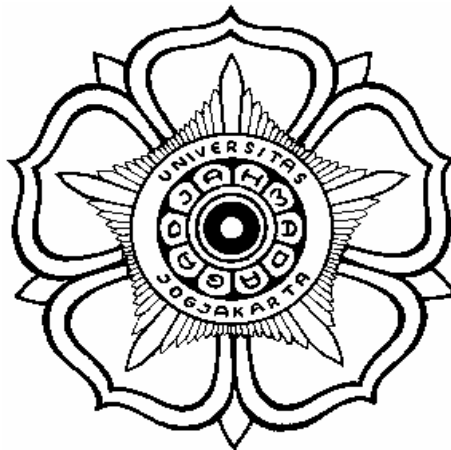


**GAMBARAN QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY (QEEG)
SEBAGAI PREDIKTOR RESPON TERAPI METHYLPHENIDATE
DALAM PENATALAKSANAAN
ATTENTION-DEFICIT / HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) PADA ANAK**

NASKAH PUBLIKASI LAPORAN PENELITIAN

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat dokter spesialis
program pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Saraf



Diajukan oleh:

Gea Pandhita S
02/1760/XII-SP/0118

**KEPADA
BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA /
SMF PENYAKIT SARAF RS Dr. SARDJITO
JOGJAKARTA
2005**

**Gambaran *Quantitative Electroencephalography* (QEEG)
Sebagai Prediktor Respon Terapi *Methylphenidate*
dalam Penatalaksanaan
Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) pada Anak**

Gea Pandhita S¹, Sri Sutarni S², Damodoro Nuradyo³

¹ Peserta Didik Program Pendidikan Dokter Spesialis I – Ilmu Penyakit Saraf FK UGM

^{2,3} Sub-bagian Neurologi anak - Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM

***Quantitative Electroencephalography* (QEEG) Profile
as Predictor of Good Responders to *Methylphenidate* in Children with
Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD)**

ABSTRACT

Background. ADHD is the most common neurobehavioral disorder of childhood, and frequently encountered childhood-onset neurodevelopmental disorder. The impact of ADHD on individual and society is enormous. *Methylphenidate* is the most researched and prescribed pharmacological treatments for ADHD, but about 15 – 20 % of patients having no benefit. Few studies have investigated the use of QEEG measurement in predicting which children with ADHD respond positively to *methylphenidate*, but the result is not conclusive yet. The use of QEEG for predicting outcome is based on the ability to identified the underlying cortical dysfunctions.

Objectives. To measure the role of QEEG profile in predicting which children with ADHD respond positively to *methylphenidate*.

Methods. A historical cohort study base on consecutive children with ADHD of 4 – 15 years old that have recent diagnosed, and plan to receive *methylphenidate* in P3TKA clinic. The predictor is QEEG profile that divided into two groups consisting of *cortically hypoaroused* and *non-hypoarousal*. The primary outcome is respond positively to *methylphenidate* over four weeks therapy.

Results. Subjects consisted of 19 girls (19,8%) and 77 boys (80,2%), with mean of age is $8,33 \pm 2,74$ years old. ADHD patients consisted of 46,9% inattentive type, and 53,1% combined type of ADHD. The mean dose of *methylphenidate* is 0,42 mg/kg. The predictors of good respond to *methylphenidate* are QEEG *cortically hypoaroused* (RR = 2,02; 95% CI 1,72 – 4,22) and intelegensia ($p = 0,02$).

Conclusions. The QEEG *cortically hypoaroused* can be use to predict which children with ADHD respond positively to *methylphenidate*.

Kata kunci: attention-deficit / hyperactivity disorder – *methylphenidate* – quantitative electroencephalography – hypoarousal – predictor

Pendahuluan

Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan *neurobehavioral* dan gangguan tumbuh kembang onset anak-anak yang paling sering terjadi dan dijumpai di institusi pelayanan kesehatan. ADHD juga merupakan satu diantara beberapa kondisi kesehatan kronik yang paling sering dialami oleh anak pada usia sekolah^{1,2}. Gejala utama ADHD adalah ketidakmampuan memusatkan perhatian, hiperaktivitas, dan impulsivitas, yang tidak sesuai dengan usia perkembangan. Gangguan ini bersifat pervasif yang ditunjukkan dengan kehadirannya dalam setidaknya dua lingkungan (misal: lingkungan rumah dan sekolah), serta mampu mengganggu fungsi akademik maupun sosial penderitanya. Berdasarkan gejala yang mendominasi, ADHD dibagi menjadi tipe impulsif-hiperaktif (*hyperactive-impulsive type*), tipe gangguan pemusatan perhatian (*inattentive type*), dan tipe kombinasi³.

Prevalensi ADHD pada anak secara umum adalah antara 4–12 % (median: 5,8%), dengan tingkat kejadian lebih tinggi 2-3 kali pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan^{2,4,5,6,7}. Sebuah survey pada tahun 2001 yang dilakukan di sekolah dasar di kecamatan Turi, kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, menunjukkan prevalensi ADHD sebesar 9,5%. Berdasarkan prevalensi tersebut, jumlah anak sekolah dasar di Indonesia yang menderita ADHD pada tahun 2001 diperkirakan sebanyak 3,01 juta orang^{8,9}.

Dampak ADHD bagi masyarakat dan individu sangat besar, meliputi biaya kesehatan, stres dalam keluarga, akademik-vokasional, dan terhadap harga diri (*self esteem*) individu¹⁰. Dampak tersebut dapat terjadi karena anak dengan ADHD sering dihadapkan pada masalah gangguan belajar dan emosional lain, masalah fungsional, kronisitas gejala yang dapat sampai usia dewasa, serta perkembangan gejala ADHD menjadi gangguan psikiatrik lain saat dewasa^{2,10,11,12,13,14}.

Penatalaksanaan ADHD pada anak memerlukan pendekatan terpadu dengan waktu terapi yang relatif lama. Obat psikostimulan merupakan terapi farmakologis utama dalam penatalaksanaan ADHD pada anak^{15,16,17,18}.

Methylphenidate merupakan psikostimulan yang paling banyak digunakan untuk terapi ADHD pada anak¹⁸. Sebuah penelitian memperkirakan lebih dari separuh anak yang mendapat psikostimulan untuk penatalaksanaan ADHD

memperoleh terapi *methylphenidate*¹⁹. Suatu penelitian di British Columbia menunjukkan prevalensi peresepan *methylphenidate* pada tahun 1990 adalah sebesar 1,9 per 1000 anak²⁰. Alvarez dan Barrientos (2003) menunjukkan bahwa penggunaannya di Spanyol juga terus meningkat sekitar 8% tiap tahunnya selama periode 1992-2001²¹.

Namun demikian, beberapa kajian terhadap sejumlah hasil penelitian *clinical controlled trial* maupun studi epidemiologis lain menunjukkan bahwa terdapat sekitar 15–20 % pasien ADHD anak yang mendapat terapi *methylphenidate* tidak memperoleh manfaat klinis dalam perbaikan gejala ADHD, bahkan diantaranya memperoleh efek samping atau efek kontradiktif yang tidak disukai. *American Academy of Pediatrics* merekomendasikan penggantian psikostimulan golongan lain apabila terapi *methylphenidate* tidak menunjukkan perbaikan setelah digunakan dalam dosis maksimal yang diperbolehkan^{4,18,22}.

Kenyataan ini menimbulkan polemik tersendiri dalam pemilihan jenis psikostimulan, karena adanya data kegagalan tersebut secara tidak langsung akan mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi, sementara di lain pihak, penggunaan terapi *methylphenidate* memerlukan kepatuhan yang tinggi^{4,22}.

Keberhasilan terapi ADHD dihubungkan khususnya dengan terjadinya perbaikan gejala inti ADHD, disamping perbaikan masalah gangguan belajar dan emosional lain, serta perbaikan masalah fungsional²³. Pengetahuan tentang prognosis keberhasilan terapi akan sangat berguna dalam pemberian informasi yang adekuat terhadap penderita ADHD dan keluarganya guna meningkatkan kepatuhan dalam penggunaan terapi psikostimulan, serta membantu dalam pengambilan keputusan medis^{18,24}.

Beberapa peneliti mencoba menganalisis faktor-faktor yang dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak, meskipun hasilnya masih kontroversial. Beberapa faktor yang pernah diteliti secara khusus sebagai prediktor adalah *intelligence quotient* (IQ), prestasi akademik, beratnya gejala, latensi P3b dan N2 pada pemeriksaan *evoked potensial*, *skin conductance level* (SCL), serta gambaran EEG dan gambaran *quantitative electroencephalography*^{22,25,26,27,28,29}.

Penggunaan SCL, *evoked potensial*, gambaran EEG, maupun gambaran *quantitative electroencephalography* (QEEG) sebagai prediktor didasarkan pada kemampuan media tersebut dalam menduga etiologi atau kelainan fungsional otak yang kemungkinan mendasari timbulnya suatu gejala ADHD. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa pada kasus ADHD suatu gejala *neurobehavioral* yang sama dapat merupakan akibat dari kelainan fungsional otak yang berbeda-beda. *Methylphenidate* diduga bekerja lebih efektif memperbaiki gejala ADHD akibat kelainan fungsional otak tipe tertentu saja^{22,30}.

Suatu penelitian dengan menggunakan QEEG sebagai prediktor keberhasilan terapi menunjukkan bahwa pasien yang memberikan respon baik terhadap terapi *methylphenidate* memiliki gambaran QEEG *cortically hypoaroused* akibat kadar *tonic dopamine* yang rendah²². *Methylphenidate* diduga dapat meningkatkan *arousal* dengan jalan memblok *reuptake* dopamin di striatum sehingga mengakibatkan akumulasi dopamin pada celah sinap, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar *tonic dopamine*³⁰.

Namun demikian, hasil penelitian tersebut masih diperdebatan berkaitan dengan rendahnya validitas alat ukur evaluasi perbaikan gejala ADHD yang dipakai, yaitu *continuous performance test*. Selain itu, rentang waktu pengukuran *outcome* pada penelitian tersebut yang terlalu pendek juga diragukan sudah mampu menampakkan efek terapi, serta *level of evidence* desain penelitian yang rendah⁴.

Berdasarkan uraian tersebut, dipertimbangkan perlunya suatu data yang dapat memberikan informasi mengenai prediktor keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak. Informasi ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan pengambilan keputusan medis. Faktor prediktor yang diajukan adalah gambaran QEEG. Penggunaan gambaran QEEG sebagai prediktor keberhasilan terapi adalah dengan pertimbangan bahwa QEEG merupakan suatu metode pemeriksaan rutin fungsional otak dengan prosedur pemeriksaan yang sederhana, tidak invasif, namun telah terstandarisasi^{22,31}.

Tujuan penelitian ini adalah mengukur besar peran gambaran *quantitative electroencephalography* (QEEG) sebagai prediktor keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan *attention-deficit / hyperactivity disorder* (ADHD) pada anak setelah empat minggu terapi rutin obat tersebut. Keberhasilan

terapi dinilai berdasarkan perbaikan gejala inti ADHD menurut *behavior rating instrument*. Analisis multivariat digunakan untuk menghitung besar peran masing-masing faktor prediktor prognosis yang terlibat.

Metode dan Subyek Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional kohort historikal. Faktor prediktor utama yang dinilai adalah gambaran *cortically hypoaroused* sebelum terapi rutin *methylphenidate* berdasarkan pemeriksaan *quantitative electroencephalography* (QEEG). Faktor prediktor lain yang juga dipertimbangkan adalah keawalan terapi, intelegensia, hubungan keluarga, beratnya gejala awal, dan kepatuhan terhadap terapi. Data-data tersebut digali melalui wawancara yang dipandu dengan kuesioner, serta hasil pemeriksaan klinis oleh tim pemeriksa.

Outcome utama yang dinilai adalah respon terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan penderita ADHD anak yang diukur setelah empat minggu terapi rutin. Pemilihan waktu empat minggu merujuk pada penelitian Greenhill dkk (2002), Schachter dkk (2001), dan Stein dkk (2003) yang menyatakan bahwa perbaikan gejala inti ADHD pada anak dengan terapi *methylphenidate* sudah dapat dicapai pada empat minggu setelah pemberian terapi rutin^{19,32,33}. Respon terapi ini diukur menggunakan dua metode.

Metode pertama adalah respon terapi subjektif berdasarkan laporan orang tua penderita yang dikonfirmasi oleh tim pemeriksa. Laporan orang tua penderita ini dikonfirmasi menggunakan panduan kriteria diagnostik ADHD menurut DSM-IV.

Metode kedua adalah respon terapi objektif berdasarkan perbaikan gejala inti ADHD menurut skor *inattention / overactivity conners rating scale* (I/O CRS) yang dinilai oleh tim pemeriksa. I/O CRS merupakan *behavior rating instrument* sebagai alat ukur gejala inti ADHD yang memiliki *effect size* tinggi (*effect size* = 3,1 – 3,7) dan realibilitas yang baik ($K = 0,83$)^{4,34,35}.

Sampel penelitian ini diambil dari populasi penderita ADHD anak usia 4–15 tahun yang baru terdiagnosis menderita ADHD, direncanakan mendapat terapi rutin *methylphenidate*, dan berobat ke klinik Pusat Pengkajian dan Pengamatan Tumbuh Kembang Anak (P3TKA) Jogjakarta. Pengambilan sampel dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*).

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: (1) penderita ADHD anak usia 4–15 tahun, (2) belum pernah terdiagnosis menderita ADHD sebelumnya, (3) direncanakan mendapat terapi rutin *methylphenidate*, (4) belum pernah mendapat terapi farmakologis untuk gangguan tersebut, (5) tidak mempunyai riwayat menderita meningitis atau ensefalitis, (6) tidak mempunyai riwayat cedera kepala derajat sedang atau berat, (7) penderita berobat ke klinik P3TKA Jogjakarta, dan (8) didampingi oleh orang tua atau keluarga dekat pada saat kontrol. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: (1) terdapat gangguan kesadaran, kejang atau dalam terapi gangguan kejang, dan (2) menolak ikut dalam penelitian.

Kelompok dengan faktor prediktor prognosis positif adalah pasien-pasien yang memenuhi kriteria populasi studi dengan gambaran QEEG sebelum terapi rutin *methylphenidate* berupa *cortically hypoaroused*, sementara kelompok dengan faktor prediktor negatif adalah pasien-pasien yang memenuhi kriteria populasi studi dengan gambaran QEEG sebelum terapi rutin *methylphenidate* berupa *non-hypoaroused*.

Pemeriksaan QEEG dilakukan terhadap seluruh subjek penelitian sebelum mendapat terapi rutin *methylphenidate*. Pemeriksaan QEEG dilakukan pada kondisi istirahat, posisi berbaring, dan menggunakan sistem internasional 10-20. Aktivitas gelombang direkam pada 21 lokasi, yaitu Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, dan O2. *Fast Fourier Transformation* (FFT) menggunakan 2 detik *epochs*, dengan perekaman selama tiga menit. Gelombang EEG dianalisis dalam empat frekuensi gelombang, yaitu: delta (1,5-3,5 Hz), teta (3,5-7,5 Hz), alfa (7,5-12,5 Hz), dan beta (12,5-25 Hz), kemudian diukur *relative power* dan *absolute power*²².

Data tentang keawalan terapi, hubungan keluarga, dan kepatuhan terhadap terapi diperoleh melalui wawancara yang dipandu dengan kuesioner. Pertanyaan yang diajukan bersifat pertanyaan tertutup (kepatuhan penderita terhadap terapi, dan hubungan keluarga), serta pertanyaan terbuka (keawalan terapi). Daftar pertanyaan tentang hubungan keluarga merujuk pada skala yang dikembangkan oleh Muchlas (1998) *cit* Purnomo (2001)³⁵.

Intelegensia diukur dengan *wechsler intelligence scale for children* yang dilakukan oleh seorang psikolog³⁶. Beratnya gejala awal diperoleh berdasarkan

pengukuran *I/O conners rating scale* menurut orang tua pasien yang dipandu oleh tim pemeriksa pasien saat itu. Daftar pertanyaan gejala inti ADHD ini merupakan terjemahan dari *I/O conners rating scale* yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya^{4,34,35}.

Diagnosis ADHD ditegakkan oleh tim pemeriksa berdasarkan kriteria diagnosis ADHD dalam DSM-IV³. Tim pemeriksa terdiri atas psikolog anak dengan minat tumbuh kembang anak, dokter spesialis kesehatan jiwa sub-bagian psikiatri anak, dan dokter spesialis anak sub-bagian neurologi anak.

Respon subjektif digolongkan sebagai respon positif apabila laporan orang tua menyatakan membaik; dan sebaliknya digolongkan sebagai respon negatif apabila laporan orang tua menyatakan menetap, tidak membaik, atau memburuk²⁷. Laporan orang tua ini terlebih dahulu dikonfirmasi oleh tim pemeriksa berdasarkan panduan kriteria diagnosis ADHD menurut DSM-IV.

Respon objektif digolongkan sebagai respon positif apabila terdapat perbaikan gejala inti ADHD berdasarkan penurunan skor I/O CRS akhir $\geq 50\%$ dari skor I/O CRS awal. Nilai ini dihitung dengan mengurangkan skor *I/O conners rating scale* awal (hari pertama sebelum mendapat terapi *methylphenidate*) dengan *I/O conners rating scale* pada minggu ke-4 periode *follow-up*; dan sebaliknya digolongkan sebagai respon negatif apabila tidak memenuhi kriteria tersebut³⁴.

Gambaran QEEG didefinisikan sebagai *cortically hypoaroused* apabila nilai *z-score* gelombang teta $\geq 2,8$, *z-score* gelombang beta $\leq - 2,8$ dan *z-score* gelombang alfa $\geq - 2,8$ ²². Apabila kriteria tersebut tidak terpenuhi, gambaran QEEG didefinisikan sebagai *non-hypoaroused*. *Z-score* diperoleh berdasarkan konversi besaran *relative power* di regio fronto-temporal kiri (F7T3) terhadap nilai normal pada *developmental equations for the electroencephalogram* menurut John dkk (1980). Besaran *Z-score* digunakan untuk mengetahui karakteristik perbedaan *relative power* penderita ADHD dibandingkan anak normal dengan usia yang sama^{22,37}.

Keawalan terapi didefinisikan sebagai periode waktu (dalam tahun) yang dialami pasien mulai dari diketahuinya gejala ADHD oleh orang tua sampai dengan mulai pemberian terapi *methylphenidate*¹⁶. Intelegensia dihitung berdasarkan nilai IQ

dari hasil pemeriksaan *wechsler intelligence scale for children* yang dilakukan oleh psikolog pemeriksa pasien saat itu^{25,36}.

Hubungan keluarga dinilai dari hasil wawancara dengan panduan kuesioner. Daftar pertanyaan disusun berdasarkan skala yang disusun oleh Muchlas (1998) *cit* Purnomo (2001)³⁵. Kuesioner ini telah diuji validitas dan reliabilitasnya, dengan reliabilitas $\alpha = 0,91$. Hubungan keluarga dinyatakan baik apabila jumlah skor ≥ 44 ; dan kelompok dengan hubungan keluarga tidak baik apabila jumlah skor < 44 .

Beratnya gejala awal dinilai berdasarkan pengukuran *I/O conners rating scale* awal pada hari pertama sebelum mendapat terapi *methylphenidate*^{27,34}. Variabel ini menggunakan besaran numerik, dengan definisi semakin tinggi skor *I/O conners rating scale* menunjukkan semakin berat gejala ADHD. Kepatuhan terapi dinilai berdasarkan laporan orang tua³⁸.

Metode pengambilan data pada penelitian ini adalah dari rekam medik dan/atau dari subjek penelitian (pasien) atau orang tua pasien. Pasien menjalani anamnesis dan pemeriksaan klinis oleh tim pemeriksa. Data-data yang diperoleh digunakan untuk konfirmasi terhadap pemenuhan kriteria eligibilitas, serta pemenuhan data variabel luar yang berupa intelegensia, keawalan terapi, hubungan keluarga, dan beratnya gejala awal.

Setelah pemeriksaan QEEG, pasien mulai mendapat terapi rutin *methylphenidate* (Ritalin[®]). Dosis *methylphenidate* per hari yang digunakan akan dicatat sebagai salah satu variabel yang diperhitungkan. *Methylphenidate* diberikan dua kali sehari, pukul 7.00 WIB atau setelah makan pagi, dan pukul 15.00 WIB atau setelah makan siang²⁷. Terapi ini diberikan selama 28 hari. Pengukuran *I/O conners rating scale* dan kepatuhan terapi diukur pada akhir *follow-up* (hari ke-28) melalui wawancara kepada orang tua pasien dengan panduan kuesioner.

Analisis Data

Proses analisis data dilakukan dengan menggunakan paket program komputer analisis statistik. Analisis data dilakukan dalam dua tahapan yaitu tahapan statistik deskriptif dan tahapan statistik analitik. Analisis deskriptif yang dilakukan adalah dengan menghitung rata-rata, standar deviasi, dan proporsi antara kedua kelompok^{39,40}.

Analisis univariat dalam penelitian ini menggunakan *independent t-test* (atau *Mann Witney U test*) dan *chi-square* (atau *Fisher Exact test*). Analisis multivariat untuk pengendalian faktor perancu menggunakan uji regresi logistik. Analisis multivariat dikerjakan pada faktor-faktor prediktor yang memiliki nilai $p < 0,05$, atau $RR < 1$ atau $RR > 1$, dengan rentang 95% CI tidak mencakup angka 1⁴¹.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 96 anak penderita ADHD di klinik Pusat Pengkajian dan Pengamatan Tumbuh Kembang Anak (P3TKA) Jogjakarta, yang baru pertama kali terdiagnosis menderita ADHD dan mendapat terapi rutin *methylphenidate*. Usia subjek penelitian adalah antara 4–15 tahun, dengan rerata $8,33 \pm 2,74$ tahun. Subjek penelitian terdiri atas 19 anak perempuan (19,8%) dan 77 anak laki-laki (80,2%). Diagnosis ADHD tersebut meliputi subtype gangguan pemusatan perhatian (*inattentive type*) yang diderita oleh 45 anak (46,9%) dan subtype kombinasi yang diderita oleh 51 anak (53,1%).

Tabel 1. Karakteristik keseluruhan subjek penelitian (besaran kategorikal)

No.	Karakteristik	Jumlah	Persentase
1.	Jenis kelamin		
	- perempuan	19	19,8%
	- laki-laki	77	80,2%
2.	Sub-tipe ADHD		
	- <i>inattentive type</i>	45	46,9%
	- kombinasi	51	53,1%
3.	Hubungan keluarga		
	- tidak baik	31	32,2%
	- baik	65	67,7%
4.	Kepatuhan terapi		
	- tidak patuh	3	3,1%
	- patuh	93	96,9%
5.	Respon terapi – subjektif		
	- tidak baik	42	43,8%
	- baik	54	56,3%
6.	Respon terapi – objektif		
	- tidak baik	30	42,3%
	- baik	41	57,7%

Catatan: Respon terapi objektif adalah berdasarkan perbaikan skor *Inattention/Overactivity Coners Rating Scale*

Sebagian besar subjek penelitian (67,7%) berasal dari keluarga dengan latar belakang hubungan keluarga baik. Data pada tabel 1 tersebut juga menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil anak yang tidak menjalankan terapi dengan baik

(3,1%). Satu orang anak tidak menjalankan terapi dengan baik berkaitan dengan kekhawatiran orang tua akan adanya efek ketergantungan pada anak tersebut terhadap obat *methylphenidate* yang diberikan, sedangkan dua orang lainnya tidak ada keterangan. Respon terapi yang baik terhadap *methylphenidate* didapatkan pada sekitar 56-58 % dari keseluruhan subjek penelitian.

Tabel 2. Karakteristik keseluruhan subjek penelitian (besaran numerik)

No.	Karakteristik	Jumlah subjek	Rerata (SD)
1.	Dosis <i>methylphenidate</i> per kgBB	96	0,42 (0,08) mg/kgBB
2.	Keawalan terapi	96	2,57 (1,68) tahun
3.	Umur	96	8,33 (2,74) tahun
4.	Intelegensia (IQ)	85	91,12 (13,31)
5.	Beratnya gejala (skor I/O CRS awal)	71	19,14 (5,49)

Catatan: I/O CRS = *Inattention / Overactivity Coners Rating Scale*

Rerata dosis *methylphenidate* yang diberikan pada subjek penelitian adalah 0,42 mg/kgBB setiap kali pemberian (rentang dosis: 0,3 – 0,6 mg/kgBB), yang diberikan dua kali sehari. Beratnya gejala ADHD pada subjek penelitian berdasarkan skor I/O CRS adalah berkisar $19,14 \pm 5,49$ dari total skor 30. Rerata intelegensia penderita ADHD pada penelitian ini adalah $91,11 \pm 13,31$. Orang tua penderita telah mengetahui adanya gejala gangguan *behavioral* pada anaknya sekitar $2,57 \pm 1,68$ tahun sebelum akhirnya memeriksakan diri secara khusus berkaitan gejala yang diderita tersebut.

Keseluruhan subjek penelitian terbagi menjadi dua kelompok berdasarkan gambaran QEEG. Kelompok pertama terdiri atas pasien yang tidak memiliki gambaran QEEG *hypoarousal (non-hypoarousal)*, sedangkan kelompok kedua terdiri atas pasien yang memiliki gambaran QEEG *hypoarousal (cortically hypoaroused)*.

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan gambaran QEEG (besaran kategorikal)

No.	Karakteristik	<i>Non-hypoarousal</i>	<i>Hypoarousal</i>
1.	Jenis kelamin		
	- perempuan	11 (22,9%)	8 (16,7%)
	- laki-laki	37 (77,1%)	40 (83,3%)
2.	Sub-tipe ADHD		
	- <i>inattentive type</i>	16 (33,3%)	29 (60,4%)
	- kombinasi	32 (66,7%)	19 (39,6%)
3.	Hubungan keluarga		
	- tidak baik	14 (29,2%)	17 (35,4%)
	- baik	34 (70,8%)	31 (64,6%)
4.	Kepatuhan terapi		
	- tidak patuh	2 (4,2%)	1 (2,1%)
	- patuh	46 (95,8%)	47 (97,9%)

Karakteristik jenis kelamin, hubungan keluarga, dan kepatuhan terapi pada kedua kelompok tersebut adalah setara, dan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Namun demikian, karakteristik sub tipe ADHD pada kedua kelompok tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* didominasi oleh sub tipe kombinasi, dan sebaliknya pada kelompok subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* didominasi sub tipe gangguan pemusatan perhatian. Perbedaan proporsi ini secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,008$).

Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan gambaran QEEG (besaran numerik)

No.	Karakteristik	<i>Non-hypoarousal</i>	<i>Hypoarousal</i>
1.	Dosis <i>methylphenidate</i> per kgBB	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,08
2.	Keawalan terapi (permulaan diketahui gejala sampai mendapat terapi <i>methylphenidate</i>)	2,62 ± 1,58	2,52 ± 1,78
3.	Umur	8,42 ± 2,83	8,25 ± 2,68
4.	Intelegensia (IQ)	91,12 ± 13,18	91,11 ± 13,59
5.	Beratnya gejala (skor I/O CRS awal)	19,23 ± 5,77	19,05 ± 5,30

Catatan: I/O CRS = *Inattention/Overactivity Coners Rating Scale*

Tabel tersebut menunjukkan bahwa karakteristik kedua kelompok tersebut adalah setara dalam hal dosis *methylphenidate* yang diberikan, keawalan terapi, umur, intelegensia, serta beratnya gejala ADHD yang diderita oleh masing-masing kelompok subjek penelitian. Secara statistik tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal karakteristik-karakteristik tersebut diantara kedua kelompok ($p > 0,05$).

1. Respon Terapi Subjektif

Penderita ADHD anak yang memberikan respon terapi subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* adalah sebanyak 54 anak (56,3%). Subjek penelitian yang memberikan respon baik tersebut terdiri atas 20 anak (37%) pada kelompok *non-hypoarousal*, dan 34 anak (63%) pada kelompok *hypoarousal*.

Tabel 5. Analisis univariat faktor prediktor terhadap respon terapi subjektif (besaran kategorikal)

No.	Faktor Prediktor	Tidak membaik	Membaik	RR (95% CI)	p
1.	Jenis kelamin				
	- perempuan	8 (19%)	11 (20,4%)	0,92 (0,33 – 2,54)	0,87
	- laki-laki	34 (81%)	43 (79,6%)		
2.	Sub-tipe ADHD				
	- <i>inattentive type</i>	16 (38,1%)	29 (53,7%)	0,53 (0,23 – 1,21)	0,13
	- kombinasi	26 (61,9%)	25 (46,3%)		
3.	Hubungan keluarga				
	- tidak baik	10 (23,8%)	21 (38,9%)	0,49 (0,20 – 1,20)	0,12
	- baik	32 (76,2%)	33 (61,1%)		
4.	Kepatuhan terapi				
	- tidak patuh	1 (2,4%)	2 (3,7%)	0,63 (0,06 – 7,24)	1,00
	- patuh	41 (97,6%)	52 (96,3%)		
5.	Gambaran QEEG				
	- <i>non-hypoarousal</i>	28 (66,7%)	20 (37%)	3,4 (1,46 – 7,93)	0,004
	- <i>hypoarousal</i>	14 (33,3%)	34 (63%)		

Tabel 6. Analisis univariat faktor prediktor terhadap respon terapi subjektif (besaran numerik)

No.	Faktor Prediktor	Tidak membaik	Membaik	p
1.	Dosis <i>methylphenidate</i> per kgBB	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,08	0,88
2.	Keawalan terapi	2,96 ± 1,42	2,27 ± 1,81	0,04
3.	Umur	8,83 ± 2,55	7,94 ± 2,85	0,12
4.	Intelegensia (IQ)	86,50 ± 13,19	95,22 ± 12,13	0,002 *)
5.	Beratnya gejala (skor I/O CRS awal)	17,60 ± 5,14	20,27 ± 5,53	0,048 *)

Catatan: *) = berdasarkan analisis univariat non-parametrik

Tabel tersebut menunjukkan bahwa diantara beberapa faktor prediktor dengan besaran kategorikal, hanya gambaran QEEG yang memiliki kemaknaan secara statistik ($p = 0,004$) untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate*. Faktor prediktor kepatuhan terapi tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik terhadap respon subjektif lebih disebabkan oleh terlalu kecilnya salah satu sel pembanding dalam *cross-tab* tersebut, karena hanya sedikit sekali subjek penelitian yang tidak patuh terhadap terapi.

Analisis univariat menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* (RR = 3,4; 95% CI 1,46 – 7,93).

Tabel 6 menunjukkan bahwa diantara beberapa faktor prediktor dengan besaran numerik, hanya faktor keawalan terapi, intelegensia, dan skor I/O CRS awal yang memiliki kemaknaan secara statistik ($p < 0,05$) untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate*. Analisis univariat menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan keawalan terapi lebih pendek akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan keawalan terapi lebih lama ($p = 0,04$).

Analisis univariat juga menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan intelegensia lebih tinggi akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan intelegensia lebih rendah ($p = 0,002$). Subjek penelitian dengan skor I/O CRS awal lebih tinggi juga akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan skor I/O CRS awal lebih rendah ($p = 0,048$).

Analisis statistik multivariat dilakukan dengan menganalisis beberapa faktor prediktor secara bersamaan untuk mengendalikan pengaruh faktor perancu. Faktor-faktor prediktor yang dianalisis secara bersamaan adalah faktor-faktor prediktor yang bermakna secara statistik pada analisis statistik univariat. Faktor-faktor tersebut adalah: gambaran QEEG, keawalan terapi, intelegensia, serta skor I/O CRS awal.

Tabel 7. Analisis multivariat faktor prediktor terhadap respon terapi subjektif

No.	Faktor prediktor	B	Exp(B)	95% CI	p
1.	Keawalan terapi	- 0,381	0,68	0,46 – 1,01	0,054
2.	Intelegensia	0,066	1,07	1,01 – 1,13	0,016
3.	I/O CRS awal	0,103	1,11	0,99 – 1,24	0,082
4.	QEEG <i>hypoarousal</i>	1,8	3,05	1,73 – 5,12	0,005
5.	konstanta	- 7,54	0,001	-	0,006

Hasil analisis multivariat di atas menunjukkan bahwa faktor prediktor yang bermakna terhadap terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* adalah hanya faktor intelegensia dan gambaran QEEG *hypoarousal* ($p < 0,05$). Faktor prediktor keawalan terapi tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik ($p = 0,054$), namun hasil analisis menunjukkan kecenderungan makin awal terapi diberikan akan memberikan kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate*.

Subjek penelitian dengan intelegensia lebih tinggi akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan intelegensia lebih rendah ($p = 0,016$). Subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* (RR = 3,05; 95% CI 1,73 – 5,12).

2. Respon Terapi Objektif

Metode pengukuran respon terapi objektif dalam penelitian ini hanya dapat dilakukan pada 71 subjek penelitian (73,96%). Oleh karena itu digunakan analisis statistik non-parametrik untuk mengukur hubungan faktor prediktor terhadap respon terapi objektif.

Penderita ADHD anak yang memberikan respon terapi objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* adalah sebanyak 41 anak (57,7%). Subjek penelitian yang memberikan respon baik tersebut terdiri atas 15 anak (36,6%) pada kelompok *non-hypoarousal*, dan 26 anak (63,4%) pada kelompok *hypoarousal*.

Faktor-faktor prediktor lain yang juga diperhitungkan disamping gambaran QEEG tersebut, adalah: jenis kelamin, subtipe ADHD, hubungan keluarga, kepatuhan terapi, dosis, keawalan terapi, umur, intelegensia, dan skor I/O awal. Hasil selengkapnya analisis statistik univariat faktor prediktor tersebut terhadap respon terapi subjektif tampak dalam tabel 16 dan tabel 17.

Tabel 16 menunjukkan bahwa diantara beberapa faktor prediktor dengan besaran kategorikal, hanya gambaran QEEG yang memiliki kemaknaan secara statistik ($p = 0,03$) untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi

methylphenidate. Faktor prediktor kepatuhan terapi tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik terhadap respon objektif lebih disebabkan oleh terlalu kecilnya salah satu sel pembanding dalam *cross-tab* tersebut, karena hanya sedikit sekali subjek penelitian yang tidak patuh terhadap terapi.

Tabel 8. Analisis univariat faktor prediktor terhadap respon terapi objektif (besaran kategorikal)

No.	Faktor Prediktor	Tidak membaik	Membaik	RR (95% CI)	p
1.	Jenis kelamin				
	- perempuan	6 (20%)	6 (14,6%)	1,46 (0,42 – 5,07)	0,75
	- laki-laki	24 (80%)	35 (85,4%)		
2.	Sub-tipe ADHD				
	- <i>inattentive type</i>	13 (43,3%)	23 (56,1%)	0,59 (0,23 – 1,55)	0,34
	- kombinasi	17 (56,7%)	18 (43,9%)		
3.	Hubungan keluarga				
	- tidak baik	8 (26,7%)	16 (39%)	0,56 (0,20 – 1,58)	0,31
	- baik	22 (73,3%)	25 (61%)		
4.	Kepatuhan terapi				
	- tidak patuh	1 (3,3%)	2 (4,97%)	0,67 (0,06 – 7,78)	1,00
	- patuh	29 (96,7%)	39 (95,1%)		
5.	Gambaran QEEG				
	- <i>non-hypoarousal</i>	19 (63,3%)	15 (36,6%)	2,99 (1,13 – 7,96)	0,03
	- <i>hypoarousal</i>	11 (36,7%)	26 (63,4%)		

Analisis univariat menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* (RR = 2,99; 95% CI 1,13 – 7,96).

Tabel 9. Analisis univariat faktor prediktor terhadap respon terapi objektif (besaran numerik)

No.	Faktor Prediktor	Tidak membaik	Membaik	p
1.	Dosis <i>methylphenidate</i> per kgBB	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,08	0,55
2.	Keawalan terapi	3,08 ± 1,46	2,19 ± 1,67	0,02
3.	Umur	8,90 ± 2,54	7,95 ± 2,85	0,09
4.	Intelegensia (IQ)	86,24 ± 13,14	95,31 ± 12,07	0,004
5.	Beratnya gejala (skor I/O CRS awal)	17,60 ± 5,14	20,27 ± 5,53	0,05

Tabel tersebut menunjukkan bahwa diantara beberapa faktor prediktor dengan besaran numerik, hanya faktor keawalan terapi, intelegensia, dan skor I/O CRS awal yang memiliki kemaknaan secara statistik ($p < 0,05$) untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate*. Analisis univariat menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan keawalan terapi lebih pendek akan memiliki kemungkinan

lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan keawalan terapi lebih lama ($p = 0,02$).

Analisis univariat juga menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan intelegensia lebih tinggi akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan intelegensia lebih rendah ($p = 0,004$). Subjek penelitian dengan skor I/O CRS awal lebih tinggi juga akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan skor I/O CRS awal lebih rendah ($p = 0,05$).

Analisis statistik multivariat dilakukan dengan menganalisis beberapa faktor prediktor secara bersamaan untuk mengendalikan pengaruh faktor perancu. Faktor-faktor prediktor yang dianalisis secara bersamaan adalah faktor-faktor prediktor yang bermakna secara statistik pada analisis statistik univariat. Faktor-faktor tersebut adalah: gambaran QEEG, keawalan terapi, intelegensia, serta skor I/O CRS awal.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor prediktor yang bermakna terhadap terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* adalah hanya faktor intelegensia dan gambaran QEEG *hypoarousal* ($p < 0,05$). Faktor prediktor keawalan terapi tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik ($p = 0,06$), namun hasil analisis menunjukkan kecenderungan makin awal terapi diberikan akan memberikan kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate*.

Tabel 9. Analisis multivariat faktor prediktor terhadap respon terapi objektif

No.	Faktor prediktor	B	Exp(B)	95% CI	p
1.	Keawalan terapi	- 0,381	0,683	0,46 – 1,00	0,06
2.	Intelegensia	0,065	1,06	1,00 – 1,12	0,02
3.	I/O CRS awal	0,103	1,108	0,98 – 1,24	0,08
4.	QEEG <i>hypoarousal</i>	1,800	2,02	1,70 – 4,22	0,005
5.	konstanta	- 7,53	0,001	-	0,006

Subjek penelitian dengan intelegensia lebih tinggi akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi

methylphenidate dibandingkan subjek penelitian dengan intelegensia lebih rendah ($p = 0,02$).

Subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon objektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* (RR = 2,02; 95% CI 1,72 – 4,22).

Pembahasan

Penelitian ini mengambil subyek penderita *Attention-deficit / hyperactivity disorder* (ADHD) anak yang berusia antara 4–15 tahun, dengan rerata usia $8,33 \pm 2,74$ tahun. Hal ini berdasarkan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ADHD merupakan satu diantara beberapa kondisi kesehatan kronik yang paling sering dialami oleh anak pada usia sekolah, serta merupakan suatu gangguan *neurobehavioral* dan gangguan tumbuh kembang onset anak-anak yang paling sering terjadi dan dijumpai di institusi pelayanan kesehatan. Sebuah penelitian di sekolah dasar di kecamatan Turi, kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta menunjukkan prevalensi ADHD sebesar 9,5%^{1,2,8}.

ADHD cenderung lebih banyak terjadi pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini juga menunjukkan demikian, yaitu terdiri dari 77 anak laki-laki (80,2%) dan 19 anak perempuan (19,8%), dengan perbandingan sekitar 4,05 : 1. Namun demikian, hasil ini sedikit lebih tinggi dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan perbandingan kejadian ADHD pada anak laki-laki dan anak perempuan berkisar 2 - 3 : 1. Beberapa peneliti menerangkan kejadian ini terkait dengan sifat anak perempuan secara umum yang lebih tertutup dibandingkan anak lelaki, sehingga gejala-gejala gangguan *neurobehavioral*, terutama yang bersifat impulsif, lebih jarang terdeteksi^{5,7}.

Penelitian yang dilakukan oleh Nava dan Barbero (2003) menunjukkan prevalensi ADHD tipe gangguan pemusatan perhatian 0,5%, dan tipe kombinasi memiliki prevalensi 0,51%⁷. Penelitian ini juga menunjukkan perbandingan kedua subtipe tersebut yang relatif sama. Subtipe gangguan pemusatan perhatian (*inattentive type*) diderita oleh 45 anak (46,9%), dan subtipe kombinasi diderita oleh 51 anak (53,1%).

Teori mengenai ADHD yang dikembangkan banyak ahli saat ini merujuk pada aspek *psycho-behavioral*, aspek neurobiologi, dan aspek interaksi antara lintasan/tahapan perkembangan otak dengan paparan lingkungan⁴². Pendekatan aspek *psycho-behavioral* menempatkan ADHD sebagai suatu gangguan kendali fungsi luhur atau gangguan dalam pengambilan keputusan. Pendekatan ini didasarkan pada konsep *altered effect of reinforcement* dan adanya defisit dalam *rule-governed behavior*. Berdasarkan pendekatan ini, beberapa ahli menempatkan faktor lingkungan keluarga, khususnya hubungan keluarga, berperan sangat penting terhadap kejadian ADHD. Namun demikian, hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar subjek penelitian (67,7%) berasal dari keluarga dengan latar belakang hubungan keluarga baik. Hasil ini dapat ditafsirkan bahwa kejadian ADHD dalam subyek penelitian ini bukan terutama ditentukan oleh faktor hubungan keluarga yang buruk^{16,35,43,44}.

Gangguan ADHD sering menimbulkan masalah medik dan sosial pada penderita ADHD. Hal ini berkaitan dengan adanya beberapa aspek yang terkait dengan ADHD, seperti gangguan belajar dan emosional lain. Penderita ADHD anak sering dihadapkan pada masalah ketidakmampuan belajar non-verbal, kesulitan dalam pembelajaran di sekolah dengan insidensi 12%, pencapaian prestasi akademik yang kurang dengan insidensi 60%, serta kesulitan dalam pergaulan antarteman sebaya. Meskipun demikian, gangguan ADHD tidak selalu disertai dengan gangguan intelegensia^{1,2,10,11,12,13,14,45}. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata intelegensia anak-anak penderita ADHD dalam subyek penelitian masih dalam batas normal, yaitu $91,11 \pm 13,31$.

Perhatian, tanggapan serta kepedulian orang tua dan keluarga terhadap gangguan *neurobehavioral* atau gangguan tumbuh kembang onset anak-anak masih kurang. Hal ini tergambar dari hasil penelitian yang menunjukkan bahwa orang tua penderita telah mengetahui adanya gejala gangguan *behavioral* pada anaknya sekitar $2,57 \pm 1,68$ tahun sebelum akhirnya memeriksakan diri secara khusus berkaitan gejala yang diderita tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil anak yang tidak menjalankan terapi dengan baik (3,1%). Satu orang anak tidak menjalankan terapi dengan baik berkaitan kekhawatiran orang tua akan adanya efek ketergantungan

pada anak tersebut terhadap obat *methylphenidate* yang diberikan, sedangkan dua orang lainnya tidak ada keterangan. Beberapa penelitian telah mengungkapkan faktor-faktor yang diduga menyebabkan ketidakpatuhan terhadap terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD. Beberapa faktor tersebut adalah: faktor keengganan terhadap obat, pengawasan yang tidak adekuat, dan faktor-faktor yang terkait dengan gangguan ADHD itu sendiri. Faktor keengganan terhadap obat dipengaruhi oleh ketidaknyamanan terhadap dosis terbagi, pertimbangan terhadap keberhasilan dan keamanan, sikap terhadap terapi, kesulitan dalam menelan sediaan obat, kekuatiran terhadap efek yang tidak menyenangkan, stigma sosial, serta faktor demografi dan sosioekonomik. Pemberian informasi yang adekuat, khususnya mengenai gangguan ADHD, pilihan terapi, dan kemungkinan keberhasilan terapi, merupakan faktor penting yang dapat meningkatkan kepatuhan terhadap penggunaan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD¹⁸.

Respon terapi *methylphenidate* dalam penelitian ini diukur setelah empat minggu terapi rutin. Hal ini berdasarkan pendapat beberapa peneliti yang menyatakan bahwa perbaikan gangguan tingkah laku anak penderita ADHD yang mendapat terapi psikostimulan sudah dapat diamati dalam satu minggu setelah terapi rutin⁸. Beberapa peneliti lain mengemukakan bahwa perbaikan gejala inti ADHD pada anak yang mendapat terapi *methylphenidate* dapat diamati pada 2-4 minggu setelah terapi rutin. Alat evaluasi perbaikan gejala inti ADHD yang digunakan dalam penelitian-penelitian tersebut berupa *behavior rating instrument*, yaitu *conners rating scale*, *ADHD rating scale-IV*, dan *conners global index*^{19,27,32,33,34}.

Sejumlah kajian terhadap beberapa hasil penelitian *clinical controlled trial* maupun studi epidemiologis menunjukkan bahwa terdapat sekitar 15–20 % pasien ADHD anak yang mendapat terapi *methylphenidate* tidak memperoleh manfaat klinis dalam perbaikan gejala ADHD. *American Academy of Pediatrics* dalam *clinical practice guideline* penatalaksanaan ADHD pada anak merekomendasikan penggantian psikostimulan golongan lain apabila terapi *methylphenidate* tidak menunjukkan perbaikan setelah digunakan dalam dosis maksimal yang diperbolehkan^{4,18,22}.

Penelitian ini menunjukkan hasil yang lebih rendah. Respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate* didapatkan hanya pada sekitar 56-58 % dari

keseluruhan subjek penelitian. Beberapa hal diduga terkait dengan kejadian ini, diantaranya adalah belum digunakannya dosis maksimal *methylphenidate* dari rentang dosis yang direkomendasikan (0,3 – 0,6 mg/kgBB). Rerata dosis *methylphenidate* yang digunakan dalam penelitian ini adalah $0,42 \pm 0,08$ mg/kgBB setiap kali pemberian.

Penelitian-penelitian terdahulu telah menganalisis beberapa faktor prediktor untuk menduga respon terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan penderita ADHD anak. Faktor-faktor yang pernah diteliti secara khusus adalah *intelligence quotient* (IQ), prestasi akademik, beratnya gejala, latensi P3b dan N2 pada pemeriksaan *evoked potensial*, *skin conductance level* (SCL), gambaran EEG, serta gambaran QEEG^{22,25,26,27,29}.

Penelitian ini secara khusus meneliti gambaran QEEG sebagai faktor prediktor respon terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak. Gambaran QEEG dibedakan menjadi gambaran QEEG *non-hypoarousal* dan gambaran QEEG *hypoarousal* (*cortically hypoaroused*). Faktor-faktor lain yang juga turut dianalisis adalah jenis kelamin, sub tipe ADHD, hubungan keluarga, kepatuhan terapi, dosis *methylphenidate* yang diberikan, keawalan terapi, umur penderita, intelegensia, serta beratnya gejala inti ADHD berdasarkan I/O CRS.

Hasil penelitian berdasarkan analisis statistik multivariat menunjukkan bahwa faktor prediktor yang bermakna terhadap terjadinya respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate* adalah faktor intelegensia dan gambaran QEEG *hypoarousal* ($p < 0,05$). Faktor prediktor keawalan terapi tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik ($p = 0,054$), namun hasil analisis menunjukkan kecenderungan makin awal terapi diberikan akan memberikan kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate*.

Subjek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan gambaran QEEG *non-hypoarousal* ($p < 0,05$). Kemungkinan respon terapi yang baik pada subyek penelitian dengan gambaran QEEG *hypoarousal* tersebut lebih besar 3,05 (95% CI 1,73 – 5,12) kali untuk respon subjektif, dan lebih besar 2,02 (95% CI 1,73 – 4,22) kali untuk respon objektif, dibandingkan subyek penelitian dengan gambaran QEEG

non-hypoarousal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gambaran QEEG *hypoarousal* dapat digunakan sebagai faktor prediktor atau penanda respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak.

Seperti telah diketahui, anak-anak dengan diagnosis ADHD tidak terdiri atas kelompok yang homogen dalam abnormalitas elektrofisiologik. Perbedaan gambaran yang terjadi itu menunjukkan terdapat perbedaan etiologi yang mendasari kejadian ADHD, yang juga dapat mempengaruhi perbedaan respon terhadap suatu terapi^{22,31}.

Clarke dkk (2001; 2002) menunjukkan bahwa terdapat dua kelompok besar pola abnormalitas elektrofisiologik berdasarkan pemeriksaan QEEG pada anak penderita ADHD. Kelompok pertama menunjukkan suatu gambaran "*cortically hypoaroused*", dan kelompok kedua menunjukkan suatu gambaran "*maturational lag*"^{22,31}.

Gambaran "*cortically hypoaroused*" ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang teta dan penurunan aktivitas gelombang beta, tanpa disertai penurunan aktivitas gelombang alfa, pada anak penderita ADHD dibandingkan anak normal dengan usia yang setara. Fenomena ini menunjukkan terdapat kegagalan pencapaian tingkat normal "*arousal*" pada penderita tersebut, sebab pada tingkat normal "*arousal*" seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang teta dan peningkatan aktivitas gelombang beta. Hal ini didukung oleh penelitian-penelitian dengan *skin conductance* dan *positron emission tomography* yang mengungkapkan adanya penurunan *regional cerebral blood flow* pada kelompok penderita ADHD tertentu^{22,31,46}.

Gambaran "*maturational lag*" ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang teta, disertai penurunan aktivitas gelombang alfa dan beta, pada anak penderita ADHD dibandingkan anak normal dengan usia yang setara. Gambaran tersebut sesuai dengan gambaran EEG pada anak normal dengan usia yang lebih muda. Hal ini menunjukkan adanya keterlambatan maturitas pada penderita tersebut dibandingkan anak seusianya, dimana dalam perkembangan maturitas seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang delta, dan peningkatan aktivitas gelombang alfa^{22,31}.

Peningkatan aktivitas gelombang teta pada penderita ADHD diduga sebagai akibat sekunder dari disinhibisi regulasi negatif dopaminergik yang terjadi pada

penderita tersebut. Keadaan disinhibisi autoreseptor inhibitorik pada sirkuit dopamin mesokortikal (*indirect pathway*) ini selanjutnya akan diikuti terjadinya disinhibisi nukleus retikularis, yang berakibat memicu pelepasan berlebihan neurotransmitter *gamma-amino butyric acid* (GABA), mengakibatkan hiperpolarisasi membran sel neuron, dan pada akhirnya akan memperlambat frekuensi gelombang rekaman EEG menjadi gelombang teta^{42,47}.

Aktivitas gelombang beta pada rekaman EEG diasumsikan mencerminkan transaksi kortikokortikal dan talamokortikal yang terkait proses informasi spesifik. Penderita ADHD mengalami defisiensi dopaminergik di autoreseptor inhibitorik segmen eksterna globus palidus pada sirkuit dopamin mesokortikal (*indirect pathway*). Kejadian ini menimbulkan disinhibisi nukleus retikularis yang selanjutnya mengakibatkan inhibisi nukleus talamik, sehingga tampak penurunan aktivitas gelombang cepat beta pada rekaman EEG^{42,47}.

Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa aktivitas gelombang beta tampak pada keadaan peningkatan konsentrasi mental, kesadaran, kecemasan, dan pada saat seseorang sedang dalam kondisi memecahkan masalah. Insufisiensi dopamin korteks pre-frontalis yang terjadi pada penderita ADHD akan mengakibatkan gangguan regulasi konsentrasi, *working memory*, dan pemusatan perhatian, sehingga penderita ADHD mengalami gangguan pada fungsi-fungsi tersebut. Hal ini juga tercermin pada pemeriksaan QEEG yang menunjukkan penurunan aktivitas gelombang beta^{48,49}.

Berdasarkan keterangan-keterangan tersebut, diketahui bahwa kejadian *hypoarousal* terkait dengan derajat *tonic dopamine* yang rendah di *nucleus accumbens* penderita ADHD. Kejadian tersebut dimungkinkan akibat insufisiensi stimulasi dari *cortex prefrontal cerebri* yang kurang aktif. Keadaan ini memberikan gambaran *cortically hypoaroused* dalam pemeriksaan QEEG^{30,31,42}.

Methylphenidate dapat memperbaiki gejala ADHD melalui mekanisme peningkatan *arousal* dengan jalan blokade *reuptake* dopamin di striatum. Blokade ini terjadi melalui ikatannya dengan *dopamine transporter* (DAT) yang melayani transport dopamin ke dalam presinap. Hal ini mengakibatkan terjadinya akumulasi dopamin pada celah sinap, dan kemudian menyebar secara *diffuse* ke celah-celah ekstrasinap. Peningkatan derajat dopamin ekstrasinap ini kemudian akan

menstimulasi impuls yang mengatur autoreseptor dopamin, menghasilkan penurunan pelepasan dopamin *phasic*. Hasil akhirnya adalah penurunan derajat dopamin *phasic* dan peningkatan derajat dopamin *tonic*. Melalui mekanisme tersebut *methylphenidate* dapat meningkatkan *arousal* pada penderita ADHD³⁰.

Keterangan-keterangan tersebut menjelaskan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa penderita ADHD anak yang memiliki gambaran QEEG *hypoarousal* akan berespon lebih baik terhadap terapi *methylphenidate*. Hal ini terjadi karena titik tangkap *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD terutama adalah untuk meningkatkan *arousal* melalui mekanisme perbaikan insufisiensi dopamin pada korteks pre-frontalis^{30,31,42}.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Satterfield dkk (1972) yang menggunakan gambaran *skin conductance level* (SCL) rendah sebagai penanda *hypoarousal*. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa penderita ADHD yang memberikan respon baik terhadap terapi *methylphenidate* memiliki gambaran SCL yang rendah²².

Penelitian kasus kontrol oleh Clarke dkk (2002) yang menggunakan gambaran QEEG juga memberikan hasil serupa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien ADHD anak yang memberikan respon baik terhadap terapi *methylphenidate* memiliki gambaran QEEG *cortically hypoaroused*²².

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan intelegensia lebih tinggi akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon subjektif yang baik terhadap terapi *methylphenidate* dibandingkan subjek penelitian dengan intelegensia lebih rendah ($p = 0,016$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Aman dkk (1997) yang melakukan penelitian terhadap 30 penderita ADHD anak usia 5-14 tahun, yang memiliki IQ antara 36-84. Hasil penelitian menunjukkan bahwa anak penderita ADHD dengan IQ lebih dari 45 memberikan respon yang lebih baik terhadap terapi *methylphenidate* dalam hal perbaikan gejala ADHD berdasarkan *behavior rating instrument*²⁵.

Perbedaan respon tersebut lebih pada perbaikan masalah fungsional dibandingkan perbaikan gejala inti ADHD. Setelah gejala inti ADHD membaik dengan terapi *methylphenidate*, penderita ADHD anak mulai dapat berespon terhadap terapi perilaku-kognitif untuk mengatasi masalah fungsionalnya. Penderita

ADHD anak yang memiliki intelegensia lebih baik, akan memberikan perbaikan masalah fungsional lebih baik dibandingkan yang memiliki intelegensia rendah^{8,25}.

Secara umum, prognosis terbaik penderita ADHD anak dapat dicapai bila dilakukan penanganan sedini mungkin. Hasil penelitian ini juga menunjukkan kecenderungan demikian, meskipun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,054$). Semakin awal terapi diberikan akan memberikan kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon yang baik terhadap terapi *methylphenidate*. Hal ini terkait dengan masalah gangguan belajar dan emosional lain, masalah fungsional, serta perkembangan menjadi gangguan psikiatrik lain saat dewasa yang mengiringi kronisitas penderita ADHD^{2,10,11,12,13,14,16}.

Penelitian kohort prospektif merupakan rancangan penelitian yang paling baik untuk studi tentang prognosis⁵⁰. Namun demikian, penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kohort historikal karena berbagai pertimbangan. Pertimbangan utama adalah kemampulaksanaan, serta kebutuhan akan biaya dan waktu. Meskipun telah diupayakan sedemikian rupa, namun jumlah subjek penelitian untuk pengukuran respon objektif tetap tidak cukup besar, sehingga digunakan uji non-parametrik untuk analisis statistiknya.

Kemungkinan keterbatasan penelitian ini adalah berkaitan penggunaan nilai *Z-score* yang diperoleh berdasarkan konversi besaran *relative power* terhadap nilai normal pada *developmental equations for the electroencephalogram* menurut John dkk (1980)³⁷. Nilai normal ini diperoleh berdasarkan data perekaman EEG pada anak normal di Swedia dan Amerika, sehingga terdapat kemungkinan berbeda dengan nilai normal di Indonesia, meskipun pada artikel tersebut dikemukakan bahwa nilai ini tidak dipengaruhi oleh perbedaan ras dan etnik.

Keterbatasan lain dalam penelitian ini adalah adanya ancaman bias, terutama bias informasi dan bias seleksi. Bias informasi pada penelitian ini terjadi terutama berkaitan dengan ketidaktepatan pencatatan rekam medik. Bias seleksi yang mungkin terjadi diantaranya akibat pola rujukan pasien (*referral bias*). Penelitian ini dikerjakan di klinik P3TKA Jogjakarta yang merupakan klinik rujukan kasus tumbuh kembang anak, sehingga kemungkinan terdapatnya bias tersebut sangat besar. Berkaitan dengan hal tersebut, penelitian ini hanya akan menarik kesimpulan dari

populasi penderita ADHD anak yang berobat ke klinik rujukan, dan bukan di komunitas atau pusat pelayanan primer.

Simpulan

Gambaran *quantitative electroencephalography* (QEEG) dapat digunakan sebagai prediktor respon terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan *attention deficit / hyperactivity disorder* (ADHD) pada anak. Kelompok pasien ADHD anak yang memiliki gambaran QEEG *cortically hypoaroused* akan memiliki kemungkinan lebih besar untuk terjadinya respon yang baik terhadap terapi rutin *methylphenidate* dibandingkan kelompok pasien ADHD anak yang memiliki gambaran QEEG *non-hypoarousal*.

Intelegensia yang baik juga merupakan prediktor respon baik terhadap terapi rutin *methylphenidate*. Faktor keawalan terapi memiliki kecenderungan untuk kemungkinan terjadinya respon baik terhadap terapi rutin *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak.

Daftar Pustaka

1. American Academi of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, 2000, vol. 105, no. 5
2. Brown T. R., Wendy S. F., James M. P., Martin T. S., Robert W. A., Heidi M. F., Karen P., Mark L. W. Prevalence and Assessment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary Care Settings, *Pediatrics*, 2001, vol. 107, no. 3
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, 1994
4. American Academi of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, 2001, vol. 108, no. 4
5. Andres M. A. Prevalence, comorbidity, risk factors and service utilisation of disruptive behaviour disorders in a community sample of children in Valencia (Spain). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1999, 34:175-179
6. Green M., Wong M., Atkins D. *Technical Review Number 3: Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, AHCPR Publication 99-0050, 1999
7. Nava M., Barbero M. Epidemiological data about attention deficit hyperactivity disorder in a sample of marabino children, *Rev Neurol*, 2003, November 1, 37(9): 815-9
8. Saputro D. *Manajemen Terapi Gangguan Hiperkinetik / ADHD pada Anak dan Remaja*, makalah dalam Simposium Penatalaksanaan Masa Kini Gangguan Pemusatan

- Perhatian / Hiperaktifitas, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UGM / RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2001
9. Saputro D. *Medikasi Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktivitas (GPPH / ADHD)*, makalah dalam *Panel Discussion Consensus on Medication Treatment of ADHD*, Konvensi Nasional Psikiatri Anak dan Remaja, Jakarta 5-6 Oktober, 2002
 10. Spencer T., Biederman J., Wilens T. E., Faraone S. V. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis, *J Clin Psychiatry*, 1998, 59:59-68
 11. Biederman J., Faraone SV., Milberger S. Predictors of persistence and remissions of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 35:343-351
 12. Goldman L., Genel M., Bezman R., Slanetz P. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, Council on Scientific Affairs, *Journal of American Medical Association*, 1998, 279:1100-1107
 13. Schachar R., Taylor E., Wieselberg M. B., Ghorley G., Rutter M. Changes in family functioning and relationships in children who respond to methylphenidate, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987, 26:728-732
 14. Zentall S. S. Research on the educational implications of attention deficit hyperactivity disorder, *Exceptional Child*, 1993, 60:143-153
 15. Miller A., Lee S., Raina P., Klases A., Zupancic J., Olsen L. *A review of therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder*, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, 1998
 16. Poerwadi T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), dalam *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan, Update on Neurology 2002*, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, 2002
 17. Simon H., Theodore A. S. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, Massachusetts General Hospital, 2002
 18. Swanson J. Compliance with Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Issues and Approaches for Improvement, *CNS Drugs*, 2003, 17 (2): 117-131
 19. Greenhill L. L., Pliszka S., Dulcan M. K. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41 Suppl. 2: 26S-49S
 20. Miller A. R., Christopher E. L., Kimberlyn M. M. G., Robert W. A. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996, *CMAJ*, 2001, 165(11):1489-94
 21. Alvarez J. J. C., Barrientos C. R. Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder, *Rev Neurol*, 2003, November 1, 37(9): 806-10
 22. Clarke R. A., Robert J. B., Rory M. C., Mark S., Rodney J. C. EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the inattentive type of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Clinical Neurophysiology*, 2002, 113:1191-1198
 23. Guevara J. P., Stein M. T. Evidence based paediatrics: Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder, *bmj*, 2003, vol. 323(24)
 24. Sacket D. L., Straus S. E., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B. *Evidence based medicine: how to practice and teach ebm*, oxford university press, 2001
 25. Aman M. G., Kern R. A., Osborne P., Yumuluru R., Rojahn J., Medico V. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and borderline IQ: Clinical effects, *American Journal of Mental Retardation*, 1997, 101:521-534
 26. Denney C. B. *Predictive models of methylphenidate response in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Premises, implications, and an empirical evaluation*. Unpublished Ph.D. Dissertation, University of Hawaii, Honolulu, HI, 1997
 27. Efron, Jarman, Barker. Methylphenidate versus dextroamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial, *Pediatrics*, 1997, 100(6), E6

28. Gray J. R., Kagan J. The challenge of predicting which children with ADHD respond positively to methylphenidate, *Journal of Applied Developmental Psychology*, 2000, (1), 20
29. Sunohara, Voros, Malone, Taylor. Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of event-related potentials between medication responders and non-responders, *International Journal of Psychophysiology*, 1997, 27, 9-14
30. Grace A. A. Psychostimulant actions on dopamine and limbic system function: relevance to the pathophysiology and treatment of ADHD, dalam *Stimulant Drugs and ADHD*, eds M. V. Solanto, A. F. Arnsten, & F. X. Castellanos, pp. 134-157, New York: Oxford University Press, 2000
31. Clarke R. A. R., Robert J. B., Rory M. C., Mark S. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Clinical Neurophysiology*, 112: 2098–2105, 2001
32. Schachter H. M, Ba' Pham, Jim K., Stephanie L., David M.. How efficacious and safe is shortacting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis, *CMAJ*, 2001, 165(11):1475-88
33. Stein M. A., Christopher S. S., Irwin D. W., Adelaide S. R., Charles C., Phillip L. P., David O. B., Karen E. S., Jeffrey H. N. A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, 2003, Vol. 112 No. 5
34. Pelham W. E., Elizabeth M. G., Lisa B. M., Andy W., Gregory A. F., Sean M. M., Andrea M. C., Gregory L. F., Celeste A. Ng., Martin T. H., Thomas M. L., Karl F., Erika K. C., Carlos J. P., Randi L. S., David L. M., Adia N. O., Gene D. M. Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings, *Pediatrics*, 2001, Vol. 107 No. 6
35. Purnomo M. S. W. *Pengaruh Sikap Orang Tua sebagai Faktor Resiko Perkembangan Gangguan Pemusatan Perhatian / Hiperaktivitas pada Murid Sekolah Dasar di Yogyakarta*, Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 2001
36. Wechsler D. *Wechsler intelligence scale for children*, 3rd ed. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc, 1992
37. John, Ahn, Pritchep, Trepetin, Brown, Kaye. Developmental Equations for the Electroencephalogram, *Science*, 1980, vol. 210, 1255-1258
38. Kyngas H. Predictors of Good Compliance in Therapy, *Seizure*, 2001, 10: 549-553
39. Prawirohartono. *Mempelajari Biostatistik secara Mudah*, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, RS. Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2000
40. Pusorowati. *Manajemen Data, Analisa Data Kesehatan*, Pelatihan Analisa Data Kesehatan, Clinical Epidemiology and Biostatistic Unit, Fakultas Kedokteran, RS Dr. Sardjito, Gadjah Mada University, Yogyakarta, 2002
41. Murti B. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*, Gadjah Mada University Press, 1997
42. El-Sayed E. M. *Brain Maturation, Cognitive Tasks, and Quantitative Electroencephalography: A Study in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, Karolinska Institutet, Department of Woman and Child Health, Child and Adolescent Psychiatric Unit, Stockholm, 2002
43. Barkley R. A., Anastopoulos A. D., Guevremont D. G., Fletcher K. F. Adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: Mother-adolescent interactions, family beliefs and conflicts, and maternal psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1992, 20, 263–288
44. Clark C., Prior M., Kinsella G. J. Do executive function deficits differentiate between adolescents with ADHD and oppositional defiant/conduct disorder?: A neuropsychological study using the Six Elements Test and Hayling Sentence Completion Test. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 2000, 28, 405–414

45. Rasmussen P. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000, 39(11):1424-1431
46. Satterfield J., Cantwell D., Saul R., Lesser M., Podsin R. Response to stimulant drug treatment in hyperactive children: predictions from EEG and neurological findings, *J Autism Child Schizophr*, 1973, 3:36-48
47. Levy F., Swanson J. M. Timing, space and ADHD: the dopamine theory Revisited, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2001, 35:504-511
48. Larry S. M. *The Use of Auditory and Visual Stimulation for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children*, Dissertation Doctor of Philosophy in Social Work in the Graduate School of Social Work of the University of Houston, Texas, 1999
49. Solanto M. *Dopamine Dysregulation in AD/HD: Integrating Clinical and Basic Science Research*, makalah dalam 6th Internet Worlds Conggres for Biomedical Sciences, Inabis 2000, 2000
50. Laupacis A., Wells G., Richardson S., Tugwell P. User's Guide to The Medical Literature: How to Use an Article about Prognosis, *JAMA*, 1994, 272(3); 234-237