0,000*

*Bermakna secara statistik dengan *paired samples T-test*

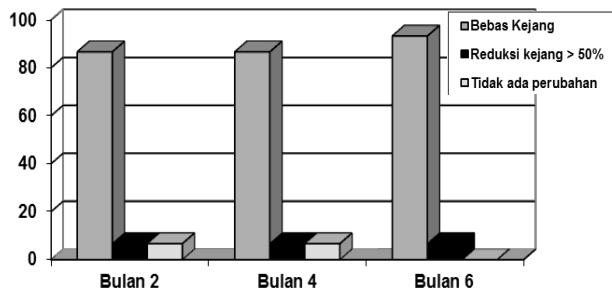
** Pasien no 5 mengalami kejang berulang sering

usia antara 6 bulan sampai 12 tahun. Usia terbanyak menderita epilepsi adalah 2 sampai 6 tahun. Di Amerika Serikat, 65% pasien epilepsi dimulai saat anak-anak dengan insiden 86 per 100 000 penduduk pada usia tahun pertama, 62 usia 1-5 tahun, 50 usia 5-9 tahun, dan 39 usia 10-14 tahun.⁸ Rerata frekuensi kejang penelitian kami 2,7 kali sebelum terapi dengan klasifikasi kejang general dan parsial sederhana menjadi general mencapai 46,7%. Menurut Nordli,⁸ epilepsi tipe general mencapai 55% dari seluruh kejang epilepsi anak, sedangkan kejang parsial mencapai 45%.

Tabel 4. Hasil EEG sebelum terapi dan pasca terapi

	EEG		P
	Sebelum terapi (n)	Pasca terapi (n)	
Normal	0	3	0,25*
Abnormal	15	12	

* Tidak bermakna secara statistik McNemar



Gambar 1. Perbandingan persentase reduksi kejang (setiap 2 bulan)

Secara statistik dengan McNemar perubahan tersebut tidak bermakna.

Selama penelitian, efek samping tercatat pada minggu awal terapi adalah mengantuk (33,3%) dan nafsu makan turun (7%). Pada minggu ke-8, sudah tidak didapatkan pasien yang mengantuk dan nafsu makan turun, hanya dijumpai pada 7% pasien. Semua sampel telah dievaluasi darah sebelum dan sesudah terapi meliputi darah lengkap, serum elektrolit, fungsi hati dan fungsi ginjal. Secara statistik tidak didapatkan perbedaan pada evaluasi laboratorium.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata usia pasien epilepsi anak adalah 3,8 tahun dengan rentang

Beberapa studi menggunakan parameter penurunan frekuensi kejang sebagai *outcome* primer untuk evaluasi efikasi obat anti epilepsi. Penurunan frekuensi kejang merupakan petanda yang baik untuk perbaikan penyakit.³ Terjadi reduksi kejang yang signifikan pada minggu pertama titrasi sampai minggu ke-4. Pada minggu ke-8, reduksi kejang menjadi tidak signifikan karena 1 pasien mengalami kejang status. Akhir bulan ke-2 didapatkan hasil 86,7% pasien bebas kejang dan 6,7% pasien reduksi kejang >50% dan 6,7% pasien tidak mengalami perubahan. Efikasi penurunan reduksi kejang mencapai 93,7% pasien dengan periode bebas kejang yang telah dicapai pada bulan ke-5.

Penelitian kami menggunakan sampel epilepsi general, parsial sederhana menjadi general, maupun *absence*. Valencia⁹ melaporkan berbagai macam tipe epilepsi (termasuk tipe general dan parsial), 7 di antaranya mendapat monoterapi dengan hasil reduksi kejang lebih dari 75% pada 38,5% subjek. Elterman dkk¹⁰ melaporkan efikasi dari *topiramate* 6mg/kg/hari pada anak dengan kejang parsial yang tidak terkontrol dengan atau tanpa kejang umum sekunder. Hasil penelitian menunjukkan terapi dengan *topiramate* mempunyai median presentase reduksi yang lebih tinggi pada rerata setiap bulan dibanding kontrol. Efikasi *topiramate* pada epilepsi tipe *absence* cukup baik dengan menghasilkan pasien bebas kejang. Menurut Cross¹¹ *topiramate* efektif untuk mengatasi kejang absen.

Glauser berpendapat, sebagai monoterapi titrasi pada anak seharusnya dimulai pada 0,5 mg sampai 1 mg/kgBB malam hari pada minggu pertama. Dosis kemudian dinaikkan pada 1-2 minggu interval 0,5 sampai 1 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2 dosis. Penelitian kami menunjukkan minggu pertama digunakan dosis 0,5 mg/kgBB malam hari. Pada minggu berikutnya dinaikkan 0,5-1 mg/kgBB/hari yang terbagi dalam 2 dosis. Pada saat titrasi awal minggu pertama 100% pasien mengalami reduksi kejang yang signifikan. Titrasi kemudian dilanjutkan dengan menaikkan dosis perlahan. Pada akhir bulan ke dua, titrasi mencapai dosis 1,3 mg/kgBB perhari, kenaikan yang signifikan dibanding dosis awal titrasi. Gilliam¹² berpendapat, sekali dititrasi dengan *topiramate* sampai dosis efektif hampir dua pertiga pasien mengalami bebas kejang selama periode penelitian 6 bulan.

Electroencephalography adalah suatu perangkat penting untuk mendeteksi epilepsi pada anak dan dewasa dengan cara yang mudah dan murah. Awal penelitian menunjukkan 100% pasien mempunyai hasil EEG abnormal dengan gambaran gelombang *epileptiform*. Setelah mendapatkan *topiramate* selama 6 bulan, 20% pasien menunjukkan hasil EEG yang normal, sedangkan 80% lainnya masih menunjukkan gambaran gelombang *epileptiform* dengan analisis statistik yang tidak signifikan. Dari 20% kasus dengan hasil EEG yang normal, 13% dengan tipe epilepsi parsial menjadi general dan sisanya epilepsi *absence*. Kugler¹¹ dalam penelitian terhadap 2 bayi dengan tipe epilepsi parsial yang mendapatkan *topiramate* minimal 11 bulan, mendapatkan hasil 1 pasien mengalami EEG normal sedangkan yang lain masih didapatkan gambaran *epileptiform*.¹³ Penelitian Cross pada 5 pasien epilepsi *absence* dengan monoterapi *topiramate* selama 6 minggu, didapatkan hasil 1 pasien dengan EEG normal, 2 dengan reduksi gelombang *epileptiform* dan 2 tidak ada perubahan.

Tigapuluh persen subjek mengalami penurunan nafsu makan pada saat awal terapi. Penurunan nafsu makan hanya berlangsung 70% pada bulan pertama terapi, dan seterusnya membaik tanpa dilakukan intervensi. Menurut Panayiotopoulos, penurunan berat badan terjadi pada 10% pasien yang diterapi dengan *topiramate*. Terdapat 7% pasien mengalami mengantuk selama penelitian. Riset Guerrerio¹⁴ menyatakan 47% pasien dengan Lennox Gastaut sindrom mengalami mengantuk setelah terapi dengan *topiramate*. Hampir semua pasien yang mengalami efek samping

secara klinis, terjadi pada saat awal terapi. Dari semua efek samping yang terjadi tidak dilakukan pengobatan apapun karena bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas pasien. Gilliam¹² menyatakan bahwa kebanyakan efek samping terjadi pada masa ekskalasi dosis dan cenderung untuk menghilang sendiri setelah pasien beradaptasi dengan *topiramate*.

Kesimpulan

Pasca pemberian *topiramate* terdapat reduksi frekuensi kejang pada pasien epilepsi anak. Pasca pemberian *topiramate* tidak terdapat perubahan gambaran EEG. Efek samping yang ditemukan selama pemberian *topiramate* adalah mengantuk dan penurunan nafsu makan. Evaluasi profil darah dalam batas normal.

Daftar pustaka

1. Passat J. Epidemiologi epilepsi. Dalam: Bambang T, Partini P, penyunting. *Naskah lengkap simposium epilepsi pada anak FK UI*. Jakarta: Infomedika. 1992.h.11-21.
2. Saharso D, Erny, Poerwadi T. Pedoman pengobatan epilepsi pada anak. Dalam: Permono B, Soeparto P, Kaspan MF, Soegijanto S, Soejoso DA, Narendra MB penyunting. Pendidikan kedokteran berkelanjutan ilmu kesehatan anak FK Unair. Surabaya, Surabaya Intellectual Club;2002.h.131-53.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J, dkk. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-60.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J dkk. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004;62:1261-73.
5. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;34: 109-22.
6. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-63
7. Marson AG, Chadwick DW. New drugs treatment for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:143-8.
8. Nordli DR, Pedley TA, Vivo DC. Seizure disorders in infants and children. Dalam: Rudolph CD, Rudolph

- AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ penyunting. Rudolph pediatrics. Edisi 12. New York:McGraw-Hill;2003. h. 2252-71.
9. Valencia I, Fons C, Kothare SV, dkk. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol* 2005;20:667-70.
 10. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu S-C, Pledger G. A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999;52:1338-44.
 11. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002;11:406-10.
 12. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MAM, Gazda SK, Biton V, Ter Bruggen JP, dkk. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196-202.
 13. Kugler SL, Sachdeo RC. Topiramate efficacy in infancy. *Pediatr Neurol* 1998;19:320-2.
 14. Guerreiro MM, Manreza ML, Scotoni AE. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:167-75.