



# Efektivitas Profilaksis Antiepileptik pada Kasus Kejang Demam: Sebuah Telaah Berbasis Bukti

**Lina Ninditya**

RS Aulia, Jakarta Selatan, Indonesia

## ABSTRAK

Kejang demam merupakan penyebab paling sering kejang pada anak. Klinisi sering memberi antipiretik dan antiepileptik saat episode demam untuk mencegah kejang demam, padahal efektivitasnya masih diperdebatkan. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan terapi profilaksis antiepileptik pada kasus kejang demam. Pencarian literatur dilakukan secara terstruktur pada situs resmi *Pubmed* dan *the Cochrane Library*. Judul dan abstrak yang disitasi kemudian ditapis sesuai kriteria yang telah ditentukan. Telaah kritis dilakukan berdasarkan kriteria standar relevansi, validitas, kepentingan, dan mampu laksana. Studi ini menelaah kritis sebuah *systematical review* yang valid, penting, dan mampu laksana. Diperoleh hasil bahwa terapi antiepilepsi profilaksis baik intermiten maupun rumatan tidak efektif untuk mencegah berulangnya kejang demam.

**Kata kunci:** Antiepileptik, kejang demam, profilaksis

## ABSTRACT

Febrile seizure is the most common cause of seizure occurred in children. Physicians often give antiepileptic and antipyretic during fever as prophylactic, while the benefit is still being debated among scientists. A Pubmed and Cochrane Library search were conducted to search all studies on the effectiveness of antiepileptics as prophylactics in febrile seizure. The articles were screened by applying inclusion and exclusion criterias. The remaining 1 article was appraised on the validity, importance, and applicability based on evidence-based medicine toolkit. The result was that intermittent and continous prophylactic therapy is not effective to prevent recurrent febrile convulsion. **Lina Ninditya.** **Effectiveness of Prophylactic Anticonvulsant in Febrile Seizure**

**Keywords:** Antiepileptik, febrile seizure, prophylaxis

## PENDAHULUAN

Kejang demam merupakan tipe kejang tersering pada anak. Sejak awal abad kedua puluh, perlunya terapi antiepileptik pada anak dengan kejang demam sudah diperdebatkan.<sup>1</sup> Setelah kejang demam pertama, terdapat risiko berulang sebesar 15-70%.<sup>2</sup> Kurang lebih sepertiga anak-anak dengan riwayat kejang demam mengalami kejang demam berulang, 75% dalam setahun dan 90% dalam dua tahun sejak kejadian kejang demam pertama.<sup>3</sup> Prevalensi kejang demam di Amerika Utara dan Eropa Barat antara 2 sampai 5 persen, prevalensi di Asia lebih tinggi. Di Jepang, prevalensi mencapai 7% bahkan ada yang melaporkan 9-10%.<sup>3</sup> Walaupun bersifat jinak, kejang demam dapat menakutkan dan menimbulkan kecemasan bagi keluarga atau pengasuh.<sup>3</sup> Angka kejadian berulang sebesar 30-50% dan kekhawatiran keluarga merasionalkan penggunaan profilaksis.<sup>4</sup>

Beberapa bukti menunjukkan baik terapi intermiten diazepam oral/rektal maupun profilaksis kontinu dengan fenobarbital atau valproat oral efektif menurunkan risiko berulangnya kejadian kejang demam, tetapi belum ada bukti bahwa pengobatan ini dapat menurunkan risiko berulangnya epilepsi.<sup>5</sup> Dalam sebuah studi disebutkan bahwa terapi profilaksis direkomendasikan terutama bagi anak-anak yang tinggal di daerah yang jauh dari pertolongan medis.<sup>6</sup>

Mengingat tingginya angka kejadian kejang demam berulang dan kecemasan keluarga atau pengasuh, studi literatur ini bertujuan untuk mengkaji secara *evidence based medicine* mengenai efektivitas terapi profilaksis dalam mencegah berulangnya kejang pada kasus kejang demam. Informasi ini dapat sebagai bahan pertimbangan pemberian profilaksis antiepileptik pada kasus kejang demam.

## Metode Pencarian dan Seleksi

Pencarian jurnal dilakukan di dua *database* internasional, yaitu *Pubmed* dan *Cochrane Library* pada tanggal 14 April 2014 (**Tabel 1**), untuk menjangring seluruh penelitian yang membahas efektivitas terapi profilaksis: antiepileptik intermiten dan rumatan pada kasus kejang demam. Metode seleksi dilakukan dengan memasukkan kata kunci terkait, kemudian jurnal yang muncul diseleksi berdasarkan judul dan abstrak.

## Kriteria Seleksi

Pencarian artikel pertama kali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan melakukan skrining judul dan abstrak. Studi pada anak kejang demam baik sederhana maupun kompleks yang diberi terapi antiepileptik diikutsertakan pada penelitian ini. Jenis artikel yang dipilih, yaitu meta-analisis atau *systematic review*, dipublikasikan dalam bahasa Inggris dalam 5 tahun terakhir. Studi *post-trauma*



*epilepsy* dan studi perbandingan efektivitas dua obat profilaksis pada kasus kejang demam tidak disertakan pada penelitian ini.

Setelah melalui proses seleksi, hanya diperoleh 1 artikel yang sesuai dengan pertanyaan penelitian. Artikel yang terpilih berupa *systematic review* melibatkan 2.740 sampel. Kriteria inklusi studi yang terlibat pada *systematic review* ini: (1) anak-anak berusia antara 6 bulan-7 tahun yang pernah mengalami kejang demam; (2) sedang mendapat terapi antiepileptik untuk mencegah berulangnya kejang demam; (3) anak-anak yang tidak mengalami defisit neurologis dengan riwayat kejang demam berulang.

**Tabel 1.** Hasil pencarian melalui *database Pubmed* dan *Cochrane Library* pada tanggal 14 April 2014

Database	Strategi Pencarian	Hasil	Hit
Pubmed	Prophylactic AND febrile convulsion Limits :Publication dates 5 years, Full Text or abstract, meta analysis/ systematic review, Humans, English	11	1
The Cochrane Library	Prophylactic AND febrile convulsion Limits :Publication dates 5 years, Full Text or abstract, meta analysis/ systematic review, Humans, English	15	1

**Telaah Kritis**

Diperoleh hanya satu artikel penelitian dari *Pubmed* yang juga ada di *Cochrane Library* yang memenuhi seluruh kriteria. Telaah kritis menggunakan kriteria dari [www.bmj.com](http://www.bmj.com)

**Pembahasan**

Berdasarkan strategi pencarian literatur (**Tabel 1**) dan setelah dilakukan penapisan sesuai kriteria yang telah ditetapkan, hanya diperoleh 1 artikel yang sesuai, yaitu *systematic review* berjudul "*Prophylactic Drug Management For Febrile Seizure Management*" yang ditulis oleh Offringa M dan Newton R pada tahun 2013. Merupakan artikel *systematic review* yang ditelaah secara kritis pada tulisan ini Hasil telaah kritis dapat dilihat pada tabel 2, 3, dan 4. Artikel ini termasuk artikel yang baik dilihat dari segi *validity*, *importance*, dan *applicability*. Dari artikel ini diperoleh hasil bahwa terapi profilaksis antiepileptik tidak efektif mencegah berulangnya kejang pada kasus kejang demam. Tidak ada keuntungan

**Tabel 2.** Telaah kritis *systematic review* berdasarkan validitas

Pertanyaan	Penilaian	
What question did the systematic review address? Is it relevant to your question?	Pertanyaan utama pada <i>systematic review</i> dinyatakan dengan jelas pada bagian pendahuluan paragraf terakhir.	✓
Does the methods section describe how all the relevant trials were found?	YA	✓
Were the criteria used to select articles for inclusion predetermined, clearly stated and appropriate?	Kriteria inklusi dan eksklusi untuk memilih studi yang diikutsertakan pada <i>systematic review</i> ini disebutkan dengan jelas pada bagian metode	✓
Are the results similar from study to study?	YA	✓
Were the included studies sufficiently valid for the type of question asked?	YA	✓
Valid?	YA	

**Tabel 3.** Telaah kritis *systematic review* berdasarkan *importance*

Pertanyaan	Penilaian	
Are the results of all included studies clearly displayed?	Ya, dapat dilihat pada <i>effect of intervention</i> . Pada bagian tersebut dicantumkan hasil masing-masing studi.	✓
Is there a clinical bottom line?	Ya, pada bagian <i>summary of finding</i>	✓
How precise are the results?	Tercantum pada bagian <i>data and analysis</i> pada halaman 1452-1455	✓
Are the results generalizable?	Ya, dengan <i>coincidence interval 95%</i> hasil <i>systematic review</i> ini dapat digeneralisasikan untuk populasi	✓
Important?	Yes	

**Tabel 4.** Telaah kritis berdasarkan *applicability*

Pertanyaan	Penilaian	
Were the study patients similar to your own?	Ya, studi ini mengambil sampel anak dengan riwayat kejang demam dan rentang usia 5 bulan- 7 tahun, tanpa memandang jenis kelamin,	✓
Will this evidence make a clinically important impact on your conclusions about what to offer or tell your patient?	Ya, saya tidak merekomendasikan pemberian obat antiepileptik sebagai profilaksis pada pasien kejang demam, baik kejang demam sederhana maupun kejang demam kompleks.	✓
Applicable?	Ya	

signifikan dari terapi profilaksis asam valproat, *pyridoxine*, terapi intermiten fenobarbital atau ibuprofen dibandingkan plasebo atau tanpa terapi, begitu juga dengan pemberian natrium diklofenak atau ibuprofen atau asetaminofen dibandingkan plasebo atau tanpa terapi. Pemberian terapi intermiten diazepam per rektal juga dinilai tidak efektif dibandingkan dengan terapi intermiten valproat, fenobarbital juga tidak efektif dibandingkan dengan pemberian intermiten diazepam per rektal.

Ditemukan penurunan signifikan kejadian kejang demam berulang pada pemberian diazepam oral intermiten dibandingkan plasebo dengan RR 0,67 (95% CI 0,48 s/d 0,94 pada *follow up* bulan ke-48, tetapi tidak efektif pada *follow up* bulan ke-6, 12, dan 72. Terapi profilaksis fenobarbital dibandingkan plasebo menurunkan kejadian kejang pada *follow up*

bulan ke-6,12, dan 24, tetapi tidak pada bulan ke-18 atau 72 (RR 0,6, CI 95% 0,42 s/d 0,84 pada bulan ke-6; RR 0,59, 95% CI 0,46 s/d 0,75 pada bulan ke-12 dan RR 0,65, 95% CI 0,49 s/d 0,88 pada bulan ke-24). Diazepam rektal intermiten dibandingkan plasebo juga mengurangi kejang dengan RR 0,6, CI 95% 0,41 s/d 0,86 pada bulan ke-6; RR 0,65, CI 95% 0,49 s/d 0,87 pada bulan ke-12; RR 0,2 CI 0,1 s/d 0,39 pada bulan ke-18; RR 0,36 CI 95% 0,18 s/d 0,71 pada usia 36 bulan, tidak efektif pada usia 24 bulan. Terapi *clobazam* intermiten dibandingkan plasebo pada usia 6 bulan, RR 0,09 (CI 0,95% 0,02 s/d 0,30).

Studi ini merupakan suatu telaah kritis berbasis bukti. Strategi pencarian literatur menggunakan *database* jurnal internasional, yaitu *Pubmed* dan *the Cochrane Library*, dan menggunakan kriteria seleksi jenis artikel *systematical review* atau *meta-analysis*. Artikel



pada studi ini merupakan studi *systematical review* yang lebih tinggi *level evidence*-nya dibandingkan bentuk studi potong lintang, kasus kontrol, dan kohort. Selain itu, studi ini berdasarkan artikel yang baik dari segi *importance*, *validity*, dan *applicability* yang telah dinilai dengan menggunakan *evidence-based medicine toolkit*. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan beberapa kriteria salah satunya adalah jurnal yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir.

Kelemahan studi ini yaitu hanya menggunakan artikel berbahasa Inggris, dan hanya menelaah kritis satu artikel karena dalam proses pencarian penulis hanya menemukan satu artikel yang sesuai kriteria. Penulis tidak menemukan artikel dengan topik yang benar-benar sesuai dengan pertanyaan penelitian yang ditetapkan. Topik studi ini yaitu efektivitas terapi profilaksis antiepileptik dalam mencegah berulangnya kejang demam; bisa kejang demam sederhana maupun kompleks. Namun, tidak ada satu pun artikel yang kriteria seleksinya sama persis dengan yang diajukan oleh penulis. *Systematic review* yang ditelaah secara kritis pada tulisan ini membahas efektivitas profilaksis, bukan hanya antiepileptik melainkan juga antipiretik untuk kasus kejang demam. Sedangkan topik yang diajukan penulis yaitu efektivitas profilaksis

antiepileptik dalam mencegah berulangnya kejang demam.

*Systematic review* yang ditelaah secara kritis pada artikel ini menyimpulkan bahwa terapi profilaksis berupa antiepileptik, yaitu diazepam oral atau rektal, fenobarbital yang diberikan secara kontinu, dan valproat, tidak efektif dalam mencegah berulangnya kejang demam. Studi – studi lain sebagian besar hanya meneliti satu jenis atau beberapa jenis antiepileptik saja, tidak seperti literatur yang digunakan untuk membahas hampir semua jenis obat antiepileptik.

Yang dimaksud adalah profilaksis antiepileptik yang diberikan secara intermiten, yaitu *clobazam* dan diazepam, tidak selalu dapat mencegah kejang demam, obat-obatan tersebut hanya mencegah kejang demam pada waktu tertentu misalnya 6 bulan setelah terjadinya kejang demam sebelumnya. Namun, tidak dapat mencegah kejang demam setelah 12 bulan dari kejang demam yang sebelumnya.

Simpulan ini sama dengan hasil *systematic review* oleh Measingh. *Systematic review* tersebut menyimpulkan bahwa profilaksis antiepileptik secara intermiten (*clobazam* dan diazepam) tidak efektif dalam mencegah

terjadinya kejang demam berulang.<sup>7</sup>

Hasil berbeda diperoleh dari penelitian *randomized control trials*,<sup>8</sup> yaitu bahwa pemberian diazepam oral intermiten saat *onset* demam efektif mengurangi kejadian kejang demam berulang pada kasus kejang demam sederhana. Namun, pemberian terapi antiepileptik tetap tidak direkomendasikan, biasanya kejang sudah terjadi sebelum orang tua menyadari anaknya demam. Studi ini juga memperoleh hasil bahwa terapi antiepileptik rumatan (*fenobarbital*, *primidone (mysoline)*, dan asam valproat) efektif mengurangi kejadian kejang demam berulang. Akan tetapi, tetap tidak direkomendasikan karena efek samping dan kurangnya kepatuhan minum obat.<sup>8</sup> Didapatkan informasi tambahan, yaitu efek samping terapi profilaksis antiepileptik mencapai 30%.<sup>9</sup> Selain itu, pemberian antipiretik juga tidak efektif mencegah berulangnya kasus kejang demam.<sup>9</sup>

#### SIMPULAN

Profilaksis antiepileptik baik intermiten maupun rumatan terbukti tidak efektif untuk menurunkan risiko kejang demam berulang, sehingga tidak direkomendasikan lagi. Selain itu, risiko efek samping dapat menjadi dasar pertimbangan para klinisi untuk tidak memberikan profilaksis antiepileptik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Baumann RJ, Kao A. Pediatric febrile seizure. Medscape [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1176205-overview#a8>
2. Reese C, Oehler K, Leslie E. Febrile seizures: Risk, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2012;85(2):149-53.
3. Marudur T, Herini ES, Satria CD. Predictive factors for recurrent febrile seizures in children. *Pediatr Indonesia* 2012;52:317-8
4. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P, Haghghi SM, Kamrani K. Diazepam versus clobazam for Intermittent Prophylaxis. *India J Pediatr*. 2011;78:38-40. doi: 10.1007/s12098-010-0220-0.
5. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384-95
6. Farrell K, Goldman RD. The management of febrile seizures. *BCM J*. 2011;53:6
7. Measingh LD. Febrile seizures. *BMJ: Clinical Evidence*. 2014;01:324
8. Graves R, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: Risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2012;85(2):149-53
9. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *A Cochrane Review Journal* 2013;8(4):1376