

## **Hubungan Lama Pengobatan Dan Jenis Obat Antiepilepsi Dengan Efek Samping Obat Pada Pasien Epilepsi Di Poliklinik Neurologi RSUDZA**

### ***Association between Long Treatment and Types of Antiepileptic Drug with Side Effects in Epilepsy Patients at RSUDZA Neurology Outpatient Clinic***

**Nova Dian Lestari<sup>1\*</sup>, Sri Hastuti<sup>1</sup>, Nur Astini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bagian/KSM Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala-RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia

\*Email: novadianlestari@unsyiah.ac.id

#### **Abstrak**

Epilepsi adalah salah satu penyakit saraf yang paling umum terjadi, dapat mengenai setiap orang dari segala usia, ras, kelas sosial, dan lokasi geografis. Epilepsi disebabkan oleh pelepasan abnormal neuron pada otak yang ditandai dengan kejang. Data *World Health Organization* menunjukkan epilepsi menyerang hampir 50 juta orang di seluruh dunia. Tatalaksana epilepsi bertujuan mengontrol kejang dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Namun, efek samping obat antiepilepsi (OAE) dapat secara signifikan mengganggu kualitas hidup. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara lama pengobatan dan jenis OAE dengan efek samping obat pada pasien epilepsi, menggunakan desain studi analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA berjumlah 42 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan sejak Mei–September 2022 dengan teknik *consecutive sampling* dan pengisian kuesioner *Liverpool Adverse Effect Profile* (LAEP). Data ditabulasi dan dianalisis menggunakan analisis univariat untuk menyajikan frekuensi dan persentase, uji statistik *Spearman's correlation* digunakan untuk menguji hubungan antar variabel. Hasil penelitian menunjukkan pasien terdiri dari 17 pria (40,5%) dan 25 wanita (59,5%), rata-rata lama pengobatan yang telah dijalani adalah 52 bulan, dan seluruhnya mengalami efek samping OAE. Uji statistik *Spearman's correlation* memperlihatkan tidak terdapat hubungan antara lama pengobatan dan jenis OAE dengan efek samping obat pada pasien yang didiagnosa epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA.

**Kata Kunci:** Epilepsi, Efek Samping, Obat Antiepilepsi, Lama Pengobatan

#### **Abstract**

*Epilepsy is one of the most common neurological diseases that can affect people of all ages, races, social classes, and geographic locations. Epilepsy is caused by abnormal release of neurons in the brain characterized by seizures. Data from the World Health Organization shows that epilepsy accounts for a significant proportion of the world's disease burden, affecting nearly 50 million people worldwide. The goal of management of epilepsy patients is to control seizures and improve quality of life. However, the side effects of antiepileptic drugs can significantly impair quality of life. This study aims to determine the relationship between duration of treatment and types of antiepileptic drugs with side effects of drugs in epilepsy patients at RSUDZA Neurology outpatient clinic. This is an observational analytic study with a cross sectional design. The sample of this study was epileptic patients at RSUDZA Neurology Outpatient Clinic based on inclusion and exclusion criteria with a total of 42 samples. Sampling was carried out from May–September 2022 using a consecutive sampling technique and filling out the Liverpool Adverse Effect Profile (LAEP) questionnaire. Existing research sample data were tabulated and analyzed by univariate analysis to present the frequency and percentage. Spearman's correlation statistical test was used to test the relationship between variables. The patients consisting of 17 men (40.5%) and 25 women (59.5%). The average length of treatment that respondents had undergone was 52 months, all of whom experienced side effects of antiepileptic drugs. The results of the Spearman's correlation statistical test showed that there was no relationship between the length*

*of treatment and the type of antiepileptic drug with drug side effects in patients diagnosed with epilepsy at RSUDZA Neurology Outpatient Clinic.*

**Keywords:** Epilepsy, Side Effects, Antiepileptic Drugs, Duration of Treatment

## 1. Pendahuluan

Epilepsi merupakan salah satu penyakit saraf yang paling umum terjadi dan dapat mengenai segala usia, jenis kelamin, ras, kelas sosial, dan lokasi geografis. Epilepsi disebabkan oleh pelepasan abnormal neuron pada otak yang ditandai dengan kejang. Prevalensi dan insiden epilepsi sedikit lebih tinggi pada pria dibanding wanita (Beghi, 2020). Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa epilepsi menyerang hampir sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. Perkiraan proporsi populasi umum dengan epilepsi aktif, yaitu kejang berkelanjutan atau dengan kebutuhan pengobatan pada waktu tertentu, adalah antara 4 dan 10 per 1000 orang (WHO, 2022). Kasus epilepsi di Indonesia sebanyak 8,2 per 1000 penduduk dengan angka insiden mencapai 50 per 100.000 penduduk, dan sekitar 1,8 juta pasien epilepsi membutuhkan pengobatan (Maryam dkk., 2018).

Tatalaksana epilepsi bertujuan menghilangkan atau mengurangi kejang, meminimalkan efek samping pengobatan, memperbaiki komorbiditas medis dan neuropsikiatri, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Terapi utama adalah obat antiepilepsi (OAE), dan pengobatan simtomatik yang mengurangi kejadian dan keparahan kejang (Devinsky dkk., 2018). Sampai saat ini terdapat lebih dari 30 OAE, yang berbeda farmakokinetik, kemanjuran, dan efek sampingnya, sehingga pengobatan bersifat individual dan khas (Perucca, 2021). Obat antiepilepsi harus dikonsumsi 1-4 kali per hari, dapat berlangsung selama beberapa tahun, dan seringkali seumur hidup sehingga berpotensi menimbulkan efek samping. Setelah memulai OAE, 80% pasien akan memiliki efek samping, 30-40% diantaranya mengalami efek samping yang secara substansial mengganggu kualitas hidup, atau menyebabkan pasien menghentikan pengobatan, atau ketidakpatuhan. Efek samping akut OAE dapat diminimalkan dengan memulai pengobatan dalam dosis rendah dan bila perlu dosis dapat ditingkatkan perlahan. Efek samping dan efektivitas pengobatan sangat bervariasi antar pasien (Devinsky dkk., 2018).

Instrumen yang digunakan untuk skrining efek samping OAE adalah *Liverpool Adverse Effect Profile* (LAEP), suatu kuesioner laporan diri berisi 19 item. Item pada kuesioner tersebut tidak menyebutkan jenis OAE yang diberikan, namun berisi daftar gejala yang dialami pasien dalam 4 minggu terakhir. Instrumen ini dikembangkan oleh Baker dkk. pada tahun 1994 untuk menilai persepsi pasien tentang efek samping OAE yang mereka konsumsi. *Liverpool Adverse Events Profile* telah digunakan secara internasional, sudah diterjemahkan dan divalidasi di beberapa negara, dan telah digunakan dalam sejumlah penelitian, terutama untuk melihat frekuensi efek samping spesifik tertentu. Validitas dan reliabilitas berbagai versi LAEP telah diverifikasi, termasuk bahasa Indonesia, Inggris, Spanyol, dan Korea (Kwon & Park, 2018).

Maka berdasarkan uraian di atas, sangat penting untuk mengidentifikasi dan mengurangi efek samping OAE dalam pengobatan epilepsi. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara lama pengobatan dan jenis OAE dengan efek samping obat pada pasien epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA.

## 2. Metodologi

### 2.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*, yang dilaksanakan selama Juli-September 2022. Variabel yang digunakan adalah efek samping OAE sebagai variabel terikat, serta lama pengobatan dan jenis OAE sebagai variabel bebas.

### 2.2 Sampel Penelitian

Populasi target penelitian adalah semua pasien epilepsi yang berobat ke Poliklinik Neurologi RSUDZA selama periode penelitian berlangsung. Sampel dipilih secara *consecutive sampling*, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mengisi kuesioner *Liverpool Adverse Effect Profile* (LAEP). Kriteria inklusi meliputi a). semua pasien yang telah didiagnosis epilepsi oleh dokter spesialis saraf; b). berusia >18 tahun; dan c). sudah minum OAE generasi pertama monoterapi minimal satu bulan. Pasien epilepsi dengan penurunan kesadaran dan gangguan komunikasi dieksklusi dari penelitian. Besar sampel minimum dihitung berdasarkan rumus sampel minimal. Karena jumlah total pasien epilepsi yang berkunjung ke poliklinik adalah 45 pasien, maka jumlah sampel minimal penelitian sebesar 41 pasien.

### 2.3 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah kuesioner *Liverpool Adverse Events Profile* (LAEP), dalam versi Bahasa Indonesia dikenal sebagai Profil Reaksi Samping Liverpool terdiri atas 19 pertanyaan yang diisi secara mandiri oleh pasien. Penapisan efek samping obat dengan menggunakan LAEP dilakukan setiap bulan saat kunjungan kontrol rutin pasien ke Poliklinik Neurologi. Kuesioner dinilai berdasarkan total skor yang didapat, dengan rentang skor 19 sampai 76. Skor yang tinggi mengindikasikan adanya reaksi samping yang lebih berat, skor  $\geq 45$  merupakan *cut-off* adanya toksisitas OAE. Apabila dicurigai terdapat efek samping obat atau toksisitas, maka anamnesis atau pemeriksaan lebih lanjut akan dilakukan sesuai indikasi dan bila diperlukan dapat dirujuk ke fasilitas kesehatan yang lebih memadai.

### 2.4 Analisa Data

Analisis data menggunakan analisis univariat untuk menyajikan frekuensi dan persentase dari keseluruhan sampel penelitian; uji statistik *Spearman's correlation* dipakai untuk menguji hubungan antar variabel.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Karakteristik Responden Penelitian

Penelitian ini diikuti oleh 42 orang responden yang berobat ke Poliklinik Neurologi RSUDZA selama Juli-September 2022. Responden umumnya memiliki rentang usia antara 18-70 tahun dengan rerata usia  $33,07 \pm 14,70$  tahun, didominasi kelompok usia remaja akhir (17-25 tahun) sebesar 47,6%. Insiden epilepsi lebih tinggi pada kelompok usia muda dan lansia, dengan perkiraan 86 kasus per 100.000 penduduk per tahun dalam populasi yang terdefinisi dengan baik pada tahun pertama kehidupan, kecenderungan menurun menjadi sekitar 23-31 kasus per 100.000 penduduk pada usia 30-59 tahun, dan peningkatan selanjutnya hingga 180 kasus per 100.000 penduduk pada kelompok

usia di atas 85. Tingginya angka insidensi pada usia muda berkorelasi secara signifikan dengan etiologi, dimana kejadian epilepsi pada usia muda sangat berhubungan dengan adanya sindrom epilepsi tertentu pada anak yang sudah terdeteksi pada tahun pertama kehidupan (Beghi, 2020).

Mayoritas responden adalah perempuan berjumlah 25 pasien (53%), sebagian besar dengan pendidikan terakhir SMA (9,5%). Secara epidemiologi insiden epilepsi tidak dipengaruhi jenis kelamin, dimana epilepsi dapat terjadi baik pada laki-laki maupun perempuan. Namun beberapa studi mendapatkan bahwa insiden epilepsi sedikit lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini terjadi karena pada beberapa daerah tertentu menyembunyikan kasus epilepsi pada perempuan karena hal epilepsi masih dianggap suatu hal yang memalukan berdasarkan sosiokulturalnya (Beghi, 2020). Seluruh responden berkewarganegaraan Indonesia, mayoritas suku Aceh (92,9%) dikarenakan tempat penelitian berlokasi di Banda Aceh yang secara garis besar ditempati oleh penduduk asli Aceh dan beragama Islam. Karakteristik responden penelitian seperti disajikan dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik responden penelitian (n=42)

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	40.5%
Perempuan	25	59.5%
Usia		
Remaja akhir (17-25 tahun)	20	47.6%
Dewasa awal (26-35 tahun)	6	14.3%
Dewasa akhir (36-45 tahun)	5	11.3%
Lansia awal (46-55 tahun)	8	19%
Lansia akhir (56-65 tahun)	2	4.8%
Manula (>66 tahun)	1	2.4%
Pendidikan		
SD	2	4.8%
SMP	2	4.8%
SMA	25	59.5%
D1	1	2.4%
D3	3	7.1%
S1	9	21.4%
Suku		
Aceh	40	95.2%
Batak	1	2.4%
Minang	1	2.4%
Status pernikahan		
Belum menikah	24	57.1%
Menikah	17	40.5%
Janda	1	2.4%
Kewarganegaraan		
Warga negara Indonesia	42	100%
Warga negara asing	1	0%

### 3.2 Karakteristik Pasien Epilepsi Berdasarkan Lama Pengobatan, Jenis Obat, dan Efek Samping OAE

Karakteristik pasien epilepsi berdasarkan lama pengobatan, jenis obat, dan efek samping OAE dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien penelitian telah menjalani pengobatan epilepsi selama minimal 1 bulan, pengobatan terlama 40 tahun (480 bulan), dengan rata-rata lama pengobatan 52 bulan.

Mayoritas pasien (66,7%) mendapat pengobatan monoterapi (satu OAE) dan 33,3% lainnya pengobatan politerapi (lebih dari satu OAE). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tedyanto dkk. dimana OAE yang lebih sering digunakan adalah monoterapi sebesar 57,3%, terdiri atas fenitoin (31,1%), asam valproat (21,3%) dan karbamazepin (4,9%). Sebanyak 42,7% diterapi dengan politerapi yaitu kombinasi fenitoin, asam valproat, karbamazepin dan benzodiazepine (Tedyanto dkk., 2020). Pengobatan monoterapi lebih banyak digunakan karena dalam memulai pengobatan antiepilepsi sangat disarankan untuk memulai dengan satu jenis obat dan dosis yang rendah guna menghindari efek samping (Devinsky dkk., 2018).

Rerata skor LAEP pada penelitian ini adalah  $34,93 \pm 12,04$  dengan skor paling rendah 19 dan paling tinggi 76. Skor yang tinggi mengindikasikan adanya reaksi simpang yang lebih berat, skor  $\geq 45$  merupakan cut-off adanya toksisitas OAE. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan kejadian efek samping obat pada pengobatan monoterapi dan politerapi. Telah diketahui bahwa sekitar 80% pasien akan melakukannya memiliki efek samping obat antiepilepsi saat memulai pengobatan, dan 30-40% pasien akan mengalaminya efek samping yang secara substansial mengganggu kualitas hidup. Efek samping akut ini ini dapat diminimalkan dengan memulai pengobatan dengan dosis rendah dan meningkatkan dosis secara perlahan serta mengurangi dosis jika timbul efek samping. Efek samping dan efektivitas OAE sangat bervariasi antar pasien; jika pasien memiliki masalah efek samping dengan satu obat antiepilepsi, obat lain mungkin dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien tersebut (Devinsky dkk, 2018)

**Tabel 2.** Lama pengobatan, jenis obat dan efek samping OAE pada pasien epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA Banda Aceh tahun 2022 (n=42)

Karakteristik	Total (n=42)
Lama pengobatan	
Mean $\pm$ standar deviasi	51,57 $\pm$ 92,03
Median (min-maks)	21 (1-480)
Jenis obat antiepilepsi [n (%)]	
Monoterapi	28 (66,7%)
Politerapi	14 (33,3%)
Skor efek samping obat antiepilepsi	
Mean $\pm$ standar deviasi	34,93 $\pm$ 12,04
Median (min-maks)	32 (19-76)

Efek samping yang sering dijumpai adalah efek samping neurologis seperti sedasi, pusing, tidak seimbang, penglihatan kabur, diploopia dan tremor dan terkadang dapat mengalami gejala neurokognitif dan neuropsikiatrik. Efek samping tersebut dapat ditemukan pada semua jenis OAE, namun beberapa obat dapat ditoleransi dengan baik dibanding obat lainnya. Obat antiepilepsi jenis lamotrigine dan levetiracetam ditoleransi lebih baik dibanding karbamazepin pada pasien usia tua (Devinsky dkk., 2018; Tomson dkk., 2019; Perucca, 2021).

Efek samping psikiatrik yang dapat terjadi berupa depresi, ansietas, iritabilitas, gangguan konsentrasi, gangguan *mood*, hiperaktivitas dan pada kasus yang jarang pasien dapat mengalami psikosis. Walaupun OAE generasi baru ditoleransi lebih baik dibanding generasi lama, efek psikiatri yang timbul seperti yang juga dialami subjek penelitian ini dapat terjadi pada pemakaian obat generasi baru, salah satunya levetiracetam. Efek psikiatrik jarang terjadi pada pasien yang mengonsumsi asam valproate dan karbamazepin, karena kedua obat ini mempunyai kemampuan lainnya sebagai *mood stabilizer* sehingga mengurangi terjadinya efek samping gejala psikiatrik (Devinsky dkk., 2018).

### 3.3 Hubungan Lama Pengobatan dan Jenis Obat dengan Efek Samping OAE pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA

Semua responden mengalami efek samping OAE dan hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama pengobatan dengan efek samping OAE. Untuk variabel lama pengobatan, hasil uji statistik Spearman's *correlation* menunjukkan bahwa pada tingkat kemaknaan 95% terdapat hubungan yang tidak signifikan antara lama pengobatan dan efek samping OAE dengan *p-value*=0,664, dan nilai koefisien korelasi  $r=0,069$ . Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama pengobatan dengan efek samping OAE. Dari segi variabel jenis OAE memperlihatkan bahwa pada tingkat kemaknaan 95% terdapat hubungan yang tidak signifikan antara jenis obat dan efek samping OAE dengan *p-value*=0,834, dan nilai koefisien korelasi  $r=0,033$ . Hal ini berarti bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis obat dengan efek samping OAE. Kedua hasil tersebut disajikan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Hubungan lama pengobatan, dan jenis obat antiepilepsi dengan efek samping obat antiepilepsi pada pasien epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA (n=42)

Korelasi	n	Spearman's Rank Correlation Coefficient ( $r_s$ )	P-value
Lama pengobatan dengan efek samping obat antiepilepsi	42	0,069	0,664
Jenis obat antiepilepsi dengan efek samping obat antiepilepsi	42	0,033	0,834

Pengobatan pasien epilepsi dengan OAE bertujuan untuk pencegahan kejang selanjutnya, baik frekuensi maupun tingkat keparahan kejang, dan meminimalkan kemungkinan efek samping yang ditimbulkan. Pengobatan sebaiknya dimulai dengan monoterapi dalam dosis rendah apabila kejang belum terkontrol dosis dapat dinaikkan sampai mencapai dosis maksimal pada pemberian monoterapi. Pemilihan jenis obat tergantung pada tipe epilepsi dan tipe kejang (Perucca, 2021).

Efikasi dan efek samping OAE sangat bervariasi antar pasien dan lama pengobatan tidak menentukan apakah seseorang mengalami efek samping obat atau tidak. Hal ini disebabkan karena efek samping OAE juga dapat dipengaruhi oleh profil genetik, perbedaan durasi pengobatan, jenis kejang, usia, jenis kelamin, komorbiditas, kepribadian dan suasana hati pasien (Chen dkk., 2017). Hampir semua jenis OAE memiliki efek samping saat awal digunakan dan sangat berkaitan dengan dosis yang digunakan. Pasien yang mengalami efek samping pada salah satu jenis obat antiepilepsi mungkin dapat menoleransi jenis OAE yang lainnya (Devinsky dkk., 2018; Perucca, 2021).

#### 4. Kesimpulan

Sebagian besar responden pada penelitian ini mendapat pengobatan monoterapi (66,7%) dan selebihnya dengan politerapi. Seluruh responden mengalami efek samping OAE dengan skor minimal kuesioner LAEP 19 dan 7 diantaranya mengalami toksisitas OAE dengan skor  $\geq 45$ . Hasil uji statistik Spearman's *correlation* menunjukkan tidak terdapat hubungan antara lama pengobatan dan jenis OAE dengan efek samping obat pada pasien epilepsi di Poliklinik Neurologi RSUDZA. Sebaiknya dilakukan skrining berkala efek samping OAE pada pasien epilepsi yang berobat ke Poliklinik Neurologi RSUDZA, sebagai upaya memberikan pelayanan yang lebih baik terhadap pasien epilepsi dan menghindari atau meminimalisir efek samping OAE.

#### Daftar Pustaka

- Abou-Khalil, B. W. (2019). Update on Antiepileptic Drugs. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*, 25, 508–536. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>.
- Balestrini, S., Arzimanoglou, A., Blumcke, I., Scheffer, I. E., Wiebe, S., & Zelano, J. (2021). The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 23, 1–16. <https://doi.org/10.1684/EPD.2021.1255>.
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54, 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Budikayanti, A., Qadri, L. M., Syeban, Z., Indrawati, L. A., & Octaviana, F. (2018). Adverse Events of Antiepileptic Drugs Using Indonesian Version of Liverpool Adverse Events Profile. *Neurol Res Int*, 181, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/8490639>.
- Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., Katz, H., Legge, A., & Buchsbaum, R. (2017). Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>.
- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, J. E., & Curtis (2018). Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim*, 4, 18025. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
- Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*, 40(6), 617–623. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., & Elger, J. E. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- Fisher, R. S., Cross, J.H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., & Higurashi, N. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542, <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.
- Huff, J. S., & Murr, N. (2021). Seizure. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>. Diunduh 16 Mei 2022.
- Kwon, O.Y., & Park, S. P. (2018). Validity of the Liverpool Adverse Events Profile as a Screening Tool for Detecting Comorbid Depression or Anxiety Disorder in People with Epilepsy. *J Epilepsy Res*, 8(2), 74–80. <https://doi.org/10.14581/jer.18012>.
- Maryam, I. S., Wijayanti, I. A. S., & Tini, K. (2018). Karakteristik Pasien Epilepsi Di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode Januari–Desember 2016. *Callosum Neurology* 1 (3), 91–96. <https://doi.org/10.29342/cnj.v1i3.29>.
- Pack, A. M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 306–321. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000707>.
- Panelli, R. J., Killpatrick, C., Moore, S. M., Matkovic, Z., D'Souza, W. J., & O'Brien, T. J. (2007). The Liverpool adverse events profile: Relation to AED use and mood. *Epilepsia*, 48(3), 456–463. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00956.x>.
- Perucca, E. (2021). The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future

- perspectives. *Acta Epileptologica*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00055-z>.
- Thijs, R. D., Durges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet* 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
- Tedyanto, E. H., Chandra, L., & Adam, O. M. (2020). Gambaran Penggunaan Obat Anti Epilepsi (OAE) pada Penderita Epilepsi Berdasarkan Tipe Kejang di Poli Saraf Rumkital DR. Ramelan Surabaya. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma* 9(1), 77. <http://dx.doi.org/10.30742/jikw.v9i1.748>.
- Tomson, T., Battino, D., & Perucca, E. (2019). Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 32(2), 246–252. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000659>.
- WHO. (2022). Epilepsy. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Diunduh 10 May 2022.