

EVALUASI RASIONALITAS ANTIEPILEPSI PADA PASIEN EPILEPSI PEDIATRI DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUPdr. SOERADJI TIRTONEGORO KLATEN TAHUN 2018

Ida Fahru Nisak*, Ambar Yunita Nugraheni
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
*E-mail: idafahrunisak@gmail.com

Abstrak

Penggunaan obat yang rasional diperlukan pada pasien epilepsi karena obat antiepilepsi digunakan dalam jangka panjang. Terapi epilepsi yang tepat dapat meminimalkan frekuensi kejang dan efek samping, mengatasi kondisi kesehatan dan sosial pasien, meningkatkan kualitas hidup, sebagai upaya menurunkan angka kesakitan dan kematian. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi rasionalitas antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 berdasarkan parameter tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan metode deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan tahun 2018 secara purposive sampling yang memenuhi kriteria inklusi yaitu usia pasien ≤ 17 tahun yang terdiagnosa epilepsi dan mempunyai data rekam medik lengkap. Evaluasi kategori pemilihan obat menggunakan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten dan *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition*, sedangkan pemilihan dosis obat mengacu pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017, Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten dan BNF for Children 2016 - 2017. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 155 pasien. Monoterapi yang sering digunakan adalah asam valproat (58,71%) sedangkan politerapinya asam valproat dengan fenitoin (9,68%). Ketepatan penggunaan antiepilepsi yang didapatkan sebanyak 100% tepat indikasi, 100% tepat pasien, 100% tepat obat, dan 55,48% tepat dosis. Rasionalitas antiepilepsi pada pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 yaitu 55,48%.

Kata Kunci: epilepsi, pediatri, rasionalitas, rawat jalan.

Abstract

Rational use of drugs required in patients with epilepsy because of antiepileptic drugs used in the long term. Appropriate epilepsy therapy can minimize the frequency of seizures and the side effects, to overcome the social and health conditions of patients, improve the quality of life, as well as efforts to reduce morbidity and mortality. The purpose of this study was to determine the rationality of antiepileptic in pediatric epilepsy patients in the outpatient installation of RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten in 2018 based on parameters right indication, right patient, right drug, and the right dose. This study was non-experimental with a descriptive method. Data collected retrospectively using medical record data of pediatric epilepsy patients in the outpatient installation in 2018 with purposive sampling that fulfilled inclusion criteria that is patients ≤ 17 years of age diagnosed with epilepsy and had a complete medical record data. The evaluation of the drug selection using the Clinical Practice Guidelines of RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten and *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition*, whereas the dose selection using the National Guidelines for Medical Services for the Treatment of Epilepsy In Children 2017, Clinical Practice Guidelines for RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten and BNF for Children 2016 - 2017. Patients who fulfilled the inclusion criteria were 155 patients. The most commonly used drug was valproic acid (58,71%) as a single drug and as a combination valproic acid with phenytoin (9,68%). The obtained results of the accuracy of the use of antiepileptic were 100% right indication, 100% right patient, 100% right drug, 55,48% right dose. The rationality of antiepileptic in pediatric epilepsy patients in the outpatient installation of RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten in 2018 was 55,48%.

Keywords: epilepsy, pediatrics, rationality, outpatient

1. PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial (Perdossi, 2014). Insiden epilepsi pada anak yaitu 61-124/100.000 per tahun terjadi di negara berkembang. Kematian pada anak dengan epilepsi sebagian besar berkaitan dengan kelainan neurologis berat dibandingkan akibat epilepsinya sendiri. Epilepsi yang bersifat kronik dapat mengganggu aktivitas harian. Efek samping obat anti epilepsi sering terjadi dan menjadi penyebab terbesar penghentian terapi (Menteri Kesehatan RI, 2017). Pemilihan dosis juga penting untuk mencegah terjadinya efek toksik, karena obat antiepilepsi seperti fenitoin yang memiliki batas terapi sempit (Ministry of health Kenya, 2016). Efek farmakokinetik pada anak berbeda dengan dewasa, sehingga diperlukan pemahaman terkait pemakaian obat untuk memastikan keamanan pasien. Pada anak dan bayi mengalami metabolisme yang lebih cepat sehingga perlu obat dengan dosis (mg/kgBB) yang lebih besar dibandingkan orang dewasa (Prest, 2003). Obat antiepilepsi yang dapat menginduksi enzim memerlukan hampir 2x lipat dosis dewasa karena memiliki tingkat eliminasi obat yang lebih cepat (Verroti, 2016). Penggunaan obat yang rasional diperlukan pada pasien epilepsi karena obat antiepilepsi digunakan dalam jangka waktu yang panjang, sehingga diharapkan terapi yang tepat dapat meminimalkan frekuensi kejang dan efek samping, mengatasi kondisi kesehatan dan sosial pasien, dan meningkatkan kualitas hidup (Nguyen *et al.*, 2017), sebagai upaya untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian (Perdossi, 2014).

Menurut Verryanti dan Manaf (2016), pasien epilepsi anak di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta periode Januari sampai April 2016 teridentifikasi 21 data rekam medik yang terjadi masalah yaitu : dosis terlalu rendah (31,58%), reaksi obat yang tidak dikehendaki (21,05%), obat tidak efektif (17,11%), dosis terlalu tinggi (17,11%), terapi obat yang tidak perlu (7,89%), dan membutuhkan terapi obat tambahan (5,26%). Penelitian yang dilakukan oleh Sumarno (2018) mengenai ketepatan penggunaan obat antiepilepsi di instalasi rawat inap anak RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2017, didapatkan data yaitu : tepat indikasi 96,2%, tepat obat 100%, tepat pasien 93,18%, tepat rejimen dosis 97,2%, dan potensi interaksi obat adalah 47,7%. Permasalahan diatas, mendorong perlu dilakukannya penelitian terhadap pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten yang merupakan rumah sakit rujukan utama bagi masyarakat kabupaten klaten dan sekitarnya. Epilepsi menempati posisi ke 9 sebagai kunjungan terbanyak di instalasi rawat jalan pada tahun 2014. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengevaluasi rasionalitas antiepilepsi pada pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 berdasarkan parameter tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis.

2. METODE

2.1 Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan metode deskriptif, pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018.

2.2 Metode sampling

Pengambilan sampel untuk penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien sebagai berikut :

- a. Pasien rawat jalan anak dengan usia ≤ 17 tahun yang terdiagnosa epilepsi
- b. Data rekam medik lengkap, meliputi identitas pasien (jenis kelamin, berat badan, dan usia pasien), gejala, diagnosa, dan data obat (nama, besaran dosis dan frekuensi)

Berdasarkan data di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 jumlah pasien epilepsi yang berusia ≤ 17 tahun di instalasi rawat jalan sebanyak 247 pasien. Perhitungan minimal sampel yang diambil menggunakan Rumus Slovin dengan tingkat kesalahan 5% (0,05) atau tingkat kepercayaan 95% didapatkan minimal sampel sebanyak 153 pasien.

2.3 Alat dan bahan

2.3.1 Alat

Alat yang digunakan adalah lembar pencatat data untuk mencatat data rekam medis pasien. Data rekam medis yang dicatat meliputi identitas pasien (jenis kelamin, berat badan dan usia pasien), gejala, diagnosa dan data obat (nama, besaran dosis dan frekuensi). Evaluasi kategori pemilihan obat menggunakan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten dan *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition*, sedangkan pemilihan dosis obat mengacu pada Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017 dan *BNF for Children* 2016 - 2017.

2.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten bulan Januari - Desember tahun 2018.

2.4 Definisi Operasional

- a. Pasien epilepsi yang telah ditetapkan diagnosanya oleh dokter, dengan mengambil data rekam medik rawat jalan terakhir dari setiap pasien (keputusan/final pengobatan di tahun 2018)
- b. Rasionalitas adalah penggunaan obat yang tepat berdasarkan parameter 4T (tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis)
 - 1) Tepat indikasi : obat yang diberikan sesuai dengan diagnosa dari dokter

2) Tepat pasien : obat yang diberikan tidak dikontraindikasikan untuk pasien berdasarkan *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition*

3) Tepat obat : obat merupakan *drug of choice* berdasarkan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten untuk evaluasi obat secara monoterapi dan *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition* digunakan untuk evaluasi obat secara politerapi karena diagnosa epilepsi dalam rekam medik tidak mencantumkan tipe kejangnya

4) Tepat dosis : mencakup pemilihan besaran dosis dan frekuensi penggunaan obat berdasarkan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017 dan *BNF for Children 2016 - 2017*.

2.5 Metode Analisis Data

Metode analisis untuk mengolah data adalah metode deskriptif. Data dianalisis dengan menggunakan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition*, *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition* dan *BNF for Children 2016 - 2017*. Hasil analisis dalam bentuk persentase dengan masing-masing rumus sebagai berikut :

$$\text{tepat indikasi (\%)} = \frac{\text{jumlah pasien tepat indikasi}}{\text{jumlah pasien epilepsi}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{tepat pasien (\%)} = \frac{\text{jumlah pasien tepat pasien}}{\text{jumlah pasien epilepsi}} \times \quad (2)$$

$$\text{tepat obat (\%)} = \frac{\text{jumlah pasien tepat obat}}{\text{jumlah pasien epilepsi}} \times \quad (3)$$

$$\text{tepat dosis (\%)} = \frac{\text{jumlah pasien tepat dosis}}{\text{jumlah pasien epilepsi}} \times \quad (4)$$

$$\text{rasionalitas (\%)} = \frac{\text{jumlah pasien (tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, tepat dosis)}}{\text{jumlah pasien epilepsi}} \times \quad (5)$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui rasionalitas antiepilepsi dengan mengambil data rekam medik terakhir pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan tahun 2018. Data yang diperoleh sebanyak 155 pasiendari minimal sampel yang telah ditetapkan yaitu 153 pasien dan telah memenuhi kriteria inklusi dari 247 pasien. Data yang tereksklusi disebabkan karena data rekam medik yang tidak lengkap seperti tidak diketahui berat badan dan tidak tersedianya data rekam medik rawat jalan di tahun 2018.

3.1 Karakteristik pasien (usia dan jenis kelamin)

Karakteristik pasien epilepsi anak di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 dilihat berdasarkan usia dan jenis kelamin. Menurut *Paediatric Formulary Committee*(2017), kriteria pasien anakyaitu dengan usia ≤ 17 tahun.

Tabel 1. Karakteristik pasien epilepsi anak di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018

Karakteristik	Jumlah pasien	Persentase (%) (N= 155)
Usia :		
<i>Infant</i> (1 bulan-2 tahun)	23	14,84
<i>Young child</i> (2 -6tahun)	58	37,42
<i>Child</i> (6 -12tahun)	45	29,03
<i>Adolescent</i> (12 -18tahun)	29	18,71
Jenis kelamin :		
Laki-laki	84	54,19
Perempuan	71	45,81

Keterangan : kriteria pembagian usia (Knoppert *et al.*, 2007)

Epilepsi adalah penyakit neurologis kronis paling umum yang menyerang orang-orang dari segala usia diseluruh dunia. Penyebabnya dikarenakan faktor genetik atau faktor lain seperti kerusakan otak akibat cedera prenatal/perinatal (kehilangan oksigen atau trauma saat melahirkan), malformasi otak, trauma kepala, stroke, infeksi saraf seperti meningitis, *encephalitis*, *neurocysticercosis* dan tumor otak (WHO, 2015). Dari tabel 1 menunjukkan bahwa penderita epilepsi anak terbanyak berdasarkan karakteristik usia adalah usia 2-6 tahun sebanyak 58 pasien (37,42%). Hasil yang mirip juga menunjukkan bahwa kelompok usia 1 -5 tahun mengalami epilepsi terbanyak (45,6%)(Andrianti *et al.*, 2016). Epilepsi pada anak usia <5 tahun lebih banyak terjadi disebabkan karena adanya beberapa faktor seperti : faktor herediter 41,9%, faktor kelahiran prematur 41,9%, faktor berat badan lahir 41,9%, faktor cara persalinan 38,7%, faktor kejang demam 67,7%, dan faktor trauma kepala 41,9% (Lestari and Mudapati, 2014).

Faktor herediter (riwayat saudara kandung/orang tua epilepsi), mengakibatkan kecenderungan untuk menurunkan timbulnya epilepsi. Hal ini disebabkan karena ambang rangsang serangan yang lebih rendah dari normal diturunkan pada anak. Riwayat epilepsi pada salah satu orang tuanya/saudara kandungnya terjadi pada 5% anak, sedangkan bila kedua orangtuanya memiliki riwayat epilepsi dapat terjadi epilepsi pada anak lebih besar yaitu 10% (Almatsier, 2011).

Kelahiran prematur yaitu bayi yang lahir sebelum usia kandungan mencapai 37 minggu. Bayi yang lahir prematur memiliki masalah perkembangan neurologi/gangguan neurologis berat, karena sistem organ tubuh yang belum matang (Sulistiarini and Berliana, 2016). Berat badan lahir rendah yaitu bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500gram. Faktor kelahiran prematur (4-11%)

dan berat badan lahir rendah (7-10%) telah ditunjukkan pada bayi dari ibu penderita epilepsi (Taufiqurrohman *et al.*, 2019).

Kelainan ketikapersalinan seperti kurangnya oksigen yang mengalir ke otak (hipoksia), kerusakan karena tindakan (forsep) atau trauma lain pada otak bayi. Trauma kepala mengakibatkan kerusakan pada otak. Kejang dapat terjadi sesaat/setelah 2-3 tahun terjadinya cedera kepala. Sehingga faktor cara persalinaan dan faktor trauma kepala menjadi penyebab yang spesifik dari epilepsi (Almatsier, 2011).

Insiden kejang demam terjadi saat usia 6 bulan-5 tahun pada 2-5% anak (IDAI, 2016). Kejang demam merupakan faktor resiko utama terjadinya epilepsi (Lestari and Mudapati, 2014). Demam/kenaikan suhu menyebabkan perubahan kimiawi dalam otak yang mengaktifkan sel-sel otak sehingga menimbulkan serangan/kejang (Almatsier, 2011).

Berdasarkan tabel 1, jenis kelamin laki-laki sebanyak 84 pasien (54,19%) dan perempuan 71 pasien (45,81%). Angka kejadian pada laki-laki lebih banyak serupa dengan hasil penelitian Suwarba (2011) yakni 56,9% lebih banyak dibandingkan perempuan. Insiden pada pria lebih tinggi daripada wanita tidak menunjukkan data yang signifikan secara statistik, distribusi data pada pasien wanita lebih rendah karena alasan sosial budaya dengan menyembunyikan penyakit yang dialami (WHO, 2006).

3.2 Karakteristik berdasarkan diagnosa penyerta

Epilepsi umum terjadi pada anak-anak dengan *cerebral palsy* (CP) dan telah digunakan sebagai penanda tingkat keparahan dalam gangguan. Anak-anak yang menderita epilepsi saja dibanding anak-anak epilepsi dengan CP ditandai dengan usia awitan yang lebih dini, frekuensi kejang yang lebih umum, kebutuhan yang lebih besar untuk politerapi dan obat antiepilepsi lini kedua, serta kemungkinan bebas kejang lebih rendah (Sellier, 2012). *Cerebral palsy* menjadi penyakit penyerta terbanyak pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro (Tabel 2). *Cerebral palsy* menggambarkan sekelompok gangguan permanen perkembangan gerak dan postur, menyebabkan keterbatasan aktivitas yang dikaitkan dengan gangguan non progresif yang terjadi pada janin atau bayi yang sedang berkembang (Rosenbaum, 2007). Persalinan prematur menjadi faktor resiko *cerebral palsy* yang harus dicegah (IDAI, 2017).

Penyakit penyerta terbanyak kedua yaitu *Global developmental delay* (GDD) atau keterlambatan perkembangan global (KPG) (Tabel 2) diartikan sebagai keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan otak dan sistem saraf pusat yang terjadi lebih dari 2 domain yaitu pada keterampilan motorik kasar dan halus, bicara dan bahasa, sosial dan kegiatan sehari-hari serta kinerja, yang terjadi pada anak dibawah 5 tahun (Bellman, 2013). Gangguan seperti depresi, sakit

kepala, *anxiety*, *attention-deficit/hyperactivity disorder*, *conduct problems*, *developmental delay*, dan *autism/ autism spectrum disorder* ($P < 0,05$) terjadi pada anak dengan epilepsi dilaporkan secara signifikan lebih mungkin terjadi dengan epilepsi dibanding anak tanpa epilepsi (Russ *et al.*, 2012). *Microcephaly* menjadi penyakit penyerta ketiga terbanyak (Tabel 2). Epilepsi terjadi pada 50% anak-anak dengan mikrosefali onset pascakelahiran dibandingkan dengan 35,7% dari yang memiliki mikrosefali kongenital. Mikrosefali adalah faktor risiko yang signifikan untuk *medically refractory epilepsy* (MRE) (Ashwal, 2009).

Tabel 2. Karakteristik penyakit penyerta pasien epilepsi anak di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018

Diagnosa penyerta	Jumlah pasien	Persentase (%) (N= 155)
<i>Cerebral palsy</i>	10	6,45
<i>Global developmental delay</i>	8	5,16
<i>Microcephaly</i>	5	3,23
Gizi buruk	5	3,23
<i>Disabilitas intelektual</i>	4	2,58
Hipotiroid	4	2,58
Cytomegalovirus	3	1,94
Motoric delay	3	1,94
Vertigo	3	1,94
Common cold	2	1,29
<i>Bronchitis</i>	2	1,29
<i>Anemia</i>	1	0,65
<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>	1	0,65
<i>Autism</i>	1	0,65
<i>Atrial septal defect</i>	1	0,65
<i>Chepalgi</i>	1	0,65
Dermatitis	1	0,65
Diare cair akut	1	0,65
<i>Disleksia</i>	1	0,65
<i>Dispepsia</i>	1	0,65
<i>Down syndrome</i>	1	0,65
Gingivitis	1	0,65
<i>Herpes</i>	1	0,65
<i>Hypoxic ischemic encephalopathy</i>	1	0,65
Konstipasi	1	0,65
<i>Penurunan kesadaran</i>	1	0,65
<i>Pneumoniae</i>	1	0,65
<i>Radiofrequency ablation</i>	1	0,65
<i>Rapid rural appraisal</i>	1	0,65
<i>Sensorineural hearing loss</i>	1	0,65
<i>Speech delay</i>	1	0,65
<i>Stomatitis</i>	1	0,65
<i>Thypoid</i>	1	0,65
<i>Varicella</i>	1	0,65

3.3 Karakteristik penggunaan obat di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018

3.3.1 Karakteristik penggunaan obat antiepilepsi

Penggunaan obat antiepilepsi dibedakan menjadi 2 yaitu monoterapi (obat tunggal) dan politerapi (kombinasi 2 atau lebih obat) dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik penggunaan obat antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%) (N= 155)
Monoterapi :		
Asam valproat	91	58,71
Divalproat Na <i>delayed release</i>	11	7,09
Divalproat Na <i>extended release</i>	1	0,65
Fenitoin	19	12,25
Fenobarbital	7	4,52
Politerapi :		
Asam valproat + Fenitoin	15	9,68
Divalproat Na <i>delayed release</i> + Fenitoin	3	1,94
Asam valproat + Fenobarbital	4	2,58
Fenobarbital + Fenitoin	3	1,94
Carbamazepin + Fenobarbital	1	0,65

Obat yang paling banyak digunakan di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 sebagai monoterapi adalah asam valproat (58,71%) dan kombinasi asam valproat dengan fenitoin (9,68%). Sediaan dari valproat yang digunakan adalah sirup asam valproat (asam valproat 250 mg/5 ml), Ikalep® sirup (asam valproat 250mg/5 ml), Depakote® (divalproat Na *delayed release* 250 mg dan 500 mg) dan Depakote ER® (divalproat Na *extended release* 500 mg) (IAI, 2017 and APhA, 2008). Divalproat Na merupakan formulasi tablet salut enterik yang dapat meminimalkan efek samping gastrointestinal karena dimetabolisme dalam usus menjadi asam valproat (Wellset *et al.*, 2015). Sediaan asam valproat dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal (AphA, 2008). Natrium valproat dan karbamazepin merupakan obat yang paling umum untuk mengobati epilepsi pada anak (Appleton and Cross, 2017). Asam valproat/divalproat Na menjadi obat yang paling dipilih, karena dapat mengatasi semua tipe kejang yaitu kejang umum dan kejang parsial (Wells, 2002). Asam valproat dan derivatnya dapat digunakan sebagai monoterapi dan terapi tambahan pada pasien dengan kejang parsial kompleks atau kejang absence yang sederhana maupun kompleks, sebagai terapi tambahan dalam pengobatan pasien dengan tipe kejang multipel yang tidak termasuk kejang absence, juga dapat digunakan untuk mengobati jenis kejang campuran, kejang mioklonik dan kejang umum atau grand mal (Taketomo *et al.*, 2009). Indeks terapi dari asam valproat dan derivatnya yaitu 50-100 mcg/mL (Wellset *et al.*, 2015). Obat dengan indeks terapi sempit memerlukan pengawasan karena kisaran antara efek terapi dengan efek toksik yang sempit, sehingga perlu mempertahankan konsentrasi obat agar tetap dalam rentang terapi yang aman (Basalingappa, 2014).

Monoterapi digunakan sebagai terapi awal atau untuk memulai terapi antiepilepsi karena lebih disukai. Politerapi harus dipertimbangkan jika kejang tidak terkontrol dengan monoterapi (Nguyen *et al.*, 2017). Tujuan penggunaan obat monoterapi yaitu dapat mengontrol kejang tanpa menimbulkan efek samping. Kekurangan dari monoterapi yaitu jika pasien dengan frekuensi kejang sebelum terapi

>10 kali dengan kelainan neurologis sebagai penyerta menjadi faktor prognostik yang menyebabkan pengobatan dengan monoterapi menjadi gagal (Triono and Herini, 2014). Politerapi pada beberapa anak dapat mengontrol kejang hingga 10% jika penggunaan obat pertama tidak tercapai. Namun penggunaan obat secara politerapi dapat mengurangi efektifitas masing-masing obat, menimbulkan toksisitas secara kumulatif, meningkatkan resiko alergi, dan sulit menafsirkan efek terapi masing-masing obat (Appleton and Cross, 2017).

3.3.2 Penggunaan obat lain

Penggunaan obat selain antiepilepsi yang paling banyak digunakan dapat dilihat pada tabel 4 yaitu asam folat yang merupakan vitamin dan mineral sebagai antianemia, asam folat untuk mencegah efek samping yang dapat mengancam jiwa pasien dari penggunaan karbamazepin dan fenitoin yaitu anemia aplastik (Perdossi, 2014). Pasien yang menerima obat fenitoin, karbamazepin atau barbiturat (fenobarbital) memiliki resiko penurunan kadar asam folat. Sedangkan asam valproat hanya mengganggu metabolisme folat dengan menghambat enzim glutamat formil transferase dalam menghasilkan asam folinat (Morrel, 2002). Selain asam folat, vitamin dan mineral yang lain digunakan sebagai pencegahan defisiensi vitamin/mineral pada masa pertumbuhan anak (IAI, 2013). Kepadatan mineral tulang menjadi resiko terhadap masalah kesehatan tulang seperti osteopenia dan osteoporosis karena penggunaan antiepilepsi seperti karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, pirimidone dan Na valproate (NCGC, 2012). Obat lain yang digunakan yaitu piracetam sebagai terapi tambahan pada mioklonik kortikokal (BPOM RI, 2014).

Tabel 4. Karakteristik penggunaan obat lain pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Kelas terapi	Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%) (N=155)
Vitamin dan mineral	Asam folat	22	14,19
	Zamel [®] sirup (Vit A, riboflavin, pyridoxin, cyanocobalamin, nicotinamid, folic acid, choline, inositol, biotin, vit E, Fe, Zn, Mg, copper, selenium, chromium, lysine, L-glutamine)	4	2,58
	Sanbeplex [®] (vit A, vit D, vit B1, vit B2, vit B6, nikotinamida, deksipantanol, vit C)	1	0,65
	Cavit D3 [®] (kolekalsiferol, kalsium hidrogen fosfat dihidrat)	1	0,65
	Thiamin	1	0,65
	Apialys [®] (Vit A, vit C, vit D, vit B1, vit B2, vit B6, vit B12, nicotinamide, pantothenol, lysine HCl)	6	3,87
	Folilac [®] (natural fish oil contains DHA & EPA, arachidonic acid oil contains arachidonic acid (ARA))	1	0,65
	Vitamin B12	1	0,65
	Ferriz [®] (Fe elemental)	2	1,29
	Larutan elektrolit, nutrisi, dan lain-lain	5	3,23
Antianemia	Lacto B [®] (Per viable cell Lactobacillus acidophilus bifidobacterium longum, Streptococcus faecium, vit B1, vit B2, vit B5, niacin, protein, fat)	1	0,65
	Lasal [®] (Salbutamol)	2	1,29
	Salbutamol	4	2,58
Antiasma	Nebulizer ventolin	1	0,65

Sistem syaraf pusat	Piracetam	4	2,58
---------------------	-----------	---	------

Tabel 4. Lanjutan

Kelas terapi	Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%) (N=155)
Obat untuk telinga, hidung, dan tenggorokan	Trilac® (Triamsinolon asetonid)	2	1,29
Analgesik non narkotik	Paracetamol	3	1,94
	Ibuprofen	1	0,65
Antibakteri	Amoxicillin	2	1,29
	Gentamicin zalf	1	0,65
Dekongestan	Tremenza® (Pseudoefedrin HCl, triprolidin HCl)	2	1,29
	Trifed® (Pseudoefedrin HCl, triprolidin HCl)	1	0,65
Mukolitik dan ekspektoran	Ambroxol	2	1,29
	Vectrin® (endostein)	1	0,65
Anti ADHD	Prohiper® (metilfenidat HCl)	2	1,29
Antimigrain	Flunarizin	2	1,29
Antifungi	Nystatin drop	1	0,65
Kortikosteroid	Metilprednison	1	0,65
Diuretik	Spironolakton	1	0,65
Antiherpes	Acyclovir tab	1	0,65
	Acyclovir zalf	1	0,65
Antiemetik	Domperidon	1	0,65
	Vometa® (Domperidon)	1	0,65
Laksatif	Laktulosa	1	0,65
	Microlac® (Na lauril sulfoasetat, Na sitrat, asam sorbat, PEG 400, sorbitol)	1	0,65
Antialergi	Cetirizine	1	0,65
Antipsikosis	Abilify® (aripiprazol)	1	0,65
Hormon tiroid	Thyrax	4	2,58
Neurotropik	Encephabol® (piritinol HCl)	1	0,65

3.4 Evaluasi rasionalitas antiepilepsi

Rasionalitas antiepilepsi pada pasien anak yang dievaluasi meliputi parameter tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis menggunakan pedoman dari Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017, *BNF for Children* 2016 - 2017, *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition* dan *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition*.

3.4.1 Tepat indikasi

Tepat indikasi adalah kesesuaian obat yang diberikan untuk mengatasi keluhan pasien yang terdiagnosa epilepsi. Berdasarkan data yang didapat, obat yang diberikan untuk pasien epilepsi di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten adalah valproat, fenitoin, fenobarbital dan karbamazepin yang merupakan obat antikonvulsan berdasarkan diagnosa pasien di rekam medik, sehingga 155 pasien (100%) mendapatkan obat sesuai indikasinya.

3.4.2 Tepat pasien

Ketepatan pasien dilihat berdasarkan kontraindikasi suatu obat untuk melihat kondisi fisiologis dan patologis pasien yang tidak diperbolehkan untuk menggunakan obat tersebut.

Tabel 5. Daftar kontraindikasi obat antiepilepsi *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition* (Taketomo, 2009)

Nama obat	Kontraindikasi
Asam valproat dan derivat	Hipersensitif terhadap asam valproat atau derivatnya atau komponen lain, penyakit hati atau disfungsi hati yang signifikan, gangguan siklus urea
Carbamazepin	Hipersensitif terhadap karbamazepin, antidepresan trisiklik atau komponen apa pun, pasien dengan riwayat penekanan sumsum tulang belakang, penggunaan bersamaan dengan nefazodone
Fenitoin	Hipersensitif terhadap fenitoin atau komponen lain, blok jantung, sinus bradikardia
Fenobarbital	Hipersensitif terhadap fenobarbital atau komponen lain, depresi SSP yang sudah ada sebelumnya, nyeri parah yang tidak terkontrol, porfiria, penyakit pernapasan berat dengan dispnea atau hambatan, pemberian intraarterial, pasien nefritik

Depakote ER[®] (divalproat Na) tidak direkomendasikan pada anak usia < 10 tahun (AphA, 2008). Pada penelitian ini terdapat 1 pasien yang memperoleh Depakote ER yaitu berusia 13 tahun, sehingga tepat pasien. Berdasarkan pemilihan obat yang diberikan kepada pasien, sebanyak 155 pasien (100%) memenuhi kriteria tepat pasien. Obat epilepsi tersebut tidak dikontraindikasikan pada pasien ≤ 17 tahun dan berdasarkan data rekam medik pasien tidak ada yang mengalami penyakit penyerta serta keluhan hipersensitif seperti yang dituliskan di tabel 5.

3.4.3 Tepat obat

Tepat obat merupakan obat pilihan yang digunakan untuk mengatasi pasien epilepsi berdasarkan tipe kejangnya, namun diagnosa epilepsi yang terdapat dalam rekam medik tidak dispesifikkan terhadap tipe kejangnya, sehingga untuk ketepatan obat monoterapi menggunakan terapi epilepsi dengan antikonvulsan utama berdasarkan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, yaitu : fenobarbital, fenitoin, karbamazepin dan valproat. Menurut WHO (2010), obat antiepilepsi lini pertama yang paling umum digunakan di dunia adalah fenobarbital, fenitoin, karbamazepin dan asam valproat.

Pada pasien yang tidak berhasil menggunakan monoterapi, disarankan untuk menambah obat antiepilepsi atau terapi kombinasi (NICE, 2012). Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak, perlu dipertimbangkan untuk memberikan kombinasi obat antiepilepsi jika gagal dengan monoterapi. Perlu dilakukan evaluasi terlebih dahulu mengenai ketepatan diagnosa, obat dan dosis, serta kepatuhan pasien dalam minum obat sebelum menambahkan obat baru (Menteri Kesehatan RI, 2017). Evaluasi ketepatan obat sebagai politerapi dalam penelitian ini tidak memperhatikan kegagalan monoterapi atau disebabkan karena ketidakpatuhan dari pasien. Pemilihan antiepilepsi tambahan dengan mekanisme aksi yang berbeda atau saling melengkapi merupakan dasar dari politerapi rasional dan direkomendasikan (Nguyen *et al.*, 2017). Obat dengan mekanisme yang sama yaitu fenitoin dan karbamazepin dalam mengurangi masuknya ion natrium melintasi membran sel menjadi kurang efektif. Kombinasi obat dengan

mekanisme yang sama memiliki efek samping yang serupa menyebabkan efek samping menjadi kumulatif dalam jumlah yang berlebihan (Lee and Dworetzky, 2010). Pada penelitian ini tidak terdapat kombinasi obat tersebut.

Hasil evaluasi ketepatan obat dapat dilihat pada tabel 6, pemberian secara monoterapi dan politerapi dinyatakan bahwa 100% tepat obat. Penilaian rasionalitas obat antiepilepsi yang dianalisis (Sarita *et al.*, 2019), dengan ILAE (International League Against Epilepsy) berdasarkan mekanisme kerjanya dan kelas obat, ditemukan 82,10% politerapi rasional dan 12,90% politerapi yang tidak rasional. Ketidaktepatan obat menyebabkan pasien berkembang menjadi epilepsi yang resisten terhadap antiepilepsi yang diberikan setelah mencoba 2 obat yang ditoleransi untuk mencapai kondisi yang bebas dari kejang (Kwan *et al.*, 2010).

Tabel 6. Ketepatan obat antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Nama obat	Ketentuan (Pedoman)	TO	TTO	Persentase (N=155) (%)
Monoterapi :	Monoterapi dengan antikonvulsan utama :			
Asam valproat	fenobarbital, fenitoin, karbamazepin	91	-	58,71
Divalproat Na <i>delayed release</i>	dan valproat (Panduan Praktik Klinik Tata	11	-	7,09
Divalproat Na <i>extended release</i>	Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji	1	-	0,65
Fenitoin	Tirtonegoro Klaten)	19	-	12,25
Fenobarbital		7	-	4,52
Politerapi :	Politerapi rasional yaitu obat anti epilepsi			
Asam valproat + Fenitoin	dikombinasikan dengan mekanisme kerja	15	-	9,68
Divalproat Na <i>delayed release</i> + Fenitoin	yang berbeda (<i>Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 10th Edition</i>)	3	-	1,94
Asam valproat + Fenobarbital		4	-	2,58
Fenobarbital + Fenitoin		3	-	1,94
Carbamazepim + Fenobarbital		1	-	0,65
Total pasien (N)		155		
Persentase (%)				100

Keterangan : TO = tepat obat dan TTO = tidak tepat obat

3.4.4 Tepat dosis

Tepat dosis mencakup pemilihan besaran dosis dan frekuensi penggunaan obat yang dapat dilihat pada tabel 7. Asam valproat memiliki hubungan dosis 1 : 1 dengan produk yang mengandung Na valproat (Paediatric Formulary Committee, 2016). Menurut Kalbemed (2018), divalproat Na setara dengan asam valproat.

Tabel 7. Ketepatan dosis antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

Nama obat	Pedoman dosis antiepilepsi (aPNPK/bPPK/cFDA)	TD	TTD	Keterangan dosis
Monoterapi :				
Asam valproate	Asam valproat ^a 15-40 mg/kg/hari dibagi 2 dosis ^b 30-80 mg/kg/hari	53	38	38 pasien (TTBD) <i>Tapp off</i> : terdapat 11 pasien dengan 4 pasien (TTBD)

Tabel 7. Lanjutan

Nama obat	Pedoman dosis antiepilepsi (^a PNPK/ ^b PPK/ ^c FDA)	TD	TTD	Keterangan dosis
Divalproat Na <i>delayed release</i>	Asam valproat ^a 15-40 mg/kg/hari dibagi 2 dosis ^b 30-80 mg/kg/hari	8	3	3 pasien (TTBD)
Divalproat Na <i>extended release</i>	Divalproat Na <i>extended release</i> ^c 1x sehari 15 - 60 mg/kg/hari	-	1	1 pasien (TTF) karena diberikan 2x sehari
Fenitoin	Fenitoin ^a 5-7 mg/kg/hari dibagi 2 dosis ^b 5-8 mg/kg/hari	9	10	10 pasien (TTBD) <i>Tapp off</i> : terdapat 1 pasien (TTBD)
Fenobarbital	Fenobarbital ^a 4-6 mg/kg/hari dibagi 2 dosis ^b 2-4 mg/kg/hari Carbamazepin ^a 10-30 mg/kg/hari dibagi 2-3 dosis ^b 20 mg/kg/hari	5	2	2 pasien (TTBD) <i>Tapp off</i> : terdapat 3 pasien dengan 2 pasien (TTBD)
Politerapi :	Tepat dosis jika semua obat sesuai dengan literatur			
Asam valproat + Fenitoin	-	7	8	8 pasien (TTBD) pada fenitoin <i>Tapp off</i> : terdapat 2 pasien diantaranya 1 pasien dalam <i>tapp off</i> kedua obat dan (TTBD) pada fenitoin dan 1 pasien dalam <i>tapp off</i> asam valproat (TD)
Divalproat Na <i>delayed release</i> + Fenitoin	-	-	3	1 (TTBD) pada Divalproat Na dan 2 pasien (TTBD) pada fenitoin
Asam valproat + Fenobarbital	-	3	1	1 pasien (TTBD) pada fenobarbital
Fenobarbital + Fenitoin	-	1	2	1 pasien (TTBD) pada fenitoin dan 1 pasien (TTBD) pada kedua obat
Karbamazepim + Fenobarbital	-	0	1	1 pasien (TTBD) pada karbamazepim
Total pasien (N=155)		86	69	
Persentase (%)		55,48	44,52	

Keterangan : TD = Tepat dosis; TTD = Tidak tepat dosis; TTBD : Tidak tepat besaran dosis; TTF : Tidak tepat frekuensi; *tapp off* = penurunan dosis

PNPK = Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak 2017

PPK = Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten

FDA = Food and Drug Administration

Berdasarkan 155 pasien yang mendapatkan obat antiepilepsi baik monoterapi maupun politerapi, diperoleh data dosis yang diberikan secara tepat sebanyak 86 pasien (55,48%). Hasil evaluasi lain mengenai pemberian dosis antiepilepsi menggunakan pedoman Perdossi 2011 terdapat 40% tepat dosis dan 60% dosis yang diberikan kurang dari rentang terapi (Fideliawati, 2017). Pemberian dosis yang tidak tepat menyebabkan tidak tercapainya kadar terapi yang diinginkan (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Pasien epilepsi yang telah bebas kejang ≥ 2 tahun dapat dihentikan pengobatan epilepsinya (Menteri Kesehatan RI, 2017). Obat epilepsi perlu diturunkan secara bertahap (*tapp off*) 10-25% dari dosis sebelumnya dengan interval 1-2 minggu setidaknya selama 2-3 bulan (Paediatric Formulary Committee, 2017). Penurunan dosis menurut Perdossi (2014) yakni 25%. Pada penelitian ini dosis yang digunakan mengacu pada Paediatric Formulary Committee (2017). Hasil dari analisis (tabel 7) terdapat 18 obat dalam penurunan dosis dan terdapat 10 obat yang dosisnya diturunkan secara tepat.

3.4.5 Rasionalitas

Hasil evaluasi rasionalitas antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 berdasarkan parameter 4T (tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis) secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel 8. Rasionalitas obat antiepilepsi menurut Oktaviani (2019), berdasarkan tepat indikasi 100%, tepat obat 100%, tepat dosis 72,5%, dan tepat aturan pakai 96,1%. Ketidakrasionalan persepsian berdampak negatif dari segi klinik (efek samping) dan ekonomi (biaya yang tidak terjangkau) (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Tabel 8. Rasionalitas antiepilepsi

Parameter	Jumlah	Persentase (%)
Tepat indikasi	155	100
Tepat pasien	155	100
Tepat obat	155	100
Tepat dosis	86	55,48
Rasionalitas	86	55,48

3.5 Keterbatasan penelitian

- Penggunaan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten untuk mengevaluasi ketepatan dosis banyak ditemukan obat yang tidak sesuai dengan rentang terapinya, sehingga Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak tahun 2017 digunakan sebagai pedoman tambahan dalam evaluasi dosis obat antiepilepsi karena beberapa data rekam medik tertulis dosis standar yang ditulis sesuai Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak tahun 2017

- b. Dosis dievaluasi berdasarkan literatur tanpa memperhatikan klinis pasien (frekuensi kejang dan kadar obat dalam darah dalam mengontrol kejang)
- c. Pasien dievaluasi berdasarkan riwayat alergi dan diagnosa penyerta yang terdapat dalam rekam medik
- d. Obat tidak dievaluasi berdasarkan tipe kejangnya

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Karakteristik penggunaan antiepilepsi yang paling banyak yaitu monoterapi asam valproat 91 pasien (58,71%) dan politerapi asam valproat dengan fenitoin 15 pasien (9,68%)
- b. Ketepatan penggunaan antiepilepsi yang didapatkan sebanyak 100% tepat indikasi, 100% tepat pasien, 100% tepat obat dan 55,48% tepat dosis
- c. Rasionalitas persepsian antiepilepsi pada pasien epilepsi pediatri di instalasi rawat jalan RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2018 yaitu 55,48%

4.2 Saran

Bagi rumah sakit :

- a. Diharapkan dokter mempertimbangkan diagnosa epilepsi beserta tipe kejangnya dan menuliskannya disetiap data rekam medik sehingga dapat dievaluasi kesesuaian antiepilepsi secara spesifik berdasarkan tipenya sesuai Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten
- b. Diharapkan tenaga kesehatan dapat mempertimbangkan Panduan Praktik Klinik Tata Laksana Kasus Epilepsi RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten yang sesuai dengan panduan terbaru yang ada di Indonesia yaitu Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak tahun 2017

Bagi peneliti lain :

Perlu dilakukan evaluasi secara prospektif terhadap kesesuaian terapi dengan mempertimbangkan kepatuhan minum obat, efek samping yang dialami dan monitoring terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier M., 2011, Pandangan Umum Tentang Epilepsi, Dalam Harsono, eds. *Buku Ajar Neurologi Klinis*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, p. 119.
- American Pharmacist Association (APhA), 2008, *Drug Information Handbook : A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals 17th Edition*, Lexicomp, Philadelphia.
- Andrianti P.T., Gunawan P.I., dan Hoesin F., 2016, Profil Epilepsi Anak dan Keberhasilan

- Pengobatannya di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2013, *Sari Pediatri*, 18 (1), 34-39.
- Appleton R.E. and Cross J.H., 2017, Drug Treatment of Pediatric Epilepsy, Dalam Rugg-Gunn F.J. and Stapley H.B., eds. *Epilepsy 2017*, International League Against Epilepsy, British, p. 179.
- Ashwal S., Michelson D., Plawner L. and Dobyns W., 2009, Practice Parameter: Evaluation of The Child With Microcephaly (An Evidence-Based Review): Report of The Quality Standards Subcommittee of The American Academy of Neurology and The Practice Committee of The Child Neurology Society, *Neurology*, 73, 887-897.
- Basalingappa S., Sharma A. dan Amarnath S., 2014, Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring, *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 5(4), 70-75.
- Bellman M., Byrne O. and Sege R., 2013, Developmental Assessment of Children, *BMJ*, 346,1-9.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2014. *Informasi Obat Nasional Indonesia (IONI)*, BPOM RI, Jakarta.
- Food and Drug Administration (FDA), 2017, *Highlights of Prescribing Information*, Terdapat di:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021168s038lbl.pdf [Diakses pada 14 Januari 2020].
- Fideliawati V., 2017, Evaluasi Penggunaan Asam Valproat pada Pasien Epilepsi Pediatrik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 2013, *Informasi Spesialite Obat (ISO) Indonesia Volume 48*, Isfi Penerbitan, Jakarta.
- Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 2017, *Informasi Spesialite Obat (ISO) Indonesia Volume 51*, Isfi Penerbitan, Jakarta.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), 2016, *Rekomendasi Penatalaksanaan Kejang Demam*, Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), 2017, *Proceedings of Update in Child Neurology: Everything You Should Know About Motor and Movement Problems in Children*, Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta bekerjasama dengan UKK Neurologi IDAI, Jakarta.
- Kalbemed, 2018, Divalpi (Divalproex sodium), Terdapat di :<https://kalbemed.com/Products-Diseases/Products/Read-Product-Article/ArtMID/458/ArticleID/596/DIVALPI> [Diakses pada 14 Februari 2020].
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, *Modul Penggunaan Obat Rasional*, Jakarta.
- Knoppert D., Reed M., Benavides S., Totton J., Hoff D., Moffett B., Norris K., Vaillancourt R., Aucoin R. and Worthington M., 2007, Paediatric Age Categories to be Used in Differentiating Between Listing on a Model Essential Medicines List for Children, *Paediatric Pharmacology-Therapeutics Principles in Practice*, 1-5.
- Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W., Mathern G. and French J., 2010, Definition of Drug Resistant Epilepsy: Consensus Proposal by The Ad Hoc Task Force of The ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia*, 51(6), 1069-1077.
- Lee J.W. and Dworetzky B., 2010, Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs, *Pharmaceutical*, 3, 2362-2379.
- Lestari S.M.P. and Mudapati A., 2014, Faktor-Faktor Yang Terdapat pada Kejadian Epilepsi Anak

Usia ≤ 5 Tahun di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2012-2014, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 1 (3).

Ministry of Health Kenya, 2016, *National Guideline for The Management of Epilepsy*, Kenya.

Menteri Kesehatan RI, 2017, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/367/2017 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi Pada Anak, Jakarta.

Morrel M.J., 2002, Folic Acid and Epilepsy, *Epilepsy Current*, 2 (2), 31-34.

NCGC, 2012, *The Epilepsies: The Diagnosis and Management of The Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care*, NCGC Clinical Guideline 20, London.

NICE, 2012, *The Epilepsies: The Diagnosis and Management of The Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care*, NICE Clinical guideline 137, London.

Nguyen V.H.V., Baca C.B., Chen J.J. and Rogers S.J., 2017, Epilepsy, Dalam Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G. and Posey L.M., eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 10th Edition*, McGraw-Hill Companies, USA, p. 2509.

Oktaviani T.R., 2019, Gambaran Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsipada Pasien Epilepsi di Instalasi Farmasi Rawat Jalan Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Kota Bandar Lampung Tahun 2018, *Laporan Tugas Akhir*, Fakultas Farmasi, Politeknik Kesehatan Tanjungkarang, Lampung.

Paediatric Formulary Committee, 2016, *British National Formulary (BNF) for Children 2016-2017*, BMJ Group and Pharmaceutical Press, London.

Prest M., 2003, Penggunaan Obat pada Anak, Dalam Mohammed A., Chik K.T. dan Adji P., eds. *Farmasi Klinis*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, p. 191.

Perdossi, 2014, *Pedoman Tata Laksana Epilepsi*, Edisi Kelima, Airlangga University Press, Surabaya.

Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Dan B. and Jacobsson B., 2007, A Report: The Definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 49(6), 480.

RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, 2019, *Rencana Strategi Bisnis Tahun 2015- 2019*, Terdapat di: rsupsoeradji.id/wp-content/uploads/2018/04/RSB.pdf [Diakses pada 16 Mei 2019].

Russ S.A, Larson K. and Halfon N., 2012, A National Profile of Childhood Epilepsy and Seizure Disorder, *Pediatrics*, 129(2), 256-264.

Sarita, Kumar N., Kaushik S. and Kothiyal P., 2019, Drug Utilization and Rationality of Antiepileptic Drugs in Epilepsy in a Tertiary Care Teaching Hospital of Dehradun, *International Journal of Research in Advent Technology*, 7 (1), 297-306.

Sellier E., Uldall P., Calado E., Sigurdardottir S., Torrioli M.G., Platt M.J. and Cans C., 2012, Epilepsy and Cerebral Palsy: Characteristics and Trends in Children Born in 1976-1998, *European Journal of Paediatric Neurology*, 16, 48-55.

Sulistiarini D. and Berliana S.M., 2016, Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Kelahiran Prematur di Indonesia: Analisis Data Riskesdas 2013, *E-Journal Widya Kesehatan Dan Lingkungan*, 1 (2), 109 – 115.

Suwarba I.G.N.M., 2011, Insiden dan Karakteristik Epilepsi pada Anak, *Sari Pediatri*, 13 (2), 123-128.

- Sumarno P.R., 2018, Evaluasi Penggunaan Obat Antiepilepsi (OAE) pada Pasien Pediatrik Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak Rsup Dr.M. Djamil Padang Tahun 2017, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang.
- Taketomo C.K., Hodding J.H. and Kraus D.M., 2009, *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition*, Lexi-Comp, America.
- Taufiqurrohman A., Nuradyo D. dan Harsono, 2019, Manajemen Epilepsi pada Kehamilan, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.
- Triono dan Herini, 2014, Faktor Prognostik Kegagalan Terapi Epilepsi pada Anak dengan Monoterapi, *Sari Pediatri*, 16 (4), 248- 253.
- Veryanti and Manaf, 2016, Identifikasi Potensi Masalah Terkait Obat pada Pasien Anak Dengan Epilepsi di Rumah Sakit X di Jakarta Periode Januari-April 2016, *Sainstech Farma*, 9, (2), 1-5.
- Verroti A., Piccorossi A., Lasorella S. and Tambucci R., 2016, Pharmacotherapy in Pediatric Epilepsy: Rational Drug and Dose Selection, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12 (12), 1393-1396.
- Wells B.G., 2002, Epilepsy, Dalam Wells B.G., Dipiro J.T., Schwinghammer T.L. and Hamilton., eds. *Pharmacotherapy Handbook Second Edition*, McGraw-Hill Companies, USA.
- Wells B.G., 2015, Neurologi Disorder, Dalam Wells B.G., Dipiro J.T., Schwinghammer T.L. and Dipiro C.V., eds. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*, McGraw-Hill Education, USA.
- WHO, 2006, *Neurological Disorders Public Health Challenges*, WHO Press.
- WHO, 2010, *Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean Region "Bridging the gap"*, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo.
- WHO, 2015, *Global Burden of Epilepsy and The Need for Coordinated Action at The Country Level To Address Its Health, Social and Public Knowledge Implications*, WHO.