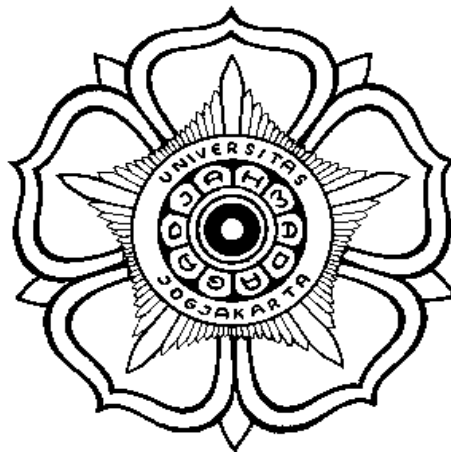


**GAMBARAN *QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY* (QEEG)
SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR PROGNOSIS
KEBERHASILAN TERAPI *METHYLPHENIDATE* DALAM PENATALAKSANAAN
ATTENTION-DEFICIT / HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) PADA ANAK**

NASKAH PUBLIKASI TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
program studi Ilmu Kedokteran Klinis minat utama Ilmu Penyakit Saraf



Diajukan oleh:

Gea Pandhita S
17766/III-2/3245/01

**KEPADA
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2004**

TESIS

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

Dipersiapkan dan disusun oleh:

Gea Pandhita S
17766/III-2/3245/01

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal

Susunan Dewan Penguji

Pembimbing Metodologi

Anggota Dewan Penguji lain

dr. Iwan Dwiprahasto, M.Med.Sc., PhD

Prof. dr. Ahmad Husain Asdie, Sp.PD-KE

Pembimbing Materi

Dr. dr. Sri Sutarni Sudarmadji, Sp.S(K)

dr. Damodoro Nuradyo, Sp.S(K)

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

Gea Pandhita S¹, Iwan Dwiprahasto², Sri Sutarni S³

¹ Peserta Didik Program Pascasarjana Ilmu Kedokteran Klinis – Ilmu Penyakit Saraf

² Program Pascasarjana Ilmu Kedokteran Klinis Fakultas Kedokteran UGM

³ Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM

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

ABSTRACT

Background: Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurobehavioral disorder of childhood, and frequently encountered childhood-onset neurodevelopmental disorder. Its impact 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 or aversive side effects from medication. Few studies have investigated the use of quantitative electroencephalography (QEEG) measurement in predicting which children with ADHD respond positively to methylphenidate, but the result is not conclusive yet. The use of QEEG is based on the ability to identified the underlying cortical dysfunctions.

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

Methods. A prospective cohort study base on consecutive children with ADHD of 7 – 12 years old that have recent diagnosed, and plan to receive methylphenidate in Dr. Sardjito Hospital and P3TKA clinic. The primary outcome is reduction of the core symptoms of ADHD over three weeks, based on *I/O conners rating scale*. All subjects will have an QEEG assessment. The QEEG profile will be divided into two groups consisting of *cortically hypoaroused* and *non-cortically hypoaroused*. Independent t-test, correlation-regression, and analysis of variance will be used in univariate analysis, and multiple regression will be used in multivariate analysis.

It is hoped that this study result will give information about the role of QEEG profile in predicting which children with ADHD respond positively to methylphenidate, and to move towards the classification of ADHD children based on the underlying cortical dysfunctions, to predict important clinical features, such as treatment outcomes.

Key words: attention-deficit / hyperactivity disorder – methylphenidate – quantitative electroencephalography – predictor – prognosis

Pendahuluan

Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) merupakan suatu 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 (AAP, 2000; Brown dkk, 2001). 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 kombinasi (APA, 1994).

American Academy of Pediatric (AAP) dalam suatu kajian sistematis tahun 2001 menyatakan 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 (Andres, 1999; Brown dkk, 2001; Green dkk, 1999; Nava dan Barbero, 2003). 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 (Saputro, 2001; 2002).

Dampak ADHD bagi masyarakat dan individu sangat besar, meliputi biaya kesehatan, stres dalam keluarga, akademik-vokasional, dan terhadap harga diri (*self esteem*) individu (Spencer dkk, 1998). 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 (Biederman dkk, 1996; Brown dkk, 2001; Goldman dkk, 1998; Schachar dkk, 1987; Spencer dkk, 1998; Zentall, 1993). Gambaran beberapa dampak ADHD tersebut tampak dalam tabel 1.

Tabel 1. Gangguan lain yang terkait dengan ADHD

Peneliti	Tahun publikasi	Metode	Gangguan terkait ADHD	Kejadi-an	95% CI
AAP	2000	Kajian Sistematis	- <i>oppositional-defiant disorder</i>	35,2%	27,2-43,8 %
			- <i>conduct disorder</i>	25,7%	12,8-41,3 %
			- <i>depressive disorders</i>	18,2%	11,1-26,6 %
			- <i>anxiety disorders</i>	25,8%	17,6-35,3 %
			- <i>learning disabilities</i>	12%	-
			- <i>multiple disorders</i>	28%	-
Rasmussen dkk	2000	Studi kohort prospektif	- <i>substance abuse</i>	7%	-
			- <i>antisocial disorder</i>	18%	-
			- <i>academic failure</i>	60%	-
Rohde dkk	2002	Studi potong lintang	- <i>disruptive behavior disorders</i> - <i>tinggal kelas, skorsing, dan diusir dari sekolah lebih banyak dibandingkan kontrol (p < 0,01)</i>	47,8%	-

Penatalaksanaan ADHD pada anak memerlukan pendekatan terpadu dengan waktu terapi yang relatif lama. Obat psikostimulan merupakan terapi farmakologis utama dalam penatalaksanaan ADHD pada anak (Miller dkk, 1998; Poerwadi, 2002; Simon, 2002; Swanson, 2003).

Methylphenidate merupakan psikostimulan yang paling banyak digunakan untuk terapi ADHD pada anak (Swanson, 2003). Sebuah penelitian memperkirakan lebih dari separuh anak yang mendapat psikostimulan untuk penatalaksanaan ADHD memperoleh terapi *methylphenidate* (Greenhill dkk, 2002). Suatu penelitian di British Columbia menunjukkan prevalensi peresepan *methylphenidate* pada tahun 1990 adalah sebesar 1,9 per 1000 anak (Miller dkk, 2001). Alvarez dan Barrientos (2003) menunjukkan bahwa penggunaannya di Spanyol juga terus meningkat sekitar 8% tiap tahunnya selama periode 1992-2001.

Namun demikian, beberapa kajian terhadap sejumlah 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, bahkan diantaranya memperoleh efek samping atau efek kontradiktif yang tidak disukai (Clarke dkk, 2002; Swanson, 2003).

Beberapa kajian juga menunjukkan bahwa penderita yang tidak memberikan respon baik terhadap terapi *methylphenidate* dapat menunjukkan respon sebaliknya terhadap terapi psikostimulan golongan lain, dan *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. Hal ini menimbulkan polemik tersendiri dalam pemilihan jenis psikostimulan, karena adanya kemungkinan kegagalan tersebut secara tidak langsung akan mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi, sementara di lain pihak, penggunaan terapi *methylphenidate* memerlukan kepatuhan yang tinggi (AAP, 2001; Clarke dkk, 2002).

Tabel 2. Kegagalan terapi *methylphenidate* (MPH) pada penatalaksanaan ADHD

Peneliti	Metode & intervensi	Durasi	Alat ukur	Hasil
Efron dkk (1997)	- RCT, double-blind, crossed over study - MPH, dexamphetamine, & plasebo - 125 anak (5-15 tahun)	14 hari	Conners rating scale	- 24,8% pasien tidak berespon baik terhadap MPH - 67,7% (dari 24,8% pasien tersebut) berespon baik terhadap dexamphetamine
Vance dkk (1999)	- Cohort, prospective, matching IQ & umur - MPH & plasebo - 20 anak	6 bulan	-	- 20% pasien tidak berespon baik terhadap MPH - 70% (dari 20% pasien tersebut) mengalami gangguan cemas
Greenhill dkk (2002)	- RCT, double-blind - a once-daily MPH (modified release MPH), & plasebo - 321 anak (6-16 tahun)	21 hari	Conners Global Index	- 19% pasien tidak berespon baik terhadap MR MPH

Keberhasilan terapi ADHD dihubungkan khususnya dengan terjadinya perbaikan gejala inti ADHD, disamping perbaikan masalah gangguan belajar dan emosional lain, serta perbaikan masalah fungsional (Guevara dan Stein, 2001). 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 (Sacket dkk, 2001; Swanson, 2003).

Berdasarkan adanya data-data bahwa pada sebagian penderita ADHD anak dengan terapi *methylphenidate* tidak memperoleh manfaat klinis, beberapa peneliti mencoba menganalisis faktor-faktor yang dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan terapi tersebut, meskipun hasilnya masih kontroversial (Gray dan Kagan, 2000).

Beberapa faktor yang pernah diteliti secara khusus sebagai prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* pada anak dengan ADHD adalah *intelligence quotient* (IQ), prestasi akademik, beratnya gejala, latensi P3b dan N2 pada pemeriksaan *evoked potensial*, *skin conductance level* (SCL), gambaran EEG dan gambaran *quantitative electroencephalography* (Aman dkk, 1997; Clarke dkk, 2002; Denney dkk, 1997; Effron, 1997; Satterfield dkk, 1973 cit Clarke dkk, 2002; Sunohara, 1997).

Penggunaan SCL, *evoked potensial*, gambaran EEG, maupun gambaran *quantitative electroencephalography* (QEEG) sebagai faktor prediktor keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD 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 yang merupakan akibat kelainan fungsional otak tertentu saja (Clarke dkk, 2002; Grace, 2001; Satterfield dkk, 1973 cit Clarke dkk, 2002).

Beberapa peneliti yang menggunakan gambaran EEG dan QEEG sebagai faktor prediktor prognostik keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak adalah dengan pertimbangan bahwa EEG dan QEEG merupakan suatu metode pemeriksaan rutin fungsional otak dengan prosedur pemeriksaan yang sederhana, namun telah terstandarisasi, dan tidak invasif (Clarke dkk, 2001; 2002). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien yang memberikan respon baik terhadap terapi *methylphenidate* memiliki gambaran QEEG *cortically hypoaroused* (Clarke dkk, 2002). *Methylphenidate* diduga dapat meningkatkan *arousal* dengan jalan memblok *reuptake* dopamin di striatum yang akan mengakibatkan akumulasi dopamin pada celah sinap, dan pada akhirnya akan meningkatkan kadar *tonic dopamine* (Grace, 2001).

Namun demikian, penelitian tersebut masih menimbulkan perdebatan berkaitan dengan rendahnya validitas alat ukur evaluasi perbaikan gejala ADHD (*continuous performance test*) yang dipakai, waktu pengukuran *outcome* yang

diragukan dapat menampakkan efek terapi, serta berkaitan dengan *level of evidence* desain penelitian yang digunakan (AAP, 2001).

Di Indonesia, penelitian mengenai gambaran prognosis ADHD masih terbatas jumlahnya, dan di Yogyakarta belum ada penelitian yang membahas gambaran QEEG sebagai faktor prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak.

Berdasarkan uraian tersebut, penulis dipertimbangkan perlunya suatu data yang dapat memberikan informasi mengenai faktor prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak. Faktor prediktor yang diajukan adalah gambaran QEEG. Informasi ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan pengambilan keputusan medis. Oleh karena itu, diajukan pertanyaan penelitian: “Berapa besar peran gambaran QEEG sebagai faktor prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak?”

Tujuan Penelitian

Mengukur besar peran gambaran *quantitative electroencephalography* (QEEG) sebagai faktor prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan *attention-deficit / hyperactivity disorder* (ADHD) pada anak setelah tiga minggu terapi rutin obat tersebut. Keberhasilan terapi dinilai berdasarkan perbaikan gejala inti ADHD menurut *behavior rating instrument*. Analisis multivariat akan digunakan untuk menghitung besar peran masing-masing faktor prediktor prognosis.

Metode dan Subyek Penelitian

Penelitian pendahuluan yang telah dilakukan merupakan suatu penelitian deskriptif untuk menguraikan pola gambaran QEEG pada penderita ADHD anak. Penelitian utama yang akan dilakukan adalah penelitian tentang prediktor prognosis yang mengacu pada kemungkinan *outcome* dalam perjalanan klinik suatu penyakit (Tugwell, 1981; Laupacis dkk, 1994). Faktor prediktor prognosis yang diajukan adalah pola gambaran QEEG tersebut.

Penelitian ini menggunakan rancangan studi kohort observasional prospektif, karena rancangan penelitian ini merupakan pilihan terbaik untuk mempelajari prognosis dan faktor prediktor prognosis (Laupacis dkk, 1994; Murti, 1997; Tambunan dkk, 2002; Tugwell, 1981). Faktor prediktor pada rancangan studi kohort diidentifikasi terlebih dahulu, kemudian subyek diikuti sampai periode tertentu untuk melihat terjadinya efek yang diteliti pada kelompok subyek dengan faktor prediktor, dan pada kelompok subyek tanpa faktor prediktor. Hasil pengamatan dianalisis dengan teknik tertentu hingga dapat disimpulkan seberapa besar hubungan antara faktor prediktor dengan efek (Page dkk, 1996; Seibert dan Zakowski, 1999; Tambunan dkk, 2002).

Faktor prediktor utama yang dinilai dalam penelitian ini adalah gambaran *cortically hypoaroused* sebelum terapi rutin *methylphenidate* berdasarkan pemeriksaan *quantitative electroencephalography* (QEEG). Faktor prediktor lain yang juga dipertimbangkan adalah keawalan terapi, intelegensia, komorbiditas *conduct disorder*, kegagalan akademis, hubungan keluarga, beratnya gejala awal, dan kepatuhan terhadap terapi.

Outcome utama yang dinilai pada penelitian ini adalah perbaikan gejala inti ADHD berdasarkan *Inattention / Overactivity (I/O) conners rating scale* pada tiga minggu setelah pemberian terapi rutin *methylphenidate*. Penggunaan alat ukur *behavior rating instrument* tersebut merujuk pada penelitian Pelham dkk (2001), serta berdasarkan rekomendasi dari *American Academy of Pediatrics* (2001) yang menyatakan bahwa *conners rating scale* memiliki *effect size* cukup tinggi (antara 3,1 – 3,7). Pemilihan waktu tiga 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 tiga minggu setelah pemberian terapi rutin.

Populasi studi penelitian ini adalah semua penderita ADHD anak usia 7 – 12 tahun yang baru terdiagnosis menderita ADHD, direncanakan mendapat terapi rutin *methylphenidate*, berobat ke klinik rawat jalan tumbuh kembang anak RS Dr. Sardjito atau klinik P3TKA Yogyakarta, yang memenuhi kriteria eligibilitas, dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Pengambilan sampel dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*).

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-cortically hypoaroused*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: (1) penderita ADHD anak usia 7 – 12 tahun, (2) belum pernah terdiagnosis menderita ADHD sebelumnya, (3) direncanakan mendapat terapi rutin *methylphenidate* tanpa disertai terapi perilaku-kognitif, (4) belum pernah mendapat terapi farmakologis untuk gangguan tersebut, (5) skor *intelligence quotient* (IQ) ≥ 85 (berdasarkan *wechsler intelligence scale for children*), (6) tidak mempunyai riwayat menderita meningitis atau ensefalitis, (7) tidak mempunyai riwayat cedera kepala derajat sedang atau berat, (8) penderita berobat ke klinik rawat jalan tumbuh kembang anak RS Dr. Sardjito atau klinik P3TKA Yogyakarta, (9) didampingi oleh orang tua atau keluarga dekat pada saat kontrol, dan (10) bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: (1) terdapat gangguan kesadaran, kejang atau dalam terapi gangguan kejang, (2) menderita *oppositional behaviour*, (3) menderita gangguan cemas atau depresi, (4) terdapat gambaran gelombang *spike* dalam pemeriksaan QEEG.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus untuk kohort menurut Lameshow dkk (1990). Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 95% dengan α sebesar 5%, dan kekuatan penelitian 80% dengan β sebesar 20%. Harga simpangan baku (S) berdasarkan penelitian dari Pelham dkk (2001) adalah sebesar 5,73, dan perbedaan klinis yang diinginkan adalah 3,72. Berdasarkan rumus dan asumsi-asumsi tersebut, hasil perhitungan perkiraan besar sampel menunjukkan bahwa jumlah subyek minimal masing-masing kelompok adalah 29,35 (dibulatkan menjadi 30), dan dengan asumsi kemungkinan terjadinya *drop out* sebesar 10%, maka jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 66 pasien.

Pengambilan data penelitian ini akan dilakukan melalui pemeriksaan *quantitative electroencephalography* (QEEG), wawancara yang dipandu dengan kuesioner, hasil pemeriksaan klinis oleh ahli, serta dari laporan hasil evaluasi belajar anak.

Pemeriksaan QEEG dilakukan terhadap seluruh subjek penelitian sebelum mendapat terapi rutin *methylphenidate*. Pemeriksaan QEEG dilakukan pada kondisi istirahat, tidak dalam pengaruh obat-obat sedatif, tidak tidur, posisi berbaring dengan mata tertutup, 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 (Clarke, 2002). *Fast Fourier Transformation* (FFT) menggunakan 2,5 detik *epochs*, dan dipilih tiga puluh (30) *epochs*. 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*, *absolute power*, serta rasio teta/alfa dan teta/beta.

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).

Intelegensia diukur dengan *wechsler intelligence scale for children* yang dilakukan oleh seorang psikolog (Wechsler, 1992). Adanya komorbiditas *conduct disorder* diketahui berdasarkan kriteria diagnostik dalam Pedoman Penegakan Diagnostik Gangguan Jiwa revisi ke-3 (PPDGJ-III). Data mengenai kegagalan akademis diperoleh dari laporan hasil evaluasi belajar anak. Beratnya gejala awal diperoleh berdasarkan pengukuran *I/O conners rating scale* menurut orang tua pasien yang dipandu oleh psikolog atau dokter yang memeriksa pasien saat itu (Conners, 1997).

Diagnosis ADHD ditegakkan oleh psikolog dan dokter spesialis anak sub-bagian neurologi anak berdasarkan kriteria diagnosis ADHD dalam DSM-IV (APA, 1994). Pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi adalah berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan klinis oleh dokter terhadap kriteria riwayat diagnosis-terapi ADHD sebelumnya, riwayat kejadian meningitis-ensefalitis, riwayat cedera kepala, penurunan kesadaran, dan gangguan kejang; serta dari hasil pemeriksaan klinis-psikiatris oleh psikolog berdasarkan PPDGJ-III terhadap kriteria *oppositional behaviour*, dan gangguan cemas atau depresi.

Data *outcome* yang dinilai adalah perbaikan gejala inti ADHD setelah terapi rutin *methylphenidate* selama tiga minggu. Perbaikan gejala inti ADHD dinilai

berdasarkan pengukuran *I/O conners rating scale* menurut orang tua pasien yang dipandu oleh psikolog atau dokter yang memeriksa pasien saat itu. Daftar pertanyaan tentang perbaikan gejala inti ADHD diterjemahkan dari *I/O conners rating scale* (Conners, 1997).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang dimaksudkan untuk mengidentifikasi besar peran faktor prediktor prognosis terhadap kejadian *outcome* (Murti, 1997; Tambunan dkk, 2002). Analisis akan dilakukan dengan menggunakan uji hipotesis terhadap variabel bebas utama yang menggunakan skala nominal dikotomi dengan variabel terikat yang menggunakan skala numerik. Variabel-variabel luar yang diperkirakan akan mempengaruhi kejadian *outcome* juga ikut dianalisis.

Ketepatan pengukuran pada penelitian ini akan ditunjukkan dengan nilai p sebagai batas kemaknaan uji hipotesis. Nilai p menggambarkan besarnya kemungkinan untuk mendapatkan hasil yang diperoleh atau hasil yang lebih ekstrem apabila hipotesis nol benar. Nilai p merujuk pada tingkat kesalahan tipe-1 (α) yang ditetapkan dalam penelitian ini, yaitu 0,05. Apabila nilai p yang diperoleh adalah kurang dari 0,05, maka hipotesis nol ditolak; demikian sebaliknya, apabila nilai p yang diperoleh adalah lebih dari 0,05, maka hipotesis nol diterima (Murti, 1997; Tumbelaka dkk, 2002).

Pengukuran hubungan antar-variabel tidak dapat terlepas dari kemungkinan terjadinya bias dan kehadiran faktor perancu (Williams, 2001). Pengendalian bias informasi pada penelitian ini diusahakan dengan mengakomodasi seluruh kepustakaan dengan *level of evidence* yang memadai tentang faktor prediktor prognosis keberhasilan terapi ADHD yang pernah diteliti sebelumnya, meskipun masih kontroversial. Bias informasi berupa *interviewer bias* dan efek *hawthorne* dikendalikan dengan menerapkan *blinding*, yaitu dengan membatasi pewawancara terhadap informasi tentang faktor prediktor dan hipotesis penelitian. Bias seleksi akibat pola rujukan pasien (*referral bias*) yang kemungkinan terjadi pada penelitian ini dikendalikan dengan tidak menggeneralisasikan kesimpulan penelitian ini pada komunitas yang lebih luas, karena penelitian ini merupakan penelitian yang berbasis rumah sakit atau klinik rujukan (Murti, 1997).

Kehadiran faktor perancu pada penelitian ini dikendalikan dengan melakukan restriksi kriteria eligibilitas dan analisis multivariat (Daya, 2002; Sastroasmoro, 2002). Analisis multivariat yang akan digunakan untuk pengendalian faktor perancu dalam penelitian ini adalah uji regresi multipel (Murti, 1997). Analisis multivariat akan dikerjakan pada variabel-variabel bebas (faktor-faktor prognosis) atau interaksi diantara variabel-variabel bebas tersebut, yang memiliki korelasi kuat dengan variabel terikat. Hal ini diketahui dengan menghitung koefisien korelasi (r) masing-masing variabel bebas terhadap variabel terikat, dan kemudian dilanjutkan dengan menghitung kemaknaan statistik dari tiap-tiap koefisien korelasi tersebut. Variabel berskala nominal (dikotomi) diwakili oleh variabel indikator, yaitu variabel yang diberi kode 0 atau 1. Penelitian ini menggunakan definisi bahwa suatu nilai koefisien korelasi menggambarkan korelasi kuat apabila diperoleh nilai $r > 0,6$; dan dianggap memiliki kemaknaan statistik apabila nilai p yang diperoleh adalah kurang dari 0,05 (Noruis, 1992 *cit* Murti, 1997; Tumbelaka dkk, 2002).

Hasil dan Pembahasan

Penelitian pendahuluan mengenai gambaran QEEG penderita ADHD anak yang dilakukan di RS Dr. Sardjito melibatkan 23 penderita ADHD usia 7 – 11 tahun. Rerata usia subyek penelitian adalah $8,78 \pm 1,35$ tahun. Subyek penelitian terdiri dari 20 (87%) anak laki-laki, dan 3 (13%) anak perempuan.

Gambaran QEEG subyek penelitian secara keseluruhan menunjukkan peningkatan *relative power* gelombang teta, penurunan *relative power* gelombang alfa, dan penurunan *relative power* gelombang beta, dibandingkan dengan nilai normal menurut usia berdasarkan persamaan dan tabel dari John dkk (1980). Keseluruhan pasien juga menunjukkan peningkatan rasio teta/alfa, dan peningkatan rasio teta/beta. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu seperti yang dikutip oleh Clarke dkk (2001) dan El Sayed (2002) yang membuktikan bahwa terdapat perbedaan gambaran QEEG anak penderita ADHD dibandingkan anak normal yang menunjukkan adanya disfungsi sistem saraf pusat pada penderita ADHD.

Gambaran perubahan aktivitas gelombang teta, beta, dan rasio teta/beta pada subyek penelitian juga konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang

menunjukkan bahwa perubahan aktivitas gelombang EEG yang paling konsisten pada penderita ADHD anak adalah adanya peningkatan aktivitas gelombang teta, penurunan aktivitas gelombang beta, dan peningkatan rasio teta/beta (Clarke dkk, 2001).

Gambaran gelombang delta pada penelitian pendahuluan ini menunjukkan pola perbedaan aktivitas *relative power* gelombang delta yang tidak sama terhadap nilai normal tiap subyek penelitian. Sembilan belas anak (82,6%) menunjukkan peningkatan *relative power* gelombang delta, dan empat anak (17,4%) menunjukkan hasil sebaliknya. Peningkatan *relative power* gelombang alfa dan rasio teta/alfa pada tiap subyek penelitian juga tidak menunjukkan tingkat yang setara. Hal ini mendukung pendapat beberapa ahli yang menyatakan bahwa anak-anak dengan diagnosis ADHD tidak terdiri atas kelompok yang homogen dalam abnormalitas elektrofisiologik. Perbedaan gambaran yang terjadi itu menunjukkan terdapat perbedaan etiologi gangguan fungsional otak yang mendasari kejadian ADHD (Callaway dkk, 1983, Clark dkk, 1998, Dykman dkk, 1982, Mann dkk, 1992, Matousek dkk, 1984, Ucles dan Lorente, 1996, Chabot dan Serfontein, 1996 cit Clarke dkk, 2001; Clarke dkk, 2002).

Penggolongan gambaran QEEG subyek penelitian berdasarkan perbedaan rasio teta/alfa dan rasio teta/beta dibandingkan nilai normal menurut John dkk (1980) menunjukkan bahwa terdapat 14 anak (60,9%) memiliki gambaran QEEG berupa *cortically hypoaroused*, dan 9 anak (39,1%) memiliki gambaran QEEG berupa *non-cortically hypoaroused*. Hasil pemeriksaan QEEG pada penderita ADHD anak perempuan menunjukkan gambaran *non-cortically hypoaroused* pada dua anak, dan satu anak menunjukkan gambaran QEEG berupa *cortically hypoaroused*.

Gambaran tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Clarke dkk (2001; 2002) yang 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*". *Hypoarousal* dikaitkan dengan kadar *tonic dopamine* yang rendah di *nucleus accumben* penderita ADHD. Keadaan tersebut dimungkinkan akibat insufisiensi stimulasi dari *cortex prefrontal cerebri* yang kurang aktif. Kejadian inilah yang diduga

menampakkan gambaran *cortically hypoaroused* dalam pemeriksaan QEEG (Clarke dkk, 2001; El Sayed, 2002; Grace, 2001).

Gambaran "*cortically hypoaroused*" ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang teta dan penurunan aktivitas gelombang beta (sehingga terlihat peningkatan rasio teta/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. Adanya peningkatan rasio teta/beta tanpa disertai peningkatan rasio teta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda adanya "*cortically hypoaroused*" (Lubar, 1991 cit Clarke dkk, 2002).

Gambaran "*maturational lag*" ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang teta, disertai penurunan aktivitas gelombang alfa dan beta (sehingga terlihat peningkatan rasio teta/alfa dan rasio teta/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. Adanya peningkatan rasio teta/beta dengan disertai peningkatan rasio teta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda gambaran "*maturational lag*" (Gasser dkk, 1988 cit Clarke dkk, 2002; Clarke dkk, 2001).

Aktivitas gelombang delta pada kelompok penderita ADHD anak dengan gambaran QEEG berupa *cortically hypoaroused* menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Sebelas anak (78,6%) memiliki gambaran peningkatan *relative power* gelombang delta, sedangkan tiga anak (21,4%) memiliki gambaran sebaliknya. Pada kelompok *non-cortically hypoaroused*, 8 anak (88,9%) menunjukkan peningkatan *relative power* gelombang delta, sedangkan 1 anak (1,1%) menunjukkan gambaran sebaliknya.

Proporsi kelompok penderita ADHD anak dengan gambaran QEEG berupa *cortically hypoaroused* pada penelitian pendahuluan ini lebih tinggi dibandingkan

hasil penelitian sebelumnya. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan proporsi berkisar antara 42,3 – 57,1 % (Clarke dkk, 2001; Clarke dkk, 2002).

Rerata usia kelompok penderita ADHD anak yang memiliki gambaran QEEG berupa *cortically hypoaroused* adalah $8,79 \pm 1,42$ tahun, sedangkan rerata usia kelompok *non-cortically hypoaroused* adalah $8,78 \pm 1,43$ tahun. Perbedaan usia yang tidak terlalu berbeda bermakna ini sesuai dengan beberapa kajian sebelumnya yang menyatakan bahwa perubahan gambaran QEEG pada kelompok *cortically hypoaroused* tidak dipengaruhi oleh tingkat maturitas (Clarke dkk, 2001; El Sayed, 2002).

Tabel berikut menunjukkan selisih *relative power* masing-masing gelombang, serta selisih rasio gelombang teta/alfa dan gelombang teta/beta pada kedua kelompok, dibandingkan dengan nilai normal menurut John dkk (1980).

Tabel 3. Rerata (standar deviasi) perbedaan relative power serta perbedaan rasio dibandingkan nilai normal ¹⁾

Gambaran QEEG	Selisih relative power (%) (dibandingkan nilai normal)				Selisih rasio (dibandingkan nilai normal)	
	delta	teta	alfa	beta	teta/alfa	teta/beta
hypoaroused	1,42 (0,89)	8,04 (0,76)	-7,53 (1,63)	-2,06 (0,92)	0,48 (0,16)	2,38 (0,46)
non-hypoaroused	1,36 (1,03)	5,42 (3,75)	-6,21 (0,81)	-0,33 (0,59)	0,53 (0,48)	1,07 (1,06)

¹⁾ nilai normal berdasarkan tabel dan persamaan dari John dkk (1980)
tanda (-) menunjukkan penurunan dibandingkan nilai normal

Hasil Penelitian dan Manfaat yang Diharapkan

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi manfaat bagi penderita ADHD anak, praktisi medis, institusi kesehatan dan sistem pelayanan kesehatan, serta memberi manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Penderita ADHD diharapkan akan memperoleh manfaat dengan menerima pilihan terapi yang kemungkinan lebih memberi perbaikan klinis, serta memperoleh informasi yang adekuat untuk dapat meningkatkan motivasi dalam kepatuhan menjalankan terapi, dan selanjutnya diharapkan akan menunjang keberhasilan penatalaksanaan ADHD yang dialaminya.

Praktisi medis, institusi kesehatan, dan sistem pelayanan kesehatan diharapkan akan memperoleh manfaat dari penelitian ini, melalui penggunaan hasil penelitian

sebagai dasar pengambilan keputusan penatalaksanaan ADHD yang terpadu. Di masa datang, institusi kesehatan dan sistem pelayanan kesehatan diharapkan mampu merancang kebijakan penatalaksanaan ADHD yang lebih baik, dengan mempertimbangkan pilihan terapi berdasarkan kemungkinan kelainan fungsional otak yang mendasari timbulnya gejala ADHD, bukan hanya berdasarkan gejala ADHD yang tampak.

Pada akhirnya, penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan kedokteran, khususnya di bidang minat ilmu penyakit saraf. Hasil penelitian diharapkan mampu berperan dalam menjawab berbagai kontroversi tentang prediktor prognosis keberhasilan terapi *methylphenidate* dalam penatalaksanaan ADHD pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez J. J. C., Barrientos C. R., 2003. Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder, *Rev Neurol*, November 1, 37(9): 806-10
- Aman M. G., Kern R. A., Osborne P., Yumuluru R., Rojahn J., Medico V., 1997. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and borderline IQ: Clinical effects, *American Journal of Mental Retardation*, 101, 521-534.
- American Academi of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 2000. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, vol. 105, no. 5
- American Academi of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 2001. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, vol. 108, no. 4
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC
- Andres M. A., 1999. Prevalence, comorbidity, risk factors and service utilisation of disruptive behaviour disorders in a community sample of children in Valencia (Spain). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 34:175-179
- Biederman J., Faraone SV., Milberger S., 1996. Predictors of persistence and remissions of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:343-351
- Breton, 1999. *Prevalence of Hyperactivity-Impulsivity and Inattention Among Canadian Children: Findings from the First Data Collection Cycle (1994-1995) of he National Longitudinal Survey of Children and Youth June 2002, Quebec Child Mental Health Survey*
- Brown T. R., Wendy S. F., James M. P., Martin T. S., Robert W. A., Heidi M. F., Karen P., Mark L. W., 2001. Prevalence and Assessment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary Care Settings, *Pediatrics*, vol. 107, no. 3
- Clarke R. A. R., Robert J. B., Rory M. C., Mark S., 2001. Electroencephalogram Differences in Two Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Psychophysiology*, 38, 212-221
- Clarke R. A. R., Robert J. B., Rory M. C., Mark S., 2001. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Clinical Neurophysiology*, 112: 2098-2105
- Clarke R. A., Robert J. B., Rory M. C., Mark S., Rodney J. C., 2002. EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the

- inattentive type of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Clinical Neurophysiology*, 113:1191–1198
- Cox E. R., Brenda R. M., Rochelle R. H., Doug M., 2003. Geographic Variation in the Prevalence of Stimulant Medication Use Among Children 5 to 14 Years Old: Results From a Commercially Insured US Sample, *Pediatrics*, 111(2)
- Daya S, 2002. Strategies to Control Confounding in Causation Studies, *Evidence Based Obstetric and Gynecology*, 4: 1-2
- Denney C. B., 1997. *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
- Effron, Jarman, Barker, 1997. Methylphenidate versus dextroamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial, *Pediatrics*, 100(6), E6
- El-Sayed E. M., 2002. *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
- Goldman L., Genel M., Bezman R., Slanetz P., 1998. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents, Council on Scientific Affairs, *Journal of American Medical Association*, 279:1100-1107
- Grace A. A., 2000. 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
- Gray J. R., Kagan J., 2000. The challenge of predicting which children with ADHD respond positively to methylphenidate, *Journal of Applied Developmental Psychology*, (1), 20
- Green M., Wong M., Atkins D., 1999. *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
- Greenhill L. L., Pliszka S., Dulcan M. K., 2002. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 Suppl. 2: 26S-49S
- Guevara J. P., Stein M. T., 2003. Evidence based paediatrics: Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder, *bmj*, vol. 323(24)
- John, Ahn, Prichep, Trepetin, Brown, Kaye, 1980. Developmental Equations for the Electroencephalogram, *Science*, vol. 210, 1255-1258
- Lameshow S., Hosmer D. W., Klar J., 1990. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*, World Health Organization

- Laupacis A., Wells G., Richardson S., Tugwell P., 1994. User's Guide to The Medical Literature: How to Use an Article about Prognosis, *JAMA*, 272(3); 234-237
- Mayes R., Bokhari F., 2002. *Rise of ADHD Prevalence and Psychostimulant Use: A Historical Perspective*, Department of Political Science, University of Richmond, and School of Public Health, University of California, Berkeley
- Miller A., Lee S., Raina P., Klases A., Zupancic J., Olsen L., 1998. *A review of therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder*, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa
- Miller A. R., Christopher E. L., Kimberlyn M. M. G., Robert W. A., 2001. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990–1996, *CMAJ*, 165(11):1489-94
- Murti B., 1997. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*, Gadjah Mada University Press
- Nava M., Barbero M., 2003. Epidemiological data about attention deficit hyperactivity disorder in a sample of marabino children, *Rev Neurol*, November 1, 37(9): 815-9
- Page, Cole, Timmerck, 1996. *Basic Epidemiological Methods and Biostatistic; A Practical Guide Book*, Jonnes and Bartlet Publisher, London
- Pelham W. E., Helen R. A., Jill K. M., Cheri J. S., Elizabeth M. G., Andrea M. C., Adia N. O., Gregory F., Anh Ng., James W., 1999. A Comparison of Ritalin and Adderall: Efficacy and Time-course in Children With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, Vol. 103 No. 4
- 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., 2001. Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings, *Pediatrics*, Vol. 107 No. 6
- Poerwadi T., 2002. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), dalam *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan, Update on Neurology 2002*, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
- Rasmussen P., 2000. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(11):1424-1431
- Rohde L. A., Biederman J., Busnello E. A., Zimmermann H., Schmitz M., Martins S., Tramontina S., 1999. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(6): 716-22
- Rowland S. A., David M. U., Karen E. C., Stuart L., David R., Naftel A. J., Debra P., Richard F., Dale P. S., 2001. Studying the Epidemiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Screening Method and Pilot Results, *Can J Psychiatry*, 46:931–940

- Sacket D. L., Straus S. E., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B., 2001. *Evidence based medicine: how to practice and teach ebm*, oxford university press
- Saputro D., 2001. *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
- Saputro D., 2002. *Medikasi Gangguan Pemusat 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
- Sastroasmoro S., Ismael, 2002. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis, edisi ke-2*, Sagung Seto, Jakarta
- Schachar R., Taylor E., Wieselberg M. B., Ghorley G., Rutter M., 1987. Changes in family functioning and relationships in children who respond to methylphenidate, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26:728-732
- Schachter H. M, Ba' Pham, Jim K., Stephanie L., David M., 2001. How efficacious and safe is shortacting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis, *CMAJ*, 165(11):1475-88
- Seibert, Zakowski, 1999. Understanding Clinical Study Design, *Wisconsin Medical Journal*, March-April
- Simon H., Theodore A. S., 2002. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, Massachusetts General Hospital
- Spencer T., Biederman J., Wilens T. E., Faraone S. V., 1998. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis, *J Clin Psychiatry*; 59:59-68
- 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., 2003. A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, Vol. 112 No. 5
- Sunohara, Voros, Malone, Taylor, 1997. Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of eventrelated potentials between medication responders and non-responders, *International Journal of Psychophysiology*, 27, 9-14
- Swanson J., 2003. Compliance with Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Issues and Approaches for Improvement, *CNS Drugs*, 17 (2): 117-131
- Tambunan, Soetomenggolo, Passat, Agusman, 2002. Studi Kohort, dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis, edisi ke-2*, Sastroasmoro dan Ismael (ed), Sagung Seto, Jakarta

- Tugwell P. X., 1981. How to Read Clinical Journals: To Learn The Clinical Course and Prognosis of Disease, *CMA*, 124 (1); 869-872
- Tumbelaka, Riono, Sastroasmoro, Wirjodiardjo, Pudjiastuti, Firman, 2002. Pemilihan Uji Hipotesis, dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, edisi ke-2, Sastroasmoro dan Ismael (ed), Sagung Seto, Jakarta
- Valla, 1994. *Prevalence of Hyperactivity-Impulsivity and Inattention Among Canadian Children: Findings from the First Data Collection Cycle (1994-1995) of the National Longitudinal Survey of Children and Youth June 2002*, Quebec Child Mental Health Survey
- Vance A. L. A., Ernest S. L. L., Jan C., Bruce J. T., Christos P., 1999. Attention deficit hyperactivity disorder: anxiety phenomena in children treated with psychostimulant medication for 6 months or more, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol.33 Issue 3 Page 399
- Wechsler D., 1992. Wechsler intelligence scale for children, 3rd ed. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc
- Williams J. K., 2001. Understanding Evidence-Based Medicine: A Primer, *Am J Obstet Gynecol*, 185: 275-78
- Zentall S. S., 1993. Research on the educational implications of attention deficit hyperactivity disorder, *Exceptional Child*, 60:143-153