

## HUBUNGAN TIMBULNYA TREMOR ESENSIAL DENGAN DOSIS DAN DURASI PEMBERIAN ASAM VALPROAT

ASSOCIATION OF THE OCCURENCE OF ESSENTIAL TREMOR WITH DOSAGE AND DURATION OF VALPROIC ACID TREATMENT

Karina Dewi\*, Aris Catur Bintoro\*, Amin Husni\*

### ABSTRACT

**Introduktion:** Valproic acid is a broad spectrum anti-epileptic drugs (AED) in Indonesia, with essential tremor as the most common neurological side effect. One of tremor assessment that can be done is to use a spiral of Archimedes, which is actually easy, but it has never been done in Indonesia.

**Aims:** The objective of this study was to find association between dosage and duration of valproic acid and the incidence of essential tremor in people living with epilepsy.

**Method:** This was a cross sectional study. Eligible subjects underwent historical and physical examination, Archimedes spiral examination for tremor, laboratory thyroid function and random blood sugar. Evaluation of dosage and duration valproic acid treatment was done in 31 epilepsy patients in neurology departement of RSUP Kariadi Semarang.

**Result:** Thirty one subjects were eligible for the study, 18 (58.1%) were female. Mean age  $31.3 \pm 10.5$  years. Seventeen subjects (54.8%) had history of febrile seizures, and partial seizure was found in 18 subjects (58.1%). There was a significant correlation between dosage  $\geq 750$ mg valproic acid with the occurrence of essential tremor ( $p=0.036$ ). And there was not a significant correlation between the duration of valproic acid with the occurrence of essential tremor ( $p=1.000$ ).

**Discussion:** There was a significant correlation between valproic acid doses and essential tremor in patients with epilepsy.

**Keywords:** essential tremor, valproic acid

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Asam valproat merupakan salah satu obat anti epilepsi yang sering digunakan di Indonesia, karena obat ini mempunyai spektrum yang luas. Efek samping yang paling sering muncul adalah tremor esensial. Salah satu penilaian tremor yang dapat dilakukan adalah menggunakan spiral Archimedes, yang sebenarnya mudah, namun belum pernah dilakukan di Indonesia.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dosis dan durasi pemberian asam valproat dan timbulnya tremor esensial padapasien epilepsi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang terhadap 31 pasien epilepsi yang kontrol ke Poliklinik Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subjek penelitian yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan fungsi tiroid dan gula darah sewaktu. Penilaian tremor menggunakan spiral Archimedes.

**Hasil:** Tiga puluh satu subjek dapat disertakan pada penelitian ini. Rerata usia subjek adalah  $31,3 \pm 10,5$  tahun dengan mayoritas perempuan (58,1%), memiliki riwayat kejang demam (54,8%), dan tipe bangkitan tersering berupa bangkitan parsial (58,1%). Terdapat hubungan bermakna antara dosis asam valproat  $\geq 750$  mg dan tremor esensial ( $p=0,036$ ). Sedangkan durasi pemberian asam valproat tidak bermakna terhadap kejadian tremor esensial ( $p=1,000$ ).

**Diskusi:** Tremor esensial muncul pada pemakaian dosis asam valproat  $\geq 750$  mg secara bermakna.

**Kata kunci:** Asam valproat, tremor esensial

---

\*Bagian Neurologi FK Universitas DiponegoroRSUP dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** sinyoku.kpd@gmail.com

## PENDAHULUAN

Bangkitan epilepsi memiliki prevalensi dan insidensi yang tinggi; dapat mengenai semua usia dan jenis kelamin, sehingga merupakan bagian penting dalam praktek klinik sehari-hari.<sup>1</sup> Berdasarkan data survei *World Health Organization* (WHO), jumlah kasus epilepsi 1% dari seluruh penyakit secara global. Berbagai studi menunjukkan rata-rata prevalensi epilepsi aktif 8,2 per 1000 penduduk, sedangkan insidensi mencapai 50 per 100.000 penduduk. Insidens epilepsi (bangkitan tanpa provokasi yang berulang) di negara berkembang mencapai 24-53 per 100.000 orang per tahun.<sup>2,3</sup> Jumlah pasien epilepsi di Indonesia diperkirakan mencapai 1,1-8,8 juta jiwa.<sup>3</sup> Dari beberapa penelitian dengan populasi di Eropa yang mencakup semua usia, dilaporkan prevalensi epilepsi 6,2-7,6 per 1000 populasi; prevalensi pada anak rendah, yaitu 3,6-5,3 per 1000 populasi.<sup>4</sup>

Epilepsi didefinisikan secara konseptual sebagai kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan timbulnya bangkitan epileptik yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologi, kognitif, psikologis, dan sosial. Bentuk bangkitan epilepsi dapat berupa bangkitan umum, parsial, maupun tak-tergolongkan.<sup>5</sup> Kepustakaan menyebutkan bahwa pada usia dewasa bangkitan parsial lebih tinggi dibandingkan bangkitan umum.<sup>6</sup>

Saat ini, strategi terapi dititikberatkan pada terapi simptomatik dibandingkan terapi kuratif. Dasar dan tujuan terapi menekan klinis bangkitan dengan satu atau lebih obat antiepilepsi (OAE) yang tersedia. Sejak awal tahun 1990-an, sepuluh OAE baru telah diakui sebagai terapi bangkitan. Asam valproat merupakan salah satu OAE pilihan dalam terapi berbagai tipe bangkitan epilepsi karena mempunyai spektrum yang luas.<sup>3</sup>

Efek samping obat merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian terapi. Efek samping asam valproat di bidang neurologi yang paling sering adalah tremor, dengan karakteristik tremor esensial. Insidens dan prevalensi tremor meningkat seiring bertambahnya usia; terjadi pada lebih dari 4% pasien usia lebih dari 65 tahun.<sup>12</sup> Tremor diperkirakan berkaitan dengan dosis dan ditemukan pada hampir 10% pasien dengan terapi asam valproat, namun beberapa studi menunjukkan hasil yang bervariasi.<sup>3</sup> Studi oleh Karas dkk menggunakan perekaman dengan akselerometri mendapatkan bahwa tremor yang sesuai dengan tremor esensial muncul dalam waktu sebulan setelah dimulai terapi. Meskipun tidak didapatkan korelasi yang jelas antara derajat keparahan dan kadar asam valproat dalam plasma, tremor biasanya muncul pada dosis lebih dari 750mg per hari.<sup>7</sup> Studi oleh Farkaz dkk menyebutkan tidak ada hubungan bermakna antara durasi terapi asam valproat dan kejadian tremor.<sup>8</sup>

Studi oleh Jacquelyn dkk menyebutkan tremor yang diinduksi oleh asam valproat terjadi pada 6-45% pasien. Diperkirakan sekitar 25% pasien yang mengonsumsi asam valproat berkembang menjadi tremor dalam kurun waktu 3-12 bulan setelah terapi dimulai.<sup>9</sup> Studi oleh Martina R dkk menyebutkan sekitar 19% pasien mengeluhkan tremor pada tangan dalam kurun waktu 3 bulan pasca-terapi asam valproat.<sup>10</sup> Studi oleh Zadikoff dkk mendapatkan 45% subjek mengalami tremor postural. Dari kasus ini, 70% tremor derajat ringan (subjek tidak ada gangguan aktivitas), dan 30% tremor derajat sedang (subjek mengalami keterbatasan aktivitas) sampai derajat berat (keterbatasan hampir disemua aktivitasnya).<sup>11</sup>

Penilaian tremor secara umum dibagi menjadi 4 kategori, yaitu teknik fisiologis, metode subjektif klinis, tes fungsional performa obyektif, dan skala penilaian kualitas hidup, disabilitas, dan kecacatan. Penilaian dengan metode subjektif klinis yang cukup mudah dilakukan antara lain adalah spiral Archimedes.<sup>13</sup> Derajat keparahan tremor dengan spiral Archimedes dapat dibedakan melalui skala nilai 0; 0,5; 1; 1,5; 2; dan 3.<sup>14</sup>

## TUJUAN

Sudi ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara durasi terapi dan dosis asam valproat dengan kejadian tremor esensial pada pasien epilepsi.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang terhadap pasien epilepsi yang memeriksakan diri ke Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang (RSDK) pada bulan Januari sampai April

2014. Kriteria inklusi adalah penderita usia dewasa yang mendapat terapi OAE asam valproat tunggal atau setidaknya 1 bulan dengan dosis tetap. Penderita dengan riwayat konsumsi alkohol, hipertiroid, hipoglikemia, atau mengalami gangguan gerak selain tremor esensial, dan berusia  $\geq 65$  tahun dieksklusi. Terhadap subjek yang memenuhi syarat dilakukan pemeriksaan fisik neurologi yang meliputi pemeriksaan motorik, tes koordinasi, dan tremor dengan mengangkat kedua tangan dan dilihat adanya osilasi. Pengumpulan data dilakukan melalui kuesioner dan rekam medis serta pemeriksaan tremor esensial dengan spiral Archimedes. Penilaian ansietas sebagai faktor perancu digunakan *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), dengan pengelompokan ansietas ringan  $< 17$  dan ansietas sedang  $\geq 18$ .

Untuk membuat spiral Archimedes, pasien diminta untuk menggambar spiral dengan tanganyang dominan di atas kertas standar berukuran A4 dengan menggunakan pena, dimulai dari titik tengah tanpa mengangkat pena sampai akhir. Selama pengerjaan, subjek diminta untuk duduk, tangan yang diperiksa tidak boleh istirahat atau dibantu oleh tangan sisi lain. Kertas dibagi menjadi 4 kuadran untuk menilai osilasi.<sup>13,26,27</sup> Penilaian tremor menggunakan skala penilaian menurut Archimedes (Bagan 1); dinyatakan tremor jika derajat  $> 0$ .<sup>14</sup>

**Bagan 1. Skala Penilaian pada Spiral Archimedes<sup>14</sup>**

Derajat Tremor Esensial	Penilaian
0	Tidak dijumpai osilasi .
0,5	Halus, didapatkan osilasi amplitudo rendah yang tampak di beberapa tempat. Osilasi tidak konsisten pada seluruh spiral.
1,0	Osilasi dengan amplitudo rendah tampak di beberapa tempat. Setidaknya terlihat di satu kuadran spiral yang menunjukkan osilasi amplitudo rendah.
1,5	Osilasi dengan amplitudo rendah di beberapa tempat dan osilasi beberapa kali mencapai amplitudo sedang.
2	Osilasi dengan amplitudo sedang terlihat di banyak tempat dari spiral.
3	Osilasi dengan amplitudo besar pada satu atau lebih tempat. Garis dapat tumpang tindih. Pulpen dapat terangkat dari kertas.

## HASIL

Selama periode penelitian, terdapat 34 subjek menggunakan terapi asam valproat dari 272 pasien epilepsi yang datang ke poli saraf RSDK. Tiga orang subjek dikeluarkan dari penelitian karena didapatkan hipoglikemia dan sampel darah lisis, sehingga jumlah data yang dapat dianalisis adalah 31 subjek.

Rerata usia subjek penelitian adalah  $31,32 \pm 10,5$  tahun, mayoritas (54,8%) pada kelompok usia 15-34 tahun; perempuan (58,1%) dengan riwayat kejang demam (54,8%) dan tipe bangkitan parsial (58,1%), seperti pada Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik Umum Pasien Epilepsi dengan Asam Valproat**

Variabel	n	%
<b>Usia (tahun)</b>		
• 15-34 tahun	17	54,8
• 35-54 tahun	14	45,2
• >55 tahun	0	0
<b>Jenis kelamin</b>		
• Laki-laki	13	41,9
• Perempuan	18	58,1
<b>Pendidikan</b>		
• SD	1	3,2
• SLTP	12	38,7
• SLTA	12	38,7
	6	19,4

- Universitas

**Riwayat kejang demam**

- Ya 17 54,8
- Tidak 14 45,2

**Tipe epilepsi**

- Parsial 18 58,1
- Umum 13 41,9

**Tabel 2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Tremor Esensial (n=31)**

Variabel	Spiral Archimedes		P
	Tremor (+) (n=14)	Tremor (-) (n=17)	
Usia	30,2±9,4	32,6±11,9	0,544*
<b>Jenis kelamin</b>			
• Laki-laki	7(50,0%)	6(35,3%)	0,409**
• Perempuan	7(50,0%)	11(64,7%)	
<b>Ansietas</b>			
• Ansietas ringan	9(64,3%)	13(76,5%)	0,693***
• Ansietas sedang	5(35,7%)	4(23,5%)	
<b>Riwayat tremor di keluarga</b>			
• Ya	4(28,6%)	2(11,8%)	0,370***
• Tidak	10(71,4%)	15(88,2%)	
<b>Prinsip terapi</b>			
• Monoterapi	7(50,0%)	13(76,5%)	0,153***
• Politerapi	7(50,0%)	4(23,5%)	
<b>Dosis</b>			
• Tinggi (≥ 750mg)	11(78,6%)	7(41,2%)	0,036**
• Rendah (< 750mg)	3(21,4%)	10(58,8%)	
<b>Durasi</b>			
• >3 bulan	12(85,7%)	14(82,4%)	1,000***
• ≤ 3 bulan	2(14,3%)	3(17,6%)	

\*Uji t berpasangan \*\*Uji Pearson Chi-Square \*\*\*Uji Fisher's Exact

Tremor esensial pada pemeriksaan fisik didapatkan pada 6 subjek, dan dengan pemeriksaan spiral Archimedes jumlahnya meningkat menjadi 14 subjek. Rerata usia subjek yang mengalami tremor esensial adalah 30,2±9,4 tahun. Tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dan jenis kelamin dengan kejadian tremor esensial (Tabel2). Sepuluh (71,4%) subjek dengan tremor esensial tanpa riwayat tremor di keluarga. Pada monoterapi maupun politerapi, jumlah subjek yang mengalami tremor esensial sama, masing-masing 7 subjek (50,0%). Tidak didapatkan hubungan bermakna antara monoterapi atau politerapi dengan tremor esensial(Tabel 2).

Pada kategori dosis asam valproat, 11 (78,6%) subjek dengan dosis tinggi (≥750mg) mengalami tremor esensial, sedangkan tremor pada dosis rendah (<750mg) dijumpai pada 3 subjek (21,4%). Terdapat hubungan bermakna antara dosis asam valproat (p=0,036) dengan kejadian tremor esensial. Namun, durasi asam valproat tidak menunjukkan hubungan yang bermakna (p=1,000) terhadap tremor esensial (Tabel 2).

**PEMBAHASAN**

Penelitian ini mendapatkan 31 subjek dengan rerata usia 31,3±10,5 tahun, sesuai dengan data epidemiologi Pokdi Epilepsi PERDOSSI yang menyebutkan epilepsi kasus lama memiliki usia rerata 29,2±16,5 tahun.<sup>5</sup>

Pada kategori jenis kelamin, perempuan sedikit lebih tinggi (58,1%) dengan perbandingan perempuan:laki-laki adalah 1,4:1 kali. Hal ini berbeda dengan data prevalensi di Asia yang menyebutkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, dengan perbandingan

1,2-1,5:1.<sup>1,5</sup> Studi oleh Christensen dkk juga menyebutkan laki-laki lebih tinggi jumlahnya dibandingkan perempuan pada epilepsi simtomatik, yang dikaitkan dengan perbedaan risiko cedera struktural otak antara laki-laki dan perempuan. Studi ini dilakukan pada kelompok usia dewasa yang diketahui berisiko tinggi terhadap *traumatic brain injury*. Namun, pada epilepsi idiopatik dikemukakan bahwa jumlah penyandang perempuan lebih tinggi, hal ini diduga berkaitan dengan hormonal, seperti halnya data pada penelitian ini.<sup>15</sup>

Penelitian ini juga mendapatkan lebih dari separuh subjek (54,8%) memiliki riwayat kejang demam. Hal ini sesuai dengan kejang demam merupakan faktor risiko terjadinya epilepsi, terutama kejang demam kompleks,<sup>16</sup> akan tetapi di penelitian ini riwayat kejang demam subjek penelitian tidak dibedakan tipe kejang demamnya. Tipe bangkitan pada penelitian ini terbanyak adalah bangkitan parsial (58,1%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa pada dewasa bangkitan parsial lebih tinggi dibandingkan umum.<sup>17</sup> Tipe bangkitan parsial epilepsi lebih banyak ditemukan pada pasien epilepsi, hal ini sering dikaitkan dengan riwayat kejang demam pada pasien epilepsi, terutama kejang demam kompleks. Kejang demam diketahui meningkatkan risiko epilepsi parsial akibat terbentuknya sklerosis hipokampus.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini, penilaian tremor esensial menggunakan dua metode subjektif, yaitu pemeriksaan klinis dan spiral Archimedes. Osilasi pada tangan lebih dapat terlihat pada spiral Archimedes dibandingkan dengan pemeriksaan klinis. Osilasi pada spiral Archimedes lebih jelas terlihat karena menggunakan instrumen berupa kertas, sehingga dapat dinilai lebih teliti. Hal ini sesuai dengan hasil yang dikemukakan pada studi Louis dkk, spiral Archimedes dapat digunakan oleh peneliti dalam menilai tremor aksi secara cepat, yaitu tremor esensial.<sup>14</sup>

Kategori usia penelitian ini didapatkan rerata usia subjek yang mengalami tremor esensial 30,24 (SD=9,378) tahun dan yang tidak mengalami tremor 32,64 (SD=11,920) tahun, tanpa hubungan bermakna antara usia dengan tremor. Louis dkk menyebutkan insidens dan prevalensi tremor berkaitan dengan usia dan meningkat seiring pertambahan usia. Oleh karena usia memberikan komorbiditas kondisi neurogeneratif, seperti hilangnya sel purkinje maupun degenerasi serebelum.<sup>12,18</sup> Pada kategori jenis kelamin, 11 subjek perempuan mengalami tremor esensial, lebih tinggi dari pada laki-laki (6 subjek). Tidak didapatkan hubungan bermakna antara jenis kelamin dan tremor esensial, sesuai dengan Abboud dkk yang menyebutkan tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan dengan kejadian tremor.<sup>17</sup> Plumb dkk mengaitkan jenis kelamin dengan genetik terhadap timbulnya tremor esensial. Dikemukakan bahwa mutasi genetik pada tremor esensial berkaitan dengan kromosom X atau Y (*sex-linked*). Pada kepustakaan ini disebutkan bahwa kromosom Y mengandung jumlah gen yang lebih sedikit. Perempuan memiliki kromosom XX dan laki-laki XY; dengan memiliki dua kromosom X, perempuan diduga memiliki kemungkinan dua kali lebih besar mengalami tremor esensial. Pernyataan tersebut dapat menjelaskan bahwa pada penelitian ini subjek perempuan lebih banyak yang mengalami tremor esensial.<sup>19</sup>

Pada penelitian ini, seluruh subjek mengalami ansietas ringan dan sedang. Subjek dengan ansietas ringan yang mengalami tremor esensial lebih tinggi (64,3%) dibandingkan yang ansietas sedang (35,7%), tanpa hubungan bermakna antara ansietas dengan tremor esensial. Patofisiologi tremor esensial diketahui adalah terjadinya gangguan inhibisi pada thalamus, sehingga terjadi pelepasan glutamat secara berlebihan ke korteks. Thalamus juga diketahui memiliki koneksi langsung dengan bagian otak yang mengatur emosi, ansietas, dan rasa takut, yaitu amygdala. Thalamus yang tidak terinhibisi, juga menyebabkan koneksi cepat terhadap amygdala, yang terlihat pada klinis berupa ansietas.<sup>12,19</sup>

Pada kategori riwayat tremor di keluarga, mayoritas subjek dengan tremor esensial (71,4%) tidak memiliki riwayat tremor di keluarga dan tidak didapatkan hubungan bermakna antara riwayat tersebut dengan tremor esensial. Hal ini diduga karena kurangnya pengetahuan subjek mengenai kondisi tremor pada anggota keluarga dan sifat tremor yang ringan sehingga tidak dikeluhkan. Tipe tremor esensial merupakan tremor aksi, yang hanya timbul saat aktivitas tertentu, seperti menulis atau memegang benda seperti gelas, sehingga kondisi tersebut dianggap ringan dan tidak mengganggu aktifitas.<sup>20,21,22</sup> Pernyataan ini juga didukung oleh Zadikoff dkk yang menyebutkan 70%

subjek penelitian yang mengalami tremor esensial mengeluhkan tremor ringan (tidak mengganggu aktivitas).<sup>11</sup>

Pada kategori prinsip terapi OAE, didapatkan subjek dengan asam valproat sebagai monoterapi maupun politerapi sama banyaknya (50%), tanpa hubungan bermakna antara prinsip terapi dengan tremor esensial. Hasil ini serupa dengan studi terdahulu oleh Zadikoff dkk yang mengemukakan bahwa valproat dan karbamazepin merupakan OAE yang paling sering berkaitan dengan tremor, diikuti oleh fenitoin. Namun, Zadikoff dkk juga mengemukakan tidak didapatkan hubungan bermakna antara kejadian tremor dengan prinsip pemberian OAE (jumlah OAE yang diminum).<sup>11</sup> Pada studi lain didapatkan hasil amplitudo tremor pada politerapi meningkat; penambahan OAE (politerapi) berkaitan dengan derajat tremor esensial.<sup>10,23</sup>

Untuk mengetahui hubungan antara durasi terapi, dosis asam valproat, dengan kejadian tremor esensial dilakukan uji beda terhadap dosis dan lama pemberian asam valproat. Pada tabel komparatif dosis dan durasi asam valproat terhadap kejadian tremor esensial didapatkan hubungan bermakna antara dosis tinggi asam valproat ( $p=0,036$ ) dengan tremor esensial. Hasil ini serupa dengan studi terdahulu oleh Karas dkk bahwa tremor esensial berkaitan dengan dosis asam valproat. Didukung dengan hasil pada studi tersebut, tremor terjadi hanya pada dosis lebih dari 750mg sampai 1000mg per hari. Hal ini dikaitkan dengan salah satu mekanisme asam valproat yang menurunkan ambilan kembali *gamma aminobutyric acid* (GABA) pada jaringan otak sehingga terjadi peningkatan GABA yang menyebabkan gangguan pada ganglia basalis, hilangnya keluaran dari globus pallidus, sehingga menghilangkan hambatan pada neuron di thalamus, serta meningkatkan keluarantalamo-kortikal dan menghasilkan gejala positif, yaitu tremor.<sup>20,23,24,25</sup>

Pada kategori durasi asam valproat tidak didapatkan hubungan bermakna ( $p=1,000$ ) terhadap kejadian tremor esensial. Hal ini diduga akibat bervariasinya latensi tremor esensial sejak onset pemberian asam valproat. Studi oleh Karas dkk melaporkan tremor dalam waktu satu bulan setelah mulai diberikan asam valproat, tetapi Hyman's dkk mengemukakan subjek penelitian tidak mengalami tremor sampai 12 bulan sesudah terapi. Mattson dan Cramer menyatakan bahwa tremor yang disebabkan oleh asam valproat meningkat seiring durasi pemberian terapi. Dapat dipahami bahwa variasi latensi timbulnya tremor esensial pada pemberian asam valproat menyebabkan tidak ditemukannya hubungan yang bermakna pada penelitian ini.<sup>20,23</sup> Selain itu, terdapat perbedaan waktu konsumsi antar subjek, sehingga hasil yang didapatkan tidak bermakna.

## KESIMPULAN

Pemakaian dosis asam valproat lebih dari 750mg cenderung menyebabkan kejadian tremor esensial secara bermakna pada pasien epilepsi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Panayiotopoulos CP. General aspects on the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. Dalam: A clinical guide to epileptic syndrome and their treatment. Oxfordshire: Blandon Medical Publishing; 2010.hlm. 1-5.
2. Engel J, Timothy A, Pedley. Introduction: What is epilepsy? A comprehensive textbook. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.hlm. 1-7.
3. Hawari I. Epilepsi di Indonesia [serial online]. 2010 [diunduh 10 desember 2013]. Tersedia dari: <http://www.ina-epsy.org>.
4. Shorvon SD, Perucca E, Engel J. The treatment of epilepsy. Edisi ke-3. UK: Willey-Blackwell; 2009.
5. Kusumastuti K, Gunadharma S, Kustiowati E. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. Surabaya: PERDOSSI; 2014:1-25.
6. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32:429-45.
7. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Valproate tremors. *Neurology*. 1982;32(4):428-32.
8. Farkas Z, Gulya's S, Molna'r R, Szirmai I, Kamondi A. Quantitative analysis of motor performance in epilepsy patients treated with valproate. *Seizure*. 2010;19(3):173-7.
9. Canning JE, Burton S, Hall B. Lithium and valproate tremor. *Ment Health Clin*. 2012;1(7):19.

10. Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinka E, dkk. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia*. 2005;46(2):320-3.
11. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlenn P, dkk. Movement disorders in patient taking anticonvulsant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):147-51.
12. Husni A, Suryamiharja A, Ahmad B, Purwasamatra DPG, Akbar M, Tumewah R, dkk. Buku panduan tatalaksana penyakit Parkinson dan gangguan gerak lainnya. Depok: Desantara Utama; 2013. hlm. 71-82.
13. Ellias AS. Essential tremor [serial online]. 1993 [diunduh 15 desember 2013]. Tersedia dari: [www.RhodeIslandmedicine.com/epilepsy](http://www.RhodeIslandmedicine.com/epilepsy).
14. Louis ED, Zha Q, Meng H, Ding D. Screening for action tremor in epidemiological field surveys: assessing the reliability of a semi-quantitative, visual, template-based scale for rating hand-drawn spirals. *J Neurosci*. 2003;23(6):2040-8.
15. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen HML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):956-60.
16. Nolte J. Elsevier's integrated neuroscience. Edisi ke-1. Basal Ganglia Chapter 15, Mosby, Arizona; 2007:159-63.
17. Abboud H, Ahmed A, Hubert HF. Essential tremor: choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(12):821-8.
18. Louis ED. Essential Tremor: a family of neurodegenerative disorders?. *Arch Neurol*. 2009;66(10):1202-8.
19. Plumb M, Bain P. Essential tremor: the facts. New York: Oxford University; 2007:87-91.
20. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*. 2000;55:1547-51.
21. Louis ED, Dure LS, Pullman S. Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases. *Mov Disord*. 2001;16:921-3.
22. Hanna PA, Tabora L, Peeraully T. Epidemiology of movement disorders essential tremor. [diunduh 19 Juni 2014]. Tersedia dari: <http://www.medmerits.com>.
23. Hyman NM, Dennis PD, Sinclair KG. Tremor due to sodium valproate. *Neurology*. 1979;29:1177-80.
24. Richard WO, Timothy MD. Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. Edisi ke-6. GABA synthesis, uptake and release [serial online]. California 1999 [diunduh 22 Sept 2013]. Tersedia dari: <http://google.com/tag/GABAsynthesis>.
25. Gregory CM, Jeffrey S. Diamond neuronal glutamate uptake contributes to GABA synthesis and inhibitory synaptic strength. *J Neurosci*. 2003;23(6):2040-48.
26. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*. 1998;13:5-10.
27. Ahmed A, Sweeney P. Tremors. Cleveland Clinic. 2009 [diunduh 3 maret 2014]. Tersedia dari: <http://www.clevelandclinicmeded.com>.

