

FUNGSI KOGNITIF ANAK DENGAN EPILEPSI UMUM

Cognitive Function of Children with General Epilepsy

I Gusti Ngurah Made Suwarba dan Ni Wayan Kurnia Wati

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah

Naskah masuk: 21 Februari 2021 Perbaikan: 29 Januari 2022 Layak terbit: 23 Mei 2022

<https://doi.org/10.22435/hsr.v25i1.4491>

ABSTRAK

Anak dengan epilepsi dapat mengalami gangguan kognitif berkaitan dengan efek dari lesi struktural maupun aktivitas kejang. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui fungsi kognitif anak dengan epilepsi umum. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain potong lintang yang mengikutsertakan anak usia 6 sampai 68 bulan dengan epilepsi umum di poliklinik dan ruang perawatan anak RSUP Sanglah Denpasar pada bulan September 2013 hingga Januari 2015. Semua anak yang ikut serta dalam penelitian dilakukan pemeriksaan skala Mullen. Analisis statistik dilakukan dengan uji kai kuadrat dan analisis multivariat dengan regresi logistik. Pada 93 anak dengan epilepsi umum, didapatkan hubungan yang signifikan antara fungsi kognitif dengan frekuensi kejang >10 kali dengan rasio odds 6,067 (nilai $p=0,001$, 95% CI 2,002-18,388) dan lama kejang ≥ 15 menit dengan rasio odds 6,006 (nilai $p=0,003$, 95% CI 1,817-20,246). Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa frekuensi kejang >10 kali dan lama kejang ≥ 15 menit pada anak dengan epilepsi umum memiliki hubungan yang positif sebesar 6 kali terhadap fungsi kognitif abnormal. Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mengetahui perkembangan fungsi kognitif anak dengan epilepsi umum.

Kata Kunci: anak, epilepsi umum, fungsi kognitif

ABSTRACT

Children with epilepsy may experience cognitive impairment due to the effects of structural lesions or seizure activity. This study aims to determine the cognitive function of children with general epilepsy. This study was a cross-sectional design that included children aged 6 to 68 months with general epilepsy in the polyclinic and pediatric ward of Sanglah Hospital Denpasar from September 2013 to January 2015. All children who participated in this study were subjected to a Mullen scale examination. Statistical analysis was performed using Chi-square test and multivariate analysis with logistic regression. In 93 children with general epilepsy, there was a significant correlation between the level of cognitive function and seizure frequency >10 times with an odds ratio 6.067 (95% CI 2.002-18.388, p value 0.001) and seizure duration ≥ 15 minutes with an odds ratio 6.006 (95% CI 1,817-20,246, p value 0.003). In this study, it can be concluded that seizure frequency >10 times and seizure duration ≥ 15 minutes in children with general epilepsy have a positive relationship of 6 times with the abnormal cognitive function. Further studies are needed to determine cognitive development of children with general epilepsy.

Keywords: children, general epilepsy, cognitive function

PENDAHULUAN

Epilepsi adalah kejang tanpa provokasi yang terjadi dua kali atau lebih dengan interval waktu lebih dari 24 jam. Epilepsi dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dan gangguan yang berat, seperti malformasi kongenital, pascainfeksi, tumor, penyakit vaskuler, penyakit degeneratif, dan pascatrauma otak

(Pearl, 2017; Fine, 2020). Insiden epilepsi pada anak dilaporkan 58 per 100.000 anak per tahun pada usia 1-10 tahun (Aaberg dkk, 2017). Berdasarkan klasifikasi baru ILAE 2017, tipe kejang dibagi menjadi versi dasar dan versi yang diperluas. Pada klasifikasi dasar, kejang didefinisikan secara onset sebagai fokal, umum, tidak diketahui, atau tidak dapat diklasifikasikan. Klasifikasi

Korespondensi:

I Gusti Ngurah Made Suwarba

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah

E-mail: suwarbangurah@yahoo.co.id

yang diperluas memberikan tingkatan klasifikasi kejang yang lain, dibuat di atas rangka klasifikasi dasar (Fisher dkk, 2017; Falco-Walter, Scheffer dan Fisher, 2018). Tipe kejang fokal menunjukkan penyebab yang terbatas pada satu bagian otak di salah satu hemisfer, sedangkan tipe kejang umum menunjukkan adanya keterlibatan kedua hemisfer sebagai penyebab kejang (Pearl, 2017).

Epilepsi ditandai dengan adanya kejang spontan dan berulang yang diakibatkan oleh aktivitas listrik yang meningkat di dalam otak. Epilepsi dapat timbul akibat adanya ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi serta sinkronisasi dari pelepasan neural (Stafstrom, 2017; Rubenstein, 2019). Proses berkembangnya epilepsi (epileptogenesis) diperkirakan sebagai akibat dari plastisitas sinaps yang maladaptasi. Plastisitas sinaps menggambarkan proses aktivasi sinaps melalui depolarisasi yang dimediasi oleh reseptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) yang memungkinkan masuknya kalsium melalui reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Hal ini memicu aktivasi *calcium-dependent kinase* dan jalur sinyal lainnya yang menghasilkan koneksi sinaps yang cepat dan kuat, dikenal sebagai *long-term potentiation* (LTP) yang menjadi dasar seluler dari proses belajar (Riedel, 2003; Brooks-Kayal, 2011; Lenck-Santini, 2015). Pada proses epileptogenesis terjadi perubahan seluler termasuk perubahan neurogenesis dan penurunan fungsi sel, perubahan molekuler yang mengakibatkan perubahan neurotransmitter eksitasi dan inhibisi, dan perubahan pada regulasi jalur neuromodulator (Dengler, 2017; Zhang, 2018).

Epilepsi adalah diagnosis klinis, ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Epilepsi didiagnosis bila ditemukan 1) setidaknya dua kejang tanpa pencetus atau refleks kejang secara terpisah >24 jam, 2) satu kejang tanpa pencetus atau refleks kejang dan kemungkinan terjadi kejang lain yang mirip dengan risiko kekambuhan umum setelah dua kejang tanpa pencetus selama 10 tahun ke depan atau 3) sindrom epilepsi. Pemeriksaan penunjang berupa EEG dan pencitraan kepala yaitu *computed tomography scan* (CT scan) atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Pemeriksaan EEG digunakan untuk konfirmasi diagnosis, melihat adanya fokus epileptogenik, menentukan sindrom epilepsi tertentu, evaluasi pengobatan, dan menentukan prognosis (Fisher, 2014; Kaushik, 2018; Shaikh, 2019). Penderita dengan epilepsi dapat ditatalaksana dengan pemberian obat antiepilepsi, pembedahan, atau diet ketogenik. Pemilihan obat antiepilepsi bersifat

individual setelah berkonsultasi dengan neurologis dan berdasar kepada beberapa faktor, antara lain tipe kejang, adanya sindrom epilepsi, pengobatan lainnya, dan komorbid. Monoterapi diindikasikan pada seluruh kasus epilepsi, sebelum memulai terapi kombinasi. Tujuan pemberian obat antiepilepsi dalam epilepsi adalah menghilangkan kejang dengan efek samping obat yang minimal (Glauser, 2013; Sharma, 2014; Rosati, 2015; Plevin, 2018).

Anak dengan epilepsi dapat mengalami gangguan kognitif. Gangguan kognitif yang terjadi berkaitan dengan etiologi yang mendasarinya. Adanya kejang pada awal kehidupan dapat dipertimbangkan sebagai etiologi terjadinya gangguan kognitif (Korman, 2013; Lippman-Bell, 2016; De Haan, 2018). Gangguan kognitif berkaitan dengan efek dari lesi struktural yang dapat mengganggu fungsi yang dilayani oleh daerah otak yang terlibat dalam lesi, efek dari aktivitas kejang sebelum kejang klinis terjadi dan dapat bertahan lama setelah kejang klinis berakhir, dan epilepsi yang bersamaan dengan penyakit lainnya yang memperberat gangguan kognitif (Berg, 2011; Zavadenko, 2018). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui perkembangan kognitif anak dengan epilepsi umum.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang yang mengikutsertakan anak usia 6 sampai 68 bulan di poliklinik dan ruang perawatan anak RSUP Sanglah Denpasar pada bulan September 2013 hingga Januari 2015 sebagai populasi. Sampel dipilih dengan cara *consecutive sampling* yaitu secara berurutan hingga jumlah sampel terpenuhi dengan besar sampel minimal sebanyak 93 anak yang menderita epilepsi, dihitung menggunakan rumus untuk penelitian analitik kategorik tidak berpasangan. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi anak usia 6 sampai 68 bulan, menderita epilepsi umum dengan terapi antiepilepsi, dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan oleh orang tua, sedangkan kriteria eklusi pada penelitian ini meliputi anak dengan kelainan bawaan mayor, anak sedang menderita infeksi otak, anak sedang menderita sakit noninfeksi pada otak seperti cedera kepala, tumor otak, anak dengan penyakit kronis (diare kronis, tuberkulosis, *Human immunodeficiency virus* (HIV)), anak dengan keterlambatan tumbuh kembang sebelum

menderita epilepsi, palse serebral, dan anak dengan gizi buruk.

Instrumen pengumpulan data menggunakan kuesioner dari keterangan orang tua, hasil pemeriksaan yang didapatkan dari data rekam medis berupa hasil EEG dan CT scan kepala, serta pemeriksaan menggunakan formulir skala Mullen saat kunjungan di poliklinik. Formulir skala Mullen terdiri dari gugus tugas lima komponen yaitu skala motorik kasar, visual reseptif, motorik halus, bahasa reseptif, dan bahasa ekspresif, dan kolom *score summary*. Semua anak usia 6 sampai 68 bulan dengan epilepsi umum dan telah bersedia ikut serta dalam penelitian dilakukan pemeriksaan sesuai dengan gugus tugas lima komponen skala Mullen.

Definisi operasional epilepsi adalah kejang tanpa provokasi yang terjadi dua kali atau lebih dengan interval waktu lebih dari 24 jam, yang dinilai adalah kejang secara klinis (Aaberg, 2017). Usia awitan adalah usia saat mulai kejang pertama kali yang terlihat secara klinis tanpa provokasi (Berg, 2014). Lama kejang adalah lama kejang secara klinis berlangsung dari sejak mulai hingga berakhirnya kejang (Subakti, 2020). Frekuensi kejang adalah jumlah kejang secara klinis yang pernah dialami sejak kejang pertama kali sampai penelitian ini dilaksanakan (Lodhi dan Agrawal, 2012). Terapi obat antiepilepsi adalah obat yang diberikan untuk mengontrol kambuhnya kejang, dibagi menjadi monoterapi yaitu pemberian terapi dengan satu macam obat antiepilepsi dan politerapi yaitu pemberian terapi dengan lebih dari satu macam obat antiepilepsi (Lazuardi, 1999; Plevin, 2018). Gambaran EEG adalah hasil pemeriksaan EEG, diklasifikasikan menjadi normal berdasarkan hasil rekaman EEG yang memberikan gambaran gelombang irama dasar sesuai usia dan abnormal apabila ditemukan gelombang epileptiform *spike*, *polyspike*, dan *wave* (Kaushik, 2018). Fungsi kognitif anak adalah hasil pengukuran berdasarkan Skala Mullen, dikatakan normal dengan kategori *very high* (*composite standard score* ≥ 130), *above average* (*composite standard score* 116-129), dan *average* (*composite standard score* 85-115), sedangkan abnormal dengan kategori *below average* (*composite standard score* 71-84) dan *very low* (*composite standard score* 49-70) (Mullen, 1995).

Analisis statistik dilakukan dengan uji kaid kuadrat untuk menilai perbedaan fungsi kognitif anak dengan epilepsi umum berdasarkan usia awitan, frekuensi kejang, lama kejang, gambaran EEG, dan terapi obat anti epilepsi. Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel epilepsi terhadap fungsi kognitif anak. Penelitian ini

telah mendapatkan kelaikan etik dengan nomor 832/UN.14.2/Litbang/2013 dan izin penelitian dari Badan Penelitian dan Pengembangan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah. Penelitian ini dilaksanakan setelah orang tua menandatangani lembar persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*).

HASIL

Selama kurun waktu penelitian yang dilakukan di poliklinik anak dan ruang rawat inap RSUP Sanglah Denpasar, didapatkan total subyek penelitian sebanyak 93 anak dengan epilepsi umum. Karakteristik subyek penelitian dapat terlihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini, fungsi kognitif abnormal berdasarkan usia didapatkan pada 2 anak usia 6-11 bulan (13%) dan 37 anak usia 12-68 bulan (47%), berdasarkan pendidikan didapatkan pada 37 anak

Tabel 1. Gambaran karakteristik subyek

Karakteristik	n = 93	%
Usia saat diperiksa		
6-11 bulan	15	(16)
12-68 bulan	78	(84)
Jenis kelamin		
laki-laki	45	(48)
perempuan	48	(52)
Pendidikan		
belum sekolah	78	(84)
TK	9	(10)
SD	6	(6)
Status gizi		
Gizi baik	89	(96)
Gizi kurang	4	(4)

Tabel 2. Gambaran fungsi kognitif anak berdasarkan karakteristik subyek

Karakteristik	Tingkat perkembangan kognitif	
	Abnormal n (%)	Normal n (%)
Usia saat diperiksa		
6-11 bulan	2(13)	13(87)
12-68 bulan	37(47)	41(53)
Jenis kelamin		
Laki-laki	23(51)	22(49)
Perempuan	16(33)	32(67)
Pendidikan		
belum sekolah	37(47)	41(53)
TK	1(11)	8(89)
SD	1(17)	5(83)
Status gizi		
Gizi baik	37(42)	52(58)
Gizi kurang	2(50)	2(50)

yang belum sekolah (47%), 1 anak TK (11%), dan 1 anak SD (17%), sedangkan berdasarkan status gizi didapatkan pada 1 anak dengan gizi baik (50%) dan 37 anak dengan gizi kurang (42%), seperti tercantum pada tabel Tabel 2.

Analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan antara fungsi kognitif abnormal dengan lama kejang ≥ 15 menit dengan rasio odds 2,9 (nilai p 0,035, 95% CI 1,1-7,8) dan frekuensi kejang >10 kali dengan rasio odds 3,0 (nilai p 0,015, 95% CI 1,2-7,4), seperti tercantum pada Tabel 3. Untuk mengetahui adanya faktor-faktor yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif anak dengan epilepsi dilakukan analisis multivariat. Analisis regresi logistik dilakukan pada beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap fungsi kognitif anak dengan epilepsi umum. Analisis multivariat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara fungsi kognitif dengan frekuensi kejang >10 kali dengan rasio odds 6,067 (nilai p 0,001, 95% CI 2,002-18,388) dan lama kejang ≥ 15 menit dengan rasio odds 6,006 (nilai p 0,003, 95% CI 1,817-20,246). Usia dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan secara signifikan terhadap gangguan fungsi kognitif, seperti tercantum pada Tabel 4.

Jelaskan cara melakukan uji multivariate...!!

PEMBAHASAN

Epilepsi yang diderita sejak neonatus dan terkontrol dengan obat antiepilepsi akan memberikan luaran kognitif yang lebih baik dibandingkan dengan yang tidak terkontrol. Penelitian yang membandingkan usia awitan epilepsi <8 tahun dan ≥ 8 tahun menunjukkan skor IQ yang lebih rendah pada anak dengan onset epilepsi di bawah 8 tahun (Berg, 2012; Lodhi, 2012; Kim, 2016). Pada penelitian ini, penderita epilepsi dengan usia awitan <1 tahun yang memiliki fungsi kognitif abnormal didapatkan sebesar 43%, namun tidak terdapat hubungan antara usia awitan dengan fungsi kognitif. Epilepsi yang dapat dikontrol dengan obat antiepilepsi dan kemampuan plastisitas otak yang baik, walaupun onset epilepsi dimulai sejak dini, tidak akan menyebabkan terjadinya gangguan kognitif. Hal ini kemungkinan menyebabkan tidak adanya hubungan antara usia awitan dengan gangguan kognitif pada penelitian ini.

Kejang yang berulang berhubungan erat dengan gangguan intelektual. Penelitian pada penderita epilepsi umum, tanpa etiologi yang jelas, menunjukkan bahwa penderita dengan frekuensi kejang kurang dari 10 kali memiliki hasil pemeriksaan IQ dalam batas normal,

Tabel 3. Analisis bivariat variabel terhadap fungsi kognitif

Karakteristik	Fungsi kognitif		RØ OR	95% CI	Nilai p
	Abnormal n(%)	Normal n(%)			
Usia awitan epilepsi			1,1	0,5-2,6	0,853
<1 tahun	26(43)	35(57)			
≥ 1 tahun	13(41)	19(59)			
Lama kejang			2,9	1,1-7,8	0,035
≥ 15 menit	13(62)	8(38)			
<15 menit	26(36)	46(64)			
Frekuensi kejang			3,0	1,2-7,4	0,015
>10 kali	18(60)	12(40)			
≤ 10 kali	21(33)	42(67)			
Obat antiepilepsi			0,6	0,2-1,6	0,290
Politerapi	29(39)	45(61)			
Monoterapi	10(53)	9(47)			
Gambaran EEG			1,5	0,5-4,1	0,478
Abnormal	32(43.8)	41(56)			
Normal	7(35)	13(65)			

Tabel 4. Analisis multivariat variabel terhadap fungsi kognitif

Variabel	OR	95% CI	Nilai p
Frekuensi kejang >10 kali	6,067	2,002-18,388	0,001
Lama kejang ≥ 15 menit	6,066	1,817-20,246	0,003
Usia saat diperiksa 6-11 bulan	0,015	0,021-0,663	0,021
Jenis kelamin	2,495	0,935-6,660	0,068

sedangkan penderita dengan kejang lebih dari 50 kali memiliki hasil pemeriksaan IQ di bawah normal (Sheppard, 2012; Lakhan, 2018; Olusanya, 2020). Pada penelitian ini, penderita dengan frekuensi kejang lebih dari 10 kali memiliki fungsi kognitif abnormal sebesar 60% dan didapatkan adanya hubungan positif antara frekuensi kejang dengan fungsi kognitif abnormal pada anak dengan epilepsi umum.

Lama kejang sangat mempengaruhi fungsi kognitif anak. Semakin lama kejang maka kerusakan sel otak semakin meluas dan plastisitas otak semakin terbatas. Gangguan fungsi kognitif pada anak dengan status epileptikus akan lebih buruk. Penderita dengan epilepsi lobus temporal yang mengalami kejang refrakter sangat besar kemungkinannya mengalami gangguan fungsi intelektual secara umum (Lodhi, 2012; Kim, 2016). Pada penelitian ini, penderita dengan lama kejang ≥ 15 menit memiliki fungsi kognitif abnormal sebesar 62% dan didapatkan adanya hubungan positif antara lama kejang dengan fungsi kognitif abnormal pada anak dengan epilepsi umum.

Obat antiepilepsi dapat berinteraksi secara sinergis pada pemberian politerapi (dua atau lebih obat antiepilepsi). Pemberian obat antiepilepsi tunggal (monoterapi) dengan dosis yang sama pada pemberian politerapi kemungkinan dapat menyebabkan neuronal apoptosis. Mekanisme yang mendasari apoptosis adalah penurunan ekspresi neurotropin dan kadar protein kinase. Semakin besar neuronal apoptosis yang terjadi dapat menyebabkan terjadinya gangguan kognitif pada anak (Eddy, 2011; Ijff, 2013; Camfield, 2017; Plevin, 2018). Pada penelitian oleh Mustarsid, didapatkan bahwa gangguan daya ingat terjadi sekitar 46% dari anak dengan epilepsi dan lama pengobatan lebih dari 2 tahun berhubungan dengan penurunan daya ingat (Mustarsid dkk, 2016). Pada penelitian ini, penderita epilepsi umum yang menggunakan obat antiepilepsi secara politerapi memiliki fungsi kognitif yang abnormal sebesar 39%, namun tidak ada hubungan positif antara politerapi dengan abnormalitas fungsi kognitif. Hasil penelitian ini dapat dipengaruhi oleh pilihan obat antiepilepsi yang digunakan pada anak dengan epilepsi umum. Obat antiepilepsi lini pertama di RSUP Sanglah adalah asam valproat, yang memiliki efek yang lebih ringan terhadap terjadinya gangguan kognitif.

Fungsi kognitif yang normal banyak didapatkan pada penderita yang mengalami remisi komplit (tidak ada kejang dan gambaran EEG normal) (You, 2012; Kim, 2016; Helmstaedter, 2017). Pada penelitian ini, penderita epilepsi dengan gambaran EEG abnormal

memiliki fungsi kognitif abnormal sebesar 43,8%. Tidak didapatkan adanya hubungan positif antara gambaran EEG dengan fungsi kognitif pada penelitian ini dapat disebabkan karena pemeriksaan EEG pada penelitian ini tidak dilakukan dalam 24 jam setelah kejang berlangsung akibat adanya keterbatasan alat dan sumber daya manusia. Hal ini dapat menyebabkan adanya kemungkinan hasil pemeriksaan EEG tidak menunjukkan adanya gelombang kejang sehingga kurang mencerminkan kondisi yang sesungguhnya pada penderita epilepsi.

Kelemahan pada penelitian ini, meliputi keterbatasan biaya dan waktu pada penelitian, hanya dilakukan satu kali pengukuran terhadap fungsi kognitif menggunakan skala Mullen, sehingga peneliti tidak memiliki data dasar fungsi kognitif anak sebelum mengalami epilepsi dan sebelum mulai pemberian obat antiepilepsi. Keterbatasan alat dan sumber daya manusia menyebabkan gambaran EEG pada penelitian ini kurang mencerminkan hasil yang sesungguhnya karena pemeriksaan EEG tidak dilakukan saat kejang atau 24 jam setelah kejang. Salah satu alat pengumpulan data yang digunakan pada penelitian ini adalah kuisioner, yang bergantung pada ingatan orang tua penderita, sehingga kesalahan dalam *recall* dapat terjadi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Frekuensi kejang >10 kali dan lama kejang ≥ 15 menit pada anak dengan epilepsi umum memiliki hubungan yang positif sebesar 6 kali terhadap fungsi kognitif abnormal.

Saran

Penelitian ini dapat digunakan sebagai data dasar untuk melakukan penelitian lanjutan dalam mengetahui perkembangan fungsi kognitif anak dengan epilepsi umum.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih diucapkan kepada semua pihak yang membantu dalam penelitian ini.

KONTRIBUTOR PENELITIAN

I Gusti Ngurah Made Suwarba sebagai kontributor utama yang membuat konsep artikel.

Ni Wayan Kurnia Wati sebagai kontributor anggota memberikan kontribusi dalam menulis draf artikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaberg KM, dkk. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139(5):1-11. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3908>.
- Berg AT, dkk. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79(13):1384-91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1b55>.
- Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2011;20(3):550-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.038>.
- Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: Impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*. 2014;55(1):123-32. <https://doi.org/10.1111/epi.12479>.
- Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl. 1):13-20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02906.x>.
- Camfield PR, Camfield CS. Principles of management and outcome. Dalam: Swaiman KF, dkk, penyunting. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc; 2017. h. 501-5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37101-8.00062-X>.
- Dengler CG, dkk. Massively augmented hippocampal dentate granule cell activation accompanies epilepsy development. *Scientific Reports*. 2017;7:1-17. <https://doi.org/10.1038/srep42090>.
- Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2011;4(6):385-407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;139:73-9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>.
- Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatrics in Review*. 2020;41(7):321-47. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0134>.
- Fisher RS, dkk. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- Fisher RS, dkk. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>.
- Glauser T, dkk. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>.
- De Haan TR, dkk. A systematic review comparing neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic and vascular brain injury with and without seizures. *BMC Pediatrics*. 2018;18(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1116-9>.
- Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
- Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:707-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7>.
- Kaushik JS, Farmania R. Electroencephalography in Pediatric Epilepsy. *Indian Pediatrics*. 2018;55(10):893-901. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1403-4>.
- Kim EH, Ko TS. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: Up-to-date information about its causes. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(4):155-64. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.155>.
- Korman B, dkk. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology*. 2013;81(8):745-51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a>.
- Lakhan R, Ekundayo OT, Sharma M. Epilepsy, behavioral problems, and intellectual disability among children in India: Conundrums and challenges. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2018;9(1):1-2. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_477_17.
- Lazuardi S. Pengobatan epilepsi. Dalam: Soetomenggolo T, penyunting. Buku Ajar Neurologi Anak. Edisi I. Jakarta: IDAI; 1999. h. 226-41.
- Lenck-Santini PP, Scott RC. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(10):1-16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022772>.
- Lippman-Bell JJ, dkk. Early-life seizures alter synaptic calcium-permeable AMPA receptor function and plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2016;76:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2016.08.002>.
- Lodhi S, Agrawal N. Neurocognitive problems in epilepsy. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2012;18(3): 232-40. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.110.007930>.
- Mullen E. General Administration and Scoring Procedures. Dalam: Mullen E, penyunting. Mullen Scales of Early Learning. Minneapolis: American Guidance Service Inc, 1995. h. 19-31.
- Mustarsid M, dkk. Pengaruh obat anti epilepsi terhadap gangguan daya ingat pada epilepsi anak. *Sari Pediatri*. 2016;12(5):302-6. <https://doi.org/10.14238/sp12.5.2011.302-306>.
- Olusanya BO, dkk. Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. *Pediatrics*. 2020;146(1):1-19. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2623>.

- Pearl PL. Overview of Seizures and Epilepsy in Children. Dalam: Swaiman KF, dkk, penyunting. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc; 2017. h. 497-500. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37101-8.00061-8>.
- Plevin D, dkk. Paediatric antiepileptic polytherapy: systematic review of efficacy and neurobehavioural effects and a tertiary centre experience. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2018;107(9):1587-93. <https://doi.org/10.1111/apa.14343>.
- Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*. 2003;140(1-2):1-47. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00272-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00272-3).
- Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29(10):847-63. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0281-8>.
- Rubenstein S, Levy A. Seizures in childhood: aetiology, diagnosis, treatment, and what the future may hold. *EMJ Neurology*. 2019;7(1):62-70.
- Shaikh Z, Torres A, Takeoka M. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Brain Sciences*. 2019;9(8):1-14. <https://doi.org/10.3390/brainsci9080190>.
- Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17(3):253-8. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.138471>.
- Sheppard E, Lippé S. Cognitive Outcome of Status Epilepticus in Children. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/984124>.
- Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of Seizures and Epilepsy. Dalam: Swaiman KF, dkk, penyunting. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc; 2017. h. 506-12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37101-8.00063-1>.
- Subakti C, Julia M, Triono A. Duration of active epilepsy as a predictor of seizure control after relapse in child epilepsy. *Paediatrica Indonesiana*. 2020;60(4):212-7. <https://doi.org/10.14238/pi60.4.2020.212-7>.
- You SJ. Cognitive function of idiopathic childhood epilepsy. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012;55(5):159-63. <https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.5.159>.
- Zavadenko NN. Neurodevelopmental Disorders in Children With Epilepsy: Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *Epilepsia and paroxysmal conditions*. 2018;9(4):64-71. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071>.
- Zhang X, dkk. Aberrant plasticity in the hippocampus after neonatal seizures. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128(4):384-91. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1384380>.