

Studi Penggunaan Natrium Valproat Kurang Dari Tiga Bulan Terhadap Magnesium Serum Dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi Di RSUD Dr. Soetomo

Ivana Rahayu Latuasan^{a*}, Paulus Sugianto^{b,c}, Elisabeth Kasih^a, Evi Octavia^d

^aFakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia

^bFakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

^cDepartemen Neurologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

^dInstalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus-menerus dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial. Terjadinya tanda atau gejala yang bersifat sesaat akibat aktivitas neuronal yang abnormal dan berlebihan di otak. Natrium valproat dapat digunakan sebagai terapi epilepsi karena efektif dalam menghambat *absence seizure*, *partial seizure* dan *tonic-clonic seizure*. Mekanisme kerja natrium valproat dalam pengobatan epilepsi adalah dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na⁺, sehingga menurunkan kemampuan saraf untuk menghantarkan muatan listrik. Magnesium adalah modulator potensi aktivitas kejang karena kemampuannya untuk menghambat eksitasi melalui reseptor *N-metil D-aspartate*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar magnesium dalam serum dengan pengobatan natrium valproat dan jumlah kejang serta mengidentifikasi *Drug Related Problems* pada pasien epilepsi kurang dari tiga bulan yang diperoleh di ruang Elektroensefalografi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, dilakukan dengan metode observasional berupa studi prospektif dengan menggunakan lembar pengumpul data dan kuesioner. Pengambilan sampel dilakukan pada periode 1 Juli sampai 30 September 2017. Berdasarkan hasil laboratorium, perolehan kadar magnesium rata-rata pasien yang mengalami kejang 2,22 mg/dL sedangkan pasien yang tidak mengalami kejang 2,08 mg/dL. Penggunaan natrium valproat tidak mempengaruhi kadar magnesium dalam serum pada pasien epilepsi dan pasien epilepsi yang mendapat terapi natrium valproat memiliki resiko terjadinya kejang yang lebih kecil dibandingkan dengan tidak menggunakan obat natrium valproat.

Kata kunci: Epilepsi, Magnesium, Natrium Valproat, Jumlah Kejang.

Drug Utilization Study Of Sodium Valproate Therapy Less Than Three Months On Serum Magnesium Level And The Frequency Of Seizures Of Epilepsy Patients In Dr. Soetomo Regional General Hospital

Epilepsy is a brain disorder characterized by a tendency to cause continuous epilepsy attacks with neurobiological, cognitive, psychological and social consequences. The appearance of temporary signs or symptoms is caused by abnormal and excessive neuron activity in the brain. Sodium valproate can be used as epilepsy therapy because it is effective in inhibiting seizures, partial seizures, and tonic-clonic seizures. The mechanism of action of sodium valproate in the treatment of epilepsy is to increase the inactivation of Na⁺ channels, thereby reducing the nerve's ability to transmit electric charges. Magnesium is a potential modulator of seizure activity because of its ability to inhibit excitation through N-methyl D-aspartate receptors. The aim of this study was to determine serum magnesium levels with sodium valproate treatment and the number of seizures as well as to identify drug-related problems in epilepsy patients who were less than three months old. The research was conducted in the Electroencephalography Room of the Regional Hospital Dr. Soetomo Surabaya by using observational methods in the form of prospective studies using data collection sheets and questionnaires. Samples were taken from July 1 to September 30, 2017. Based on laboratory results, the average magnesium content of patients with seizures was 2.22 mg / dL while non-seizure patients were 2.08 mg / dL. The conclusion of this study is that the use of sodium valproate does not affect magnesium levels in epilepsy patients and epilepsy patients who get sodium valproate therapy have a lower risk of seizures than those who do not get sodium valproate medication.

Keywords: Epilepsy, Magnesium, Sodium Valproate, Number of Seizures.

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: ivanarahayu_latuasan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus-menerus dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial (Fisher *et al.*, 2014). Natrium valproat adalah obat antiepilepsi yang efektif dalam menghambat *absence seizure*, *partial seizure* dan *tonic-clonic seizure* (McNamara, 1999). Mekanisme kerja natrium valproat dalam pengobatan epilepsi adalah dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na^+ , sehingga menurunkan kemampuan saraf untuk menghantarkan muatan listrik (Ikawati, 2011). Magnesium (Mg^{2+}) adalah modulator potensi aktivitas kejang karena kemampuannya untuk menghambat eksitasi melalui reseptor *N-metil D-aspartate* (NMDA). Berkurangnya magnesium ekstraseluler menurunkan ambang batas dari asam amino eksitatorik yang diperlukan untuk mengaktifkan NMDA dan meningkatkan aktivitas *epileptiform* spontan pada neuron korteks serebri. Penelitian baru menyatakan bahwa pemberian suplemen magnesium pada pasien dengan terapi asam valproat yang subefektif dapat meningkatkan potensial antikejang dari obat antiepilepsi (Safar, Abdallah and Arafa, 2010).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar serum magnesium dengan pengobatan natrium valproat serta jumlah kejadian kejang pasien epilepsi dan juga untuk mengetahui keefektifan natrium valproat selama terapi kurang dari tiga bulan yang diperoleh di ruang EEG Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional menggunakan metode penelitian prospektif dimana data yang diamati adalah perkembangan subyek penelitian. Subyek penelitian ini merupakan pasien rawat jalan elektroensefalografi yang terdiagnosis epilepsi dan memenuhi kriteria inklusi yaitu : berusia 12-65 tahun, menggunakan natrium valproat kurang dari tiga bulan, bersedia melakukan *informed consent*.

Penelitian dimulai dengan pengajuan permohonan izin berupa *Ethical Clearance* ke Komisi Etik Penelitian dan Pengembangan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya. Setelah mendapat perijinan, pengajuan permohonan ke Departemen Saraf dan Neurologi untuk melakukan penelitian di bagian Elektroensefalografi (EEG).

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan lembar pengumpul data dan kuisisioner untuk mengetahui pengaruh kadar magnesium dan jumlah kejang yang terjadi pada pasien epilepsi dengan terapi natrium valproat.

Tahapan Penelitian

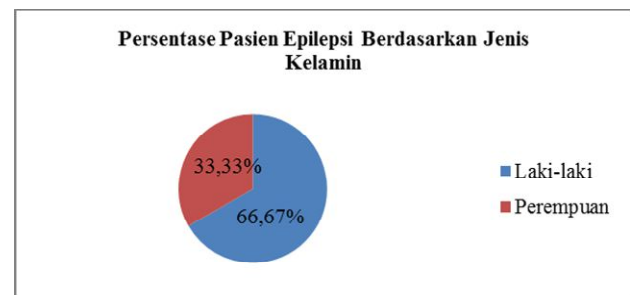
Penelitian dilakukan dari 1 Juli 2017 sampai 30 September 2017 di Ruang EEG, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengumpulan data dilakukan pada 6 pasien dengan diagnosis epilepsi yang memperoleh terapi natrium valproat kurang dari tiga bulan yang melakukan pengobatan di ruang EEG RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdiri dari 4 pasien dengan jenis kelamin laki – laki (66,67%) dan 2 pasien dengan jenis kelamin perempuan (33,33%) dengan rentang usia antara 12-65 tahun. Tabel dan grafik persentase pasien epilepsi dengan terapi natrium valproat berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 1. Persentasi pasien epilepsi berdasarkan usia dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 2.

Tabel 1. Persentase pasien epilepsi berdasarkan jenis kelamin.

No	Jenis kelamin	Jumlah pasien	Persentase
1.	Laki-laki	4	66.67
2.	Perempuan	2	33.33
	Total	6	100%

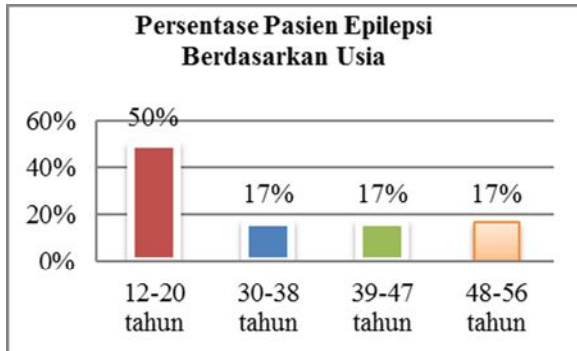


Gambar 1. Persentase pasien epilepsi berdasarkan jenis kelamin

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode prospektif di ruang EEG RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan pengambilan sampel darah pasien untuk mengetahui kadar magnesium dalam serum, menggunakan lembar pengumpul data dan kuesioner. Hasil penelitian demografi pasien berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 4 pasien laki-laki dan 2 pasien perempuan. Data menunjukkan bahwa epilepsi lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, hal ini disebabkan karena kebiasaan hidup, jenis pekerjaan dan kondisi fisiologis. Epilepsi dapat menyerang segala umur. Pada penelitian ini, epilepsi banyak terjadi pada usia dewasa >18 tahun.

Tabel 2. Persentase pasien epilepsi berdasarkan usia.

No	Usia	Jumlah pasien	Persentase (%)
1.	12-20 tahun	3	50 %
2.	21-29 tahun	0	0 %
3.	30-38 tahun	1	17 %
4.	39-47 tahun	1	17 %
5.	48-56 tahun	1	17 %
6.	57-65 tahun	0	0 %



Gambar 2. Persentase pasien epilepsi berdasarkan usia.

Magnesium adalah elektrolit penting untuk organisme hidup. Hipertermagnesemia berat atau intoksikasi magnesium jarang terjadi pada penyakit manusia. Kondisi seperti itu hanya terjadi pada insufisiensi ginjal berat. Namun gejala klinis lebih sering diamati pada hipomagnesemia atau kekurangan magnesium yang tidak mencukupi dalam pengobatan internal. Hipomagnesemia didefinisikan sebagai konsentrasi serum magnesium <0,75 mmol/L. Tanda awal hipomagnesemia seperti kehilangan nafsu makan, lesu, mual, muntah, kelelahan dan kelemahan. Defisiensi Magnesium harus dipertimbangkan sebagai faktor pendukung dalam banyak gangguan kejang karena bertanggung jawab untuk menjaga homeostasis dari elektrolit lain seperti potasium dan kalsium dan untuk

mengatur potensial aksi di dalam sistem saraf. Kehilangan magnesium pada tikus menurunkan resistansi seizure NMDA, dan defisiensi magnesium yang parah telah terbukti menyebabkan kejang pada manusia. Selanjutnya, di antara anak-anak dengan hipomagnesemia, kejang adalah kondisi klinis yang paling sering ditemui (16%) (Osborn *et al.*, 2015).

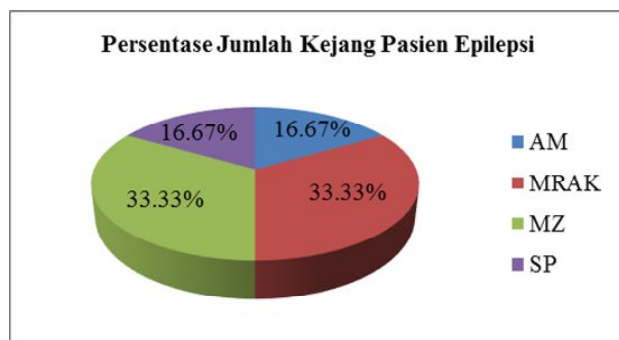
Dari hasil kuisioner yang diperoleh, pasien yang mengalami 1-2 kali kejang dalam sebulan terakhir setelah mengkonsumsi obat disebabkan kurangnya kepatuhan pasien akan terapi atau pasien yang sering lupa untuk minum obat, pasien mengalami kelelahan karena bekerja. Ada beberapa faktor yang menyebabkan pasien tidak mengalami kejang yaitu, pasien patuh terhadap terapi yang sedang dijalannya / teratur minum obat, pasien tersebut termasuk pasien baru yang cepat menyadari kondisinya kemudian melakukan pemeriksaan dini untuk mengecek kondisi sebenarnya sehingga pasien tersebut dapat mengatasi atau mengontrol terjadinya kejang. Pola penggunaan obat natrium valproat pada pasien epilepsi dapat dilihat pada tabel 3 dan persentase jumlah kejang pada pasien epilepsi dapat dilihat pada gambar 3. Perolehan rata-rata nilai kadar magnesium pasien epilepsi yang mengalami kejang dalam satu bulan terakhir adalah 2,22 mg/dL sedangkan rata-rata kadar magnesium pasien yang tidak mengalami kejang adalah 2,08 mg/dL. Hasil laboratorium tersebut menunjukkan bahwa semua pasien epilepsi yang mengikuti penelitian ini memiliki nilai kadar magnesium yang masuk dalam rentang nilai normal (1,58-2,55 mg/dL). Pasien yang mendapat terapi natrium valproat tidak mempengaruhi kadar magnesium. pasien epilepsi yang mengkonsumsi sayuran hijau dan kacang-kacangan tidak meningkatkan maupun menurunkan kadar magnesium dalam serum pasien. Rata-rata kadar magnesium pasien epilepsi yang mengalami atau tidak mengalami kejang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 3. Pola penggunaan natrium valproat.

Pasien	Usia	Lama penggunaan	Dosis	Bentuk sediaan	Frek	Rute	Kadar Mg ²⁺ (1,58-2,55 mg/dL)	Jumlah pasien	Konsumsi sayuran / kacang	Jmlh kejang (1 bln terakhir)	%
AM	19 th	2 bln	250 mg/tab	Tablet salut enterik	2 x 1	Per oral	2.44 mg/dL	1	Sering	1 x	16,67
DH	20 th	1 bln	250 mg/tab	Tablet ER	1 x 1	Per oral	2.04 mg/dL	1	Kadang	0 x	0
MRAK	12 th	1 bln	250 mg/tab	Tablet salut enterik	2 x 1	Per oral	1.91 mg/dL	1	Kadang	2 x	33,33
MZ	35 th	1 bln	250 mg/tab	Tablet ER	2 x 1	Per oral	2.15 mg/dL	1	Tidak pernah	2 x	33,33
SP	44 th	2 bln	250 mg/tab	Tablet ER	2 x 1	Per oral	2.39 mg/dL	1	Sering	1 x	16,67
WLT	52 th	1 bln	500 mg/tab	Tablet ER	2 x 1	Per oral	2.13 mg/dL	1	Kadang	0 x	0

Sediaan natrium valproat terdiri dari dua bentuk sediaan, yaitu sediaan tablet lepas lambat (*extended release*) dan sediaan tablet salut enterik. Tablet lepas lambat merupakan obat yang diinginkan melepaskan obat selama periode waktu tertentu. Menggerus obat dalam sediaan ini tentu akan mengakibatkan perubahan pada pelepasan obat, obat yang seharusnya dilepaskan secara perlahan justru kemungkinan dilepaskan sekali waktu sehingga kemungkinan akan terjadi overdosis atau *underdose*. Tablet salut enterik merupakan obat yang diinginkan pecah pada pH asam di usus kecil. Tablet salut enterik digunakan untuk menunda pelepasan obat yang rusak oleh cairan lambung, agar diabsorpsi dengan baik dan tidak mengiritasi lambung. Penggerusan terhadap sediaan tablet salut enterik sangat tidak direkomendasikan karena dapat merubah bentuk sediaan.

DRPs (*Drug Related Problems*) adalah berbagai kondisi yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien atau diduga melibatkan terapi obat yang secara aktual atau potensial mempengaruhi hasil yang diinginkan dapat dicapai pada pasien. Setiap obat pasti memiliki efek samping mulai dari yang ringan, sedang hingga berat. Begitu juga dengan natrium valproat. Berdasarkan data yang diperoleh dari lembar pengumpul data, dari 6 pasien yang menggunakan natrium valproat 2 pasien diantaranya mengalami mual dan pusing. Efek samping yang terjadi berkaitan dengan dosis obat atau karena masih dalam tahap awal terapi.



Gambar 3. Persentase jumlah kejang pasien epilepsi

Tabel 4. Rata-rata kadar magnesium pasien epilepsi yang tidak atau mengalami kejang.

No	Kejadian	Rata-rata kadar magnesium
1.	Kejang	2,22 mg/dL
2.	Tidak Kejang	2,08 mg/dL

Pada terapi epilepsi tidak hanya natrium valproat yang digunakan tetapi ada beberapa obat lain seperti fenitoin, parasetamol, diazepam, amlodipin, vitamin B6 dan asam folat. Adanya interaksi dalam penggunaan suatu obat disebabkan karena adanya obat lain, makanan, minuman. Interaksi obat yang terjadi dapat menyebabkan hal yang tidak diinginkan akibatnya

terapi yang dilakukan memberikan hasil yang tidak optimal. Penggunaan obat lain selain natrium valproat dapat dilihat pada tabel 5.

Interaksi natrium valproat dan fenitoin termasuk dalam kelas moderat dimana natrium valproat dalam jumlah besar terikat pada albumin dan konsentrasi molar valproat yang tinggi pada saat pengobatan menyebabkan penghambatan metabolisme obat oleh valproat diimbangi penggeseran fenitoin dari albumin. Interaksi natrium valproat dengan diazepam termasuk dalam kelas minor dimana valproat menggantikan diazepam dari pengikatan albumin, menghambat metabolisme diazepam, meningkatkan fraksi bebas dari diazepam sehingga bisa memungkinkan terjadinya penurunan aktivitas fungsional sistem saraf pusat. Oleh karena itu, sebaiknya diberi jarak waktu 2 jam saat minum kedua obat yang berinteraksi tersebut. Interaksi natrium valproat dengan obat lain yang dikonsumsi oleh pasien epilepsi dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 5. Penggunaan obat selain natrium valproat.

Pasien	Golongan obat	Jenis obat	Dosis
	Antiepilepsi		
WLT	- Hidantoin	Fenitoin	1x250 mg/tab
MZ	-	Diazepam	2x5 mg/tab
	Benzodiazepin		
	Antihipertensi		
WLT	- Calcium Channel Blockers (CCBs)	Amlodipin	1x10 mg/tab
MZ	Analgesik	Parasetamol	1x500 mg/tab
SP, WLT	Vitamin	Vitamin B6	3x10 mg/tab
SP, WLT		Asam folat	1x1 mg/tab

Natrium valproat seringkali diberikan bersama vitamin B6 dan asam folat. Vitamin B6 adalah vitamin yang larut dalam air dengan bentuk aktif berupa piridoksal 5 'fosfat (PLP). PLP adalah kofaktor penting dalam sintesis asam γ-aminobutyric (GABA) dari glutamat karena keterlibatannya dalam mekanisme dekarboksilasi. Oleh karena itu, defisiensi PLP menghasilkan penurunan ambang kejang dengan merintangi sintesis GABA. Pemberian vitamin B6 dapat membantu meningkatkan kinerja obat antikonvulsan (Lee *et al.*, 2015).

Asam folat (asam pteroilmonoglutamat, PmGA) terdiri atas bagian-bagian pteridin, asam para-aminobenzoat dan asam glutamat. PmGA bersama-sama dengan konjugat yang mengandung lebih dari satu asam glutamat membentuk suatu kelompok zat yang dikenal sebagai folat. Pemberian asam folat pada pasien

epilepsi bertujuan untuk mengobati defisiensi folat yang disebabkan akibat penggunaan obat antikonvulsan. Studi literatur melaporkan bahwa valproat tidak mengurangi kadar folat namun dapat mengganggu metabolisme folat dengan menghambat glutamat formil transferase, enzim yang memediasi jalur yang menghasilkan asam folinat (Morrel, 2002).

KESIMPULAN

Penggunaan natrium valproat tidak mempengaruhi kadar magnesium dalam serum pada pasien epilepsi dan pasien epilepsi yang mendapat terapi natrium valproat memiliki resiko terjadinya kejang yang lebih kecil dibandingkan dengan tidak menggunakan obat natrium valproat. DRPs yang dialami oleh 2 pasien yang menggunakan natrium valproat adalah mual dan pusing.

Tabel 6. Interaksi obat natrium valproat dan obat lain.

No	Obat	Dampak Interaksi	Manajemen Terapi
1.	Natrium valproat tab + fenitoin tab	Natrium valproat berkaitan dengan penurunan konsentrasi plasma fenitoin dan peningkatan frekuensi kejang dan dengan peningkatan konsentrasi plasma bebas fenitoin dan keracunan fenitoin.	Pantau konsentrasi plasma fenitoin kapan terapi natrium valproat ditambahkan atau ditarik dari pasien dan menyesuaikan dosis fenitoin sesuai kebutuhan.
2.	Natrium valproat tab + diazepam tab	Menggantikan diazepam dari pengikatan albumin, menghambat metabolisme diazepam, meningkatkan fraksi bebas dari diazepam, kemungkinan terjadi depresi SSP aditif.	Hati-hati dengan penggunaan secara bersamaan.

DAFTAR PUSTAKA

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J.Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M. And Wiebe, S. 2014. A Practical Clinical Definition of Epilepsy, *Epilepsia*, 55(4): 475-482.

Ikawati, Z. 2011, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*, Bursa Ilmu, Yogyakarta.

Lee, D.G., Lee, Y., Shin, H., Kang, K., Park, J.M., Kim, B.K., Kwon, O., Lee, J.J. 2015, Seizures related to vitamin B6 deficiency in adults, Department of Neurology, *Journal of Epilepsy Research*, 5(1): 23-24.

McNamara, J.O. 1999, ‘ Obat-obat yang Efektif Dalam Terapi

Epilepsi’ dalam Joel, G., Hardman, Limbird, L.E. and Goodman and Gilman, *Dasar Farmakologi Terapi* Vol.1. EGC, Jakarta.

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

Osborn, K. E., Shytle, D., Frontera A.F., Soble, J.R. and Schoenberg, M.R. 2015, Addressing potential role of magnesium dyshomeostatis to improve treatment efficacy for epilepsy: a reexamination of the literature, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 20(20): 1-6.

Safar, M.M., Abdallah D.M. and Arafa N.M. 2010, Magnesium supplementation enhances the anticonvulsant potential of valproate in pentylenetetrazol-treated rats, *Brain Research*, 1334: 58-64.