

PROFIL KLINIS *BENIGN ROLANDIC EPILEPSY* (BRE) DI RSUD PASAR REBO TAHUN 2013-2018

CLINICAL PROFILE OF *BENIGN ROLANDIC EPILEPSY* (BRE) PASAR REBO GENERAL REGIONAL HOSPITAL 2013-2018

Donny Hamdani Hamid, * Syairah Banu, ** Syarly Melani, *** Astri Budikayanti***

ABSTRACT

Introduction: *Benign rolandic epilepsy (BRE)* is the most common focal epileptic syndromes in children, correlated with genetic abnormality, has unique clinical features and specific electroencephalographic (EEG) pattern. Most of BRE cases will remit spontaneously even without medication by puberty.

Aims: To know the clinical profile of BRE and the association between electroencephalographic (EEG) pattern with and seizure types in BRE.

Methods: Observational analytic cross-sectional study based on medical record of BRE cases in Pasar Rebo general regional hospital from January 2013–Desember 2018. Subjects were grouped into focal to bilateral tonic clonic seizure (group I) and focal onset seizures with impaired awareness (group II). Relationship between groups and hemispheric lateralization based on interictal epileptiform (unilateral or bilateral) using EEG was analyzed.

Results: There were 22 subjects, average age of seizure onset was $7,86 \pm 2,3$ years old with male-to-female ratio 1,75:1. The majority of subjects (40,9%) had only received an EEG after more than 1 year of onset and only 6 (27,3%) subjects had done less than one month.. Amongst all subjects, 15 subjects (68,2%) already consumed anti epileptic drugs (AED), in which 11 subjects (73,3%) consumed valproic acid (VPA). Most common clinical features were hypersalivation and hemifacial sensorimotor symptoms with localization of interictal epileptiform discharges mainly in centro-temporal. There were no significant relationship between hemispheric lateralization of epileptiform discharge and type of seizure.

Discussion: Most BRE subjects had onset of $7,86 \pm 2,3$ years with the main symptoms of hypersalivation and hemifacial sensorimotor symptoms, as well as localization of interictal epileptiform discharges especially in the centro-temporal.. There were no significant relationship between hemispheric lateralization of interictal epileptiform discharges and seizure type.

Keywords: BRE, clinical profiles, epilepsy syndromes

ABSTRAK

Pendahuluan: *Benign rolandic epilepsy (BRE)* merupakan sindrom epilepsi fokal yang paling sering ditemukan pada anak kelompok usia 1-14 tahun, berhubungan dengan kelainan genetik, memiliki gambaran klinis dan EEG khas. Sebagian besar mengalami remisi tanpa obat pada usia pubertas.

Tujuan: Mengetahui karakteristik profil klinis dan hubungan antara gambaran elektroensefalografi (EEG) dengan bentuk bangkitan pada BRE.

Metode: Studi potong lintang analitik observasional menggunakan data rekam medis pasien yang didiagnosis BRE di Klinik Saraf RSUD Pasar Rebo, Jakarta, periode Januari 2013 hingga Desember 2018. Subjek dikelompokkan menjadi tipe bangkitan awitan fokal yang berkembang menjadi tonik klonik bilateral (grup I) dan tipe bangkitan awitan fokal dengan gangguan kesadaran (grup II), yang dihubungkan dengan lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal (unilateral atau bilateral) pada EEG.

Hasil: Dari 22 subjek, rasio perbandingan laki-laki:perempuan sebesar 1,75:1 dan rerata usia awitan bangkitan adalah $7,86 \pm 2,3$ tahun. Mayoritas subjek (40,9%) baru dilakukan EEG setelah lebih dari 1 tahun dari awitan dan hanya 6 subjek (27,3%) yang dilakukan kurang dari satu bulan. Pada 15 subjek (68,2%) telah mengkonsumsi obat antiepilepsi (OAE) yang sebagian besar berupa asam valproat (73,3%). Gambaran klinis utama adalah hipersalivasi dan gejala sensorimotor hemifasial dengan lokalisasi cetusan epileptiform interiktal terutama di sentro-temporal. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal dengan bentuk bangkitan.

Diskusi: Sebagian besar subjek BRE mengalami usia awitan bangkitan $7,86 \pm 2,3$ tahun dengan gejala utama hipersalivasi dan gejala sensorimotor hemifasial, serta lokalisasi cetusan epileptiform interiktal terutama di sentro-temporal. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara lateralisasi aktivitas epileptiform interiktal dengan jenis bangkitan pada BRE.

Kata kunci: BRE, profil klinis, sindrom epilepsi

*KSM Saraf RSUD Pasar Rebo, Departemen Neurologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; **KSM Umum RSUD Pasar Rebo; ***Departemen Neurologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** donnyhamid@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Epilepsi dapat merupakan bagian dari sindrom yang terdiri dari berbagai manifestasi klinis dan penyebab berbeda. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh *global burden of diseases*, prevalensi epilepsi di dunia mencapai 320 per100.000 penduduk (295-347).¹ Di negara berkembang, insiden epilepsi pada anak lebih tinggi dibandingkan negara maju, berkisar antara 35-150/100.000 penduduk pertahun. Prevalensi yang pasti untuk epilepsi pada anak sulit ditemukan.²

Penentuan diagnosis sindrom dibuat berdasarkan pengelompokan gambaran klinis dan EEG tertentu.³ Hal ini akan memberikan informasi yang lebih spesifik, sehingga dapat membantu tatalaksana, mulai dari penentuan ketepatan pemilihan obat antiepilepsi (OAE), perlu tidaknya pemeriksaan penunjang lain, tindakan operatif, dan prognosis.

Tidak semua jenis epilepsi akan tetap mengalami serangan selama hidupnya. Salah satu yang dapat mengalami remisi adalah *benign rolandic epilepsy* (BRE). *Benign rolandic epilepsy* dikenal juga sebagai; *rolandic epilepsy* (RE), *benign childhood epilepsy with centrotemporal spike* (BCECTS), dan *rolandic seizures*. Sindrom ini merupakan sindrom epilepsi fokal pada anak yang paling sering ditemukan dengan prevalensi sekitar 15% pada anak usia 1-15 tahun dengan kejang tanpa demam.⁴

Awitan bangkitan BRE dimulai dari usia 1-14 tahun, paling sering pada usia 8-9 tahun. Rasio laki-laki 1,5 kali lebih besar dari perempuan. Karakteristik gambaran klinis bangkitan BRE adalah bangkitan fokal terutama terjadi pada saat tidur di malam hari dengan gejala sensorimotor yang melibatkan otot-otot wajah (*hemifacial sensorymotor symptoms/HSS*) dan otot-otot laring (*orolaryngeal ictal manifestations/OIM*), henti bicara (*speech arrest/SA*) dan hipersalivasi. Bangkitan tersebut dapat berkembang menjadi bangkitan tonik klonik (bangkitan awitan fokal yang berkembang menjadi tonik klonik bilateral). Adapun bangkitan umum tonik klonik primer pada saat bangun tidak terjadi pada BRE, dan merupakan kriteria eksklusi pada BRE.⁵⁻⁶

Gambaran EEG pada BRE memiliki latar belakang dan arsitektur gelombang tidur yang normal. Aktivitas epileptiform interiktal khas berupa gelombang paku atau gelombang tajam di area rolandik (umumnya sentro-temporal) disertai gambaran *dipole*, yaitu gelombang tajam atau paku berpotensi positif di area frontal, yang tampak semakin sering (teraktivasi) pada saat tidur, terutama fase *nonrapid eye movement* (NREM) stadium 2. Aktivitas tersebut dapat muncul unilateral (pada satu sisi hemisfer) ataupun bilateral (pada kedua sisi hemisfer).⁴⁻⁶

Meskipun BRE merupakan sindrom epilepsi fokal, namun pemeriksaan MRI tidak diperlukan pada kasus yang khas karena tidak ada kelainan struktural otak yang mendasarinya.^{4,7} Abnormalitas genetik yang kompleks dan melibatkan banyak gen dipercaya memiliki korelasi kuat terhadap BRE.⁸ Studi terbaru menunjukkan mutasi gen GRIN2A yang terletak pada kromosom 16p13.2 berperan dalam BRE, meskipun hal ini memerlukan studi lanjutan.⁹⁻¹⁰

Pasien akan mengalami remisi dalam 2-4 tahun setelah awitan, kebanyakan berupa jumlah bangkitan kurang dari 10 kali; 10-20% diantaranya hanya mengalami bangkitan tunggal. Pada 10-20% pasien lainnya mengalami bangkitan yang sering. Namun seiring pertambahan usia, pasien-pasien tersebut juga mencapai remisi.⁵

Di Klinik Saraf RSUD Pasar Rebo, Jakarta, tidak satu pun dari pasien yang dirujuk untuk pemeriksaan EEG disertai dengan keterangan kecurigaan BRE. Hal ini menunjukkan bahwa BRE sering kali tidak diduga sebelum dilakukan pemeriksaan EEG.

TUJUAN

Untuk memperkenalkan karakteristik profil klinis dan menilai hubungan lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal dengan bentuk bangkitan pada sindrom BRE.

METODE

Studi potong lintang analitik observasional menggunakan data rekam medis terhadap pasien anak berusia 1-14 tahun yang dilakukan pemeriksaan EEG

di Klinik saraf RSUD Pasar Rebo, Jakarta, periode Januari 2013–Desember 2018.

Kriteria inklusi adalah pasien yang memiliki gambaran klinis dan EEG khas BRE, yaitu berusia awitan 1-14 tahun dengan karakteristik: 1) memiliki bangkitan epileptik yang terutama terjadi pada saat tidur di malam hari dengan minimal salah satu dari gejala gejala sensorimotor yang melibatkan otot-otot wajah (*hemifacial sensorymotor symptoms/HSS*) dan otot-otot laring (*orolaryngeal ictal manifestations/OIM*), henti bicara (*speech arrest/SA*), serta hipersalivasi; 2) bangkitan tersebut dapat berkembang menjadi tonik klonik (bangkitan awitan fokal yang berkembang menjadi tonik klonik bilateral); 3) gambaran EEG dengan latar belakang dan arsitektur gelombang tidur yang normal; dan 4) aktivitas epileptiform interiktal berupa gelombang paku atau gelombang tajam di area rolandik disertai gambaran *dipole*, yang tampak semakin sering (teraktivasi) pada saat tidur (terutama NREM stadium 2).^{4,6}

Adapun kriteria eksklusi adalah didapatkan-nya gangguan tumbuh kembang dan atau kognitif, bangkitan umum tonik klonik primer saat bangun, serta data rekam medik yang tidak lengkap. Karakteristik subjek dan gambaran klinis dikelompokkan berdasarkan bentuk bangkitannya menjadi kelompok tipe bangkitan awitan fokal yang berkembang menjadi tonik klonik bilateral (grup I) dan tipe bangkitan awitan fokal dengan gangguan kesadaran (grup II).

Analisis statistik menggunakan program SPSS versi 16.0. Variabel numerik dengan distribusi data normal dideskripsikan sebagai rerata±deviasi standar. Analisis variabel kategorik dilakukan dengan *Chi-square* dan *Fisher's exact test* jika kriteria *Chi-square* tidak terpenuhi. Hasil p satu sisi dan nilai $p < 0,05$ dianggap statistik bermakna.

HASIL

Didapatkan 22 subjek dengan rasio perbandingan laki-laki:perempuan sebesar 1,75:1 dan rerata usia awitan bangkitan adalah $7,86 \pm 2,3$ tahun (Tabel 1). Berdasarkan diagnosis rujukan, 11 subjek dirujuk dengan diagnosis epilepsi, 7 subjek suspek epilepsi, dan 4 subjek kejang tanpa demam (Diagram 1).

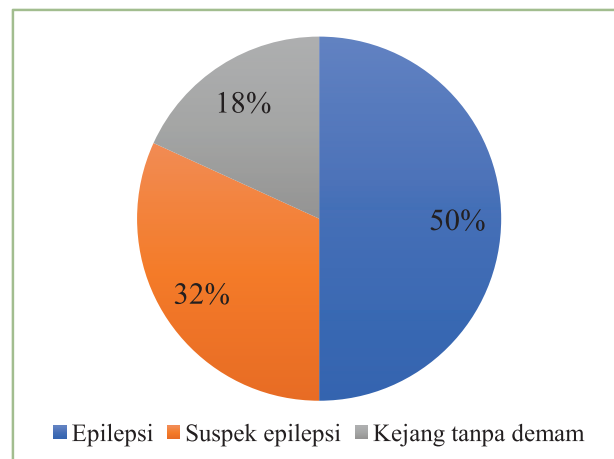


Diagram 1. Persentase Diagnosis Rujukan Kasus BRE

Sebanyak 9 subjek (40,1%) baru dilakukan pemeriksaan EEG 12 bulan setelah onset bangkitan dan hanya 6 (27,3%) subjek yang direkam kurang dari satu bulan. Sebanyak 22,7% subjek pernah mengalami kejang demam, namun mayoritas (90,9%) tidak memiliki riwayat kejang di keluarga (Tabel 1). Pada saat dilakukan perekaman EEG, terdapat 68,2% subjek yang telah mengonsumsi OAE, sebagian besar (73,3%) berupa asam valproat (Diagram 2).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek (n=22)

Karakteristik	n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	14 (63,6%)
• Perempuan	8 (36,4%)
Usia Onset Bangkitan (Tahun)	$7,86 \pm 2,3^*$
Jarak Waktu Onset Bangkitan dan Perekaman EEG	
• <1bulan	6 (27,3%)
• 1-6bulan	4 (18,2%)
• 6-12bulan	3 (13,6%)
• >12bulan	9 (40,9%)
Riwayat Kejang Demam	
• Ya	5(22,7%)
• Tidak	17 (77,3%)
Riwayat Kejang pada Keluarga	
• Ya	2 (9,1%)
• Tidak	20 (90,9%)

EEG: elektroensefalografi.

Semua subjek memiliki gambaran klinis bangkitan onset fokal dengan gangguan kesadaran, yang 72,7% diantaranya berlanjut menjadi bangkitan awitan fokal yang berkembang menjadi tonik klonik

bilateral. Bangkitan terjadi terutama pada malam hari (77,3%) dan saat tidur (77,3%), namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara variasi diurnal dan kemunculan bangkitan terhadap bentuk bangkitan (Tabel 2).

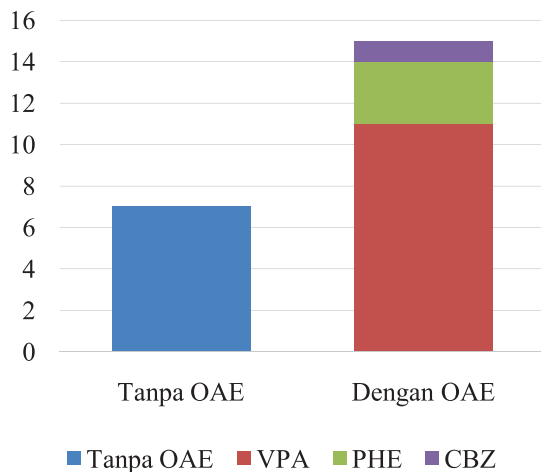


Diagram 2. Terapi OAE pada BRE (n=22)

OAE: obat anti epilepsi; BRE: *benign rolandic epilepsy*; VPA; asam valproat, PHE; fenitoin, CBZ; karbamazepin.

Tabel 2. Hubungan Karakteristik Klinis dengan Bentuk Bangkitan (n=22)

Variabel	n (%)	Grup I	Grup II	p
Jenis Kelamin				0,631*
• Laki-laki	14 (63,6%)	10 (62,5%)	4 (66,7%)	
• Perempuan	8 (36,4%)	6 (37,5%)	2 (33,3%)	
Variasi Diurnal Bangkitan				0,581*
• Malam	17 (77,3%)	12 (75%)	5 (83,3%)	
• Siang dan malam	5 (22,7%)	4 (25%)	1 (16,7%)	
Kemunculan Bangkitan				0,419*
• Saat tidur	17 (77,3%)	13 (81,2%)	4 (66,7%)	
• Saat tidur dan bangun	5 (22,7%)	3 (18,8%)	2 (33,3%)	

*Fisher's exact test.

Gambaran bangkitan spesifik pada subjek (Diagram 3) terutama adalah hipersalivasi (86,4%) dan HSS (77,3%). Pada perekaman EEG didapatkan mayoritas (86,4%) subjek menunjukkan aktivitas epileptiform unilateral dan lokasi fokus terletak

pada regio sentro-temporal (72,7%). Namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara karakteristik gambaran EEG, termasuk lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal, dengan bentuk bangkitan (Tabel 3).

PEMBAHASAN

Rerata usia awitan bangkitan subjek penelitian ini adalah 7,86±2,3 tahun, sesuai dengan literatur bahwa awitan bangkitan paling sering pada usia 8-9 tahun.⁵ Vigevano dkk¹¹ menyatakan onset bangkitan BRE terjadi pada usia 4–10 tahun. Walaupun belum ada keseragaman dalam penentuan batasan usia onset BRE, namun kebanyakan literatur memiliki kesamaan batas usia onset BRE kurang dari 15 tahun.

Rasio perbandingan laki-laki dan perempuan yang didapatkan pada penelitian ini adalah 1,75:1. Panayiotopoulos⁵ menyatakan bahwa BRE lebih sering terjadi pada laki-laki, walaupun Bali dkk¹² tidak mendapatkan perbedaan rasio antara laki-laki dan perempuan.

Sebanyak 22,7% subjek penelitian ini disertai riwayat kejang demam dan 9,1% memiliki riwayat kejang dalam keluarga. Panayiotopoulos mencantumkan 10-20% pasien BRE memiliki riwayat kejang demam.⁵ Meskipun terdapat pola pewarisan genetik pada BRE, mekanisme pasti sampai saat ini masih diperdebatkan dan belum diketahui.⁸ Kurang lebih 10% pasien BRE memiliki anggota keluarga inti dengan epilepsi.⁶ Pada spektrum sindrom BRE, mekanisme pola pewarisan genetik adalah multifaktor. Namun secara umum, data demografis pada studi ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di Asia dan Amerika Serikat.¹³⁻¹⁴

Penelitian ini mendapatkan bahwa asam valproat merupakan OAE yang paling sering dipakai. Oleh karena perjalanan klinis, durasi pemberian OAE, dan kriteria pemberian OAE yang beragam, hubungan antara OAE terhadap bangkitan tidak dapat dianalisis lebih lanjut pada studi ini karena manajemen terapi dilakukan oleh dokter perujuk. Pada prinsipnya pemberian OAE pada pasien BRE tidak selalu dibutuhkan, terutama pada kasus dengan frekuensi bangkitan yang sangat jarang, atau mayoritas bangkitan terjadi saat tidur malam hari.^{4,15}

Tabel 3. Hubungan Karakteristik Gambaran EEG dengan Bentuk Bangkitan (n=22)

Variabel	n (%)	Grup I (%)	Grup II (%)	P
Lateralisasi Hemisfer Aktivitas Epileptiform				0,636*
• Unilateral	19 (86,4%)	14 (87,5%)	5 (83,3%)	
• Bilateral	3 (13,6%)	2 (12,5%)	1 (16,7%)	
Fokus Aktivitas Epileptiform				0,541*
• ST	16 (72,7%)	12 (75%)	4 (66,7%)	
• NST	6 (27,3%)	4 (25%)	2 (33,3%)	

*Fisher's exact test; EEG: elektroensefalografi; ST: sentro-temporal; NST: nonsentro-temporal (sentro-frontal, sentro-parietal, sentro-temporo-parietal).

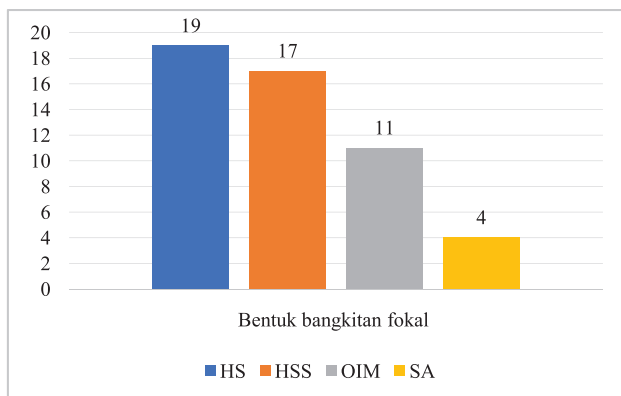


Diagram 3. Gambaran Fokal Spesifik (n=22)

HS: hipersalivasi; HSS: gejala sensorimotor hemifasial; OIM: manifestasi iktal orolaringeal; SA: *speech arrest*.

Pada BRE dengan frekuensi bangkitan yang sering, OAE perlu dipertimbangkan.¹⁶

Berdasarkan rekomendasi dari *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) karbamazepin dan lamotrigin merupakan OAE pilihan utama. Namun didapatkan temuan bahwa fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital dapat memburuk gambaran klinis dan EEG berupa *encephalopathy with status epilepticus during sleep* (ESES), atau memicu munculnya ESES pada sindrom epilepsi fokal. Oleh karena itu, beberapa penulis menyarankan untuk mengurangi penggunaan obat-obat tersebut pada kasus BRE.¹⁶⁻¹⁷

Suatu survei terhadap 590 dokter anak yang menangani epilepsi di Inggris masih menunjukkan kecenderungan penggunaan karbamazepin dan lamotrigin pada BRE.¹⁸ OAE generasi baru lainnya seperti levetiracetam memiliki efektivitas yang baik.^{5,16} Meskipun efikasi asam valproat untuk bangkitan fokal tidak sebaik karbamazepin, akan tetapi efek samping erupsi obat seperti sindroma

Steven-Johnson, sangat sedikit.^{5,16}

Pavlou dkk¹⁹ menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan respons terhadap OAE yang berbeda berkaitan dengan lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal. Tidak ada perbedaan respons pemberian karbamazepin, okskarbazepin, dan asam valproat pada pasien dengan aktivitas epileptiform bilateral. Adapun pada pasien dengan aktivitas epileptiform unilateral, karbamazepin, dan okskarbazepin memberikan respons yang lebih unggul dibandingkan dengan asam valproat.

Jenis bangkitan pada semua subjek penelitian ini adalah bangkitan awitan fokal dengan gangguan kesadaran, yang sebagian besar diantaranya berkembang menjadi tonik klonik bilateral. Gambaran klinis bangkitan fokal yang terjadi terutama hipersalivasi (86,4%) dan HSS (77,3%). Panayiotopoulos memaparkan bangkitan pada BRE dapat berupa HSS (30%), OIM (53%), SA (40%), dan hipersalivasi (30%). Gambaran klinis ini berhubungan dengan area epileptogenik yang terlibat, yaitu area Rolandik.⁴⁻⁵

Penelitian ini mencoba melihat hubungan antara kedua jenis bangkitan dengan lateralisasi aktifitas epileptiform pada EEG (unilateral atau bilateral), namun tidak didapatkan hubungan bermakna antara keduanya baik secara statistik maupun klinis. Sebagian besar lokalisasi fokus aktivitas epileptiform fokal pada penelitian ini ditemukan pada area sentro-temporal (68,18%), juga di sentro-temporo-parietal (18,18%), sentro-parietal (9,09%), dan sentro-frontal (4,55%). Disfungsi serebral pada BRE tidak terbatas pada area rolandik saja.²⁰ Pemeriksaan EEG–MRI fungsional simultan

memperlihatkan bahwa area abnormalitas tidak hanya terbatas di area sentrotemporal tetapi juga terlihat di area frontal.²¹

Mayoritas subjek penelitian ini baru dilakukan pemeriksaan EEG setelah 1 bulan dari onset bangkitan; bahkan 40,9% diantaranya setelah lebih dari 12 bulan, menunjukkan pentingnya sosialisasi tentang pemeriksaan EEG dalam penegakan diagnosis dan tatalaksana kasus-kasus kejang.

Studi ini merupakan studi kecil dengan jumlah sampel terbatas. Selain itu data yang digunakan adalah data sekunder dari rekam medis dengan potensi bias *recall* saat pengumpulan data awal. Hubungan antara pengobatan dengan frekuensi bangkitan pada BRE tidak dapat dilakukan karena regimen pengobatan tidak terstandar dan dilakukan oleh dokter penanggung jawab awal di tempat perujuk.

KESIMPULAN

Temuan pada penelitian ini mendukung temuan sebelumnya antara lain; rerata usia awitan bangkitan $7,86 \pm 2,3$ tahun, lebih sering pada laki-laki, sebanyak 22% memiliki riwayat kejang demam dan riwayat kejang pada keluarga. Gambaran bangkitan spesifik adalah hipersalivasi (86,4%) dan HSS (77,3%), serta gambaran EEG mayoritas (86,4%) berupa aktivitas epileptiform unilateral dan lokasi fokus terletak pada regio sentro-temporal (72,7%). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara karakteristik gambaran EEG, termasuk lateralisasi hemisferik aktivitas epileptiform interiktal, dengan bentuk bangkitan yang diteliti. Meskipun BRE identik dengan aktivitas epileptiform di sentro-temporal, didapatkan juga aktivitas epileptiform nonsentro-temporal (27,3%).

DAFTAR PUSTAKA

- Global Burden Disease 2015: Neurological disorders collaborator group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol* [serial online]. 2017 [diunduh 29 September 2018];16;877-97. Tersedia dari: The Lancet Neurology.
- Aulina S, Panggabean R, Ganayami U. Epilepsi pada anak. Dalam: Kusumastusi K, Gunadharma S, Kustiowati E, editor. Pedoman tata laksana epilepsi. Edisi Ke-5. Perdossi 2014. h. 63.
- ILAE. Epilepsy syndromes. *Epilepsi Diagnosis* [serial online]. 2018 [diunduh 15 oktober 2018]. Tersedia dari: ILAE.
- Panayiotopoulos CP, Bureau M, Caraballo RH, Bernardina BD, Valeta T. Idiopathic focal epilepsies in childhood. Dalam: Bureau M, Delgado-Escueta AV, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Thomas P, dkk, editor. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Edisi ke-5. London: John Libbey. 2012. h. 217-55.
- Panayiotopoulos CP. Benign focal seizures and related epileptic syndromes. Dalam: Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Switzerland: Springer. 2010. h. 340-6.
- ILAE. Childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsi Diagnosis* [serial online]. 2018 [diakses 18 oktober 2019]. Tersedia dari: ILAE.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012;54(s4):9-18.
- Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*. 2017;47:99-104.
- Dimassi S, Labalme A, Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Hirsch E, dkk. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia*. 2014;55(2):370-8.
- Yang X, Qian P, Xu X, Liu X, Wu X, Zhang Y, dkk. GRIN2A in epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Brain and development*. 2018;40(3):205-10.
- Vigevano F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. Dalam: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editor. *Handbook of clinical neurology, volume III, pediatric neurology*. Amsterdam: Elsevier. 2013. h. 591-5.
- Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, dkk. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia*. 2007 [serial online];48(12):2266-72. [diunduh 30 September 2018]. Tersedia dari: Willey Online Library.
- Liu MJ, Su X, Shi XY, Wu GF, Zhang YQ, Gao L, dkk. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes in chinese. *Medicine* [serial online]. 2017 [diunduh 03 Oktober 2018];96(4):1-7. Tersedia dari: PubMed.
- Vega YH, Smith A, Cockerill H, Tang S, Agirre-Arrizubieta Z, Goyal S, dkk. Risk factors for reading disability in families with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;53:174-9.

15. Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane database of systematic reviews* [serial online]. 2014 [diunduh 15 Januari 2019];9:4:19. Tersedia dari: Cochrane Online Library.
16. Genton P, Fejerman N, Gelise P. Syndromes and antiepilepsy drugs. Dalam: Bureau M, Delgado-Escueta AV, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Thomas P, dkk, editor. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Edisi ke-5*. London: John Libbey. 2012. h. 65–76.
17. The National Institute for Health and Clinical Excellence. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. NICE [serial online]. 2012. [diunduh 09 september 2018]. Tersedia dari: NICE Guidance.
18. Mellish LC, Dunkley C, Ferrie CD, Pal DK. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child* [serial online]. 2015 [diunduh 29 desember 2018];100:62-7. Tersedia dari: PubMed Central.
19. Pavlou E, Evangelidou A, Athanasiadou PF. Benign epilepsy with centro-temporal Spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication *Hippokratia*. 2012;16(3);221-4.
20. Adebimpe A, Aarabi A, Bourel-Ponchel, Mahmoudzabeh M, Wallois F. Functional brain dysfunction in patients with benign childhood epilepsy as revealed by graph theory. *Plos one* [serial online]. 2015 [diunduh 16 Januari 2019];10(10):1-14. Tersedia dari: PloS ONE.
21. Besseling RMH, Jansen JFA, Overvliet GM, Vander-kruijs SJM, Vles JSH, Ebus SCM dkk. Reduced functional integration of the sensorimotor and language network in rolandic epilepsy. *NeuroImage Clin*. 2013;2(1):239-46.