

Pemantauan Kadar Obat Antiepilepsi secara Farmakokinetika Terhadap *Clinical Outcome* pada Pasien Pediatrik

Masita W. Suryoputri, Nialiana E. Endriana, Dewi L. Ilma

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Indonesia

Abstrak

Tingginya prevalensi penggunaan obat antiepilepsi pada pediatrik akan meningkatkan risiko timbulnya efek samping dan efek toksik, sehingga perlu adanya pemantauan kadar obat. Pemantauan kadar obat dapat dilakukan secara farmakokinetika dengan menghitung kadar obat dalam darah berdasarkan dosis dan frekuensi terapi yang diberikan pada responden. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar obat antiepilepsi secara farmakokinetika dan mengetahui hubungan kadar obat terhadap *clinical outcome*. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif observasional. Pengumpulan data responden dilakukan di Komunitas Epilepsi Indonesia selama bulan Juni–Juli 2020 secara daring dan wawancara melalui telepon. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 11 responden yang menggunakan fenitoin, hanya 1 responden (9,09%) berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 10 responden (90,91%) di luar rentang terapi (<10 mg/L); dari 15 responden yang menggunakan fenobarbital, 9 responden (57,14%) berada di dalam rentang terapi (15–40 mg/L) dan 6 responden (42,86%) di luar rentang terapi (<15 mg/L dan >40 mg/L); dari 23 responden yang menggunakan asam valproat secara monoterapi, 7 responden (30,44%) berada di dalam rentang terapi (50–100 mg/L) dan 16 responden (69,56%) di luar rentang terapi (<50 mg/L dan >100 mg/L), dan dari 24 responden yang menggunakan asam valproat secara politerapi, 18 responden (75%) berada di dalam rentang terapi (50–100 mg/L) dan 6 responden (25%) di luar rentang terapi (<50 mg/L dan >100 mg/L). Tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p>0,05$) antara kadar obat dengan *clinical outcome* yang diperoleh pada responden yang menggunakan terapi asam valproat baik monoterapi maupun politerapi. Simpulan pada penelitian ini adalah dari responden yang menggunakan obat antiepilepsi, sebanyak 38 responden (52,05%) dari antaranya memiliki kadar tidak sesuai kisaran terapi dan 35 responden (47,95%) dari antaranya memiliki kadar obat sesuai kisaran terapi. Perlu dilakukan pemantauan kadar obat antiepilepsi secara langsung terhadap responden yang memiliki kadar obat tidak sesuai kisaran terapi untuk menghindari efek toksik dan meningkatkan *clinical outcome* yang diinginkan.

Kata kunci: Antiepilepsi, *clinical outcome*, pemantauan kadar obat

Effects of Antiepileptic Drug Levels on Clinical Outcomes in Pediatric Patients Using Pharmacokinetics Approach

Abstract

The high prevalence of antiepileptic drug use in pediatrics increases the risk of side and toxic effects; therefore, it is necessary to monitor drug levels. Therapeutic drug monitoring is conducted through pharmacokinetics by calculating blood drug levels based on respondents' dose and frequency of therapy. This study aimed to determine the pharmacokinetics of antiepileptic drug levels and the correlation with clinical outcomes using descriptive observational design. Furthermore, the Indonesian Epilepsy Community collected respondents' data from June to July 2020 through online and telephone interviews. Out of the 11 respondents that received phenytoin, only 1 (9.09%) was in the therapeutic range (10–20 mg/L), while 10 (90.91%) were outside the therapeutic range (<10mg/L). From the 14 respondents that received phenobarbital, 8 (57.14%) were in the therapeutic range (15–40 mg/L), and 6 (42.86%) were outside the therapeutic range (<15 mg/L and >40 mg/L). From the 47 respondents that received valproic acid, 23 were administered through monotherapy, 7 (30.44%) were in the therapeutic range (50–100 mg/L), and 16 (69.56%) were outside the therapeutic range (<50 mg/L and >100mg/L). Out of the 24 respondents that received valproic acid as monotherapy, 18 (75%) were in the therapeutic range (50–100 mg/L), and 6 (25%) were outside the therapeutic range (<50 mg/L and >100mg/L). The results showed that there was no significant relationship ($p>0.05$) between drug levels and clinical outcome in respondents treated with either monotherapy or polytherapy of valproic acid. In conclusion, a total of 38 respondents (52.05%) had drugs levels outside the therapeutic range, while 35 (47.95%) had drug levels in the therapeutic range. Furthermore, respondents with drug levels outside the therapeutic range require direct monitoring of antiepileptic drug levels to avoid toxic effects and improve clinical outcomes.

Keywords: Antiepileptic, drug levels monitoring, clinical outcome

Korespondensi: apt. Masita W. Suryoputri, M.Sc., Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Jawa Tengah 53123, Indonesia, email: masitawulandarisuryoputri@gmail.com

Naskah diterima: 21 September 2020, Diterima untuk diterbitkan: 10 Desember 2021, Diterbitkan: 30 Desember 2021

Pendahuluan

Epilepsi adalah kondisi neurologis ditandai dengan kekambuhan kejang berulang yang disebabkan oleh pelepasan sinkron berulang, abnormal, dan berlebihan dari neuron otak.¹ Epilepsi yang tidak terkontrol meningkatkan risiko mortalitas 2–3 kali populasi normal dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien.² Obat antiepilepsi (OAE) pada anak yang sering digunakan dan termasuk dalam golongan indeks terapi sempit adalah asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital.^{3–5} Penggunaan obat antiepilepsi dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan risiko efek toksik dan efek samping, bergantung pada kadar obat dalam darah. Kadar asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital yang berada di bawah kisaran terapi dapat menghasilkan sedikit efek terapi, sedangkan kadar obat yang berada di atas kisaran terapi dapat menyebabkan efek toksik yang signifikan, seperti hepatotoksik pada penggunaan asam valproat, nistagmus lateral pada penggunaan fenitoin dan efek sedasi, ataksia pada penggunaan fenobarbital.^{6–8}

Pemakaian obat antiepilepsi yang termasuk obat indeks terapi sempit perlu pemantauan pada kadar obat dalam darah. Pemantauan kadar obat dalam darah merupakan salah satu kegiatan pelayanan farmasi klinik yang berorientasi pada pasien, yakni pelayanan langsung dari apoteker kepada pasien dengan tujuan untuk meningkatkan *clinical outcome*, meminimalkan risiko terjadi efek samping, serta mengutamakan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin.⁹

Terapi yang bersifat khas dan dilakukan dalam jangka waktu panjang tentunya perlu pemantauan, salah satunya terhadap kadar obat di dalam darah, yang dapat menghasilkan efikasi yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih rendah apabila pemantauan tersebut dilakukan secara rutin.¹⁰ Suryoputri *et al.* (2019) dalam penelitiannya melakukan

pemantauan kadar obat dalam darah secara farmakokinetika dengan menggunakan rumus farmakokinetika. Berdasarkan hasil rancangan aturan dosis obat indeks terapi sempit pada pasien rawat inap di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo menunjukkan jumlah pasien yang memiliki kadar obat di luar kisaran terapi (71,3%) lebih banyak dibandingkan yang di dalam kisaran terapi (28,7%). Hal tersebut dilakukan untuk mengetahui perkiraan kadar obat di dalam darah yang cukup di tempat aksi sehingga *clinical outcome* dapat tercapai dan kejadian toksisitas dapat dihindari.¹¹ Perkiraan kadar obat dalam darah pada pasien epilepsi dapat bermanfaat dalam pengelolaan kejang yang tidak terkontrol, dugaan adanya toksisitas, penyesuaian farmakokinetik nonlinear, terapi individu, dan koreksi dosis dalam kasus-kasus tertentu seperti kehamilan dan pasien anak.¹² Pemantauan kadar obat dalam darah di Indonesia belum dapat dilakukan secara langsung mengingat biaya yang diperlukan relatif mahal. Oleh karena itu, pemantauan kadar obat di dalam darah dapat dilakukan secara farmakokinetika dengan menghitung kadar obat menggunakan rumus berdasarkan dosis terapi yang diberikan pada pasien, sehingga diperoleh gambaran kadar obat dalam darah, lalu dihubungkan dengan hasil terapi yang diperoleh pada penggunaan obat antiepilepsi.

Berdasarkan uraian tersebut, penggunaan obat antiepilepsi, yang mana obat antiepilepsi termasuk golongan indeks terapi sempit, pada pasien pediatrik perlu mendapatkan perhatian khusus. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kadar obat dalam darah pasien pediatrik yang menggunakan obat antiepilepsi dengan metode farmakokinetika, yakni dengan menghitung perkiraan kadar obat di dalam darah menggunakan rumus farmakokinetika dan dihubungkan dengan *clinical outcome* yang dicapai pada pasien pediatrik.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif observasional. Pengumpulan data penelitian dilakukan secara daring dengan cara menyebarkan link *google form* ke media sosial Komunitas Epilepsi Indonesia dan wawancara langsung terhadap responden/keluarga/orang tua responden. Pengambilan data dilakukan menggunakan metode *total sampling* pada semua anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien pediatrik berusia 0–18 tahun dan terdiagnosis epilepsi, menggunakan obat antiepilepsi (asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital) secara monoterapi/politerapi minimal 6 bulan terakhir, dosis dan frekuensi penggunaan obat antiepilepsi tidak mengalami perubahan minimal selama 6 bulan terakhir, bersedia menjadi responden penelitian yang dibuktikan dengan pengisian *informed consent*, *assents* dan *case report form* (CRF). Data responden yang diambil meliputi nama obat, dosis, frekuensi penggunaan obat, keluhan pasien, dan durasi bebas kejang.

Perhitungan kadar obat asam valproat dan fenobarbital di dalam darah didapat dengan menggunakan rumus persamaan *Winter*, sedangkan perhitungan kadar obat fenitoin di dalam darah didapat menggunakan rumus persamaan *Bauer*. Perhitungan perkiraan kadar obat asam valproat secara farmakokinetika yakni menggunakan data dosis, frekuensi penggunaan obat, serta data literatur berupa F adalah fraksi bioavailabilitas (100%), V_d adalah volume distribusi (usia ≤ 12 tahun: 0,2 L/kg BB; usia > 12 tahun: 0,15 L/kg BB) dan Cl adalah klirens (usia ≤ 12 tahun: 15 mL/kg BB/jam; usia > 12 tahun: 10 mL/kg BB/jam; jika menggunakan obat kombinasi dengan OAE penginduksi enzim maka klirens 25 mL/kg BB/jam).¹³ Perhitungan perkiraan kadar obat fenobarbital secara farmakokinetika yakni dengan menggunakan data dosis, frekuensi

penggunaan obat, serta data literatur berupa F adalah fraksi bioavailabilitas (100%), V_d adalah volume distribusi (*neonates*: 0,9 L/kg BB; anak-anak: 0,7 L/kg BB) dan Cl adalah klirens (anak-anak 0,008 L/kgBB/jam).¹³ Perhitungan perkiraan kadar obat fenitoin secara farmakokinetika menggunakan data dosis, frekuensi penggunaan obat, serta data literatur berupa S adalah faktor garam fenitoin (0,92 untuk bentuk sediaan kapsul, 1 untuk bentuk sediaan suspensi dan tablet kunyah), V_{maks} adalah kecepatan metabolisme maksimum fenitoin (usia 6 bulan–6 tahun: 12 mg/kg/hari; usia 7 tahun–16 tahun 9 mg/kg/hari) dan K_m adalah konsentrasi plasma ketika laju metabolisme setengah dari V_{maks} (usia 6 bulan–16 tahun: 6 μ g/mL).¹⁴

Perhitungan kadar asam valproat dalam darah (C_{ss}) secara farmakokinetika dilakukan dengan menggunakan rumus persamaan *Winter* (2013) berikut:¹³

$$C_{ss}^{ave} = \frac{F \left(\frac{D_m}{\tau} \right)}{Cl}$$

$$C_{ss}^{max} = \frac{S \times F \times X \times D_m}{V_d (1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{ss}^{min} = \frac{S \times F \times X \times D_m}{V_d (1 - e^{-k \cdot \tau})} e^{-k \cdot \tau}$$

Keterangan:

C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat di dalam darah dalam keadaan tunak (50–100 mg/L);

C_{ss}^{maks} = kadar maksimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak (100 mg/L);

C_{ss}^{min} = kadar minimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak (50 mg/L);

F = fraksi bioavailabilitas (100%);

D_M = dosis asam valproate (mg);

τ = interval pemberian obat (jam);

V_d = volume distribusi (usia ≤ 12 tahun: 0,2 L/kg BB; usia > 12 tahun: 0,15 L/kg BB);

Cl = klirens (usia ≤ 12 tahun: 15 mL/kg BB/jam, usia > 12 tahun: 10 mL/kg BB/jam; kombinasi dengan OAE penginduksi enzim: 25 mL/kg BB/jam); dan

k = kecepatan eliminasi (/jam), dengan $k = \frac{Cl}{V_d}$.

Perhitungan kadar fenitoin dalam darah (C_{ss}) secara farmakokinetika menggunakan rumus persamaan *Bauer* (2008) berikut:¹⁴

$$C_{ss}^{ave} = \frac{(Km)(S)(MD)}{V_m - [(s)(MD)]}$$

Keterangan:

C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat di dalam darah dalam keadaan tunak (10–20 mg/L);

S = faktor garam fenitoin 0,92 (kapsul), 1 (suspensi dan tablet kunyah);

MD = dosis dan interval waktu pemberian fenitoin (mg/hari);

V_m = kecepatan metabolisme maksimum fenitoin (mg/kg/hari); dan

Km = konsentrasi plasma saat laju metabolisme setengah dari V_m (mg/L).

Perhitungan kadar fenobarbital dalam darah (C_{ss}) secara farmakokinetika menggunakan rumus persamaan *Winter* (2013) berikut:¹³

$$C_{ss}^{ave} = \frac{S \times F \left(\frac{D_m}{\tau} \right)}{Cl}$$

$$C_{ss}^{max} = \frac{S \times F \times D_m}{V_d (1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{ss}^{min} = \frac{S \times F \times D_m}{V_d (1 - e^{-k \cdot \tau})} e^{-k \cdot \tau}$$

Keterangan:

C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat di dalam darah dalam keadaan tunak (15–40 mg/L);

C_{ss}^{maks} = kadar maksimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak (40 mg/L);

C_{ss}^{min} = kadar minimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak (15 mg/L);

F = fraksi bioavailabilitas (100%);

D_m = dosis fenobarbital (mg);

τ = interval pemberian obat (jam);

V_d = volume distribusi (pasien *neonates*: 0,9 L/kg BB; pasien anak-anak: 0,7 L/kg BB);

Cl = klirens (pasien anak-anak 0,008 L/kg BB/jam); dan

k = kecepatan eliminasi (/jam).

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari *founder* Komunitas Epilepsi Indonesia dan telah mendapatkan persetujuan kaji etik penelitian berdasarkan *ethical approval* dari Komite Kaji Etik Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman dengan nomor referensi 100/EC/KEPK/V/2020.

Hasil

Karakteristik responden

Pada penelitian ini, terdapat tiga kelompok besar responden yang menggunakan obat antiepilepsi, yaitu asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital. Data penelitian diambil dari data CRF dan wawancara langsung terhadap responden/keluarga/orangtua responden. Jumlah responden yang memenuhi kriteria inklusi pada kelompok responden yang menggunakan asam valproat, fenitoin dan fenobarbital masing-masing 47, 11, dan 15 responden; dan kriteria eksklusi sebanyak 58, 6, dan 9 responden. Responden yang masuk dalam kriteria eksklusi yakni disebabkan responden menolak untuk di wawancarai (22 responden, 28,57%), responden mendapatkan obat antiepilepsi dengan dosis tidak tetap dalam 6 bulan terakhir (26,02%), responden tidak dapat dihubungi oleh tim peneliti (11 responden, 15,06%), serta responden menggunakan obat antiepilepsi kurang dari 6 bulan (7 responden, 9,58%).

Karakteristik responden yang mendapatkan terapi asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, dan riwayat kejang keluarga (Tabel 1). Berdasarkan usia, diketahui bahwa mayoritas responden yang mendapatkan terapi asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital berusia 2–12 tahun (82,98%, 72,73%, dan 73,33% berturut-turut). Berdasarkan jenis kelamin, responden yang mendapatkan asam valproat dan fenobarbital, jumlah responden berjenis kelamin laki-laki (48,94% dan 60%) lebih banyak dibanding perempuan (51,06% dan

Tabel 1 Karakteristik Responden yang Mendapatkan Obat Antiepilepsi

Karakteristik Responden	Jumlah	
	Responden	Presentase (%)
Responden yang Mendapatkan Terapi Asam Valproat (n=47)		
Usia		
<i>Neonatus</i> (0–1 bulan)	0	0
<i>Infants</i> (1 bulan–2 tahun)	5	10,64
<i>Children</i> (2–12 tahun)	39	82,98
<i>Adolescent</i> (12–17 tahun)	3	6,38
Jenis Kelamin		
Laki-laki	23	48,94
Perempuan	24	51,06
Riwayat Kejang Keluarga		
Ada	18	38,30
Tidak ada	29	61,70
Dosis Pemberian Obat		
100 mg/hari–200 mg/hari	11	23,40
225 mg/hari–400 mg/hari	20	42,55
500 mg/hari–700 mg/hari	9	19,14
750 mg/hari–900 mg/hari	4	8,51
1000 mg/hari	3	6,4
Responden yang Mendapatkan Terapi Fenitoin (n=11)		
Usia		
<i>Neonatus</i> (0–1 bulan)	0	0
<i>Infants</i> (1 bulan–2 tahun)	3	27,27
<i>Children</i> (2–12 tahun)	8	72,73
<i>Adolescent</i> (12–17 tahun)	0	0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	4	36,36
Perempuan	7	63,64
Riwayat Kejang Keluarga		
Ada	1	9,09
Tidak ada	10	90,91
Dosis Pemberian Obat		
50 mg/hari–100 mg/hari	10	90,91
140 mg/hari	1	9,09
Responden yang Mendapatkan Terapi Fenobarbital (n=15)		
Usia		
<i>Neonatus</i> (0–1 bulan)	0	0
<i>Infants</i> (1 bulan–2 tahun)	3	20
<i>Children</i> (2–12 tahun)	11	73,33
<i>Adolescent</i> (12–17 tahun)	1	6,67
Jenis Kelamin		
Laki-laki	9	60
Perempuan	6	40
Riwayat Kejang Keluarga		
Ada	5	33,33
Tidak ada	10	66,67
Dosis Pemberian Obat		
10 mg/hari–50 mg/hari	6	40
60 mg/hari–100 mg/hari	8	53,33
120 mg/hari	1	6,67

Tabel 2 Pola Penggunaan Obat Antiepilepsi pada Responden

Obat Antiepilepsi	Jumlah (n)	Presentase (%)
Asam Valproat		
Monoterapi	23	48,94
Politerapi	24	51,06
Asam valproat + fenobarbital	7	14,89
Asam valproat + fenitoin	4	8,51
Asam valproat + karbamazepin	3	6,38
Asam valproat + gabapentin	1	2,13
Asam valproat + lamotrigin	1	2,13
Asam valproat + fenitoin + karbamazepin	3	6,38
Asam valproat + fenitoin + fenobarbital	2	4,25
Asam valproat + karbamazepin + clobazam	1	2,13
Asam valproat + karbamazepin + topiramat	1	2,13
Asam valproat + topiramat + leviteracetam	1	2,13
Total	47	100,00
Fenitoin		
Monoterapi	0	0,00
Politerapi	11	100,00
Fenitoin + asam valproat	3	27,30
Fenitoin + fenobarbital	1	9,10
Fenitoin + asam valproat + fenobarbital	3	27,30
Fenitoin + asam valproat + carbamazepin	3	27,30
Fenitoin + asam valproat +topiramat	1	9,10
Total	11	100,00
Fenobarbital		
Monoterapi	3	20,00
Politerapi	12	80,00
Fenobarbital + fenitoin	2	13,33
Fenobarbital + asam valproat	5	33,33
Fenobarbital + fenitoin + asam valproat	2	13,33
Fenobarbital +fenitoin + topamax	1	6,67
Fenobarbital + levetiracetam + clonazepam	1	6,67
Fenobarbital + levetiracetam + carbamazepin	1	6,67
Total	15	100,00

40%). Responden yang mendapatkan fenitoin berjenis kelamin perempuan (63,64%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (36,36%). Berdasarkan karakteristik riwayat keluarga, responden yang mendapatkan asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital dengan tanpa riwayat kejang keluarga lebih banyak (61,70%, 66,67%, dan 90,91% berturut-turut) dibandingkan yang memiliki riwayat kejang keluarga (38,30%, 9,09%, dan 33,33% berturut-turut).

Pola penggunaan obat antiepilepsi pada responden

Pola penggunaan obat antiepilepsi responden dapat dilihat pada Tabel 2. Responden yang mendapatkan monoterapi dan politerapi asam valproat yakni berjumlah 23 responden (48,94%) dan 24 responden (51,06%) berturut-turut. Penggunaan politerapi yang paling banyak diresepkan adalah kombinasi antara asam valproat dengan fenobarbital yaitu 7

Tabel 3 Kadar Asam Valproat, Fenitoin, dan Fenobarbital dalam Darah Secara Farmakokinetika

Kadar dalam Darah	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Asam Valproat		
Monoterapi (n=23)		
Di bawah kisaran terapi (<50 mg/L)	16	69,57
Sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L)	7	30,43
Di atas kisaran terapi (>100 mg/L)	0	0,00
Politerapi (n=24)		
Di bawah kisaran terapi (<50 mg/L)	3	12,50
Sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L)	18	75,00
Di atas kisaran terapi (>100 mg/L)	3	12,50
Fenitoin (n=11)		
Di bawah kisaran terapi (<10 mg/L)	10	90,90
Sesuai kisaran terapi (10–20 mg/L)	1	9,10
Di atas kisaran terapi (>20 mg/L)	0	0,00
Fenobarbital (n=15)		
Di bawah kisaran terapi (<15 mg/L)	5	33,33
Sesuai kisaran terapi (15–40 mg/L)	9	60,00
Di atas kisaran terapi (>40 mg/L)	1	6,67

pasien (14,89%), diikuti oleh asam valproat dengan fenitoin (8,51%), lalu asam valproat dengan karbamazepin (6,38%). Dari seluruh responden yang mendapat fenitoin, sebanyak 11 responden (100%) mendapatkan fenitoin secara politerapi dan tidak ada responden yang mendapatkan fenitoin secara monoterapi (0%). Penggunaan politerapi yang paling banyak diresepkan adalah kombinasi fenitoin dengan asam valproat, fenitoin dengan asam valproat dan fenobarbital, dan fenitoin dengan asam valproat dan karbamazepin, masing-masing sebanyak 3 responden (27,3%). Dari seluruh responden yang mendapatkan fenobarbital, sebanyak 12 responden (80%) mendapatkan fenobarbital secara politerapi dan 3 responden (20%) menggunakan fenobarbital secara monoterapi. Politerapi yang paling banyak diresepkan adalah kombinasi fenobarbital dengan asam valproat sebanyak 5 responden (33,33%).

Kadar obat antiepilepsi di dalam darah secara farmakokinetika

Hasil penelitian ini menunjukkan dosis dan frekuensi pemberian obat antiepilepsi pada pediatrik memiliki kadar obat dalam darah

yang sangat berbeda antara satu dengan yang lainnya. Berdasarkan perhitungan kadar obat dalam darah dengan menggunakan rumus farmakokinetika, diperoleh hasil bahwa pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat secara monoterapi, sebanyak 7 responden (30,43%) memiliki kadar obat dalam darah sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L) dan 16 responden (69,57%) tidak sesuai kisaran terapi (≤ 50 mg/L dan > 100 mg/L). Di sisi lain, pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat secara politerapi, sebanyak 18 responden (75%) memiliki kadar obat dalam darah sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L) dan 6 responden (25%) tidak sesuai kisaran terapi; 3 responden (12,5%) di bawah kisaran terapi (≤ 50 mg/L) dan 3 responden (12,5%) di atas kisaran terapi (> 100 mg/L) (Tabel 3 dan 4). Pada kelompok responden yang mendapatkan fenitoin secara politerapi, terdapat 1 responden (9,1%) yang memiliki kadar obat dalam darah sesuai kisaran terapi (10–20 mg/L) dan 10 responden (90,9%) tidak sesuai kisaran terapi (< 10 mg/L) (Tabel 3 dan 4). Pada kelompok responden yang mendapatkan fenobarbital secara politerapi, 9 responden (60%) memiliki kadar obat dalam

Tabel 4 Perhitungan Kadar C_{ss}^{ave} Asam Valproat, Fenitoin, dan Fenobarbital secara Farmakokinetika

Asam Valproat (n=47)									
No.	Inisial Responden	Dosis (mg)	τ (jam)	Profil Kinetika			Perhitungan Kadar C_{ss} Asam Valproat (mg/L)		
				Vd (L)	Cl (L/Jam)	k (/jam)	C_{ss}^{min}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{maks}
1	MRR	125	24	8,0000	0,6000	0,0750	3,0940	8,6800*	18,7190
2	RNA	125	12	3,0000	0,2250	0,0750	28,5460	46,2960*	70,2130
3	MPH	175	12	3,3200	0,2490	0,0750	36,1100	58,5670**	88,8200
4	KAD	75	8	2,4000	0,1800	0,0750	38,0110	52,0830**	69,2610
5	ANA	100	12	2,8000	0,2100	0,0750	24,4680	39,6800*	60,1800
6	MR	150	12	6,0000	0,4500	0,0750	17,1280	27,7780*	42,1280
7	DAP	160	12	4,6000	0,3450	0,0750	23,8300	38,6470*	58,6130
8	AAA	100	12	2,8800	0,2160	0,0750	23,7890	38,5800*	58,5110
9	F	300	12	7,8000	0,5850	0,0750	26,3510	42,7350*	64,8120
10	ZAR	150	12	4,0000	0,3000	0,0750	25,6920	41,6670*	63,1920
11	NTK	180	12	3,6000	0,2700	0,0750	34,2560	55,5560**	84,2560
12	FS	500	12	7,5000	0,5000	0,0670	54,0050	83,3330**	120,6710
13	MMH	500	24	5,5500	0,3700	0,0670	22,5630	56,3060**	112,6520
14	ZAP	200	12	3,8400	0,2880	0,0750	35,6830	57,6700**	87,7670
15	MA	250	12	3,2000	0,2400	0,0750	53,5240	86,8060**	131,6500
16	A	125	12	1,8000	0,1350	0,0750	47,6120	77,1600**	117,0410
17	SHM	75	12	1,8600	0,1395	0,0750	27,6260	44,8030*	67,9480
18	SM	125	12	4,6000	0,3450	0,0750	18,6170	30,1930*	45,7910
19	ME	500	12	8,0000	0,6000	0,0750	42,8200	69,4440**	105,3100
20	R	300	8	3,8000	0,2850	0,0750	96,0290	131,5790***	174,9770
21	AH	250	24	2,8000	0,2100	0,0750	17,6820	49,6030*	106,9670
22	MRA	175	12	5,0000	0,3750	0,0750	23,9790	38,8890*	58,9790
23	R	375	12	3,0000	0,2250	0,0750	85,6400	138,8890***	210,6400
24	MH	150	12	2,6000	0,1950	0,0750	39,5260	64,1030**	97,2180
25	HP	125	8	2,8000	0,2100	0,0750	54,3020	74,4040**	98,9450
26	MAF	50	12	1,7000	0,1275	0,0750	20,1500	32,6790*	49,5620
27	AH	425	12	5,0000	0,3750	0,0750	58,2350	94,4440**	143,2350
28	RH	250	12	4,8000	0,3600	0,0750	35,6830	57,8700**	87,7660
29	AGN	60	12	1,6000	0,1200	0,0750	25,6910	41,6670*	63,1920
30	RGA	100	12	2,0400	0,1530	0,0750	33,5840	54,4660**	82,6040
31	ADS	75	12	1,9400	0,1450	0,0750	26,4870	42,9550*	65,1460
32	J	75	12	2,0400	0,1530	0,0750	25,1880	40,8500*	61,9530
33	FAR	100	12	2,6000	0,1950	0,0750	26,3500	42,7350*	64,8120
34	A	150	12	1,9000	0,1425	0,0750	54,0880	87,7190**	133,0960
35	IHA	200	12	2,7000	0,2025	0,0750	60,7290	82,3050**	124,8230
36	GVI	150	12	1,8000	0,1350	0,0750	57,0930	92,5930**	140,4260
37	ZAW	400	12	4,0000	0,3000	0,0750	68,5120	111,1110***	168,5110
38	AKT	250	12	5,2000	0,3900	0,0750	32,9380	53,4190**	81,01500
39	ZA	250	12	3,0000	0,2250	0,0750	57,0930	92,5930**	140,4260
40	NKH	150	12	2,5000	0,1875	0,0750	41,1070	66,6670**	101,1070
41	AYS	150	12	2,3400	0,1755	0,0750	43,9180	71,2250**	108,0200
42	Y	200	8	3,6000	0,2700	0,0750	67,5760	92,5920**	123,1310
43	TYF	500	12	10,0000	0,7500	0,0750	34,2560	55,5500**	84,2560
44	CC	100	12	2,6000	0,1950	0,0750	26,3500	42,7350*	64,8120
45	FFA	250	12	10,0500	0,6700	0,0750	20,1510	31,0940*	45,0270
46	KY	250	12	2,7000	0,2025	0,0750	18,3360	51,4400**	110,9290
47	RA	275	12	3,2000	0,2400	0,0750	58,8770	95,4860**	144,8120

Keterangan: *=Di bawah rentang terapi (<50 mg/L); **=Sesuai rentang terapi (50–100 mg/L); ***=Di atas rentang terapi (>100 mg/L)

Tabel 4 Perhitungan Kadar C_{ss}^{ave} Asam Valproat, Fenitoin, dan Fenobarbital secara Farmakokinetika (Tabel Lanjutan)

Fenitoin (n=11)						
No.	Inisial Responden	Dosis (mg)	τ (jam)	Profil Kinetika		Perhitungan Kadar C_{ss}^{ave} Fenitoin (mg/L)
				Km (mg/L)	Vm (mg/hari)	
1	IHA	50	12	6	162,00	7,80*
2	SIR	35	12	6	120,00	6,90*
3	GIV	25	12	6	108,00	4,50*
4	ZAW	70	12	6	180,00	15,10**
5	AKT	40	12	6	234,00	2,80*
6	ZA	50	12	6	180,00	6,30*
7	NKH	30	12	6	150,00	3,50*
8	AYS	45	12	6	140,40	8,60*
9	CEK	50	12	6	156,00	8,60*
10	RA	25	12	6	144,00	2,80*
11	ZAP	40	12	6	193,20	3,70*

Keterangan: *=Di bawah rentang terapi (<10 mg/L); **=Sesuai rentang terapi (10–20 mg/L)

Fenobarbital (n=15)									
No.	Inisial Responden	Dosis (mg)	τ (jam)	Profil Kinetika			Perhitungan Kadar C _{ss} Fenobarbital (mg/L)		
				Vd (L)	Cl (L/Jam)	k (/jam)	C_{min}	C_{ave}	C_{max}
1	MFA	20	12	7,7000	0,0880	0,0114	15,9460	17,6450**	18,2840
2	SIR	35	12	7,0000	0,0800	0,0114	30,6960	32,8120**	35,1960
3	GVI	30	12	6,3000	0,0720	0,0114	29,2340	31,2500**	33,5200
4	Y	40	12	12,6000	0,1440	0,0114	19,4890	20,8330**	22,3470
5	RFN	30	24	10,5000	0,1200	0,0114	8,1710	9,3750*	10,7430
6	HA	30	12	6,3000	0,0720	0,0114	29,1920	31,2500**	33,4760
7	TYF	15	12	35,0000	0,4000	0,0114	2,6310	2,8160*	3,0170
8	AYS	45	12	8,1900	0,0936	0,0114	33,6880	36,0570**	38,6330
9	CC	25	12	9,1000	0,1040	0,0114	16,8470	18,0280**	19,3200
10	F	45	12	26,9500	0,3080	0,0114	10,2390	10,9570*	11,7420
11	IA	35	12	6,7900	0,0776	0,0114	31,6030	33,8270**	36,2420
12	CEK	60	12	9,1000	0,1040	0,0114	40,4250	43,2690***	46,3590
13	FFA	50	24	46,9000	0,5360	0,0114	3,0540	3,4980*	4,0130
14	KY	20	24	9,4500	0,1080	0,0114	6,0530	6,9440*	7,9570
15	MAF	20	12	5,1100	0,0584	0,0114	24,0280	25,6840**	27,5500

Keterangan: *=Di bawah rentang terapi (<15 mg/L); **=Sesuai rentang terapi (15–40 mg/L); ***=Di atas rentang terapi (>40 mg/L)

darah sesuai kisaran terapi (15–40 mg/L) dan 6 responden tidak sesuai kisaran terapi; 5 responden (33,33%) di bawah kisaran terapi (<15 mg/L) dan 1 responden (6,67%) di atas kisaran terapi (>40 mg/L) (Tabel 3 dan 4). Berdasarkan hasil perhitungan kadar obat dalam darah tersebut, diketahui bahwa jumlah responden yang mendapatkan terapi asam valproat dan fenobarbital dengan kadar obat dalam darah sesuai kisaran terapi lebih banyak dibandingkan jumlah responden dengan kisaran terapi yang tidak sesuai, sedangkan jumlah

responden yang mendapatkan terapi fenitoin dengan kadar obat dalam darah sesuai kisaran terapi lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah responden dengan kisaran terapi yang tidak sesuai.

Hubungan kadar obat antiepilepsi dengan *clinical outcome*

Hubungan kadar asam valproat di dalam darah terhadap *clinical outcome* dianalisis dengan menggunakan statistik non-parametrik uji *Chi Square* (Tabel 5). Variabel penelitian

Tabel 5 Hubungan Kadar Asam Valproat dengan *Clinical Outcome*

Monoterapi				
Kadar Asam Valproat dalam Darah	Clinical Outcome		Total	p-value
	>6 bulan	<6 bulan		
Tidak sesuai kisaran terapi	14	2	16	0,557
Sesuai rentang terapi	5	2	7	
Total	19	4	23	
Politerapi				
Kadar Asam Valproat dalam Darah	Clinical Outcome		Total	p-value
	>6 bulan	<6 bulan		
Tidak sesuai kisaran terapi	3	3	6	1
Sesuai kisaran terapi	8	10	18	
Total	11	13	24	

dikelompokkan menjadi variabel bebas yaitu kadar asam valproat dalam keadaan tunak (Css) tidak sesuai kisaran terapi (≤ 50 mg/L dan >100 mg/L) dan sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L), dan variabel terikat yaitu *clinical outcome* responden (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan dan durasi bebas kejang < 6 bulan). Jika interpretasi data bernilai $p < 0,05$, H_0 ditolak yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara dua variabel yang diuji. Dari hasil penelitian ini, diperoleh bahwa tidak ada hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kadar asam valproat di dalam darah terhadap *clinical outcome* yang dicapai oleh responden, baik pada kelompok responden monoterapi maupun politerapi.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, responden yang mendapat terapi asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital masih banyak yang memiliki kadar obat dalam darah tidak sesuai kisaran terapeutik secara perhitungan farmakokinetika berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian obat pada responden. Diketahui pada kelompok responden yang menggunakan asam valproat secara monoterapi, jumlah responden dengan kisaran kadar terapi di bawah rentang terapi lebih banyak dibandingkan responden yang

memiliki kisaran kadar terapi sesuai rentang terapi (50–100 mg/L). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Kumar *et al.* (2010) yang menyatakan bahwa pada penggunaan monoterapi asam valproat, sebagian besar pasien berada pada rentang subterapeutik (53,33%).¹⁵ Shaikh *et al.* (2018) melakukan *therapeutic drug monitoring* (TDM) pada pasien yang mendapat asam valproat, dan hasilnya menyatakan bahwa terdapat 58% pasien berada dalam rentang terapeutik, 29% pasien dalam rentang subterapeutik, dan 13% pasien dalam rentang toksik.¹⁶ Pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat secara politerapi, jumlah responden dengan kadar yang sesuai kisaran terapi (50–100 mg/L) lebih banyak dibandingkan jumlah responden yang tidak sesuai kisaran terapi (< 50 mg/L atau > 100 mg/L). Respon terhadap obat sangat beragam antarindividu, salah satu penyebabnya adalah adanya variabilitas farmakokinetik. Parameter farmakokinetika asam valproat yaitu volume distribusi dapat dipengaruhi oleh berat badan, dosis obat, dan usia. Klirens asam valproat dapat dipengaruhi oleh berat badan, dosis obat, politerapi, jenis kelamin, dan usia.¹⁷

Kelompok responden yang mendapatkan fenitoin secara politerapi memiliki jumlah responden yang tidak sesuai kisaran terapi

(<10 mg/L atau >20 mg/L) lebih banyak jika dibandingkan dengan jumlah responden yang sesuai kisaran terapi (10–20 mg/L). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Cruz *et al.* (2017) bahwa dari 172 pasien anak yang menggunakan fenitoin, 94 pasien (54,7%) di antaranya memiliki kadar subterapi atau di bawah rentang terapi, 44 pasien (25,5%) sesuai rentang terapi dan 34 pasien (19,8%) memiliki kadar toksik atau di atas rentang terapi.¹⁸ Hasil tersebut juga didukung oleh hasil penelitian Sharma *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa persentase responden dengan kadar fenitoin berada dalam rentang terapi yaitu 41,3%, subterapi 37,2%, supratherapi 18,0%, dan toksik 2%.¹⁹

Terdapat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kadar fenitoin pada penelitian ini, di antaranya adalah parameter farmakokinetika *Michaelis* dan *Menten* yang berupa nilai V_{max} dan K_m , dan dapat memengaruhi perubahan kadar fenitoin di dalam plasma.²⁰ Perhitungan V_{max} dan K_m pada penelitian ini masih menggunakan pustaka dari luar yang dapat digunakan untuk semua ras dan belum sesuai untuk pasien di Indonesia. Penyesuaian V_{max} dan K_m dilakukan oleh Al-Lela *et al.* (2010) pada pasien pediatrik di Malaysia (ras: Malaysia, Cina, dan India), hasil menunjukkan nilai V_{max} rata-rata yang didapat adalah 9,66 mg/kg/hari dan nilai K_m rata-rata adalah 4,402 mg/L. Disebutkan pula bahwa K_m yg didapat lebih tinggi dari hasil penelitian sebelumnya di Jepang.²¹

Pada kelompok responden yang mendapat terapi fenobarbital secara politerapi, jumlah responden yang memiliki kadar yang sesuai kisaran terapi (15–40 mg/L) lebih banyak dibandingkan responden yang memiliki kadar tidak sesuai kisaran terapi (<15 mg/L atau >40 mg/L). Responden yang memiliki kadar tidak sesuai kisaran terapi yaitu responden yang berada di bawah kisaran terapi (<15 mg/L) sebanyak 5 responden dan responden yang berada di atas kisaran terapi (>15 mg/L)

sebanyak 1 responden. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Dahiya *et al.* (2010) bahwa jumlah pasien epilepsi anak penerima pengobatan antiepilepsi fenobarbital dengan kadar terapeutik yang sesuai lebih banyak dibandingkan dengan yang tidak sesuai, yakni sebanyak 78 pasien berada di kadar terapeutik (59,6%), 48 pasien di kadar subterapeutik (36,6%), dan 5 pasien di kadar toksik (3,8%).¹⁸ Perbedaan kadar fenobarbital di dalam darah pada responden penelitian ini disebabkan oleh adanya perbedaan nilai parameter dalam perhitungan secara farmakokinetika, seperti nilai volume distribusi (V_d) dan klirens (Cl) yang digunakan adalah nilai dari pustaka yang merupakan hasil dari penelitian terhadap populasi orang non-Indonesia (umumnya dari ras Kaukasia).²²

Ketidaksesuaian kadar obat di dalam darah pada ketiga kelompok dapat disebabkan oleh perbedaan dosis yang diberikan, kombinasi obat, dan variabilitas antarindividu. Pengaturan dosis beserta frekuensi pemberiannya harus diperhatikan agar kadar obat di dalam darah berada dalam kisaran terapi. Jika kadar obat berada di bawah kadar efektif minimum (KEM), pada umumnya obat tersebut tidak akan menimbulkan efek terapeutik. Sebaliknya jika kadar obat di dalam darah melebihi kadar toksik minimum (KTM), umumnya nampak gejala toksisitas obat. Adanya kombinasi dalam regimen terapi juga dapat secara signifikan memengaruhi kadar obat.²³ Pemantauan kadar obat dalam darah melalui TDM dapat dengan cepat menentukan apakah kadar obat dalam darah terlalu rendah atau terlalu tinggi pada saat memulai terapi, sehingga dapat menjadi pertimbangan dilaksanakannya penyesuaian dosis obat.²³ Variabilitas antarindividu sangat berpengaruh pada penetapan kadar obat dalam darah, di antaranya dipengaruhi oleh berat badan, dosis obat, usia, politerapi, dan jenis kelamin.¹⁷

Karakteristik responden berdasarkan usia dikelompokkan ke dalam 4 kategori yang

didasarkan pada US FDA (2014): usia 0–1 bulan masuk dalam kategori neonatus, usia 1 bulan–2 tahun masuk dalam kategori bayi, usia 2–12 tahun masuk kategori anak, dan usia 12–18 tahun masuk dalam kategori remaja.²⁴ Pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat, fenitoin, dan fenobarbital, jumlah responden terbanyak adalah responden berusia 2–12 tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Yan *et al.* (2016) bahwa jumlah kasus epilepsi tertinggi terjadi pada usia 2–11 tahun (74,07%); penelitian Andrianti *et al.* (2016) bahwa kasus epilepsi terbanyak terjadi pada usia 1–5 tahun (45,6%) dan usia 6–10 tahun (24,3 %); dan penelitian Eyong *et al.* (2017) bahwa rentang usia 1–5 tahun memiliki jumlah penderita epilepsi tertinggi disusul kelompok usia 6–10 tahun.^{25–27} Usia tersebut kemungkinan dikaitkan dengan ambang kejang yang menurun dari otak yang belum matang, karena eksitasi paradoks *gamma-aminobutyric acid* (GABA) selama perkembangan otak awal, sedangkan GABA menjadi penyebab hipopolarisasi dan penghambatan neuron di masa dewasa.²⁸

Berdasarkan data riwayat kejang pada keluarga, pada penelitian ini, hampir seluruh responden tidak memiliki riwayat kejang pada keluarga. Hasil ini bersesuaian dengan hasil penelitian Suwarba (2011) yang menyatakan bahwa hampir seluruh pasien epilepsi tidak memiliki riwayat kejang demam (89,9%) dan tidak memiliki riwayat epilepsi (87%).²⁹ Riwayat epilepsi/kejang dalam keluarga dianggap positif jika setidaknya satu anggota keluarga (di antara kerabat pertama, kedua, atau ketiga) terdiagnosis epilepsi. Kerabat tingkat pertama terdiri dari orang tua, saudara, dan anak; tingkat kedua terdiri dari kakek-nenek, cucu, bibi, paman, keponakan; dan tingkat ketiga terdiri dari sepupu. Riwayat epilepsi dalam kerabat tingkat pertama dapat meningkatkan risiko terjadinya epilepsi secara signifikan.³⁰ Riwayat epilepsi atau kejang pada keluarga hanya sebagai faktor risiko

bukan penyebab langsung terjadinya epilepsi. Riwayat dalam keluarga meningkatkan risiko terjadinya epilepsi 3,266 kali lebih banyak dibandingkan dengan yang tidak mempunyai riwayat dalam keluarga.³¹

Berdasarkan jenis kelamin, diperoleh hasil bahwa jumlah responden perempuan lebih tinggi dibandingkan responden laki-laki pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat dan fenitoin. Namun, berdasarkan hasil penelitian pada kelompok responden yang mendapatkan fenobarbital, jumlah responden laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Andrianti *et al.* (2016) dan Suwarba (2011) yang melaporkan bahwa persentase pasien pediatrik laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, yakni sebesar 71,8% dan 56,9%.^{26,29} Suwarba (2011) dan Wirrell *et al.* (2011) yang menyatakan bahwa berdasarkan jenis kelamin, laki-laki memiliki risiko lebih tinggi menderita epilepsi dibandingkan perempuan.^{29,32} Sebagian besar studi epidemiologi melaporkan bahwa insiden epilepsi pada anak laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, namun penyebab perbedaan kejadian epilepsi tersebut hingga saat ini belum diketahui.³³ Perbedaan penyebab timbul akibat adanya perbedaan biologis antara perempuan dan laki-laki, dan juga karena peran sosial yang berbeda dari masing-masing jenis kelamin pada penderita epilepsi.³⁴ Menurut *World Health Organization* (WHO) (2019), insiden epilepsi didapatkan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.³⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada ketiga kelompok responden tersebut, pemberian obat antiepilepsi secara politerapi lebih banyak dibandingkan monoterapi. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Hasibuan *et al.* (2016) yang menyatakan bahwa pasien dengan epilepsi lebih banyak menggunakan monoterapi (77,1%) dan penelitian Raj *et al.* (2017) bahwa monoterapi masih tetap menjadi terapi utama pada kejang pediatrik (83%).^{36,37} Pola penggunaan dua kombinasi obat

antiepilepsi terbanyak pada masing-masing kelompok responden adalah kombinasi asam valproat dengan fenobarbital, dan kombinasi fenitoin dengan asam valproat. Pengobatan akan lebih efektif dan rasional apabila obat antiepilepsi memiliki mekanisme kerja obat yang berbeda satu dengan yang lainnya.³⁸ Satu obat antiepilepsi sering memiliki lebih dari satu mekanisme kerja dan kemungkinan memiliki persamaan efek samping, dan jika obat yang memiliki jalur metabolisme dan mekanisme kerja yang sama digabungkan, akan cenderung terjadi interaksi.^{39,40} Jika obat antiepilepsi pertama dan kedua masing-masing gagal sebagai monoterapi, terapi kombinasi patut untuk dipertimbangkan. Pada beberapa anak, politerapi menggunakan dua obat antiepilepsi efektif dalam meningkatkan kontrol kejang dibandingkan kombinasi tiga obat antiepilepsi atau lebih. Penambahan obat antiepilepsi ketiga dilakukan jika durasi bebas kejang masih tidak terkontrol dengan 2 kombinasi obat antiepilepsi.⁴¹

Responden terbanyak pertama dalam penggunaan obat antiepilepsi yakni responden kombinasi asam valproat dengan fenobarbital. Asam valproat memiliki mekanisme memblokir kanal natrium dan fenobarbital memiliki mekanisme meningkatkan aktivitas reseptor GABA. Kombinasi obat antiepilepsi dengan mekanisme blokade kanal natrium dengan *GABAergic* menghasilkan efek yang sinergis dan efektif dalam pengobatan.³⁸ Namun hal ini tidak sesuai dengan penelitian Maryam *et al.* (2018) bahwa mayoritas pengobatan pasien dengan epilepsi menggunakan fenitoin (44,8%), yang diikuti dengan karbamazepin (32,2%) baik secara monoterapi ataupun kombinasi.⁴² Pada penelitian lain, disebutkan bahwa obat antiepilepsi terbanyak yang digunakan pada pasien pediatrik adalah asam valproat (89,3%) secara monoterapi yang merupakan pilihan pertama karena tingkat keberhasilannya lebih tinggi yaitu 64,7%.¹⁷ Fenobarbital monoterapi lebih sedikit digunakan karena fenobarbital

bukan merupakan *firstline* terapi untuk epilepsi pada anak. Fenobarbital merupakan terapi *secondline* atau *thirdline* yang digunakan pada anak-anak dengan epilepsi.³ Selain itu, responden terbanyak kedua dalam penggunaan obat antiepilepsi adalah kombinasi fenitoin dan asam valproat. Menurut penelitian Tedyanto *et al.* (2020) menyebutkan jika penggunaan kombinasi asam valproat dengan fenitoin dapat menghasilkan kontrol kejang yang baik.⁴³ Kombinasi fenobarbital dan fenitoin juga umum digunakan. Menurut mekanisme aksinya, kedua obat ini memiliki mekanisme aksi yang saling mendukung yaitu fenitoin sebagai penghambat kanal Na, sedangkan fenobarbital merupakan GABA *enhancer*. Politerapi dikatakan rasional apabila OAE yang digunakan secara kombinasi memiliki mekanisme yang berbeda.⁴⁴ Studi Kusumastuti *et al.* (2014) menyatakan bahwa terapi awal pasien epilepsi sebaiknya menggunakan monoterapi dosis kecil yang dinaikkan secara bertahap hingga dosis efektif tercapai. Bila bangkitan masih tidak terkontrol, OAE lini pertama diganti dengan OAE lini kedua yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda dari OAE sebelumnya. Penambahan OAE ketiga dilakukan jika respon pasien belum optimal meskipun dengan dosis OAE maksimal.⁴⁵

Dari total 23 responden yang mendapatkan asam valproat secara monoterapi, sebanyak 16 responden memiliki kadar tidak sesuai rentang terapi, dengan 14 responden memiliki *clinical outcome* yang baik (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan) dan 2 responden memiliki *clinical outcome* yang tidak baik (durasi bebas kejang < 6 bulan); 7 responden memiliki kadar sesuai rentang terapi, dengan 5 responden memiliki *clinical outcome* yang baik (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan) dan 2 responden memiliki *clinical outcome* yang tidak baik (durasi bebas kejang < 6 bulan). Pada kelompok responden yang mendapatkan asam valproat secara politerapi, sebanyak 6 responden memiliki kadar yang tidak sesuai kisaran terapi, dengan

3 responden memiliki *clinical outcome* yang baik (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan) dan 3 responden memiliki *clinical outcome* yang tidak baik (durasi bebas kejang <6 bulan); 18 responden memiliki kadar sesuai kisaran terapi, yakni 8 responden memiliki *clinical outcome* yang baik (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan) dan 10 responden memiliki *clinical outcome* yang tidak baik (durasi bebas kejang <6 bulan). Antara kelompok responden pediatrik yang mendapatkan monoterapi dan politerapi asam valproat, diperoleh hasil uji *Chi Square* bernilai $p > 0,05$. Hal ini memiliki arti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar asam valproat dalam darah terhadap *clinical outcome* yang dicapai oleh responden. Hasil penelitian ini serupa dengan hasil penelitian Lingga *et al.* (2013) yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kesesuaian kadar terhadap kisaran terapi dengan *clinical outcome* yang dicapai.²² Dalam penelitian yang dilakukan oleh Vijaya *et al.* (2010), dilaporkan sebanyak 53,33% pasien memiliki kadar asam valproat di bawah rentang terapi (subterapeutik) yang menunjukkan respon parsial dan 46,66% pasien berada pada rentang terapi yang tidak menunjukkan respon yang lengkap dalam pengendalian kejang.¹⁵

Keterbatasan penelitian ini yaitu pada hasil perhitungan kadar obat dalam darah responden yang menggunakan rumus farmakokinetika, sehingga belum dapat dipastikan kadar obat dalam darah yang sesungguhnya. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kadar obat dalam darah secara aktual dengan mengambil sampel darah pasien secara langsung.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pada dosis dan frekuensi pemberian obat antiepilepsi pada responden pediatrik yang menderita epilepsi, didapatkan

jumlah responden yang memiliki kadar tidak sesuai kisaran terapi sebanyak 38 responden (52,05%) dan responden yang memiliki kadar obat sesuai kisaran terapi berjumlah 35 responden (47,95%). Tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kadar obat dalam darah terhadap *clinical outcome* yang dicapai oleh responden. Meski demikian, perlu adanya peran apoteker di Rumah Sakit dalam pemantauan kadar obat dalam darah secara farmakokinetika. Hal tersebut dilakukan untuk menjamin kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor, sehingga keberhasilan terapi yang diinginkan dapat tercapai dan efek toksik yang mungkin terjadi pada responden dapat dihindari.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami sampaikan kepada LPPM Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto atas pemberian dana penelitian yang kami terima dan juga kepada *founder* Komunitas Epilepsi Indonesia atas izin, kesempatan waktu, dan tempat yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana BLU Universitas Jenderal Soedirman tahun anggaran 2020.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ikawati Z. Farmakoterapi penyakit sistem syaraf pusat, cetakan ketiga. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2011.

2. Mustarsid, Nur FT, Setiawati SR, Salimo H. Pengaruh obat anti epilepsi terhadap Gangguan daya ingat pada epilepsi anak. *Sari Pediatri*. 2011;12(5):302–6. doi: 10.14238/sp12.5. 2011.302-306
3. National Clinical Guideline Centre (UK). The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
4. Mehndiratta S. Phenytoin-induced encephalopathy in a child. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(4):460–1. doi: 10.4103/0253-7613.186209
5. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW, et al. Pellock's pediatric epilepsy: Diagnosis and therapy fourth edition. New York: Demos Medical. 2017.
6. Davison AS, Milan AM, Roberts NB. The consequences of valproate overdose. *Clin Chem*. 2011;57(9):1233–7. doi: 10.1373/clinchem.2010.151225
7. Walker R, Whittlesea C. Clinical pharmacy and therapeutics, 5th edition. China: Elsevier Ltd; 2012.
8. Thaker SJ, Gandhe PP, Godbole CJ, Bendkhale SR, Mali NB, Thatte UM, et al. A prospective study to assess the association between genotype, phenotype and Prakriti in individuals on phenytoin monotherapy. *J Ayurveda Integr Med*. 2017;8(1):37–41. doi: 10.1016/j.jaim.2016.12.001
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
10. Junaid T, Wu X, Thanukrishnan H, Venkataramanan R. Therapeutic drug monitoring. In: *Clinical pharmacy education, practice and research*. Amsterdam: Elsevier; 2019.
11. Suryoputri MW, Mustikaningtias I, Maharani L. Pemantauan kadar obat indeks terapi sempit melalui estimasi kadar obat di dalam darah pada pasien rawat inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo, Purwokerto. *Indones J Clin Pharm*. 2020;9(2):105–17. doi: 10.15416/ijc p.2020.9.2.105
12. Jacob S, Nair AB. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs in R&D*. 2016; 16(4):303–16. doi: 10.1007/s40268-016-0148-6
13. Winter M. Farmakokinetika klinik dasar. Jakarta: EGC; 2013.
14. Larry BA. Applied clinical pharmacokinetics, 2nd edition. New York: The Graw-Hill Companies; 2008.
15. Vijayakumar S, Radhika Y, Guduru VK, Chodavarapu R. Therapeutic drug monitoring of valproic acid in pediatric epileptic patients. *Int Bull Drug Res*. 2010; 1(1):11–8.
16. Shaikh AS, Liu H, Li Y, Cao L, Guo R. Therapeutic drug monitoring of valproic acid. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31(4):1773–6. doi: 10.3389/fphar.2020.01245
17. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5): 816–34. doi: 10.1111/bcp.13510
18. Cruz MM, Ruiz ME, Romero AAC, Robles-Piedras AL. Appropriateness of antiepileptic drug-level monitoring at a childrens hospital in Mexico. *Biomed Pharmacol J*. 2017;10(1):329–35. doi: 10.13005/bpj/1113
19. Sharma S, Tabassum F, Dwivedi P, Agarwal R, Kushwaha S, Bala K, et al. Critical appraisal of serum phenytoin variation with patient characteristics in a North Indian population. *Neurol India*. 2015;63(2):202–8. doi: 10.4103/0028-3886.156281
20. Wahyono D. Farmakokinetika klinik konsep

- dasar dan terapan dalam farmasi klinik. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2013.
21. Al-Lela OQB, Hassan Y, Aziz NA, Rashid MRA, Lin LC. Pharmacokinetic study of phenytoin in Malaysian pediatric patients at Penang Hospital. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(1):98–101.
22. Lingga HN, Hakim L, Pramantara IDP. Evaluasi dosis asam valproat pada pasien epilepsi anak. *J Manag Pharm Pract*. 2013; 3(2):137–42. doi: 10.22146/jmpf.112
23. Clarke W, Dasgupta A. Clinical challenges in therapeutic drug monitoring: Special populations, physiological conditions, and pharmacogenomics. Amsterdam: Elsevier; 2016.
24. United State Food and Drug Administration. Pediatric exclusivity study age group. USA: Food and Drug Administration; 2014.
25. Wang Y, Li Z. Utilization of antiepileptic drug on monotherapy and polytherapy for children at Shanghai in China. *Int J Pharmacol* 2016;12(5):496–504. doi: 10.3923/ijp.2016.496.504
26. Andrianti PT, Gunawan PI, Hoesin F. Profil epilepsi anak dan keberhasilan pengobatannya di RSUD Dr. Soetomo tahun 2013. *Sari Pediatr*. 2016;18(1):34–9. doi: 10.14238/sp18.1.2016.34-39
27. Eyong KI, Ekanem EE, Asindi AA, Chimaeze T. Clinical profile of childhood epilepsy in Nigerian children seen in a tertiary hospital. *Int J Contemp Pediatr*. 2017; 4(4):1138–41. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20172658
28. Farghaly WM, Elhamed MAA, Hassan EM, Soliman WT, Yhia MA, Hamdy NA. Prevalence of childhood and adolescence epilepsy in Upper Egypt (desert areas). *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018; 54(1):1–7. doi: 10.1186/s41983-018-0032-0
29. Suwarba IGNM. Insidens dan karakteristik klinis epilepsi pada anak. *Sari Pediatr*. 2011;13(2):123–8. doi: 10.14238/sp13.2.2011.123-8
30. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benbihi L, Benilha, Oubaiche MA, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study. *Epilepsy Res*. 2015;111:10–7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.12.014.
31. Vozikis A, Goulionis JE, Nikolakis D. Risk factors associated with epilepsy: A case-control study. *Health Sci J*. 2012; 6(3):509–17.
32. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: A population-based study. *Epilepsy research*. 2011;95(1–2):110–8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.03.009.
33. Mangunatmadja I, Mulyani DI, Pardede SO, Tridjaja B, Wulandari HF. Faktor risiko epilepsi intrakabel pada anak dengan epilepsi umum. *J Indones Med Assoc*. 2019;69(2):59–65. doi: 10.1234/jinma.v69i2
34. Dewi NP. Analisis pola penggunaan obat antiepilepsi di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Madani Propinsi Sulawesi Tengah. *J Farmasi Muhammadiyah Kuningan*. 2020;5(1):12–8. doi: 10.55093/jurnalfarmaku.v5i1.103
35. World Health Organization. Epilepsy: A public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019.
36. Hasibuan MH, Mahama CN, Tumewah R. Profil penyandang epilepsi di Poliklinik Saraf RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Juli 2015–Juni 2016. *e-CliniC*. 2016;4(2):1–5. doi: 10.35790/ec.1.4.2.2016.14373.
37. Raj HDT, Sylvia A, Chidambaranathan S, Nirmala P. Monotherapy and polytherapy in Paediatric seizures: A prospective, observational study in a tertiary care teaching hospital. *IAIM*. 2017;4(10):97–

- 104.
38. Lee JW, Dworetzky B. Rational polytherapy with antiepileptic drugs. *Pharmaceuticals*. 2010;3(8):2362–79. doi: 10.3390/ph3082362
39. Khairani AF, Sejahtera DP, Fauzal IA. Strategi pengobatan epilepsi: monoterapi dan politerapi. *Berkala NeuroSains*. 2019; 18(3):115–9. doi: 10.22146/bns.v18i3.55017
40. Wijaya JS, Saing JH, Destariani CP. Politerapi anti epilepsi pada penderita epilepsi anak. *Cermin Dunia Kedokt*. 2020; 47(3):191–4. doi: 10.55175/cdk.v47i3.370
41. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs: Rational polytherapy?. *Seizure*. 2011;20(5):369–75. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.004
42. Maryam IS, Wijayanti IAS, Tini K. Karakteristik klinis pasien epilepsi di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode Januari–Desember 2016. *Callosum Neurol*. 2018;1(3):89–94. doi: 10.29342/cnj.v1i3.29
43. Tedyanto EH, Chandra L, Adam OM. Gambaran penggunaan obat anti epilepsi (OAE) pada penderita epilepsi berdasarkan tipe kejang di Poli Saraf Rumkital DR. Ramelan Surabaya. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2020; 9(1):77–84. doi: 10.30742/jikw.v9i1.748
44. Wijayatri R, Ikawati Z, Ghofir A. Perbandingan monoterapi dengan politerapi pada epilepsi jenis idiopathic generalised tonic clonic. *J Manag Pharm Pract*. 2013; 3(2):93–8. doi: 10.22146/jmpf.106
45. Kusumastuti K, Gunadharma S, Kustiowati E. Pedoman tatalaksana epilepsi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2014.