



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi

(Journal of Management and Pharmacy Practice)



Kerjasama dengan :



Direktorat
Bina Pelayanan Kefarmasian



Ikatan Apoteker Indonesia



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF)

Journal of Management and Pharmacy Practice

DAFTAR ISI

Daftar isi	i
Formulir untuk berlangganan Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi	iii
Pengukuran Kinerja Instalasi Farmasi RSUD Panembahan Senopati Bantul dengan <i>Balanced Scorecard</i> <i>Gusti Ayu Putu Sri Erwinayanti, Achmad Purnomo, Satibi</i>	81-86
Profil Farmakokinetika Bupivakain pada Pasien Hamil Normotensi yang Menjalani <i>Sectio Caesarea</i> <i>Dita Ayulia Dwi Sandi, Djoko Wahyono, Farida Hayati, Yusmein Uyun</i>	87-92
Perbandingan Monoterapi dengan Politerapi pada Epilepsi Jenis <i>Idiopathic Generalised Tonic Clonic</i> <i>Ratna Wijayatri, Zullies Ikawati, Abdul Ghofir</i>	93-98
Pencapaian Program KB Pria: Vasektomi di Kecamatan Dlingo dan Sewon, Kabupaten Bantul <i>Novitrisia Widowati, Agus Joko Pitoyo, Agus Heruanto Hadna</i>	99-109
Perumusan Strategi Instalasi Farmasi untuk Peningkatan Kepuasan <i>Stakeholder</i> Rumah Sakit <i>Destiana Eka Oktaviantari, Lukman Hakim, Endang Yuniarti</i>	110-116
Perbandingan Efektivitas Konseling dan Poster terhadap Kepatuhan dan Luaran Terapi pada Pasien Hipertensi <i>Risani Andaliasia Putri, Retnosari Andrajati, Anton Bahtiar</i>	117-124
Analisis Pengaruh Faktor Produksi Mesin dan Tenaga Kerja terhadap Produksi Obat Epexol Tablet <i>I Gusti Ngurah Agung Windra W.P., Achmad Fudholi, Samsubar Saleh</i>	125-131
Perkiraan Kadar Fenitoin dalam Darah dan Hasil Terapi pada Pasien Epilepsi <i>Satrio Wibowo Rahmatullah, Lukman Hakim, I Dewa Putu Pramantara</i>	132-136
Evaluasi Dosis Asam Valproat pada Pasien Epilepsi Anak <i>Herningtyas Nautika Lingga, Lukman Hakim, I Dewa Putu Pramantara</i>	137-143
Analisis Strategi Peningkatan Mutu Pelayanan Instalasi Farmasi Rumah Sakit <i>Naniek Widyaningrum, Sampurno, Djoko Wahyono</i>	144-152

EVALUASI DOSIS ASAM VALPROAT PADA PASIEN EPILEPSI ANAK

EVALUATION OF VALPROIC ACID DOSE USED FOR PAEDIATRIC WITH EPILEPSY

Herningtyas Nautika Lingga¹⁾, Lukman Hakim²⁾, I Dewa Putu Pramantara³⁾

1) Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

2) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

3) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Epilepsi merupakan penyakit kronis di bidang neurologi dan penyakit kedua terbanyak setelah stroke. Asam valproat tergolong obat dengan indeks terapi sempit yang memerlukan pengawasan level obat dalam plasma dan penyesuaian dosis untuk mencegah timbulnya efek toksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perkiraan kadar asam valproat dalam serum dan *clinical outcome* pada pasien epilepsi anak di RSUD Sleman Yogyakarta jika dilihat dari durasi bebas kejang.

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan desain observasional deskriptif. Subyek penelitian adalah pasien epilepsi anak dengan terapi asam valproat periode Januari 2010-Desember 2012 umur 1 sampai 18 tahun, laki-laki maupun perempuan yang rutin kontrol minimal selama 6 bulan berturut-turut. *Clinical outcome* diamati melalui durasi bebas kejang yang dibagi menjadi 2 kategori, yaitu < 6 bulan (*outcome* tidak baik), dan ≥ 6 bulan (*outcome* baik).

Hasil penelitian sebanyak 99 pasien memenuhi kriteria inklusi dengan kelompok umur kurang atau sama dengan 5 tahun sebanyak 27,28%, dan 36,36% untuk kelompok umur >5-12 tahun dan >12-18 tahun. Perhitungan nilai perkiraan kadar asam valproat dalam serum rerata untuk kelompok perempuan nilai C_{ss}^{max} sebesar 86,32±49,25 mg/L dan nilai C_{ss}^{min} 33,26±22,06 mg/L, pada kelompok laki-laki nilai C_{ss}^{max} sebesar 94,91±44,72 mg/L dan nilai C_{ss}^{min} 38,57±20,72 mg/L. Pada kelompok pasien yang mendapat monoterapi sebanyak 52,33% memberikan *outcome* baik, dan 47,67% memberikan *outcome* tidak baik, sedangkan pada kelompok pasien dengan terapi kombinasi 61,54% memberikan *outcome* baik dan 38,46% memberikan *outcome* tidak baik.

Kata kunci: Epilepsi, Asam Valproat, *Clinical Outcome*, Pasien Anak

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease in neurology and the second most common disorder after stroke. Valproic acid is categorised to the medicine with a narrow therapeutic index which requires monitoring of plasma drug levels and dose adjustments to prevent toxic effects. This study aimed to determine the estimated value of valproic acid concentration in serum and clinical outcomes in paediatric patients with epilepsy observed from seizure-free duration at Sleman Regional General Hospital, Yogyakarta.

This study was a retrospective study with descriptive observational design. Subjects were paediatric patients with epilepsy who received valproic acid treatment over the period of January 2010-December 2012, 1 to 18 years old, boys or girls who were routinely controlled for at least 6 consecutive months. Clinical outcomes were observed through the duration of the seizure-free which were divided into 2 categories i.e. <6 months (unfavorable outcome), and ≥ 6 months (a good outcome).

The proportion of 99 patients who met the inclusion criteria were 27.28% less than or equal to 5 years old, whereas 5-12 years and 12-18 years age groups had the same percentage which was 36.36%. From the calculation, average estimated value of valproic acid concentrations in serum for girls group were C_{ss}^{max} as much as 86.32±49.25 mg/L and C_{ss}^{min} 33.26±22.06 mg/L, while in boys group were C_{ss}^{max} as much as 94.91±44.72 mg/L and C_{ss}^{min} 38.57±20.72 mg/L. Based on the duration of seizure free, clinical outcome showed that the percentage of patients in monotherapy group had good and poor outcomes with 52.33% and 46.67% respectively, while 61.54% and 38.46% of patients in polytherapy group had good and poor outcome respectively.

Keywords: Epilepsy, Valproic Acid, Clinical Outcome, Paediatric

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit kronis di bidang neurologi dan penyakit kedua terbanyak setelah stroke (Blum, 2003). Epilepsi terjadi disebabkan oleh berbagai etiologi dengan gejala tunggal yang khas yaitu serangan yang terjadi

tiba-tiba dan berulang yang disebabkan oleh lepas muatan listrik kortikal secara berlebihan (Mustarsid dkk., 2011). Kasus epilepsi di Indonesia berjumlah sedikitnya 700.000-1.400.000 kasus dengan pertambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan sekitar 40-50% dari prevalensi tersebut terjadi pada anak-anak (Suwarba, 2011).

Asam valproat adalah antiepilepsi yang luas digunakan di Indonesia dan tergolong dalam obat

Penulis Korespondensi :

Herningtyas Nautika Lingga, S. Farm., Apt

Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada

Jl. Sekip Utara Yogyakarta

Email: ninukryo@yahoo.co.id

dengan indeks terapi sempit yang memerlukan pengawasan pada level obat dalam plasma dan penyesuaian dosis untuk mencegah timbulnya efek toksik. Pelaksanaan TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*) di Indonesia belum dapat dilakukan mengingat biaya yang diperlukan relatif mahal. Namun, masih bisa dilakukan dengan pendekatan secara farmakokinetika dengan menghitung perkiraan kadar obat dalam darah. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perkiraan kadar asam valproat dalam serum dan *clinical outcome* yang diperoleh pada pasien epilepsi anak jika dilihat dari durasi bebas kejang.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan desain observasional deskriptif. Metode *sampling* yang digunakan adalah *purposive sampling* dengan subyek penelitian pasien epilepsi anak yang mendapat terapi asam valproat periode Januari 2010-Desember 2012 umur 1 sampai 18 tahun, laki-laki maupun perempuan yang rutin kontrol minimal selama 6 bulan berturut-turut.

Perhitungan nilai perkiraan kadar asam valproat dalam serum pada keadaan tunak dan besar dosis pemeliharaan dilakukan dengan menggunakan rumus. Rumus kadar asam valproat dalam serum pada keadaan tunak (Bauer, 2008; Winter, 1994):

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

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

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

Rumus dosis pemeliharaan asam valproat (Winter, 1994):

$$D_M = \frac{C_{ss}^{ave} \times Cl \times \tau}{S \times F}$$

dimana F adalah fraksi bioavailabilitas, D_M adalah dosis asam valproat (mg), τ adalah interval dosis (jam), dan S adalah *salt factor*. *Clinical outcome* diamati melalui durasi bebas kejang yang dilihat dari keterangan yang tercantum di rekam medis. Durasi bebas kejang dibagi menjadi 2, yaitu < 6

bulan (*outcome* tidak baik), dan ≥ 6 bulan (*outcome* baik).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2013 di Instalasi Rekam Medik RSUD Sleman Yogyakarta. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian berjumlah 99 pasien yang terdiri atas laki-laki dan perempuan dengan karakteristik sesuai tabel I.

Perhitungan perkiraan kadar asam valproat dalam serum pada keadaan tunak (C_{ss}) yang dilakukan pada penelitian terbagi menjadi 3, yaitu C_{ss}^{ave} , C_{ss}^{max} , dan C_{ss}^{min} . Pada perhitungan digunakan beberapa parameter berdasarkan literatur seperti F, S, Vd dan Cl. Pada pasien anak umur ≤ 12 tahun digunakan nilai Vd 0,2 L/kg BB dan Cl 15 mL/kg BB/jam. Sedangkan untuk umur > 12 tahun digunakan nilai Vd 0,15 L/kg BB dan nilai Cl 10 mL/kg BB/jam. Hasil perhitungan rerata perkiraan kadar asam valproat untuk pasien epilepsi anak baik yang mendapat monoterapi maupun politerapi dapat dilihat pada tabel II dan III.

Dua puluh satu pasien epilepsi anak pada kelompok umur ≤ 12 tahun dengan monoterapi asam valproat mengalami durasi bebas kejang < 6 bulan. Dari 21 pasien sebanyak 10 pasien (47,62%) nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan > 100 mg/L, dan sebanyak 15 pasien (71,43%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil perhitungan < 50 mg/L. Pasien epilepsi anak pada kelompok umur ≤ 12 tahun dengan monoterapi asam valproat yang mengalami durasi bebas kejang ≥ 6 bulan sebanyak 33 pasien. Dari 33 pasien sebanyak 11 pasien (33,33%) nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan > 100 mg/L, dan sebanyak 28 pasien (84,85%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil perhitungan < 50 mg/L. Berdasarkan hasil perhitungan, untuk pasien epilepsi anak kelompok umur ≤ 12 tahun yang mendapat monoterapi dari 54 pasien terdapat 24 pasien (44,44%) yang nilai perkiraan C_{ss}^{ave} hasil perhitungan < 50 mg/L, dan 6 pasien (11,11%) nilai perkiraan C_{ss}^{ave} hasil perhitungan > 100 mg/L.

Dua puluh pasien epilepsi anak pada kelompok umur > 12 tahun dengan monoterapi asam valproat mengalami durasi bebas kejang < 6 bulan. Dari 20 pasien, sebanyak 2 pasien (10%) nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan > 100 mg/L, dan sebanyak 18 pasien (90%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil

Tabel I. Distribusi karakteristik pasien epilepsi anak

Karakteristik Pasien		
Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	49	49
Perempuan	50	51
Total	99	100
Umur	Jumlah	Persentase (%)
≤ 5 tahun	27	27,28
> 5-12 tahun	36	36,36
> 12-18 tahun	36	36,36
Total	99	100
Jenis Terapi	Jumlah	Persentase (%)
Asam valproat	86	86,87
Asam valproat + klobazam	1	1,01
Asam valproat + karbamazepin	1	1,01
Asam valproat + fenobarbital	1	1,01
Asam valproat + fenitoin	9	9,09
Asam valproat + topiramat	1	1,01
Total	99	100

Tabel II. Hasil perhitungan rerata perkiraan kadar asam valproat dalam serum pada keadaan tunak (C_{ss}^{ave} , C_{ss}^{max} , C_{ss}^{min}) pada pasien epilepsi anak yang mendapat monoterapi

Pasien	Jumlah	Durasi bebas kejang	Nilai perkiraan (mean ± SD)		
			C_{ss}^{ave} (mg/L)	C_{ss}^{max} (mg/L)	C_{ss}^{min} (mg/L)
Kelompok umur ≤ 12 tahun					
Laki-laki	9	< 6 bulan	68,69 ±20,25	104,18 ±30,71	42,35 ±12,48
Perempuan	12		73,53 ±52,37	113,55 ±78,21	44,58 ±33,01
Laki-laki	18	≥ 6 bulan	56,79 ±30,83	88,30 ±45,34	34,13 ±19,93
Perempuan	15		57,06 ±28,84	90,67 ±39,32	33,51 ±19,87
Kelompok umur > 12 tahun					
Laki-laki	7	< 6 bulan	73,83 ±45,16	109,31 ±63,24	47,27 ±30,69
Perempuan	13	< 6 bulan	40,12 ±10,85	63,07 ±12,25	24,02 ±9,70
Laki-laki	6	≥ 6 bulan	56,54 ±28,97	84,06 ±39,43	36,05 ±20,26
Perempuan	6		47,54 ±12,37	71,35 ±13,17	30,01 ±10,39

Tabel III. Hasil perhitungan rerata perkiraan kadar asam valproat dalam serum pada keadaan tunak (C_{ss}^{ave} , C_{ss}^{max} , C_{ss}^{min}) pada pasien epilepsi anak yang mendapat terapi kombinasi

Pasien	Jumlah	Durasi bebas kejang	Nilai perkiraan (mean ± SD)		
			C_{ss}^{ave} (mg/L)	C_{ss}^{max} (mg/L)	C_{ss}^{min} (mg/L)
Kelompok umur ≤ 12 tahun					
Laki-laki	3	< 6 bulan	103,58±44,24	157,09 ±67,09	63,87 ±27,28
Perempuan	1		24,80	37,61	15,29
Laki-laki	4	≥ 6 bulan	57,46±21,83	87,14 ±33,10	35,43 ±13,46
Perempuan	1		51,06	77,44	31,49
Kelompok umur > 12 tahun					
Laki-laki	0	< 6 bulan	-	-	-
Perempuan	1	< 6 bulan	52,08	75,67	33,99
Laki-laki	2	≥ 6 bulan	71,27±2,58	103,54 ±3,75	46,53 ±1,69
Perempuan	1		104,17	134,40	78,85

perhitungan <50 mg/L. Sedangkan pasien epilepsi anak pada kelompok umur >12 tahun dengan monoterapi asam valproat yang mengalami durasi bebas kejang ≥ 6 bulan sebanyak 12 pasien dengan 1 pasien (8,33%) nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan >100 mg/L, dan sebanyak 11 pasien (91,67%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil perhitungan <50 mg/L. Berdasarkan hasil perhitungan, untuk pasien epilepsi anak kelompok umur >12 tahun yang mendapat monoterapi dari 32 pasien terdapat 19 pasien (59,38%) nilai perkiraan C_{ss}^{ave} hasil perhitungan <50 mg/L, dan 3 pasien (9,38%) nilai perkiraan C_{ss}^{ave} hasil perhitungan >100 mg/L.

Pasien epilepsi anak yang mendapat terapi kombinasi dengan antiepilepsi lain sebanyak 13 pasien, dengan 9 pasien (69,23%) kelompok umur ≤ 12 tahun dan 4 pasien (30,77%) kelompok umur > 12 tahun. Sebanyak 6 pasien (66,67%) pada kelompok umur ≤ 12 tahun nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan > 100 mg/L, dan sebanyak 7 pasien (77,78%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil perhitungan < 50 mg/L. Pada kelompok umur > 12 tahun, sebanyak 3 pasien (75%) nilai perkiraan C_{ss}^{max} hasil perhitungan > 100 mg/L, dan sebanyak 3 pasien (75%) nilai perkiraan C_{ss}^{min} hasil perhitungan < 50 mg/L.

Kesesuaian kadar asam valproat dalam serum terhadap kisar terapi sangat penting, agar memberikan efek terapi yang optimal. Karena secara klinik kadar obat yang berada pada kisar terapi telah dibuktikan berkorelasi dengan efek terapi obat. Dalam kisar terapi dikenal istilah *Minimum Effective Concentration* (MEC) atau sering disebut nilai ambang efek, dan MTC (*minimum toxic concentration*) atau bisa disebut nilai ambang toksik (Hakim, 2012). Apabila berdasarkan hasil perhitungan, perkiraan kadar asam valproat memberikan nilai C_{ss}^{min} berada di bawah nilai MEC (50 mg/L), maka asam valproat tidak menimbulkan efek terapi. Sedangkan jika perkiraan kadar asam valproat memberikan nilai C_{ss}^{max} melebihi nilai MTC (100 mg/L), mungkin akan timbul gejala toksisitas.

Berdasarkan hasil penelitian ini, walaupun banyak perkiraan kadar asam valproat yang melebihi nilai MTC, tapi kadar tersebut masih jauh dari nilai kadar yang dapat menyebabkan intoksikasi serius yaitu 450 mg/L (Abbasi, 2012). Namun, diperlukan perhatian dalam pemberian dosis asam valproat karena termasuk obat dengan

indeks terapi sempit dan masih banyak perkiraan kadar asam valproat hasil perhitungan yang nilainya berada di bawah MEC. Masih banyaknya nilai perkiraan kadar asam valproat dalam serum yang tidak berada dalam kisar terapi (50-100 mg/L), kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan dalam dosis yang diberikan kepada masing-masing pasien dan variabilitas antar individu. Selain itu, untuk nilai parameter dalam perhitungan seperti volume distribusi (Vd) dan klirens (Cl) yang digunakan merupakan nilai dari pustaka yang merupakan hasil dari penelitian yang dilakukan terhadap populasi orang non Indonesia (umumnya dari ras Kaukasia). Jadi, mungkin saja nilai parameter tersebut kurang sesuai dengan kondisi populasi orang Indonesia. Sehingga hasil yang diperoleh pada perhitungan ini merupakan perkiraan kadar untuk pasien Indonesia.

Variabilitas antar individu sangat berpengaruh pada penetapan kadar obat dalam serum, diantaranya perbedaan kondisi pasien, tingkat keparahan penyakit, farmakogenomik, atau polimorfisme. Selain itu, adanya kombinasi dalam regimen terapi juga dapat mempengaruhi secara signifikan kadar obat (Hakim, 2012). Dari 99 pasien anak dengan epilepsi, ada sebanyak 43,43% yang nilai perkiraan C_{ss}^{ave} berada dalam kisar terapeutik. Berdasarkan hasil perhitungan perkiraan kadar asam valproat, ada beberapa pasien yang meskipun nilai perkiraan C_{ss}^{ave} asam valproat sudah berada dalam kisar terapi (50-100 mg/L) namun durasi bebas kejangnya < 6 bulan (*outcome* tidak baik). Hal ini mungkin disebabkan pada saat terapi kadar serum asam valproat tidak selalu berada dalam kisar terapi, namun yang tercapai adalah nilai $C_{ss}^{min} < 50$ mg/L. Sehingga asam valproat tidak memberikan efek yang menyebabkan pengendalian kejang terhadap pasien gagal. Selain itu juga adanya perbedaan tingkat keparahan epilepsi dan kondisi masing-masing individu pasien dapat menyebabkan adanya perbedaan *outcome* yang dicapai. Menurut Shargel dkk. (2005), *outcome* tidak tercapai juga dapat disebabkan oleh adanya perubahan kepekaan pada reseptor dan kemungkinan terjadi interaksi obat pada reseptor.

Clinical outcome yang dilihat adalah durasi bebas kejang yang ditetapkan selama 6 bulan. *Outcome* terapi dikatakan baik apabila dalam jangka

waktu 6 bulan berturut-turut setelah mendapat terapi asam valproat pasien terbebas dari kejang, dan sebaliknya *outcome* terapi dikatakan tidak baik apabila durasi bebas kejang kurang dari 6 bulan. Hal tersebut sesuai dengan yang diutarakan oleh Carpay dkk. (1998) dan Arts dkk. (1999) bahwa gambaran remisi yang baik adalah tercapainya remisi lebih atau sama dengan 6 bulan berturut-turut dalam terapi antiepilepsi. Berdasarkan penelitian, dari 86 pasien epilepsi anak yang mendapat monoterapi asam valproat sebanyak 45 pasien (52,33%) memberikan *outcome* yang baik, dan sebanyak 41 pasien (47,67%) memberikan *outcome* tidak baik. Jika diklasifikasikan berdasarkan perhitungan nilai perkiraan C_{ss}^{ave} yang sesuai kisar terapi (50-100 mg/L) dan tidak sesuai dengan kisar terapi (< 50 mg/L atau > 100 mg/L), maka untuk kelompok pasien yang mendapat monoterapi asam valproat diperoleh hasil seperti yang tercantum pada tabel IV.

Jika dilihat dari durasi bebas kejang pada pasien yang mendapat monoterapi asam valproat, kelompok pasien dengan hasil perhitungan C_{ss}^{ave} yang sesuai kisar terapi dari 34 pasien, sebanyak 18 pasien (52,94%) memberikan *outcome* yang baik dan sebanyak 16 pasien (47,06%) memberikan *outcome* tidak baik. Sedangkan pada kelompok pasien dengan hasil perhitungan C_{ss}^{ave} yang tidak sesuai kisar terapi, dari 52 pasien sebanyak 27 pasien (51,92%) yang mengalami *outcome* yang baik dan 25 pasien (48,08%) memberikan *outcome* tidak baik. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa kesesuaian nilai

perkiraan C_{ss}^{ave} tidak berhubungan secara bermakna dengan durasi bebas kejang (*outcome*) atau antara kelompok pasien dengan nilai perkiraan C_{ss}^{ave} sesuai kisar terapi dan kelompok pasien dengan nilai perkiraan C_{ss}^{ave} tidak sesuai kisar terapi tidak mengalami perbedaan yang signifikan dalam hal durasi bebas kejang.

Kumar dkk. (2010) menyebutkan bahwa hasil pengukuran kadar asam valproat pada pasien epilepsi pediatrik, sebanyak 53,33% nilai kadarnya berada di bawah kisar terapi (subterapeutik) dan menunjukkan respon parsial dalam pengendalian kejang. Sedangkan nilai kadar yang berada dalam kisar terapi sebanyak 46,66%, pada kelompok tersebut tidak menunjukkan respon yang lengkap dalam pengendalian kejang. Hasil serupa juga diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Forooghpour dkk. (2009), 67% pasien menunjukkan nilai kadar asam valproat yang berada di bawah kisar terapi (subterapeutik). Dari 67% pasien, sebanyak 75% pasien menunjukkan respon yang lengkap dan 17% pasien menunjukkan respon parsial dalam pengendalian kejang. Sedangkan pasien yang nilai kadarnya berada dalam kisar terapi hanya sebanyak 33%, dengan 66% menunjukkan respon yang lengkap dan 17% pasien menunjukkan respon parsial dalam mengontrol kejang.

Perez dkk. (2006) dalam penelitiannya yang dilakukan terhadap pasien pediatrik menyebutkan sebanyak 35,21% pasien nilai kadar asam valproat subterapeutik ($32,51 \pm 15,86$ mg/L), 18,31% pasien nilai kadar asam valproat

Tabel IV. Perbandingan *outcome* pada kelompok monoterapi dengan nilai C_{ss}^{ave} hasil perhitungan sesuai dan tidak sesuai dengan kisar terapi

Durasi bebas kejang	Nilai perkiraan C_{ss}^{ave}		Total	P value
	sesuai kisar terapi	tidak sesuai kisar terapi		
≥ 6 bulan	18	27	45	0,926
< 6 bulan	16	25	41	
Total	34	52	86	

Tabel V. Perbandingan *outcome* pada kelompok politerapi dengan nilai C_{ss}^{ave} hasil perhitungan sesuai dan tidak sesuai dengan kisar terapi

Durasi bebas kejang	Nilai perkiraan C_{ss}^{ave}		Total	P value
	sesuai kisar terapi	tidak sesuai kisar terapi		
≥ 6 bulan	6	2	8	0,569
< 6 bulan	3	2	5	
Total	9	4	13	

supraterapeutik ($120,98 \pm 16,21$ mg/L), dan hanya 46,48% pasien yang nilai kadar asam valproat berada pada kisar terapi ($72,33 \pm 14,19$ mg/L). Pada kelompok pasien yang mendapat terapi kombinasi dengan antiepilepsi lain, dari 13 pasien sebanyak 8 pasien (61,54%) memberikan *outcome* yang baik, dan sebanyak 5 pasien (38,46%) memberikan *outcome* tidak baik. Jika diklasifikasikan berdasarkan perhitungan nilai perkiraan C_{ss}^{ave} dapat dilihat pada tabel V.

Pada pasien yang mendapat terapi kombinasi dengan antiepilepsi lain, kelompok pasien dengan hasil perhitungan C_{ss}^{ave} yang sesuai kisar terapi dari 9 pasien, sebanyak 6 pasien (66,67%) memberikan *outcome* yang baik dan sebanyak 3 pasien (33,33%) memberikan *outcome* tidak baik. Sedangkan pada kelompok pasien dengan hasil perhitungan C_{ss}^{ave} yang tidak sesuai kisar terapi, dari 4 pasien sebanyak 2 pasien (50%) yang mengalami *outcome* yang baik dan 2 pasien (50%) memberikan *outcome* tidak baik. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa nilai $p > 0,05$ yang berarti juga tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal durasi bebas kejang antara kelompok C_{ss}^{ave} baik yang sesuai maupun tidak sesuai dengan kisar terapi.

Antara kelompok pasien epilepsi anak yang mendapat monoterapi asam valproat dan kelompok pasien epilepsi anak dengan terapi kombinasi, memberikan hasil uji statistik bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kesesuaian kadar terhadap kisar terapi dengan *clinical outcome* yang dicapai. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Forooghpour dkk. (2009), yang menyebutkan bahwa meskipun fluktuasi kadar asam valproat dalam serum tinggi, namun hasil pemantauan kadar asam valproat menunjukkan tidak ada korelasi/hubungan yang signifikan antara kadar asam valproat dalam serum dengan respon terapi. Hal yang juga berpengaruh terhadap *clinical outcome* yang dicapai oleh pasien adalah tingkat kepatuhan pasien terhadap regimen terapi. Pati dan Alexopoulos (2010) menyebutkan bahwa kepatuhan pasien terhadap regimen terapi merupakan salah satu faktor yang terkait dengan keberhasilan terapi epilepsi. Oleh karena itu, untuk mencapai *outcome* yang baik (durasi bebas kejang > 6 bulan) maka diusahakan

agar kadar asam valproat dalam serum selalu berada pada kisar terapi dengan cara pemberian dosis yang tepat sesuai kondisi pasien serta diperlukan kepatuhan yang tinggi oleh pasien akan pengobatan epilepsi.

KESIMPULAN

Perkiraan kadar asam valproat dalam serum rerata untuk kelompok perempuan nilai C_{ss}^{max} sebesar $86,32 \pm 49,25$ mg/L dan nilai C_{ss}^{min} $33,26 \pm 22,06$ mg/L, pada kelompok laki-laki nilai C_{ss}^{max} sebesar $94,91 \pm 44,72$ mg/L dan nilai C_{ss}^{min} $38,57 \pm 20,72$ mg/L.

Clinical outcome yang dinilai berdasarkan durasi bebas kejang menunjukkan bahwa pada kelompok pasien yang mendapat monoterapi sebanyak 52,33% memberikan *outcome* yang baik, dan 47,67% memberikan *outcome* yang tidak baik. Sedangkan pada kelompok pasien dengan terapi kombinasi 61,54% memberikan *outcome* baik dan 38,46% memberikan *outcome* tidak baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, A.A., 2012, *Valproate Toxicity*, <<http://emedicine.medscape.com/article/819315-overview>>. diakses pada 26 Juli 2013.
- Arts, W.F.M., Geerts, A.T., Brouwer, O.F., Peter, A.C.B, Stroink, H., Donselaar, C.A.V., 1999, The Early Prognosis of Epilepsy in Childhood; The Prediction of Poor Outcome. The Dutch Study of Epilepsy in Childhood, *Epilepsia*, 40: 726-734.
- Bauer, L.A., 2008, Valproic Acid, Dalam *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2nd ed, McGraw-Hill Companies Inc, USA.
- Blum WT., 2003, Diagnosis and Management of Epilepsy, *CMAJ*, 168: 441-448.
- Carpay, H.A., Arts, W.F.M., Geerts, A.T., Stroink, H., 1998, Epilepsy in Childhood; an Audit of Clinical Practice, *Arch Neurol*, 55: 668-673.
- Forooghpour, M., Mohammadpour, A.H., Mashhadian, N.V., Khayyat, M.H., Azarpajouh, M.R., Mokhber, N., dkk., 2009, Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid in Patients with Monotherapy at Steady State, *Iranian J Basic Med Sci*, 12; 146-49.

- Hakim, L., 2012, *Farmakokinetika Klinik–Konsep Untuk Rasionalisasi Regimen Dosis, Therapeutic Drug Monitoring, Konseling Pasien dan Pengembangan Obat*, PT Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Kumar, S.V., Radhika, Y., Vijayakumar, G., Ravikumar, Ch., 2010, Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid in Pediatric Epileptic Patients, *International Bulletin of Drug Research*, 1; 11-18.
- Mustarsid, Nur, F.T., Setiawati, S.R., Salimo, H., 2011, Pengaruh Obat Anti Epilepsi terhadap Gangguan Daya Ingat pada Epilepsi Anak, *Sari Pediatri*, 12 (5); 302-306.
- Pati, S., dan Alexopoulos, A.V., 2010, Pharmacoresistant Epilepsy: From Pathogenesis to Current and Emerging Therapies, *Cleveland Clinic J Med*, 77; 457-67.
- Perez, H.R., Cook, J., Arguelles, C.F., Guillen, G., 2006, Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid in Mexican Children, *Proc West Pharmacol Soc*, 49; 157-9.
- Shargel, L., Yu, A.B.C., Wu Pong, S., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed, McGraw-Hill Medical Publishing Division, Boston.
- Suwarba, I.G.N.M., 2011, Insidens dan Karakteristik Klinis Epilepsi pada Anak, *Sari Pediatri*, 13 (2); 123-8.
- Winter, M.E., 1994, *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 3rd ed., Applied Therapeutics, Inc., Vancouver.