

Artikel Penelitian

Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Luaran Klinis Asam Valproat Pada Epilepsi Pediatri

Factors Related To Clinical Outcome Of Valproic Acid In Pediatric Epilepsy

Dewi Latifatul Ilma^{*}, Nialiana Endah Endriastuti, Masita Wulandari Suryoputri

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

*Email: dewilatifatulilma@unsoed.ac.id

Abstrak

Epilepsi merupakan penyakit kronis dengan prevalensi tinggi pada pediatrik. Salah satu obat anti epilepsi yang banyak diresepkan pada pediatrik adalah asam valproat. Luaran klinis utama pengobatan anti epilepsi adalah tercapainya periode bebas kejang. Tercapainya luaran klinis epilepsi sulit diprediksi karena dipengaruhi oleh banyak faktor. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien epilepsi pediatrik yang menggunakan asam valproat. Pengambilan data dilakukan melalui wawancara kepada orangtua/wali pasien. Epilepsi dikatakan terkontrol jika tercapai periode bebas kejang ≥ 6 bulan selama menggunakan asam valproat. Analisis data dilakukan dengan uji *chi square* atau uji *Fisher*, dilanjutkan dengan uji regresi logistik binomial. Pasien pada penelitian ini berjumlah 39 pasien. Sebagian besar pasien pediatri (64.1%) yang menggunakan terapi asam valproat memiliki epilepsi yang terkontrol, dengan 20 pasien (51.3%) menggunakan monoterapi asam valproat. Faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien adalah jumlah obat antiepilepsi yang digunakan (*p-value* < 0.05). Meskipun demikian, epilepsi yang tidak terkontrol dapat menjadi penyebab pasien diberikan politerapi.

Kata Kunci: epilepsi pediatri, asam valproat, luaran klinis

Abstract

Epilepsy is a chronic disease with high prevalence in pediatrics. One of the most widely prescribed antiepileptic drugs in pediatrics is valproic acid. The main clinical outcome of antiepileptic treatment is achieving a seizure-free period. The achievement of this outcome is difficult to predict because it is influenced by many factors. This study aims to analyze the factors associated with the clinical outcome of pediatric epilepsy patients using valproic acid. Data were collected through interviews with the patient's parents/guardians. Epilepsy is controlled if a seizure-free period of ≥ 6 months was achieved while using valproic acid. Data analysis was performed using the chi-square test or Fisher's

test, followed by a binomial logistic regression test. There were 39 patients in this study. Most of the pediatric patients (64.1%) taking valproic acid therapy had controlled epilepsy, with 20 patients (51.3%) taking valproic acid monotherapy. The factor associated with the patient's clinical outcome was the number of antiepileptic drugs used (p -value <0.05). However, uncontrolled epilepsy may be the reason for patients being treated with polytherapy.

Keywords: pediatric epilepsy, valproic acid, clinical outcome

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit kronis yang menyerang otak pada segala usia. Sekitar 50 juta orang di dunia menderita epilepsi, menjadikan epilepsi sebagai beban bagi pelayanan kesehatan (WHO, 2019). Sebanyak 1-2% populasi pediatri menderita epilepsi sehingga epilepsi merupakan salah satu penyakit yang paling umum didiagnosis pada pediatri (Knupp, Koh and Park, 2012). Prevalensi kasus epilepsi pada pediatrik di Indonesia diperkirakan sekitar 40-50%. Prevelensi ini didasarkan pada paling sedikit jumlah kasus sebanyak 700.000-1.400.000 kasus dengan penambahan 70.000 kasus baru setiap tahun (Perdossi, 2014). Sebagian besar epilepsi pada pediatri di Indonesia terjadi pada usia 1-5 tahun (42%), dengan permulaan onset pada usia <1 tahun (46%) (Suwarba, 2016).

Pengobatan epilepsi merupakan pengobatan jangka panjang dengan luaran klinis utama tercapainya periode bebas kejang tanpa efek samping yang tidak dapat ditoleransi (Glauser *et al.*, 2013; Halford and Edwards, 2020). Obat anti epilepsi (OAE) yang paling banyak diresepkan adalah asam valproat, termasuk untuk epilepsi pada pediatri. Asam valproat diketahui memiliki spektrum antikonvulsan paling luas dibandingkan OAE yang lain. Efektivitasnya terbukti pada berbagai tipe kejang dan sindrom epilepsi (Romoli *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian terkait luaran klinis pasien epilepsi menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian Niriayo *et al.* (2018) menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien epilepsi tetap mengalami kekambuhan kejang, meskipun dengan penggunaan OAE yang optimal. Buruknya kontrol terhadap epilepsi dapat menyebabkan resiko tinggi hingga menyebabkan kematian akibat status epileptikus, *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP), dan cedera yang tidak disengaja (Jang *et al.*, 2018). Hasil ini berbeda dari penelitian lain yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien (75.7%) mendapatkan keberhasilan terapi setelah menggunakan OAE (Andrianti, Gunawan and Hoesin, 2016). Perbedaan hasil ini menunjukkan bahwa banyak faktor yang dapat mempengaruhi luaran klinis dari penggunaan OAE (Obiako *et al.*, 2014; Nakashima *et al.*, 2015; Niriayo *et al.*, 2018). Faktor-faktor yang telah diketahui berpengaruh terhadap luaran klinis adalah kepatuhan terapi, pendidikan pasien, dukungan dari keluarga, frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali, status epileptikus, defisit neurologis, kelainan neurologis penyerta, dan pemberian antiepilepsi yang terlambat (Obiako *et al.*, 2014; Triono and Herini, 2016; Niriayo *et al.*, 2018).

Penilaian terhadap luaran klinis epilepsi dan faktor-faktor yang mempengaruhinya penting dilakukan untuk mengembangkan strategi terapi, sehingga penyebab tidak terkontrolnya epilepsi pasien dapat diidentifikasi (Niriayo *et al.*, 2018). Sepengetahuan peneliti, penelitian terkait faktor-faktor yang mempengaruhi luaran klinis pasien epilepsi masih terbatas di Indonesia, khususnya yang spesifik tentang asam valproat. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien epilepsi pediatrik yang menggunakan asam valproat.

BAHAN DAN METODE

Desain dan Partisipan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan teknik pengambilan data secara total sampling selama 2 bulan (Juni-Juli 2020) pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien pediatrik yang berusia 0-18 tahun dengan diagnosis epilepsi, menggunakan terapi asam valproat selama minimal 6 bulan, serta bersedia mengikuti penelitian hingga selesai dibuktikan dengan persetujuan dalam mengisi *informed consent* untuk orangtua/wali pasien dan *assent* untuk pasien. Kriteria eksklusinya yaitu pasien yang tidak memiliki data lengkap (jenis kelamin, usia, pendidikan orang tua, obat antiepilepsi yang digunakan, keraturan minum obat, lama terapi asam valproat, dan luaran klinis).

Prosedur Pengumpulan Data

Proses pengambilan data diawali dengan menyebarkan *googleform* secara daring kepada anggota Komunitas Epilepsi Indonesia. Penyebaran data melalui *googleform* dilakukan untuk menyaring pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Selanjutnya dilakukan wawancara melalui telepon berdasarkan daftar pertanyaan yang sesuai dengan *case report form* (crf) untuk memperoleh data berupa jenis kelamin, usia, pendidikan orang tua, jenis epilepsi, obat antiepilepsi (OAE) yang digunakan, tipe epilepsi, keraturan minum obat, lama terapi asam valproat, dan luaran klinis. Wawancara dilakukan kepada orangtua/wali pasien. Validasi data pasien dilakukan melalui triangulasi sumber data dengan meminta orangtua/wali pasien menunjukkan bukti berupa foto OAE yang digunakan, resep/etiket obat yang diresepkan oleh dokter, dan/atau catatan perkembangan penyakit epilepsi pasien.

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara statistik untuk melihat hubungan faktor-faktor berupa jenis kelamin, usia, pendidikan orang tua, jumlah obat epilepsi (monoterapi/politerapi), keteraturan minum obat, dan lama terapi asam valproat dengan luaran klinis pasien. Faktor jenis kelamin dibagi menjadi laki-laki dan perempuan, usia dibagi menjadi ≤ 12 tahun dan > 12 tahun, pendidikan orangtua meliputi pendidikan dasar (sekolah dasar-sekolah menengah pertama-sekolah menengah atas/kejuruan) dan pendidikan tinggi (diploma-strata 2), jumlah obat

antiepilepsi meliputi monoterapi (terapi hanya menggunakan asam valproat) dan politerapi (terapi menggunakan asam valproat dan OAE lain yang digunakan secara kombinasi), serta lama terapi asam valproat yaitu <2 tahun dan ≥ 2 tahun. Variabel lain yaitu keteraturan minum obat didasarkan pada pernyataan dari orangtua/wali yang diwawancarai bahwa pasien rutin mengkonsumsi OAE sesuai aturan dan dosis penggunaan yang diresepkan oleh dokter. Luaran klinis pasien yaitu epilepsi pasien terkontrol jika periode bebas kejang ≥ 6 bulan selama menggunakan asam valproat, dan tidak terkontrol jika pasien mengalami serangan kejang dalam 6 bulan selama menggunakan asam valproat. Hubungan masing-masing faktor terhadap luaran klinis dianalisis menggunakan uji *chi square*. Faktor-faktor yang tidak memenuhi persyaratan uji *chi square* dianalisis dengan uji *Fisher*. Analisis uji *chi square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara faktor-faktor jenis kelamin, jumlah OAE, lama terapi asam valproat, dan pendidikan orang tua dengan luaran klinis pasien. Sedangkan uji *Fisher* dilakukan untuk menganalisis faktor usia dan keteraturan minum obat. Selanjutnya dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik binomial untuk faktor-faktor yang memiliki nilai *p-value* <0.25 yaitu jumlah OAE, keteraturan minum obat, dan lama terapi asam valproat. Hasil analisis dikatakan signifikan jika *p-value* <0.05 .

Etika Penelitian

Pengambilan data penelitian pada Komunitas Epilepsi Indonesia berdasarkan persetujuan dari pendiri Komunitas Epilepsi Indonesia. Penelitian ini telah lolos uji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman dengan nomor registrasi 100/EC/KEPK/V/2020. Seluruh orangtua/wali dan pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini telah memberikan persetujuan dalam bentuk *informed consent* dan *assent*.

HASIL

Gambaran Karakteristik Pasien

Pasien pediatrik yang diikutsertakan pada penelitian ini berjumlah 39 pasien. Karakteristik pasien dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, pendidikan orang tua, jumlah obat antiepilepsi (OAE), keteraturan minum obat, lama terapi asam valproat, luaran klinis, dan tipe epilepsi. Karakteristik pasien dicantumkan pada tabel I.

Tabel I. menunjukkan bahwa pasien paling banyak berusia ≤ 12 tahun yaitu 37 pasien (94.9%) dengan rata-rata usia 5 ± 4 tahun. Jenis kelamin yang mendominasi yaitu jenis kelamin perempuan sebanyak 20 pasien (51.3%). Sebagian besar orangtua pasien berpendidikan dasar dari sekolah dasar (SD) hingga sekolah menengah atas/kejuruan (SMA/SMK) yaitu sebanyak 17 pasien (43.6%). Pasien yang mendapatkan monoterapi sebanyak 25 pasien (64.1%) dan politerapi sebanyak 14 pasien (35.9%). Kombinasi OAE yang digunakan adalah kombinasi asam valproat dengan fenitoin, fenobarbital, gabapentin, karbamazepin, klobazam, lamotrigin, levitiracetam, gabapentin atau topiramate.

Tabel I. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Usia (tahun)		
≤12	37	94.9
>12	2	5.1
Rata-rata	5 ± 4	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	48.7
Perempuan	20	51.3
Pendidikan orang tua		
Pendidikan dasar (SD-SMA/SMK)	17	43.6
Pendidikan tinggi (Diploma-S2)	12	56.4
Jumlah Obat Antiepilepsi (OAE)		
Monoterapi	25	64.1
Politerapi	14	35.9
Keteraturan Minum Obat		
Ya	32	82.1
Tidak	7	17.9
Lama Terapi Asam Valproat (tahun)		
<2	20	51.3
≥2	19	48.7
Rata-rata	3.35 ± 3.67	
Luaran Klinis		
Epilepsi terkontrol	25	64.1
Epilepsi tidak terkontrol	14	35.9
Tipe Epilepsi		
Tidak tahu	20	51.3
Umum	13	33.3
Parsial-Fokal	5	12.8
Sindrom Ohtahara	1	2.6

Keterangan. SD : Sekolah Dasar, SMA : Sekolah Menengah Atas, SMK: Sekolah Menengah Kejuruan, S2: Strata 2

Luaran klinis yaitu epilepsi terkontrol jika periode bebas kejang ≥6 bulan selama menggunakan asam valproat, dan tidak terkontrol jika pasien mengalami serangan kejang dalam 6 bulan selama menggunakan asam valproat

Politerapi dengan 2 kombinasi OAE digunakan oleh 9 pasien yaitu masing-masing 2 pasien menggunakan kombinasi asam valproat dengan fenitoin, kombinasi asam valproat dan karbamazepin oleh 3 pasien, kombinasi asam valproat dengan fenobarbital, gabapentin, klobazam atau lamotrigin oleh masing-masing 1 pasien. Politerapi dengan 3 kombinasi OAE digunakan oleh 5 pasien dengan rincian 2 pasien mengkombinasikan asam valproat, fenobarbital,

dan fenitoin, sedangkan masing-masing 1 pasien mengkombinasikan asam valproat dengan fenitoin dan karbamazepin, atau asam valproat dengan levitiracetam dan topiramet, atau asam valproat dengan topiramet dan karbamazepin.

Karakteristik pasien lain yaitu terkait keteraturan minum obat, lama terapi asam valproat, luaran klinis, dan tipe epilepsi. Keteraturan minum obat pasien didasarkan pada pernyataan responden ketika dilakukan wawancara yaitu responden menyatakan bahwa OAE selalu diminum secara rutin oleh pasien. Jumlah pasien yang teratur mengkonsumsi OAE sebanyak 32 pasien (82.1%). Terkait dengan lama terapi, sebagian besar pasien yaitu 20 pasien (51.3%) menggunakan asam valproat durasi <2 tahun dengan rata-rata 3.35 ± 3.67 tahun. Epilepsi pasien sebagian besar terkontrol yaitu sebanyak 25 pasien (64.1%) mengalami periode bebas kejang ≥ 6 bulan. Tetapi, sebagian besar responden tidak mengetahui jenis epilepsi yang dialami pasien dan hanya 19 pasien (48.7%) yang tipe epilepsinya diketahui, yaitu epilepsi umum sebanyak 13 pasien (33.3%), parsial-fokal sebanyak 5 pasien (12.8%), dan Sindrom Ohtahara sebanyak 1 pasien (2.6%).

Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Luaran Klinis

Faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan luaran klinis yaitu jenis kelamin, jumlah OAE, lama terapi asam valproat, dan pendidikan orang tua, masing-masing dianalisis menggunakan uji *chi square* karena data berupa data kategori. Beberapa faktor seperti usia dan keteraturan minum obat tidak memenuhi syarat uji *chi square* karena berdasarkan analisis, terdapat data dengan frekuensi harapan yang kurang dari 5. Faktor yang tidak memenuhi persyaratan uji *chi square* dianalisis dengan uji *Fisher*. Hubungan dikatakan signifikan jika nilai $p < 0.05$. Hasil uji *chi square* dan uji *Fisher* tercantum pada tabel II.

Berdasarkan hasil uji statistik, diketahui bahwa faktor yang terkait secara signifikan dengan luaran klinis pasien yaitu jumlah OAE yang digunakan (*p-value*: 0.006). Sementara faktor-faktor lain yaitu usia, jenis kelamin, keteraturan minum obat, lama terapi asam valproat, dan pendidikan orangtua tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran klinis pasien (*p-value*: > 0.05).

Hasil analisis faktor-faktor yang dilakukan secara independen menggunakan uji *chi square* dan *fisher* merupakan dasar dalam melakukan uji regresi logistik binomial. Faktor-faktor yang diuji menggunakan uji regresi logistik binomial adalah faktor-faktor yang memiliki nilai *p-value* <0.25, yaitu jumlah OAE, keteraturan minum obat, dan lama terapi asam valproat. Usia pasien tidak diikutsertakan dalam uji regresi logistik binomial karena adanya data yang bernilai 0, sehingga nilai 95% CI tidak dapat dihitung. Hasil uji regresi logistik binomial dapat dilihat pada tabel III.

Tabel II. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Luaran Klinis (N=39)

Faktor-Faktor	Luaran Klinis		p-value
	Epilepsi Tidak Terkontrol N (%)	Epilepsi Terkontrol N (%)	
Usia (tahun)			
≤12	12 (30.8%)	25 (64.1%)	0.123 [†]
>12	2 (5.1%)	0	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	6 (15.4%)	13 (33.5%)	0.584
Perempuan	8 (20.5%)	12 (30.8%)	
Jumlah OAE			
Monoterapi	5 (12.8%)	20 (51.3%)	0.006*
Politerapi	9 (23.1%)	5 (12.8%)	
Keteraturan Minum Obat			
Ya	10 (25.6%)	22 (56.4%)	0.225 [†]
Tidak	4 (10.3%)	3 (7.7%)	
Lama Terapi Asam Valproat (tahun)			
<2	5 (12.8%)	15 (38.5%)	0.143
≥2	9 (23.1%)	10 (25.6%)	
Pendidikan Orang Tua			
Pendidikan dasar	5 (12.8%)	11 (28.2%)	0.945
Pendidikan tinggi	9 (23.1%)	14 (35.9%)	

Keterangan. *: p-value <0.05, †: uji Fisher

Tabel III. Hasil Uji Regresi Logistik Binomial (N=39)

Karakteristik	Luaran Klinis		OR (95%CI)	p-value
	Epilepsi Tidak Terkontrol N (%)	Epilepsi Terkontrol N (%)		
Jumlah OAE				
Monoterapi	5 (12.8%)	20 (51.3%)	0.168 (0.032-0.876)	0.034*
Politerapi	9 (23.1%)	5 (12.8%)		
Keteraturan Minum Obat				
Ya	10 (25.6%)	22 (56.4%)	0.468 (0.071-3.077)	0.430
Tidak	4 (10.3%)	3 (7.7%)		
Lama Terapi Asam Valproat (tahun)				
<2	5 (12.8%)	15 (38.5%)	0.796 (0.156-4.072)	0.784
≥2	9 (23.1%)	10 (25.6%)		

Keterangan. *: p-value <0.05

Uji menggunakan regresi logistik binomial, diperoleh hasil bahwa faktor yang secara signifikan paling berhubungan dengan luaran klinis pasien adalah jumlah

OAE yang digunakan (OR: 0.168, 95% CI:0.032-0.876). Sebagian besar pasien pediatri (64.1%) yang menggunakan terapi asam valproat memiliki epilepsi yang terkontrol, dengan 20 pasien (51.3%) menggunakan monoterapi asam valproat..

PEMBAHASAN

Asam valproat telah digunakan secara luas sebagai pengobatan epilepsi pada pediatri. Rekomendasi penggunaan asam valproat pada pediatrik yaitu untuk tipe epilepsi umum dan parsial-fokal (Glauser *et al.*, 2013). Tipe epilepsi yang diketahui diderita oleh pasien pada penelitian ini adalah epilepsi umum (33.3%) dan parsial-fokal (12.8%). Terdapat 1 pasien (2.6%) yang mengalami Sindrom Ohtahara. Sindrom Ohtahara atau *early infantile epileptic encephalopathy* (IEEE) adalah kelaianan neurologi terkait usia yang terjadi di otak, ditandai dengan hilangnya fungsi neurologi secara progresif, *electroencephalographic* abnormal, dan kejang. Pasien dengan Sindrome Ohtahara dapat diterapi dengan asam valproat (Nariai, Duberstein and Shinnar, 2018)

Parameter keberhasilan terapi pada pasien epilepsi dinilai dari tercapainya periode bebas kejang yang terkait dengan peningkatan kualitas hidup pasien (Niriayo *et al.*, 2018; Halford and Edwards, 2020). Tercapainya periode bebas kejang dalam 6 bulan terapi merupakan penanda yang baik terhadap respon jangka panjang dari OAE (Xia, Ou and Pan, 2017). Pada penelitian ini, sebanyak 20 pasien (51.3%) menunjukkan luaran klinis epilepsi yang terkontrol berdasarkan pengamatan periode bebas kejang minimal selama 6 bulan ketika menggunakan asam valproat. Terdapat perbedaan hasil terkait resiko kekambuhan kejang pada pasien dengan periode bebas kejang selama 6 bulan. Penelitian Bonnett *et al.* (2010) menemukan bahwa terdapat resiko kekambuhan kejang <20% dalam kurun waktu 12 bulan sejak tercapainya periode bebas kejang selama 6 bulan, sedangkan pada tahun 2017, Bonnett *et al.* menyatakan bahwa resikonya meningkat menjadi >20%. Meskipun demikian, periode bebas kejang selama 6 bulan dapat dijadikan dasar untuk menilai bahwa luaran klinis pasien epilepsi terkontrol.

Penelitian ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang tidak berhubungan secara signifikan ($p\text{-value} > 0.05$) dengan luaran klinis pasien adalah usia, jenis kelamin, pendidikan orang tua, keteraturan minum obat dan lama terapi asam valproat. Terkait faktor usia dan jenis kelamin, Arhan *et al.* (2010) juga menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara faktor usia dan jenis kelamin dengan luaran klinis pada pasien epilepsi pediatri. Pasien epilepsi pediatri pada penelitian Arhan *et al.* (2010) lebih banyak berjenis kelamin pria dengan usia mendominasi ≤ 12 tahun. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang kami lakukan yaitu jumlah pasien perempuan lebih banyak (51.3%) dibanding pria (48.7%), tetapi dengan hasil usia yang serupa yaitu didominasi oleh usia ≤ 12 tahun (94.9%). Pediatri rentan mengalami epilepsi karena belum optimalnya perkembangan sistem saraf pusat, tetapi secara bersamaan refrakter terhadap konsekuensi terjadinya serangan akut kejang (Minardi *et al.*, 2019). Sedangkan perbedaan hasil dapat disebabkan oleh populasi penelitian yang berbeda.

Tingkat pendidikan orang tua tidak signifikan berhubungan dengan dengan luaran klinis pasien ($p=0,804$), tetapi pasien dengan orangtua yang memiliki pendidikan tinggi, luaran klinisnya lebih banyak yang terkontrol (35.9%) dibanding dengan orangtua yang hanya berpendidikan dasar (28.2%). Pendidikan tinggi seseorang berhubungan dengan semakin luasnya tingkat wawasan dan pengetahuan. Pada orang tua yang memiliki anak yang menderita epilepsi, dibutuhkan tingkat pengetahuan, pemahaman, dan kesadaran diri untuk mencari informasi sehingga dapat memperbaiki respon terhadap penyakit epilepsi yang pada akhirnya diharapkan dapat mencapai target keberhasilan terapi (Hagemann *et al.*, 2016).

Jumlah pasien yang menyatakan rutin mengkonsumsi OAE sebanyak 32 pasien (82.1%), tetapi hanya 10 pasien (25.6%) yang epilepsinya terkontrol. Pengukuran keteraturan minum obat hanya berdasarkan pernyataan dari orangtua/wali yang diwawancarai sehingga akan sulit dilakukan perbandingan dengan data penelitian yang ada. Keteraturan minum obat dalam penelitian ini berbeda dengan pengukuran kepatuhan. Untuk menghindari bias dalam pengukuran kepatuhan pasien, maka perlu digunakan suatu instrumen yang terstandar, dengan dikonfirmasi silang berdasarkan data resep ulang yang diterima pasien dan/atau sisa OAE dalam suatu periode tertentu (Gurumurthy, Chanda and Sarma, 2017). Metode wawancara yang digunakan pada penelitian ini merupakan metode yang mudah untuk dilakukan, tetapi hasilnya paling tidak dapat diandalkan karena subjektivitas dari hasil yang diperoleh (Lam and Fresco, 2015). Karena adanya bias tersebut, dapat menyebabkan hasil yang berbeda dengan penelitian lain. Hal ini terbukti dari adanya hasil yang berbeda dengan penelitian Niriayo *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa epilepsi yang tidak terkontrol seharusnya berhubungan dengan kepatuhan terhadap pengobatan OAE yang rendah

Asam valproat diketahui dapat mencegah kekambuhan kejang pasien epilepsi dalam jangka waktu yang lama. Faktor yang terkait dengan efektivitas yaitu lama terapi OAE (Mazurkiewicz-Beldzińska, Szmuda and Matheisel, 2010). Pada penelitian ini, meskipun lama terapi tidak berhubungan dengan luaran klinis pasien, tetapi pasien banyak yang epilepsinya telah terkontrol dengan penggunaan asam valproat <2 tahun (38.5%). Hasil ini dapat diinterpretasikan bahwa asam valproat yang digunakan <2 tahun dapat memberikan luaran klinis yang diharapkan. Data penelitian jangka panjang yang membandingkan lama terapi OAE dengan luaran klinis pasien masih terbatas, sehingga penting melakukan penelitian tersebut untuk melihat signifikansi perbandingan lama terapi OAE. Meskipun demikian, Mazurkiewicz-Beldzińska, Szmuda and Matheisel (2010) menyatakan bahwa setelah 2 tahun, pasien tetap menggunakan asam valproat karena selama 2 tahun terapi, asam valproat terbukti memiliki efektivitas yang baik.

Faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien melalui analisis bivariat dan multivariat adalah jumlah OAE yang digunakan (p -value <0.05). Berdasarkan hasil penelitian, pasien yang menggunakan monoterapi asam valproat memiliki luaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan politerapi

asam valproat dengan OAE lain. Asam valproat merupakan terapi lini pertama pada pasien epilepsi umum. Jika dibandingkan dengan OAE lain, monoterapi asam valproat terbukti memberikan hasil yang lebih baik dalam mengontrol terjadinya kejang pada epilepsi umum (Tang *et al.*, 2017; Nevitt *et al.*, 2018). Penggunaan politerapi OAE tidak menjamin terjadinya peningkatan periode bebas kejang, bahkan dikaitkan dengan peningkatan resiko terjadinya efek samping (Stephen and Brodie, 2012). Hal serupa dikatakan oleh Nirriayo *et al.* (2018), bahwa pasien yang mendapatkan kombinasi tiga OAE dan mengalami efek samping, memiliki periode bebas kejang yang rendah. Terbukti pada penelitian ini bahwa pasien dengan politerapi OAE lebih banyak memiliki luaran klinis yang tidak terkontrol (23.1%), dibandingkan dengan yang terkontrol (12.8%). Akan tetapi, kondisi tidak terkontrolnya epilepsi pasien dapat menjadi penyebab pasien diberikan politerapi. Pada penelitian ini, sebanyak 9 pasien (23.1%) dengan politerapi OAE memiliki epilepsi yang tidak terkontrol. Politerapi dapat diberikan jika OAE pertama atau kedua menunjukkan respon suboptimal dan pasien dapat mentoleransi penambahan terapi. Pemilihan politerapi disarankan dari golongan obat yang memiliki mekanisme farmakologi yang berbeda (Stephen and Brodie, 2012).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu jumlah pasien yang kecil sehingga dapat mengurangi kekuatan analisis. Data yang diperoleh melalui wawancara dengan orangtua/wali pasien dapat menimbulkan bias, sehingga untuk mengurangi bias tersebut, dilakukan penyamaan persepsi antar pengambil data sebelum dan sesudah wawancara, serta menggunakan *case report form* (crf) yang distandarisasi. Evaluasi setelah wawancara dilakukan dengan mendiskusikan hasil wawancara sehingga antar pengambil data memiliki persepsi yang sama terhadap interpretasi jawaban yang diberikan oleh responden.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien pediatri (64.1%) yang menggunakan terapi asam valproat memiliki epilepsi yang terkontrol, dengan 20 pasien (51.3%) menggunakan monoterapi asam valproat. Faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien adalah jumlah obat antiepilepsi yang digunakan (p -value <0.05). Meskipun demikian, epilepsi yang tidak terkontrol dapat menjadi penyebab pasien diberikan politerapi.

REFERENSI

- Andrianti, P. T., Gunawan, P. I. & Hoesin, F., 2016. Profil epilepsi anak dan keberhasilan pengobatannya di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2013. *Sari Pediatri*, 18(1):34. doi: 10.14238/sp18.1.2016.34-39.
- Arhan, E., Serdaroglu, A., Kurt, A.N.C. & Aslanyavrusu, M., 2010. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure*, 19(9): 553–557. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.017.
- Bonnett, L. J., Tudur-Smith, C., Williamson, P.R. & Marson, A.G., 2010. Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: Further analysis of the multicentre study of early epilepsy and single seizures. *BMJ*, 341(7785): 1–8. doi: 10.1136/bmj.c6477.
- Bonnett, L. J., Powell, G.A., Tudur-Smith, C. & Marson, A., 2017. Risk of a seizure recurrence after a breakthrough seizure and the implications for driving: Further analysis of the standard versus new antiepileptic drugs (SANAD) randomised controlled trial. *BMJ*

- Open*, 7(7): 1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015868.
- Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E. & Tomson, T., 2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3): 551–563. doi: 10.1111/epi.12074.
- Gurumurthy, R., Chanda, K. & Sarma, G. R. K., 2017. An evaluation of factors affecting adherence to antiepileptic drugs in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Singapore Medical Journal*, 58(2): 98–102. doi: 10.11622/smedj.2016022.
- Hagemann, A., Pfäfflin, M., Nussbeck, F.W. & May, T.W., 2016. The efficacy of an educational program for parents of children with epilepsy (FAMOSEs): Results of a controlled multicenter evaluation study. *Epilepsy and Behavior*, 64: 143–151. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.027.
- Halford, J. J. & Edwards, J. C., 2020. Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(2): 91–107. doi: 10.1111/ane.13257.
- Jang, M., Sakadi, F., Tassiou, N.R., Grundy, S.J., Woga, A., Kenda, B.A., Qiu, H., Cohen, J.M., Carone, M., Mateen, F.J., Hospital, M.G. & Hospital, D., 2018. Impact of Poorly Controlled Epilepsy in the Republic of Guinea Minyoung. *Seizure*, (61): 71–77. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.018.Impact.
- Knupp, K., Koh, S. & Park, K., 2012. Pediatric Epilepsy. *Neurology Clinical Practice*, 2(1), pp. 40–47. doi: 10.1212/CPJ.0b013e31824c6cbd.
- Lam, W. Y. & Fresco, P., 2015. Medication adherence measures: an overview. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2015(October 11): 1–12. doi: 10.1155/2015/217047.
- Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Szmuda, M. & Matheisel, A., 2010. Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. *Seizure*, 19(3): 195–197. doi: 10.1016/j.seizure.2010.01.014.
- Minardi, C., Minacapelli, R., Valastro, P., Vasile, F., Pitino, S., Pavone, P., Astuto, M. & Murabito, P., 2019. Epilepsy in children: from diagnosis to treatment with focus on emergency. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1):39. doi: 10.3390/jcm8010039.
- Nakashima, H., Oniki, K., Nishimura, M., Ogusu, N., Shimomasuda, M., Ono, T., Matsuda, K., Yasui-Furukori, N., Nakagawa, K., Ishitsu, T. & Saruwatari, J., 2015. Determination of the optimal concentration of valproic acid in patients with epilepsy: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *PLoS ONE*, 10(10):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0141266.
- Nariai, H., Duberstein, S. & Shinnar, S., 2018. Treatment of epileptic encephalopathies: current state of the art. *Journal of Child Neurology*, 33(1): 41–54. doi: 10.1177/0883073817690290.
- Nevitt, S. J., Sudel, M., Weston, J., Smith, C.T. & Marson, A.G., 2018. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Review*, (12):1–4. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.Copyright.
- Niriayo, Y. L., Mamo, A., Kassa, T.D., Asgedom, S.W., Atey, T.M., Gidey, K., Demoz, G.T. & Ibrahim, S., 2018. Treatment outcome and associated factors among patients with epilepsy. *Scientific Reports*. Springer US, 8(1):1–9. doi: 10.1038/s41598-018-35906-2.
- Obiako, O. R., Sheikh, T.L., Kehinde, J.A., Iwuozo, E.U., Ekele, N., Elonu, C.C., Amaechi, A.U. & Hayatudeen, N., 2014. Factors affecting epilepsy treatment outcomes in Nigeria. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(6):360–367. doi: 10.1111/ane.12275.
- Perdossi., 2014. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*. V. Edited by K. Kusumastuti, S. Gunadharma, and E. Kustiowati. Jakarta: Airlangga University Press.
- Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V.E., Verrotti, A., Calabresi, P. & Costa, C., 2018. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Current Neuropharmacology*, 17(10): 926–946. doi: 10.2174/1570159x17666181227165722.
- Stephen, L. J. & Brodie, M. J., 2012. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: Pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Current Opinion in Neurology*, 25(2): 164–172. doi: 10.1097/WCO.0b013e328350ba68.
- Suwarba, I. G. N. M., 2016. Insidens dan karakteristik klinis epilepsi pada anak. *Sari Pediatri*, 13(2):123. doi: 10.14238/sp13.2.2011.123-8.
- Tang, L., Ge, L., Wu, W., Yang, X., Rui, P., Wu, Y., Yu, W. & Wang, X., 2017. Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of

- comparative studies. *Seizure*, 51:1059–1311. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.001.
- Triono, A. & Herini, E. S., 2016. Faktor prognostik kegagalan icerapi epilepsi pada anak dengan monoterapi. *Sari Pediatri*, 16(4): 248. doi: 10.14238/sp16.4.2014.248-53.
- WHO., 2019. *Epilepsy*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Accessed: 23 March 2021).
- Xia, L., Ou, S. & Pan, S., 2017. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome. *Frontiers in Neurology*, 8(DEC):1–7. doi: 10.3389/fneur.2017.00658.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada LPPM Universitas Jenderal Soedirman yang telah memberikan pembiayaan dana untuk penelitian ini melalui skim Riset Dosen Pemula (RDP) dengan nomor kontrak T/673/UN23.18/PT.01.03/2020, kepada Ibu Nurhaya Nurdin, S.Kep.Ns.MN.MPH selaku pendiri Komunitas Epilepsi Indonesia atas izin yang diberikan dalam perekrutan responden, dan mahasiswa (Mia Nurul F, Taqiyahni, dan Diah Ayu Rohmaningtias) yang membantu proses pengambilan data.

KONTRIBUSI PENULIS

DLI berperan dalam analisis data. DLI, NEE, dan MWS berkontribusi dalam merancang konsep penelitian, perekrutan responden, penulisan naskah, dan menyetujui versi akhir naskah.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan kelisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2021