

**PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA
ANAK DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



3066

Oleh :

**DEVY ROCHMAPEKAWATI
NIM : 1102001066**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai gelar Dokter Muslim**

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

JUNI 2010

ABSTRAK

PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK

DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatrik, karena sebagian yang menderita epilepsi akan terus berlanjut sampai akhir kehidupannya yang memerlukan pengobatan seumur hidupnya yang berakibat terjadinya resistensi obat epilepsi. Saat ini banyak berkembang obat-obat epilepsi baru, salah satunya topiramate sehingga perlu dibahas lebih lanjut mengenai obat ini ditinjau dari kedokteran dan Islam. Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui penggunaan obat topiramate sebagai terapi pada epilepsi anak ditinjau dari kedokteran dan Islam. Secara khusus skripsi ini bertujuan menjelaskan mekanisme terjadinya epilepsi, menjelaskan mekanisme kerja obat topiramate untuk menangani serangan epilepsi pada anak, serta menjelaskan tentang pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak menurut kedokteran dan Islam. Hasil penelitian menunjukkan efikasi pada topiramate efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general, JME (*juvenile myoclonic epilepsy*), serta status epileptikus refrakter. Obat ini juga memiliki efek samping minimal sehingga aman untuk digunakan sebagai obat antiepilepsi pada anak. Penggunaan obat topiramate sesuai dengan ayat al-Qur'an dan hadist karena penggunaan topiramate ini bertujuan untuk menghentikan dan mencegah serangan kejang epilepsi berulang. Topiramate bukan merupakan obat yang haram dan memiliki efek samping yang sedikit serta cukup aman untuk digunakan sehingga Islam membolehkannya. Setiap orang haruslah memiliki pola hidup sehat untuk meminimalkan faktor-faktor resiko timbulnya serangan epilepsi, dan segera melakukan pengobatan apabila sakit kepada ahlinya., serta selalu ikhlas, sabar dan berlapang dada dengan cobaan yang diberikan Allah SWT.

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Juni 2010

Komisi Penguji,

Ketua,



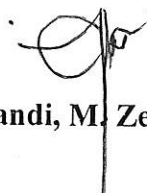
(DR. Susi Endrini, Ssi, MSc, PhD)

Pembimbing Medik



(Dr. Elsyé Souvriyanti, Sp.A)

Pembimbing Agama



(H. Irwandi, M. Zen, Lc. MA)

KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkah dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“PENGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**.

Adapun skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Terwujudnya skripsi ini adalah berkat bantuan dan dorongan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan FK YARSI
Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
2. **Dr. Wan Nedra, Sp.A**, selaku Wakil Dekan I FK YARSI
Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
3. **Dr. Susi Endrini, Ssi, MSc, PhD**, selaku Komisi Penguji Skripsi,
pembimbing akademik dan ibunda tercinta. Semoga Allah SWT
memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
4. **Dr. Elsyé Souvriyanti, Sp. A**, selaku Pembimbing Medik yang telah
banyak membantu dan memberikan kesempatan kepada penulis untuk
menyelesaikan tugas ini.
5. **H. Irwandi M. Zen, Lc. MA**, selaku Pembimbing Agama yang telah
memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini.

6. Kepada yang tercinta, Ibunda (**Yayah Rokayah**), ayahanda (**Sukadi**), ibu mertua (**Ati**), ayah mertua (**Sasmita**), suami (**Yadi Mulyadi**), anak (**Abyzar Rasyandra**), dan adik-adik (**Bagus, Monica, Aditya**) yang telah banyak memberikan dukungan, motivasi dan kasih sayang untuk menyelesaikan tugas ini.
7. Kepala perpustakaan dan Staf Universitas YARSI yang telah membantu penulis dalam mencari buku referensi dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh teman-teman yang telah berbagi saran dan solusi dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Kepada seluruh *crew* **Raihan** dan **H&R** yang telah memberikan kemudahan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan ini dapat lebih baik sesuai dengan hasil yang diharapkan.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua dan tulisan ini dapat bermanfaat.

Jakarta, Juni 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
ABSTRAK	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. PERMASALAHAN	3
1.3. TUJUAN	3
1.4. MANFAAT	4
BAB II PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN	5
2.1. EPILEPSI.....	5
2.1.1. Definisi Epilepsi.....	5
2.1.2. Epidemiologi Epilepsi.....	5
2.1.3. Etiologi Epilepsi.....	8
2.1.4. Patogenesis Epilepsi.....	8
2.1.5. Klasifikasi Epilepsi.....	11
2.1.6. Gejala Klinis Epilepsi.....	12
2.1.7. Penegakan Diagnosis Epilepsi.....	16
2.1.8. Pengobatan Epilepsi.....	19
2.2. OBAT TOPIRAMATE.....	25
2.2.1. Definisi Obat Topiramate.....	25
2.2.2. Farmakokinetik Topiramate.....	25
2.2.3. Sediaan dan Dosis Topiramate.....	26

2.2.4.	Efek Samping Topiramate.....	26
2.3.	PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK.....	27
BAB III	PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK DITINJAU DARI SEGI ISLAM	30
3.1.	Penyakit Epilepsi Pada Anak Menurut Pandangan Islam.....	30
3.2.	Anjuran Berobat Pada Penderita Epilepsi Dalam Ajaran Islam.....	35
3.3.	Pandangan Islam Mengenai Penanganan Epilepsi.....	36
3.4.	Penggunaan Topiramate Sebagai Terapi Epilepsi Pada Anak Menurut Islam.....	39
BAB IV	KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK	44
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1.	KESIMPULAN	45
5.2.	SARAN	46
	DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul Tabel	Halaman
Tabel 2.1.	Penyebab Epilepsi Pada Anak	8
Tabel 2.2.	Obat antiepilepsi, Dosis, Indikasi, dan efek Samping	23
Tabel 2.3.	Obat Antiepilepsi Pilihan Pertama dan Kedua	24
Tabel 2.4.	Efikasi Obat Topiramate Pada Berbagai Penelitian	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul Bagan	Halaman
Gambar 2.1.	Struktur Topiramate	25

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropin hormon</i>
AVM	: <i>Arteriovenous Malformation</i>
CT-scan	: <i>Computed Topografi Scan</i>
EEG	: <i>Elektoenkefalografi</i>
FKUI	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia</i>
GABA	: <i>Gama Amino Butirat Acid</i>
IKA	: <i>Ilmu Kesehatan Anak</i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy of Epileptic Seizure</i>
IPSI	: <i>Inhibitory Post Synaptic Potentials</i>
JME	: <i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>
Kapsel	: <i>Kapita Selekt</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OAE	: <i>Obat Antiepilepsi</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Epilepsi merupakan suatu gangguan kronik yang tidak hanya ditandai oleh berulangnya kejang, tetapi juga berbagai implikasi medis dan psikososial. Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatri. Insidens tahunan dalam dekade pertama kehidupan diperkirakan mencapai 60 per 100.000 dengan prevalensi 3 per 1000 dan laki-laki sedikit lebih banyak dibanding perempuan (Saharso dkk, 2002).

Satu dari 200 orang menderita epilepsi dan satu dari 50 yang menderita epilepsi akan terus berlanjut sampai akhir kehidupannya. Dua puluh lima persen pasien yang baru didiagnosis epilepsi adalah yang usianya di bawah 20 tahun. Satu dari 20 penderita akan menderita epilepsi tipe *single* sampai akhir kehidupannya. Sebuah serangan epilepsi merupakan hasil dari disfungsi fisiologik sementara pada otak yang disebabkan oleh hipersinkronisasi neuron di korteks yang dapat kembali normal dengan sendirinya (Berg dkk, 1991).

Bidang farmakologi telah mengalami kemajuan dan ilmu pengetahuan sudah lebih terbuka mengenai patofisiologi epilepsi pada anak, sehingga saat ini banyak berkembang obat-obat epilepsi baru ditambah dengan laporan di bidang epileptologi anak bahwa masih terdapat 10-15% penderita yang resisten terhadap pengobatan biasa (Saharso dkk, 2002).

Topiramate mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi gamma amino butirat acid (GABA), modulasi voltase tinggi Ca^{2+} *channel*, dan antagonis

reseptor glutamat. Aktifitas-aktifitas ini yang membuat topiramate mempunyai spektrum luas untuk efek anti-kejang secara eksperimental dan klinis. Sebagai obat anti epilepsi baru topiramate telah banyak digunakan sebagai terapi tambahan pada berbagai kasus epilepsi dengan hasil yang signifikan. Dalam perkembangannya topiramate mulai digunakan sebagai monoterapi pada epilepsi (French dkk, 2004).

Penelitian yang dilakukan oleh Biton dkk pada tahun 1999 melaporkan efikasi dan keamanan topiramate sebagai terapi tambahan untuk kejang tonik klonik umum dalam penelitian acak, terkontrol, buta ganda pada dewasa dan anak-anak. Hasil penelitian selama 20 minggu menunjukkan persentase median reduksi kejang adalah 56,7% untuk pasien dengan topiramate dan 9% untuk plasebo. Proporsi dari pasien dengan reduksi kejang tonik-klonik umum 56% dengan menggunakan topiramate dan 20% dengan plasebo. Hal ini membuktikan topiramate cukup baik ditoleransi dan efektif sebagai terapi tambahan untuk kejang tonik-klonik umum pada anak-anak dan dewasa (Biton dkk, 1999).

Mikaeloff dkk (2003) melaporkan efikasi dan tolerabilitas topiramate sebagai terapi tambahan pada anak kurang dari 12 tahun dengan epilepsi refrakter sesuai sindrom epilepsi pada suatu penelitian prospektif multisenter. Topiramate efektif pada 50% pasien dari 128 pasien dengan epilepsi parsial dan 44% pada 79 pasien dengan epilepsi general. Pada anak kurang dari 4 tahun, topiramate mempunyai tolerabilitas yang baik. Penelitian Mikaeloff menyimpulkan topiramate efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada sindrom epilepsi dengan spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general (Mikaeloff dkk, 2003).

Menurut Islam dimensi kesehatan bukan hanya merupakan tiga hal fisik, mental dan sosial yang sehat saja tetapi termasuk juga kesehatan spiritual atau iman. Manusia baru dapat dikatakan sehat apabila dokter menemukan kesehatan fisik, mental, sosial dan spiritual. Dalam Islam dijelaskan bahwa Allah SWT menciptakan penyakit serta obatnya, bagi setiap umat Islam berkewajiban untuk berobat pada ahlinya serta memilih cara pengobatan yang lebih besar faedahnya. Tujuan pengobatan tersebut untuk dapat meningkatkan kualitas hidup dan kemandiriannya.

Pemakaian topiramate adalah sebagai terapi pada epilepsi anak untuk menghentikan dan mencegah timbulnya serangan epilepsi berulang. Oleh karena itu perlu diketahui hukum menggunakan obat topiramate untuk penanganan epilepsi pada anak tersebut menurut Islam.

I.2. Permasalahan

1. Bagaimana mekanisme terjadinya epilepsi?
2. Bagaimana mekanisme kerja obat topiramate untuk menangani serangan epilepsi pada anak ?
3. Bagaimana pandangan kedokteran dan Islam mengenai pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak?

I.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui penggunaan obat topiramate sebagai terapi pada epilepsi anak ditinjau dari kedokteran dan Islam.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menjelaskan mekanisme terjadinya epilepsi.
2. Menjelaskan tentang mekanisme kerja obat topiramate untuk menangani serangan epilepsi pada anak.
3. Menjelaskan tentang pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak menurut kedokteran dan Islam.

1.4. Manfaat

1. Bagi penulis

Untuk memenuhi persyaratan untuk mendapat gelar dokter muslim di Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi serta menambah wawasan pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran dan agama Islam tentang pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak.

2. Bagi Universitas Yarsi

Dengan penyusunan skripsi ini diharapkan dapat memperkaya khasanah ilmu pengetahuan di perpustakaan Universitas Yarsi serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan masyarakat dapat mengetahui dan memahami pemakaian obat topiramate sebagai terapi epilepsi pada anak ditinjau dari kedokteran dan Islam.

BAB II

PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN

2. 1. Epilepsi

2. 1. 1. Definisi Epilepsi

Epilepsi adalah sindroma otak kronis dengan berbagai macam etiologi dengan ciri-ciri timbulnya serangan paroksismal dan berkala akibat lepas muatan listrik abnormal neuron-neuron otak secara berlebihan yang bersifat reversibel dengan berbagai manifestasi klinik dan laboratorik (Syeban dkk, 1992).

2. 1. 2. Epidemiologi Epilepsi

Penelitian insidens dan prevalens epilepsi telah dilaporkan dari berbagai negara tetapi perbandingannya sering sulit dilakukan karena para peneliti menggunakan definisi, metode pemilihan kasus dan klasifikasi epilepsi yang berbeda-beda. Walaupun demikian para peneliti umumnya mendapatkan insidens 20-70 per 100.000 per tahun dan prevalens sewaktu 4-7 per 1000 pada populasi umum terutama di daerah berkembang (Sander, 2003).

Penelitian Rochester menunjukkan bahwa kejang sederhana adalah berkisar 50-70 per 100.000 penduduk, lebih tinggi pada negara berkembang daripada negara industri (Hauser dan Beghi, 2008).

Pasien laki-laki umumnya sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan. Prevalens total yang dihitung berdasarkan jumlah penduduk dalam suatu populasi yang pernah menderita epilepsi diperkirakan sekitar 2-5%, sehingga diperkirakan sebanyak 1 di antara 20 penduduk dalam suatu populasi akan mengalami kejang pada

suatu saat dalam hidupnya dan 1 di antara 200 akan mengalami epilepsi. Sedangkan pada populasi anak diperkirakan 0,3-0,4% di antaranya menderita epilepsi. Perhitungan ini menunjukkan bahwa epilepsi merupakan kelainan neurologis serius yang paling menonjol (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

Banyak faktor yang mempengaruhi timbulnya epilepsi seperti persalinan, terutama pada orang tua yang mempunyai latar belakang sosioekonomi yang rendah akan meningkatkan risiko timbulnya epilepsi (Heaney dkk, 2008).

Epilepsi merupakan masalah pediatrik yang besar dan lebih sering terjadi pada usia dini dibandingkan usia selanjutnya, namun insidens yang tepat belum diketahui dengan pasti. Secara keseluruhan insidens tahunan dalam dekade pertama kehidupan diperkirakan mencapai 60 per 100.000 dengan prevalens 3 per 1000 (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

Insidens epilepsi pada awalnya sangat tinggi pada tahun pertama kehidupan dan anak-anak dan relatif menurun pada dewasa. Namun sekarang ini, insidens terendah pada usia antara 20-40 tahun dan cenderung meningkat setelah usia 50 tahun dengan insiden tertinggi lebih dari usia 80 tahun. Bukti ini menunjukkan bahwa sekarang insidens epilepsi lebih menurun pada anak-anak (Everitt dan Sander, 1998).

Di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM pada tahun 1990 didapatkan 172 pasien epilepsi baru di antara 6830 pasien yang datang ke klinik Saraf Anak atau 77.016 pasien yang datang ke poliklinik bagian IKA FKUI-RSCM, sehingga insidens di antara pasien yang datang di RSCM adalah 2 per 1000 pasien. Sedangkan pada tahun 1991 didapatkan 181 pasien epilepsi baru di antara 6372 pasien yang berobat ke klinik saraf anak atau 56.518 pasien yang datang ke poliklinik bagian IKA FKUI-RSCM, suatu insidens sebesar 3 per 1000 pasien. Pada tahun 1990 dan 1991

didapatkan pasien epilepsi baru terbanyak pada kelompok umur 5-12 tahun masing-masing 43,6% dan 48,6%. Dua puluh dua dari 64 kasus yang terdeteksi pada pemantauan 11 tahun mendapatkan pendidikan khusus. Di antara 32 kasus yang terdeteksi pada pemantauan 16-23 tahun, 12 menderita cacat mental (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

Prevalens epilepsi lebih rendah di Afrika, sementara penelitian di Asia (terutama Cina dan India) menunjukkan angka yang serupa dengan bagian barat. Penelitian menunjukkan bahwa angka tertinggi penyakit epilepsi pada daerah pedesaan daripada daerah perkotaan. Tidak ada hubungan ras yang berpengaruh dengan timbulnya epilepsi pada studi terbaru yang dilakukan pada komunitas yang pendapatannya rendah di New York, insidens ras kulit putih (36,5 per 100.000) dan ras kulit hitam (37,6 per 100.000). Intinya kelompok yang pendapatannya rendah berhubungan dengan tingginya insidens epilepsi ada semua ras (Benn dkk, 2008).

Anak dengan kejang demam mempunyai dua risiko yang mungkin dihadapinya yaitu sebesar 30-40% untuk berulangnya kejang demam dan sebagian kecil mengalami epilepsi di kemudian hari. Pada penelitian hanya 3 % di antara anak-anak dengan kejang demam mengalami setidaknya sekali kejang tanpa demam. Lumbantobing pada penelitiannya mendapatkan 5 pasien dari 83 kasus kejang demam yang dalam pengamatannya selanjutnya kemudian menderita epilepsi (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

Risiko berulangnya kejang setelah bangkitan kejang tanpa demam pertama belum sepenuhnya diketahui, terutama pada anak-anak. Risiko yang pernah dilaporkan pada anak-anak dan atau orang dewasa bervariasi antara 27-71% (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

2. 1. 3. Etiologi Epilepsi

Penentuan faktor penyebab kejang atau epilepsi sangat menentukan untuk tatalaksana selanjutnya, karena kejang dapat diakibatkan oleh berbagai macam etiologi. Adapun etiologi kejang yang tersering pada anak dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2.1. Penyebab Epilepsi Pada Anak

Penyebab epilepsi pada anak
<ul style="list-style-type: none">• Idiopatik• Faktor herediter, ada beberapa penyakit yang bersifat herediter yang disertai bangkitan kejang seperti sklerosis tuberosa, neurofibromatosis, angiomas ensefalotrigeminal, fenilketonuria, hipoparatiroidisme, hipoglikemia.• Faktor genetik; pada kejang demam dan <i>breath holding spells</i>.• Kelainan kongenital otak; atrofi, porensfali, agenesis korpus kalosum• Gangguan metabolik; hipoglikemia, hipokalsemia, hiponatremia• Infeksi; radang yang disebabkan bakteri atau virus pada otak dan selaputnya, toxoplasmosis• Trauma; kontusio serebri, hematoma subaraknoid, hematoma subdural• Neoplasma otak dan selaputnya• Kelainan pembuluh darah, malformasi, penyakit kolagen• Keracunan; timbal (Pb), kapur barus, fenotiazin, air, alkohol, teofilin• Penghentian obat anti epilepsi• Lain-lain; penyakit darah, gangguan keseimbangan hormone, degenerasi serebral

(Sumber: Schweich dan Zempsky, 1999)

2. 1. 4. Patogenesis Epilepsi

Pada epilepsi, kejang adalah manifestasi klinis khas yang berlangsung secara intermitten dapat berupa gangguan kesadaran, tingkah laku, emosi, motorik, sensorik, dan atau otonom yang disebabkan oleh lepasnya muatan listrik yang berlebihan di neuron otak (Schweich dan Zempsky, 1999). Status epileptikus adalah kejang yang terjadi lebih dari 30 menit atau kejang berulang lebih dari 30 menit tanpa disertai pemulihan kesadaran (Roth dan Drislane, 1998).

Mekanisme dasar terjadinya kejang pada epilepsi adalah peningkatan aktifitas listrik yang berlebihan pada neuron-neuron dan mampu secara berurutan merangsang sel neuron lain secara bersama-sama melepaskan muatan listriknya. Hal tersebut diduga disebabkan oleh (Budiarto dkk, 1998):

1. Kemampuan membran sel sebagai *pacemaker* neuron untuk melepaskan muatan listrik yang berlebihan.

Terjadi apa yang disebut sinkronisasi impuls. Sinkronisasi bisa terjadi hanya pada sekelompok kecil neuron saja, atau kelompok yang lebih besar, atau malahan meliputi seluruh neuron di otak secara serentak. Lokasi yang berbeda dari kelompok neuron yang ikut dalam proses sinkronisasi ini menimbulkan manifestasi yang berbeda dari serangan epileptiknya : serangan epileptik yang ditimbulkan juga jadi sangat beragam. Bagaimana cara terjadinya sinkronisasi tidak diketahui secara tepat.

2. Berkurangnya inhibisi oleh neuro transmitter asam gama amino butirrat (GABA).

Keadaan dimana fungsi jaringan neuron penghambat kurang optimal hingga terjadi pelepasan impuls epileptik secara berlebihan. Fungsi neuron penghambat bisa kurang optimal antara lain bila konsentrasi GABA tidak normal. Otak pasien yang menderita epilepsi ternyata memang mengandung konsentrasi GABA yang rendah. Hambatan oleh GABA dalam bentuk inhibisi potensial postsinaptik (IPSI = *inhibitory post synaptic potentials*) adalah lewat resptor GABA. Suatu hipotesa mengatakan bahwa aktivitas epileptik disebabkan oleh hilang atau berkurangnya inhibisi oleh GABA. Zat

ini merupakan neurotransmitter inhibitorik utama di otak. Ternyata bahwa sistem GABA ini sama sekali tidak sesederhana seperti yang diperkirakan. Riset membuktikan bahwa perubahan pada salah satu komponennya bisa menghasilkan inhibisi tidak lengkap yang akan menambah rangsangan. Ada kesan bahwa peran GABA pada absence dan pada epilepsi konvulsif tidak sama. Kini belum ada kesepakatan tentang peran GABA pada epilepsi kronis.

3. Meningkatnya eksitasi sinaptik oleh transmitter asam glutamat dan glisin melalui jalur eksitasi yang berulang.

Keadaan dimana fungsi jaringan neuron eksitatorik berlebihan hingga terjadi pelepasan impuls epileptik berlebihan juga. Kemungkinan lain adalah bahwa fungsi jaringan neuron penghambat normal tapi sistem pencetus impuls (eksitatorik) yang terlalu kuat. Keadaan ini bisa ditimbulkan oleh meningkatnya konsentrasi glutamat di otak sampai berapa jauh peran peningkatan glutamat ini pada orang yang menderita epilepsi belum diketahui secara pasti. Glutamat sejak lama diakui sebagai zat yang berperan pada sinaps perangsang di korteks dan hipokampus. Hayashi pada tahun 1954 menemukan bahwa aplikasi glutamat topikal akan menimbulkan bangkitan paroksimal seperti pada epilepsi. Kini diketahui bahwa sistem glutamat ini juga terdiri dari beberapa subtipe reseptor lagi. Glisin diperlukan untuk fungsi glutamat sedangkan zinc memblokir pengaruhnya bila diberikan sebelum serangan dimulai.

Status epileptikus terjadi oleh karena proses eksitasi yang berlebihan berlangsung terus menerus, di samping akibat inhibisi yang tidak sempurna (Hanhan dan Fiallos, 2001).

2. 1. 5. Klasifikasi Epilepsi

Saat ini klasifikasi kejang yang umum digunakan adalah berdasarkan Klasifikasi *International League Against Epilepsy of Epileptic Seizure* [ILAE] 1981, yaitu:

I. Kejang parsial (fokal, lokal)

- A. Kejang parsial sederhana yaitu kejang parsial dengan kesadaran tetap normal, bisa dengan gejala motorik, tanpa gejala motorik, dengan gejala somatosensoris atau sensoris spesial, dengan gejala atau tanda gangguan saraf otonom, dengan gejala psikis.
- B. Kejang parsial kompleks yaitu kejang yang disertai gangguan kesadaran, dapat berupa serangan kejang parsial sederhana yang diikuti gangguan kesadaran atau dengan penurunan kesadaran sejak serangan.
- C. Kejang parsial yang berkembang menjadi bangkitan kejang umum (tonik-klonik, tonik, klonik).

II. Kejang umum (konvulsif atau nonkonvulsif)

- A. Kejang lena (absence), pada kejang ini kegiatan yang sedang dikerjakan terhenti, muka tampak bingung, bola mata dapat memutar ke atas, tak ada reaksi bila diajak bicara. Biasanya kejang ini berlangsung selama $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ menit dan biasanya dijumpai pada anak.

- B. Kejang mioklonik, pada kejang mioklonik terjadi kontraksi mendadak, sebentar, dapat kuat atau lemah sebagian otot atau semua otot-otot, sekali atau berulang-ulang. Bangkitan ini dapat dijumpai pada semua umur.
- C. Kejang klonik, pada kejang ini tidak ada komponen tonik, hanya terjadi kejang kelojot. Dijumpai terutama sekali pada anak.
- D. Kejang tonik, pada kejang ini tidak ada komponen klonik, otot-otot hanya menjadi kaku, juga terdapat pada anak.
- E. Kejang tonik-klonik, kejang ini sering dijumpai pada umur di atas balita yang terkenal dengan nama grand mal.
- F. Kejang atonik, pada keadaan ini otot-otot seluruh badan mendadak melemas sehingga pasien terjatuh. Kesadaran dapat tetap baik atau menurun sebentar. Kejang ini terutama sekali dijumpai pada anak

III. Kejang tak tergolongkan

Termasuk golongan ini ialah bangkitan pada bayi berupa gerakan bola mata yang ritmik, mengunyah-nguyah, gerakan seperti berenang, menggigil, atau pernapasan yang mendadak berhenti sementara.

2. 1. 6. Gejala Klinis Epilepsi

Kejang parsial sederhana adalah kejang dengan onset lokal pada satu bagian tubuh tanpa terganggunya kesadaran. Gejala dapat berupa gejala motor, sensori, kognitif, atau afektif. Kejang parsial dengan gejala kognitif atau afektif dibicarakan dalam serangan parsial kompleks. Secara klinis terlihat gerakan klonik sejak awal atau gerakan klonik setelah fase tonik sebentar, lokal pada satu tempat. Seringkali mengenai jari, bibir, kelopak mata, otot wajah, lidah, farings dan larings, dengan salivasi dan kesulitan bicara. Selanjutnya serangan dapat menjalar, melompat ke

tempat lain atau menjadi umum. Bila kejang menjalar ke sekitarnya, terlihat kejang Jacksonian yang gejalanya dimulai pada satu bagian tubuh tertentu (misalnya tangan atau kaki) dan kemudian menjalar ke anggota gerak, sejalan dengan penyebaran aktivitas listrik di otak (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

Kejang parsial (psikomotor) kompleks, dimulai dengan hilangnya kontak penderita dengan lingkungan sekitarnya selama 1-2 menit. Penderita menjadi goyah, menggerakkan lengan dan tungkainya dengan cara yang aneh dan tanpa tujuan, mengeluarkan suara-suara yang tak berarti, tidak mampu memahami apa yang orang lain katakan dan menolak bantuan. Kebingungan berlangsung selama beberapa menit, dan diikuti dengan penyembuhan total (Mardjono dan Sidharta, 1996).

Kejang konvulsif (kejang tonik-klonik, grand mal) biasanya dimulai dengan kelainan muatan listrik pada daerah otak yang terbatas. Muatan listrik ini segera menyebar ke daerah otak lainnya dan menyebabkan seluruh daerah mengalami kelainan fungsi (Harsono, 2007).

Epilepsi primer generalisata ditandai dengan muatan listrik abnormal di daerah otak yang luas, yang sejak awal menyebabkan penyebaran kelainan fungsi. Pada kedua jenis epilepsi ini terjadi kejang sebagai reaksi tubuh terhadap muatan yang abnormal. Pada kejang konvulsif, terjadi penurunan kesadaran sementara, terdapat fase tonik berupa kontraksi otot menyeluruh yang menyebabkan pasien jatuh. Pasien terbaring dalam posisi ekstensi. Kontraksi tonik dapat menyebabkan hambatan respirasi dan sianosis, terdapat *expiratory grunting* karena udara dipaksa keluar oleh kontraksi diafragma melalui glotis yang tertutup. Setelah 30-60 detik terjadi relaksasi otot dan hilangnya pengendalian kandung kemih. Sesudahnya penderita bisa mengalami sakit kepala, linglung sementara dan merasa sangat lelah.

Biasanya penderita tidak dapat mengingat apa yang terjadi selama kejang (Soetomenggolo dan Ismael, 1999)

Kejang petit mal, dimulai pada masa kanak-kanak, biasanya sebelum usia 5 tahun. Tidak terjadi kejang dan gejala dramatis lainnya dari grandmal. Penderita hanya menatap, kelopak matanya bergetar atau otot wajahnya berkedut-kedut selama 10-30 detik. Penderita tidak memberikan respon terhadap sekitarnya tetapi tidak terjatuh pingsan maupun menyentak-nyentak (Mardjono dan Sidharta, 1996).

Status epileptikus, merupakan kejang yang paling serius, dimana kejang terjadi terus menerus, tidak berhenti. Kontraksi otot sangat kuat, tidak mampu bernafas sebagaimana mestinya dan muatan listrik didalam otaknya menyebar luas. Jika tidak segera ditangani, bisa terjadi kerusakan jantung dan otak yang menetap dan penderita biasa meninggal (Harsono, 2007).

Spasme infatil adalah serangan berupa fleksi atau ekstensi satu kelompok, akut atau lebih secara mendadak, biasanya terjadi berturutan dan sering disertai dengan teriakan. Satu dari 3.000 anak terkena serangan ini dan 90% diantaranya terjadi antara usia 3-12 bulan. Sindrom West bisa dibedakan menjadi dua jenis yaitu simptomatik dan idiopatik. Jenis simptomatik disebabkan karena ada kelainan neurologis sebelumnya. Sedangkan jenis idiopatik tidak diketahui penyebabnya. Jenis spasmenya adalah berkelompok (kluster) dan dalam satu kluster bisa mencapai 125 spasme. Biasanya gejala timbul setelah bangun tidur. Pada saat terjadi spasme biasanya anak menangis dan spasme ini bisa terus berlangsung. Serangan mungkin dicetuskan oleh bunyi atau penanganan (*handling*) dan dapat terjadi banyak kali sehari. Sering terlihat gambaran EEG yang khas ("hypsarhythmia").

Sindrom Lennox-Gastaut, istilah ini digunakan untuk sindrom epileptik pada masa kanak-kanak dengan ciri keterbelakangan mental dan serangan kejang disertai corak EEG yang khas berupa gelombang lambat dan paku yang difus. Sindrom lennox-gastaut termasuk dalam bentuk epilepsi general yang simtomatik dengan prevalensi sekitar 2-3% dari seluruh kasus epilepsi. Puncak onset terjadi di usia 3-5 tahun. Secara umum sindrom ini berkaitan dengan tipe kejang yang multipel. Tetapi yang paling khas adalah adanya *axial tonic seizure* yang menyebabkan cedera. Sedangkan kejang *atypical absence*, *atonic* atau *drop attack* serta kejang mioklonik dan tonik klonik, juga bisa ditemui. Hasil EEG secara umum lambat (< 2 Hz). Biasanya penderita memiliki IQ rendah dan ada kemunduran mental. Serangan pertama kali biasanya terjadi antara usai 1-6 tahun, sering terdapat keterbelakangan mental yang kadang-kadang berat dan pasien hampir selalu mengalami serangan kejang yang parah berupa campuran serangan tonik, lena atipik, atonik dan klonik klasik, sering terjadi setiap hari. Serangan ini sukar diatasi dengan obat antikonvulsan, dan prognosis biasanya buruk. Sindrom lennox-gastaut ini dapat terjadi tanpa sebab yang jelas atau dihubungkan dengan berbagai abnormalitas yang ada sebelumnya (misal : anomali perkembangan, kelainan metabolik, dan setelah infeksi otak). Prognosis sindrom ini juga sangat buruk, lebih dari 80% tidak bisa disembuhkan. Untuk mengatasi sindrom ini diperlukan politerapi yaitu kombinasi topiramate, lamotrigine dan valproat (Shorvon, 2001).

Gejala kejang berdasarkan sisi otak yang terkena (Shorvon, 2001), yaitu:

1. Lobus frontalis: kedutan pada otot tertentu
2. Lobus oksipitalis: halusinasi kilauan cahaya
3. Lobus parietalis: mati rasa atau kesemutan di bagian tubuh tertentu

4. Lobus temporalis: halusinasi gambaran dan perilaku repetitif yang kompleks misalnya berjalan berputar-putar
5. Lobus temporalis anterior: gerakan mengunyah, gerakan bibir mencium
6. Lobus temporalis anterior sebelah dalam: halusinasi bau, baik yg menyenangkan maupun yang tidak menyenangkan

2. 1. 7. Penegakan Diagnosis Epilepsi

Ada 3 langkah untuk menuju diagnosis epilepsi (Harsono dkk, 2006), yaitu :

1. Memastikan apakah kejadian yang bersifat paroksisimal menuju bangkitan epilepsi atau bukan epilepsi
2. Apabila benar terdapat bangkitan epilepsi, maka tentukanlah bangkitan yang ada termasuk jenis serangan kejang apa (klasifikasi)
3. Pastikan sindrom epilepsi apa yang ditunjukkan oleh serangan kejang tadi, atau epilepsi apa yang diderita oleh pasien dan tentukan etiologinya

Diagnosis epilepsi ditegakkan atas dasar adanya gejala dan tanda klinik dalam bentuk bangkitan epilepsi berulang (minimum 2 kali) yang ditunjang oleh gambaran epileptiform pada EEG. Secara lengkap urutan pemeriksaan untuk menuju ke diagnosis adalah sebagai berikut:

1. Anamnesis

- Pola atau bentuk bangkitan
- Lama bangkitan
- Gejala sebelum, selama dan pasca bangkitan
- Frekuensi bangkitan
- Faktor pencetus
- Ada atau tidak adanya penyakit lain yang diderita sekarang

- Usia pada saat terjadinya bangkitan pertama
- Riwayat pada saat dalam kandungan, persalinan dan perkembangan bayi atau anak
- Riwayat terapi epilepsi sebelumnya
- Riwayat penyakit epilepsi dalam keluarga (Harsono dkk, 2007)

Anamnesis yang terarah sering memegang peran kunci untuk mencari penyebab karena epilepsi dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dan gangguan yang berat, misalnya malformasi kongenital, infeksi, tumor, penyakit vaskular, penyakit degeneratif, dan trauma otak. Ada 3 hal pokok dalam menegakkan diagnosis epilepsi, yaitu:

1. Diagnosis etiologi, misalnya epilepsi akibat malformasi arterio-vena
 2. Diagnosis jenis serangan untuk menentukan obatnya. Harus dibedakan misalnya serangan absens dan parsial kompleks, karena pengobatannya berbeda.
 3. Diagnosis sindrom epilepsi. Hal ini penting untuk menentukan prognosis dan lama pengobatan misalnya *juvenile myoclonic epilepsy* bersifat benigna, sedangkan *progressive myoclonic epilepsy* bersifat maligna (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).
2. Pemeriksaan fisis umum dan neurologis

Dilakukan pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan secara pediatrik dan neurologis. Bila perlu dikonsulkan ke bagian mata, THT, hematologi, endokrinologi dan sebagainya. Diperiksa keadaan umum, tanda-tanda vital, kepala, jantung, paru, perut, hati dan limpa, anggota gerak dan sebagainya. Hal yang perlu diperiksa antara lain adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi, misalnya trauma kepala, infeksi telinga atau

sinusitis, gangguan congenital, gangguan neurologic fokal atau difus, kecanduan alkohol atau obat terlarang dan kanker. Pada pemeriksaan neurologis diperhatikan kesadaran, kecakapan, motoris dan mental, tingkah laku, berbagai gejala proses intrakranium, fundus okuli, penglihatan, pendengaran, saraf otak lain, sistem motorik (kelumpuhan, trofik, tonus, gerakan tidak terkendali, koordinasi, ataksia), sistem sensorik (parastesia, hipestesia, anastesia), refleks fisiologis dan patologis (Harsono dkk, 2007)

3. Pemeriksaan penunjang:

- Pemeriksaan Elektroensefalografi (EEG)

Merupakan pemeriksaan yang mengukur arus listrik dalam otak. Rekaman EEG sebaiknya dilakukan pada saat bangun, tidur dengan stimulasi fotik, hiperventilasi, stimulasi tertentu sesuai pencetus bangkitan (pada epilepsi refleks).

- Pemeriksaan pencitraan otak

Pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) merupakan prosedur pencitraan pilihan untuk epilepsi dengan sensitivitas tinggi dan lebih spesifik dibanding dengan CT Scan (*Computed Topografi Scan*). MRI dapat mendeteksi sklerosis hipokampus, disgenesis kortikal, tumor dan hemangioma kavernosa. Pemeriksaan MRI diindikasikan untuk epilepsi yang sangat mungkin memerlukan terapi pembedahan.

- Pemeriksaan laboratorium

- o Pemeriksaan darah, meliputi hemoglobin, leukosit, hematokrit, trombosit dan apusan darah tepi, elektrolit, kadar gula, fungsi hati, fungsi ginjal,.
- o Pemeriksaan cairan serebrospinal, bila dicurigai adanya infeksi susunan saraf pusat (Mardjono dan Sidharta, 1996).

Diagnosis pasti epilepsi merupakan dasar utama untuk pemberian obat anti epilepsi. Antikonvulsan tidak diberikan pada serangan pertama, karena serangan tersebut belum tentu disebabkan oleh epilepsi, sedangkan pengobatan dengan antikonvulsan harus diberikan untuk beberapa tahun. Penegakan diagnosis tidak selalu mudah dan merupakan analisis dari berbagai aspek (Soetomenggolo dan Ismael, 1999).

2. 1. 8. Pengobatan Epilepsi

Langkah selanjutnya yang diambil setelah diagnosis epilepsi ditegakkan adalah membuat rancangan tatalaksana farmakoterapeutik dengan mempertimbangkan setiap konsekuensi dari masing-masing pilihan terapi. Pada prinsipnya, obat-obat anti epilepsi harus segera diberikan dengan senantiasa memperhatikan apakah pasien juga menderita penyakit yang masih aktif, misalnya tumor cerebri, hematoma subdural kronik, mengidentifikasi hal-hal lain yang harus dilakukan secara bersamaan misalnya operasi tumor otak, pemasangan ventriculo-peritoneal shunt dan sebagainya. Bila ditemukan, kelainan-kelainan ini harus segera diobati. Kadang-kadang ditemukan lesi aktif/progresif yang belum ada obatnya, misalnya penyakit degeneratif. Pada sebagian besar penderita epilepsi, sulit ditentukan adanya lesi (idopatik, kriptogenik) atau lesinya sudah inaktif (sekuele), misalnya sekuele karena trauma lahir dan meningoensefalitis. Dalam hal seperti ini, pengobatan ditujukan terhadap gejala epilepsinya (Harsono dkk, 2007).

Penatalaksanaan primer pada penderita epilepsi bertujuan agar kualitas hidup optimal untuk pasien sesuai dengan perjalanan penyakit epilepsi dan disabilitas fisik maupun mental yang dimilikinya dapat tercapai. Tujuan tersebut hanya akan dicapai melalui beberapa upaya yang diolah serta diterapkan secara holistik antara lain

adalah menghentikan bangkitan, mengurangi frekuensi bangkitan, mencegah timbulnya efek samping, menurunkan angka kesakitan dan kematian serta mencegah timbulnya efek samping obat anti epilepsi (Robbins dan Vinay, 1995).

Prinsip terapi farmakologik pasien epilepsi anak pada umumnya sama dengan prinsip terapi farmakologik pasien dewasa yaitu:

1. Obat-obat anti epilepsi mulai diberikan bila:

- Diagnosis epilepsi telah ditegakkan
- Pasien, terutama keluarga pasien (pada pasien anak) telah menerima penjelasan tentang tujuan pengobatan
- Pasien maupun keluarganya telah diberitahu tentang kemungkinan efek samping obat anti epilepsi yang akan timbul.

2. Terapi dimulai dengan monoterapi.

3. Pemberian obat dimulai dari dosis rendah dan dinaikkan bertahap sampai mencapai dosis efektif.

4. Bila dengan pemberian dosis maksimum obat pertama tidak dapat mengontrol bangkitan, maka perlu ditambahkan obat anti epilepsi kedua. Bila obat anti epilepsi telah mencapai kadar terapi maka obat anti epilepsi pertama diturunkan perlahan-lahan.

5. Penambahan obat ketiga baru dilakukan setelah terbukti bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dosis maksimal kedua obat anti epilepsi pertama.

6. Pasien dengan bangkitan tunggal direkomendasikan untuk diberi terapi bila:

- Dijumpai fokus epilepsi yang luas pada EEG
- Pada pemeriksaan CT scan atau MRI dijumpai lesi yang berkorelasi dengan bangkitan, misalnya neoplasma otak, arteriovenosa malformation (AVM), abses otak, ensefalitis herpes

- Pada pemeriksaan neurologik dijumpai kelainan yang mengarah pada adanya kerusakan otak
- Terdapatnya riwayat epilepsi pada saudara sekandung (bukan orang tua)
- Riwayat bangkitan simtomatik
- Riwayat trauma kepala terutama yang disertai penurunan kesadaran, stroke, infeksi SSP
- Bangkitan pertama berupa status epileptikus.

7. Efek samping obat-obat anti epilepsi perlu diperhatikan, demikian pula halnya dengan interaksi farmakokinetik antar obat anti epilepsi (Harsono dkk, 2006).

Penderita epilepsi cenderung untuk mengalami serangan kejang secara spontan, tanpa faktor provokasi yang kuat atau yang nyata. Timbulnya bangkitan kejang yang tidak dapat diprediksi pada penderita epilepsi selain menyebabkan kerusakan pada otak, dapat pula menimbulkan cedera atau kecelakaan. Kenyataan inilah yang membuat pentingnya pemberian antikonvulsan pada pasien epilepsi. Antikonvulsan digunakan terutama untuk mencegah dan mengobati bangkitan epilepsi (*epileptic seizure*). Golongan obat ini lebih tepat dinamakan anti epilepsi sebab jarang digunakan untuk gejala konvulsi penyakit lain (Ganiswarna, 1995).

Terdapat dua mekanisme anti epilepsi yang penting yaitu (Ganiswarna, 1995):

- 1) Mencegah timbulnya letupan depolarisasi ekksesif pada neuron epileptik dalam fokus epileptik.
- 2) Mencegah letupan depolarisasi pada neuron normal akibat pengaruh dari fokus epilepsi. Bagian terbesar antiepilepsi yang dikenal termasuk dalam golongan terakhir ini.

Mekanisme kerja antiepilepsi hanya sedikit yang dipahami dengan baik. Berbagai obat antiepilepsi diketahui mempengaruhi berbagai fungsi neurofisiologik otak, terutama yang mempengaruhi sistem inhibisi yang melibatkan GABA dalam mekanisme kerja berbagai antiepilepsi (Ganiswarna, 1995).

Obat antiepilepsi terbagi dalam delapan golongan. Empat golongan antiepilepsi mempunyai rumus dengan inti berbentuk cincin yang mirip satu sama lain yaitu golongan hidantoin, barbiturat, oksazolidindion dan suksinimid (Ganiswarna, 1995).

Akhir-akhir ini karbamazepin dan asam valproat memegang peranan penting dalam pengobatan epilepsi, karbamazepin untuk bangkitan parsial sederhana maupun kompleks, sedangkan asam valproat terutama untuk bangkitan lena maupun bangkitan kombinasi lena dengan bangkitan tonik-klonik.

Tabel 2.2. Obat Antiepilepsi, Dosis, Indikasi, dan Efek Samping

Obat	Dosis	Indikasi	Efek Samping
Asam Valproat	Dosis inisial anak 15-20 mg/kgBB/hari dalam 2-4 dosis dalam 1-4 hari disusul oleh dosis rumat 30-60 mg/kgBB/hari	Epilepsi fokal, grand mal, petit mal, epilepsi mioklonik dan epilepsi psikomotor	tremor, dispepsia, mual, muntah, alopecia, teratogenik, hepatotoksik, mengantuk, vertigi, perubahan perilaku, bertambahnya berat badan
Diazepam	0,2-0,3 mg/kgBB/hari	status epileptikus	obstruksi saluran napas
Etosuksimid	Anak < 6 tahun: 15-20 mg/kgBB/hari dalam 3-4 dosis Anak > 12 tahun: 250 mg/hari dalam 7-10 hari	petit mal	mual, sakit kepala, mengantuk, gangguan gastrointestinal
Fenitoin	5-7 mg/kgBB/hari dalam 7-10 hari	grand mal, epilepsi psikomotor, epilepsi fokal	nistagmus, ataksia, mual, muntah, depresi, mengantuk, efek hepatotoksik, kel. hematologis, dan sindrom steven johnson
Fenobarbital	Dosis awal 4-5 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis dan mencapai kadar terapeutik dalam 2 minggu	grand mal, epilepsi fokal	ruam kulit, dan diskrasia darah, mengantuk dan hiperaktivitas
Karbamazepin	Anak < 6 tahun: 10-30 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-4 dosis Anak 6-12 tahun: 100 mg 2 kali sehari Anak 12 tahun: 200 mg	grand mal, epilepsi psikomotor, epilepsi fokal	diplopia, dizziness nyeri kepala, mual, mengantuk hiponatremia, ruam kulit, inkoordinasi, gangguan fungsi hati
Klonazepam	0,05mg/kgBB/hari dalam 3-4 dosis lalu dinaikkan 0,05 mg/kgBB perminggu sampai kejang teratasi	Epilepsi fokal, grand mal, petit mal, epilepsi mioklonik dan epilepsi psikomotor	Kelelahan, sedasi mengantuk, dizziness agresif, hiperkinesia ruam, trombositopenia
Primidon	10-25 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-4 dosis	grand mal, epilepsi psikomotor, epilepsi fokal	Mengantuk dan hiperaktivitas

(Sumber: Soetomenggolo dan Ismael, 1999)

Tabel 2.3 Obat Antiepilepsi Pilihan Pertama dan Kedua

Serangan Parsial (sederhana, kompleks dan umum sekunder)
<ul style="list-style-type: none">• OAE pilihan pertama : karbamazepin, fenobarbital, pirimidon, fenitoin• OAE pilihan kedua: benzodiazepin, asam valproat
Serangan tonik-klonik
<ul style="list-style-type: none">• OAE pilihan pertama: karbamazepin, fenobarbital, primidon, fenitoin, asam valproat• OAE pilihan kedua: benzodiazepin, asam valproat
Serangan absens:
<ul style="list-style-type: none">• OAE pilihan pertama: etosuksimid, asam valproat• OAE pilihan kedua: benzodiazepin
Serangan mioklonik:
<ul style="list-style-type: none">• OAE pilihan pertama: benzodiazepin, asam valproat• OAE pilihan kedua: etosuksimid
Serangan tonik, klonik, atonik:
<ul style="list-style-type: none">• Semua OAE kecuali etosuksimid

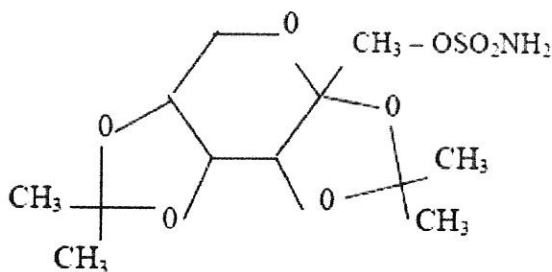
(Sumber: Soetomenggolo dan Ismael, 1999)

Pengobatan *infantile spasms* sampai saat ini belum memuaskan. Pemberian ACTH diyakini lebih efektif dibandingkan penggunaan kortikosteroid sehingga rekomendasi lini pertama adalah ACTH sedini mungkin. Namun efek samping ACTH harus diwaspadai. Sedangkan melalui penelitian, topiramate cukup efektif untuk monoterapi pada anak di atas 2 tahun. Mortalitas spasme infatil sekitar 25 %, yang 50% lagi diikuti dengan kemunduran atau keterlambatan perkembangan atau gejala sisa neurologis lain dan sekita 50% diantaranya berkembang menjadi epilepsi kronik. Bila kasus-kasus kriptogenik ditangani segera secara serius, prognosis akan lebih baik (Shorvon, 2001).

2. 2. Obat Topiramate

2. 2. 1. Definisi Obat Topiramate

Topiramate merupakan monosakarida tersubstitusi yang strukturnya berbeda dari semua obat antikejang lainnya. Formula empiris topiramate adalah $C_{12}H_{21}NO_8S$. Menurut Polter (2001) berat molekul 339,36. Topiramate berbentuk serbuk kristal putih yang berasa pahit. Topiramate paling cepat larut dalam larutan alkaline yang mengandung *sodium hydroxyde* atau *sodium phosphate* dan mempunyai pH 9 sampai 10. Topiramate tersedia dalam bentuk tablet dan sprinkle yang bisa dicampur dengan makanan atau minuman (Polter dan Meldrum, 2001).



Gambar 2.1. Struktur Topiramate

(Sumber: Glauser, 1999)

2. 2. 2. Farmakokinetik Topiramate

Polter (2001) melaporkan topiramate diabsorpsi dengan cepat (sekitar dua jam) dan bioavailabilitas sekitar 80%. Tidak ada efek makanan terhadap absorpsi, ikatan dengan protein plasma adalah minimal (15%) dan metabolisemenya hanya tingkat menengah (20-50%); tidak terbentuk metabolit aktif. Obat ini sebagian besar diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urine. Waktu-paruhnya sekitar 20-30 jam. Meskipun peningkatan kadar di dalam darah terlihat pada gagal ginjal dan gangguan hati, tidak ada efek jenis kelamin atau umur, tidak ada otoinduksi, tidak ada inhibisi metabolisme, dan kinetiknya bersifat linier. Interaksi obat terjadi dan

dapat menjadi kompleks, tetapi efek utamanya adalah terhadap kadar topiramate daripada terhadap kadar obat antikejang lainnya Z (Polter dan Medrum, 2001).

2. 2. 3. Sediaan dan Dosis Topiramate

Topiramate merupakan obat epilepsi baru dengan sediaan tablet 25 mg, 50 mg dan 100 mg juga dalam bentuk kapsul sprinkle 15 mg, 25 mg dan 50 mg. Obat ini diiminum sebelum atau sesudah makan dengan air segelas penuh, dengan dosis 6 mg/kgBB/hari pada anak (usia 2 sampai 16 tahun) (Elterman dan Glauser, 1999).

2. 2. 4. Efek Samping Topiramate

Gilliam dkk (2003) melaporkan efek samping yang cukup sering berhubungan dengan kelainan sistem saraf diantaranya yakni parestesia. Kejadian batu ginjal lebih banyak terjadi pada dewasa dibanding anak-anak. Tidak ada tanda idiosinkrasi toksisitas organ jangka panjang atau pendek yang dievaluasi dari penggunaan topiramate (Gilliam dkk, 2003).

Privitera dkk (2003) dalam penelitiannya melaporkan profil efek samping utama pada pasien yang diterapi topiramate adalah parestesia. Studi ini juga melaporkan keluhan kognitif cenderung untuk *dose-related* dan terjadi lebih sedikit pada monoterapi, selain itu topiramate tidak berefek pada pertumbuhan. Menurut Gilliam dkk (2003) kebanyakan efek samping cenderung menghilang setelah topiramate ditoleransi dengan baik.

2. 3. Penggunaan Topiramate Sebagai Terapi Epilepsi Pada Anak

Mikaeloff dkk (2003) diketahui melaporkan efikasi dan tolerabilitas topiramate sebagai terapi pada anak kurang dari 12 tahun dengan epilepsi refrakter sesuai sindrom epilepsi pada suatu penelitian prospektif multisenter. Topiramate efektif pada 50% pasien dari 128 pasien dengan epilepsi parsial dan 44% pada 79 pasien dengan epilepsi general. Pada anak kurang dari 4 tahun, topiramate mempunyai tolerabilitas yang baik. Penelitian Mikaeloff menyimpulkan topiramate efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general (Mikaeloff dkk, 2003).

Kahruman dkk (2003) diketahui juga melaporkan efikasi topiramate pada anak-anak dengan status epileptikus. Hasil penelitian pada 3 kasus dengan penyakit dasar yang berbeda menunjukkan potensial efikasi dari topiramate pada status epileptikus refrakter (Kahruman dkk, 2003).

Sousa dkk (2005) dimana melakukan penelitian topiramate untuk mengontrol kejang dan efek tambahan pada 22 pasien (18 perempuan) yang berusia 13-53 tahun. Pemberian topiramate dengan dosis sampai 200 mg/hari. Pasien dibagi menjadi 3 grup: dengan pemberian obat untuk mengontrol kejang dengan efek samping, tanpa pemberian obat untuk mengontrol kejang dan dengan pasien yang baru didiagnosis *juvenile myoclonic epilepsy* (JME). Hasilnya obat topiramate efektif dan bertoleransi baik dengan pasien JME, serta efek samping topiramate dapat ditoleransi dan obat ini dapat menjaga timbulnya serangan kejang pada sebagian pasien (Sousa dkk, 2005).

Menurut Glauser dkk (2007) mengenai topiramate terhadap penanganan epilepsi adalah sebagai berikut:

1. Topiramate efektif untuk menangani serangan epilepsi kejang pada dosis rendah sama efektifnya dengan dosis rendah obat antiepilepsi lainnya.
2. Obat topiramate dosis rendah menimbulkan efek samping lebih sedikit dibandingkan pada pemakaian dosis yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan penanganan epilepsi dengan inisial dosis rendah untuk semua tipe serangan kejang termasuk kejang parsial dan kejang general tonik-klonik.
3. Pemberian topiramate pada anak-anak memiliki respon lebih baik daripada orang dewasa
4. Monitor terapi obat topiramate lebih bermakna dengan dengan dosis optimal dengan sedikit efek samping

Penelitian Li dkk (2009) di Cina juga menunjukkan bahwa pemberian topiramate dapat meningkatkan metabolisme energi yang mengakibatkan hilangnya berat badan. Hal ini ditunjukkan dengan adanya peranan adiponectin yang berperan secara signifikan berperan dalam regulasi metabolik (Li dkk, 2009) .

Topiramate sebagai obat antiepilepsi baru dengan mekanisme kerja luas dan efek samping minimal, dapat direkomendasikan sebagai terapi epilepsi pada anak.

Tabel 2.4. Efikasi Obat Topiramate Pada Berbagai Penelitian

Penelitian	Hasil
Biton (1999)	Topiramate cukup baik ditoleransi dan efektif sebagai terapi tambahan untuk kejang tonik-klonik umum pada anak-anak dan dewasa.
Mikaeloff (2003), Perancis	Topiramate efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general.
Kahriman (2003)	Hasil penelitian pada 3 kasus dengan penyakit dasar yang berbeda menunjukkan potensial efikasi dari topiramate pada status epileptikus refrakter.
Sousa (2005), Brazil	Hasilnya obat topiramate efektif dan bertoleransi baik dengan pasien JME (<i>juvenile myoclonic epilepsy</i>), serta efek samping topiramate dapat ditoleransi dan obat ini dapat menjaga timbulnya serangan kejang pada sebagian pasien.
Glauser (2007), Amerika	<ol style="list-style-type: none"> 1. Topiramate efektif untuk menangani serangan epilepsi kejang pada dosis rendah sama efektifnya dengan dosis rendah obat antiepilepsi lainnya. 2. Obat topiramate dosis rendah menimbulkan efek samping lebih sedikit dibandingkan pada pemakaian dosis yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan penanganan epilepsi dengan inisial dosis rendah untuk semua tipe serangan kejang termasuk kejang parsial dan kejang general tonik-klonik. 3. Pemberian topiramate pada anak-anak memiliki respon lebih baik daripada orang dewasa 4. Monitor terapi obat topiramate lebih bermakna dengan dengan dosis optimal dengan sedikit efek samping

BAB III

PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI PADA ANAK DITINJAU DARI SEGI ISLAM

3.1. Penyakit Epilepsi Pada Anak Menurut Pandangan Islam

Sehat menurut bahasa Arab adalah *al-shihhah*, dalam Islam bukan hanya merupakan sesuatu yang berhubungan dengan masalah fisik (jasmani), melainkan juga menyangkut masalah psikis (jiwa). Karena itulah Islam memperkenalkan konsepsi *al-shihhah wa al'afiyat* (lazim diucapkan sehat wal'afiat). Maksud dari konsep ini yakni suatu kondisi sehat di mana seseorang mengalami kesehatan yang sempurna baik jasmani, maupun rohani atau fisik dan psikis. Jika makna sehat seluruhnya berhubungan dengan masalah fisik-ragawi, maka makna *al'afiat* ialah segala bentuk perlindungan Allah SWT untuk hamba-Nya dari segala macam tipu daya. Menurut Quraish Shihab yang dimaksud dengan *al'afiat* ialah berfungsinya seluruh anggota tubuh manusia sesuai dengan tujuan pencipta-Nya (Shihab, 1996).

Sudah menjadi semacam kesepakatan, bahwa menjaga agar tetap sehat dan tidak terkena penyakit adalah lebih baik daripada mengobati, untuk itu sejak dini diupayakan agar tetap sehat. Nabi sangat menekankan upaya menjaga kesehatan, bahkan dalam doa Nabi setiap pagi dan sore diantaranya yang selalu diminta adalah kesehatan (Zuhroni, 2003), seperti diriwayatkan dalam hadits Nabi:

﴿عَنْ عَبْدِ اللَّهِ بْنِ عُمَرَ يَقُولُ لَمْ يَكُنْ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَدْعُ هَؤُلَاءِ الدَّعَوَاتِ حِينَ يُصْبِحُ وَحِينَ يُمَسِّي اللَّهُمَّ إِنِّي أَسْأَلُكَ الْعَاقِبَةَ فِي الدُّنْيَا وَالْآخِرَةِ اللَّهُمَّ إِنِّي أَسْأَلُكَ الْعَفْوَ وَالْعَافِيَةَ فِي دِينِي وَدَيَّانِي وَأَهْلِي وَمَالِي﴾
(رواه احمد وابوداود وابن ماجه)

Artinya: “ Dari ‘Abdillah bin ‘Umar, ia berkata, Rasulullah SAW senantiasa tidak meninggalkan doa-doa ini, pada pagi dan sore hari, Ya Allah aku memohon kepada-Mu ampunan dan kesehatan di dunia dan akhirat, ya Allah, aku memohon kepada-Mu ampunan dan kesehatan agamaku, duniaku, keluargaku, dan hartaku.” (HR. Ahmad, Abu Dawud, dan Ibn Majah)

Manusia tidak selamanya akan sehat, adakalanya akan merasakan sakit. Dalam kondisi sakit, terkadang manusia menganggap bahwa hal tersebut merupakan musibah dari Allah. Anggapan ini tidak sepenuhnya benar karena sakit bisa merupakan cobaan sebagaimana firman Allah SWT:

كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَنَبَلُّوْكُمْ بِالْشَّرِّ وَالْخَيْرِ فِتْنَةً وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ ﴿٣٥﴾

Artinya: ”Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati. Kami akan menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan (yang sebenarnya). Dan hanya kepada kamilah kamu dikembalikan” (Q.S Al-Anbiya (21): 35).

Dari ayat tersebut dapat digambarkan bahwa sakit adalah cobaan atau ujian dari Allah kepada umatnya. Sakit juga bisa dijadikan peringatan Allah kepada hamba-Nya sehingga Allah memberikan pengampunan kepada hamba-Nya, sesuai dengan hadits Rasulullah:

﴿عَنْ أَبِي سَعِيدٍ الْخُدْرِيِّ وَعَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ مَا يُصِيبُ الْمُسْلِمَ مِنْ نَصَبٍ وَلَا وَصَبٍ وَلَا هَمٍّ وَلَا حُزْنٍ وَلَا أذى وَلَا غَمٍّ حَتَّى الشُّوْكَةِ يُشَاكُّهَا إِلَّا كَفَّرَ اللَّهُ بِهَا مِنْ خَطَايَاهُ﴾ (رواه البخارى ومسلم والترمذى واحمد)

Artinya: “ Dari Abu Sa’id Al-Khudri dari Abu Hurairah dari Nabi SAW. Beliau bersabda: Tidak menimpa seorang muslim berupa kepayahan kesakitan, duka cita, kesedihan, penyakit, kesempitan bahkan duri yang menusuk diri orang itu melainkan Allah menghapus kesalahan orang itu.” (HR. Al-Bukhari)

Hikmah yang dapat diambil dari hadits di atas adalah seseorang yang sakit tidak seharusnya mengeluh kepada Allah, tetapi seharusnya orang tersebut berusaha untuk berobat dan memohon kesembuhan dari Allah SWT (Ahsin, 2007), sebagaimana yang disebutkan dalam ayat al-Qur’an:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya:”Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” (Q.S Asy-Syu’ara (26): 80).

Di antara penyakit-penyakit tersebut antara lain adalah penyakit epilepsi pada anak yang dapat menimbulkan serangan berulang. Epilepsi adalah sindroma otak kronis dengan berbagai macam etiologi dengan ciri-ciri timbulnya serangan paroksismal dan berkala akibat lepas muatan listrik abnormal neuron-neuron otak secara berlebihan yang bersifat reversibel dengan berbagai manifestasi klinik dan laboratorik (Kapita Selekt, 2000).

Berkaitan dengan umur, grafik prevalensi epilepsi menunjukkan pola bimodal. Prevalensi epilepsi pada bayi dan anak-anak cukup tinggi, menurun pada dewasa muda dan pertengahan, kemudian meningkat lagi pada kelompok usia lanjut (Harsono dkk, 2006).

Penatalaksanaan primer pada penderita epilepsi bertujuan agar kualitas hidup optimal untuk pasien sesuai dengan perjalanan penyakit epilepsi dan disabilitas fisik maupun mental yang dimilikinya dapat tercapai. Tujuan tersebut hanya akan dicapai

melalui beberapa upaya yang diolah serta diterapkan secara holistik antara lain adalah menghentikan bangkitan, mengurangi frekuensi bangkitan, mencegah timbulnya efek samping, menurunkan angka kesakitan dan kematian serta mencegah timbulnya efek samping obat anti epilepsi (Robbins dan Vinay, 1995).

Penentuan faktor penyebab kejang sangat menentukan untuk tatalaksana selanjutnya, karena kejang dapat diakibatkan oleh berbagai macam etiologi antara lain idiopatik, faktor genetik, faktor herediter, gangguan metabolik yang dapat dicegah dengan pemberian nutrisi yang baik (Harsono dkk, 2006).

Islam juga melarang setiap muslim melakukan sesuatu yang dapat merusak badan. Islam memberikan hak badan, sesuai dengan fungsi dan daya tahannya, sebagaimana sabda Nabi:

إِنَّ لِيَجْسَدِكَ عَلَيْكَ حَقًّا

Artinya: "Bahwa badanmu mempunyai hak"

Islam menekankan kepada setiap muslim keteraturan mengatur ritme hidup dengan cara tidur yang cukup dan istirahat yang cukup, di samping hak-haknya kepada Tuhan melalui ibadah. Islam juga memberi tuntunan agar mengatur waktu untuk istirahat bagi jasmani. Keteraturan tidur dan berjaga diatur secara proporsional, masing-masing anggota tubuh memiliki hak yang mesti dipenuhi. Di sisi lain, Islam melarang membebani badan melebihi batas kemampuannya. Terhadap kebutuhan jasmani manusia, Islam memberi tuntunan agar mengatur waktu untuk istirahat seperti ditegaskan dalam al-Qur'an:

وَمِنْ رَّحْمَتِهِ جَعَلَ لَكُمُ اللَّيْلَ وَالنَّهَارَ لِتَسْكُنُوا فِيهِ وَلِتَبْتَغُوا مِنْ
فَضْلِهِ وَلَعَلَّكُمْ تَشْكُرُونَ

Artinya: " Dan karena rahmat-Nya, Dia jadikan untukmu malam dan siang, supaya kamu beristirahat pada malam itu dan supaya kamu mencari sebahagian dari karunia-Nya (pada siang hari) dan agar kamu bersyukur kepada-Nya." (QS. Al- Qashash (28):73)

Stres adalah reaksi tubuh (fisik) dan manakala fungsi organ-organ tubuh sampai terganggu dinamakan distres. Setiap permasalahan yang menimpa pada diri seseorang dapat mengakibatkan gangguan fungsi/faal organ tubuh seseorang (Zuhroni, 2003).

Konsep yang ditawarkan oleh al-Qur'an, jika seseorang pasrah kepada Allah dan berlaku baik maka dia tidak akan khawatir, takut, gelisah yang dapat menjadikan seseorang stress dan gelisah (Ahsin, 2007). Seperti Firman Allah dalam al-Quran:

بَلَىٰ مَنْ أَسْلَمَ وَجْهَهُ لِلَّهِ وَهُوَ مُحْسِنٌ فَلَهُ أَجْرُهُ عِنْدَ رَبِّهِ
وَلَا خَوْفٌ عَلَيْهِمْ وَلَا هُمْ يَحْزَنُونَ ﴿١١٢﴾

Artinya: "(Tidak demikian) dan bahkan barangsiapa yang menyerahkan diri kepada Allah, sedang ia berbuat kebajikan, maka baginya pahala pada sisi Rabbnya dan tidak ada kekhawatiran terhadap mereka dan tidak (pula) mereka bersedih hati." (QS. Al-Baqarah (2) :112)

Firman Allah yang lain agar pasrah dan berlaku baik :

إِنَّ الَّذِينَ قَالُوا رَبُّنَا اللَّهُ ثُمَّ اسْتَقَامُوا فَلَا خَوْفٌ عَلَيْهِمْ وَلَا هُمْ يَحْزَنُونَ ﴿١٣﴾

Artinya: "Sesungguhnya orang-orang yang mengatakan: Rabb kami ialah Allah, kemudian mereka tetap istiqamah maka tidak ada kekhawatiran terhadap mereka dan mereka tiada (pula) berduka cita. (QS. Al-Ahqaaf (46) :13)

Dalam menghadapi rasa cemas, takut, gelisah ini menurut konsep al-Qur'an harus diatasi, selain dengan obat dari dokter juga diobati dengan mengingat Allah, dengan cara demikian dijamin jiwa akan menjadi tenang (Ahsin, 2007)

Di antara faktor yang menyebabkan seseorang mengalami kegelisahan, sebagaimana dinyatakan dalam al-Qur'an adalah karena adanya ajakan setan dan manusia, faktor diri sendiri atau keluarga, harta, teman, dan lain-lain. Sebagaimana yang disebutkan dalam firman Allah:

مِن شَرِّ الْوَسْوَاسِ الْخَنَّاسِ ﴿٤﴾ الَّذِي يُوَسْوِسُ فِي صُدُورِ النَّاسِ ﴿٥﴾
مِنَ الْجِنَّةِ وَالنَّاسِ ﴿٦﴾

Artinya: “ Dari kejahatan bisikan syaitan yang biasa bersembunyi, yang membisikkan kejahatan ke dalam dada manusia. Dari (golongan) jin dan manusia.” (QS. An-Naas (114) : 4,5,6)

Istilah stress dan depresi seringkali tidak dapat dipisahkan satu dengan lainnya, karena bila seseorang stres memikirkan sesuatu bisa berakibat timbulnya depresi (Zuhroni, 2003).

3.2. Anjuran Berobat pada Penderita Epilepsi dalam Ajaran Islam

Zaman dahulu para *mutadayyin* (orang yang taat menjalankan agama) menolak berobat dan mencari kesembuhan karena dianggap melawan takdir. Mereka menyangka bahwa adalah wajib sabar dari cobaan yang menimpa dan ridha terhadap takdir tanpa harus ada usaha mencari kesembuhan (Qardhawi, 1998). Justru hal tersebut tidak sejalan dengan ketentuan agama. Dalam sebuah hadits, Nabi Muhammad SAW pernah mengajarkan untuk berobat apabila seseorang ditimpa penyakit, sebagaimana sabda beliau :

عَنْ عَمْرَوَيْنِ دِينَارٍ عَنْ هِلَالِ بْنِ يَسَافٍ قَالَ : دَخَلَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ عَلَى مَرِيضٍ يَعُودُهُ فَقَالَ: أُرْسِلُوا إِلَى

طَيِّبٍ فَقَالَ قَائِلٌ وَأَنْتَ تَقُولُ ذَلِكَ يَا رَسُولَ اللَّهِ؟ قَالَ نَعَمْ إِنَّ
اللَّهَ عَزَّوَجَلَّ لَمْ يُنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: "Amar bin Dinar meriwayatkan, dari Hilal bin Jasaf bahwa Rasulullah SAW menjenguk orang sakit, lalu bersabda " Bawalah ke dokter" maka berkatalah seorang dari yang hadir " Engkau berkata demikian ya Rasulullah ? " Beliau menjawab: " Ya, karena Allah Azza Wa Jalla tidak menurunkan sesuatu penyakit melainkan menurunkan pula penyembuhannya ". (HR. al-Bukhari dan Muslim).

Bagi seseorang yang menderita suatu penyakit, ia tidak boleh berputus asa di dalam upaya mencari pengobatan, karena setiap penyakit itu juga diciptakan oleh Allah obatnya, Rasulullah SAW menegaskan dalam haditsnya:

عَنْ جَابِرِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ
وَسَلَّمَ إِنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا صِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ
عَزَّوَجَلَّ

Artinya : "Dari Jabir bin Abduillah ra, dari Nabi SAW beliau bersabda : Setiap penyakit ada obatnya. Apabila penyakit telah bertemu dengan obatnya, maka penyakit itu akan sembuh atas izin Allah, Tuhan Yang Maha Perkasa dan Maha Agung". (HR. Muslim).

3.3. Pandangan Islam Mengenai Penanganan Epilepsi

Sesungguhnya yang menyembuhkan penyakit itu Allah, tetapi apabila seseorang dalam keadaan sakit dianjurkan untuk tetap berusaha menyembuhkannya dengan jalan berobat, sesuai dengan firman Allah:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya: "Dan bila aku sakit Dialah yang menyembuhkan." (QS. Asy Syua'ara (26):

80)

Anjuran berobat juga dinyatakan dalam hadits Rasulullah SAW:

تَدَاوُوا عِبَادَ اللَّهِ فَإِنَّ اللَّهَ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ دَوَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاجِدِ الْهَرَمَ

Artinya: "Berobatlah kamu wahai manusia, karena sesungguhnya Allah tidak memurunkan sesuatu penyakit tanpa memurunkan obatnya, kecuali satu penyakit yaitu tua (pikun)." (HR. Ahmad)

Dalam ajaran Islam, berobat termasuk tindakan yang dianjurkan. Dalam berbagai riwayat menunjukkan bahwa Nabi pernah brobat untuk dirinya sendiri, serta pernah menyuruh keluarga dan sahabatnya agar berobat ketika sakit. Di antara teknik pengobatan yang dilakukan Nabi adalah menggunakan cara-cara tertentu sesuai dengan perkembangan zaman saat itu (Zuhroni, 2003).

Penatalaksanaan primer pada penderita epilepsi bertujuan agar kualitas hidup optimal untuk pasien sesuai dengan perjalanan penyakit epilepsi dan disabilitas fisik maupun mental yang dimilikinya dapat tercapai (Robbins dan Vinay, 1995).

Dalam kemajuan dibidang epileptologi anak, masih terdapat 10-15% penderita yang resisten terhadap pengobatan biasa. Dengan kemajuan di bidang farmakologi dan lebih terbukanya pengetahuan mengenai patofisiologi epilepsi pada anak, saat ini banyak berkembang obat-obat epilepsi baru (Saharso dkk, 2002).

Mikaeloff dkk (2003) melaporkan efikasi dan tolerabilitas topiramate sebagai terapi pada anak kurang dari 12 tahun dengan epilepsi refrakter sesuai sindrom epilepsi pada suatu penelitian prospektif multisenter. Topiramate efektif pada 50% pasien dari 128 pasien dengan epilepsi parsial dan 44% pada 79 pasien dengan epilepsi general. Pada anak kurang dari 4 tahun, topiramate mempunyai tolerabilitas yang baik. Penelitian Mikaeloff menyimpulkan topiramate efektif dan ditoleransi

dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general.

Penderita epilepsi harus menyadari bahwa penyakit adalah suatu cobaan dan takdir yang ditimpakan Allah kepadanya dan harus diterima dengan ikhlas dan lapang dada serta berikhtiar semaksimal mungkin (Zuhroni, 2003). Sebagaimana sabda Rasulullah SAW:

عَنْ أَبِي خُزَامَةَ قَالَ قُلْتُ يَا رَسُولَ اللَّهِ أَرَأَيْتَ رُقِيَ
نَسْتَرُ قِيَهَا وَدَوَاءً نَنْدَاوِي بِهِ وَتُقَاةً نَتَّقِيهَا هَلْ تَرُدُّمِنْ قَدَرِ اللَّهِ
شَيْئًا فَقَالَ هِيَ مِنْ قَدَرِ اللَّهِ

Artinya: "Dari Abi Khuzamah, ia berkata: " Aku bertanya: " Ya Rasulullah! Bagaimana pendapatmu tentang melafazkan kata-kata do'a untuk memohon kesembuhan, kami bacakan do'a itu dan tentang obat yang kami pergunakan untuk mengobati penyakit serta tentang kata-kata do'a untuk mohon perlindungan/ pemeliharaan, lalu kami bacakan do'a itu ? Tidakkah hal itu berarti menolak takdir (ketentuan) Allah ? Maka Nabi SAW menjawab: " Hal itu juga termasuk takdir Allah". (HR. Ahmad dan al-Turmudzi).

Di samping ikhtiar dan berdo'a, sebagai seorang muslim yang mengalami sakit hendaknya memiliki keyakinan untuk sembuh. Kadangkala Allah memberikan suatu penyakit sebagai ujian dan jembatan bagi seorang hamba untuk mendekatkan diri kepada-Nya. Bagi seorang muslim, yang paling utama dalam hidup ini adalah mendapatkan ridha Allah, sehingga hal itu tidak perlu menjadi masalah. Allah berfirman:

وَإِنْ يَمْسَسْكَ اللَّهُ بَضْرًا فَلَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا هُوَ وَإِنْ يُرِدْكَ بِخَيْرٍ
فَلَا رَادَّ لِفَضْلِهِ

Artinya: "Jika Allah menimpakan suatu kesusahan kepadamu, maka tidak seorangpun yang dapat menghilangkan kecuali Dia. Jika Allah menghendaki kesentosaan bagimu, tidak ada seorangpun yang mampu menolak karunia-Nya..." (QS. Yunus (10): 107).

Ujian yang diberikan Allah dijadikan motivasi membentuk diri menjadi lebih beriman dan bertaqwa Allah berfirman:

إِنَّ أَكْرَمَكُمْ عِنْدَ اللَّهِ اتَّقَاكُمْ

Artinya: “*Sesungguhnya orang yang paling mulia di antara kamu di sisi Allah ialah orang yang paling bertakwa di antara kamu*”. (QS. Al-Hujurat (49): 13).

Sakit di samping merupakan cobaan dan takdir bagi penderitanya juga merupakan musibah yang tidak diinginkan. Apabila bersabar menghadapi musibah tersebut maka Allah akan mengampuni dosa yang telah dilakukan, sebagaimana Rasulullah SAW bersabda:

مَمِّنْ مُصِيبَةٍ تُصِيبُ الْمُسْلِمَ إِلَّا كَفَرَ اللَّهُ بِهَا عَنْهُ حَتَّى
الشَّوْكَةِ يُسَاكِمَهَا

Artinya: “*Setiap kali orang Islam mendapat malapetaka, Allah mengampuni dosanya karena malapetaka itu, bahkan yang disebabkan oleh terkena duri*”. (HR. al-Bukhari).

3.4. Penggunaan Topiramate Sebagai Terapi Epilepsi Pada Anak Menurut Islam

Pada prinsipnya, obat-obat anti epilepsi harus segera diberikan dengan senantiasa memperhatikan apakah pasien juga menderita penyakit yang masih aktif, misalnya tumor cerebri, hematoma subdural kronik, mengidentifikasi hal-hal lain yang harus dilakukan secara bersamaan (Harsono, 2007).

Elterman dkk (1999) telah melakukan penelitian terhadap efikasi topiramate 6 mg/kgBB/hari pada anak (usia 2 sampai 16 tahun) sebagai terapi untuk pasien dengan kejang parsial yang tidak terkontrol pada suatu percobaan multisenter, acak,

plasebo-kontrol, buta ganda. Hasil penelitian menunjukkan pasien yang diterapi topiramate mempunyai median persentase reduksi kejang yang lebih besar daripada plasebo. Hasil penelitian ini menyimpulkan topiramate aman dan efektif untuk terapi kejang parsial pada anak.

Topiramate merupakan monosakarida tersubstitusi yang strukturnya berbeda dari semua obat antikejang lainnya. Formula empiris topiramate adalah C₁₂H₂₁NO₈S (Porter dan Meldrum, 2001).

Kahruman dkk (2003) juga melaporkan efikasi topiramate pada anak-anak dengan status epileptikus. Hasil penelitian pada 3 kasus dengan penyakit dasar yang berbeda menunjukkan potensial efikasi dari topiramate pada status epileptikus refrakter.

Di dalam agama Islam banyak tuntunan baik dalam al-Qur'an maupun hadits Nabi yang merujuk kepada ketiga jenis kesehatan (kesehatan jasmani, rohani, dan sosial). Upaya untuk memperoleh kesehatan tersebut dapat dilakukan dalam bentuk upaya promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif (Ahsin, 2007).

Ulama berbeda pendapat tentang hukum menggunakan segala sesuatu yang membahayakan otak atau menghilangkan ingatan termasuk zat-zat adiktif karena termasuk dalam sejenis khamr. Jumhur fuqaha (Malik, al-Syafi'i, Hanabilat dan sebagian Hanfiyat) berpendapat bahwa menggunakan khamr untuk obat atau mencampurkannya dengan bahan lain adalah haram (Zuhroni dkk, 2003).

Di antara dasar yang dipergunakan untuk menetapkan keharamannya, antara lain adalah hadits Nabi :

﴿إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالذَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ﴾
(رواه ابوداود)

Artinya : “*Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obatnya, dan diadankannya bagi tiap-tiap penyakit obatnya, maka berobatlah kamu, namun janganlah berobat dengan yang haram.*” (HR. Abu Dawud).

Dalam hadits lain juga ditegaskan :

﴿أَنَّ طَارِقَ بْنَ سُوَيْدٍ الْجُعْفِيَّ سَأَلَ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ عَنِ الْخَمْرِ فَتَهَاؤُ أَوْ كَرِهَ أَنْ يَصْنَعَهَا فَقَالَ إِنَّمَا أَصْنَعُهَا لِلدَّوَاءِ فَقَالَ إِنَّهُ لَيْسَ بِدَوَاءٍ وَلَكِنَّهُ دَاءٌ﴾ (رواه مسلم والترمذى وابوداود واحمد)

Artinya: “*Bahwa Thariq bin suwaid bertanya kepada Rasul tentang khamar, maka Rasul melarangnya, lalu Thariq berkata pula “saya hanya membuatnya untuk obat”. Nabi Muhammad SAW pun berkata, “itu bukan obat, tetapi penyakit.”* (HR. Ahmad, Muslim, Abu Dawud, al-Tirmidzi).

Topiramate merupakan obat mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi GABA, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} channel, dan antagonis reseptor glutamat. dan bukan terbuat dari barang yang haram karena tidak membahayakan otak atau menghilangkan ingatan seperti zat-zat adiktif yang termasuk dalam sejenis khamr, sehingga penggunaan topiramate untuk terapi epilepsi pada anak dibolehkan.

Selain itu topiramate merupakan obat yang aman karena efek samping penggunaannya sedikit (Gilliam dkk, 2003)

Namun mengenai penggunaan obat antiepileptik pada penderita epilepsi dimaksudkan agar pasien tidak mengalami serangan berulang epilepsi yang resisten dengan pengobatan konservatif yang akan apabila hal itu terjadi dapat menimbulkan dampak yang berbahaya. Karena hal ini berada dalam keadaan darurat. Sebagian ulama, diantaranya adalah dari kalangan Syafi'iyat, Abu Tsaur, dan menyatakan hukumnya boleh dalam keadaan darurat, demikian juga seluruh barang najis dan yang haram lainnya meskipun tidak najis (Zuhroni dkk, 2003).

Tuntunan menjaga kesehatan sejalan dengan pola ajaran Islam secara menyeluruh, yakni mencegah terjadinya sesuatu yang berakibat buruk atau mengambil langkah-langkah preventif seperti yang diungkapkan dalam kaidah “mencegah lebih baik dibanding mengobati”.

الْمَنْعُ أَسْهَلُ مِنَ الرَّفْعِ

Artinya: “Menolak lebih mudah daripada menghilangkanan.”

Menurut Ahsin (2007) upaya kuratif di bidang kesehatan adalah upaya untuk mengobati serangan epilepsi yang tidak berespon dengan pengobatan konservatif. Upaya kuratif ini ini tercermin dari ayat yang menjelaskan bahwa manusia dilarang menjatuhkan diri atau merusak diri, baik jasmani maupun rohani. Artinya, manusia wajib memelihara kesehatan dan bahkan meningkatkannya. Seperti yang dijelaskan dalam firman Allah:

وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ . . . ﴿١٩٥﴾

Artinya: “Dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan.”
(QS. Al-Baqarah (2): 195)

Rasulullah menjelaskan mengenai kewajiban manusia memelihara kesehatannya bahkan berupaya untuk meningkatkannya dengan cara memberikan hak-hak tubuh sehingga dapat terhindar dari hal-hal yang dapat merusak dan menyebabkan tubuh sakit, sebagaimana beliau bersabda:

إِنَّ لِيْجْسِدِكَ عَلَيْكَ حَقًّا

Artinya: “Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu.” (HR. Al-Bukhari)

Dalam hal demikian Rasulullah menegur beberapa sahabatnya yang bermaksud melampaui batas beribadah, sehingga kebutuhan jasmaniahnya terabaikan dan kesehatannya terganggu (Ahsin, 2007).

Dari uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa penggunaan Topiramate sebagai pencegah timbulnya serangan berulang sejalan dengan ayat al-Qur'an dan hadits di atas yang menyatakan bahwa mencegah lebih baik daripada mengobati serta diharuskan untuk selalu menjaga kesehatan agar tidak jatuh kepada yang lebih buruk, karena penggunaan topiramate ini bertujuan untuk mengobati serangan epilepsi berulang. Agama Islam juga memperbolehkan penggunaan topiramate sebagai obat untuk epilepsi pada anak serta efek samping yang ditimbulkan tidak membahayakan penderita epilepsi sehingga tidak bertentangan dengan aturan Allah SWT. Serta hal ini merupakan upaya pengobatan yang bermanfaat bagi manusia dan Islam memperbolehkan segala bentuk perkembangan dari ilmu pengetahuan yang memberikan kemashlahatan bagi umatnya. Pembolehan pelaksanaan terapi medis dalam ajaran Islam dianggap sebagai upaya untuk menjaga kehidupan dan menghindari dari yang dapat membinasakannya. Ketentuan ini berdasarkan beberapa ayat al-Qur'an dan hadits Nabi SAW.

BAB IV

KAITAN PandANGAN ANTARA ILMU Kedokteran dan Islam
TENTANG PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
PADA ANAK

Berdasarkan uraian di atas, penulis mendapatkan kaitan antara pandangan Kedokteran dan Islam, yaitu sebagai berikut:

1. Menurut ilmu kedokteran, topiramate mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi GABA, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} channel, dan antagonis reseptor glutamat. Aktifitas ini yang membuat topiramate mempunyai spektrum luas untuk efek anti-kejang secara eksperimental dan klinis. Obat ini memiliki efek samping minimal sehingga aman untuk digunakan sebagai obat antiepilepsi pada anak. Efikasi pada topiramate efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general, JME (*juvenile myoclonic epilepsy*), serta status epileptikus refrakter.
2. Dalam Islam, penggunaan obat topiramate sesuai dengan ayat al-Qur'an dan hadis yang menyatakan bahwa setiap muslim diharuskan untuk berobat apabila sakit, serta selalu menjaga kesehatannya agar tidak jatuh kepada keadaan yang lebih buruk karena penggunaan topiramate ini bertujuan untuk menghentikan dan mencegah serangan kejang epilepsi berulang. Topiramate bukan merupakan obat yang haram dan memiliki efek samping yang sedikit serta cukup aman untuk digunakan sehingga Islam membolehkannya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Mekanisme terjadinya epilepsi disebabkan oleh peningkatan aktifitas listrik yang berlebihan pada neuron-neuron dan mampu secara berurutan merangsang sel neuron lain secara bersama-sama melepaskan muatan listriknya yang diduga disebabkan oleh peningkatan aktifitas listrik yang berlebihan pada neuron-neuron.
2. Topiramate mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi GABA, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} *channel*, dan antagonis reseptor glutamat. Aktifitas-aktifitas ini yang membuat topiramate mempunyai spektrum luas untuk efek anti-kejang secara eksperimental dan klinis, dengan demikian dapat menghentikan dan mencegah timbulnya serangan epilepsi pada anak.
3. Menurut pandangan kedokteran topiramate obat antiepilepsi yang aman karena memiliki efek samping yang minimal sehingga dapat digunakan untuk terapi epilepsi pada anak dan obat ini pun sesuai dengan ayat al-Qur'an dan hadist karena bertujuan untuk menghentikan dan mencegah serangan kejang epilepsi berulang. Topiramate bukan merupakan obat yang haram dan memiliki efek samping yang sedikit serta cukup aman untuk digunakan sehingga Islam membolehkannya.

5.2. Saran

1. Bagi penderita epilepsi pada anak disarankan orang tuanya untuk memperhatikan anaknya agar dapat mematuhi anjuran yang diberikan dokter berkaitan dengan penanganan penyakitnya. Penderita yang telah terdiagnosis menderita epilepsi harus sering memeriksakan dirinya ke dokter agar penyakitnya dalam keadaan terkontrol.
2. Untuk kalangan medis di Indonesia dapat menjadikan topiramate sebagai terapi antiepileptik baru untuk pasien epilepsi pada anak yang resisten dengan pengobatan pada umumnya.
3. Kepada ulama, diharapkan dapat mengajarkan umat agar sabar dalam menghadapi penyakit, ikhtiar dalam mencari pengobatan serta mengajarkan pola hidup sehat sesuai dengan al-Qur'an dan Hadits untuk menghindari timbulnya serangan epilepsi pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 1998. Departemen Agama Republik Indonesia. Semarang. Karya Toha Putra.
- Ahsin 2007. Fikih Kesehatan. Jakarta. Amzah..
- Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S 1996. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. Epilepsia. 37,24-30.
- Benn, EK, Hauser,WA, Shih T 2008. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. Epilepsia. 49, 1431-9.
- Biton V, Montorius GD, Ritter F, Riviello JJ, dkk. 1999. A randomized, placebocontrolled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology. 52,1330-7.
- Budiarto G 1998. Epilepsi, volume 3, hal 7-10. Perhimpunan Penanggulangan Epilepsi Indonesia, Surabaya.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 22,489-501.
- Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, dkk. 1999. A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology.52,1338-44.
- Everitt, AD, Sander, JW 1998. Incidence of epilepsy is now higher in elderly people than children. Br Med J. 316, 780.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, dkk. 2004. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Neurology 62,1252-60.
- Utama H 1995. Antikonvulsi, dalam Farmakologi dan Terapi (Ganiswara GS, Setiabudy R, Suyatna, Purwastyastuti, Nafrialdi, ed). hal 163-168. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Gilliam FG, Velloso F, Bomhof MAM, Gazda SK, dkk. 2003. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 60, 196-202.
- Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, dkk. 2007. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. J Child Neurol 22(6), 693-699.

- Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP. 2007. Status epilepticus. Pediatr Clin North Am, 48,683-94.
- Harsono, Endang K, Suryani G. 2006. Pedoman tatalaksana epilepsi. Jakarta. Perdossi.
- Harsono. 2007. Kapita selekta neurologi. Jakarta. Gajah Mada University Press.
- Heaney, DC, Bell, GS, Sander, JW. 2008. The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. Epilepsia 49 ,Suppl 1:35-9.
- Huser, WA; Beghi, E. 2008. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia 49, Suppl 1:8-12.
- Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, dkk. 2003. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. Epilepsia 44(10),1353-6.
- Li, Hai Feng, Zou, Yan, Xia, Zhe Zhi, dkk. 2009. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. Acta Paediatrica ISSN 0803-5253
- Mardjono M, Sidharta P. Neurologi Klinis Dasar. Edisi ke-6, hal 439-47. Dian Rakyat. Jakarta.
- Mikaeloff Y, Martin DS, Mancini J, Peudenier S, dkk. 2003. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. Epilepsy Res 53(3), 225-32.
- Polter RJ, Meldrum BS 2001. Antiseizure drug, dalam Basic and clinical pharmacology (Bertram G. Katzung, editor). 8th ed, hal 84-127. McGraw-Hill companies Singapore.
- Privitera MD, Brodie MJ, Chadwick DW, Neto W, dkk. 2003. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand (107),165-175.
- Robbins S, Vinay K 1995. Epilepsy, dalam Buku Ajar Patologi 2 . (Tjarta A, Kurniawan NA, ed) hal 810. EGC. Jakarta.
- Roth HI, Drislane FW 1998. Seizures. Neurol Clin 16,257-84.
- Saharso D, Erny, Poerwadi T 2002. Epilepsy, dalam Pedoman pengobatan epilepsi pada anak (Permono B, Soeparto P, Kaspan MF, Soegijanto S, ed). Pendidikan kedokteran berkelanjutan ilmu kesehatan anak FK Unair. Surabaya.
- Sander, JW. 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol16,165-70.

- Schweich PJ, Zempsky WT. 1999. Selected topic in emergency medicine, dalam Oski's pediatrics (McMilan JA, DeAngelis CD, Feigen RD, Warshaw JB, ed). Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Shihab. 1996. Wawasan Al-Quran. Jakarta. Mizan.
- Shervon S. 2001. Epilepsi. Perhimpunan penanggulangan Epilepsi Indonesia, Surabaya.
- Passat J 2000. Kelainan paroksismal, dalam Buku Ajar Neurologi Anak (Soetomenggolo, Ismael S, ed), hal 190-192. BP IDAI. Jakarta.
- Sousa, Patricia D, Filho, Gerardo M, Garzon, Eliana, dkk. 2005. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr 63(3-B),733-737
- Syeiban Z, Markam S, Harahap T 2000. Epilepsi, dalam Penuntun Neurologi (Marjono M, Priguna, ed), hal 107. Binarupa Aksara. Jakarta.
- Zuhroni. 2003. Islam Untuk Disiplin Ilmu Kesehatan dan Kedokteran 2. Jakarta. Departemen Agama RI.