

FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI TERKONTROL TIDAKNYA EPILEPSI PADA PENDERITA EPILEPSI USIA KURANG DARI 18 TAHUN

Istiana Sari* Sucipto** Irawan Mangun Atmadja***

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children with prevalence 3-6/1000. Early predictor of epilepsy can produce in better outcome.

Aims: To determinate risk factors that influence an epileptic whether it controlled or not.

Methods: This was a case control study from February until September 2010 over 47 pediatric neurology's outpatients.

Results: The majority group was uncontrolled epilepsy (57.4%), generalized seizure (91.5%), first onset of seizure more than 1 year age (51.1%), normal motoric development (59.6%), no/better changes in EEG's epileptiform wave (85.1%), no/better changes in EEG's background (83%). Based on bivariat analysis, there was significant relationship between EEG's background changes with whether epilepsy becomes controlled or not.

Discussion: The factors that influence whether epilepsy became controlled or not respectively were changes in EEG's background, changes in EEG's epileptiform wave, first onset of seizure and motoric development.

Keywords: Epilepsy in children, risk factor, prognosa

ABSTRAK

Pendahuluan: Epilepsi merupakan gangguan neurologis yang umum terjadi pada anak dengan frekuensi 3 – 6/1000 anak. Identifikasi sejak dini risiko menjadi epilepsi tidak terkontrol dapat mencapai keluaran yang lebih baik.

Tujuan: Mengetahui faktor risiko yang mempengaruhi terkontrol tidaknya epilepsi

Metode: Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol di Poliklinik Saraf Anak FKUI/RSCM pada Februari – September 2010.

Hasil: Dari 47 sampel, didapatkan kelompok yang paling banyak adalah epilepsi tidak terkontrol (57.4%), bangkitan umum (91.5%), awitan bangkitan lebih dari 1 tahun (51.1%), perkembangan motorik normal (59.6%), perubahan gambaran epileptiform membaik/ tetap (85.1%) dan perubahan irama dasar membaik/ tetap (83%). Terdapat hubungan yang bermakna antara perubahan irama dasar EEG dengan terkontrol atau tidaknya epilepsi.

Diskusi: Urutan faktor yang mempengaruhi terkontrol tidaknya epilepsi adalah perubahan irama dasar EEG, perubahan gambaran epileptiform EEG, usia awitan bangkitan dan perkembangan motorik.

Kata kunci: epilepsi anak, faktor resiko, prognosis

*Fellow Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI **Asisten Penelitian Departemen Neurologi FKUI ***Staf pengajar Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta. **Korespondensi:** istianasari@yahoo.com

PENDAHULUAN

Epilepsi adalah kelainan yang ditandai dengan bangkitan berulang tanpa pencetus, terjadi dua kali atau lebih dengan interval antara keduanya lebih dari 24 jam.^{1,2} Epilepsi merupakan gangguan neurologis

yang umum terjadi pada anak dengan frekuensi 3 – 6/1000 anak. Di Amerika setiap tahunnya terdapat penderita baru 120 per 100.000 penduduk dengan keluhan bangkitan yang mencari bantuan medis. Sekitar 40% merupakan anak dibawah usia 18 tahun. Dari 40% pasien bangkitan usia dibawah 18 tahun, 30% didiagnosis epilepsi. Usia rata-rata awitan epilepsi sekitar 5 hingga 6 tahun.^{3,4} Data yang menunjukkan prevalensi epilepsi anak sulit diperoleh karena banyaknya definisi, metode pemilihan kasus dan klasifikasi epilepsi yang berbeda beda. Prevalensi epilepsi anak adalah 4,3 hingga 9,3 per 1000 populasi umum, dan 43% adalah epilepsi fokal. Sedangkan prevalensi epilepsi dengan bangkitan umum 44%.^{1,4}

Bangkitan epilepsi tidak selalu berupa kejang, melainkan juga dapat hanya berupa kehilangan kesadaran dan tonus otot, sehingga epilepsi sulit dibedakan dengan sinkop, kelainan psikiatrik, *tic*, migren, narkolepsi, dan hipoglikemia, sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan seperti elektroensefalografi (EEG). Penelitian sejak tahun 1889 juga telah menunjukkan hubungan antara manifestasi klinis bangkitan dan lokalisasi aktivitas epileptiform pada EEG. Saat ini zona epileptogenik dapat ditentukan dengan mengevaluasi hasil pemeriksaan video-EEG monitoring, manifestasi klinis bangkitan yang terekam dan gambaran EEG iktal. Pada 50% pasien lokasi awitan bangkitan dapat ditentukan dengan pemeriksaan EEG interiktal walaupun pada sebagian besar pasien aktivitas epileptiform melebar jauh dari zona epileptogenik. Zona epileptogenik juga ditentukan dari daerah dengan aktivitas perlambatan fokal polimorfik yang disertai atenuasi fokal pada aktivitas latar belakang. Hasil penemuan tersebut selain bermanfaat untuk diagnosis juga untuk menentukan terapi dan prognosis pasien epilepsi.^{5,6}

Pada penelitian yang dilakukan oleh Javad dkk, gambaran EEG abnormal sebelum dimulai terapi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya bangkitan yang tidak terkontrol selain gambaran CT Scan abnormal, onset kurang dari 1 tahun, bangkitan multipel sebelum terapi, jenis kelamin laki-laki, bangkitan mioklonik, defisit neurologis, bangkitan neonatal, dan frekuensi bangkitan.⁷

Penelitian mengenai faktor risiko terjadinya epilepsi tidak terkontrol pada anak masih sangat terbatas. Pada beberapa studi menyebutkan prediktor untuk menentukan baiknya prognosis epilepsi adalah lokalisasi epilepsi yang idiopatik, sindrom epilepsi umum dengan beberapa kali bangkitan, dan ada atau tidaknya kelainan neurologi.⁸⁻¹⁰

Bangkitan yang tidak terkontrol adalah bangkitan yang masih terjadi setelah 6 bulan terapi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memperkirakan faktor yang mempengaruhi terjadinya perubahan EEG dan apakah perubahan EEG dapat memprediksi terkontrolnya bangkitan.^{1,2}

Di Indonesia belum banyak penelitian yang dilakukan untuk meneliti faktor risiko perubahan gambaran EEG. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko apa saja yang menyebabkan terkontrol atau tidaknya epilepsi.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol yang dilakukan di poliklinik Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Februari – September 2010. Sampel penelitian ini diambil secara *cluster random sampling*. Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi.⁸ Dengan perkiraan prevalensi epilepsi pada anak sebesar 3 – 6/1000, tingkat ketepatan absolut yang dihendaki (*d*) adalah 10% dan tingkat kemaknaan $\alpha = 0.05$, diperoleh besar sampel minimal untuk masing-masing kelompok sebanyak 3 subyek.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien anak (usia kurang dari 18 tahun) dengan epilepsi, baru pertama kali berobat di poli saraf anak RSCM periode Februari – September 2010 dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini riwayat gangguan para atau perinatal berupa

malformasi susunan saraf pusat, prematuritas atau infeksi kongenital dan riwayat penyakit pasca natal yaitu cedera kepala berat, infeksi susunan saraf pusat dan riwayat tumor otak.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder berupa identitas, faktor risiko (usia awitan bangkitan, tipe bangkitan, gambaran latar belakang gelombang dan aktivitas epileptiform pada EEG sebelum terapi obat anti epilepsi (OAE), perkembangan motorik, serta perkembangan bicara), dan perekaman EEG kedua sesudah diterapi ≥ 6 bulan.

HASIL

Penelitian ini dilakukan selama 7 bulan di poliklinik Saraf Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM Jakarta, terhadap 47 subyek penelitian, dengan karakteristik seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok	Jumlah	%
Terkontrol tidaknya epilepsi	Terkontrol	20	42.6
	Tidak terkontrol	27	57.4
Jenis kejang	Umum	43	91.5
	Fokal	4	8.5
Usia awitan kejang	kurang dari = 1 tahun	23	48.9
	lebih dari 1 tahun	24	51.1
Perkembangan motorik	Normal	28	59.6
	Terlambat	19	40.4
Perubahan epileptiform	Membaik/Tetap	40	85.1
	Memburuk	7	14.9
Perubahan irama dasar	Membaik/Tetap	39	83
	Memburuk	8	17
EEG pertama	Normal	17	36.2
	Abnormal	30	63.8

Dari tabel 2 didapatkan faktor yang berhubungan bermakna dengan terkontrol tidaknya epilepsi adalah perubahan gambaran EEG ($p = 0.003$) dan perubahan irama dasar ($p = 0.014$), yaitu kelompok yang lebih cenderung tidak terkontrol epilepsinya adalah yang mengalami perubahan gambaran EEG dan irama dasar yang memburuk.

Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor-faktor yang Dapat Mempengaruhi Terkontrol Tidaknya Epilepsi

Kategori	Kelompok	Terkontrol		Tidak terkontrol		p
		Jumlah	%	Jumlah	%	
Perubahan gambaran EEG	Membaik/tetap	19	40.4	15	31.9	0.003
	Memburuk	1	2.1	12	21.1	
Usia awitan kejang	≤ 1 tahun	7	14.9	16	34	0.142
	> 1 tahun	13	27.7	11	23.4	
Jenis bangkitan	Umum	18	38.3	25	53.2	1.000
	Fokal	2	4.25	2	4.25	
Perkembangan motorik	Normal	14	29.8	14	29.8	0.244
	Terlambat	6	12.7	13	27.7	

Perubahan epileptiform	Membaik/tetap	19	40.4	21	44.7	0.213
	Memburuk	1	2.1	6	12.8	
Perubahan irama dasar	Membaik/tetap	20	42.5	19	40.4	0.014
	Memburuk	0	0	8	17.1	
EEG pertama	Normal	6	12.8	11	23.4	0.546
	Abnormal	14	29.8	16	34	

Dari tabel 3, variabel yang memenuhi syarat untuk analisa multivariat ($p < 0.25$) adalah usia awitan kejang, perkembangan motorik, perubahan epileptiform, dan perubahan irama dasar. Urutan prioritas faktor risiko yang mempengaruhi terkontrol tidaknya epilepsi adalah (1) perubahan gambaran irama dasar pada EEG, (2) perubahan gambaran epileptiform pada EEG, (3) usia pertama kali kejang, dan (4) perkembangan motorik.

Tabel 3. Analisis Multivariat Faktor-faktor yang Dapat Mempengaruhi Terkontrol Tidaknya Epilepsi

Kategori	Kelompok	Terkontrol		Tidak terkontrol		Exp (B)	Selisih dari 1
		Jumlah	%	Jumlah	%		
Usia pertama kali kejang	≤ 1 tahun	7	14.9	16	34	0.296	0.704
	> 1 tahun	13	27.7	11	23.4		
Perkembangan motorik	Normal	14	29.8	14	29.8	1.335	0.335
	Terlambat	6	12.7	13	27.7		
Perubahan epileptiform	Membaik/tetap	19	40.4	21	44.7	0.187	0.813
	Memburuk	1	2.1	6	12.8		
Perubahan irama dasar	Membaik/tetap	20	42.5	19	40.4	0.000	1.000
	Memburuk	0	0	8	17.1		

PEMBAHASAN

Karakteristik klinis subyek penelitian

Dari 47 subyek yang diteliti, didapatkan 27 kasus epilepsi tidak terkontrol (57.4%) dan 20 kasus epilepsi terkontrol (42.6%). Epilepsi merupakan masalah yang umum terjadi dengan insidens 3 – 6 per 1000 anak. Sebagian besar kasus memiliki prognosis yang baik, namun 10 – 40% akan berkembang menjadi epilepsi tidak terkontrol.³ Di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM Jakarta pada tahun 2003 – 2005 didapatkan 203 pasien epilepsi, 15% di antaranya tidak terkontrol.⁴

Jenis kejang

Prevalensi epilepsi anak adalah 4,3 hingga 9,3 per 1000 pada populasi umum, dengan 43% adalah epilepsi fokal dan 44% merupakan epilepsi dengan bangkitan umum.¹¹

Data mengenai tipe bangkitan bermanfaat untuk menentukan diagnosis, prognosis dan menentukan jenis obat anti epilepsi yang akan diberikan. Pada beberapa penelitian tipe bangkitan mioklonik atau spasme infantil dan bangkitan umum tonik klonik dilaporkan berhubungan dengan intraktabilitas. Tipe bangkitan absans berhubungan dengan risiko yang lebih rendah untuk berkembang menjadi epilepsi tidak terkontrol. Ko dkk mendapatkan bangkitan fokal sederhana, tonik umum, dan mioklonik lebih sering ditemukan pada kelompok pasien epilepsi tidak terkontrol. Secara umum mayoritas pasien epilepsi tidak terkontrol pada penelitian tersebut menunjukkan bangkitan umum.^{12,13}

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara jenis bangkitan dan terkontrol tidaknya epilepsi. Hal ini disebabkan jumlah pasien yang sedikit terutama pasien dengan bangkitan fokal.

Usia awitan kejang

Terdapat hubungan yang tidak bermakna secara statistik antara awitan bangkitan dengan terkontrol tidaknya epilepsi. Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian sebelumnya oleh Berg dkk, Akhondian dkk, Kwong dkk, serta Chawla dkk. Analisis statistik penelitian tersebut menunjukkan usia awitan bangkitan kurang dari 1 tahun sebagai prediktor terjadinya epilepsi tidak terkontrol. Penelitian Kwong dkk mendapatkan usia awitan bangkitan kurang dari 1 tahun pada 29.2% kasus dan merupakan prediktor bermakna terjadinya epilepsi tidak terkontrol, usia awitan antara 1 – 2 tahun sebanyak 14.8%, dan antara usia 3 – 4 tahun, serta 10-15 tahun masing masing 9.8% dan 9.3%. Usia awitan antara 5-9 tahun didapatkan pada 3.5% kasus dan berhubungan dengan resiko yang lebih rendah untuk terjadinya epilepsi tidak terkontrol.¹³⁻¹⁶

Perbedaan hasil ini disebabkan karena *recall bias* yang merupakan kelemahan dari studi kasus kontrol. Sebagian besar responden penelitian (orang tua sampel penelitian) tidak bisa mengingat dengan jelas kapan pertama kali pasien mulai mengalami bangkitan dan hanya memperkirakan usia awitan bangkitan anaknya.

Perkembangan motorik

Penyebab tersering gangguan perkembangan motorik adalah gangguan atau kelainan pada masa pra atau perinatal seperti malformasi susunan saraf pusat, hipoksik iskemik ensefalopati perinatal, prematuritas, kecil untuk masa kehamilan, dan infeksi kongenital. Penyebab pasca natal diantaranya meningitis, ensefalitis, ensefalopati, trauma, mesial temporal sklerosis, dan sebagainya.¹⁷ Gangguan perkembangan motorik pada pasien epilepsi dapat terjadi pada saat awal penyakit berkembang atau setelah penyakit berjalan beberapa lama dan berkembang menjadi epilepsi tidak terkontrol.¹⁸

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara perkembangan motorik dengan terkontrol atau tidaknya epilepsi. Baik pada kelompok dengan perkembangan motorik terlambat maupun normal menunjukkan kecenderungan menjadi epilepsi yang tidak terkontrol. Hal ini memperkuat pendapat bahwa gangguan perkembangan motorik lebih banyak yang terjadi pada saat awal penyakit berkembang.

Gambaran EEG pada pemeriksaan pertama

Ko dkk mendapatkan beberapa gambaran EEG saat awitan penyakit memiliki hubungan dengan terjadinya epilepsi tidak terkontrol. Frekuensi gambaran latar belakang atau gelombang irama dasar yang abnormal lebih tinggi pada kelompok pasien epilepsi tidak terkontrol dan gambaran perlambatan yang difus merupakan faktor yang paling bermakna. Gambaran asimetri dan gelombang irama dasar yang asinkron lebih sering ditemukan pada kelompok pasien epilepsi tidak terkontrol. Perlambatan yang difus dan paku ombak yang fokal merupakan faktor independen terjadinya epilepsi tidak terkontrol.^{12,19}

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran EEG pertama dengan terkontrol tidaknya epilepsi. Hal ini disebabkan karena terkontrol tidaknya epilepsi lebih dapat diwakili oleh serial EEG ditambah video *monitoring* yang ketat untuk menentukan bangkitan tidaknya anak. Hal ini lebih mungkin diterapkan pada situasi rawat inap. Perbedaan parameter yang digunakan untuk menilai normal tidaknya suatu EEG juga menjadi faktor perancu, sehingga perekaman EEG sebelum terapi OAE tidak mempengaruhi terkontrolnya epilepsi.

Perubahan irama dasar pada pemeriksaan EEG

Pemeriksaan EEG ulang dilakukan pada suyek penelitian yang sudah diterapi selama lebih dari 6 bulan dan sudah dilakukan pemeriksaan EEG pertama. Irama dasar adalah irama latar belakang yang

dominan di posterior, ritmis, *waxing*, dan *waning*, serta reaktif terhadap buka dan tutup mata. Pada bayi dan anak umumnya aktivitas latar belakang berupa gelombang yang tidak teratur dan frekuensi lambat dengan amplitudo berubah-ubah.²⁰

Penelitian Berg dkk mendapatkan 7,4% pasien epilepsi dengan gambaran EEG normal berkembang menjadi epilepsi tidak terkontrol. Ko dkk mendapatkan 49,3% pasien epilepsi tidak terkontrol memiliki gambaran irama dasar hipofungsi umum. Irama dasar pada pasien epilepsi dapat menunjukkan perlambatan atau hipofungsi. Hal ini berhubungan dengan derajat disfungsi dari otak dan terkadang berhubungan dengan eksarsesebasi kejang.

Obat anti epilepsi yang diketahui mengakibatkan perlambatan irama dasar yang difus adalah karbamazepin. Fenobarbital dapat meningkatkan perlambatan irama dasar bila digunakan dengan dosis yang besar atau terjadi intoksikasi kronis yang ringan. Asam valproat tidak mengakibatkan perlambatan irama dasar yang bermakna.^{12,14,21}

Hal ini sesuai dengan penelitian kami, terdapat hubungan yang bermakna antara perubahan irama dasar dan pemeriksaan EEG. Epilepsi terkontrol dengan irama dasar tetap pada 20 kasus dan tak ada kasus yang menunjukkan perburukan irama dasar. Sedangkan pada epilepsi tidak terkontrol, irama dasar tetap pada 19 kasus dan memburuk pada 8 kasus.

Perubahan gambaran epileptiform pada pemeriksaan EEG

Pada penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara perubahan gambaran epileptiform pada EEG dengan terkontrol atau tidaknya epilepsi. Pada kelompok epilepsi terkontrol, terdapat 19 kasus perubahan gambaran epileptiform membaik/tetap dan memburuk pada 1 kasus. Pada kelompok epilepsi tidak terkontrol, perubahan gambaran epileptiform membaik /tetap pada 21 kasus dan memburuk pada 6 kasus.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ko dkk yang mendapatkan hubungan yang tidak bermakna antara perubahan gambaran epileptiform dengan terkontrolnya epilepsi, yaitu 36% pasien epilepsi tidak terkontrol menunjukkan aktivitas epileptiform umum dan 22% pasien menunjukkan aktivitas epileptiform fokal.^{12,22}

KESIMPULAN

1. Kelompok yang paling banyak jumlah sampelnya adalah kelompok epilepsi tidak terkontrol, jenis bangkitan umum, usia awitan bangkitan lebih dari 1 tahun, perkembangan motorik normal, perubahan gambaran epileptiform membaik/ tetap, perubahan irama dasar membaik/tetap, gambaran EEG abnormal pada pemeriksaan awal.
2. Berdasarkan hasil analisa univariat terdapat hubungan bermakna antara perubahan irama dasar pada EEG dengan terkontrol atau tidaknya epilepsi.
3. Perubahan irama dasar pada EEG dapat digunakan untuk memprediksi terkontrol atau tidaknya epilepsi pada pasien epilepsi usia kurang dari 18 tahun
4. Berdasarkan hasil analisa multivariat, urutan faktor yang mempengaruhi terkontrol atau tidaknya epilepsi (respons terapi) adalah perubahan irama dasar dan gambaran epileptiform pada pemeriksaan EEG, usia awitan, dan perkembangan motorik

DAFTAR PUSTAKA

1. Berg A, Berkovic S, Brodie M et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies, report of the ILAE commission on classification and terminology,2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-8.
2. Camfield C, Camfield P. *Pediatrics epilepsy: An overview*. Dalam: Swaiman K.F, Ashwal S, Ferriero D.M, penyunting. *Pediatric neurology Principles & Practice* 2010. Edisi ke- 4. Philadelphia: Mosby Elsevier.

3. Shinnar S, Pellock J. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:4-17.
4. Passat J. Epidemiologi epilepsi. Dalam: Buku Ajar Neurologi Anak. Jakarta: Balai Penerbit FKUI RSCM; 2010.h.191-2.
5. Puspongoro HD. Sindrom Epilepsi pada bayi dan anak. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S, penyuting. Buku Ajar Neurologi Anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 1999.h.214-23.
6. Engel J Causes of human epilepsy. Dalam: Engel J. Seizures and epilepsy. Philadelphia: F.A.Davis Company; 1989.h.112-30.
7. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psycho Res* 2006;61:343-7.
8. Kwong K, Sung W, Wong S, So K. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;29:46-52.
9. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002;27:186-91.
10. Vanderlien L, Lagae LG. Clinical predictors for outcome in infants with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;31:525.
11. Johnston MV. Seizures in childhood. Dalam : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics, edisi ke-17. Philadelphia: Saunders;2004.h.1993.
12. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophys* 1999;110:1245-51.
13. Akhondian J, Heydarian F, Ali Jafari S. Predictive factors of pediatric intractable seizures. *Arch Iranian Med* 2006;9:236-9.
14. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006;9:5-10.
15. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurol* 2002;27:186-91.
16. Kwong KL, Sung W, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;29:46-52.
17. Lumbantobing SM. Etiologi dan faal sakan epilepsi. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S. Buku ajar Neurologi Anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia 1999.h.197-203.
18. Beckhng E, Uvebrant P motor and sensory impairment in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:924-9.
19. Soetomenggolo TS. Pemeriksaan penunjang pada epilepsi. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S, penyuning. Buku Ajar Neurologi Anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia 1999.h.223-6.
20. Fisch BJ. The normal EEG from premature age to the age of 19 years. Dalam : Fisch BJ. Fisch and Spehlmann's EEG primer. Basic principles of digital and analog EEG, edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.155-84.
21. Fisch BJ. Abnormal EEG patterns, correlation with underlying cerebral lesions and neurological disease. Dalam: Fisch BJ. Fisch and Spehlmann's EEG primer. Basic principles of digital and analog EEG. Edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.237-44.
22. Fisch BJ. Localized epileptiform patterns. Dalam: Fisch BJ. Fisch and Spehlmann's EEG primer. Basic principles of digital and analog EEG. Edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.261-84.
23. Mangunatmadja I. Epilepsi. Pelatihan Bangkitan dan Status Epileptikus (Bayi Baru Lahir, Bayi dan Anak). 2008 Batam, 30-31 Agustus, 2008.
24. Sillanpa M. Remission of seizure and predictors of intractability in long term follow up. *Epilepsia* 1993;34:930-6.
25. Jan MMS, Girvin JP. Seizure semiology: Value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci* 2008;35:22-30.
26. Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A et al. Intractable epilepsy in a population based series of mentally retarded children. *J Psycho Res* 1998;39:767-75.
27. Rosenow F, Hamer HM, Knake S et al. Lateralising and localising signs and symptoms of epileptic seizure: significance and application in clinical practise. *Nervenarzt* 2001;10:734-9.

28. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Robert DW, Rhodes HC, et al. Intractable seizure of frontal lobe origin: clinical characteristics, localising signs, and results of surgery. *Epilepsia* 2004;41(9):1139-52.
29. Kim WD, Kim KK, Lee AK et al. Reliability of semiology descriptions by frequent observers. *Korean Neurol Assoc* 2004;22:46-51.
30. French J, Kanner A, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II, treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004;62:1261-73.
31. Ansori D.S. Diagnosis dan tata laksana epilepsi pada anak. Pelatihan Bangkitan dan Status Epileptikus (Bayi baru lahir, bayi, dan anak), 2008.
32. Nordli D. Focal and Multifocal Seizure. Dalam: Swaiman K.F, Ashwal S, Ferriero D. *Pediatric Epilepsy An overview*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.h.1038-9.
33. Fogarasi A, Jokeit H, Faveret E, et al. The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;43(6):638-43.
34. Fogarasi A, Tuxhorn I, Janszky J et al. Age-dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1697-702.
35. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. *Metodologi penelitian*. Edisi kedua. Jakarta: CV Sagung Seto; 2009.h.259-87.
36. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy i children. A prospective study. *Neurology* 2001;56:144-52.
37. Shingvi JP, Sawney IM, Lal V, Pathak A, Phabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neuol India* 2000;48:351-6.
38. Kwan P, Brodie MJ. Refractory Epilepsy : a progressive, irracable but preventable condition? *Seizure* 2002; 11:77-84.
39. Chang BS, Lowenstein DH. *Epilepsy*. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.
40. Chabolla DR, Cascino GD. Interpretation of ekstrakranial EEG. Dalam: Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles ad practice*. Edisi ke 2. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1997.h.264-77.
41. Takahashi Tc. Activation Methods. Dalam: Niedermeyer E, Da Silva FL. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, edisi ke 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.h.281-98.
42. Fisch BJ. Definition of the normal EEG, relation to brain function. Dalam: Fisch BJ. *Fisch and Spehlman's EEG prmer*. Basic principles of digital and analog EEG. Edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.141-3.
43. Fisch BJ. Descriptions of EEG activity. Dalam: Fisch BJ. *Fisch and Spehlmann's EEG primer*. Basic principles of digital and analog EEG. Edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.145-54.
44. Fisch BJ. Generalized epileptiform patterns. Dalam: Fisch BJ. *Fisch and Spehlmann's EEG primer*. Basic principles of digital and analog EEG. Edisi ke 3. Amsterdam: Elsevier; 1999.h.285-306.
45. Miyauchi T, Endo K, Yamagichi H, Hagimoto H. Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patiens. *Epilepsia* 1991;32:870-81.