

**EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM  
FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024**



**VIVI TANTRIAWAN**

**C011211098**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM  
FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024**

**VIVI TANTRIAWAN  
C011211098**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM  
FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024**

VIVI TANTRIAWAN  
C011211098

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Pendidikan Dokter Umum

pada

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
DEPARTEMEN ANATOMI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**SKRIPSI**

**EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI  
PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024**

**VIVI TANTRIAWAN**

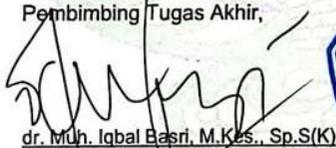
**C011211098**

Skripsi,

telah dipertahankan di hadapan dewan penguji pada tanggal 17 bulan  
Desember tahun 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
pada

Program Studi Pendidikan Dokter Umum  
Departemen Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:  
Pembimbing Tugas Akhir,

  
dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K)

NIP. 19700710 200212 1 002

Mengetahui:  
Ketua Program Studi



dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M.

NIP. 19810118 200912 2 003

**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 18 Desember 2024



Vivi Tantriawan  
C011211098

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi penelitian dengan judul “EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024”. Skripsi ini penulis susun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan penulis di Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dalam mencapai gelar sarjana.

Dalam perjalanan menyelesaikan skripsi ini, banyak pihak yang telah memberikan bimbingan, bantuan, saran, dukungan dan doa kepada penulis. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan penghargaan, penghormatan, dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua tercinta, yaitu Fengki Tan dan Tiara, yang selalu memberikan cinta, doa, dukungan moral dan materi tanpa henti. Pengorbanan dan ketulusan kalian menjadi sumber kekuatan dan inspirasi terbesar bagi penulis.
2. dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K), selaku dosen pembimbing skripsi sekaligus penasihat akademik yang selalu memberikan arahan, bimbingan, ilmu, dan dukungan selama proses akademik dan penelitian kepada penulis. Terima kasih telah membimbing penulis dengan sabar dan penuh perhatian.
3. dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed., Sp.P. dan dr. Nikmatia Latief, M.Kes., Sp.Rad(K)RI, selaku dosen penguji penulis. Terima kasih atas masukan, kritik, dan saran yang sangat berharga dalam memperbaiki skripsi ini. Dedikasi dan perhatian yang diberikan menjadi dorongan besar bagi penulis.
4. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, motivasi, dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan Program Studi Pendidikan Dokter Umum di Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang sangat ramah dan telah membantu penulis selama melakukan penelitian.
6. Teman-teman grup Toosie (Silvana, Vionita, Phoebe, Jessica, Roger, Felix, Jeremy, Renaldy, Fernando, dan Davin), yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan kebersamaan. Terima kasih telah menjadi tempat berbagi suka dan duka. Kehadiran kalian sangat berarti bagi penulis.
7. Teman-teman sesama asisten histologi 2E1S periode 2023/2024 (Thysia, Nur Adivka, Syifa, Wardah, Hany, Aulia, Dzaky, Aviary, dan Akil), atas kerja sama, kebersamaan, dan motivasi yang telah kalian berikan. Penulis merasa bersyukur dapat bekerja bersama kalian.
8. Teman-teman grup The Botes (Dominique, Chendri, Putri Cintania, Tata,

Nadia, Sabina, Syarifa, Taje, Chatas, Utari, Dimas, Aidil, dan Nabil), yang selalu membawa keceriaan, dukungan, dan rasa persaudaraan selama masa perkuliahan pre-klinik penulis.

9. Teman-teman angkatan penulis (AT21UM), yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Terima kasih telah kebersamai penulis dalam setiap tahap perjalanan perkuliahan ini. Dukungan dan kebersamaan kalian menjadi kenangan yang akan selalu penulis hargai.

Penulis menyadari bahwa karya yang disusun ini tentu saja tidak luput dari ketidaksempurnaan. Oleh karena itu, penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya jika terdapat kesalahan dalam penulisan karya skripsi ini, serta penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca. Penulis juga berharap agar penelitian ini dapat bermanfaat dan menambah wawasan bagi pembaca dan pihak-pihak yang berkepentingan.

Penulis,

Vivi Tantriawan

## ABSTRAK

Vivi Tantriawan. **EVALUASI PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI PADA PASIEN ANAK PENDERITA EPILEPSI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR TAHUN 2024** (dibimbing oleh Muh. Iqbal Basri).

**Latar belakang.** Epilepsi merupakan penyakit neurologis yang memengaruhi kualitas hidup pasien secara global, terutama anak-anak. Obat antiepilepsi seperti fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat digunakan dalam pengobatan epilepsi, namun berpotensi menyebabkan efek samping hepatotoksik. Evaluasi pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim hati SGOT dan SGPT pada anak-anak diperlukan untuk mencegah komplikasi. **Tujuan.** Penelitian bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada pasien anak penderita epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024. **Metode.** Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif dengan data sekunder dari rekam medis. Analisis menggunakan uji Wilcoxon untuk menilai perbedaan SGOT dan SGPT sebelum dan setelah terapi pada masing-masing obat antiepilepsi. **Hasil.** Pada pengguna fenitoin dan fenobarbital, tidak ditemukan perubahan signifikan pada SGOT dan SGPT ( $p > 0,05$ ). Namun, fenitoin menunjukkan perbaikan SGOT dan SGPT tanpa signifikansi statistik. Sebaliknya, pada pengguna asam valproat, terdapat peningkatan yang signifikan pada kadar SGOT ( $p = 0,014$ ) disertai peningkatan proporsi pasien dengan nilai SGOT tinggi, tetapi tidak pada SGPT ( $p = 0,059$ ). **Kesimpulan.** Fenitoin dan fenobarbital relatif aman terhadap enzim fungsi hati pada anak, sementara asam valproat memengaruhi SGOT secara signifikan. Pemantauan rutin enzim fungsi hati penting untuk mencegah komplikasi hepatotoksik.

**Kata kunci:** Asam valproat; fenitoin; fenobarbital; SGOT; SGPT.

## ABSTRACT

Vivi Tantriawan. **EVALUATION OF THE EFFECTS OF ANTIPILEPTIC DRUGS ON LIVER FUNCTION ENZYMES IN PEDIATRIC EPILEPTIC PATIENTS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR IN 2024** (supervised by Muh. Iqbal Basri).

**Background.** Epilepsy is a neurological disorder that globally affects patients' quality of life, particularly in children. Antiepileptic drugs such as phenytoin, phenobarbital, and valproic acid are widely used in epilepsy treatment but have the potential to cause hepatotoxic side effects. Evaluating the impact of antiepileptic drugs on liver enzymes SGOT and SGPT in children is essential to prevent complications. **Aim.** This study aims to evaluate the effects of antiepileptic drugs on liver function enzymes in pediatric epilepsy patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in 2024. **Methods.** A retrospective cohort design was used with secondary data obtained from medical records. Wilcoxon tests were employed to assess differences in SGOT and SGPT levels before and after therapy with each antiepileptic drug. **Results.** For phenytoin and phenobarbital users, no significant changes were found in SGOT and SGPT levels ( $p > 0.05$ ). However, phenytoin showed an improvement in SGOT and SGPT levels without statistical significance. Conversely, valproic acid users demonstrated a significant increase in SGOT levels ( $p = 0.014$ ), accompanied by a higher proportion of patients with elevated SGOT levels, although no significant changes were observed for SGPT ( $p = 0.059$ ). **Conclusion.** Phenytoin and phenobarbital are relatively safe for liver enzymes in children, whereas valproic acid significantly affects SGOT levels. Regular monitoring of liver function enzymes is crucial to prevent hepatotoxic complications.

**Keywords:** Valproic acid; phenytoin; phenobarbital; SGOT; SGPT.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN PENGAJUAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iv
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b> .....	v
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b> .....	vi
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 LATAR BELAKANG .....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	4
1.4.1 Manfaat Praktis .....	4
1.4.2 Manfaat Teoritis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1 EPILEPSI .....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	7
2.1.3 Etiologi.....	8
2.1.4 Patofisiologi .....	9
2.1.5 Klasifikasi.....	10
2.1.6 Faktor Risiko.....	12
2.1.7 Diagnosis .....	14
2.1.8 Tatalaksana .....	16
2.1.9 Prognosis.....	18
2.2 PEDIATRIK (ANAK).....	19
2.2.1 Definisi.....	19
2.2.2 Klasifikasi.....	20
2.2.3 Perkembangan Fisiologis dan Patologis .....	21
2.3 TERAPI FARMAKOLOGI PADA PASIEN EPILEPSI PADA ANAK.....	21
2.3.1 Fenitoin .....	22
2.3.2 Fenobarbital .....	23
2.3.3 Asam valproat .....	23
2.4 ENZIM FUNGSI HATI .....	24
2.4.1 Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT).....	24

2.4.2	Serum <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i> (SGPT) .....	25
2.5	PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI.....	25
2.5.1	Fenitoin .....	25
2.5.2	Fenobarbital .....	26
2.5.3	Asam valproat .....	26
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>	<b>28</b>
3.1	KERANGKA TEORI .....	28
3.2	KERANGKA KONSEP .....	29
3.3	DEFINISI OPERASIONAL .....	30
3.4	HIPOTESIS .....	31
<b>BAB IV</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
4.1	JENIS PENELITIAN .....	32
4.2	LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN .....	32
4.2.1	Lokasi Penelitian .....	32
4.2.2	Waktu Penelitian .....	32
4.3	POPULASI DAN SAMPEL .....	32
4.3.1	Populasi Target .....	32
4.3.2	Populasi Terjangkau .....	32
4.3.3	Sampel Penelitian .....	33
4.3.4	Teknik Pengambilan Sampel .....	33
4.4	KRITERIA INKLUSI DAN KRITERIA EKSKLUSI .....	33
4.4.1	Kriteria Inklusi.....	33
4.4.2	Kriteria Eksklusi.....	33
4.5	JENIS DATA DAN INSTRUMEN PENELITIAN .....	34
4.5.1	Jenis Data .....	34
4.5.2	Instrumen Penelitian .....	34
4.6	MANAJEMEN PENELITIAN .....	34
4.6.1	Pengumpulan Data .....	34
4.6.2	Pengolahan dan Analisis Data.....	34
4.7	ETIKA PENELITIAN.....	34
4.8	ALUR PELAKSANAAN PENELITIAN .....	35
4.9	RANCANGAN ANGGARAN PENELITIAN .....	35
<b>BAB V</b>	<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
5.1	GAMBARAN UMUM VARIABEL PENELITIAN .....	36
5.5.1	Deskripsi Karakteristik Variabel Penelitian .....	36
5.5.2	Deskripsi Statistik Variabel Penelitian .....	37
5.2	ANALISIS PERBANDINGAN SGOT DAN SGPT SEBELUM DAN SESUDAH PENGUNAAN OBAT .....	39
5.2.1	Fenitoin .....	39
5.2.2	Fenobarbital .....	41
5.2.3	Asam Valproat.....	43
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
6.1	GAMBARAN UMUM VARIABEL PENELITIAN .....	45
6.2	ANALISIS PERBANDINGAN SGOT DAN SGPT SEBELUM DAN SESUDAH PENGUNAAN OBAT .....	46
6.2.1	Fenitoin .....	46
6.2.2	Fenobarbital .....	48
6.2.3	Asam Valproat.....	49

<b>BAB VII PENUTUP .....</b>	<b>52</b>
7.1 KESIMPULAN .....	52
7.2 SARAN .....	52
7.2.1 Saran bagi Peneliti .....	52
7.2.2 Saran bagi Petugas Kesehatan .....	53
7.2.3 Saran bagi Pemerintah .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>59</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi operasional penelitian .....	30
Tabel 4.1 Rancangan anggaran penelitian.....	35
Tabel 5.1 Tabel deskripsi karakteristik variabel penelitian berdasarkan jenis obat dan jenis kelamin.....	36
Tabel 5.2 Tabel deskripsi statistik variabel penelitian berdasarkan usia, lama penggunaan, SGOT (sebelum), SGOT (sesudah), SGPT (sebelum), dan SGPT (sesudah) .....	37
Tabel 5.3 Tabel perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenitoin .....	39
Tabel 5.4 Tabel perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenobarbital.....	41
Tabel 5.5 Tabel perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat asam valproat .....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Klasifikasi berdasarkan tipe kejang dasar .....	12
Gambar 2.2 Prognosis berdasarkan tipe kejang .....	19
Gambar 3.1 Kerangka teori penelitian .....	28
Gambar 3.2 Kerangka konsep penelitian .....	29
Gambar 4.1 Alur pelaksanaan penelitian .....	35
Gambar 5.1 Diagram batang perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat .....	38
Gambar 5.2 Diagram batang perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenitoin .....	39
Gambar 5.3 Diagram batang distribusi proporsi pasien dengan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenitoin.....	40
Gambar 5.4 Diagram batang perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenobarbital .....	41
Gambar 5.5 Diagram batang distribusi proporsi pasien dengan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat fenobarbital .....	42
Gambar 5.6 Diagram batang perbandingan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat asam valproat .....	43
Gambar 5.7 Diagram batang distribusi proporsi pasien dengan SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah penggunaan obat asam valproat....	44

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Surat Permohonan Izin Penelitian .....	59
Lampiran 2 Surat Rekomendasi Persetujuan Etik.....	60
Lampiran 3 Data Sampel Penelitian .....	61
Lampiran 4 Biodata Penulis.....	62

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologis tertua penyebab terjadinya kecacatan dan kematian yang dapat terjadi pada siapa saja dari segala kalangan usia di seluruh dunia, tanpa adanya batasan ras, sosial, dan ekonomi (Beghi *et al.*, 2019). Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) pada tahun 2019, epilepsi didefinisikan sebagai gangguan fungsi otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan kejang atau epileptik yang berkelanjutan dan berulang yang disebabkan oleh lepasnya muatan listrik abnormal yang berlebihan pada neuron-neuron serebral kortikal secara paroksisimal (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Bangkitan epilepsi adalah bangkitan serupa yang terjadi secara mendadak dengan atau tanpa perubahan kesadaran karena gangguan intermiten oleh aktivitas listrik berlebihan pada sekelompok sel saraf di otak (Huff and Murr, 2023). Selain itu, epilepsi juga bisa disebabkan oleh berbagai hal, seperti adanya malformasi kongenital, tumor, gangguan vaskular, gejala pasca infeksi dan pasca trauma otak, serta penyakit degeneratif (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019; Czuczwar, 2022).

Menurut data dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2024 menunjukkan terjadi 50 juta kasus epilepsi di seluruh dunia (WHO, 2024b). Prevalensi epilepsi diperkirakan terjadi pada 4 hingga 10 orang per 1.000 populasi, dengan insidensi yang bervariasi berdasarkan tingkat ekonomi suatu negara (ILAE, 2017; Beghi, 2020). Di negara maju, insidensi epilepsi berkisar antara 40 hingga 70 kasus per 100.000 orang per tahun, sementara di negara berkembang, angka ini menjadi lebih tinggi sehingga mencapai 100 hingga 190 kasus per 100.000 orang per tahun (WHO, 2024b). Secara global, ditemukan sekitar 5 juta kasus baru epilepsi setiap tahunnya, di mana 40% menyerang anak-anak, 40% orang dewasa, dan 2% lansia (Beghi, 2020). Angka kejadian epilepsi juga sedikit lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan puncak insidensi terjadi pada usia anak-anak (ILAE, 2017).

Di Indonesia, kejadian epilepsi cukup signifikan, dengan prevalensi berkisar antara 0,5% hingga 2%, yang berarti terdapat sekitar lebih dari 1.400.000 kasus epilepsi, di mana 40% hingga 50% kasus menyerang anak-anak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Epilepsi idiopatik umum yang sering kali mulai pada masa kanak-kanak atau remaja, merupakan jenis epilepsi yang paling sering terjadi dan mencakup sekitar 20% hingga 40% dari seluruh kasus epilepsi (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Berdasarkan data, prevalensi kasus epilepsi di Indonesia mencapai 8,2 per 1.000 penduduk, dengan insidensi mencapai 50 per 100.000 orang. Pada populasi anak-anak, kejadian epilepsi dilaporkan bervariasi, dengan insidensi berkisar antara 4 hingga 6 per 1.000 anak (ILAE, 2017; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Kasus epilepsi pada anak dengan cacat perkembangan bahkan meningkat hingga 30% hingga 50%, menjadikan epilepsi sebagai salah satu kondisi

kesehatan masyarakat yang perlu mendapatkan perhatian lebih dalam hal penanganan dan pencegahan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017; Czuczwar, 2022; Specchio *et al.*, 2022). Mengingat dampak signifikan epilepsi terhadap kualitas hidup anak-anak dan keluarga mereka, pengelolaan yang efektif dan aman dari kondisi ini menjadi sangat penting.

Penggunaan obat antiepilepsi menjadi salah satu pilar utama dalam manajemen epilepsi karena merupakan kelompok obat yang berfungsi untuk mengontrol atau menghentikan kejang (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Meskipun obat antiepilepsi efektif dalam mengendalikan kejang, namun penggunaan jangka panjang obat antiepilepsi menimbulkan kekhawatiran mengenai potensi efek sampingnya yang signifikan pada berbagai organ tubuh, terutama hati (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017).

Hati adalah organ utama yang bertanggung jawab atas metabolisme dan eliminasi dari obat antiepilepsi sehingga rentan terhadap toksisitas yang diinduksi oleh obat (Hussein *et al.*, 2013). Reaksi hepatotoksik yang terjadi sangat bervariasi mulai dari peningkatan ringan dan sementara pada enzim hati hingga gagal hati yang fatal. Penggunaan beberapa obat antiepilepsi, seperti fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat diketahui memiliki potensi hepatotoksitas yang signifikan karena mampu menginduksi enzim hati. Enzim fungsi hati mencakup berbagai parameter, seperti serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) atau *aspartate aminotransferase* (AST) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) atau *alanine aminotransferase* (ALT) (Lala, Zubair and Minter, 2024). Kedua enzim ini biasanya berada dalam jumlah kecil di aliran darah, tetapi ketika terjadi kerusakan atau stress pada sel-sel hati, enzim-enzim ini dilepaskan ke sirkulasi darah, menghasilkan peningkatan kadar enzim yang abnormal (Kalas *et al.*, 2021).

Enzim fungsi hati yang abnormal merupakan tanda dini dari adanya gangguan atau kerusakan pada sel-sel hati yang mampu menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Kalas *et al.*, 2021). Efek ini lebih terasa pada pasien anak karena sistem enzim mereka masih dalam tahap perkembangan sehingga rentan terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh metabolit obat (Hussein *et al.*, 2013). Hal ini perlu menjadi perhatian khusus mengingat terapi obat antiepilepsi sering dimulai pada usia dini dan berlanjut selama bertahun-tahun sehingga anak-anak dengan epilepsi berpotensi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami komplikasi hepatoseluler akibat pengaruh obat yang mereka konsumsi (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017; Kalas *et al.*, 2021).

Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa beberapa jenis obat antiepilepsi dapat menyebabkan perubahan signifikan pada enzim fungsi hati (Hussein *et al.*, 2013; Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017). Misalnya, asam valproat sering dikaitkan dengan peningkatan risiko steatosis hati dan hiperammonemia yang dapat menyebabkan kerusakan hepatoseluler (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017; Zhu *et al.*, 2017; Meseguer *et al.*, 2021). Di sisi lain, fenitoin dan fenobarbital cenderung menginduksi sistem enzim sitokrom P450 di hati yang meningkatkan metabolisme obat tetapi juga dapat merusak hepatosit melalui produksi metabolit reaktif (Hussein *et al.*, 2013;

Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017). Studi menunjukkan bahwa fenitoin dan fenobarbital dapat meningkatkan kadar ALT dan AST secara signifikan yang mencerminkan kerusakan seluler akibat stres oksidatif yang dihasilkan selama metabolisme obat (Tien *et al.*, 2015; Kalas *et al.*, 2021; Iorga and Horowitz, 2023). Efek ini lebih terasa pada pasien anak karena sistem enzim mereka masih dalam tahap perkembangan, sehingga rentan terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh metabolit obat (Tien *et al.*, 2015; ILAE, 2017). Namun, ada pula hasil penelitian yang melaporkan bahwa beberapa obat antiepilepsi tersebut tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap enzim fungsi hati orang yang mengonsumsinya (Sharma, Kumar and Sharma, 2016; Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017; Muthaffar *et al.*, 2021).

Tidak semua pasien menunjukkan perubahan enzim fungsi hati yang signifikan. Variabilitas respons terhadap jenis obat antiepilepsi dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, usia, pola makan, dan status metabolik pasien. Misalnya, pasien dengan obesitas atau dislipidemia lebih rentan terhadap efek hepatotoksik obat antiepilepsi dibandingkan pasien dengan metabolisme normal (Kalas *et al.*, 2021). Faktor dosis dan durasi terapi juga memainkan peran penting dalam menentukan tingkat toksisitas. Dosis tinggi obat antiepilepsi seperti fenitoin atau terapi kombinasi beberapa obat antiepilepsi cenderung meningkatkan risiko hepatotoksitas dibandingkan monoterapi dosis rendah (Putri and Putranti, 2021). Oleh karena itu, penting untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini untuk memahami bagaimana jenis obat antiepilepsi tertentu dapat mempengaruhi enzim fungsi hati.

Penelitian mengenai evaluasi pengaruh obat antiepilepsi dari fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat terhadap enzim fungsi hati pada pasien anak penderita epilepsi telah banyak dilakukan di negara lain. Akan tetapi, data yang spesifik mengenai penelitian ini sangat jarang ditemukan di Indonesia, khususnya di Makassar. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan informasi dan membandingkan efek obat antiepilepsi dengan menyediakan data lokal yang relevan.

Penelitian ini juga diharapkan dapat membantu meningkatkan pemahaman tentang perlunya pemantauan enzim fungsi hati secara rutin pada pasien anak yang menerima terapi obat antiepilepsi. Dengan demikian, dampak jangka panjang dari terapi obat antiepilepsi dapat diminimalkan dan risiko komplikasi pada organ hati di masa depan dapat dicegah. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi kebijakan dan pedoman klinis yang lebih baik dalam pengelolaan epilepsi pada anak di Indonesia.

Melalui penelitian ini, penulis berharap dapat memberikan kontribusi yang berarti dalam bidang neurologi anak dan membantu meningkatkan kualitas hidup anak-anak penderita epilepsi. Dengan memahami pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati, kita dapat mengembangkan pendekatan pengobatan yang lebih terintegrasi dan holistik, memastikan bahwa anak-anak tidak hanya bebas dari kejang tetapi juga terlindungi dari risiko kesehatan jangka panjang lainnya.

RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar merupakan salah satu rumah sakit rujukan utama di Indonesia bagian timur dengan jumlah pasien anak penderita epilepsi yang cukup besar. Kondisi ini memberikan kesempatan yang baik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada populasi

ini. Evaluasi yang komprehensif mengenai dampak obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada anak-anak di Makassar akan memberikan wawasan penting bagi para dokter dalam menentukan strategi pengobatan yang lebih aman dan efektif.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Bagaimana evaluasi pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada pasien anak penderita epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk melakukan evaluasi pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada pasien anak penderita epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- A. Mengetahui karakteristik dari pasien anak dengan epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024.
- B. Mengetahui perubahan pada enzim fungsi hati, yaitu SGOT dan SGPT, sebelum serta sesudah penggunaan obat antiepilepsi selama minimal 3 bulan pada pasien anak penderita epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024.
- C. Mengevaluasi pengaruh antara jenis obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati, yaitu SGOT dan SGPT, sebelum serta sesudah mengonsumsi obat antiepilepsi selama minimal 3 bulan pada pasien anak dengan epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024.

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1. Manfaat Praktis**

- A. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih baik tentang pengelolaan enzim fungsi hati pada anak-anak yang menerima terapi obat antiepilepsi. Dengan pemahaman yang lebih baik mengenai risiko komplikasi pada organ hati yang terkait dengan obat antiepilepsi, dokter dapat lebih efektif dalam melakukan pengawasan dan intervensi untuk mencegah komplikasi di masa depan.
- B. Hasil penelitian ini akan mendorong penyusunan pedoman pengobatan yang lebih komprehensif dan berbasis bukti di rumah sakit, serta meningkatkan kesadaran tentang pentingnya pengelolaan enzim fungsi hati di kalangan profesional kesehatan dan keluarga pasien.

**1.4.2. Manfaat Teoritis**

- A. Menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai evaluasi pengaruh obat antiepilepsi terhadap enzim fungsi hati pada pasien anak penderita epilepsi di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2024.
- B. Hasil penelitian ini dapat dijadikan bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 EPILEPSI

##### 2.1.1 Definisi

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI), kata epilepsi dapat diartikan sebagai penyakit pada pusat susunan saraf yang timbul sewaktu-waktu berupa kekejangan atau perubahan gerak-gerik yang terjadi saat serangan dan bisa juga disertai dengan kehilangan kesadaran (Kemendikbud, 2016). Epilepsi didefinisikan oleh Internasional League Against Epilepsy (ILAE) pada tahun 2005 sebagai gangguan pada otak yang ditandai dengan kecenderungan berkelanjutan untuk memicu kejang epileptik di mana terjadinya dua kejang tanpa provokasi dengan jarak lebih dari 24 jam, namun definisi praktis yang diperbarui menyatakan bahwa epilepsi juga dapat dianggap ada setelah satu kejang tanpa provokasi pada individu yang memiliki faktor-faktor lain yang berhubungan dengan penurunan ambang kejang yang berkelanjutan sehingga dapat meningkatkan risiko kekambuhan kejang (Fisher *et al.*, 2014). Menurut World Health Organization (WHO), epilepsi adalah penyakit otak kronis yang tidak menular dan ditandai dengan kejang berulang, yaitu episode singkat dari gerakan tak terkendali yang dapat melibatkan sebagian tubuh (kejang parsial) atau seluruh tubuh (kejang generalisata), dan sering disertai dengan hilangnya kesadaran serta ketidakmampuan mengendalikan fungsi kandung kemih atau pencernaan akibat pelepasan muatan listrik abnormal pada sel-sel saraf otak yang bersifat reversibel (WHO, 2024b). Selain itu, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga mendefinisikan epilepsi sebagai manifestasi dari gangguan fungsi otak dengan gejala kejang berulang yang berlangsung lebih dari 24 jam yang disebabkan oleh pelepasan muatan listrik yang berlebihan dan paroksismal pada neuron otak tanpa adanya pemicu eksternal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), epilepsi secara konseptual merupakan gangguan pada otak yang ditandai dengan kecenderungan terjadinya kejang epileptik secara berulang, yang dapat berdampak pada aspek neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial yang ditandai dengan terjadinya minimal satu kali kejadian kejang (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Secara operasional, PERDOSSI pada tahun 2019 menyatakan bahwa epilepsi adalah penyakit otak yang ditandai dengan salah satu dari kondisi berikut:

1. Setidaknya terdapat dua bangkitan tanpa provokasi atau dua bangkitan refleks, dengan jarak waktu lebih dari 24 jam antara bangkitan pertama dan kedua.
2. Satu bangkitan tanpa provokasi atau satu bangkitan refleks, dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun mendatang sebesar minimal 60%, terutama jika terdapat dua bangkitan tanpa

provokasi, kejadian pasca stroke, atau bangkitan pertama pada anak yang disertai lesi struktural dan pelepasan epileptiform.

3. Diagnosis sindrom epilepsi telah ditegakkan.

Kejang atau bangkitan epileptik merupakan manifestasi klinis yang disebabkan oleh pelepasan muatan listrik sinkron dan berlebihan dari sekelompok neuron di otak yang bersifat sementara. Aktivitas berlebihan ini dapat menyebabkan gangguan paroksismal pada satu atau lebih fungsi otak yang bisa bermanifestasi sebagai kehilangan kesadaran, tonus otot, kemampuan bicara, atau gabungan dari gejala-gejala tersebut (Huff and Murr, 2023). Bangkitan epileptik biasanya terjadi secara tiba-tiba, menyebar dengan cepat dalam hitungan detik atau menit dan sebagian besar berlangsung singkat (McWilliam, Asuncion and Khalili, 2024).

Sindrom epilepsi adalah kumpulan gejala dan tanda yang mencakup berbagai faktor seperti etiologi, usia, onset, jenis kejang, pemicu, dan tingkat keparahan. Meskipun epilepsi bersifat seumur hidup, kejang dapat dimulai kapan saja dan dapat terjadi secara sporadis atau dengan frekuensi yang tinggi. Beberapa bentuk epilepsi terbatas pada kelompok usia tertentu, sementara ada individu yang mengalami epilepsi sepanjang hidup mereka, dengan durasi rata-rata sekitar 13 tahun (Riney *et al.*, 2022).

### **2.1.2 Epidemiologi**

Epilepsi menyumbang porsi yang signifikan terhadap beban penyakit global, dengan sekitar 50 juta penderita epilepsi di seluruh dunia (ILAE, 2017; WHO, 2024b). Secara global, diperkirakan ada sekitar 5 juta orang yang didiagnosis epilepsi setiap tahunnya. Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2024, di negara berpenghasilan tinggi, angka diagnosis epilepsi mencapai 49 kasus per 100.000 orang, sementara di negara berpenghasilan rendah dan menengah, jumlahnya bisa mencapai 139 kasus per 100.000 orang, di mana angka ini menunjukkan bahwa 80% penderita epilepsi berasal dari negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2024b). Hal ini disebabkan oleh risiko lebih tinggi terhadap kondisi endemik seperti malaria atau neurocysticercosis, tingginya angka cedera akibat kecelakaan lalu lintas, cedera saat kelahiran, serta perbedaan dalam infrastruktur medis, ketersediaan program pencegahan kesehatan, dan aksesibilitas perawatan (Beghi *et al.*, 2019). Secara global, insiden epilepsi cenderung lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita, dan prevalensi epilepsi aktif cukup seragam di banyak penelitian, yakni sekitar 4–10 per 1.000 penduduk (ILAE, 2017; Beghi, 2020). Di Indonesia, diperkirakan terdapat sekitar 700.000 hingga 1.400.000 kasus epilepsi dengan tambahan 70.000 kasus baru setiap tahunnya dan sekitar 40%-50% dari total prevalensi terjadi pada anak-anak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Kejang merupakan gangguan neurologis yang paling umum pada anak-anak, dengan 4-10% dari anak-anak di seluruh dunia mengalami setidaknya satu kejang dalam 16 tahun pertama kehidupan. Insidens epilepsi di negara berkembang berkisar antara 61 hingga 124 kasus per 100.000 anak per tahun.

Sebagian dari penderita berisiko mengalami status epileptikus, di mana sekitar 40% anak penderita epilepsi mengalami kondisi ini sebelum usia 2 tahun dan 75% mengalami status epileptikus sebagai gejala awal epilepsi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Studi menunjukkan bahwa sekitar 150.000 anak mengalami kejang setiap tahun, di mana 30.000 dari mereka akhirnya berkembang menjadi epilepsi (ILAE, 2017). Berdasarkan jenis kelamin, insidensi epilepsi lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan anak Perempuan (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Onset epilepsi dapat terjadi pada semua usia, tetapi terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok umur tertentu, di mana sekitar 30-32,9% pasien mengalami kejang pertama sebelum usia 4 tahun, 50-51,5% terjadi pada kelompok di bawah usia 10 tahun, dan mencapai 75-83,4% pada mereka yang berusia di bawah 20 tahun. Sementara itu, sekitar 15% pasien mengalami onset pada usia lebih dari 25 tahun, dan kurang dari 2% terjadi pada pasien yang berusia di atas 50 tahun (ILAE, 2017).

### **2.1.3 Etiologi**

Berdasarkan klasifikasi yang ditetapkan oleh ILAE pada tahun 2017, epilepsi terbagi menjadi 3 jenis etiologi menurut sindromnya, yaitu:

1. Sindrom epilepsi genetik adalah kondisi di mana epilepsi diduga disebabkan oleh kelainan genetik, dengan kejang sebagai manifestasi utama. Beberapa kelainan genetik yang dapat menyebabkan epilepsi, antara lain:
  - a. Kelainan kromosom seperti sindrom fragile X dan sindrom Rett.
  - b. Trisomi parsial 13q22-qter yang terkait dengan epilepsi umum yang muncul lambat dan leukoensefalopati.
2. Sindrom struktural atau metabolik adalah kondisi yang meningkatkan risiko epilepsi, seperti setelah stroke, trauma, infeksi pada sistem saraf pusat, atau kelainan genetik seperti tuberosklerosis yang melibatkan perubahan struktural pada otak. Beberapa kelainan struktural atau metabolik yang dapat menyebabkan epilepsi, antara lain:
  - a. Kelainan pada neurokutan, seperti adanya tuberosklerosis, neurofibromatosis, hipomelanosis Ito, dan sindrom Sturge-Weber.
  - b. Palsi serebral, di mana epilepsi dapat terjadi pada 50% kasus spastik kuadriplegia atau hemiplegia, dan 26% pada spastik diplegia atau diskinetik.
  - c. Sklerosis hipokampus, gliosis, dan kehilangan neuron yang dapat mengubah sirkuit menjadi epileptogenesis, termasuk mesial temporal sclerosis.
  - d. Malformasi serebral atau kortikal yang ditemukan pada 40% kasus epilepsi refrakter, termasuk hemimegalensefali, focal cortical dysplasia (FCD), heterotopia nodular periventrikular, agiria, pakigiria, skizensefali, dan polimikrogiria.
  - e. Tumor otak dan lesi lainnya, seperti astrositoma, gangliositoma, glioglioma, dan angioma kaverosum.

- f. Trauma kepala.
  - g. Infeksi, termasuk ensefalitis herpes simpleks, meningitis bakterial, malaria serebral, dan sistiserkosis.
  - h. Kelainan metabolik bawaan.
3. Sindrom idiopatik adalah kondisi yang terjadi karena penyebab yang belum diketahui sehingga dikategorikan sebagai “*unknown cause*”.
- Etiologi dari epilepsi menurut PERDOSSI (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia) pada tahun 2019 mencakup berbagai faktor yang dapat memicu terjadinya kejang (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Berikut adalah etiologi dari epilepsi yang terbagi menjadi 6 kategori utama menurut PERDOSSI tahun 2019, yaitu:
1. Struktural merupakan abnormalitas fisik di otak yang terdeteksi melalui pencitraan, seperti tumor, stroke, atau infeksi. Kelainan ini dapat bersifat didapat atau genetik dan menyumbang sekitar 40% kasus epilepsi yang resisten terhadap pengobatan.
  2. Genetik merupakan melibatkan mutasi genetik yang dapat menyebabkan predisposisi terhadap epilepsi. Contohnya adalah mutasi pada gen SCN1A yang berhubungan dengan beberapa jenis epilepsi.
  3. Infeksi merupakan penyakit infeksi seperti meningitis atau ensefalitis dapat merusak jaringan otak dan mengakibatkan kejang.
  4. Metabolik merupakan gangguan pada proses metabolisme di dalam tubuh, seperti hipoglikemia atau gangguan elektrolit yang juga dapat memicu terjadinya kejang.
  5. Imunitas merupakan reaksi autoimun yang menyebabkan peradangan di sistem saraf pusat dapat memicu epilepsi. Contohnya adalah ensefalitis autoimun yang menunjukkan gejala neurologis dan psikiatrik.
  6. Etiologi tidak diketahui, di mana sekitar 50% kasus epilepsi tidak memiliki penyebab yang jelas, terutama di negara berkembang di mana akses terhadap teknologi diagnostik terbatas.

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Epilepsi adalah gangguan neurologis yang ditandai dengan perubahan abnormal dari aktivitas listrik pada otak yang menyebabkan terjadinya kejang (Fisher *et al.*, 2014). Epilepsi terjadi ketika kelompok neuron di otak menjadi hiperaktif atau hipersensitif sehingga menghasilkan sinyal listrik berlebihan atau tidak terkontrol (Specchio *et al.*, 2022). Kondisi ini biasanya diakibatkan oleh gangguan pada keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi di dalam neuron (Czuczwar, 2022).

Secara normal, sinyal listrik di otak diatur oleh neurotransmitter yang bersifat eksitatorik seperti glutamat dan inhibitorik seperti GABA (*gamma-aminobutyric acid*). Pada kondisi epilepsi, terjadi ketidakseimbangan antara kedua neurotransmitter tersebut, di mana terjadi peningkatan aktivitas eksitatorik secara abnormal atau penurunan aktivitas inhibitorik (Czuczwar, 2022). Kondisi ini menyebabkan terjadinya pelepasan sinyal listrik yang berlebihan dan sinkron pada kelompok neuron tertentu yang dikenal sebagai kondisi “kejang epileptik”

(Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Kejang ini dapat menyebar dari area otak yang terpengaruh ke area lainnya sehingga menyebabkan berbagai manifestasi klinis kejang yang bergantung pada wilayah otak yang terlibat (Scheffer *et al.*, 2017).

Selain itu, patofisiologi epilepsi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti cedera otak, infeksi, tumor, malformasi otak, atau kondisi genetik tertentu yang mengganggu fungsi normal otak (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019; Czuczwar, 2022; Rastin, Schenkel and Sadikovic, 2023). Pada kasus epilepsi genetik, mutasi pada gen yang mengatur fungsi kanal ion neuron dapat menyebabkan neuron lebih mudah terangsang, meningkatkan risiko terjadinya kejang (Rastin, Schenkel and Sadikovic, 2023). Secara keseluruhan, proses epileptogenesis (proses berkembangnya epilepsi) melibatkan perubahan struktural dan fungsional pada jaringan otak yang menjadikan otak lebih rentan terhadap kejang (Czuczwar, 2022).

### **2.1.5 Klasifikasi**

Pada tahun 2017, International League Against Epilepsy (ILAE) menyatakan adanya pembaruan pada klasifikasi dari epilepsi berdasarkan tipe kejang dasar, yaitu:

#### **1. Kejang umum**

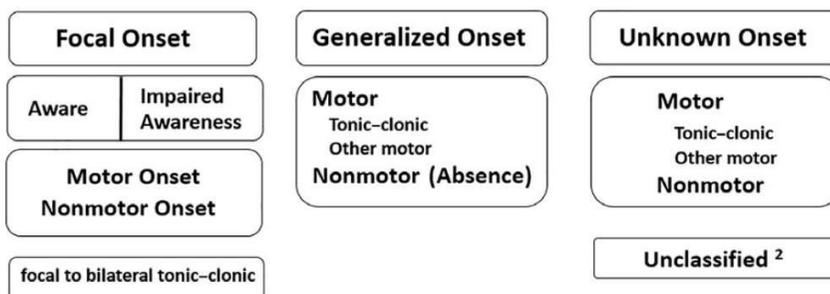
Kejang umum terjadi ketika terdapat gejala kejang yang mempengaruhi kedua sisi tubuh, disertai dengan aktivitas epileptiform di otak yang bersifat umum. Pada epilepsi jenis ini, biasanya kesadaran hilang sejak awal, dan gejala motorik bersifat bilateral. Terdapat beberapa jenis kejang umum, yaitu:

- a. Kejang tonik, yang ditandai dengan kontraksi otot yang berlangsung beberapa detik hingga menit, yang membuat tubuh dan ekstremitas terlihat kaku. Kejang ini lebih sering terjadi saat tidur, namun jika terjadi ketika sedang terjaga, dapat menyebabkan penderita terjatuh. Pada pemeriksaan EEG, ditemukan aktivitas lambat yang menyebar secara umum dengan gelombang epileptiform berfrekuensi cepat ( $\geq 9-10$  Hz).
- b. Kejang klonik, yang melibatkan sentakan berulang dari sekelompok otot (mirip mioklonik), namun dengan frekuensi 2-3 kali per detik dan biasanya berlangsung lama serta melibatkan kedua sisi tubuh. EEG menunjukkan kompleks gelombang lambat dengan frekuensi tinggi ( $\geq 10$  Hz).
- c. Kejang tonik-klonik, yang merupakan kombinasi dari fase tonik (kontraksi otot kaku) dan klonik (gerakan berulang), yang sering disebut sebagai grand mal. Kejang ini melibatkan kontraksi simetris dan disertai dengan gejala otonom seperti hilang kesadaran dan apnea. EEG menunjukkan gelombang epileptiform yang menyebar luas.

- d. Kejang absans, yang ditandai dengan hilangnya kesadaran sesaat tanpa kejang motorik besar. Absans tipikal memiliki gambaran EEG berupa gelombang paku-ombak berfrekuensi 2,5-3 Hz, sementara absans atipikal menunjukkan gangguan motorik lebih berat dan EEG dengan frekuensi gelombang  $<2,5$  Hz.
  - e. Kejang atonik, yang ditandai dengan hilangnya tonus otot secara mendadak selama  $\geq 1-2$  detik, yang menyebabkan bagian tubuh seperti kepala, tubuh, atau ekstremitas menjadi lemas.
2. Kejang parsial (fokal)
- Kejang parsial dimulai dari satu sisi otak (kortikal atau subkortikal) dan dapat menyebar ke bagian lain. Kejang parsial dapat dibagi menjadi tiga jenis, yaitu:
- a. Kejang parsial sederhana, yang merupakan kejang yang tidak menyebabkan hilang kesadaran. EEG akan menunjukkan gelombang epileptiform pada area otak yang terkena. Gejalanya bisa berupa motorik, sensorik, otonom, atau perubahan perilaku.
  - b. Kejang parsial kompleks, yang melibatkan hilangnya kesadaran dan EEG akan menunjukkan aktivitas epileptiform unilateral atau bilateral. Ada dua bentuk kejang parsial kompleks: yang dimulai dengan kejang parsial sederhana lalu diikuti hilangnya kesadaran, atau hilangnya kesadaran sejak awal serangan.
  - c. Kejang parsial menjadi umum, yang merupakan tipe kejang yang dimulai dari satu sisi otak, lalu berkembang menjadi kejang umum yang dapat berupa tonik, klonik, atau tonik-klonik. EEG menunjukkan aktivitas lokal yang kemudian menyebar.
3. Kejang yang tidak diketahui

Istilah kejang yang tidak diketahui digunakan ketika seorang pasien diketahui menderita epilepsi, namun dokter tidak dapat menentukan apakah jenis epilepsi tersebut adalah tipe umum atau parsial karena informasi yang tersedia tidak mencukupi (Fisher, 2017; Specchio *et al.*, 2022). Hal ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor, seperti tidak adanya akses ke pemeriksaan EEG atau hasil EEG yang tidak memberikan informasi yang jelas. Jika jenis kejang tidak diketahui, maka jenis epilepsi juga bisa tidak diketahui dengan alasan yang serupa, meskipun keduanya tidak selalu sejalan (Fisher, Cross, French, *et al.*, 2017; Scheffer *et al.*, 2017; Donnellan *et al.*, 2024).

## ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version <sup>1</sup>



**Gambar 2.1** Klasifikasi berdasarkan tipe kejang dasar

Sumber: Fisher *et al.*, 2017

Dalam klasifikasi epilepsi, terdapat kategori baru yang dikenal sebagai sindrom epilepsi (Scheffer *et al.*, 2017). Sindrom epilepsi adalah entitas klinis yang diidentifikasi berdasarkan karakteristik elektroklinis tertentu seperti usia awitan, pola EEG, jenis kejang, perkembangan neuro, dan respons terhadap terapi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Tidak semua epilepsi termasuk dalam kategori sindrom ini. Klasifikasi sindrom epilepsi oleh ILAE menyoroti faktor-faktor seperti hasil EEG dan perkembangan pasien yang berperan penting dalam diagnosis (Donnellan *et al.*, 2024). Beberapa sindrom yang dikenal dengan baik, seperti *childhood absence epilepsy* dan *juvenile myoclonic epilepsy*, merupakan bagian dari *idiopathic generalized epilepsy* (IGE), yang meskipun dikenal idiopatik, namun kini lebih tepat disebut *genetic generalized epilepsy* (GGE) mengingat kemajuan penemuan genetik. Selain itu, ada jenis epilepsi fokal yang sifatnya sementara dan tidak berlanjut, seperti *self-limited epilepsy with centrotemporal spikes*. Epilepsi jenis ini sering kali ditemukan pada anak-anak, dengan beberapa varian yang mempengaruhi lobus frontal, temporal, atau parietal (Scheffer *et al.*, 2017).

### 2.1.6 Faktor risiko

Epilepsi adalah gangguan neurologis kronis yang ditandai dengan terjadinya kejang berulang tanpa penyebab yang jelas (Specchio *et al.*, 2022). Faktor risiko yang berkontribusi terhadap perkembangan epilepsi bervariasi, meliputi faktor genetik, kondisi neurologis yang mendasari, dan faktor lingkungan (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Epilepsi sering kali merupakan hasil dari kombinasi faktor risiko yang saling mempengaruhi, meskipun pada beberapa kasus, penyebab pasti dari kondisi ini tidak selalu dapat diidentifikasi. Berikut adalah beberapa faktor risiko utama dari epilepsi, yaitu:

### 1. Riwayat keluarga

Faktor genetik berperan penting dalam perkembangan epilepsi (Mcwilliam, Asuncion and Khalili, 2024). Orang dengan riwayat keluarga epilepsi memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kondisi ini dibandingkan dengan populasi umum (Czuczwar, 2022). Hal ini terjadi karena adanya mutasi gen tertentu yang dapat menyebabkan peningkatan aktivitas neuron abnormal yang memicu kejang (Rastin, Schenkel and Sadikovic, 2023).

### 2. Cedera kepala

Trauma kepala berat, terutama trauma yang mengakibatkan kerusakan otak, adalah salah satu penyebab umum epilepsi pasca trauma (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019). Risiko epilepsi meningkat jika cedera melibatkan perdarahan intrakranial atau fraktur tengkorak (Keret *et al.*, 2017).

### 3. Infeksi sistem saraf pusat

Infeksi otak seperti meningitis, ensefalitis, dan neurocysticercosis dapat menyebabkan jaringan parut atau kerusakan pada otak yang memicu kejang (Vezzani *et al.*, 2016). Penyakit infeksi pada masa kanak-kanak juga menjadi faktor risiko signifikan dalam beberapa kasus (National Institute of Neurological and Stroke, 2024).

### 4. Stroke

Stroke iskemik atau hemoragik yang menyebabkan kerusakan jaringan otak juga merupakan faktor risiko utama (Rabiei *et al.*, 2022). Orang yang menderita stroke memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalami kejang dalam periode akut pascastroke, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi epilepsi kronis (Koepp *et al.*, 2023).

### 5. Kelainan struktur otak

Beberapa kelainan struktur otak, seperti malformasi kortikal, displasia kortikal fokal, dan tumor otak dikaitkan dengan peningkatan risiko epilepsi. Anomali struktural ini mengganggu aktivitas elektrik normal otak dan dapat memicu kejang (Aronica *et al.*, 2023).

### 6. Kelainan perinatal dan neonatal

Masalah saat kelahiran, termasuk hipoksia perinatal, trauma saat lahir, dan berat badan lahir rendah, dapat menyebabkan kerusakan otak yang menjadi predisposisi bagi perkembangan epilepsi di kemudian hari (Leavy and Mateos, 2020; Semple, Dill and O'Brien, 2020).

### 7. Penggunaan obat-obatan dan alkohol berlebihan

Konsumsi alkohol berlebihan dan penggunaan narkotika tertentu dapat memicu kejang dan meningkatkan risiko epilepsi, terutama pada individu

yang mengalami penarikan alkohol atau obat-obatan secara mendadak (Liu, Li and Lin, 2024; National Institute of Neurological and Stroke, 2024).

## 8. Demensia

Pada individu lanjut usia, demensia, terutama penyakit Alzheimer, dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsi otak yang meningkatkan risiko terjadinya kejang dan epilepsi (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019).

### 2.1.7 Diagnosis

Diagnosis epilepsi ditegakkan bila seorang individu mengalami dua atau lebih episode kejang tanpa adanya faktor pencetus dengan selang waktu minimal 24 jam, atau jika terdapat manifestasi klinis khas yang menunjukkan sindrom epilepsi tertentu (Specchio *et al.*, 2022). Kejang tanpa provokasi didefinisikan sebagai kejang yang tidak disebabkan oleh demam, ketidakseimbangan elektrolit, gangguan metabolik akut, trauma, atau adanya kelainan intrakranial akut lainnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Di Indonesia, diagnosis epilepsi pada anak dan remaja biasanya ditegakkan oleh dokter spesialis anak yang telah mendapatkan pelatihan khusus dalam bidang epilepsi. Penegakan diagnosis epilepsi didasarkan pada riwayat medis (anamnesis) dan pemeriksaan klinis, yang sering kali dilengkapi dengan hasil pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) dan pencitraan radiologis (Scheffer *et al.*, 2017; Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019).

Proses diagnosis epilepsi melibatkan tiga langkah utama, sebagaimana diuraikan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (2019), yaitu:

1. Langkah pertama: Memastikan bahwa kejang yang terjadi adalah kejang epileptik dan menentukan tipe kejang.
2. Langkah kedua: Menentukan tipe epilepsi.
3. Langkah ketiga: Menentukan sindrom epilepsi.

Dalam praktik klinis, diagnosis epilepsi umumnya ditegakkan melalui serangkaian tahapan sistematis yang mencakup evaluasi menyeluruh, mulai dari riwayat medis pasien hingga pemeriksaan penunjang yang komprehensif. Berikut adalah Langkah-langkah dalam penegakan diagnosis epilepsi menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (2019), yaitu:

#### 1. Anamnesis (riwayat medis)

Anamnesis adalah tindakan yang dilakukan untuk memperoleh data melalui proses wawancara kepada pasien maupun keluarga pasien. Dokter harus melakukan anamnesis pada setiap pasien yang datang dengan keluhan nyeri dada secara teliti berupa letak, kualitas, hubungan dengan aktivitas, lama serangan, dan keluhan penyerta serta menggali segala faktor risiko dan riwayat terdahulu. Anamnesis dilakukan dengan mengumpulkan informasi langsung dari pasien (*auto-anamnesis*) dan dari keluarga atau saksi mata (*allo-anamnesis*) mengenai hal-hal terkait:

a. Gejala dan tanda:

1) Sebelum kejang (prodromal)

Tanyakan mengenai tanda-tanda gejala seperti perubahan perilaku, perasaan lapar, keringat berlebih, hipotermia, mengantuk, atau menjadi lebih sensitif.

2) Selama kejang (iktal)

Tanyakan mengenai gejala yang muncul seperti aura, pola bangkitan (deviasi mata, gerakan kepala dan tubuh, automatisasi, bangkitan tonik/klonik, inkontinensia, lidah tergigit, pucat, atau keringat berlebih), jumlah terjadinya kejang, perubahan gerakan kejang dari kejang yang terjadi sebelumnya, dan waktu terjadinya kejang. Sangat disarankan agar keluarga dari pasien bisa menirukan atau merekam video saat kejang terjadi.

3) Kondisi setelah kejang (pasca-iktal)

Tanyakan mengenai kondisi pasien, seperti perasaan bingung, langsung sadar, mengalami sakit kepala, tertidur, tampak gelisah, atau terjadi kelumpuhan sisi tertentu.

- b. Faktor pencetus: Adanya kelelahan, kurang tidur, perubahan hormonal, stres psikologis, atau konsumsi alkohol.
- c. Faktor tambahan: Usia saat kejang, durasi, frekuensi, jarak antara terjadinya kejang, dan tingkat kesadaran antara kejang.
- d. Riwayat medis: Menilai usia awal bangkitan, durasi dan frekuensi bangkitan, interval terpanjang antar bangkitan, serta kesadaran antara episode bangkitan. Riwayat pengobatan epilepsi dan respons terhadap terapi antiepilepsi sebelumnya juga diperiksa.
- e. Riwayat penyakit yang diderita sekarang dan dulu, serta komorbiditas.
- f. Riwayat keluarga: Tanyakan apakah ada anggota keluarga yang memiliki epilepsi atau penyakit neurologis lainnya.
- g. Riwayat masalah pada perinatal, natal, dan tumbuh-kembang, serta riwayat terjadinya kejang demam.

2. Pemeriksaan fisik umum dan neurologis

- a. Pemeriksaan fisik umum: Dilakukan untuk mencari tanda-tanda yang berkaitan dengan epilepsi, seperti trauma kepala, tanda-tanda infeksi, kelainan kongenital, kecanduan alkohol atau narkoba, kelainan kulit (neurofakomatosis), dan tanda-tanda keganasan.
- b. Pemeriksaan neurologis: Bertujuan untuk mendeteksi defisit neurologis fokal atau difus yang mungkin berhubungan dengan epilepsi. Jika pemeriksaan dilakukan segera setelah bangkitan, dapat ditemukan tanda-tanda fokal pasca-iktal seperti paresis Todd atau afasia.

3. Pemeriksaan penunjang
  - a. Elektroensefalografi (EEG): EEG merupakan alat diagnostik penting untuk mendukung diagnosis epilepsi, membantu klasifikasi tipe bangkitan, memberikan prognosis, serta menentukan kebutuhan pemberian obat antiepilepsi.
  - b. Pemeriksaan pencitraan otak:
    - 1) Pemeriksaan seperti MRI dengan resolusi tinggi (minimal 1,5 Tesla) dapat mendeteksi lesi epileptogenik seperti mesial temporal sclerosis, glioma, ganglioma, malformasi kavernosus, dan tumor neuroepitelial dissembrioplastik (DNET). Pencitraan fungsional otak seperti PET, SPECT, dan MRS memberikan informasi tambahan mengenai perubahan metabolik dan aliran darah regional di otak (National Institute of Neurological and Stroke, 2024).
    - 2) Pemeriksaan CT scan lebih sering digunakan dalam keadaan darurat karena lebih cepat, sedangkan MRI lebih sensitif dalam mendeteksi lesi struktural penyebab kejang dan lebih sering digunakan pada kasus elektif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).
  - c. Pemeriksaan laboratorium: Pemeriksaan ini meliputi hematologi dasar (hemoglobin, leukosit, trombosit), elektrolit, kadar gula darah, fungsi hati, ureum, kreatinin, dan albumin. Selain itu, kadar obat antiepilepsi dalam plasma juga diperiksa, terutama jika bangkitan belum terkontrol meskipun dosis terapi sudah maksimal.
  - d. Pemeriksaan penunjang lainnya: Pemeriksaan tambahan akan dilakukan sesuai indikasi, seperti pungsi lumbal untuk mencari infeksi pada sistem saraf pusat atau pemeriksaan EKG bila diperlukan.

### 2.1.8 Tatalaksana

Penatalaksanaan epilepsi adalah proses pengobatan jangka panjang yang membutuhkan kerjasama erat antara dokter, pasien, dan keluarga untuk memastikan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi. Terapi epilepsi bertujuan untuk mengendalikan atau mengurangi frekuensi kejang, menjaga kepatuhan pasien, serta mengupayakan agar pasien epilepsi dapat menjalankan kehidupannya dengan normal dan meningkatkan kualitas hidup menjadi optimal, di mana pasien epilepsi ini bisa terbebas dari kejang dan tidak mengalami efek samping (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2019).

#### 1. Terapi farmakologi

Pemberian obat antiepilepsi harus dilakukan dengan mempertimbangkan risiko dan manfaatnya. Kepatuhan pasien terhadap obat sangat dipengaruhi oleh seberapa bisa diterimanya obat antiepilepsi oleh pasien. Selain itu, ketersediaan obat yang konsisten dan berkelanjutan juga penting untuk menjamin kesuksesan terapi. Beberapa prinsip-prinsip penting yang harus dilakukan dalam terapi farmakologi menggunakan obat

antiepilepsi menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (2019), yaitu:

- a. Pemilihan obat antiepilepsi: Obat dipilih berdasarkan jenis epilepsi, efek samping spesifik, dan kondisi pasien.
  - b. Monoterapi lebih disarankan: Penggunaan satu jenis obat lebih baik untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien. Tidak ada bukti bahwa terapi dengan lebih dari satu obat (politerapi) lebih efektif.
  - c. Menghindari obat sedatif: Obat antiepilepsi yang bersifat sedatif sebaiknya dihindari karena dapat menyebabkan penurunan intelegensia, memori, dan keterampilan motorik.
  - d. Memulai dengan dosis kecil: Terapi biasanya dimulai dengan dosis kecil yang ditingkatkan secara bertahap sesuai dengan kondisi klinis pasien.
  - e. Penyesuaian dosis individual: Hal ini terjadi karena setiap pasien merespons obat antiepilepsi secara berbeda, pemantauan ketat diperlukan untuk menyesuaikan dosis.
  - f. Penggantian obat: Jika obat pertama tidak efektif atau menimbulkan efek samping, obat tersebut dapat dihentikan secara perlahan dan digantikan dengan obat lain. Politerapi hanya dilakukan jika benar-benar diperlukan.
  - g. Pemantauan kadar obat dalam darah: Jika memungkinkan, kadar obat antiepilepsi dalam darah dipantau untuk memastikan dosis yang tepat, disertai pengamatan kondisi klinis pasien.
  - h. Penggantian obat pertama: Jika dosis maksimal obat pertama tidak berhasil mengontrol kejang atau menimbulkan efek samping, obat tersebut bisa diganti dengan lini pertama lainnya.
2. Terapi non-farmakologi

Beberapa opsi terapi non-farmakologi yang bisa diterapkan untuk mengatasi epilepsi yang diuraikan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak tahun 2017, meliputi:

a. Diet ketogenik

Diet ketogenik adalah pola makan tinggi lemak, cukup protein, dan sangat rendah karbohidrat. Diet ini dirancang untuk memberikan cukup protein untuk pertumbuhan tubuh, namun membatasi asupan karbohidrat sehingga tubuh harus memanfaatkan lemak sebagai sumber energi. Mekanisme diet ini diduga membantu mengurangi frekuensi kejang pada beberapa pasien epilepsi (El-Shafie *et al.*, 2023).

b. Stimulasi nervus vagus

Stimulasi nervus vagus (*vagus nerve stimulation/VNS*) adalah salah satu bentuk terapi non-farmakologi untuk epilepsi yang tidak responsif terhadap obat. Terapi ini melibatkan implantasi perangkat yang

menghasilkan impuls listrik ke nervus vagus yang kemudian diteruskan ke otak, khususnya area yang terlibat dalam pengaturan aktivitas kejang. Terapi ini diyakini mampu menstabilkan pola aktivitas listrik di otak dan menurunkan frekuensi serta intensitas kejang (Fan *et al.*, 2019). Terapi ini umumnya digunakan pada pasien dengan epilepsi refrakter, yaitu mereka yang tidak merespon optimal terhadap pengobatan antiepilepsi dan dapat memberikan peningkatan kualitas hidup dengan efek samping yang relatif minimal dibandingkan terapi farmakologis (Abbasi, Moghtadaie and Miratashi Yazdi, 2021).

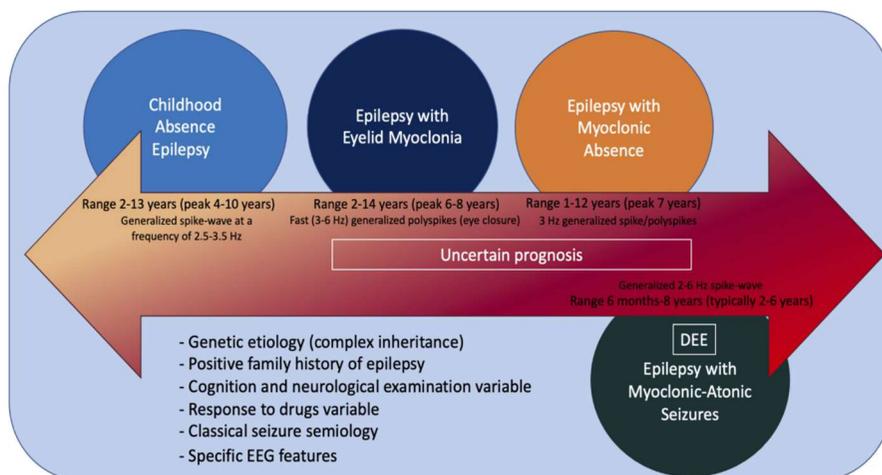
c. Pembedahan

Pembedahan bisa menjadi pilihan bagi pasien yang masih mengalami kejang meskipun sudah menggunakan lebih dari tiga jenis obat antikonvulsan. Operasi ini dilakukan jika ada kelainan pada otak yang menjadi sumber kejang, seperti lesi epileptik atau abnormalitas fokal (Sheng *et al.*, 2017).

### 2.1.9 Prognosis

Prognosis epilepsi bervariasi tergantung pada banyak faktor, termasuk jenis epilepsi, penyebab, respons terhadap pengobatan, usia pasien, dan adanya kondisi komorbid (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Secara umum, sekitar 70-80% pasien epilepsi dapat mencapai kontrol kejang yang baik dengan terapi obat antiepilepsi, sementara sekitar 20-30% pasien mengalami epilepsi yang sulit diobati (Bhosale *et al.*, 2014; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Pada pasien yang berhasil mencapai kontrol kejang, prognosis jangka panjang cenderung lebih baik, terutama jika kejang terkontrol selama beberapa tahun. Dalam kasus ini, beberapa pasien mungkin dapat berhenti minum obat secara bertahap di bawah pengawasan dokter tanpa mengalami kambuh. Namun, prognosis juga dipengaruhi oleh usia saat onset epilepsi. Misalnya, epilepsi yang dimulai pada masa anak-anak atau remaja sering kali memiliki prognosis yang lebih baik, terutama untuk jenis epilepsi yang idiopatik atau genetik (Neligan *et al.*, 2023; Mcwilliam, Asuncion and Khalili, 2024). Sebaliknya, epilepsi yang disebabkan oleh gangguan struktural atau metabolik otak, seperti tumor atau stroke, cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk (Tanaka *et al.*, 2024).



**Gambar 2.2 Prognosis berdasarkan tipe kejang**

Sumber: Specchio *et al.*, 2022

Selain itu, kejang yang tidak terkontrol dalam jangka panjang dapat berdampak pada kualitas hidup pasien, termasuk penurunan fungsi kognitif, gangguan emosional, dan sosial. Pada anak-anak, epilepsi yang tidak terkontrol juga dapat mempengaruhi perkembangan intelektual dan sosial (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Oleh karena itu, deteksi dini, penanganan yang tepat, serta pemantauan terapi yang ketat sangat penting untuk meningkatkan prognosis epilepsi.

## 2.2 PEDIATRI (ANAK)

### 2.2.1 Definisi

Pediatrik adalah cabang kedokteran yang berfokus pada kesehatan dan perawatan medis anak-anak, dari bayi baru lahir hingga remaja (Kliegman and St. Geme III, 2024). Tujuan utama dari bidang pediatrik adalah untuk mendiagnosis, mengobati, dan mencegah penyakit serta gangguan kesehatan pada anak-anak, sambil mempertimbangkan aspek perkembangan fisik, mental, dan emosional mereka yang berbeda dengan orang dewasa (Kliegman and St. Geme III, 2024). Menurut American Academy of Pediatrics (AAP), pediatrik tidak hanya berfokus pada pengobatan penyakit, tetapi juga meliputi aspek preventif, termasuk imunisasi, pengawasan perkembangan, dan kesehatan mental anak (Hardin and Hackell, 2017). Keunikan pediatrik terletak pada pendekatan holistik terhadap perawatan karena anak-anak memiliki cara bereaksi terhadap penyakit dan pengobatan yang berbeda dibandingkan orang dewasa.

Batasan usia pediatrik bervariasi di berbagai negara, namun umumnya pediatrik mencakup anak berusia 0 hingga 18 tahun (Hardin and Hackell, 2017). Menurut World Health Organization (WHO), anak merupakan individu yang

berusia 0 hingga 18 tahun, dengan perhatian khusus terhadap kesehatan fisik dan psikososial pada setiap tahap perkembangan, termasuk bayi, anak kecil, dan anak-anak (WHO, 2024a). Sementara itu, American Academy of Pediatrics (AAP) memperluas definisi ini hingga usia 21 tahun, mengingat banyak anak yang masih memerlukan perawatan medis hingga periode transisi dewasa, terutama dalam kasus kondisi kronis atau masalah perkembangan (American Academy of Pediatrics, 2021). Di Indonesia, definisi anak diatur dalam Undang-Undang Republik Indonesia (UU RI) Nomor 35 Tahun 2014, yang menyatakan bahwa anak adalah seseorang yang belum berusia 18 tahun, termasuk yang masih di dalam kandungan. UU ini menekankan pentingnya perlindungan terhadap hak-hak anak, seperti hak atas pendidikan, kesehatan, dan perlindungan dari kekerasan atau eksploitasi (Presiden Republik Indonesia, 2014). Dengan demikian, meskipun terdapat sedikit perbedaan batas usia di berbagai institusi, esensi dari definisi anak selalu berkaitan dengan periode pertumbuhan dan perlindungan khusus yang dibutuhkan.

### **2.2.2 Klasifikasi**

Klasifikasi pediatrik dilakukan berdasarkan tahapan usia anak karena setiap fase perkembangan memerlukan pendekatan medis dan pengelolaan yang berbeda (Kline *et al.*, 2018; Kliegman and St. Geme III, 2024). Menurut Kline (2018), klasifikasi umum dalam pediatrik terbagi berdasarkan usia anak, yaitu:

1. Bayi baru lahir (*neonatal*)

Masa bayi baru lahir merupakan masa yang mencakup dari bayi yang baru lahir hingga berusia 28 hari. Masa ini menjadi masa kritis karena risiko mortalitas yang tinggi, terutama pada bayi prematur atau yang lahir dengan komplikasi. Fokus utama adalah menjaga kestabilan fisiologis, mendukung perkembangan paru-paru, serta pengendalian infeksi.

2. Bayi (*infant*)

Masa bayi merupakan masa yang mencakup dari bayi berusia 1 bulan hingga 1 tahun. Masa ini penting untuk pertumbuhan pesat dalam berat dan panjang badan. Aspek perkembangan motorik, sensorik, dan kognitif anak mulai terlihat signifikan. Imunisasi juga menjadi hal sangat penting pada tahap ini sehingga pemantauan kelengkapan imunisasi menjadi hal yang wajib dilakukan.

3. Batita (*toddler*)

Masa batita merupakan masa yang mencakup dari anak berusia 1 hingga 3 tahun. Pada masa toddler, anak mulai mengeksplorasi dunia sekitarnya dengan lebih aktif sehingga nutrisi, keselamatan, serta perkembangan bahasa dan sosial menjadi perhatian utama.

#### 4. Anak prasekolah (*preschool*)

Masa prasekolah merupakan masa yang mencakup dari anak berusia 3 hingga 5 tahun. Pada masa ini, fokus pada perkembangan kognitif, sosialisasi, serta stimulasi motorik kasar dan halus.

#### 5. Anak sekolah (*middle childhood*)

Masa anak sekolah merupakan masa yang mencakup dari anak berusia 6 hingga 12 tahun. Pada masa ini, anak mengalami perkembangan yang lebih stabil, baik secara fisik maupun emosional. Anak mulai bersekolah, yang memperkenalkan tantangan sosial dan akademik. Fokus medis juga bergeser pada manajemen kesehatan preventif seperti obesitas dan masalah gizi.

#### 6. Remaja (*adolesens*)

Masa remaja merupakan masa yang mencakup dari anak berusia 13 hingga 18 tahun. Tahap ini merupakan masa transisi dari anak menuju dewasa, yang ditandai dengan perubahan hormon, perkembangan seksual, dan pencarian identitas diri. Remaja sering dihadapkan pada isu-isu psikososial, seperti tekanan teman sebaya, citra tubuh, dan masalah kesehatan mental.

### 2.2.3 Perkembangan Fisiologis dan Patologis

Dalam setiap klasifikasi usia, perkembangan fisiologis anak berperan penting dalam memahami dan mengelola penyakit (Hardin and Hackell, 2017). Anak-anak tidak hanya miniatur orang dewasa, tetapi memiliki pola perkembangan metabolik, hormonal, dan imunologis yang berbeda. Sebagai contoh, kapasitas metabolik hati dan ginjal pada neonatus dan bayi berbeda dengan anak-anak yang lebih tua, yang mempengaruhi farmakokinetik obat (Kliegman and St. Geme III, 2024).

Setiap tahap perkembangan juga rentan terhadap berbagai penyakit. Misalnya, penyakit bawaan seperti kelainan jantung kongenital sering terdiagnosis pada usia neonatus, sementara asma dan gangguan perkembangan sering muncul di usia toddler dan anak prasekolah. Pada anak usia sekolah, obesitas dan diabetes tipe 2 menjadi perhatian utama di banyak negara, seiring dengan perubahan gaya hidup modern (Marcdante, Kliegman and Schuh, 2022).

## 2.3 TERAPI FARMAKOLOGI PADA PASIEN EPILEPSI ANAK

Pada bayi dan anak-anak, periode pertumbuhan dan perkembangan yang sangat pesat membuat mereka memiliki perbedaan dalam cara tubuh mereka menyerap, mendistribusikan, dan merespons obat dibandingkan orang dewasa (Sharpe *et al.*, 2020). Pemilihan obat antiepilepsi pada anak lebih kompleks karena harus mempertimbangkan banyak faktor, seperti:

1. Variabel spesifik obat antiepilepsi: Misalnya sindrom epilepsi spesifik, efektivitas obat, efek samping, farmakokinetik, dan bentuk sediaan obat.
2. Variabel spesifik pasien: Termasuk latar belakang genetik, jenis kelamin, usia, kondisi kesehatan lainnya (komorbiditas), dan status sosial ekonomi.
3. Variabel spesifik negara: Ketersediaan obat dan biaya pengobatan.

Obat antiepilepsi yang sering digunakan pada anak-anak, seperti fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat, tergolong dalam golongan obat antiepilepsi lini pertama dengan indeks terapi sempit dan harus disesuaikan dengan sindrom atau jenis kejang yang dialami. Menurut hasil penelitian, berbagai obat lini pertama ini tidak dapat membuktikan adanya perbedaan yang signifikan terkait keefektifannya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Beberapa sindrom epilepsi memiliki risiko rendah untuk kambuh, sehingga tidak memerlukan terapi jangka panjang. Usia pasien juga mempengaruhi risiko efek samping obat, dan durasi terapi bergantung pada diagnosis sindrom, respons terhadap pengobatan, serta usia saat awal serangan (Fisher, Cross, D'Souza, *et al.*, 2017).

### **2.3.1 Fenitoin**

Fenitoin adalah obat antiepilepsi yang bekerja dengan cara menghambat pergerakan ion melalui saluran natrium (Na) (Gupta and Tripp, 2024). Mekanisme kerjanya melibatkan pengurangan aliran ion natrium yang masuk selama penyebaran potensial aksi. Selain itu, fenitoin juga mempengaruhi saluran kalsium (Ca) dan memperlambat aktivasi ion kalium (K) yang keluar. Akibatnya, hal ini meningkatkan periode refraktori dan mengurangi frekuensi pelepasan impuls saraf berulang, sehingga memberikan stabilitas pada membran saraf yang eksitabel maupun yang tidak eksitabel (Dean and Kane, 2021).

Dosis fenitoin untuk anak bervariasi berdasarkan usia. Untuk anak berusia kurang dari 6 tahun, dosis awal yang direkomendasikan adalah 10-20 mg/kg/hari dalam tiga dosis terbagi, yang dapat ditingkatkan sesuai dengan respon klinis. Pada anak berusia 6-12 tahun, dosis awal adalah 200 mg/hari, dan pada anak di atas 12 tahun, dosis awal sama dengan dosis dewasa, yaitu 400 mg/hari (Gupta and Tripp, 2024). Dosis pemeliharaan untuk setiap kelompok usia juga ditentukan dengan batas maksimal dosis sesuai dengan berat badan dan usia pasien (Iorga and Horowitz, 2023).

Namun, penggunaan fenitoin tidak lepas dari efek samping yang mungkin timbul. Efek samping umum meliputi ataksia (gangguan keseimbangan), nistagmus (gerakan mata abnormal), serta perubahan perilaku dan kognitif. Selain itu, dapat muncul reaksi idiosinkratik seperti gangguan darah dan reaksi kulit. Efek jangka panjang juga dapat terjadi, termasuk perubahan perilaku, sindrom serebral, dan gangguan metabolisme tulang (Iorga and Horowitz, 2023). Oleh karena itu, pemantauan yang cermat terhadap dosis dan respons pasien sangat diperlukan untuk mengoptimalkan terapi dengan fenitoin.

### 2.3.2 Fenobarbital

Fenobarbital bekerja dengan mempengaruhi reseptor GABA, di mana ia akan berikatan pada lokasi reseptor barbiturat dan memperpanjang durasi pembukaan kanal klorida (Cl). Hal ini mengakibatkan penurunan aliran ion natrium (Na) dan kalium (K), menghambat influks kalsium (Ca), serta menurunkan eksitabilitas neuron akibat glutamat. Sebagai obat antiepilepsi spektrum luas, fenobarbital digunakan untuk mengatasi kejang parsial dan kejang umum sekunder. Namun, karena efek samping seperti sedasi dan penurunan fungsi kognitif, penggunaannya sering kali menjadi pilihan kedua (*second-line*). Meskipun begitu, fenobarbital tetap digunakan sebagai pilihan pertama (*first-line*) dalam penanganan status epileptikus (Skibiski, Patel and Abdijadid, 2024).

Dosis pediatrik untuk status epileptikus diberikan melalui injeksi intravena dengan dosis awal 10-20 mg/kg/hari, yang dapat diberikan sekaligus atau terbagi. Dosis tambahan 5 mg/kg/dosis dapat diberikan setiap 15-30 menit hingga kejang terkontrol atau hingga mencapai dosis total 40 mg/kg. Untuk pengobatan pemeliharaan pada bayi, dosis yang disarankan adalah 5-8 mg/kg/hari, bisa diberikan dalam satu dosis atau dibagi dua. Pada anak usia 1-5 tahun, dosis pemeliharaan adalah 6-8 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis terbagi, sementara untuk anak usia 5-12 tahun, dosisnya 4-6 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis terbagi. Pada remaja di atas 12 tahun, dosis berkisar antara 1-3 mg/kg/hari atau 50-100 mg diberikan 2-3 kali sehari (Sharpe *et al.*, 2020).

Efek samping fenobarbital bergantung pada kadarnya, dan dapat mencakup ataksia, hiperaktivitas, sakit kepala, gangguan keseimbangan, sedasi, serta mual. Reaksi idiosinkratik seperti diskrasia darah dan ruam kulit juga dapat terjadi, sementara efek samping kronisnya meliputi perubahan perilaku, gangguan jaringan ikat, defisit intelektual, masalah metabolisme tulang, gangguan mood, dan sedasi berkepanjangan (Lewis, Patel and Adams, 2024).

### 2.3.3 Asam Valproat

Asam valproat bekerja dengan menghambat kanal kalsium tipe T dan meningkatkan fungsi GABA, meskipun efek ini hanya terlihat pada konsentrasi tinggi. Obat ini meningkatkan sintesis GABA dengan menstimulasi aktivitas enzim *glutamic acid decarboxylase* (GAD), yang bertanggung jawab untuk produksi GABA. Selain itu, asam valproat memberikan modulasi selektif terhadap arus natrium selama pelepasan muatan listrik pada sel saraf (Rahman, Awosika and Nguyen, 2024).

Asam valproat adalah pilihan utama (*drug of choice*) untuk mengobati epilepsi general idiopatik, epilepsi mioklonik juvenil, serta beberapa jenis kejang mioklonik lainnya. Obat ini juga efektif untuk epilepsi fotosensitif dan Sindrom Lennox-Gastaut, serta menjadi pilihan kedua (*second-line*) dalam pengobatan spasme infantil dan pilihan pertama (*first-line*) pada epilepsi fokal (Rahman, Awosika and Nguyen, 2024). Dosis awal asam valproat untuk anak-anak dengan kejang absans simplex dan kompleks, serta kejang parsial kompleks, dimulai dari 15 mg/kg/hari dan dapat ditingkatkan 5-10 mg/kg/hari setiap minggu hingga dosis

terapeutik tercapai. Dosis maksimum yang direkomendasikan adalah 60 mg/kg/hari (Liu *et al.*, 2023).

Efek samping asam valproat mencakup gangguan pencernaan, sedasi, masalah keseimbangan, tremor, dan trombositopenia (Chamberlain *et al.*, 2020). Reaksi idiosinkratik meliputi gagal hati akut, pankreatitis akut, serta alopesia. Efek samping kronis yang mungkin terjadi adalah sindrom ovarium polikistik, peningkatan berat badan, dan hiperammonemia (Rahman, Awosika and Nguyen, 2024).

## 2.4 ENZIM FUNGSI HATI

Hati berperan penting dalam metabolisme tubuh, termasuk detoksifikasi zat berbahaya dan regulasi metabolisme lipid serta protein (Lala, Zubair and Minter, 2024). Uji enzim fungsi hati merupakan pengukuran laboratorium yang meliputi berbagai parameter enzim hati yang penting dalam mengevaluasi risiko komplikasi hepatoselular (Kalas *et al.*, 2021). Salah satu indikator utama fungsi hati adalah aktivitas enzim transaminase, yaitu Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), atau masing-masing juga dikenal sebagai *Aspartate Aminotransferase* (AST) dan *Alanine Aminotransferase* (ALT) (Lala, Zubair and Minter, 2024). Kedua enzim ini berperan dalam proses metabolisme asam amino, namun kehadiran mereka dalam serum darah menunjukkan adanya kerusakan atau gangguan pada hati (Kalas *et al.*, 2021). Kombinasi pengukuran SGOT dan SGPT sangat penting untuk memahami tingkat keparahan dan jenis kerusakan hati. Peningkatan kedua enzim secara signifikan sering kali menunjukkan kerusakan hepatoselular akut. Dalam kasus seperti hepatotoksitas yang disebabkan oleh obat atau bahan kimia, enzim ini biasanya meningkat sebagai respons terhadap stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid dan disintegrasi membran sel (P *et al.*, 2023).

### 2.2.1 Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)

SGOT adalah enzim transaminase yang ditemukan di berbagai jaringan tubuh, seperti hati, otot rangka, jantung, ginjal, dan otak dalam jumlah yang signifikan (Lala, Zubair and Minter, 2024). Fungsi utamanya adalah mengkatalisis transfer gugus amino dari aspartat ke  $\alpha$ -ketoglutarat, menghasilkan glutamat dan oksaloasetat, yang penting dalam siklus Krebs dan metabolisme energi (Kalas *et al.*, 2021). Aktivitas SGOT dalam serum biasanya rendah, tetapi meningkat drastis ketika sel-sel jaringan yang mengandung SGOT rusak. Peningkatan kadar SGOT sering dikaitkan dengan penyakit hati seperti hepatitis virus, sirosis, dan kerusakan hati akibat obat atau toksin. Selain itu, penyakit non-hepatik seperti infark miokard dan cedera otot juga dapat menyebabkan kenaikan SGOT (Lala, Zubair and Minter, 2024). Studi terbaru menunjukkan bahwa kadar SGOT lebih tinggi pada kondisi hepatotoksik dibandingkan penyakit hati kronis (P *et al.*, 2023). SGOT memiliki sensitivitas lebih rendah untuk mendeteksi kerusakan hati spesifik karena distribusi yang luas di jaringan tubuh lainnya (Kalas *et al.*, 2021). Oleh karena itu, SGOT lebih sering digunakan bersama SGPT untuk meningkatkan akurasi diagnosis.

## 2.2.2 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

SGPT merupakan enzim yang terutama terdapat pada sel hepatosit dan dengan konsentrasi lebih rendah juga ditemukan pada jantung, ginjal, dan otot (Kalas *et al.*, 2021). Hal inilah yang menjadikan SGPT memiliki spesifisitas yang lebih tinggi terhadap hati dibandingkan SGOT (Lala, Zubair and Minter, 2024). Enzim ini berperan dalam deaminasi alanin menjadi piruvat, yang kemudian memasuki siklus Krebs untuk produksi energi. Konsentrasi SGPT yang meningkat dalam serum merupakan indikasi kuat kerusakan sel hepatosit. Peningkatan ini paling sering terjadi pada kondisi seperti hepatitis akut, kerusakan hati akibat alkohol, dan perlemakan hati non-alkohol (NAFLD). Selain itu, SGPT juga dapat meningkat akibat penggunaan obat hepatotoksik, infeksi virus, atau gangguan metabolik (Kalas *et al.*, 2021). Perbandingan rasio SGOT/SGPT sering digunakan untuk membedakan jenis kerusakan hati. Rasio lebih besar dari 2 biasanya mengindikasikan penyakit hati akibat konsumsi alkohol kronis, sedangkan rasio lebih kecil dari 1 menunjukkan hepatitis virus atau kerusakan hati akut lainnya (P *et al.*, 2023; Lala, Zubair and Minter, 2024).

## 2.5 PENGARUH OBAT ANTIEPILEPSI TERHADAP ENZIM FUNGSI HATI

### 2.5.1 Fenitoin

Fenitoin merupakan obat antikonvulsan aromatik yang dimetabolisme oleh enzim hati sitokrom P450 dan telah dikaitkan dengan hepatotoksisitas (Iorga and Horowitz, 2023). Obat ini memiliki farmakokinetik non-linear, sehingga memerlukan pemantauan kadar darah secara rutin untuk mencegah toksisitas, terutama pada pasien dengan hipoalbuminemia (Gupta and Tripp, 2024). Fenitoin juga memiliki sifat sebagai penginduksi enzim hati yang dapat memengaruhi metabolisme obat lain (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017).

Cedera hati yang berat akibat fenitoin biasanya merupakan reaksi idiosinkratik yang terjadi pada pasien dengan predisposisi genetik (Iorga and Horowitz, 2023). Frekuensi hepatotoksisitas berkisar antara 1 per 10.000 hingga 1 per 50.000 penggunaan obat, dengan insiden yang lebih tinggi pada populasi kulit hitam, meskipun anak-anak cenderung lebih tahan (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017). Kerusakan hati biasanya terjadi dalam enam minggu pertama pengobatan dan diduga melibatkan metabolit toksik seperti arene oksida dan katekol yang diproduksi dalam mikrosom hati (Hussein *et al.*, 2013; Iorga and Horowitz, 2023).

Mekanisme utama kerusakan hati yang disebabkan oleh fenitoin melibatkan produksi metabolit reaktif yang menginduksi stres oksidatif dan merusak struktur seluler hati (Iorga and Horowitz, 2023). Selain itu, metabolit arene oksida dapat berikatan dengan protein hati dan membentuk hasil metabolisme yang dikenali oleh sistem imun sebagai antigen asing, sehingga memicu reaksi imunologis. Pola kerusakan hati yang paling umum adalah sitotoksik, dengan tingkat kematian akibat kerusakan hati berat sebesar 13% (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017).

### 2.5.2 Fenobarbital

Fenobarbital merupakan obat antiepilepsi aromatik tertua dan lebih jarang dikaitkan dengan hepatotoksisitas meskipun telah digunakan secara luas sejak 1911 (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017). Obat ini dapat menyebabkan peningkatan enzim hati dan dalam beberapa kasus dikaitkan dengan reaksi hipersensitivitas, hepatitis, dan gagal hati akut (Lewis, Patel and Adams, 2024). Mekanisme kerusakan hati yang terkait dengan fenobarbital diduga melibatkan stres oksidatif pada mitokondria hati, yang menyebabkan gangguan fungsi mitokondria dan kerusakan seluler. Selain itu, fenobarbital diketahui dapat memengaruhi sistem imun, yang berpotensi memicu reaksi autoimun yang merusak hati (Tien *et al.*, 2015).

Fenobarbital dimetabolisme oleh hati, terutama melalui enzim CYP2C9, dan memiliki waktu paruh yang panjang (Tien *et al.*, 2015). Hal ini dapat memperburuk ensefalopati yang sudah ada sebelumnya pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Selain itu, obat ini memiliki potensi untuk berinteraksi dengan obat lain karena sifatnya sebagai penginduksi enzim mikrosomal hati, yang dapat meningkatkan metabolisme obat lain sehingga menurunkan efektivitasnya (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017).

### 2.5.3 Asam valproat

Asam valproat merupakan salah satu penyebab utama hepatotoksisitas akibat obat, menjadi penyebab ketiga tertinggi kematian akibat obat (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017). Mekanisme cedera hati diduga terkait dengan gangguan oksidasi beta mitokondria pada asam lemak (Zhu *et al.*, 2017). Cedera hati yang paling umum adalah peningkatan asimtomatik pada tes fungsi hati, yang biasanya tidak memerlukan penghentian obat. Namun, reaksi yang lebih parah jarang terjadi, dengan frekuensi sekitar 1 per 15.000 paparan, dan biasanya muncul dalam tiga bulan pertama pengobatan (Hussein *et al.*, 2013). Jika enzim hati meningkat lebih dari tiga kali lipat nilai normal atas, penghentian asam valproat dianjurkan (Hermans *et al.*, 2022). Gejala klinis hepatotoksisitas mencakup mual, muntah, peningkatan kejang, ikterus, dan kelelahan, tanpa tanda hipersensitivitas yang jelas. Faktor risiko meliputi usia muda, terapi polifarmasi, gangguan metabolisme, dan penyakit demam (Putri and Putranti, 2021).

Asam valproat tidak direkomendasikan untuk individu dengan gangguan fungsi hati dan sebaiknya dihindari (Hussein *et al.*, 2013; Putri and Putranti, 2021). Obat ini memiliki tingkat pengikatan yang tinggi terhadap protein serum (90%), tetapi fraksi bebasnya meningkat pada pasien dengan penyakit hati kronis, yang dapat meningkatkan toksisitas dan risiko interaksi antar obat. Hepatotoksisitas yang disebabkan oleh asam valproat diyakini terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu penghambatan jalur  $\beta$ -oksidasi mitokondria atau efek metabolik asam valproat yang memicu steatosis hati (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017).

Konjugasi dengan asam glukuronat merupakan jalur metabolisme utama asam valproat di retikulum endoplasma (ER), dengan sekitar 20–70% diekskresikan melalui urin sebagai konjugat glukuronida. Jalur  $\beta$ -oksidasi menyumbang

metabolisme 12–40% dosis asam valproat pada pasien yang menerima terapi tunggal. Dalam sitosol, asam valproat diaktifkan menjadi bentuk *valproic acid*-koenzim A (CoA), yang kemudian diangkut ke mitokondria melalui sistem “*karnitin shuttle*”. Di dalam mitokondria, asam valproat mengalami  $\beta$ -oksidasi, menghasilkan metabolit seperti *2-ene-valproat acid*, *3-keto-valproic acid*, *propionil-CoA*, dan *pentanoil-CoA*. Metabolit ini dikonversi kembali menjadi bentuk karnitin, yang kemudian diekskresikan melalui ginjal, sehingga dapat menyebabkan kekurangan karnitin (Zhu *et al.*, 2017; Meseguer *et al.*, 2021).

Stres oksidatif pada mitokondria terjadi akibat penghambatan rantai transport elektron oleh asam valproat atau metabolitnya, menghasilkan superoksida yang diubah menjadi hidrogen peroksida oleh enzim *superoksida dismutase 2*. Hidrogen peroksida ini dapat direduksi oleh glutathione. Selain itu, asam valproat juga memicu hepatotoksitas melalui kebocoran membran lisosom dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) akibat metabolisme yang dimediasi oleh enzim CYP2E1. Enzim ini dikenal sebagai penghasil ROS yang sangat efektif dan merupakan salah satu penyebab utama stres oksidatif dalam sel (Vidaurre, Gedela and Yarosz, 2017; Zhu *et al.*, 2017).