

Terapi sindrom Lennox-Gastaut

Therapy of Lennox-Gastaut syndrome

Novita*, Imam Rusdi**, Cempaka Thursina**

*SMF Neurologi, RSUD Pandanarang, Boyolali, Jawa Tengah

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Lennox-Gastaut syndrome, epilepsy, therapy

Epilepsy is one of the oldest neurological disease, found in all ages and can cause impairment and mortality. One of epilepsy syndromes is Lennox-Gastaut syndrome (LGS) which is classified as a rare form of epilepsy syndromes and forms of epilepsy intractable because it is difficult to overcome. Management SLG is not easy because the clinical picture SLG multiple forms of seizures and epilepsy syndrome is a type of encephalopathy are often resistant to antiepileptic drug therapy (OAE) and require long-term treatment. SLG patients often have seizures refractory to treatment despite polypharmacy OAE and require long-term antiepileptic drug in the management of multiple seizures. Therapy should SLG multi dimensional include pharmacologic therapy with a choice of first-line therapy farmaka with valproate acid and polypharmacy are often needed to control seizures, but increases the risk of drug side effects. Non-pharmacological therapy in the form of the ketogenic diet, vagal nerve stimulation (VNS) therapy and operative corpus callostomy proved effective and should be considered for controlling seizures in patients unresponsive to maximal pharmacological therapy.

ABSTRAK

Kata kunci:
sindrom Lennox-Gastaut, epilepsi, terapi

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua, ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan hendaya serta mortalitas. Salah satu sindrom epilepsi adalah sindrom Lennox-Gastaut (SLG) yang dikelompokkan sebagai salah satu bentuk sindrom epilepsi yang jarang dan bentuk epilepsi intraktabel karena sukar diatasi. Tatalaksana SLG tidak mudah karena gambaran klinis SLG bentuk kejang yang multipel dan merupakan tipe sindrom epilepsi ensefalopati yang sering resisten dengan terapi obat antiepilepsi (OAE) dan memerlukan pengobatan jangka panjang. Pasien SLG sering mengalami kejang refrakter walaupun dengan pengobatan OAE dan membutuhkan polifarmasi obat antiepilepsi jangka lama dalam manajemen kejang yang multipel. Terapi SLG harus multi dimensional meliputi terapi farmakologis dengan pilihan terapi farmaka dengan lini pertama asam valproat dan sering diperlukan polifarmasi untuk mengontrol kejang, namun meningkatkan risiko efek samping obat. Terapi non farmakologi berupa diet ketogenik, vagal nerve stimulation (VNS) dan terapi operatif corpus callostomy terbukti efektif dan patut dipertimbangkan untuk mengontrol kejang pada pasien yang tidak responsif dengan terapi farmakologi maksimal.

Correspondence:

Novita, email address: novita165@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua, ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan hendaya serta mortalitas. Diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia. Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita, tanpa memandang umur dan ras. Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40%-50% terjadi pada anak-anak.¹

Epilepsi yaitu suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya faktor predisposisi yang dapat mencetuskan bangkitan epileptik, perubahan neurobiologis, kognitif, psikologis dan adanya konsekuensi sosial yang diakibatkannya. Sindrom epilepsi adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis epilepsi yang terjadi bersama-sama meliputi berbagai etiologi, usia *onset*, jenis serangan, faktor pencetus, dan kronisitas.²

Sindrom Lennox Gastaut merupakan salah satu sindrom epilepsi intraktabel yang sulit diterapi karena

tipe kejang yang multipel, kurangnya pedoman tatalaksana internasional, dengan terapi yang kompleks (satu OAE dapat mengekskorsiasi kejang yang lain), tidak ada terapi tunggal atau tidak ada bukti klinis yang menyatakan satu terapi lebih efektif dibanding terapi yang lain yang dalam mengontrol kejang pada pasien SLG. Pengobatan antiepilepsi yang agresif menggunakan polifarmasi perlu dipertimbangkan efek sampingnya. Pengobatan SLG membutuhkan multidisiplin bidang meliputi medis, psikoterapi, terapi okupasi, pekerja sosial, dan pendidik.³

Klinisi sering membutuhkan beberapa tahun untuk mendiagnosis SLG sesuai trias SLG. Dikarenakan baik tipe kejang/gambaran EEG yang khas menurut kriteria kadang tidak langsung muncul pada awal *onset*. Dari definisi SLG, klinisi dapat menentukan apakah pasien masuk dalam kriteria diagnosis SLG atau epilepsi ensefalopati non spesifik. Menghadapi masalah ini, strategi terapi digunakan sesuai bentuk kejang pasien, dan bukan diagnosis, yang sering kali digunakan untuk mengontrol kejang dan meningkatkan kualitas hidup pasien dan pengasuhnya.⁴

Tujuan penulisan sebagai tambahan pengetahuan kepada para klinisi dan tenaga kesehatan lainnya untuk memahami manajemen pasien dengan sindrom Lennox-Gastaut sehingga diharapkan penatalaksanaan pasien sindrom Lennox-Gastaut dapat maksimal.

DISKUSI

Salah satu sindrom epilepsi pada anak adalah sindrom Lennox-Gastaut (SLG). Prevalensi SLG berkisar antara 1-10% dari semua epilepsi anak dan kejadian sindrom ini 0,5/100.000 per tahun, kurang dari 50% kasus muncul sebelum usia 2 tahun.⁵ Pada SLG biasanya terjadi pada anak usia 2–8 tahun dan puncaknya pada *onset* 3-5 tahun, serta dapat muncul pada usia remaja atau dewasa namun jarang ditemukan kasusnya. Sekitar 80% kejang pada pasien SLG akan berlanjut sampai masa remaja dan pada masa dewasa. Sindrom Lennox-Gastaut dikelompokkan sebagai salah satu bentuk yang jarang dan merupakan bentuk epilepsi intraktabel karena sukar diatasi.⁶

Patofisiologi mekanisme SLG belum jelas dan definisinya yang bervariasi sepanjang waktu menyebabkan bisa terjadinya diagnosis yang berlebihan. Tatalaksana SLG tidak mudah karena gambaran klinis SLG bentuk kejang yang multipel dan merupakan tipe sindrom epilepsi ensefalopati dan intraktabel yang sering resisten dengan terapi obat antiepilepsi (OAE),⁷ dan sering memerlukan pengobatan jangka panjang. Pasien SLG sering mengalami kejang refrakter walaupun dengan pengobatan antiepilepsi dan membutuhkan

polifarmasi obat antiepilepsi jangka lama dalam manajemen kejang yang multipel. Hingga sekarang belum didapatkan obat antiepilepsi yang benar-benar efektif untuk mengatasi sindrom ini.⁸

Diagnosis SLG diklarifikasi oleh International League Against Epilepsy (ILAE) pada tahun 1989. Sindrom Lennox-Gastaut didefinisikan sebagai: 1) epilepsi dengan beberapa jenis bentuk kejang, terutama kejang tonik, absans atipikal dan kejang atonik, 2) gambaran EEG menunjukkan *slow spike and wave* (<2,5 Hz) dan atau *fast rhythms* pada 10–12 Hz sewaktu tidur, 3) ensefalopati statik dan keterbatasan dalam belajar, dan kebanyakan disertai dengan retardasi mental/ gangguan kognitif.⁴

Etiologi SLG dibagi menjadi dua yaitu simtomatik dan kriptogenik. Penyebab simtomatik sekitar 75%, akibat dari berbagai macam etiologi (pre atau perinatal, infeksi, tumor, malformasi serebral (termasuk displasia) atau lesi hipoksik iskemia), sedangkan penyebab kriptogenik, sekitar 25%, tidak ditemukan etiologi yang jelas dan gambaran neuroimaging normal.⁹ SLG dikatakan multipel etiologi, di antaranya genetik, struktural, metabolik atau tidak diketahui.⁹ Defek pada rantai mitokondrial diduga menjadi penyebab SLG.¹⁰ Mutasi pada gen SCN1A, koding untuk saluran *Sodium alpha subunit*, berhubungan dengan epilepsi ensefalopati. Ada bukti yang cukup untuk melibatkan hipereksitabilitas kortikal pada usia kritis perkembangan.¹¹ Frekuensi *copy number varian* yang abnormal ditemukan pada pasien SLG di mana kelainan fenotip SLG dengan kejang yang intraktabel dan terapi antiepilepsi masif, diduga mutasi yang berefek pada gen CHD2 (*Chromodomain helicase DNA-binding protein2*) terlibat dalam gambaran SLG.¹² Tiga faktor yang terus menghambat dalam menemukan etiologi dan patofisiologi, yaitu kurangnya model hewan, kemajuan yang lambat dalam kontribusi genetik, dan multipel etiologi.¹³

Pemeriksaan penunjang *magnetic resonance imaging* (MRI) pada pasien SLG kasus kriptogenik (30% dari kasus SLG) tampak gambaran normal. Kadang tumor otak.¹⁴ atau displasia luas dapat terlihat di MRI dan operasi bisa ditawarkan sebagai penanganan kuratif.¹⁵

Tata laksana SLG menghabiskan biaya yang besar dalam penanganannya juga menjadi masalah tersendiri bagi keluarga dalam menghadapi kejang, trauma berulang karena kejang, keterlambatan perkembangan dan masalah perilaku pasien sehingga penting untuk memahami manajemen terapi SLG.⁵

Tujuan utama terapi farmakologi adalah bebas kejang, namun tujuan realistis adalah untuk mengurangi frekuensi dan keparahan kejang untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁶ Terapi pada SLG meliputi terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

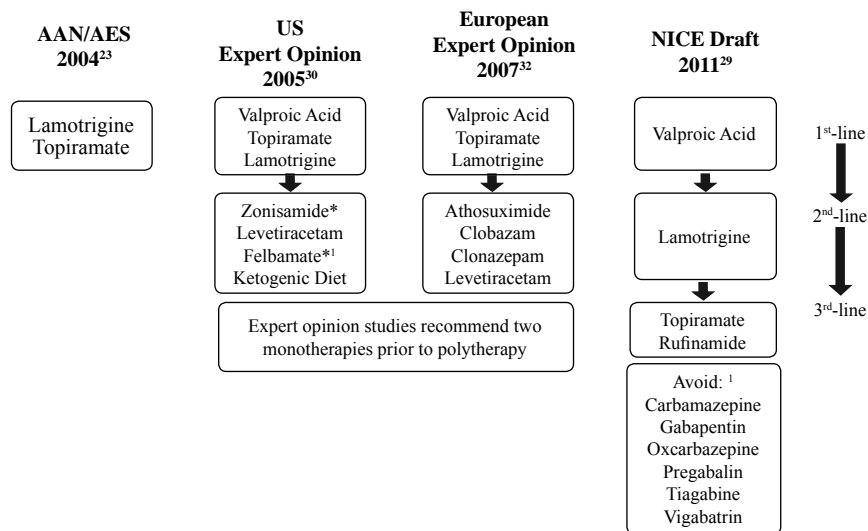
Terapi farmakologi pada SLG, bila diagnosis telah ditegakkan, maka klinisi harus melihat ulang terapi OAE yang pernah atau sedang dikonsumsi pasien, untuk menentukan OAE tersebut cocok untuk terapi SLG sudah digunakan atau ada indikasi mengeksaserbasi SLG.³ Cochrane *review* RCT mengenai terapi SLG menyebutkan di antaranya lamotrigin, topiramate, dan felbamate mungkin bermanfaat sebagai terapi pada SLG.⁷ Obat yang diakui *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi SLG adalah: lamotrigin, felbamate, topiramate, rufinamide.¹⁷ Jenis OAE yang belum diakui FDA namun sering digunakan untuk terapi SLG adalah asam valproat, clonazepam, zonisamide. Asam valproat masih banyak dipakai sebagai pilihan terapi awal pasien SLG dalam *evidence* kelas IV (*uncontrolled studies, case reports, or expert opinion*) dengan pertimbangan efektivitas untuk kejang atonik dan tonik, cukup banyak dikenal dan ketersediaannya.⁷

Mekanisme aksi obat antiepilepsi (OAE) mempunyai berbagai macam efek yang secara garis besar dapat dibagi menjadi 2, yaitu: 1) efek langsung pada membran sel yang eksitabel (*sodium channel blocker, calcium current inhibitor*), dan 2) efek melalui perubahan neurotransmitter, dengan cara memblokir aksi glutamat atau mendorong aksi inhibisi GABA (agonis reseptor GABA, inhibitor reuptake GABA, inhibitor enzim transaminase GABA dan peningkatan sintesis GABA). Fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, zonisamid dan valproat diketahui bekerja dengan cara memblokir saluran Na, sedang obat-obat yang menghambat saluran Ca terutama tipe T adalah ethosuximide dan valproat. Saluran T diketahui berperan pada bangkitan absans. Selain itu valproat juga mempunyai mekanisme aksi lain meningkatkan sintesis GABA dengan menstimulasi enzim GAD (*glutamic acid decarboxylase*).¹⁸

Obat yang memblokir reseptor NMDA yaitu felbamate dan ketamine, sedangkan obat yang menghambat reseptor AMPA adalah topiramate. Obat-obatan antiepilepsi yang bekerja sebagai agonis reseptor GABA adalah lorazepam, diazepam, klonazepam, klobazam, fenobarbital, pirimidon dan substansi lain seperti pikrotoksin, bukukulin, dan neurosteroid. Tiagabin bekerja sebagai inhibitor *reuptake* GABA (inhibitor GABA-1/GAT-1) dan vigabatrin bekerja sebagai enzim transaminase GABA. Mekanisme aksi gabapentin dan pregabalin belum diketahui pasti. Gabapentin mempunyai efek ringan pada enzim GAD dan beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa gabapentin dan pregabalin berikatan dengan subunit $\alpha 2\delta$ saluran Ca tipe L (saluran Ca di neuron *presynaps*).¹⁸

Beberapa pilihan obat yang digunakan pada terapi farmakologis SLG sebagai berikut:

Felbamate merupakan OAE pertama yang diakui FDA sebagai terapi SLG tahun 1993. Felbamate merupakan dicarbamate yang menginhibisi reseptor glycine N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan potensiasi γ -aminobutyric acid (GABA). Kedua aksi ini menyebabkan aksi eksitatori dan inhibisi yang berperan pada aktivitas *broad spectrum* pada model kejang preklinis.¹⁷ Dosis pada anak: dosis awal 15 mg/kg/hari (diberikan dalam 3-4 kali), dititrasikan setiap minggu selama 3 minggu sampai dosis maksimal 45 mg/kg/hari. Dosis pada dewasa: dosis awal 1200 mg/hari terbagi dalam 3-4 kali/hari, pada pasien yang belum terkontrol dititrasikan dosis 600mg setiap 2 minggu sampai 2400mg/hari sampai 3600mg/hari. Felbamate sebagai terapi tambahan: dosis awal 1200mg/hari terbagi 3-4 kali/hari bersamaan dengan penurunan OAE awal 20%, di mana efek felbamate meningkatkan level plasma valproate. Efek samping yang pernah dilaporkan berupa somnolen,



Gambar 1. Menurut Carmant⁴ disusun pilihan terapi berdasarkan *guideline* tata laksana dan opini ahli

anorexia, vomiting, paling berat timbul anemia aplastik, pankreatitis, gangguan hepar. Oleh karena efek samping serius penggunaan felbamate (anemia aplastik), maka penggunaan sebagai terapi lini pertama terbatas.⁴

Lamotrigin diakui FDA tahun 1998 sebagai terapi pada SLG usia >2 tahun. Lamotrigin merupakan inhibitor lemah *dihydrofolate reductas*. Mekanismenya berefek pada saluran Na. Dosis dimulai dengan 5-50 mg/hari sesuai berat badan dan penggunaan valproate. Maksimal dosis 100-200 mg/hari pada pasien yang menggunakan valproate dan 300-400 mg/hari pada monoterapi. Dosis dititrasi selama 6 minggu.¹⁷

Topiramate diakui FDA sebagai terapi tambahan pada pasien SLG usia ≥ 2 tahun. Topiramate merupakan sulphamat substitusi monosaccharide yang bekerja pada kanal chloride, memodulasi saluran Na dan menurunkan *uptake* GABA, meningkatkan influks GABA *mediated*, antagonis reseptor glutamat (AMPA)/kainat, inhibisi enzim *carbonic anhydrase*.¹⁷ Dosis yang digunakan sebagai monoterapi pada pasien >10 tahun adalah 1 mg/kg/hari dititrasi 3 minggu atau 400mg/hari dibagi menjadi 2 dosis, dosis titrasi dengan target 6 mg/kg/hari dengan efek >50% penurunan frekuensi kejang atonik dan keparahan kejang. Penggunaan topiramate berhubungan dengan somnolen, anoreksia, kegugupan, masalah behavior, *fatigue*, *dizziness*.⁷

Rufinamide merupakan obat baru yang sudah diakui FDA untuk terapi tambahan pada pasien SLG di US, Eropa dan Kanada pada tahun 2005, diberikan pada pasien usia ≥ 4 tahun.¹⁹ Rufinamide merupakan derivat triazole obat anti kejang spektrum luas. Mekanisme kerjanya lewat prolong status inaktif saluran Na, sehingga membatasi kemampuan potensial aksi frekuensi tinggi. Rufinamide efektif untuk menurunkan frekuensi kejang absans, absans atipikal, kejang atonik. Target dosis rufinamide sekitar 45 mg/kg/hari.¹⁷ Dosis yang digunakan untuk pasien dengan berat <30kg dititrasi mulai dosis 200 mg/hari sampai 600mg/hari bila bersamaan dengan asam valproate dimulai dari dosis 200 mg/hari untuk berat badan <30 kg, dan 400 mg/hari untuk berat badan >30kg.⁴ Dititrasi 5 mg/kg/hari setiap 2 minggu setelah evaluasi efektivitasnya.¹⁷

Clobazam merupakan *1,5-benzodiazepin*, diakui FDA pada tahun 2011 sebagai terapi kejang pada SLG usia ≥ 2 tahun. Mekanisme clobazam berefek pada meningkatkan *c-aminobutyric acid* (GABA) efek inhibitor dengan mengikat $\alpha 1$ subunit reseptor GABA transporter dan meningkatkan *reuptake* glutamat. Dosis tinggi clobazam (1 mg/kg/hari) signifikan lebih efektif dalam menurunkan frekuensi kejang atonik dari pada dosis rendah (0,25 mg/kg/hari),²⁰ efek sampingnya berupa sedatif, somnolen, pireksia, letargi, *drooling*.⁷

Valproate merupakan obat antiepilepsi spektrum luas yang bekerja sebagai GABAergik, direkomendasikan

sebagai terapi lini pertama pada SLG. Efek samping yang perlu diobservasi pada pasien adalah kenaikan berat badan, toksisitas hepar namun jarang terjadi namun bisa menjadi efek samping yang serius.²¹

Pengobatan pada bentuk kejang yang multipel sering membutuhkan OAE spektrum luas dan atau polifarmasi. Dilaporkan OAE yang efektif untuk satu jenis kejang dapat memperburuk bentuk kejang yang lain, meningkatkan frekuensi atau keparahan kejang bahkan dapat memprovokasi status epileptikus (SE), memicu kejang tonik, di mana diberikan untuk mengontrol tipe kejang yang lain pada pasien SLG. Mekanisme obat yang memicu kejang belum sepenuhnya diketahui, kemungkinan berhubungan dengan kesalahan pemakaian OAE yang tidak sesuai jenis bangkitan, dosis obat atau dosis kombinasi yang berlebihan, atau berhubungan dengan efek spesifik pada beberapa kondisi, misalnya benzodiazepine dapat berefek *drowsiness* yang dapat mempresipitasi kejang pada SLG, carbamazepin dan fenitoin dapat menangani kejang general tonik klonik, namun dapat mengeksaserbasi kejang absans atipikal dan atonik. Obat lain yang dihindari menurut *guideline* NICE adalah: carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepin, pregabalin, tiagabine, dan vigabatrin.¹⁹

Beberapa mekanisme yang diduga menjadi penyebab terjadinya OAE mengeksaserbasi kejang adalah: 1) manifestasi non-spesifik dari toksisitas obat, di mana terjadi sedasi atau gangguan tidur atau efek prokonvulsan pada tingkat toksisitas obat, 2) obat menginduksi ensefalopati, 3) pemilihan OAE yang tidak tepat, (4) efek farmakodinamik yang berkebalikan/paradoksial.

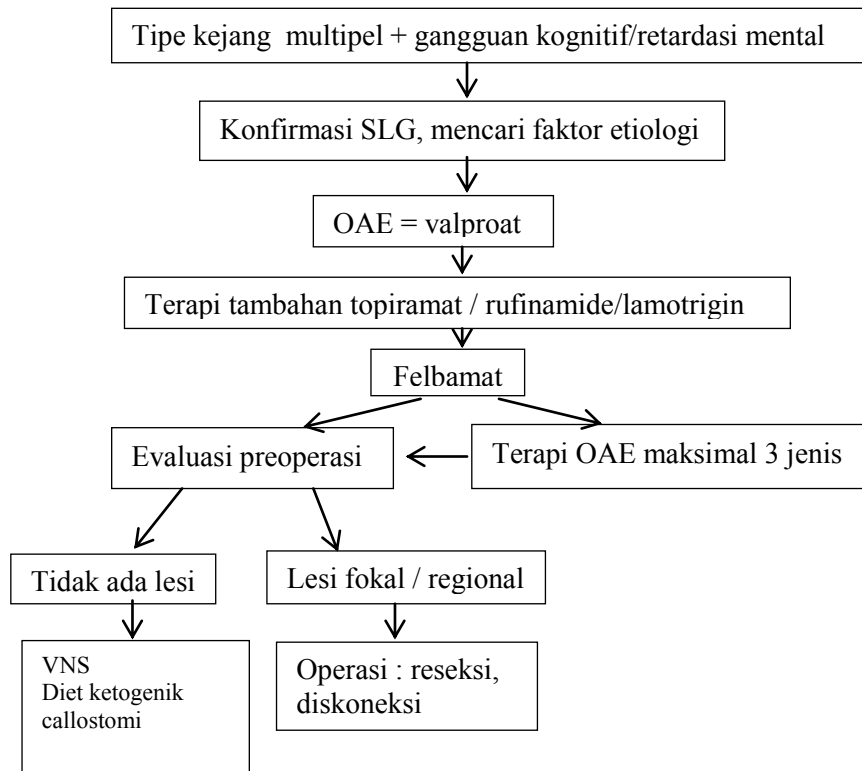
Terapi non farmakologi diberikan pada pasien SLG yang gagal respons dengan menggunakan terapi farmakologi. Pilihan yang digunakan adalah diet ketogenik, *vagal nerve stimulation* (VNS) dan terapi operatif.

Diet ketogenik, merupakan salah satu alternatif tata laksana epilepsi dan telah diperkenalkan sejak tahun 1921. Diet ketogenik tinggi lemak, rendah protein, rendah karbohidrat, terdiri atas lemak sebagai sumber kalori utama (75%) bisa didapatkan dari mentega, krim, minyak sayur, zaitun, kelapa, karbohidrat (5%) diperoleh dari sayur dan buah serta protein (20%) diperoleh dari daging, ayam, ikan, keju.²¹ Mekanismenya mencegah kejang belum jelas. Produk metabolik dari diet berupa benda keton berperan sebagai agen mencegah kejang. Produksi benda keton dan mekanisme potensial primer antikonvulsan: 1) neurotransmitter GABA (hiperpolarisasi neuronal dan saluran membran, 2) inaktivasi VGLUT dan inhibisi neurotransmitter glutamat, 3) modifikasi konsentrasi *monoamine biogenic*, 4) mekanisme antioksidan menurunkan *reactive oxygen spesies*. Efek samping potensial yang dapat terjadi meliputi batu ginjal, hiperurisemia, asidosis, mual, berkurangnya energi.⁴

Vagus nerve stimulation (VNS) diakui FDA pada juli 1997 sebagai terapi pada pasien dengan epilepsi refrakter, terbukti efektif sebagai terapi tambahan pada pasien epilepsi refrakter pada pasien usia >12 tahun.²² Studi klinis melaporkan penurunan rata-rata frekuensi kejang 52% selama 6 bulan terapi VNS dengan penggunaan 0,75 mA dengan siklus 30 detik “on time” dan 5 menit “off time”.¹⁹ Pemakaian VNS dilakukan dengan cara pemasangan elektroda yang dipasang pada saraf vagus kiri dan dihubungkan dengan *pulse generator neuro cybernetic prothesis* (NCP) yang mirip dengan alat *pacemaker* jantung yang dimasukkan pada subkutaneus regio dada, dihasilkan gelombang elektrik pada jalur aferen saraf vagus kiri pada leher.²² Mekanisme VNS dalam menurunkan kejang belum jelas. Diduga stimulus elektrik yang dibawa saraf vagus mempengaruhi eksitabilitas pada otak, meningkatkan ambang kejang, meningkatkan neurotransmitter GABA, serotonin, non-epinefrin, meningkatkan *cerebral blood flow*. Pemasangan VNS selama 3 bulan didapatkan peningkatan GABA dalam LCS, meningkatkan konsentrasi ethanalamine.²⁴ Efek samping yang pernah terjadi berupa iritasi laring, *drooling*, serak, disfagia, dipsnea, batuk, aspirasi. Efek tambahan VNS berupa peningkatan kognitif dan *mood*.²⁵

Terapi operatif dilakukan bila pada pasien yang resisten terhadap modalitas terapi SLG (dengan 2

atau 3 macam obat antiepilepsi kejang belum dapat mengontrol kejang), selanjutnya terapi operatif dapat menjadi pilihan. Ada dua tipe operatif yaitu operasi reseksi (lesinektomi, lobus dan multi lobus, hemisferik) dan operasi *corpus callostomy*. Pengambilan lesi kejang, lesinektomi atau reseksi lobar dapat dilakukan dengan berdasarkan evaluasi EEG intrakranial, analisis MRI, PET, SPECT.¹⁵ *Corpus callostomy* adalah prosedur bedah paliatif di mana pengambilan korpus kallosum yang menghubungkan dua hemisfer secara parsial atau komplit, efektif untuk menurunkan frekuensi *drop attack*/kejang atonik >80%.²⁶ namun kurang efektif untuk tipe kejang yang lain. Pasien yang dipertimbangkan tindakan *callosotomy* adalah terbatas pada pasien epilepsi yang resisten obat, intraktabel dan disabilitas intelektual moderat-berat. *Callosotomy* berguna pada pasien kejang atonik, tonik dan tonik klonik. Tujuannya membatasi penyebaran bilateral gelombang kejang dari hemisfer satu ke hemisfer yang lain dan merupakan prosedur invasif yang *irreversible* yang digunakan setelah kegagalan penggunaan medikasi yang multipel.²⁷ Parsial *corpus callostomy*/*anterior callostomy* sering dilakukan untuk menghindari komplikasi seperti sindrom diskoneksi meliputi hemiparesis, gangguan bicara, mutisme. Keluhan tersebut biasanya membaik dalam beberapa hari atau minggu. Sindrom diskoneksi posterior dapat terjadi akibat *callosotomy* yang meliputi



Gambar 2. Menurut Rijckevorsel,⁹ bagan strategi manajemen pasien dengan resistensi farmakologi

pemisahan regio posterior *corpus callosum* atau splenium, biasanya berupa defisit transfer interhemisferik taktil dan informasi visual. Parsial *corpus callostomy/ anterior callostomy* sering dilakukan untuk menghindari komplikasi seperti sindrom diskoneksi.¹⁰

Prognosis secara keseluruhan jelek meskipun menggunakan terapi terbaru. Sekitar 90% dari pasien menjadi cacat mental dengan penurunan IQ progresif dan lebih dari 80% terus mengalami kejang seumur hidup di mana kejang tonik cenderung menonjol, tonik-klonik atau kejang atonik, atau absan atipikal. Masalah psikiatrik dan behavior dengan masalah autisme. Mortalitas yang tinggi, sekitar 3-7%, sebagian besar terkait dengan kecelakaan 25% karena kondisi neurologis yang mendasarinya.²⁸

Faktor yang memprediksi luaran yang rendah pada pasien SLG adalah: riwayat sindrom West, gangguan kognitif sebelum *onset* SLG, SLG simptomatik, frekuensi tinggi status epileptikus, *onset* kejang pertama sebelum 3 tahun, didapatkan perlambatan difus sebagai latar belakang EEG kombinasi dengan pola *slow spike and wave* general. Kejang dan keterlambatan perkembangan tidak selamanya terjadi pada SLG. Pada beberapa kasus (neoplasma, displasia kortikal) dengan terapi operatif menunjukkan perbaikan klinis setelah dilakukan pengambilan lesi.²⁹ Sekitar 8% pasien SLG terkontrol, bebas kejang.³⁰

RINGKASAN

Sindrom Lennox-Gastaut (SLG) merupakan salah satu sindrom pada anak yang dapat berlangsung atau baru terdiagnosis saat dewasa. Diagnosis berdasarkan trias yaitu klinis dengan multipel tipe kejang, EEG dengan gambaran *slow spike wave* atau *fast activity* dan gangguan kognitif. Sindrom Lennox-Gastaut merupakan jenis epilepsi ensefalopati yang intraktabel sulit diterapi. Tujuan terapi diutamakan untuk menurunkan frekuensi dan keparahan kejang sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien di antaranya meliputi penurunan insidensi kecelakaan, perbaikan kognitif dan fungsi sosial pasien.

Manajemen SLG harus multi dimensional meliputi terapi farmakologis dengan pilihan terapi farmaka dengan lini pertama asam valproate dan sering diperlukan polifarmasi untuk mengontrol kejang, namun meningkatkan risiko efek samping obat. Terapi non farmakologi berupa diet ketogenik, *vagal nerve stimulation* (VNS) dan terapi operatif *corpus callostomy* terbukti efektif dan patut dipertimbangkan untuk mengontrol kejang pada pasien yang tidak responsif dengan terapi farmakologi maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harsono, Kustiowati E, Gunadarma S. Pedoman tatalaksana epilepsi, edisi ke-3. Jakarta: Perdossi; 2006;1-43.
2. Kusumastuti K, Basuki M. Pedoman tatalaksana epilepsi. Jakarta: Perdossi; 2014.
3. Ferrie C, Patel A. Treatment of Lennox- Gastaut Syndrom. Elsevier European journal pediatric neurology. 2009;13:493-504.
4. Carmant, Sharon Whiting. Lennox-Gastaut Syndrome: An Update on treatment. Can J Neurol Sci. 2012;39:702-711.
5. Crumrine P. Management of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. Pediatric Drugs. 2011;13(2):107-118.
6. Vanstren, Ruis J, Tintinoli E. Lennox-Gastaut seizure and status epilepticus in adults. Elsevier Pediatric neurology. 2012;47:153-161.
7. Yagi, Kazuichi. The pathophysiology of Lennox-Gastaut syndrome – a review of clinico-electrophysiological studies. Journal of epileptologi. 2015;23:7-23.
8. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes and treatment. Epilepsia. 2011;43(Suppl.3):27-32.
9. Hancock E, Helen J, Cross. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome Cochrane Epilepsy Group. Cochrane library. 2013;2-8.
10. Lee EH, Yum MS, Hong S, Lee J, You S, Sung T, *et al*. Staged total callosotomy for Lennox-Gastaut syndrome: A case report. J Epilepsy Res. 2011;1:71-73.
11. Harkin LA, McMahon JM, Iona X. The spectrum of SCNIA related infantile epileptic encephalopathies. Brain. 2007;3:843-852.
12. Lund C, Brodtkorb E, Marte A, Rosby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy&Behavior. 2014;33:18-21.
13. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. Epileptic Disorder. 2001;3:183-196.
14. Quarato PP, Gennaro GD, Manfredi M. Atypical Lennox-Gastaut syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour. Seizure. 2002;11:325-329.
15. Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2014;55(Sup.4):21-28.
16. Carmant. Lennox-Gastaut Syndrome: An Update on treatment. Can J Neurol Sci. 2011;39:702-711.
17. Montouris G. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2011;52(Suppl. 5):10-20.
18. Wibowo S, Gofir A. Obat antiepilepsi. Yogyakarta: Gama press; 2006.
19. Arzimanoglou A. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93.
20. Conry, Joan A, Paolicchi J, Kernitsky L, Mitchel WG, Ritter FJ, *et al*. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2009;50(5):1158-1166.
21. Michoulias A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. CNS drugs. 2010;24(5):363-374.
22. Frost M, Gates J, Helmers S. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2001;42(9):1148-1152.

23. Kosel M, Schlaepfer T. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *The Journal of ECT*. 2002;18(4):189-192.
24. Vonck, Kristl, Paul B. The mechanism of action of vagus nerve stimulation therapy. *Eroupean neurological review*. 2008;97-101.
25. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;46-53.
26. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: Response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia*. 2006;47:115-122.
27. Wheless J, Clarke D, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion. *J Child Neurol*. 2005;20:1-56.
28. Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl. 5):23-26.
29. Archer J, Warren A, Jacksn G. Conceptualizing Lennox–Gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. Colorado. *Frontiers in neurologi*. 2014;5:1-11.
30. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3):271-277.