

Efek Samping Polifarmasi Asam Valproat dan Topiramat Dibandingkan Monofarmasi Asam Valproat pada Pasien Epilepsi

Rista Harwita Putri, Alifiani Hikmah Putranti
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Latar belakang. Dua pertiga kasus epilepsi membaik dengan OAE dan keberhasilan bebas kejangnya dengan monofarmasi dicapai pada 55% kasus. Sedangkan sisanya mendapatkan polifarmasi. Pemberian polifarmasi meningkatkan angka bebas kejang tetapi juga dapat meningkatkan kejadian efek samping obat.

Tujuan. Untuk melihat efek samping polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pasien epilepsi anak di RS Dr. Kariadi Semarang.

Metode. Desain kohort prospektif pasien epilepsi di poli anak RSUP dr. Kariadi Semarang periode 2018 hingga 2020. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi diambil secara *consecutive sampling*. Trombositopenia dan peningkatan kadar enzim transaminase merupakan variabel yang diteliti. Hubungan antara polifarmasi dan risiko efek samping dilihat melalui risiko relatif (RR). Nilai p bermakna apabila $p < 0,05$.

Hasil. Didapatkan 23 anak mendapatkan polifarmasi dan 23 anak mendapatkan monofarmasi. Analisis menunjukkan terdapat peningkatan kejadian trombositopenia pada anak yang mendapatkan polifarmasi dibandingkan monofarmasi pada 6 bulan pertama terapi epilepsi ($p = 0,044$). Anak yang mendapatkan polifarmasi memiliki kejadian peningkatan kadar enzim SGOT lebih tinggi (OR 4,4; IK 95% 1,2-15,4; $p = 0,017$) dan SGPT lebih tinggi (OR 9,6; IK 95% 1,1-86,2; $p = 0,047$) dibandingkan monofarmasi pada 6 bulan pertama terapi epilepsi.

Kesimpulan. Terdapat peningkatan kejadian trombositopenia dan peningkatan kadar enzim transaminase pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi. **Sari Pediatri** 2021;23(4):247-54

Kata kunci: asam valproat, topiramat, trombositopenia, SGOT, SGPT

The Side Effects of Valproic Acid and Topiramate Polypharmacy Compared to Valproic Acid Monopharmacy in Epilepsy Patients

Rista Harwita Putri, Alifiani Hikmah Putranti

Introduction. Two-third of epilepsy cases will improve with anti epileptic drug and a seizure-free state can be achieved in 55% of cases. The remaining will receive polypharmacy. Polypharmacy increases the seizure-free state but it also increases the side effects. This study aims to analyze the side effects of valproic acid and topiramate polypharmacy compared to valproic acid monopharmacy in pediatric epilepsy patients at Kariadi Hospital Semarang.

Method. A prospective cohort design study of epilepsy patients was conducted at Neurology Clinic Dr. Kariadi Hospital from 2018 to 2020. The side effects that will be studied are thrombocytopenia and elevated levels of transaminase enzymes. The relationship between polypharmacy and the risk of side effects is also seen through the value of the relative risk (RR). P value is considered significant if $p < 0.05$.

Results. Of 46 children, 23 (50%) children received polypharmacy and 23 (50%) children received monopharmacy. The analysis showed that there was a significant difference in the incidence of thrombocytopenia in children receiving polypharmacy compared to monopharmacy in the first 6 months of epilepsy therapy ($p = 0.044$). Children who received polypharmacy had a higher incidence of elevated SGOT (OR 4.4; 95% CI 1.2-15.4; $p = 0.017$) and elevated SGPT (OR 9.6; 95% CI 1.1- 86.2; $p = 0.047$) compared to polypharmacy in the first 6 months of therapy.

Conclusion. There was a significant difference in the incidence of thrombocytopenia and elevated levels of transaminase enzymes in children receiving valproic acid and topiramate polypharmacy compared to valproic acid polypharmacy in the first 6 months of epilepsy therapy. **Sari Pediatri** 2021;23(4):247-54

Keywords: valproic acid, topiramate, thrombocytopenia, SGOT, SGPT

Alamat korespondensi: Rista Harwita Putri, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Jl. Dr. Soetomo No.16. Semarang, Jawa Tengah. Email: rista.hp@gmail.com

Kejang pada epilepsi merupakan kondisi akut dan berlangsung sementara. Hal tersebut dapat juga disertai penurunan kesadaran, gangguan motorik, sensorik, atau psikis yang dirasakan oleh pasien dan dapat disaksikan oleh orang lain.¹

Penelitian *prospective, population-based* tahun 2009 mengestimasi insiden dari kejang tanpa provokasi dan epilepsi sekitar 20-80 per 100.000 anak pertahun.² Pada saat ini, kemajuan bidang farmakologi menjadikan banyak obat epilepsi baru berhasil dikembangkan.^{3,4} Studi observasi kohort selama 30 tahun di Skotlandia menunjukkan bahwa 64% kasus epilepsi dapat membaik dengan pemberian obat anti epilepsi (OAE) dan keberhasilan bebas kejang dengan monofarmasi, baik lini pertama maupun kedua dapat dicapai pada 55% kasus. Sisanya, jika monofarmasi gagal maka diberikan polifarmasi.

Polifarmasi dikaitkan dengan peningkatan progresif kebebasan kejang hampir tiga kali lipat, sedangkan keadaan bebas kejang dengan monofarmasi tetap stagnan sekitar 60% selama beberapa dekade. Angka bebas kejang pada pasien yang menerima polifarmasi meningkat dari 3,0% menjadi 8,4%.⁵ Sebagian besar ahli setuju dengan polifarmasi rasional, yaitu kombinasi OAE yang memiliki efek kerja sinergis. Bila terapi monoterapi dengan obat alternatif terbukti tidak efektif, mungkin dibutuhkan terapi menggunakan dua anti-epileptik atau lebih. Terapi kombinasi meningkatkan toksisitas dan dapat timbul interaksi antar anti epilepsi. Sampai saat ini, data penelitian mengenai efek samping obat anti epilepsi monofarmasi maupun polifarmasi pada anak masih jarang.^{4,5}

Pada penelitian ini, akan dilihat kejadian efek samping asam valproat dibandingkan polifarmasi asam valproat dan topiramate. Kedua obat tersebut digunakan karena merupakan obat lini pertama dan kedua yang banyak digunakan saat ini serta metabolisme kedua obat ini yang berbeda. Metabolisme asam valproat sebesar 95% dilakukan di hepar, sedangkan topiramate sebagian besar dilakukan di ginjal.⁶

Peningkatan kejadian efek samping terapi kombinasi asam valproat dengan topiramate telah dilaporkan oleh Noh dkk⁷ mengenai peningkatan kejadian terjadinya ensefalopati hiperamonia serta laporan kasus Longin dkk⁸ dan Weise dkk mengenai kombinasi terapi asam valproat dan topiramate yang disertai peningkatan kejadian hiperamonia, trombositopenia, serta peningkatan fungsi hati setelah diberikan terapi

kombinasi.⁷⁻⁹ Atas dasar kajian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai kejadian peningkatan efek samping asam valproat dibandingkan polifarmasi asam valproat dan topiramate pada pasien epilepsi.

Metode

Jenis penelitian adalah penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif. Populasi penelitian ini adalah semua pasien anak dengan epilepsi, usia 1 - 18 tahun yang kontrol di poli anak RSUP dr. Kariadi Semarang pada Januari 2018 hingga Maret 2020. Kriteria inklusi adalah usia 1 tahun - 18 tahun, terdiagnosis menderita epilepsi jenis apapun, dan mendapatkan terapi minimal 6 bulan. Kriteria eksklusi adalah terdapat penyakit dasar hematologi, hepar, mendapatkan immunosupresan, ataupun mengonsumsi obat-obatan lain yang dapat memengaruhi hasil penelitian.

Subyek yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan dan menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian. Setelah itu, subyek dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan terapi epilepsi yang diterima, yaitu kelompok polifarmasi asam valproat dan topiramate serta kelompok monofarmasi asam valproat. Dilakukan pemeriksaan untuk mendapatkan data karakteristik pasien serta pemeriksaan laboratorium darah berupa nilai trombosit, SGOT dan SGPT sebanyak 2 kali, yaitu saat pertama diambil menjadi sampel penelitian dan 6 bulan setelahnya.

Pengambilan subyek dilakukan secara *consecutive sampling* dengan besar subyek masing-masing kelompok minimal 22 (polifarmasi dan monofarmasi). Uji statistik dengan menggunakan uji *chi square* jika memenuhi syarat, atau uji Fisher jika syarat uji *chi square* tidak terpenuhi. Hubungan antara terapi kombinasi asam valproat dengan topiramate terhadap peningkatan kejadian efek samping monofarmasi asam valproat dianalisis untuk diketahui risiko relatifnya (RR). Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$, rentang interval kepercayaan ditetapkan 95%. Analisis statistik menggunakan *software statistical package for social science* (SPSS) versi 23.0 *for windows*. Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian RS Dr. Kariadi.

Hasil

Sejumlah 46 subyek memenuhi kriteria inklusi dengan karakteristik subyek tertera pada Tabel 1. Sebanyak 23 anak mendapatkan monofarmasi asam valproat dan 23 anak mendapatkan terapi asam valproat dan topiramat. Variabel usia, dosis asam valproat, dosis topiramat, dan durasi terapi awal dihitung dengan dasar nilai median untuk pemusatan dan nilai minimal - maksimal sebagai penyebaran. Pemeriksaan laboratorium pertama dilakukan setelah anak mendapatkan terapi selama minimal 6 bulan dengan rentang durasi antara 6 sampai 9 bulan. Status nutrisi diinterpretasikan berdasarkan WHZ untuk anak ≤ 5 tahun dan IMT untuk anak >5 tahun. Terdapat perbedaan signifikan gangguan perkembangan pada anak yang mendapatkan

polifarmasi dibandingkan monofarmasi ($p=0,01$). Anak yang mendapat monofarmasi asam valproat memiliki gangguan perkembangan sebanyak 11 (47,8%) dan perkembangan normal 12 (52,2%). Anak yang mendapat terapi asam valproat dan topiramat memiliki gangguan perkembangan sebanyak 19 (82,6%) dan perkembangan normal 4 (17,4%) anak.

Penurunan dosis asam valproat dilakukan pada 5 pasien yang mendapatkan terapi kombinasi asam valproat dan topiramat dan 1 pasien yang mendapatkan monofarmasi asam valproat. Dari lima pasien yang mendapatkan polifarmasi didapatkan penurunan dosis asam valproat bervariasi antara 15 - 30 mg/kgbb/hari dari dosis awal sebelumnya 40 mg/kgbb/hari. Pasien monofarmasi yang dilakukan penurunan dosis asam valproat, dosis diturunkan dari 40 mg/kgbb/hari

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Median	Terapi epilepsi		p
		Asam valproat (n=23)	Asam valproat + topiramat (n=23)	
Usia (tahun)	8 (4-16)			0,06
Dosis asam valproat (mg/kgbb/hari)	40 (20-44)			0,01
Dosis topiramat (mg/kgbb/hari)	5 (2,2-9)			0,55
Durasi terapi awal	6 (6-9)			0,01
Jenis kelamin (%)				0,76 [¥]
Laki-laki		13 (48,1)	14 (51,9)	
Perempuan		10 (52,6)	9 (47,4)	
Status nutrisi (%)				0,99 [¥]
Baik		18 (51,4)	17 (48,6)	
Kurang		13 (75)	1 (25)	
Buruk		2 (28,6)	5 (71,4)	
Tipe kejang (%)				0,608 [¥]
General		22 (95,7)	20 (87)	
Parsial		1 (4,3)	3 (13)	
Kelainan anatomis (MRI/CT scan), (%)				0,15 [¥]
Ada kelainan		3 (13)	7 (30,4)	
Tidak ada kelainan		20 (87)	16 (69,9)	
Perkembangan (%)				0,01 ^{**¥}
Ada gangguan perkembangan		11 (47,8)	19 (82,6)	
Perkembangan normal		12 (52,2)	4 (17,4)	

Keterangan : * signifikan ($p < 0,05$), [¥] *chi square*

menjadi 30 mg/kgbb/hari.

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan peningkatan kejadian trombositopenia pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi. Pemberian polifarmasi atau monofarmasi pada pemeriksaan kedua tidak menunjukkan perbedaan signifikan.

Dari penelitian ini didapatkan rerata trombosit pemeriksaan pertama dan kedua kelompok polifarmasi adalah 255.000/UL dan 229.000/UL. Sementara rerata trombosit pemeriksaan pertama dan kedua kelompok monofarmasi adalah 250.000/UL dan 246.000/UL. Nilai trombosit minimum dan maksimum dari kedua kelompok yaitu 61.000/UL dan 427.000/UL. Dari 12 pasien yang mengalami trombositopenia didapatkan 10 pasien dengan rentang trombosit 100.000 – 150.000/UL. Hanya dua pasien dengan hasil trombosit di bawah 100.000/UL.

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kejadian peningkatan kadar enzim SGOT

pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi ($p < 0,05$). Anak yang mendapatkan polifarmasi memiliki kadar SGOT yang lebih tinggi dibandingkan yang mendapatkan monofarmasi pada 6 bulan pertama terapi (RR 4,4; IK 95% 1,2-15,4; $p = 0,017$).

Rerata SGOT pemeriksaan pertama dan kedua kelompok polifarmasi adalah 54,1 U/L dan 46,1 U/L. Sedangkan rerata SGOT pemeriksaan pertama dan kedua kelompok monofarmasi adalah 41,8 U/L dan 38,5 U/L. Nilai SGOT minimum dan maksimum dari kedua kelompok yaitu 22 U/L dan 361 U/L. Peningkatan SGOT ≥ 3 kali selama pemantauan didapatkan pada 3 pasien.

Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kejadian peningkatan kadar enzim SGPT pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi ($p < 0,05$). Anak yang mendapatkan polifarmasi memiliki

Tabel 2. Hasil uji beda trombositopenia

Kadar trombosit	Kelompok		p
	AV + TPM (n=23)	AV (n=23)	
Pemeriksaan 1			
<150.000	9 (39,1%)	3 (13%)	0,044 ^{¥*}
≥ 150.000	14 (60,9%)	20 (87%)	
Pemeriksaan 2			
<150.000	6 (26,1%)	4 (17,4%)	0,475 [¥]
≥ 150.000	17 (73,9%)	19 (82,6%)	

Keterangan : * signifikan ($p < 0,05$); [¥] *chi square*

Tabel 3. Hasil uji beda peningkatan kadar SGOT

Kadar SGOT	Kelompok		p	RR
	AV + TPM (n=23)	AV (n=23)		
Pemeriksaan 1				
>34	14 (60,9%)	6 (26,1%)	0,017 ^{¥*}	4,4
≤ 34	9 (39,1%)	17 (73,9%)		
Pemeriksaan 2				
>34	13 (56,5%)	12 (52,2%)	0,767 [¥]	
≤ 34	10 (43,5%)	11 (47,8%)		

Keterangan : * signifikan ($p < 0,05$); [¥] *chi square*, RR: risiko relatif

Tabel 4. Hasil uji beda peningkatan kadar SGPT

Kadar SGPT	Kelompok		p	RR
	AV + TPM (N= 23)	AV (N= 23)		
Pemeriksaan 1				
>60	7 (30,4%)	1 (4,3%)	0,047*	9,6
≤60	16 (69,6%)	22 (95,7%)		
Pemeriksaan 2				
>60	3 (13%)	3 (13%)	1,00 [‡]	
≤60	20 (87%)	20 (87%)		

Keterangan : * signifikan ($p < 0,05$); [‡] *chi square*, RR: risiko relatif

kadar SGPT yang lebih tinggi dibandingkan yang mendapatkan monofarmasi pada 6 bulan pertama terapi (RR 9,6; IK 95% 1,1-86,2; $p = 0,047$).

Rerata SGPT pemeriksaan pertama dan kedua kelompok polifarmasi adalah 43,6 U/L dan 30,7 U/L. Sedangkan rerata SGPT pemeriksaan pertama dan kedua kelompok monofarmasi adalah 44 U/L dan 35,4 U/L. Nilai SGPT minimum dan maksimum dari kedua kelompok yaitu 14 U/L dan 132 U/L. Peningkatan SGPT ≥ 2 kali selama pemantauan didapatkan pada 3 pasien.

Pembahasan

Polifarmasi dikaitkan dengan peningkatan progresif kebebasan kejang hampir tiga kali lipat berdasarkan studi di Skotlandia.⁵ Jika OAE lini pertama dan kedua gagal sebagai monofarmasi, peluang untuk mencoba monofarmasi lain dalam memberantas kejang sangat kecil. Dengan demikian, terapi OAE kombinasi patut dipertimbangkan. Sebagian besar ahli setuju dengan polifarmasi rasional, yaitu kombinasi OAE yang memiliki efek kerja sinergis. Kejadian efek samping obat pada pasien epilepsi tidak dapat dihindari, baik monofarmasi maupun polifarmasi. Pada penelitian kami akan dilihat kejadian efek samping asam valproat dibandingkan polifarmasi asam valproat dan topiramat.

Seluruh subyek penelitian dikategorikan berdasarkan terapi epilepsi yang diberikan dalam 6 bulan pertama pengobatan, baik kasus yang mendapatkan monofarmasi asam valproat ataupun terapi asam valproat dan topiramat. Pemilihan terapi ini didasarkan pada jenis serta frekuensi kejang yang terjadi sejak awal terapi. Karakteristik kedua kelompok subyek penelitian

berdasarkan usia, jenis kelamin, status nutrisi, tipe kejang, kelainan anatomis, dan perkembangan. Status perkembangan anak merupakan karakteristik penelitian yang memiliki perbedaan bermakna. Dosis asam valproat dan topiramat yang diberikan pada kedua kelompok masih dalam rentang dosis normal.

Asam valproat dapat meningkatkan *gamma-aminobutyric acid* (GABA) dengan menghambat degradasinya atau mengaktifasi sintesis GABA. Obat ini juga berpotensi terhadap respon GABA post sinaptik yang langsung menstabilkan membran serta memengaruhi kanal natrium. Sementara topiramat bekerja dengan menghambat kanal natrium (Na^+), meningkatkan aktivitas GABA_A, antagonis reseptor glutamat AMPAe, dan menghambat karbonat anhidrase yang lemah. Kedua obat ini memiliki patofisiologi yang sama sebagai terapi epilepsi, yaitu meningkatkan aktivitas GABA dan menghambat kanal natrium. Ekskresi asam valproat sebagian besar terjadi di hepar, seperti umumnya ekskresi OAE klasik, sedangkan ekskresi topiramat sebagian besar terjadi di ginjal. Kombinasi obat ini diharapkan tidak timbul efek samping yang dipengaruhi oleh enzim hepar.^{10,11}

Efek samping obat anti epilepsi kerap terjadi dan merupakan penyebab terbesar penghentian terapi. Beberapa efek samping terkait dengan dosis dan dapat diprediksi. Hal tersebut dapat diminimalkan dengan peningkatan dosis secara bertahap dan penurunan dosis ketika muncul gejala. Asam valproat di eliminasi melalui hepar sebanyak 95% dan salah satu produk metabolitnya adalah *diunsaturated metabolite 2,4-diene-valproic acid* yang merupakan hepatotoksin poten.¹⁹ Sementara topiramat di eliminasi melalui hepar hanya <20%. Thorsten¹³ meneliti kejadian efek samping terapi asam valproat, yaitu peningkatan berat

badan, rambut rontok, polikistik ovarii, pankreatitis, kelainan gastrointestinal, hepatotoksik, ensefalopati dan koagulopati sebagai efek samping jangka panjang pemberian asam valproat. Akan tetapi, penelitian mengenai efek samping polifarmasi asam valproat dan topiramate terhadap kejadian trombositopenia dan peningkatan enzim transaminase belum banyak dilakukan.

Hasil uji beda didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kejadian trombositopenia pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramate dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi. Kelompok anak yang mendapat polifarmasi asam valproat dan topiramate memiliki kejadian trombositopenia ($<150.000/uL$) lebih tinggi dibandingkan kelompok monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Longin⁸ yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan efek samping obat akibat terapi kombinasi asam valproat dengan topiramate yaitu apati, hiperamonia, trombositopenia dan peningkatan enzim transaminase. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rosenfold⁹ yang melaporkan bahwa penggunaan kombinasi kedua obat (asam valproat dan topiramate) memiliki perubahan farmakokinetik yang kecil sehingga tidak memiliki dampak terhadap klinis pasien. Dalam penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa terjadi trombositopenia yang disebabkan karena penggunaan asam valproat walaupun tidak bermakna. Trombositopenia membaik setelah dilakukan pengurangan dosis asam valproat.

Rerata trombosit pada kedua kelompok ini adalah $245.000/UL$ dengan nilai trombosit terendah yaitu $61.000/UL$. Hasil ini menjelaskan bahwa kadar trombosit rerata pada kedua kelompok masih dalam batas normal walaupun terdapat 9 pasien dengan trombositopenia pada kelompok polifarmasi dan 3 pasien pada kelompok monofarmasi. Pemakaian asam valproat masih dalam rentang dosis, tetapi sudah menimbulkan trombositopenia ringan sehingga kemungkinan masih ada faktor risiko lain terjadinya trombositopenia. Dua pasien yang memiliki trombosit $<100.000/UL$ memiliki faktor risiko berupa penyakit penyerta lain serta penggunaan OAE di bawah usia 5 tahun. Penelitian saat ini banyak menjelaskan bahwa dosis tinggi asam valproat (diatas 40 mg/kgbb/hari atau kadar serum valproat diatas $100\text{ }\mu\text{g/ml}$) akan menyebabkan trombositopenia seperti yang dijelaskan oleh May dkk,¹⁴ Tranel dkk,¹⁵ 2001, dan Zighetti dkk.¹⁶

Mekanisme terjadinya trombositopenia akibat terapi asam valproat masih belum jelas. Kemungkinan penyebabnya adalah supresi dari sum-sum tulang secara *dose-dependent* atau destruksi trombosit perifer karena terdapat antibodi yang dibawa oleh asam valproat ataupun metabolitnya. Selain itu, asam valproat dapat menyebabkan kerusakan membran trombosit dan agregasi abnormal trombosit. Kejadian efek samping dalam hematologi paling sering terjadi secara *dose-dependent*.¹⁷ Penurunan dosis terapi dapat dilakukan selama kejang terkontrol secara efektif. Hal yang mendasari intervensi penurunan dosis dilakukan secara individual tiap kasus yaitu kasus dengan trombositopenia $<100.000/UL$ serta kasus dengan trombositopenia dan peningkatan enzim transaminase ≥ 2 kali. Setelah dilakukan penurunan dosis, pada pemeriksaan kedua (6 bulan setelah pemeriksaan pertama) didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna kejadian trombositopenia antara kelompok monofarmasi asam valproat dan polifarmasi asam valproat dan topiramate.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ko dkk¹⁸ mengenai hubungan pemberian asam valproat dan trombositopenia. Analisis regresi multipel penelitian tersebut menjelaskan bahwa jumlah trombosit memiliki korelasi negatif dengan kadar serum asam valproat. Dari penelitian tersebut juga didapatkan bahwa anak yang mendapatkan dosis harian asam valproat $\geq 40\text{ mg/kgbb}$ lebih mungkin mengalami trombositopenia walaupun kebanyakan kasus dengan gejala yang ringan.

Asam valproat juga berhubungan dengan peningkatan enzim transaminase hati dan kadar ammonia darah yang minor dan pada umumnya asimtomatik. Enzim transaminase yang diperiksa adalah SGOT dan SGPT. Peningkatan enzim transaminase kurang dari tiga kali normal dan asimtomatik tidak memerlukan penghentian obat. Bila kadar enzim transaminase meningkat lebih dari tiga kali, maka kadarnya perlu diulang beberapa minggu kemudian dan obat dihentikan bila kadarnya meningkat secara cepat dan simtomatik. Hepatotoksitas akibat asam valproat pada umumnya terjadi pada anak berusia kurang dari 3 tahun dan terjadi dalam enam bulan pertama pengobatan.^{19,20} Penelitian lain oleh Koenig²¹ menjelaskan bahwa kejadian hepatotoksik, baik yang fatal maupun reversibel dapat terjadi pada anak >5 tahun sehingga ancaman terjadinya gangguan hepar tidak hanya dilihat pada anak

usia <2 tahun, mendapatkan polifarmasi, ataupun anak yang memiliki kelainan metabolik sebelumnya.

Hasil uji beda menunjukkan bahwa didapatkan perbedaan bermakna kadar enzim transaminase. Kelompok anak yang mendapat polifarmasi asam valproat dan topiramat memiliki kejadian peningkatan kadar enzim transaminase (SGOT >34 U/L dan SGPT >60 U/L) lebih tinggi dibandingkan kelompok monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama. Peningkatan SGOT ≥ 3 kali dan peningkatan SGPT ≥ 2 kali juga didapatkan pada 3 pasien. Faktor risikonya adalah adanya polifarmasi serta penyakit penyerta sebelumnya seperti kejang penurunan kesadaran dan tuberkulosis paru.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dibuat oleh Longin⁸ yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan efek samping obat akibat terapi kombinasi asam valproat dengan topiramate, yaitu apati, hiperamonia, trombositopenia dan peningkatan enzim transaminase. Sebuah *systematic review* tahun 2014 mengenai asam valproat dan fatalitasnya pada anak melaporkan bahwa risiko terjadinya gangguan hepar lebih besar terjadi pada anak <6 tahun walaupun dapat terjadi pada semua umur.²² Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa rata-rata onset timbulnya reaksi gangguan hepar terjadi antara 66-130 hari. Polifarmasi banyak dilaporkan menjadi faktor risiko terjadinya hepatotoksitas maupun efek samping obat lainnya. Saat awal terapi epilepsi, kadar enzim hepar dapat meningkat karena interaksi antara enzim hepar dengan OAE. Hal tersebut dapat terjadi selama 6 bulan pertama terapi awal. Dengan berjalannya waktu, kadar enzim hepar dapat kembali normal walaupun terapi OAE tetap diberikan, kemungkinan karena hepar telah beradaptasi dengan pemberian obat seperti yang dijelaskan oleh Bjornsson tahun 2008.²³ Selain itu, pada penelitian ini tidak seluruhnya didapatkan polifarmasi sejak awal pengobatan. Akan tetapi, dalam perjalanannya pasien mendapatkan polifarmasi sesuai dengan kondisi klinis. Oleh karena itu, pemeriksaan pertama setelah 6 bulan pengobatan dilakukan saat anak telah mendapatkan dosis obat rumatan yang sesuai dengan kondisi.

Terdapat 2 tipe gangguan hepar yang berhubungan dengan terapi asam valproat. Tipe 1 terdiri dari kenaikan serum enzim hepar yang bersifat *dose-dependent*, lebih sering terjadi, dan penyesuaian dosis asam valproat dilakukan untuk mengembalikan kadar enzim hepar. Tipe 2 merupakan tipe yang jarang tetapi biasanya letal dan terjadi reaksi idiosinkrasi yang ireversibel.^{21,22} Chen dkk²⁶

menjelaskan faktor risiko terjadinya reaksi idiosinkrasi akibat pemberian asam valproat yaitu usia <2 tahun dan pemberian terapi epilepsi lain dengan kemungkinan penyebabnya adalah peningkatan metabolik reaktif dan kerusakan mitokondrial. Pada penelitian ini dilakukan penurunan dosis terapi selama kejang terkontrol secara efektif sehingga pada pemeriksaan kedua didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna kejadian peningkatan kadar enzim transaminase.

Terdapat kelemahan dan kekuatan pada penelitian ini. Kelemahan penelitian ini yaitu tidak memperhitungkan kadar serum asam valproat dan topiramat sehingga data yang dimiliki hanya berupa dosis bukan konsentrasi obat dalam darah serta tidak melihat efektivitas terapi pada kedua kelompok. Meskipun demikian, penelitian ini dapat dijadikan sebagai panduan awal dalam evaluasi penggunaan polifarmasi epilepsi jangka panjang.

Kesimpulan dan saran

Peningkatan trombositopenia dan kadar enzim transaminase terjadi pada anak yang mendapatkan polifarmasi asam valproat dan topiramat dibandingkan monofarmasi asam valproat pada 6 bulan pertama terapi epilepsi. Disarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai kadar serum asam valproat dan topiramat serta hubungannya dengan timbulnya efek samping obat, pemberian berbagai dosis obat anti epilepsi dan efek samping yang akan timbul.

Daftar pustaka

1. Panayiotopoulos. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Bladon Med Publ 2005:1-28.
2. Adelow C, Andell E, Amark P, dkk. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsi in Stockholm, Sweden: first report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsi (SIRE). *Epilepsia* 2009;50:1094-101.
3. Oluwaseun E, Helen M, William P. Monotherapy or polytherapy for childhood epilepsies?. *BMJ* 2005; 309466. dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-309466.
4. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, dkk. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsi. *Epilepsia* 2010;51:797-804.

5. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology* 2018;75:279-86.
6. Mukherjee J, Guha G, Saha SP. Two year prospective study on efficacy of various antiepileptic drugs in drug resistant epilepsy patients and parameters affecting seizure freedom in Eastern Indian subcontinent. *Asian J Med Sci* 2019;10:27-36.
7. Noh Y, Kim DW, Chu K, dkk. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54:e1-e4.
8. Longin E, Teich M, Koelfen W, Konig S. Topiramate enhances the risk of valproate associated side effects in three children. *Epilepsia* 2002;43:451-4.
9. Rosenfold WE, Liao S, Kramer LD, dkk. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1997;38:324-33.
10. Suwarba IGNM. Insidens dan karakteristik klinis epilepsi pada anak. *Sari Pediatri* 2011;13:123-9.
11. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Eiger C. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
12. Swaiman KF, Ashwal S, Swaiman's Pediatric Neurology. Edisi ke-5. *Epilepsy and Neurodevelopmental disorders*. Elsevier: USA; 2012.h.767-73.
13. Thorsten G, Bell N, Konig S. Oral valproic acid for epilepsy – long term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1-8.
14. May RB, Sunder TR. Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993;34:1098-101.
15. Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry* 2001;158:1280-130.
16. Zighetti ML, Fontana G, Lussana F, dkk. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia* 2015;56:187-90.
17. Nareddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008;49:438-45.
18. Ko CH, Kong CK, Tse PWT. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. *HKMJ* 2001;7:15-21.
19. Ismael S, Soetomenggolo T, Puspongoro H, dkk. *Epilepsi pada anak*. Jakarta: Balai penerbit IDAI, 2016.h.12-3.
20. Dikic D, Jutric D, Dominko K. The dual nature of the antiepileptic drug valproic acid, with possible beneficial effects in Alzheimer's disease. *Southeastern Eur Med J* 2017;1:74-89.
21. Koenig SA, Buesing D, Longin E. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994-2003. *Epilepsia* 2006;47:2027-31.
22. Star K, Edwards R, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *Plos One* 2014;9:e108970.
23. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118:281-90.
24. Nurge ME, Anderson CR, Bates EB. Metabolic and nutritional implications of valproic acid. *Nutr Res* 1991;11:949-60.
25. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade R, Lucena MI. Drug induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015;63:503-14.