



Terapi Antikejang Tunggal dan Kombinasi pada Epilepsi Anak: *Literature Review*

Sabila Ramadhani¹, Roro Rukmi Windi Perdani², Putri Damayanti³, Rasmi Zakiah Oktarlina⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

¹sabilarmdhni@gmail.com, ²rororwp@gmail.com, ³damaiiputri24@fk.unila.ac.id, ⁴rasmi.zakiah@fk.unila.ac.id

Abstrak

Epilepsi anak membutuhkan tata laksana farmakologis jangka panjang yang bertujuan menurunkan frekuensi kejang dengan efek samping seminimal mungkin. Terapi antikejang tunggal umumnya dipilih sebagai strategi awal karena regimen lebih sederhana, evaluasi respons lebih jelas, dan risiko interaksi obat lebih rendah. Namun, sebagian anak tetap mengalami kejang meskipun telah mendapat terapi awal yang adekuat, sehingga terapi kombinasi diperlukan pada kasus tertentu. Tinjauan literatur ini bertujuan menganalisis peran terapi antikejang tunggal dan kombinasi pada epilepsi anak, khususnya terkait frekuensi kejang, keamanan, kepatuhan, dan kualitas hidup. Metode disusun menggunakan kerangka PICO dan alur seleksi berbasis PRISMA. Penelusuran literatur dilakukan melalui *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, dan laman pedoman klinis resmi untuk publikasi tahun 2021-2026. Sebanyak 14 artikel dan dokumen pedoman memenuhi kriteria kelayakan dan disintesis secara naratif. Hasil kajian menunjukkan bahwa terapi antikejang tunggal tetap rasional sebagai pendekatan lini awal, sedangkan terapi kombinasi lebih tepat dipahami sebagai eskalasi terapi pada anak dengan kontrol kejang belum optimal. Perbedaan frekuensi kejang antara kedua kelompok terapi harus ditafsirkan dengan mempertimbangkan tipe kejang, etiologi, durasi penyakit, kepatuhan, komorbiditas, riwayat kegagalan terapi, dan derajat keparahan awal.

Kata Kunci : epilepsi anak, frekuensi kejang, kualitas hidup, terapi kombinasi, terapi tunggal

PENDAHULUAN

Epilepsi anak merupakan gangguan neurologis kronis yang ditandai oleh kecenderungan terjadinya bangkitan kejang berulang akibat aktivitas listrik otak yang abnormal. Secara global, epilepsi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat karena lebih dari 50 juta orang hidup dengan epilepsi, dengan beban terbesar berada di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada anak, epilepsi tidak hanya berhubungan dengan kejang, tetapi juga berdampak pada fungsi kognitif, perkembangan psikososial, pendidikan, dan kualitas hidup. Oleh karena itu, pemilihan terapi pada epilepsi anak harus menempatkan kontrol kejang, keamanan obat, kepatuhan, dan kualitas hidup sebagai satu kesatuan klinis, bukan sekadar menghitung jumlah obat yang tertulis di resep (World Health Organization, 2024; Almomani *et al.*, 2025).

Istilah obat antikejang atau *anti-seizure medication* semakin dianjurkan untuk menggantikan istilah *antiepileptic drug* karena obat yang tersedia terutama bekerja menekan bangkitan kejang, bukan selalu mengubah proses dasar epileptogenesis. Prinsip ini penting dalam penelitian klinis karena luaran terapi harus dinilai dari perubahan frekuensi kejang, efek samping, dan fungsi pasien, bukan dari asumsi bahwa satu jenis regimen pasti lebih unggul untuk semua anak. Pedoman NICE NG217 juga menekankan bahwa pilihan obat harus disesuaikan dengan tipe kejang, sindrom epilepsi, usia, komorbiditas, risiko efek samping, serta preferensi pasien dan keluarga (Perucca *et al.*, 2024; National Institute for Health and Care Excellence, 2025).

Terapi antikejang tunggal merupakan pendekatan awal yang paling rasional pada sebagian besar anak dengan epilepsi. Regimen satu obat lebih mudah diikuti, lebih mudah dievaluasi respons dan efek sampingnya, serta memiliki risiko interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik yang lebih rendah dibandingkan kombinasi beberapa obat. Bukti *network meta-analysis* menunjukkan bahwa efektivitas dan tolerabilitas terapi antikejang tunggal berbeda menurut obat serta tipe epilepsi, sehingga pemilihan obat pertama harus berbasis karakteristik klinis, bukan kebiasaan resep semata (Nevitt *et al.*, 2022; National Institute for Health and Care Excellence, 2025).

Masalah klinis muncul ketika terapi awal yang sudah dipilih secara tepat dan diberikan dalam dosis adekuat belum mampu mengendalikan kejang. Studi kohort *multicenter* pada epilepsi anak onset baru melaporkan efektivitas obat pertama sekitar 66-67% dan kegagalan obat pertama pada sekitar sepertiga pasien. Di sisi lain, epilepsi resisten obat tetap menjadi tantangan karena definisinya mengacu pada kegagalan dua regimen obat antikejang yang sesuai dan ditoleransi untuk mencapai bebas kejang berkelanjutan. Kondisi ini menjelaskan mengapa sebagian anak akhirnya

mebutuhkan penggantian obat, terapi tambahan, atau evaluasi nonfarmakologis (Gencpinar *et al.*, 2025; Sultana *et al.*, 2021).

Terapi kombinasi dapat menjadi pilihan ketika terapi tunggal gagal memberikan kontrol kejang yang memadai, tetapi keputusan ini tidak boleh dilakukan secara otomatis. Sebelum menambahkan obat kedua, klinisi perlu menyingkirkan *pseudo-resistance*, seperti diagnosis yang tidak tepat, tipe kejang yang belum terklasifikasi dengan baik, dosis subterapeutik, kepatuhan buruk, dan faktor pencetus yang belum dikendalikan. Jika kombinasi digunakan, prinsip rational polytherapy menuntut pemilihan obat dengan mekanisme kerja saling melengkapi, interaksi minimal, dan pemantauan efek samping yang ketat (Auvin & Specchio, 2024; Li *et al.*, 2025).

Perbandingan frekuensi kejang antara pasien yang mendapat terapi tunggal dan terapi kombinasi harus ditafsirkan secara kritis. Kelompok terapi kombinasi sering berisi anak dengan epilepsi lebih berat, durasi penyakit lebih lama, frekuensi kejang awal lebih tinggi, atau riwayat kegagalan terapi sebelumnya. Studi observasional juga menunjukkan bahwa terapi antikejang kombinasi dapat berkaitan dengan kontrol kejang dan kualitas hidup yang lebih buruk, tetapi asosiasi tersebut tidak selalu berarti kombinasi obat menjadi penyebab tunggal; derajat keparahan dasar penyakit dapat menjadi faktor perancu utama. Oleh karena itu, kesimpulan mengenai keunggulan terapi tunggal atau kombinasi harus dibuat setelah mempertimbangkan faktor perancu klinis (Peng *et al.*, 2021; Almomani *et al.*, 2025; Zerihun *et al.*, 2025).

Data lokal mengenai perbedaan frekuensi kejang berdasarkan jumlah obat antikejang pada anak masih terbatas, terutama dalam konteks layanan rujukan di Indonesia. Kajian literatur ini disusun untuk merangkum bukti terkini mengenai terapi antikejang tunggal dan kombinasi pada epilepsi anak, dengan fokus pada interpretasi frekuensi kejang, keamanan, kepatuhan, dan kualitas hidup. Hasil kajian diharapkan dapat menjadi dasar konseptual bagi penelitian lokal mengenai perbedaan frekuensi kejang pada pasien epilepsi anak yang mendapat terapi antikejang tunggal dan kombinasi.

METODE

1. Desain penelitian

Artikel ini menggunakan desain literature review dengan pendekatan PICO dan alur seleksi berbasis *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Desain ini dipilih untuk mengumpulkan, menilai, dan mensintesis bukti ilmiah terkait terapi antikejang tunggal dan kombinasi pada epilepsi anak tanpa melakukan meta-analisis. Sintesis dilakukan secara naratif karena literatur yang diperoleh memiliki desain, populasi, dan luaran klinis yang heterogen.

2. Kerangka PICO

Pertanyaan kajian disusun berdasarkan kerangka PICO untuk memperjelas populasi, intervensi, pembandingan, dan luaran yang dianalisis.

Komponen	Keterangan
Patient/Population	Anak dan remaja usia 0-18 tahun dengan epilepsi.
Intervention	Terapi antikejang tunggal, penggunaan satu obat antikejang, atau <i>monotherapy</i> .
Comparison	Terapi antikejang kombinasi, <i>add-on therapy</i> , atau <i>polytherapy</i> .
Outcome	Frekuensi kejang, kontrol kejang, efek samping, kepatuhan, kualitas hidup, dan fungsi kognitif.

3. Sumber data dan strategi pencarian

Penelusuran dilakukan pada publikasi tahun 2021-2026 melalui *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, serta laman pedoman klinis resmi seperti WHO, NICE, dan ILAE. Literatur nasional dan penelitian Indonesia disertakan apabila relevan dengan terapi antikejang anak, epilepsi resisten obat, atau konteks layanan lokal. Kata kunci disusun dalam bahasa Inggris dan Indonesia dengan operator Boolean AND/OR.

Konsep	Kata kunci
Populasi	"childhood epilepsy" OR "pediatric epilepsy" OR "epilepsi anak"
Intervensi	"anti-seizure medication" OR "antiepileptic drug" OR "obat antikejang"
Terapi tunggal	"monotherapy" OR "single therapy" OR "terapi tunggal"
Terapi kombinasi	"polytherapy" OR "combination therapy" OR "add-on therapy" OR "terapi kombinasi"
Luaran	"seizure frequency" OR "seizure control" OR "frekuensi kejang" OR "quality of life"

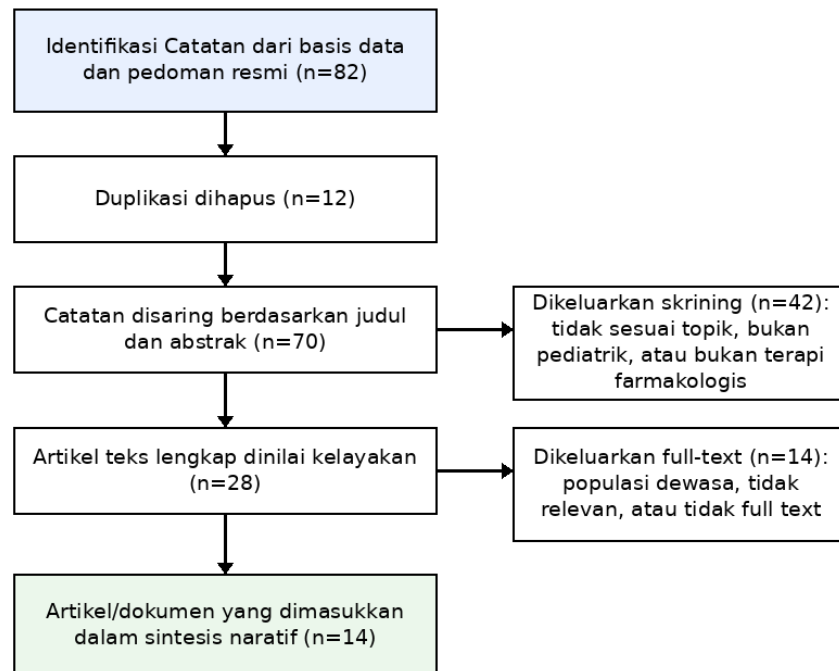
4. Kriteria inklusi dan eksklusi

Jenis kriteria	Keterangan
Kriteria inklusi	Artikel tahun 2021-2026; populasi anak/remaja dengan epilepsi atau memuat analisis pediatrik yang jelas; membahas terapi antikejang tunggal/kombinasi, kontrol atau frekuensi kejang, keamanan, kepatuhan, kualitas hidup, atau epilepsi resisten obat; tersedia <i>full text</i> ; berupa artikel primer, review ilmiah, atau pedoman resmi.
Kriteria eksklusi	Populasi dewasa tanpa analisis pediatrik; tidak membahas terapi farmakologis; opini populer atau blog; duplikasi; tidak tersedia <i>full text</i> ; atau fokus utama nonfarmakologis tanpa keterkaitan dengan terapi antikejang.

5. Seleksi literatur PRISMA dan sintesis data

Seleksi artikel dilakukan melalui tahap identifikasi, penghapusan duplikasi, skrining judul dan abstrak, penilaian teks lengkap, dan penentuan artikel yang dimasukkan ke dalam sintesis. Alur PRISMA digunakan sebagai perangkat pelaporan agar proses seleksi lebih transparan. Data yang diekstraksi meliputi penulis, tahun publikasi, desain atau jenis dokumen, populasi, temuan utama, serta relevansi terhadap interpretasi terapi tunggal dan kombinasi pada epilepsi anak.

Diagram 1. Alur seleksi literatur berbasis PRISMA



Rincian identifikasi: PubMed (n=31), ScienceDirect (n=12), Google Scholar (n=34), Cochrane Library (n=2), pedoman resmi (n=3).

Catatan: alur PRISMA digunakan untuk melaporkan proses seleksi literature review; sintesis dilakukan secara naratif tanpa meta-analisis.

HASIL

Penelusuran terarah mencatat 82 dokumen untuk skrining awal dari *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *Cochrane Library*, dan laman pedoman resmi. Setelah 12 duplikasi dihapus, 70 dokumen disaring berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 42 dokumen dikeluarkan karena tidak sesuai dengan topik epilepsi anak, bukan terapi farmakologis, atau tidak membahas luaran frekuensi/kontrol kejang. Dari 28 artikel *full text* yang dinilai kelayakannya, 14 artikel dikeluarkan karena populasi dewasa tanpa analisis pediatrik, fokus utama tidak relevan, atau tidak tersedia informasi metodologis yang memadai. Sebanyak 14 artikel dan dokumen pedoman dimasukkan dalam sintesis naratif.

Literatur yang dimasukkan terdiri dari pedoman klinis, *systematic review* atau *meta-analysis*, uji klinis acak, studi kohort, studi observasional, dan *narrative review* ilmiah. Secara umum, literatur menunjukkan bahwa terapi antikejang tunggal tetap menjadi pendekatan awal yang dianjurkan, sedangkan terapi kombinasi digunakan sebagai strategi eskalasi pada anak yang belum mencapai kontrol kejang optimal atau berisiko mengalami epilepsi resisten obat. Ringkasan literatur utama ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Ekstraksi artikel dan dokumen utama yang disintesis

Sumber	Desain/jenis	Populasi	Temuan utama	Relevansi
World Health Organization (2024)	Pedoman/ <i>fact sheet</i> global	Populasi epilepsi umum	Sebagian besar pasien epilepsi berpotensi bebas kejang dengan diagnosis dan terapi antikejang yang tepat.	Menegaskan target utama terapi berupa kontrol kejang dan akses terapi yang memadai.
National Institute for Health and Care Excellence (2025)	Pedoman klinis NG217	Anak, remaja, dan dewasa dengan epilepsi	Monoterapi dianjurkan bila memungkinkan; pilihan obat disesuaikan dengan tipe kejang dan respons terapi.	Menjadi dasar posisi terapi tunggal sebagai pendekatan awal dan <i>add-on</i> sebagai eskalasi.
Nevitt <i>et al.</i> (2022)	Network <i>meta-analysis</i>	Terapi antikejang tunggal pada epilepsi	Efektivitas dan tolerabilitas obat tunggal antikejang	Memperkuat bahwa terapi tunggal tidak homogen dan harus

Gencpinar <i>et al.</i> (2025)	Kohort <i>multicenter</i>	Anak dengan epilepsi onset baru	berbeda menurut obat dan tipe epilepsi. Efektivitas obat pertama sekitar 66-67%; sekitar sepertiga pasien mengalami kegagalan obat pertama.	disesuaikan dengan karakteristik klinis. Menjelaskan alasan klinis sebagian anak membutuhkan penggantian atau eskalasi terapi.
Sultana <i>et al.</i> (2021)	<i>Systematic review dan meta-analysis</i>	Epilepsi resisten obat	Epilepsi resisten obat didefinisikan berdasarkan kegagalan dua regimen obat antikejang yang sesuai dan ditoleransi.	Memberi batas konseptual sebelum anak dikategorikan sebagai resisten obat.
Auvin & Specchio (2024)	Review strategi farmakoterapi	Epilepsi resisten obat pada anak	<i>Pseudo-resistance</i> perlu disingkirkan sebelum menyimpulkan resistensi obat; rational polytherapy diperlukan pada kasus terpilih.	Menjadi dasar kewaspadaan sebelum menambah terapi kombinasi.
Li <i>et al.</i> (2025)	Review mekanisme kombinasi obat	Terapi kombinasi epilepsi	Kombinasi obat dapat dipilih berdasarkan mekanisme saling melengkapi, tetapi harus mempertimbangkan interaksi dan efek samping.	Memperkuat prinsip terapi kombinasi rasional, bukan sekadar menambah jumlah obat.
Peng <i>et al.</i> (2021)	Studi longitudinal observasional	Terapi tunggal/kombinasi VPA, CBZ, OXC	Respons terapi dipengaruhi kadar obat, tipe kejang, durasi penyakit, dan faktor edukasi.	Menunjukkan perlunya mengendalikan faktor klinis saat membandingkan terapi tunggal dan kombinasi.
Perdani <i>et al.</i> (2023)	Protokol uji klinis acak	Anak 1-18 tahun dengan epilepsi resisten obat di Indonesia	Mengkaji efikasi dan keamanan obat antikejang lini pertama sebagai terapi substitusi dibanding lini kedua.	Memberi konteks lokal Indonesia terhadap reassessment regimen terapi.
Perdani <i>et al.</i> (2025)	Uji klinis acak <i>multicenter</i>	Anak dengan epilepsi resisten obat di Jakarta	Tidak terdapat perbedaan bermakna proporsi responder antara terapi substitusi lini pertama dan standar; penurunan frekuensi kejang sekitar 78-80%.	Mendukung pentingnya evaluasi ulang regimen sebelum menambah kompleksitas terapi.
Almomani <i>et al.</i> (2025)	Studi potong lintang	Anak dengan epilepsi	Kualitas hidup lebih baik berkaitan dengan kontrol penyakit, frekuensi kejang lebih rendah, komorbiditas minimal, dan penggunaan obat lebih sedikit.	Menegaskan luaran terapi harus mencakup kualitas hidup, bukan hanya frekuensi kejang.
Zerihun <i>et al.</i> (2025)	Studi observasional	Pasien epilepsi anak di fasilitas rujukan	Faktor klinis dan pola terapi berasosiasi dengan kejang tidak terkontrol.	Menguatkan bahwa terapi kombinasi sering muncul pada kelompok dengan beban penyakit lebih berat.
De Bellis <i>et al.</i> (2025)	<i>Narrative review</i>	Efek samping obat antikejang	Obat antikejang dapat menimbulkan efek neurologis, metabolik, kulit, interaksi obat, dan kegagalan terapi.	Menjadi dasar pemantauan keamanan terutama pada terapi kombinasi.
Armide & Babaei (2025)	<i>Narrative review</i>	Anak dengan epilepsi	Anak rentan terhadap gangguan kognitif terkait	Menguatkan pentingnya mempertimbangkan

PEMBAHASAN

Prinsip tata laksana farmakologis epilepsi anak

Tata laksana farmakologis epilepsi anak harus dimulai dari klasifikasi tipe kejang dan sindrom epilepsi yang tepat. Pilihan terapi untuk kejang fokal, kejang umum tonik-klonik, *absence seizure*, *myoclonic seizure*, atau sindrom epilepsi perkembangan tidak selalu sama. NICE NG217 merekomendasikan pilihan terapi antikejang tunggal dan *add-on therapy* yang berbeda menurut tipe kejang, sehingga keputusan terapi harus berbasis diagnosis klinis, riwayat perkembangan, komorbiditas, risiko efek samping, dan ketersediaan obat (National Institute for Health and Care Excellence, 2025).

Tujuan terapi tidak hanya bebas kejang, tetapi juga mempertahankan fungsi kognitif, perilaku, aktivitas sekolah, dan kualitas hidup. WHO menyatakan bahwa sebagian besar orang dengan epilepsi berpotensi hidup bebas kejang apabila didiagnosis dan diterapi secara tepat, tetapi capaian tersebut sangat bergantung pada akses layanan, kepatuhan, dan pemantauan jangka panjang. Pada anak, kualitas hidup juga dipengaruhi oleh jumlah obat, beban perawatan keluarga, komorbiditas, dan kontrol penyakit, sehingga penilaian terapi perlu lebih luas daripada sekadar mencatat frekuensi kejang (World Health Organization, 2024; Almomani *et al.*, 2025).

Terminologi juga perlu konsisten. Penggunaan istilah obat antikejang lebih akurat daripada obat antiepilepsi karena terapi farmakologis yang digunakan sehari-hari terutama menekan kejadian kejang. Perubahan istilah ini bukan kosmetik bahasa, melainkan penting agar interpretasi hasil penelitian tidak berlebihan, misalnya menganggap penurunan kejang sebagai bukti bahwa proses epileptogenesis telah berhenti sepenuhnya (Perucca *et al.*, 2024).

Terapi antikejang tunggal sebagai pendekatan awal

Terapi tunggal memiliki keuntungan utama berupa regimen yang sederhana, risiko interaksi yang lebih rendah, identifikasi efek samping yang lebih mudah, dan peluang kepatuhan yang lebih baik. Dalam praktik klinis anak, faktor kepatuhan sangat menentukan karena terapi epilepsi bersifat jangka panjang dan bergantung pada keterlibatan keluarga. Oleh karena itu, terapi antikejang tunggal tetap diposisikan sebagai pendekatan awal kecuali terdapat sindrom epilepsi berat atau kebutuhan klinis khusus yang sejak awal memerlukan strategi berbeda (Nevitt *et al.*, 2022; National Institute for Health and Care Excellence, 2025).

Bukti terkini mendukung bahwa sebagian besar anak dapat memperoleh kontrol kejang dengan obat pertama yang tepat, tetapi keberhasilan tersebut tidak universal. Gencpinar *et al.* melaporkan efektivitas obat pertama sekitar 66-67% pada epilepsi anak onset baru, sedangkan sekitar sepertiga pasien mengalami kegagalan obat pertama. Temuan ini menunjukkan bahwa kegagalan terapi tunggal tidak boleh dianggap sebagai kesalahan klinis semata, tetapi harus menjadi titik evaluasi sistematis terhadap diagnosis, dosis, kepatuhan, etiologi, dan pilihan obat (Gencpinar *et al.*, 2025).

Hasil *network meta-analysis* menunjukkan bahwa tidak ada satu obat tunggal yang dapat diperlakukan sebagai pilihan terbaik untuk seluruh tipe epilepsi. Efektivitas dan tolerabilitas terapi antikejang tunggal dipengaruhi tipe epilepsi, profil efek samping, dan karakteristik pasien. Maka, dalam penelitian yang membandingkan terapi tunggal dan kombinasi, kelompok terapi antikejang tunggal sebaiknya tidak dianggap homogen tanpa mempertimbangkan jenis obat, dosis, durasi terapi, dan tipe kejang (Nevitt *et al.*, 2022).

Terapi kombinasi: indikasi, rasionalitas, dan risiko

Terapi kombinasi berperan sebagai strategi eskalasi ketika terapi tunggal yang sesuai belum menghasilkan kontrol kejang yang memadai. NICE menempatkan *add-on therapy* setelah pilihan terapi antikejang tunggal tertentu tidak berhasil, sementara Auvin dan Specchio menekankan pentingnya menyingkirkan *pseudo-resistance* sebelum menyimpulkan bahwa seorang anak mengalami epilepsi resisten obat. Langkah ini penting karena menambah obat pada diagnosis yang salah atau kepatuhan yang buruk hanya akan menambah efek samping, bukan menyelesaikan masalah (Auvin & Specchio, 2024; National Institute for Health and Care Excellence, 2025).

Rational polytherapy bertujuan menggabungkan obat dengan mekanisme kerja yang saling melengkapi, misalnya modulasi kanal ion, peningkatan inhibisi GABAergik, penurunan eksitasi glutamatergik, atau modulasi pelepasan neurotransmitter. Li *et al.* menekankan bahwa kombinasi obat dapat meningkatkan efektivitas pada epilepsi resisten obat, tetapi strategi tersebut juga membawa risiko interaksi, efek kognitif, dan peningkatan kompleksitas terapi. Dengan demikian, kombinasi obat harus dipilih secara spesifik berdasarkan kebutuhan klinis, bukan digunakan secara luas tanpa pertimbangan mekanistik (Li *et al.*, 2025).

Keamanan menjadi alasan utama terapi kombinasi harus dipantau ketat. Efek samping obat antikejang dapat berupa gangguan neurologis, metabolik, kulit, psikiatrik, gangguan konsentrasi, sedasi, perubahan berat badan, dan interaksi obat. Pada anak, dampak kognitif perlu diperhatikan karena sistem saraf masih berkembang dan gangguan perhatian atau memori dapat berdampak langsung pada fungsi sekolah. Karena itu, jumlah obat tidak boleh meningkat tanpa target klinis, durasi evaluasi, dan rencana de-eskalasi yang jelas (De Bellis *et al.*, 2025; Armide & Babaei, 2025).

Tabel 4. Sintesis klinis terapi antikejang tunggal dan kombinasi

Aspek	Terapi antikejang tunggal	Terapi antikejang kombinasi
Posisi klinis	Pendekatan awal pada sebagian besar pasien epilepsi anak.	Eskalasi pada kontrol kejang yang belum optimal setelah evaluasi memadai.
Kelebihan	Regimen sederhana, kepatuhan lebih mudah, efek samping lebih mudah diidentifikasi, interaksi lebih rendah.	Dapat menargetkan lebih dari satu mekanisme kejang dan membantu kasus terpilih yang tidak responsif.
Risiko	Tidak cukup pada epilepsi berat, etiologi struktural, atau epilepsi resisten obat.	Interaksi obat, sedasi, gangguan kognitif, efek samping kumulatif, dan beban keluarga lebih tinggi.
Syarat interpretasi	Perlu melihat jenis obat, dosis, lama terapi, kepatuhan, dan tipe kejang.	Perlu melihat tingkat keparahan awal, riwayat gagal obat, etiologi, komorbiditas, dan durasi epilepsi.
Luaran yang dipantau	Frekuensi kejang, efek samping, kepatuhan, kualitas hidup.	Frekuensi kejang, interaksi obat, fungsi kognitif, kualitas hidup, dan kemungkinan de-eskalasi.

Keamanan, kepatuhan, dan kualitas hidup

Keamanan terapi antikejang pada anak harus dibaca sebagai bagian dari keberhasilan terapi, bukan sebagai catatan kaki setelah frekuensi kejang menurun. Obat antikejang dapat menimbulkan efek neurologis, psikiatrik, metabolik, kulit, hematologis, dan gangguan interaksi obat; risiko ini makin relevan ketika jumlah obat meningkat. Pada anak, efek samping ringan sekalipun dapat berdampak besar karena berkaitan dengan sekolah, perilaku, pola tidur, nafsu makan, dan kemampuan keluarga mempertahankan kepatuhan terapi (De Bellis *et al.*, 2025).

Gangguan kognitif menjadi isu yang sangat penting dalam epilepsi anak. *Recurrent seizures*, etiologi epilepsi, onset dini, dan obat antikejang dapat berkontribusi terhadap gangguan memori, perhatian, kecepatan pemrosesan, dan fungsi eksekutif. Armide dan Babaei menegaskan bahwa anak lebih rentan terhadap efek kognitif obat karena sistem saraf masih berkembang. Karena itu, peningkatan jumlah obat harus selalu disertai pertanyaan klinis yang sederhana tetapi sering dilupakan: apakah penurunan kejang benar-benar sebanding dengan beban kognitif dan perilaku yang muncul (Armide & Babaei, 2025).

Kepatuhan merupakan simpul penting yang menghubungkan jumlah obat dengan frekuensi kejang. Regimen yang makin kompleks dapat menurunkan keteraturan minum obat, terutama bila keluarga menghadapi efek samping, biaya, atau instruksi dosis yang berubah-ubah. Kondisi ini dapat menghasilkan pola seolah-olah pasien tidak responsif terhadap obat, padahal masalah utamanya adalah *adherence* yang buruk. Oleh karena itu, evaluasi kepatuhan harus dilakukan sebelum menyimpulkan kegagalan terapi atau menaikkan strategi menjadi kombinasi obat (Auvin & Specchio, 2024; Almomani *et al.*, 2025).

Kualitas hidup perlu dimasukkan dalam pembahasan terapi karena anak dengan epilepsi tidak hidup di dalam tabel statistik. Almomani *et al.* menunjukkan bahwa kontrol penyakit yang lebih baik, jumlah obat yang lebih sedikit, dan tidak adanya komorbiditas berkaitan dengan kualitas hidup yang lebih baik pada anak epilepsi. Dengan demikian, keberhasilan terapi sebaiknya diukur melalui kombinasi luaran: frekuensi kejang, efek samping, fungsi kognitif, aktivitas sekolah, beban keluarga, dan kualitas hidup (Almomani *et al.*, 2025).

Frekuensi kejang sebagai luaran klinis

Frekuensi kejang merupakan luaran klinis yang praktis, mudah dipahami, dan relevan bagi pasien serta keluarga. Namun, variabel ini rentan terhadap bias pencatatan, variasi periode observasi, dan perbedaan definisi. Dalam penelitian, frekuensi kejang sebaiknya dinyatakan dalam satuan waktu yang jelas, misalnya jumlah bangkitan dalam 28 atau 30 hari terakhir, serta disertai informasi mengenai sumber data seperti catatan kejang keluarga, rekam medis, atau diary card (Peng *et al.*, 2021; Perdani *et al.*, 2023).

Interpretasi frekuensi kejang harus mempertimbangkan derajat keparahan awal. Anak yang mendapat terapi kombinasi sering merupakan pasien dengan kejang lebih sering, durasi epilepsi lebih lama, atau riwayat kegagalan obat sebelumnya. Zerihun *et al.* menemukan bahwa sejumlah faktor klinis berasosiasi dengan kejang tidak terkontrol pada pasien epilepsi anak, sedangkan Almomani *et al.* melaporkan kontrol penyakit dan kualitas hidup yang lebih baik pada anak dengan kejang lebih sedikit dan penggunaan obat lebih rendah. Temuan seperti ini harus dibaca sebagai sinyal klinis yang perlu dianalisis bersama faktor perancu, bukan sebagai vonis sederhana bahwa kombinasi selalu menyebabkan luaran buruk (Zerihun *et al.*, 2025; Almomani *et al.*, 2025).

Pada desain penelitian komparatif, variabel frekuensi kejang perlu dikaitkan dengan tipe kejang, etiologi, lama menderita epilepsi, jumlah obat, kepatuhan, komorbiditas, dan riwayat respons terapi. Tanpa pengendalian faktor-faktor tersebut, perbedaan frekuensi kejang antara kelompok terapi tunggal dan kombinasi dapat menghasilkan kesimpulan yang tampak kuat secara deskriptif, tetapi lemah secara metodologis.

Tabel 5. Faktor yang perlu dipertimbangkan saat menafsirkan frekuensi kejang

Faktor	Pengaruh terhadap interpretasi frekuensi kejang
--------	---

Tipe kejang dan sindrom epilepsi	Menentukan obat yang rasional dan peluang respons terhadap terapi.
Etiologi	Etiologi struktural, genetik, atau metabolik dapat meningkatkan risiko kejang sulit terkontrol.
Durasi epilepsi	Durasi lebih panjang sering berkaitan dengan riwayat kegagalan terapi dan perubahan regimen.
Frekuensi kejang awal	Kelompok dengan frekuensi awal tinggi lebih mungkin mendapat terapi kombinasi.
Kepatuhan	Kepatuhan rendah dapat tampak seperti resistensi obat padahal merupakan <i>pseudo-resistance</i> .
Jumlah dan jenis obat	Jumlah obat memengaruhi interaksi, efek samping, dan beban minum obat.
Kualitas hidup dan fungsi kognitif	Kontrol kejang yang baik tetapi efek samping berat tetap dapat menurunkan luaran klinis anak.

Bukti Indonesia dan implikasi penelitian lokal

Bukti dari Indonesia menunjukkan bahwa strategi farmakologis epilepsi anak perlu mempertimbangkan ketersediaan obat, akses layanan, dan konteks rujukan. Protokol uji klinis Perdani *et al.* merancang evaluasi efikasi dan keamanan obat antikejang lini pertama sebagai terapi substitusi pada anak dengan epilepsi resisten obat di tiga rumah sakit rujukan di Indonesia. Publikasi hasil uji klinis berikutnya menunjukkan bahwa reassessment terapi lini pertama pada pasien yang tidak responsif terhadap obat lini kedua dapat menjadi pendekatan yang relevan dalam konteks layanan lokal (Perdani *et al.*, 2023; Perdani *et al.*, 2025).

Implikasi klinis dari bukti tersebut adalah bahwa eskalasi terapi tidak selalu identik dengan penggunaan obat yang lebih baru, lebih mahal, atau lebih banyak. Evaluasi ulang terhadap diagnosis, jenis kejang, pilihan obat, dosis, kepatuhan, dan efek samping tetap menjadi langkah dasar sebelum menilai suatu regimen gagal. Pada fasilitas rujukan, proporsi terapi kombinasi yang lebih tinggi dapat mencerminkan beban kasus yang lebih berat, sehingga analisis frekuensi kejang harus memasukkan karakteristik klinis pasien agar hasilnya tidak menyesatkan (Auvin & Specchio, 2024; Perdani *et al.*, 2025).

Bagi penelitian lokal di Bandar Lampung, fokus pada perbedaan frekuensi kejang antara terapi tunggal dan kombinasi tetap relevan, tetapi harus disertai interpretasi yang hati-hati. Hasil penelitian tidak cukup hanya menjawab kelompok mana yang lebih sering mengalami kejang; analisis juga perlu menjelaskan apakah perbedaan tersebut berasal dari efek regimen, tingkat keparahan awal, riwayat kegagalan terapi, atau faktor klinis lain. Dengan pendekatan ini, hasil penelitian akan lebih berguna untuk praktik klinis dan tidak berhenti pada perbandingan deskriptif yang belum menjelaskan konteks klinis pasien.

Tabel 6. Checklist interpretasi penelitian terapi tunggal dan kombinasi

Tahap evaluasi	Pertanyaan klinis	Makna untuk penelitian
Diagnosis	Apakah tipe kejang dan sindrom epilepsi sudah diklasifikasikan dengan tepat?	Mencegah bias akibat salah klasifikasi terapi.
Regimen	Apa jenis obat, dosis, durasi, dan jumlah obat yang digunakan?	Membedakan efek regimen dari sekadar jumlah obat.
Riwayat terapi	Apakah pernah gagal pada obat sebelumnya?	Menilai apakah kelompok kombinasi memang memiliki penyakit lebih berat.
Kepatuhan	Apakah obat diminum sesuai jadwal?	Membedakan resistensi obat sejati dari <i>pseudo-resistance</i> .
Luaran	Apakah frekuensi kejang diukur dalam periode waktu yang sama?	Memastikan perbandingan antar kelompok valid.
Keamanan	Apakah efek samping dan fungsi kognitif dinilai?	Menilai manfaat terapi secara klinis, bukan hanya statistik.

KESIMPULAN

Terapi antikejang tunggal tetap menjadi pendekatan awal yang rasional pada sebagian besar anak dengan epilepsi karena regimen lebih sederhana, pemantauan respons lebih jelas, dan risiko interaksi obat lebih rendah. Terapi kombinasi diperlukan pada anak dengan kontrol kejang yang belum optimal setelah terapi tunggal yang sesuai, adekuat, dan ditoleransi, tetapi penggunaannya harus mengikuti prinsip *rational polytherapy* serta pemantauan efek samping, kepatuhan, dan kualitas hidup. Perbedaan frekuensi kejang antara pasien yang mendapat terapi tunggal dan kombinasi tidak boleh ditafsirkan secara sederhana sebagai keunggulan salah satu strategi karena kelompok terapi kombinasi sering memiliki beban klinis awal yang lebih berat. Oleh karena itu, penelitian mengenai frekuensi kejang pada epilepsi anak perlu mempertimbangkan tipe kejang, etiologi, durasi penyakit, riwayat kegagalan terapi, komorbiditas, kepatuhan, efek samping, dan kualitas hidup agar kesimpulan yang dihasilkan benar-benar bermanfaat untuk keputusan klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan seluruh pihak yang mendukung penyusunan artikel tinjauan literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Almomani, M. A., Almomani, B. A., Banikhaled, R. B., Elayyan, R. N., Abu Abbas, Y. H., Al Thiabat, H., & Al-Qudah, H. (2025). Epilepsy in children: Quality of life and disease control. *Frontiers in Neurology*, 16, 1692379. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1692379>
- Armide, N., & Babaei, M. (2025). Anti-seizure medication induced cognitive impairment in children with epilepsy: A narrative review. *Iranian Journal of Child Neurology*, 19(2), 9-25. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v19i2.46371>
- Auvin, S., & Specchio, N. (2024). Pharmacotherapeutic strategies for drug-resistant epilepsy in children. *Epilepsy & Behavior*, 161, 110139. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.110139>
- De Bellis, M., Carboni, M., De Sarro, G., Russo, E., & Citraro, R. (2025). Adverse effects of antiseizure medications: A review of the impact of pharmacogenetics and drugs interactions in clinical practice. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1584566. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1584566>
- Gencpinar, P., Arican, P., Olgac Dundar, N., Kilic, B., Sarigecili, E., Okuyaz, C., Aydin, K., & Tekgul, H. (2025). First-drug efficacy and drug-resistant epilepsy rates in children with new-onset epilepsies: A multicenter large cohort study. *Journal of Child Neurology*, 40(1), 5-9. <https://doi.org/10.1177/08830738241283711>
- Li, C., Wang, X., Deng, M., Luo, Q., Yang, C., Gu, Z., Lin, S., Luo, Y., Chen, L., Li, Y., & He, B. (2025). Antiepileptic drug combinations for epilepsy: Mechanisms, clinical strategies, and future prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4035. <https://doi.org/10.3390/ijms26094035>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2025). Epilepsies in children, young people and adults: NICE guideline NG217. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>
- Nevitt, S. J., Sudell, M., Weston, J., Tudur Smith, C., & Marson, A. G. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
- Peng, Q., Ma, M., Gu, X., Hu, Y., & Zhou, B. (2021). Evaluation of factors impacting the efficacy of single or combination therapies of valproic acid, carbamazepine, and oxcarbazepine: A longitudinal observation study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 641512. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.641512>
- Perdani, R. R. W., Arozal, W., Mangunatmadja, I., Kaswandani, N., Handryastuti, S., Medise, B. E., Hardi, H., Thandavarayan, R. A., & Oswari, H. (2023). The efficacy and safety of first-line anti-seizure medications as substitution therapy for children with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial protocol. *Frontiers in Neurology*, 14, 1237183. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1237183>
- Perdani, R. R. W., Arozal, W., Mangunatmadja, I., Kaswandani, N., Handryastuti, S., Medise, B. E., Wardani, A. S., Thandavarayan, R. A., Oswari, H., & Lee, H. J. (2025). Therapeutic reassessment of first-line antiepileptic drugs in pediatric patients unresponsive to second-line agents: A randomized trial in Jakarta. *Paediatrica Indonesiana*, 65(6), 496-508. <https://doi.org/10.14238/pi65.6.2025.496-508>
- Perucca, E., French, J. A., & Bialer, M. (2024). Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia*, 65(3), 533-541. <https://doi.org/10.1111/epi.17877>
- Sultana, B., Panzini, M. A., Veilleux Carpentier, A., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., Bauer, P. R., Kwon, C. S., Jette, N., Josephson, C. B., Keezer, M. R., & Perry, M. S. (2021). Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 96(17), 805-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011839>
- World Health Organization. (2024). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Zerihun, T. E., Dagnaw, F. N., Anberbr, S. S., & Tarekegn, G. Y. (2025). Determinants of uncontrolled seizures among pediatric epilepsy patients in Debre Tabor comprehensive specialized hospitals Ethiopia. *BMC Pediatrics*, 25, 552. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05989-8>