

Studi *Adverse Drug Reactions* Penggunaan Obat Antiepilepsi Monoterapi Pada Anak di Rumah Sakit - Studi Farmakovigilans

Putri Ramdaniah^{a,1*}, Dwi Monika Ningrum^{b,2}, Depi Yuliana^{b,3}, Dedent Eka Bimmahariyanto S.^{b,4}, Recta Olivia Umboro^{b,5}

^aProgram Studi D3 Farmasi Fakultas Kesehatan Kesehatan Universitas Qamarul Huda Badaruddin, Pringgarata, Lombok Tengah, Mataram, NTB

^bProgram Studi SI Farmasi Fakultas Kesehatan Kesehatan Universitas Qamarul Huda Badaruddin, Pringgarata, Lombok Tengah, Mataram, NTB

¹putriramdaniah@gmail.com *; ²dwiheliosika@gmail.com

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL

Diterima :
11-04-2022
Direvisi :
09-06-2022
Disetujui :
09-06-2022

Kata kunci:

Adverse drug reactions;
Antiepilepsi;
Anak-anak.

ABSTRAK

Pengobatan epilepsi membutuhkan waktu yang lama, penghentian terapi dilakukan secara bertahap apabila dicapai bebas kejang selama dua tahun. Pengobatan yang bersifat jangka panjang dikaitkan dengan peningkatan efek samping dan membutuhkan monitoring pengobatan. Pasien anak sering mengalami efek samping obat yang sama dengan pasien dewasa, namun reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien anak lebih sulit karena perbedaan karakteristik antara pasien anak dan pasien dewasa juga mempengaruhi efikasi dan efek samping obat. Tujuan penelitian ini untuk menghitung angka kejadian ADRs dan Klasifikasi Jenis ADRs pada penggunaan obat antiepilepsi Monoterapi. Metode yang digunakan yaitu penelitian cross sectional dengan pengambilan data secara prospektif, penilaian kausalitas ADRs menggunakan algoritma naranjo, selama periode penelitian didapatkan 56 pasien yang mendapatkan terapi monoterapi dari total 86 pasien. jenis-jenis ADRs yang terjadi pada pasien yaitu gangguan gastrointestinal 32,35%, reaksi kulit gatal dan kemerahan terjadi 7,35%, gangguan metabolik sebanyak 10,29%, dan gangguan CNS (*Central nervous system*) sebanyak 10,29%.

Key word:

Adverse drug reactions;
Antiepileptic;
Pediatric.

ABSTRACT

Epilepsy treatment takes a long time, discontinuation of therapy is carried out gradually if achieved without seizures for two years. Treatment is long-term treatment with increased side effects and requires medication monitoring. Pediatric patients often experience the same side effects of drugs as adults, but adverse drug reactions in pediatric patients are more difficult because differences in characteristics between patients and adult patients also affect the efficacy and side effects of drugs. The purpose of this study was to calculate the incidence of ADR and Classification of Types of ADR in the use of monotherapy antiepileptic drugs. The method used is a cross sectional study with prospective data collection, ADR Causality Assessment using the Naranjo Algorithm, during the study period 56 patients received monotherapy therapy from a total of 86 patients. The types of ADR that occur in patients are gastrointestinal disorders 32.35%, itching and skin reactions that occur 7.35%, metabolic disorders as much as 10.29%, and CNS (Central Nervous System) disorders as much as 10.29%.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Epilepsi merupakan salah satu penyebab terbanyak morbiditas dibidang saraf anak, permasalahan umum yang ditimbulkan antara lain,

kesulitan berjalan, gangguan tumbuh-kembang dan menentukan kualitas hidup anak. Insiden epilepsi di Indonesia sampai saat ini belum diketahui secara pasti, diperkirakan paling sedikit 700.000 sampai 1.400.000 kasus epilepsi dan bertambah 70.000

kasus baru setiap tahun, dimana prevalensinya 40 sampai 50% terjadi pada anak-anak, data dari Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2012 menyebutkan penderita epilepsi mencapai 1,8 juta per 220 juta penduduk, sedangkan perkiraan penderita epilepsi baru yakni mencapai 250.000 penderita pada tahun 2016.

Data estimasi penderita epilepsi pada tahun 2021 adalah 2,1 juta dengan prevalensi 0,5-0,6% dari penduduk Indonesia, belum ada data yang pasti karena banyak penderita epilepsi yang tidak terdeteksi atau tidak mengunjungi pusat kesehatan (Kemenkes, 2020)

Penelitian yang dilakukan oleh (Anderson et al, 2015) di Poli rawat jalan dan rawat inap salah satu Rumah Sakit Khusus Anak di Inggris, dari 180 anak yang diikuti dalam penelitian, didapatkan kejadian ADRs pada pengobatan monoterapi obat antiepilepsi sebesar Kejadian ADRs pada anak tidak terlepas dari banyak faktor risiko, seperti faktor umur, penggunaan obat antiepilepsi monoterapi dan politerapi dan jenis kelamin memiliki peran penting dalam menyebabkan efek samping yang merugikan. Karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda pada pasien dapat mempengaruhi absorpsi obat sehingga dapat mempengaruhi kejadian efek samping obat yang timbul pada pasien, penelitian yang dilakukan oleh (Jayalekshmi et al, 2016) umur menunjukkan signifikan secara statistic dengan P value (<0.0001) terjadinya ADRs.

Penelitian yang dilakukan oleh Puji di RSUP Dr. Djamil padang di tahun 2019, didapatkan hasil sebanyak 44 pasien pediatrik mendapatkan terapi antiepilepsi secara monoterapi, obat yang paling banyak diresepkan pada penelitian tersebut adalah fenobarbital sebanyak 54,5% dibandingkan dengan penggunaan fenobarbital dengan asam valproate sebanyak 45,5% (Puji et al, 2019)

Regimen obat antiepilepsi monoterapi dan politerapi juga merupakan faktor risiko, Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Le et al 2016) terdapat signifikan antara faktor risiko terhadap kejadian *adverse drug reactions* pada penggunaan politerapi yang menyebabkan ADRs dengan P value (0.039), berdasarkan jenis kelamin, laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi menderita epilepsi hal ini sesuai dengan penelitian yg dilakukan di Turki bahwa 59,3% laki-laki berisiko mengalami epilepsi (Rasio odds 1,38; Interval kepercayaan 96%- 1,13-1,69). Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui ADRs pada pengobatan obat antiepilepsi pada anak. Penilaian kausalitas kejadian ADRs dapat dilakukan dengan menggunakan Algoritma naranjo, yang merupakan algoritma yang

paling umum digunakan untuk mengetahui kejadian ADRs.

Metode

Tempat penelitian ini dilakukan di poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi Surakarta, penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain *cross sectional*, data diambil secara *prospective* selama bulan maret sampai mei tahun 2018, pasien yang memenuhi kriteria inklusi di *follow up* selama satu bulan, pertanyaan tentang ADRs di list dan ditanyakan setiap minggu baik melalui telpon dan ketika pasien berkunjung. populasi penelitian ini adalah pasien anak yang menderita epilepsi dan menerima obat antiepilepsi yang datang berobat di poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi Surakarta, sampel Penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien anak (umur 8- <18 tahun) dengan diagnosa utama epilepsi yang menerima obat antiepilepsi (monoterapi dan politerapi) maupun yang menerima obat lain di poliklinik anak RSUD Dr Moewardi Surakarta, pasien telah menggunakan obat antiepilepsi minimal 4 minggu sebelumnya, waktu 4 minggu ini merupakan waktu kejadian efek samping mulai muncul pada pemberian obat antiepilepsi (Morita et al., 2012), penelitian terbaru yang dilakukan Kupciuch tahun 2022 kejadian adverse drug reaction timbul minimal 3 hari setelah pasien mengkonsumsi OAE baik secara tunggal maupun secara politerapi. Pengumpulan data dengan menggunakan Naranjo scale untuk menilai hubungan kausalitas antara respon klinik dengan penggunaan obat, Total 10 pertanyaan Algoritma Naranjo dilakukan Skoring, Teknik pengolahan dan analisis data dengan data univariate berupa data karakteristik pasien dan data bivariat berupa hubungan antara karakteristik pasien dengan kejadian adverse drug reactions.

Hasil dan Pembahasan

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini, didapatkan 116 pasien epilepsy pada periode Maret sampai Mei tahun 2018, sebanyak 86 pasien memenuhi kriteria inklusi dan 30 Pasien di eksklusi dikarenakan memiliki penyakit neurologi yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, sebanyak 6 pasien menderita Global development delay (GDD), 3 pasien menderita cerebral palsy, 21 pasien menderita Attention Deficit hyperactivity disorder (ADHD). Pasien dengan penyakit Global development delay (GDD), cerebral palsy, Attention Deficit hyperactivity disorder (ADHD) di eksklusi dikarenakan akan berdampak pada parameter penilaian yang digunakan oleh peneliti,

sehingga efek samping yang terukur bukan dikarenakan oleh obat antiepilepsi tetapi akibat penyakit lain yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Pasien Epilepsi anak pada penelitian ini dideskripsikan berdasarkan jenis kelamin, umur, dan lama pengobatan dimana hasil dapat dilihat di Tabel I. Pada Tabel I, menunjukkan bahwa pasien laki-laki sebanyak 54,7% dibandingkan dengan pasien perempuan yang persentasenya hanya 45,3%

Tabel I. Deskripsi Pasien Epilepsi di Poliklinik anak RSUD Dr Moewardi Surakarta

Karakteristik pasien epilepsi	Jumlah pasien (N=86)
Jenis Kelamin	
- Laki-laki	47 (54,7%)
- Perempuan	39 (45,3%)
Umur	
- 8-12 Tahun (anak-anak)	59 (68,64%)
- >12-18 Tahun (remaja)	27 (31,4%)
Lama Pengobatan	
- 1-12 bulan	53 (77,94%)
- >12 bulan	33 (48,53%)

Hasil penelitian yang sama dilaporkan pada kebanyakan studi populasi, insiden epilepsi didapatkan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan (Aaberg, 2017) melaporkan bahwa laki-laki dapat menjadi faktor risiko pada epilepsi, hal ini dikemukakan oleh peneliti dari fakultas kedokteran Polandia pada tahun 2022 yang melakukan kajian farmakovigilans bahwa laki-laki lebih rentan terkena epilepsi dikarenakan ada beberapa perbedaan struktur serta cedera kepala yang dialami oleh laki-laki sehingga memicu timbulnya penyakit epilepsi. Kategori umur dibedakan menjadi 2 kategori yaitu anak dan remaja, tujuan dari pengelompokan ini umur ini adalah untuk melihat hubungan prevalensi terjadinya epilepsi dengan usia pasien. Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia anak lebih besar (67,4%) dibandingkan kelompok usia remaja (32,6%). Kajian (Camfield, 2015) dan National Society for epilepsy tahun 2009 menyatakan epilepsi banyak terjadi pada anak-anak dan menurun pada usia remaja. Insidensi epilepsi berubah-ubah menurut usia, yaitu insidens tertinggi pada anak usia dini, mencapai puncaknya pada usia dewasa dini, dan naik Kembali pada usia tua. Bangkitan epilepsi jarang dijumpai pada usia bulan-bulan pertama dan lebih sering antara usia 4 bulan-4 tahun, kemudian frekuensinya menurun sampai remaja (Shorvon, 2009).

Tabel 2. Penggunaan obat antiepilepsi anak di Poliklinik Anak RSUD Dr Moewardi Surakarta.

Jenis Obat Epilepsi	Persentase (%) (N=86)
Monoterapi	56 (65,1%)
Politerapi	30 (34,9%)

Pengobatan Pasien epilepsy dengan obat OAE bertujuan untuk pencegahan kejang selanjutnya, baik secara keseluruhan ataupun mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan dengan sedikit kemungkinan efek samping yang ditimbulkan, Pengobatan sebaiknya dimulai dengan monoterapi dalam dosis rendah apabila kejang belum terkontrol dosis dapat dinaikkan sampai mencapai dosis maksimal pada pemberian Monoterapi. Pemilihan jenis obat tergantung pada tipe epilepsy dan tipe kejang (Appleton & Cross, 2015). Deskripsi pengobatan pada pasien epilepsy Anak dapat dilihat pada Tabel 2 yang menunjukkan terapi monoterapi lebih banyak digunakan daripada politerapi. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan obat antiepilepsi pada pasien, sebagian besar monoterapi sebanyak (65,11%) sedangkan pada penggunaan politerapi sebanyak (34,9%). Asam valproate adalah obat yang paling banyak diresepkan dalam monoterapi sebesar (41,86%), diikuti oleh Natrium valproate sebanyak (32,14%), dua kombinasi obat yang sering diresepkan adalah Natrium valproate dan Karbamazepin sebanyak (20%). Data penggunaan politerapi dapat dilihat pada Tabel 3.

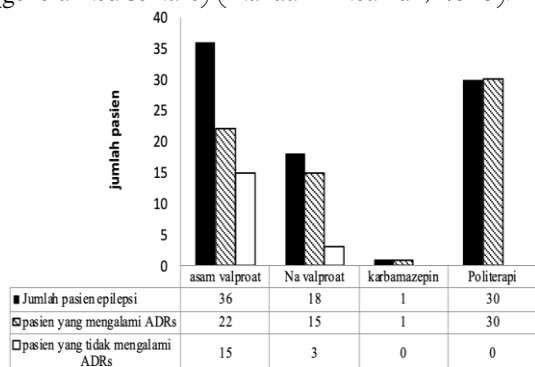
Tabel 3. Penggunaan obat antiepilepsi anak di Poliklinik anak RSUD Dr Moewardi Surakarta

Jenis obat antiepilepsi	Persentase (%) (N=86)
Asam valproat	36 (41,86%)
Natrium valproat	19 (22,09%)
Karbamazepin	1 (1,16%)
Total Monoterapi	56 (65,1%)

Asam valproat merupakan obat pilihan pertama dan salah satu obat antiepilepsi yang paling sering diresepkan pada penanganan epilepsi umum dan epilepsi fokal, merupakan antiepilepsi spektrum luas, penggunaan asam valproate sangat jarang menimbulkan komplikasi serius seperti pankreatitis hemoragic, koagulopati, dan hepatotoksitas akibat pemberian obat asam valproate (Gerstner et al., 2018).

Adapun hasil penelitian ADRs pada Poliklinik anak di RSUD Dr Moewardi Surakarta didapatkan total 86 Pasien. Pasien yang mengalami ADRs sebanyak 68 pasien dan yang tidak mengalami ADRs sebanyak 18 Pasien. Hasil Penelitian ini serupa dengan Penelitian yang dilakukan oleh

(Anderson, 2015) Kejadian ADRs terjadi pada 114 Pasien anak dari total 180 Pasien anak. Prevalensi kejadian ADRs pada pasien epilepsya dapat dilihat pada Gambar I. Kejadian ADRs yang dialami pasien di golongkan berdasarkan terapi obat yang digunakan, pengobatan Asam valproate lebih banyak yang mengalami ADRs pada system organ pencernaan seperti Mual, muntah dan nyeri perut dibandingkan pada penggunaan obat Natrium valproate dan penggunaan politerapi. Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Nanau, 2013) melaporkan Kejadian ADRs obat Asam valproate lebih tinggi dibandingkan obat antiepilepsi lain. Asam valproate merupakan obat antiepilepsi pertama yang digunakan baik secara monoterapi maupun secara politerapi, dan mempunyai profil keamanan dan interaksi obat yang relatif lebih rendah dibandingkan obat antiepilepsi yang lain, mekanisme kerja obat ini dengan peningkatan Y-aminobutyric acid (GABA) dan neurotransmitter glutamate dan merupakan obat antiepilepsi yang paling efektif dalam mengobati kejang umum (generalized seizure) (Nanau & Neuman, 2013).



Gambar I. Prevalensi Kejadian ADRs pada pasien Epilepsi

Hasil Penelitian yang dilakukan oleh (Tang et al,2017) penelitian jangka panjang selama enam tahun yang dilakukan Standard and new antiepileptic drugs (SANAD) menyatakan bahwa asam valproate sebagai lini pertama pada penanganan (generalized seizure). Hasil yang sama ditunjukkan dalam penelitian, asam valproate lebih baik dalam pengobatan kejang umum dibandingkan dengan topiramate dan lamotrigin, double blind asam valproate dan lamotrigin menunjukkan keefektifan terapi asam valproat dibandingkan lamotrigin (Appleton & Cross, 2017).

Asam valproat merupakan obat pilihan pertama dan salah satu obat antiepilepsi yang paling sering diresepkan pada penanganan epilepsi umum dan epilepsi fokal, merupakan antiepilepsi spektrum luas, penggunaan asam valproate sangat jarang menimbulkan komplikasi serius seperti pankreatitis hemoragik, koagulopati, dan hepatotoksitas akibat

pemberian obat asam valproate (Gerstner et al, 2018).

Obat antiepilepsi kedua yang sering diresepkan yaitu Karbamazepin, Standard and new antiepileptic drugs (SANAD) tahun 2009 merekomendasikan penggunaan Karbamazepin pada epilepsi fokal pada kejang fokal simptomatik dan fokal idiopatik. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat kanal Na selama pelepasan dan mengalirnya muatan listrik sel-sel saraf serta mencegah potensial post tetanik. Obat antiepilepsi lain yaitu Topiramate efektif pada pasien dengan kejang tonik-klonik fokal dan primer (Appleton & Cross, 2015).

Tabel 3. Jenis-jenis ADRs Pada penggunaan antiepilepsi Monoterapi.

Sistem Organ	Tipe Reaksi ADRs	A V*	N V*	KB Z*	N (3 6)	Persen tase (%)
Saluran pencernaan	Mual	12	3	0	15	32,35 %
	Muntah	2	0	0	2	
	Nyeri Perut	1	5	0	6	
Reaksi Alergi	Alergi Kulit	1	2	1	4	7,36 %
	Poliuria					10,29 %
Gangguan Metabolik	Penurunan BB	5	0	0	5	10,29 %
	Nafsu makan	0	0	0	0	
Gangguan CNS	Insomnia					10,29 %
	Tremor	0	0	0	0	
	Pandangan kabur	1	1	0	2	
	Pandangan Lesu	0	0	0	0	
		4	2	1	7	
Lain-Lain	Demam					8,19 %
	Sering haus	1	3	0	4	
	Keluar air mata	3	0	0	3	
	Kaku	0	0	0	0	
	SSJ*	0	0	0	0	
	hepatotoksik	0	0	0	0	

Keterangan : AV : Asam valproate, NV: Natrium valproat, KBZ: Karbamazepin

Adapun hasil penelitian kejadian ADRs yang ditemukan digolongkan berdasarkan organ yaitu gangguan gastrointestinal, reaksi kulit, gangguan metabolik, Gangguan CNS(Central nervous system) dan keluhan lain yang dapat dilihat pada Tabel 3. Kejadian Adverse Drug Reactions (ADRs)

Gastrointestinal merupakan gejala ADRs yang relatif umum yang muncul pada pasien yang mendapatkan terapi obat antiepilepsi monoterapi, hasil penelitian menunjukkan sebanyak (32,35%) pasien mengalami gejala gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah dan nyeri perut, hasil penelitian yang dilaporkan oleh (Nanau & Neuman,2013) ADRs Gastrointestinal dapat disebabkan pada penggunaan obat antiepilepsi Asam valproat, Karbamazepin dan Kombinasi Fenitoin dan Karbamazepin (Nanau & Neuman, 2013; Jahromi et al., 2011; Jayalekshmi et al., 2016).

Reaksi kulit seperti gatal dan kemerahan terjadi 7,35% pasien yang mendapatkan terapi monoterapi, obat yang dicurigai yang dapat menyebabkan gatal/kemerahan yaitu asam valproat dan karbamazepin, hasil penelitian yang sama dilaporkan oleh (Anderson et al., 2015) obat antiepilepsi Asam valproat, Karbamazepin, mekanisme obat Asam valproat dapat menyebabkan ruam kulit, pada penelitian ini ruam kulit yang dilaporkan oleh pasien berupa bintik-bintik merah setelah pemberian obat, terapi obat antiepilepsi tetap dilanjutkan dengan penambahan terapi penanganan pada kulit disertai dengan pemantauan kondisi klinis pasien.

Gangguan metabolik pada pasien monoterapi sebanyak (10,29%), gangguan metabolik dapat berupa poliuria, penurunan berat badan dan nafsu makan menurun. Hasil penelitian (Akanksha Suman,2017), pemberian terapi asam valproate pada anak-anak dapat menyebabkan peningkatan frekuensi mikturisi pada anak-anak.

Gangguan CNS (Central nervous system) terjadi pada (10,29%) pasien pada penggunaan monoterapi, keluhan umum yang dilaporkan pasien seperti lesu. Hasil yang sama dilaporkan oleh (Akanksha Suman,2017) tremor, sedasi merupakan gangguan CNS yang paling umum efek samping obat yang disebabkan oleh Asam valproat dan Karbamazepin.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari Hasil penelitian ini adalah Angka kejadian ADRs pada pasien anak di RSUD Dr Moewardi Surakarta 86 pasien terdapat 68 (79,1%) pasien yang mengalami ADRs, jenis-jenis ADRs yang terjadi pada pasien yaitu gangguangastrointestinal 32,35%, Reaksi kulit gatal dan kemerahan terjadi 7,35%, Gangguan metabolik sebanyak (10,29%), dan Gangguan CNS (Central nervous system) sebanyak 10,29%.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam kelancaran Penelitian ini, terimakasih kepada umah Sakit Umum Dr Moewardi Solo yang telah memfasilitasi serta sejawat tenaga Kesehatan yang telah banyak membantu.

Daftar Pustaka

- Akanksha Suman, D. D. G.. (2017). Study of Adverse Drug Effects of Antiepileptic Drugs used in Pediatric Patients in a Tertiary care rural Hospital-a Pharmacovigilance study. *Journal of Young Pharmacists*, 9(3).
- Anderson, M., Egunsola, O., Cherrill, J., Millward, C., Fakis, A., & Choonara, I. (2015). A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*, 5(6).
- Appleton, R. E., & Cross, J. H. (2017). Drug treatment of paediatric epilepsy. *Elsevier*, 8(2).
- Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Seminar in Epileptology Incidence , prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children, 17(2).
- Jahromi, S. R., Togha, M., Fesharaki, S. H., Najafi, M., Moghadam, N. B., Kheradmand, J. A., ... Gorji, (2011). A. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*, 20(4).
- Jayalekshmi, K., Palanisamy, K., Ramanathan, S., & Akela, S. (2016). A Study on the Adverse Drug Reactions Induced by Anti Epileptic Drugs in the Epileptic Patients, 6(5).
- Le, J., Nguyen, T., Law, A. V., & Hodding, J. (2006). Adverse Drug Reactions Among Children Over a 10- Year Period, 118(2).
- Morita, D. A., Glauser, T. A., & Modi, A. C. . (2012). Development and validation of the pediatric epilepsy side effects questionnaire. *Neurology*, 79(12)
- Nanau, R. M., & Neuman, M. G. (2013). Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*, 46(15).
- Tang, L., Ge, L., Wu, W., Yang, X., Rui, P., Wu, Y., ... Wang, X. (2017). Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Seizure*, 51(12).