

**Hubungan Penggunaan Asam Valproat terhadap Berat Badan Anak Penderita
Epilepsi Idiopatik di Rumah Sakit Umum Dr Pirngadi Medan**

SKRIPSI

SUYOSLAN TAMBUNAN

14000013



FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HKBP NOMMENSEN

MEDAN

2018

ABSTRAK

Latar Belakang: Epilepsi adalah kelainan sistem saraf pusat dimana terjadi kelainan kronis pada otak ditandai dengan kejang berulang episode singkat serta gerakan tak sadar yang mungkin melibatkan sebagian tubuh atau seluruh tubuh, dan terkadang disertai kehilangan kesadaran, pengendalian fungsi usus atau kandung kemih. Data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO), sekitar 50 juta orang saat ini hidup dengan epilepsi di seluruh dunia. Kejadian epilepsi biasanya memerlukan terapi obat antiepilepsi jangka panjang, salah satunya menggunakan asam valproat. Pemberian asam valproat selama 1 tahun dapat mempengaruhi pertumbuhan pada anak seperti penambahan berat badan

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungan penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi idiopatik.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian sekat lintang. Pengumpulan data dilakukan melalui rekam medik anak penderita epilepsi idiopatik usia 3-18 tahun di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Data dianalisis dengan menggunakan uji *chi square*.

Hasil: Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 62 rekam medik. Hasil analisis data didapatkan nilai $p=0,001$ ($p<0,005$) yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi idiopatik.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi idiopatik.

Kata kunci : Epilepsi idiopatik, asam valproat, berat badan anak

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah suatu keadaan dimana terjadinya kelainan kronis pada otak, ditandai dengan kejang berulang episode singkat serta gerakan tak sadar yang mungkin melibatkan sebagian tubuh atau seluruh tubuh, dan terkadang disertai kehilangan kesadaran, pengendalian fungsi usus atau kandung kemih.¹

Data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO), sekitar 50 juta orang saat ini hidup dengan epilepsi di seluruh dunia.¹ Secara global, setiap tahun diperkirakan 2,4 juta orang didiagnosis menderita epilepsi. insiden epilepsi pada negara maju berkisar antara 40-70 kasus per 100.000 orang per tahun. Di negara berkembang, insiden epilepsi berkisar antara 100-190 kasus per 100.000 orang per tahun. Prevalensi dari epilepsi bervariasi antara 510 kasus per 1.000 orang.² Di Indonesia kasus epilepsi berjumlah sekitar 700.000-1.400.000 kasus. dengan penambahan 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan sekitar 40%-50% dari prevalensi tersebut terjadi pada anak-anak.³

Pada kejadian epilepsi biasanya diperlukan terapi obat antiepilepsi jangka panjang.⁴ Studi terbaru di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah menunjukkan bahwa hingga 70% anak-anak dan orang dewasa dengan epilepsi berhasil diobati (yaitu kejang mereka sepenuhnya terkontrol) dengan AED (*Anti Epileptic Drugs*) dan setelah 2-5 tahun menjalani pengobatan anak berhasil dan bebas dari kejang, obat dapat dihentikan pada sekitar 70% anak-anak dan 60% orang dewasa tanpa kambuh lagi.¹

Beberapa obat epilepsi adalah karbamazepin, asam valproat, Oxcarbazepine, Topiramate, Lamotrigine.^{5,6} dan seluruh obat epilepsi memerlukan pemakaian waktu yang panjang.^{5,7}

Tujuan dari pengobatan epilepsi adalah status bebasnya kejang tanpa menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, keluhan pencernaan, penambahan berat badan.^{4,8} Dari beberapa obat anti epilepsi yang ada, asam valproat adalah obat yang paling sering diberikan.⁹ Namun dari beberapa penelitian sebelumnya ditemukan bahwa obat anti epilepsi golongan Asam valproat dengan penggunaan minimal 6 bulan dapat mempengaruhi pertumbuhan pada anak seperti penambahan berat badan.^{5,7,9} Seperti penelitian yang dilakukan oleh *Hussein Metwally Abdel Maksoud, Sherif Mahmoud El-Shazly dan Mahmoud Helmy El Saied* di rumah sakit Al-Azhar University selama periode dari Juni 2011 hingga Juni 2012 ditemukan adanya peningkatan yang signifikan dari berat badan dan penurunan tinggi badan dengan penggunaan 6 bulan dan 1 tahun.⁸ Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Hongliang dkk di Cina menyatakan efek samping asam valproat adalah peningkatan berat badan yang cukup besar.⁹

Dari data tersebut maka peneliti berminat untuk melakukan penelitian tentang hubungan penggunaan asam valproat terhadap pertumbuhan anak penderita epilepsi di RSUD Dr Pirngadi Medan .

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan penggunaan asam valproate selama 1 tahun terhadap pertumbuhan anak usia 3 - 18 tahun penderita epilepsi?

1.3 Hipotesa

Ha: Terdapat hubungan penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi idiopatik

Ho: Tidak ada hubungan penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi idiopatik.

1.4 Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

- Mengetahui bagaimana pertumbuhan anak penderita epilepsi yang menggunakan asam valproat

b. Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui apakah ada hubungan penggunaan asam valproat terhadap berat badan anak yang menderita epilepsi
- Untuk mengetahui usia dan jenis kelamin anak yang paling sering terkena epilepsi

1.5 Manfaat Penelitian

a. Untuk Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan tingkat pengetahuan tenaga kesehatan terkhusus untuk dokter bagaimana pengaruh asam valproat pada pertumbuhan anak dan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya

b. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat terkhususnya orang tua efek dari penggunaan obat asam valproat terhadap berat badan anak penderita epilepsi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epilepsi

2.1.1 Definisi

Epilepsi adalah kondisi kronis yang ditandai dengan kejadian klinis berulang atau kejang epilepsi, yang terjadi tanpa adanya penyakit metabolik atau toksik atau demam.

Epilepsi didefinisikan sebagai dua atau lebih serangan tak beralasan (tidak memiliki penyebab akut dan proksimal yang dapat diidentifikasi).¹⁰ Epilepsi adalah setiap kelompok sindrom yang ditandai oleh gangguan fungsi otak sementara yang bersifat paroksimal yang dapat bermanifestasi berupa gangguan atau penurunan kesadaran episodik, fenomena motorik abnormal, gangguan psikis atau sensorik, atau sistem saraf otonom; gejala-gejalanya disebabkan oleh kelainan aktivitas otak.¹¹

Definisi menurut *ILAE (International League Against Epilepsy)* Epilepsi adalah penyakit otak yang didefinisikan oleh kondisi berikut¹²

1. Setidaknya dua kejang tidak beralasan (atau refleks) terjadi > 24 jam terpisah
2. Adanya kejang yang tidak beralasan (atau refleks) dan kemungkinan kejang lebih lanjut yang serupa dengan resiko kekambuhan umum (setidaknya 60%) setelah dua serangan tidak beralasan, terjadi selama 10 tahun ke depan.
3. Diagnosis sindrom epilepsi.

2.1.2 Epidemiologi

Suatu studi epidemiologi belakangan ini menunjukkan insidensi berdasarkan usia dari individu yang terkena dan distribusi dari etiologi dan tipe kejang sangat mengesankan. Saat ini konsep dari epilepsi ialah kondisi yang mempengaruhi orang yang lebih tua maupun orang yang lebih muda sedikitnya di negara-negara barat.¹³ Pola epilepsi di negara berkembang dieksplorasi secara menyeluruh. Studi ini sering kali sulit karna terbatasnya informasi di berbagai daerah dan informasinya kabur karena terbatasnya informasi dari evaluasi klinis yang umum dilakukan di negara-negara barat.¹³

Ada banyak perkiraan prevalensi epilepsi yang berbeda. Angka-angka ini bervariasi tergantung pada kapan penelitian dilakukan, siapa yang termasuk, dan sejumlah faktor lainnya. Data yang diperoleh dari WHO. Sekitar 50 juta orang hidup dengan epilepsi di seluruh dunia. Perkiraan proporsi populasi umum dengan epilepsi pada waktu tertentu adalah antara 4 dan 10 per 1000 orang. Dibeberapa penelitian di negara berpenghasilan rendah dan menengah menunjukkan bahwa proporsinya jauh lebih tinggi, antara 7 dan 14 per 1000 orang.¹⁴ Di Indonesia belum ada data yang pasti mengenai penderita epilepsi, tetapi diperkirakan ada 1-2 juta penderita epilepsi. Prevalensi epilepsi di Indonesia adalah 5-10 kasus per 1.000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun.²

2.1.3 Klasifikasi Epilepsi

Klasifikasi kejang epilepsi menurut menurut ILAE. .^{1,16}

- I. Kejang parsial.¹⁰
 - A. Kejang parsial sederhana (kesadaran tidak terganggu)
 1. Dengan gejala motorik
 2. Dengan gejala sensorik (termasuk visual, somatosensori, pendengaran, penciuman.)

3. Dengan gejala psikis (termasuk Disfasia, dismenik, halusinasi, dan perubahan afektif.)
 4. Dengan gejala otonom (Termasuk sensasi epigastrik, pucat.)
- B. Kejang parsial kompleks (kesadaran terganggu)
1. Onset parsial simpleks diikuti gangguan kesadaran
 2. Gangguan kesadaran saat onset
 3. Dengan automasisasi
- C. Kejang parsial menuju kejang generalisata sekunder.
- II. Kejang generalisata asal nonfokal (konvulsi / non konvulsi)
- A. Kejang absans
1. Dengan penurunan kesadaran saja
 2. Dengan 1 atau lebih jenis kejang : atonik, tonik, automatisasi, otonomik.
- B. Kejang mioklonik
- C. Kejang Tonik-klonik
- D. Kejang Tonik
- E. Kejang Atonik
- III. Kejang Tidak Terklasifikasi.

2.1.4 Penyebab Epilepsi

A. Penyebab Idiopatik

Epilepsi idiopatik seringkali menunjukkan predisposisi genetik. Penyebabnya tidak diketahui meliputi $\pm 50\%$ dari penderita epilepsi anak, biasanya pada usia lebih dari 3 tahun.¹⁸

B. Simtomatik

I. Kelainan Kongenital

Kelainan kongenital dapat terjadi karena kromosom ab-normal, radiasi, obat-obat teratogenik, infeksi intrapartum oleh toksoplasma, cytomegalovirus, rubella dan treponema. Biasanya terjadi pada kelompok usia 0-6 bulan.¹⁸

II. Infeksi

Risiko akibat serangan epilepsi bervariasi sesuai dengan tipe infeksi yang terjadi pada sistem saraf pusat, seperti meningitis, ensefalitis, dan terjadinya abses serta infeksi lainnya. Epilepsi dapat terjadi karena adanya infeksi virus, bakteri, parasit dan abses otak yang frekuensinya sampai 32%. Sering terjadi pada kelompok anak-anak sampai remaja.¹⁸

III. Trauma kepala

Trauma kepala merupakan penyebab terjadinya epilepsi yang paling banyak. Trauma kepala dapat menyebabkan kerusakan pada otak. Kejang-kejang dapat timbul pada saat terjadi cedera kepala atau baru terjadi 2-3 tahun kemudian.¹⁸

IV. Gangguan vaskular

Penderita epilepsi oleh karena gangguan vaskular lebih sering di derita oleh lansia. Penyebabnya karena adanya serangan stroke yang mengganggu pembuluh darah di otak atau peredaran darah di otak yang dapat menimbulkan kejang.¹⁸

2.1.5 Diagnosis

A. Anamnesis

Riwayat penyakit paling baik jika didapatkan dari orang yang melihat langsung kejadian kejang. Akan tetapi pasien juga dapat memberikan keterangan tentang aura, kesadaran, dan keadaan post-iktal. Beberapa hal yang perlu diketahui untuk mengklarifikasi jenis kejang:¹⁰

- Pertanda atau peringatan sebelum kejang
- Pencetus kejang;

- Ingatan pasien mengenai kejangnya, respon pasien terhadap lingkungan selama kejang;
- Durasi dan frekuensi kejang;
- Respon terhadap terapi.

Perhatikan tanda-tanda riwayat kejang lama, seperti luka-luka pada ekstremitas akibat kejang umum yang berulang.¹⁹

B. Pemeriksaan Penunjang

- EEG (*Elektroensefalografi*) : Adalah alat untuk merekam aktivitas listrik yang dihasilkan oleh otak dengan menggunakan elektroda yang ditempatkan pada posisi standar pada kulit kepala pemeriksaan, dengan EEG dapat menangkap aktivitas yang abnormal. Rekaman pertama kali dapat normal pada 30-40% pada penderita dengan kejang epileptik, sehingga perlu diulang.²⁰
- *Neuroimaging* : Neuroimaging atau yang lebih kita kenal sebagai pemeriksaan radiologis bertujuan untuk melihat struktur otak dengan melengkapi data EEG. Dua pemeriksaan yang sering digunakan Computer Tomography Scan (CT Scan) dan Magnetic Resonance Imaging (MRI). Bila dibandingkan dengan CT Scan maka MRI lebih sensitif dan secara anatomik akan tampak lebih rinci. MRI bermanfaat untuk membandingkan hippocampus kiri dan kanan.¹⁸

2.1.6 Diagnosis Banding

A. Sinkope

Sinkope adalah keadaan kehilangan kesadaran sepiantas akibat kekurangan aliran darah ke dalam otak dan anoksia. Tiga hal utama yang menyebabkan

terjadinya sinkope, ialah refleks pembuluh darah yang abnormal, kegagalan refleks simpatis, dan penyakit jantung.¹⁰

B. *Breath Holding Spells (BHS)*

BHS terjadi pada masa neonatus sampai anak berusia 4 tahun. Paling sering terjadi pada anak berusia 6-18 bulan. Biasanya BHS dipicu dengan perasaan terkejut, takut, frustasi atau cedra ringan.²²

Sebagian besar penderita menderita sianosis, biasanya dimulai dengan tangisan panjang, diikuti oleh tanda – tanda otonom termasuk sianosis dan keringat dingin, kemudian kehilangan kesadaran. Rekaman EEG sangat mirip dengan apa yang terjadi pada sinkope.²²

2.1.7 Tatalaksana Epilepsi

Terapi Farmakologi

Tujuan penatalaksanaan epilepsi adalah untuk status bebas kejang tanpa menimbulkan efek samping kepada penderita.²³ Berikut beberapa obat untuk epilepsi.

➤ Lini pertama

- Karmabazepin, untuk kejang tonik klonik dan kejang fokal. Tidak efektif untuk kejang absans, dapat memperburuk kejang mioklonik. Dengan dosis total 600-1200 mg dibagi menjadi 3-4 pemberian sehari.⁴
- Asam valproat, efektif untuk kejang fokal, kejang tonik klonik, dan kejang absans. Dosis 400-2000 mg dibagi dengan 1-2 pemberian sehari.⁴
- Fenobarbital dengan dosis 60mg/hari per oral dan dinaikan 30 mg setiap 2-4 minggu hingga tercapai target 90-120 mg/hari⁴
- Fenitoin dengan dosis 300-600 mg/hari per oral dibagi menjadi 1 atau 2 dosis.

➤ **Lini Kedua**

- Topiramate efektif untuk kejang tonik klonik generalisata, kejang parsial, kejang generalisata, kejang absans. dosis inisial 1 – 3 mg/KgBB/hari, naikkan perlahan dengan interval 1-2 minggu.^{4,9}
- Lamotrigin, efektif untuk kejang fokal dan kejang tonik klonik. Dengan dosis 100-200 mg sebagai monoterapi atau dengan asam valproat. 200-400 mg bila digunakan dengan fenitoin, fenobarbital, atau karmabezapin.⁴
- Levetirasetam efektif untuk kejang tonik klonik generalisata, kejang parsial, kejang generalisata, kejang absans dosis inisial 10 mg/KgBB/hari dalam 2 dosis.^{4,9}

2.2 **Pertumbuhan Pada Anak**

2.2.1 **Pengertian Pertumbuhan**

Pertumbuhan (*growth*) adalah Bertambah jumlah dan besarnya sel di seluruh bagian tubuh yang secara kuantitatif dapat diukur.²⁴

2.2.2 **Tahapan Tumbuh Kembang Anak**

A. Masa Prenatal

Masa prenatal terdiri dari dua fase, yaitu fase embrio dan fase fetus.

1. Fase Embrio

Pada fase ini, pertumbuhan dapat diawali mulai dari konsepsi hingga 8 minggu pertama yang dapat terjadi perubahan yang cepat dari ovum menjadi suatu organisme dan terbentuknya manusia.²⁴

2. Fase fetus

Fase ini terjadi sejak usia 9 minggu hingga kelahiran, sedangkan minggu ke-12 sampai ke-40 terjadi peningkatan fungsi organ, yaitu bertambah ukuran panjang dan berat badan terutama pertumbuhannya serta penambahan jaringan subkutan dan jaringan otot.²⁴

B. Masa Postnatal

Masa postnatal terdiri dari masa neonatus, masa bayi, masa prasekolah, masa sekolah, dan masa remaja.

1. Masa Neonatus (0 – 28 hari)

Setiap pertumbuhan dan perkembangan setelah lahir selalu diawali dengan masa neonatus. Masa ini merupakan masa terjadinya kehidupan yang baru dalam ekstrateri, yaitu adanya proses adaptasi semua sistem organ tubuh.²⁵

2. Masa Bayi

Masa bayi dibagi menjadi dua tahap perkembangan.

a. Tahap Pertama (antara usia 1-12 bulan)

Pertumbuhan dan perkembangan pada masa ini dapat berlangsung secara terus menerus, khususnya dalam peningkatan susunan saraf.²⁶

b. Tahap Kedua (1-2 tahun)

Kecepatan pertumbuhan pada masa ini mulai menurun dan terdapat percepatan pada perkembangan motorik.²⁶

3. Masa Prasekolah (3-6 tahun)

Perkembangan pada masa ini dapat berlangsung stabil dan masih terjadi peningkatan pertumbuhan serta perkembangan, khususnya pada aktivitas fisik dan kemampuan kognitif.²⁴

4. Masa Sekolah (6-12 tahun)

Pada masa ini perkembangan lebih cepat dalam kemampuan fisik dan kognitif dibandingkan dengan masa prasekolah.²⁴

5. Masa Remaja (12-18 tahun)

Pada tahap perkembangan remaj terjadi perbedaan pada perempuan dan laki-laki. Pada umumnya wanita 2 tahun lebih cepat untuk masuk ke dalam tahap remaja atau pubertas dibandingkan dengan laki-laki dan perkembangan ini ditunjukkan pada perkembangan pubertas.²⁴

2.2.3 Ciri-ciri Pertumbuhan pada Anak

Pada pertumbuhan dan perkembangan setiap anak memiliki berbagai ciri khas yang membedakan komponen satu dengan yang lain .²⁴

Ciri dari Pertumbuhan

1. Dalam pertumbuhan akan terjadi perubahan ukuran dalam hal bertambahnya ukuran fisik, seperti berat badan, tinggi badan, lingkar kepala, lingkar lengan, lingkar dada dan lain-lain.
2. Dalam pertumbuhan dapat terjadi perubahan proporsi yang dapat terlihat pada proporsi fisik atau organ manusia yang muncul mulai dari masa konsepsi hingga dewasa.
3. Pada pertumbuhan dan perkembangan terjadi hilangnya ciri-ciri lama yang ada selama masa pertumbuhan, seperti hilangnya kelenjar timus, lepasnya gigi susu, atau hilangnya refleks tertentu.
4. Dalam pertumbuhan terdapat ciri baru yang secara perlahan mengikuti proses kematangan seperti adanya rambut pada daerah aksila, pubis, atau dada.

2.2.4 Faktor - Faktor Yang Mempengaruhi Tumbuh Kembang Anak

Dalam setiap proses pertumbuhan dan perkembangan anak, setiap individu mengalami perbedaan pada kehidupannya. Kejadian tersebut dialami secara cepat maupun secara lambat tergantung dari individu itu sendiri. Proses itu dapat

dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu ; faktor herediter, faktor lingkungan, dan faktor hormonal.²⁷

A. Faktor Herediter

Faktor herediter merupakan faktor yang dapat diturunkan sebagai dasar dalam mencapai pertumbuhan dan perkembangan anak. Faktor herediter meliputi bawaan, jenis, kelamin, ras, dan suku bangsa.²⁴

Pertumbuhan dan perkembangan anak pada laki-laki setelah lahir akan cenderung lebih cepat dibandingkan dengan anak perempuan serta akan bertahan sampai usia tertentu. Kemudian baik anak laki-laki maupun perempuan akan mengalami pertumbuhan yang lebih cepat ketika pada saat masa pubertas.²⁵

Ras atau suku bangsa juga memiliki peran dalam mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan, hal ini dapat dilihat pada suku bangsa tertentu yang memiliki kecendrungan lebih besar atau tinggi, seperti orang Eropa cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan orang Asia²⁴

B. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan sangat mempengaruhi individu setiap hari, mulai konsepsi sampai akhir hayatnya, dan sangat menentukan tercapai atau tidaknya potensi bawaan . Faktor lingkungan ini dapat meliputi lingkungan prenatal (yaitu, lingkungan dalam kandungan) dan lingkungan postnatal (yaitu, lingkungan setelah bayi lahir).²⁵

1. Lingkungan Prenatal

Lingkungan prenatal merupakan lingkungan dalam kandungan, mulai dari konsepsi sampai lahir yang meliputi gizi pada waktu ibu hamil, lingkungan mekanis, zat kimia atau toksin, dan hormonal.²⁴

I. Lingkungan mekanis

Lingkungan mekanis adalah segala hal yang mempengaruhi janin atau posisi janin dalam uterus.

II. Zat kimia atau toksin.

Hal ini berkaitan dengan penggunaan obat-obatan, alkohol, atau kebiasaan merokok oleh ibu hamil.

III. Hormonal

Hormon-hormon ini mencakup hormon somatotropin, plasenta, tiroid, dan insulin. Peran hormon somatotropin (growth hormon), yaitu disekresi kelenjar hipofisis janin sekitar minggu ke-9 dan produksinya meningkat pada minggu ke-20. Hormon plasenta (human placental lactogen) berperan dalam nutrisi plasenta.

2. Lingkungan Postnatal

Selain faktor lingkungan intrauteri terdapat lingkungan setelah lahir yang juga dapat mempengaruhi tumbuh dan kembang anak.

I. Budaya Lingkungan

Dalam hal ini adalah budaya di masyarakat yang memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak. Budaya lingkungan dapat menentukan bagaimana seseorang atau masyarakat mempersepsikan pola hidup sehat, hal ini bisa dilihat dari bagaimana kehidupan dan perilakunya mengikuti budaya adat yang ada sehingga kemungkinan besar dapat menghambat dalam aspek pertumbuhan dan perkembangan.

II. Status sosial ekonomi

Status sosial ekonomi juga dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak. Anak dengan keluarga yang memiliki sosial ekonomi tinggi umumnya pemenuhan kebutuhan gizinya cukup dibandingkan dengan anak dengan anak yang sosial ekonomi rendah. Kondisi itu juga berlaku pada hal pendidikan seseorang.²⁵

III. Nutrisi

Nutrisi adalah salah satu komponen yang sangat penting dalam menunjang keberhasilan proses pertumbuhan dan perkembangan. Nutrisi menjadi kebutuhan untuk tumbuh kembang. Apabila kebutuhan nutrisi seseorang tidak atau kurang terpenuhi maka dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan.²⁴

IV. Olahraga atau latihan fisik

Olahraga atau latihan fisik dapat memacu perkembangan anak karena dapat meningkatkan sirkulasi darah sehingga suplai oksigen keseluruh tubuh dapat teratur serta dapat meningkatkan stimulasi perkembangan.²⁷

3. Faktor Hormonal (endokrin)

Faktor hormonal yang berperan dalam tumbuh kembang anak antara lain hormon somatotropin, tiroid, dan glukokortikoid. Hormon somatotropin berperan dalam memengaruhi pertumbuhan tinggi badan dengan menstimulasi metabolisme tubuh. Hormon glukokortikoid mempunyai fungsi menstimulasi pertumbuhan sel interstisial dari testis (untuk memproduksi testosteron) dan ovarium (untuk memproduksi estrogen). Hormon tiroid meningkatkan laju metabolisme basal tubuh

secara keseluruhan. Hormon ini adalah regulator terpenting bagi tingkat konsumsi oksigen dan pengeluaran energi tubuh pada keadaan istirahat. Selanjutnya hormone tersebut akan menstimulasi perkembangan seks, baik pada anak laki-laki maupun perempuan.^{24,26}

2.2.5 Pertumbuhan Pada Anak

Pertumbuhan pada anak dilihat dari pertumbuhan berat badan, tinggi badan, lingkar kepala.

1. Berat badan

Pada masa pertumbuhan berat badan bayi dibagi menjadi dua, yaitu usia 0-6 bulan dan usia 6-12 bulan. Untuk usia 0-6 bulan pertumbuhan berat badan akan mengalami penambahan setiap minggu sekitar 140-200 gr dan berat badannya akan menjadi dua kali berat badan lahir pada akhir bulan ke-6. Sedangkan pada usia 6-12 bulan terjadi penambahan setiap minggu sekitar 25-40 gr dan pada akhir bulan ke-12 akan terjadi penambahan tiga kali lipat berat badan lahir.²⁴

Pada masa bermain, terjadi penambahan berat badan sekitar empat kali lipat dari berat badan lahir pada usia kurang lebih 2,5 tahun serta penambahan berat badan setiap tahunnya adalah 2-3kg.²⁵

Pada masa prasekolah dan sekolah akan terjadi penambahan berat badan setiap tahunnya kurang lebih 2-3 kg . Beberapa pedoman untuk mengevaluasi pertumbuhan berat badan normal ^{24,27,}

Berat badan
1. Penurunan berat badan pada hari pertama kehidupan: 5-10% berat lahir
2. Kembali ke berat badan lahir pada usia 7-10 hari
Dua kali berat badan lahir pada usia 4-5 bulan
Tiga kali berat badan lahir pada usia 1 tahun

Empat kali berat badan lahir pada usia 2 tahun

3. Berat rerata:

3,5 kg pada saat lahir

10 kg saat usia 1 tahun

20 kg pada usia 5 tahun

30 kg saat usia 10 tahun

4. Penambahan berat badan tiap hari

20-30 gram pada 3-4 bulan pertama

15-20 gram pada sisa tahun pertama

5. Rerata penambahan berat badan tiap tahun : 2-3 kg antara usia 2 tahun dan pubertas

2. Tinggi badan

Pada usia 0-6 bulan bayi akan mengalami penambahan tinggi badan sekitar 2,5 cm setiap bulannya. Pada usia 6-12 bulan mengalami penambahan tinggi badan hanya sekitar 1,25 cm setiap bulannya. Pada akhir tahun pertama akan meningkat kira-kira 50% dari tinggi badan waktu lahir.^{25,27}

Pada masa bermain penambahan selama tahun ke-2 kurang lebih 12 cm, sedangkan penambahan untuk tahun ke-3 rata-rata 4-6 cm.²⁵

Pada masa prasekolah, khususnya di akhir usia 4 tahun terjadi penambahan rata-rata dua kali lipat dari tinggi waktu lahir dan mengalami penambahan setiap tahunnya kurang lebih 6-8 cm.¹⁹

Pada masa sekolah akan mengalami penambahan setiap tahunnya. Setelah usia 6 tahun tinggi badan bertambah rata-rata 5 cm, kemudian pada usia 13 tahun bertambah lagi menjadi rata-rata tiga kali lipat dari tinggi badan waktu lahir . Beberapa pedoman untuk mengevaluasi pertumbuhan tinggi badan normal^{24,26}

Tinggi badan
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rata-rata panjang saat lahir adalah 50 cm, 75 cm pada usia 1 tahun 2. Pada usia 3 tahun, rata-rata tinggi anak adalah 90 cm 3. Pada usia 4 tahun, rata-rata tinggi anak adalah 100 cm (dua kali panjang lahir).

3. Lingkar kepala

Pertumbuhan pada lingkar kepala ini terjadi dengan sangat cepat sekitar enam bulan pertama, yaitu dari 35-43 cm. Pada usia-usia selanjutnya pertumbuhan lingkar kepala mengalami perlambatan. Pada usia 1 tahun hanya mengalami pertumbuhan kurang lebih 46,5 cm. Pada usia 2 tahun mengalami pertumbuhan kurang lebih 49 cm, kemudian akan bertambah 1 cm sampai dengan usia tahun ke 3 dan bertambah lagi kurang lebih 5 cm sampai dengan usia remaja. Beberapa pedoman untuk mengevaluasi pertumbuhan lingkar kepala normal ²⁴

Lingkar kepala
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rata-rata lingkar kepala adalah 35 cm saat lahir 2. Lingkar kepala meningkat 1 cm/bulan dalam tahun pertama (2cm per bulan selama 3 bulan pertama, kemudian menurun) ; 10 cm selama sisa hidup yang ada.

2.3 Asam Valproat

2.3.1 Dosis Asam Valproat

Dosis 25 – 30 mg/kg/hari mungkin baik untuk sebagian pasien, tetapi yang lain mungkin memerlukan 60 mg/kg/hari atau bahkan lebih. Kadar terapeutik valproat terkadang berkisar dari 50 sampai mcg/ml

2.3.2 Mekanisme Kerja

Perjalanan waktu aktivitas asam valproat tampaknya kurang berkorelasi dengan kadar obat induk di darah atau jaringan, suatu pengamatan yang menimbulkan spekulasi mengenai bentuk-bentuk yang aktif dan mekanisme kerja asam valproat.^{4,19} Valproat aktif terhadap pentilentrizol dan elektrosyok maksimal. Seperti fenitoin dan karbamazepin, valproat menghambat lepas muatan repetitif frekuensi-tinggi oleh neuron *in vitro* pada konsentrasi terapeutik. Efeknya pada kejang parsial mungkin merupakan konsekuensi dari efek pada arus Na⁺. Blokade eksitasi yang diperantai oleh reseptor *N - metil - D - aspartanat* (NMDA) mungkin juga penting.^{4,21}

Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan kadar *glutamat dan asma - aminobarbiturat* (GABA) di otak setelah pemberian valproat, meskipun mekanisme peningkatan ini masih belum jelas. Valproat juga dilaporkan memfasilitasi asam glutamat dekarboksilase, suatu enzim yang berperan dalam sintesis GABA.⁴ Efek inhibitorik pada pengangkut GABA GAT-1 juga mungkin berperan. Pada konsentrasi sangat tinggi, asam valproat menghambat GABA transaminase di otak sehingga penguraian GABA terhambat. Namun, pada dosis valproat yang relatif rendah yang diperlukan untuk menghilangkan kejang pentilentrizol, kadar GABA otak mungkin tidak berubah. Valproat menyebabkan berkurangnya kandungan aspartat otak hewan pengerat, tetapi relevansi efek ini dengan efek antikejangnya belum diketahui.^{4,23}

Asam valproat adalah inhibitor kuat histon deasetilase dan melalui mekanisme ini mengubah transkripsi banyak gen. Efek serupa, tetapi dengan tingkat yang lebih rendah, diperlihatkan oleh sebagian obat anti kejang.^{4,21}

2.3.3 Pemakaian klinis

Asam valproat sangat efektif terhadap kejang absence dan lebih sering dipilih dibandingkan etosuksimosisid jika pasien juga mengalami serangan tonik klonik generalisata. Asam valproat bersifat sangat unik dalam kemampuan untuk mengontrol jenis-jenis tertentu kejang mioklonik; pada sebagian kasus efeknya sangat dramatik. Obat ini efektif untuk kejang tonik-klonik, khususnya yang mengalami generalisata primer. Beberapa pasien dengan serangan atonik juga mungkin berespon, dan beberapa bukti menyarankan bahwa obat ini efektif untuk kejang parsial. Pemakaiannya pada kasus epilepsi paling tidak sama luasnya seperti obat lain. kadang digunakan sedian intravena untuk mengobati status epileptikus.^{4,17}

Pemakaian lain asam valproat adalah dalam mengatasi gangguan bipolar dan profilaksis⁴

2.3.4 Farmakokinetika

Asam valproat diserap baik setelah pemberian oral, dengan ketersediaan hayati lebih daripada 80%. kadar darah puncak terjadi dalam 2 jam. Makanan dapat menunda penyerapan, dan dapat terjadi penurunan toksisitas jika obat diberikan setelah makan.⁴

Sekitar 90% asam valproat terikat ke protein plasma, meskipun jumlah yang terikat agak berkurang pada kadar darah lebih dari 150 mcg/ml. Karena asam valproat sangat terionisasi dan terikat ke protein maka distribusinya pada hakikatnya terbatas di air ekstrasel, dengan volume distribusi sekitar 0,15 L/kg. Pada dosis yang lebih tinggi, terjadi peningkatan fraksi bebas valproat, menyebabkan penurunan

kadar obat total dibandingkan dengan yang diharapkan.¹⁰ Karena itu, pengukuran kadar obat bebas dan total mungkin bermanfaat secara klinis. Klirens valproat rendah dan bergantung pada dosis; waktu paruhnya bervariasi dari 9 sampai 18 jam. Sekitar 20% obat diekskresikan sebagai konjugat langsung valproat.⁴

2.3.5 Interaksi obat

Valproat menggeser fenitoin dan protein plasma. Selain interaksi pengikatan, valproat juga menghambat metabolisme beberapa obat, termasuk fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin sehingga terjadi peningkatan konsentris *steady state* obat-obat ini.⁴ Inhibisi metabolisme fenobarbital meningkat tajam, menyebabkan stupor atau koma. Valproat dapat secara drastis menurunkan klirens lamotrigin.¹⁷

2.3.6 Toksisitas

Efek samping valproat terkait dosis tersering adalah mual, muntah, dan keluhan pencernaan lain misalnya nyeri abdomen dan heartburn. Obat perlu dimulai secara bertahap untuk menghindari gejala-gejala ini. Asam valproat jarang sekali membeikan efek samping mengantuk tetapi jika ditambahkan dengan fenobarbital efek ini mungkin sangat mencolok.⁴ Pada kadar yang sangat tinggi sering ditemukan tremor halus. Efek samping reversibel lainnya, yang dijumpai pada sejumlah kecil pasien, adalah penambahan berat, peningkatan nafsu makan dan kerontokan rambut.⁴

Toksisitas idionsinkratik valproat terutama terbatas pada hepatotoksisitas valproat merupakan penyebab kematian lebih dari 50 orang di AS saja. Risiko paling tinggi bagi pasien berusia kurang dari 2 tahun dan mereka yang mendapat banyak obat. Pada pasien yang rentan, kadar aspartat aminotransferase awal mungkin belum meningkat, meskipun pada akhirnya kadar ini akan abnormal. Sebagian besar kematian terjadi 4 bulan setelah permulaan pengobatan. Beberapa

dokter menyarankan pemberian *l-karnitin* oral atau intervena segera setelah dicurigai terjadi hepatotoksisitas. Pemantauan cermat fungsi hati dianjurkan ketika memulai obat ini; pada sebagian kasus hepatotoksisitas bersifat reversibel jika obat dihentikan.⁴ Respons idiosinkratik lain yang dijumpai dengan asam valproat adalah trombositopenia, meskipun tidak ditemukan laporan mengenai perdarahan abnormal. Perlu dicatat bahwa valproat merupakan anti kejang yang efektif dan populer dan bahwa sangat sedikit pasien yang pernah mengalami efek toksik dari pemakaiannya.⁴

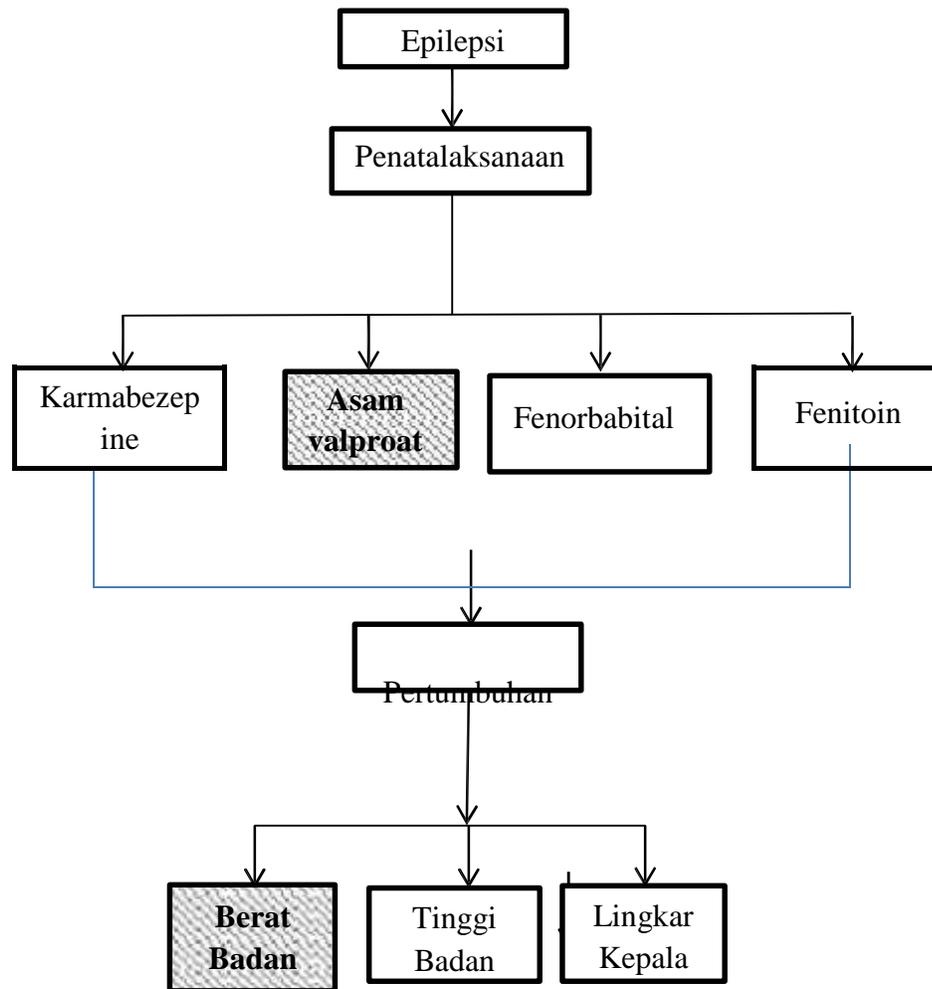
2.4 Hubungan Penggunaan Asam Valproat terhadap Pertumbuhan Anak

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di mesir pada tahun 2015, 38% pasien yang diobati dengan VPA memperoleh lebih dari 10% berat tubuh mereka dibandingkan dengan 8% pasien yang diobati dengan lamotrigin. Selanjutnya, kenaikan berat badan yang terkait dengan VPA nampaknya berhubungan dengan peningkatan nafsu makan. Dan melaporkan penurunan massa tulang di tulang belakang lumbalis dan tengah radius distal pada anak-anak tanpa cacat fisik yang diobati dengan VPA untuk 6 atau 18 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa VPA dapat mengganggu pertumbuhan tulang⁷

Pada kadar yang sangat tinggi sering ditemukan tremor halus. Efek samping reversibel lainnya, yang dijumpai pada sejumlah kecil pasien, adalah penambahan berat, peningkatan nafsu makan dan kerontokan rambut.⁴

Penelitian yang dilakukan di Universitas Sun Yat-sen menemukan bahwa peningkatan berat badan yang diinduksi oleh VPA tampaknya terkait dengan banyak gangguan metabolik dan endokrin, yang paling sering adalah resistensi hiperinsulinemia dan resistensi insulin dan hiperleptinemia dan resistensi leptin (LEP).

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



BAB 3

METODOLOGI

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain penelitian sekat lintang

3.2 Tempat dan Waktu penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr Pirngadi Medan

3.2.2 Waktu penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada Januari 2018 sampai dengan bulan Februari 2018

3.3 Populasi penelitian

3.3.1. Populasi Target

Seluruh anak penderita epilepsi di RSUD Pirngadi daerah Medan 2013-2017

3.3.2. Populasi Terjangkau

Seluruh anak usia 3-18 tahun penderita epilepsi yang mengkonsumsi asam valproate dan obat selain asam valproat di RSUD Pirngadi daerah Medan tahun 2013 – 2017.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah penderita epilepsi berusia 3-18 tahun yang menggunakan asam valproate selama 1 tahun dan obat selain asam valproat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Pringadi Kota Medan selama periode Januari 2013 sampai dengan Desember 2017.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan metode *total sampling*.

3.5 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

a. Anak berumur 3 – 18 tahun yang terdiagnosa epilepsi di rumah sakit Dr Pirngadi Medan tahun 2013 – 2017.

b. Anak yang memakai obat anti epilepsi golongan asam valproat selama 1 tahun dan obat selain asam valproat

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Anak berumur 3 – 18 tahun yang terdiagnosa epilepsi di rumah sakit Dr Pirngadi medan tahun 2013 – 2017 yang memakai obat anti epilepsi golongan asam valproat bersamaan dengan obat selain asam valproat

3.6 Cara Kerja

1. Pada tahap awal, peneliti akan meminta izin terhadap pihak Rumah Sakit.
2. Selanjutnya peneliti akan melihat data di rekam medis RSUD Dr. Pirngadi medan.
3. Jika data di rekam medis memenuhi kriteria maka akan dimasukkan kedalam sampel.
4. Peneliti akan mengambil data berat badan pertama sebelum melakukan terapi dan berat badan setelah melakukan terapi 1 tahun pasien dari rekam medis
5. Kemudian peneliti akan menentukan status gizi setiap pasien dengan bantuan kurva WHO dan kurva CDC
6. Peneliti akan menganalisa data dan mengelola data.

3.7 Identifikasi Variabel

1. Variabel Independen : Penggunaan Asam Valproat
2. Variabel Dependen : Berat Badan Anak Penderita Epilepsi

3.8 Definisi Operasional

Variabel	Defenisi Operasional	Alat ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Asam Valproat	Obat yang digunakan untuk mengatasi epilepsi.	Rekam Medik	Rekam medik	Setelah pemakaian obat selama 1 tahun	Kategorik
Berat Badan	jumlah dan besarnya sel tubuh yang secara kuantitatif dapat diukur.	Rekam Medik	Rekam medik	Bertambah atau tidak bertambah	Kategorik

3.9 Analisa Data

Data yang terkumpul diolah dan dianalisis dengan menggunakan bantuan SPSS IBM SPSS Statistics 23.

1. Analisis univariat

Analisis ini untuk menjelaskan atau mendeskripsikan masing-masing variabel yang diteliti dalam penelitian ini.

2. Analisis bivariat

Untuk analisis bivariat penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* untuk mengetahui adanya hubungan obat anti epilepsi terhadap pertumbuhan anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.