

## KADAR PLASMA KARBAMAZEPIN PADA EPILEPSI LOBUS TEMPORAL

### CARBAMAZEPINE PLASMA LEVEL IN TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Astri Budikayanti,\* Herlyani Khosama,\*\* Chiswyta Chaliana,\*\*\* Melva Louisa,\*\*\* Fitri Octaviana,\* Luh Ari Indrawati,\* Iswari Setianingsih,\*\*\*\* Teguh Assad Suhatno Ranakusuma,\* Rianto Setiabudy\*\*\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Carbamazepine (CBZ) is drug of choice in the management of temporal lobe epilepsy (TLE), a most common epilepsy syndrome. Nevertheless its plasma level is hard to be predicted due to the auto-induce nature of CBZ. A 400-1600mg dosage range were equal to 4-12mcg/ml plasma level of KBZ. A number of patients are positively respond to low dose of KBZ while other showed sign of intoxication prior to maximum dose.

**Aims:** To find out about carbamazepine plasma level in TLE patients.

**Methods:** Comparative cross sectional study was performed at epilepsy outpatient clinic on Cipto Mangunkusumo hospital, Jakarta. TLE patient with normal albumin level, liver and kidney function tests was selected consecutively from December 2014 to 2016. Subjects were and divided into responsive and resistant groups based on seizure frequencies in the last 1 year. KBZ plasma level were measured by a validated high level chromatographic methods.

**Results:** 61 subjects were selected with 24 subjects met criteria for responsive group while 37 into resistant. In responsive group, mean dosage of CBZ was 405.21±226.5mg and mean plasma level was 7.59±2.32mcg/mL. Meanwhile, in resistant group mean dosage was 819.59±333.71mg and plasma level was 10.21±2.47mcg/mL. Almost 25% of resistant group had CBZ plasma level >12mcg/mL. Most of resistant ones were using clobazam as politherapy. There were strong correlation between CBZ plasma level and dosage in each groups.

**Discussion:** In 400mg of CBZ dosage in TLE responsive, the plasma reach relatively high level of therapeutics range. Meanwhile in resistant TLE with dosage around 800mg, the plasma levels of CBZ almost reach the upper safety margins of therapeutics range.

**Keywords:** Carbamazepine, plasma level, responsive, resistant, temporal lobe epilepsy

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Karbamazepin (KBZ) merupakan salah satu obat pilihan utama pada epilepsi lobus temporal (ELT), suatu sindrom epilepsi yang paling sering ditemui. Namun, kadarnya di dalam darah sulit diprediksi karena KBZ mempunyai sifat auto-induksi. Dengan rentang dosis 400-1600mg, kadar plasma KBZ adalah sekitar 4-12mcg/mL. Sebagian pasien dapat berespons positif pada pemberian KBZ dosis rendah, sementara lainnya justru menunjukkan gejala intoksikasi sebelum mencapai dosis maksimal.

**Tujuan:** Mengetahui kadar plasma KBZ pada pasien ELT yang responsif dan resisten terhadap obat.

**Metode:** Penelitian potong lintang komparatif terhadap pasien ELT yang berobat di Poliklinik Epilepsi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Pasien dalam terapi KBZ dosis optimal dengan fungsi hepar dan ginjal normal dimasukkan ke dalam penelitian secara konsekutif sejak Desember 2014 sampai dengan 2016. Subjek dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan frekuensi bangkitan dalam 1 tahun terakhir, yaitu kelompok responsif dan resisten. Pemeriksaan kadar KBZ plasma dengan metode kromatografi cair tingkat tinggi (KCKT) yang telah divalidasi.

**Hasil:** Didapatkan 61 subjek yang terdiri dari 24 orang grup responsif dan 37 orang grup resisten. Pada grup responsif, rerata dosis KBZ adalah 405,21±226,5mg dan rerata kadar plasma 7,59±2,32mcg/mL. Sementara pada grup resisten, rerata dosis 819,59±333,71mg dan kadar plasma 10,21±2,47mcg/mL. Hampir 25% kelompok resisten mempunyai kadar plasma >12mcg/mL. Sebagian besar subjek resisten menggunakan klobazam sebagai obat antiepilepsi tambahan. Didapatkan korelasi kuat dan bermakna antara dosis dan kadar plasma KBZ pada masing-masing grup.

**Diskusi:** Pada ELT responsif dengan dosis KBZ sekitar 400mg, kadar plasma sudah mencapai rentang terapi yang relatif tinggi. Sementara itu, kadar plasma KBZ ELT resisten pada dosis sekitar 800mg hampir mencapai batas atas rentang aman.

**Kata kunci:** Epilepsi lobus temporal, kadar plasma, karbamazepin, responsif, resisten

\*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; \*\*Departemen Neurologi FK Universitas Sam Ratulangi/RS Prof. RD Kandou, Manado; \*\*\*Departemen Farmakologi Klinik FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; \*\*\*\*Lembaga Eijkman, Jakarta. **Korespondensi:** [astri\\_br@yahoo.com](mailto:astri_br@yahoo.com).

## PENDAHULUAN

Epilepsi lobus temporal (ELT) merupakan sindrom epilepsi yang paling sering ditemui, hingga mencapai 76,8% di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta.<sup>1-3</sup> Manifestasi bangkitan ELT adalah bangkitan parsial/fokal. Salah satu obat antiepilepsi (OAE) pilihan utama untuk bangkitan seperti itu adalah karbamazepin (KBZ).<sup>1,4</sup> Berat molekul KBZ adalah 236,2 Da dan strukturnya hanya mempunyai satu ikatan hidrogen sehingga termasuk *high lipid solubility*. KBZ diberikan melalui oral kemudian diabsorpsi secara lambat dan didistribusikan ke otak dengan cara berikatan dengan albumin. Di sel otak, KBZ bekerja terutama pada kanal natrium, dan juga menghambat neurotransmitter glutamat dengan mencegah masuknya kalsium ke dalam sel dan mencegah terjadinya eksitasi sel otak.<sup>5-6</sup>

Dosis terapi KBZ berdasarkan pedoman tata laksana epilepsi nasional dan internasional adalah 400-1600 mg per hari. Dibutuhkan 4-8 jam bagi KBZ untuk mencapai kadar maksimum dengan paruh waktu ( $t_{1/2}$ ) 10-20 jam. Setelah 30 hari pemakaian, KBZ mengalami auto-induksi yang menyebabkan peningkatan *clearance* sampai 300%, sehingga  $t_{1/2}$  menjadi lebih cepat, yaitu 4-12 jam. Auto-induksi ini akan terus terjadi pada tiap peningkatan dosis dan baru stabil dalam 5-7 hari.<sup>7</sup>

Rentang kadar KBZ plasma yang dianggap sebagai rentang terapi adalah 4-12 mcg/mL.<sup>1,8-9</sup> Penelitian di Pulau Pinang, Malaysia, pada pasien epilepsi yang menggunakan KBZ dengan median dosis 754,99 (134,23-2322,40) mg didapatkan setara dengan konsentrasi KBZ plasma 8,62 (3,38-13,82) mg/L.<sup>8</sup> Sementara di Jerman, rerata dosis 705,456±256,75 mg setara dengan konsentrasi KBZ plasma 15,45±9,57 mg/L.<sup>9</sup>

Di RSCM, sebagian besar pasien ELT menggunakan KBZ sebagai OAE lini pertama. Pada penapisan efek samping OAE pasien dengan terapi KBZ menggunakan kuesioner *Liverpool Adverse Event Profile* (LAEP) didapatkan keluhan subjektif tersering adalah mengantuk, merasa tidak seimbang, dan sulit berkonsentrasi. Keluhan tersebut didapatkan pada hampir 40% pasien dengan rerata dosis 686,96-754,14±338,18-376,14 mg, sehingga seringkali dosis maksimal 1600 mg tidak dapat dicapai.<sup>10</sup>

## TUJUAN

Mengetahui kadar plasma karbamazepin pada pasien epilepsi lobus temporal.

## METODE

Penelitian potong lintang komparatif di Poliklinik Epilepsi RSCM, Jakarta setelah mendapatkan persetujuan dari komisi etik FKUI/RSCM pada Desember 2014 sampai dengan Desember 2016. Penegakan diagnosis ELT berdasarkan gejala klinis, gambaran elektroensefalografi (EEG), dan MRI, sekaligus untuk menentukan etiologi bangkitan. Pasien berusia >18 tahun dengan fungsi hepar, ginjal, dan kadar albumin normal dalam terapi KBZ dosis optimal selama minimal 3 bulan, dimasukkan ke dalam penelitian secara konsekutif. Dosis optimal ditentukan berdasarkan dosis terakhir yang dapat mengontrol serangan atau sebelum muncul gejala intoksikasi. Penyebab bangkitan disimpulkan kriptogenik bila tidak terdapat kelainan pada semua data yang dapat bertanggung jawab terhadap terjadinya epilepsi.

Subjek dilakukan pengambilan darah vena 3cc untuk pemeriksaan kadar KBZ plasma dengan metode kromatografi cair tingkat tinggi (KCKT) yang telah divalidasi. Berdasarkan ada tidaknya bangkitan epileptik dalam 1 tahun terakhir, subjek dibagi menjadi dua grup, yaitu responsif bila tidak terdapat bangkitan dan resisten bila masih terdapat serangan.

Data yang diperoleh dicatat dan dimasukkan dalam tabel. Dengan menggunakan SPSS versi 20, dilakukan uji normalitas data dilanjutkan dengan analisis bivariat. Bila distribusi normal maka digunakan nilai rerata dan simpang baku. Nilai median serta nilai minimum dan maksimum digunakan apabila distribusi data tidak normal. Kemaknaan statistik dipakai batas kemaknaan ( $\alpha$ ) dua arah sebesar 5% ( $p < 0,05$ ). Dosis dan kadar plasma KBZ dengan uji T tidak berpasangan, dilanjutkan dengan uji korelasi regresi linier. Korelasi dapat bersifat positif atau negatif. Korelasi dikatakan sangat lemah bila  $r = 0,00-0,25$ ; korelasi cukup kuat bila  $> 0,25-0,50$ ; korelasi kuat bila  $> 0,50-0,70$ ; dan sangat kuat bila  $> 0,70-1,00$ .

## HASIL

Didapatkan 61 subjek dengan rerata usia 36,97±14,96 tahun, mayoritas (70,5%) berada di

rentang usia 25-55 tahun (Tabel 1). Rerata usia awitan epilepsi adalah 20,23±17,12 tahun dan lama menderita epilepsi 16,31±12,65 tahun. Sebagai besar subjek mengalami bangkitan umum sekunder (62,3%) dan parsial kompleks (31,1%). Gambaran EEG berupa fokus epileptiform lebih sering ditemukan pada sisi kanan. Proporsi epilepsi simtomatik sedikit lebih banyak dibandingkan kriptogenik (57,4% vs 42,6%).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=61)**

Karakteristik	n (%)
<b>Usia</b>	
- 18-25 tahun	10 (16,4)
- 25-55 tahun	43 (70,5)
- >55 tahun	8 (13,1)
<b>Jenis kelamin</b>	
- Laki-laki	30 (49,2)
- Perempuan	31 (50,8)
<b>Tipe bangkitan</b>	
- Parsial sederhana	4 (6,6)
- Parsial kompleks	19 (31,1)
- Umum sekunder	38 (62,3)
<b>Fokus epileptiform</b>	
- Tidak ada	2 (3,3)
- Unilateral kanan	26 (42,6)
- Unilateral kiri	19 (31,1)
- Bilateral	10 (16,4)
- Multifokal	4 (6,6)
<b>Etiologi</b>	
- Kriptogenik	26 (42,6)
- Simtomatik	35 (57,4)

Dosis KBZ sebagian besar (54,1%) berada pada rentang 400-800mg dengan rerata dosis 656,56±357,97mg (Tabel 2). Mayoritas subjek juga mendapatkan politerapi (68,9%) berupa penambahan klobazam (23%).

Didapatkan 24 subjek berada pada kelompok responsif dan 37 subjek yang resisten dengan rerata usia dan proporsi laki-laki dan perempuan yang tidak jauh berbeda (Tabel 3). Kelompok subjek resisten mengalami usia onset yang lebih muda (15,38±11,98 tahun) dan lebih lama menderita epilepsi (19,49±12,78 tahun) dibandingkan kelompok responsif secara bermakna (p=0,01). Tipe bangkitan epileptik pada kedua kelompok tidak jauh berbeda, namun bangkitan parsial sederhana lebih banyak terdapat pada kelompok responsif. Fokus epileptiform

**Tabel 2. Karakteristik Terapi Karbamazepin (n=61)**

Karakteristik	n (%)
<b>Dosis Karbamazepin</b>	
- <400mg	7 (11,5)
- 400-800mg	33 (54,1)
- >800mg	21 (34,4)
<b>Jumlah obat antiepilepsi</b>	
- Monoterapi	19 (31,1)
- Politerapi	42 (68,9)
<b>Jenis politerapi</b>	
- Klobazam saja	14 (23)
- <i>Inducer enzymes</i> saja	7 (11,5)
- <i>Non-inducer enzymes</i> saja	11 (18)
- <i>Inducer enzymes</i> + klobazam	1 (1,6)
- <i>Non-inducer enzymes</i> + klobazam	8 (13,1)
- <i>Enzym inducer</i> + <i>non-inducer enzymes</i>	1 (1,6)

tersering adalah unilateral, terutama di sisi kanan pada kelompok resisten, dengan mayoritas etiologi simtomatik.

Rerata dosis pada grup responsif adalah 405,21 ±226,50mg dengan rerata kadar plasma 7,59±2,32mcg/mL, lebih rendah secara bermakna dibandingkan grup resisten (rerata dosis 819,59±333,71mg dan rerata kadar plasma 10,23±2,47mcg/mL). Mayoritas subjek pada kelompok responsif mendapatkan pengobatan monoterapi (70,83%), sedangkan kelompok resisten politerapi (94,59%) yang berbeda secara bermakna (p=0,00).

Terdapat korelasi kuat antara dosis dan kadar plasma KBZ pada grup responsif dan resisten (r=0,68 dan p=0,000 dengan  $y=5,942+0,005x$ dosis), seperti pada Gambar 1. Kadar plasma semua subjek responsif berada di bawah kadar normal 12mcg/mL, bahkan 7 subjek responsif menggunakan monoterapi pada dosis <400mg. Dua subjek diantaranya menggunakan dosis 25 dan 50mg dengan kadar plasma masing-masing 1,15 dan 3,39mcg/mL. Satu subjek dengan dosis 300mg memiliki kadar plasma KBZ 8,55mcg/mL. Dosis dan kadar plasma pada grup responsif memiliki korelasi yang sangat kuat (r=0,75 dan p=0,000).

## PEMBAHASAN

Karbamazepin masih merupakan salah satu OAE pilihan utama pada bangkitan parsial/fokal yang merupakan manifestasi klinis pada ELT.

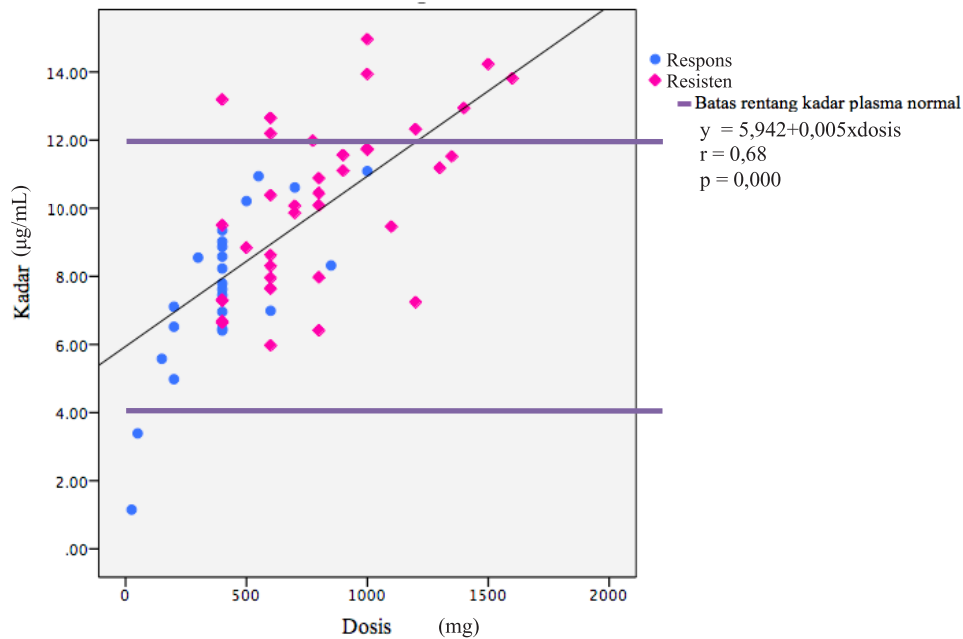
Tabel 3. Karakteristik Medik Subjek Kelompok Responsif dan Resisten (n=61)

Karakteristik	Responsif (n=24)	Resisten (n=37)	P
<b>Usia (rerata±SD)</b>	38,63±17,58	35,89±13,13	0,49
<b>Jenis kelamin (%)</b>			
- Laki-laki	14 (58,33)	16 (43,24)	0,25
- Perempuan	10 (41,67)	21 (56,76)	
<b>Usia onset (rerata±SD)</b>	27,71±21,07	15,38±11,98	0,01
<b>Lama menderita epilepsi (rerata±SD)</b>	11,42±10,98	19,49±12,78	0,01
<b>Tipe bangkitan (%)</b>			
- Parsial sederhana	3 (12,50)	1 (2,70)	0,19*
- Parsial kompleks	5 (20,83)	14 (37,84)	
- Umum sekunder	16 (66,67)	22 (59,46)	
<b>Fokus epileptiform (%)</b>			
- Normal	1 (4,17)	1 (2,70)	0,41*
- Unilateral kanan	9 (37,50)	17 (45,95)	
- Unilateral kiri	9 (37,50)	10 (27,03)	
- Bilateral	5 (20,83)	5 (13,51)	
- Multifokal	0	4 (10,81)	
<b>Etiologi (%)</b>			
- Kriptogenik	11 (45,83)	15 (40,54)	0,44
- Simtomatik	13 (54,17)	22 (59,46)	
<b>Dosis (rerata±SD)</b>	405,21±226,50	819,59±333,71	0,00**
<b>Kadar KBZ plasma (rerata±SD)</b>	7,59±2,32	10,23±2,47	0,00**
<b>Jumlah OAE (%)</b>			
- Monoterapi	17 (70,83)	2 (5,41)	0,00*
- Politerapi	7 (29,17)	35 (94,59)	
<b>Jenis OAE Politerapi (%)</b>			
- Klobazam saja	2 (28,57)	12 (38,29)	
- <i>Inducer enzymes</i> saja	1 (14,29)	6 (8,57)	
- <i>Non-inducer enzymes</i> saja	2 (28,57)	9 (25,71)	0,00*
- <i>Inducer enzymes</i> + klobazam	0 (0)	1 (2,86)	
- <i>Non-inducer enzymes</i> + klobazam	2 (28,57)	6 (8,57)	
- <i>Inducer enzymes</i> + <i>non-inducer enzymes</i>	0	1 (2,86)	

\*Uji Fisher; \*\*Uji Kolmogorov-Smirnov; KBZ: karbamazepin; OAE: obat antiepilepsi.

Rentang dosis KBZ yang lebar berkisar antara 400-1600mg seharusnya meningkatkan kemungkinan bebas bangkitan pada pasien.<sup>4-5</sup> Namun, pada praktek sehari-hari, keputusan menaikkan dosis KBZ tidak mudah dilakukan. Beberapa pasien yang menggunakan dosis di bawah dosis terapi sudah tidak mengalami bangkitan lagi. Sementara itu beberapa pasien lainnya, terdapat bangkitan yang masih belum terkontrol, namun sudah muncul gejala intoksikasi. Monitor kadar KBZ plasma bukan merupakan suatu pemeriksaan rutin yang dilakukan di Indonesia. Selain disebabkan oleh mahalnya biaya pemeriksaan, pemeriksaan ini juga tidak tersedia di seluruh kota di Indonesia.

Rerata awitan epilepsi pada seluruh subjek penelitian adalah 20,23±17,12 tahun, namun usia awitan subjek responsif lebih tua (27,71±21,07 tahun) dibandingkan pada kelompok resisten (15,38±11,98 tahun). Beberapa penelitian membuktikan awitan usia muda meningkatkan risiko resistensi, sementara lama menderita epilepsi juga merupakan prediktor negatif bebas serangan.<sup>1</sup> Pada penelitian ini rerata menderita epilepsi adalah 16,31±12,65 tahun, pada subjek resisten hampir mencapai 20 tahun, sementara pada subjek responsif mencapai 11 tahun. Namun, rerata bebas bangkitan pada epilepsi responsif adalah 3 tahun (1-9 tahun). Beberapa subjek bebas



**Gambar 1. Grafik Korelasi Dosis dan Kadar Plasma Karbamazepin pada ELT Responsif dan Resistensi**

bangkitan lebih dari 3 tahun tidak bersedia dihentikan pengobatannya, antara lain karena riwayat relaps, aktivitas epileptiform masih terdeteksi di EEG, dan lama mencapai keadaan bebas serangan. Lamanya pasien responsif menderita epilepsi dengan waktu tercapainya bebas serangan, menunjukkan betapa sulitnya mengontrol bangkitan epilepsi. Namun dengan tata laksana yang tepat dan konsisten, bebas serangan masih mungkin tercapai.

Tipe bangkitan tersering adalah bangkitan umum sekunder, terutama pada kelompok responsif. Adapun pada kelompok resisten, hampir 40% berupa bangkitan parsial kompleks yang sering dikaitkan dengan prognosis buruk.<sup>1</sup> Fokus epileptiform tersering pada kelompok resisten adalah dari sisi kanan. Pada penelitian di RSCM yang menghubungkan abnormalitas EEG dengan gambaran hipokampus pada MRI pasien epilepsi lobus temporal, didapatkan fokus epileptiform dan atrofi hipokampus lebih sering pada sisi kanan, namun tidak dinilai luarannya.<sup>12</sup> Sepuluh persen subjek resisten mempunyai fokus epileptiform lebih dari dua topis dan masuk dalam kriteria multifokal. Fokus multifokal pada EEG merupakan satu-satunya hasil EEG yang berisiko bermakna terhadap luaran negatif epilepsi.<sup>13</sup>

Didapatkan kecenderungan etiologi simtomatik lebih sering pada epilepsi resisten (59,46%) dibandingkan

epilepsi responsif (54,17%). Hal ini sesuai dengan Seo dkk yang melaporkan bahwa etiologi simtomatik lebih sering menyebabkan resistensi terhadap obat dibandingkan kriptogenik.<sup>14</sup>

Rerata dosis KBZ pada seluruh pasien adalah  $656,56 \pm 357,97 \text{ mg}$ ; lebih rendah dibandingkan penelitian di Malaysia dan Jerman, yaitu masing-masing sekitar 750 dan 700 mg.<sup>8-9</sup> Kedua penelitian tersebut tidak membedakan epilepsi responsif ataupun resisten, namun dosis reratanya mendekati dosis rerata epilepsi resisten pada penelitian ini, yaitu  $819,59 \pm 333,71 \text{ mg}$ . Tujuh pasien pada penelitian ini sudah bebas serangan pada dosis  $< 400 \text{ mg}$ , bahkan dua diantaranya sedang dalam proses penurunan dosis. Rerata dosis subjek responsif yang merupakan dosis terapi terendah dari rentang dosis terapi pedoman, menunjukkan bahwa pasien ELT Indonesia mungkin saja memiliki rentang dosis terapi yang lebih rendah.

Pada kelompok responsif didapatkan korelasi yang sangat kuat ( $r=0,75$ ;  $p=0,000$ ) pada rerata dosis  $405,21 \pm 226,50 \text{ mg}$  dan rerata kadar plasma KBZ  $7,59 \pm 2,32 \mu\text{g/mL}$ . Hasil ini menunjukkan dosis yang lebih rendah namun kadar plasma yang lebih tinggi dibandingkan penelitian di Pulau Pinang Malaysia, meskipun demikian penelitian tersebut tidak menemukan korelasi antara dosis dan kadar plasma KBZ.<sup>8</sup> Pada kelompok resisten rerata dosis  $819,59 \pm$

333,71mg dengan rerata kadar plasma  $10,23 \pm 2,47 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $r=0,56$ ;  $p=0,000$ ). Dibandingkan dengan penelitian di Jerman yang mendapatkan korelasi kuat antara dosis harian dengan kadar plasma KBZ ( $r=0,78$ ;  $p=0,000$ ), pada penelitian ini dosis KBZ lebih tinggi dengan kadar plasma lebih rendah.<sup>9</sup>

Kadar obat dalam darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, mulai dari absorpsi sampai dengan eliminasi. Salah satunya adalah metabolisme obat. Penelitian terdahulu melaporkan kemungkinan pengaruh polimorfisme pada gen yang bertanggung jawab terhadap metabolisme yang dipengaruhi ras. Penelitian di Indonesia yang membandingkan hasil metabolisme KBZ pada etnis Jawa dan Cina pada dosis 400mg menunjukkan tidak terdapat perbedaan pada kedua etnis tersebut.<sup>15</sup> Penelitian lain pada ras Kaukasia dan Afrika mendapatkan perbedaan farmakokinetik KBZ yang bermakna, yaitu ras Kaukasia berupa polimorfisme ABCB1 di ekson 12, sedangkan ras Afrika pada CYP3A.<sup>16</sup> Polimorfisme memengaruhi kadar obat dalam darah yang diperkirakan akan memengaruhi resistensi, namun hal tersebut masih belum konklusif dan dibutuhkan penelitian lanjutan dalam jumlah sampel yang lebih besar.

Malaysia dan Indonesia berada pada satu ras yang sama, perbedaan rerata dosis dapat disebabkan oleh perbedaan kriteria populasi penelitian. Populasi penelitian di Malaysia adalah pasien yang memeriksakan kadar plasma KBZ setelah penggunaan selama minimal dua minggu, tidak berdasarkan dosis terapi optimal. Demikian juga pada penelitian di Jerman, populasi penelitian adalah pasien epilepsi dalam terapi KBZ yang datang ke laboratorium untuk memeriksakan kadar plasma KBZ.

Pada penelitian ini, rerata dosis epilepsi resisten  $819,59 \pm 333,71 \text{mg}$  dua kali lebih tinggi dibandingkan responsif. Kadar plasma pada semua epilepsi responsif berada pada rentang terapi, sementara pada hampir 25% epilepsi resisten melampaui rentang kadar plasma toksik. Terdapat penelitian potong lintang di India mengenai kadar obat dalam darah pada pasien epilepsi yang masih mengalami bangkitan epileptik. Penelitian tersebut juga mendapatkan sekitar 15% pasien epilepsi memiliki kadar plasma KBZ lebih dari  $>12 \mu\text{g}/\text{mL}$ , namun tidak dijabarkan

dosis yang digunakan maupun faktor-faktor yang memengaruhinya.<sup>17</sup> Meskipun pada penelitian ini tidak didapatkan gejala toksisitas, namun efek samping KBZ dinilai berdasarkan laporan dari pasien. Berdasarkan tingginya angka kadar plasma toksik pada pasien resisten, perlu dilakukan penelitian yang menghubungkan antara kadar plasma KBZ dengan gejala intoksikasi dengan kuesioner penapisan.

Jumlah dan jenis OAE memperlihatkan perbedaan statistik yang bermakna pada epilepsi responsif dan resisten. Sebagian besar epilepsi resisten menggunakan lebih dari dua OAE dan hampir 50% di antaranya menggunakan OAE jenis *non-inducer enzymes*. Jumlah dan jenis OAE tersebut dapat juga merupakan faktor yang memengaruhi perbedaan kadar plasma KBZ pada beberapa pasien yang menggunakan dosis yang sama. Semakin banyak jumlah OAE, maka interaksi antar obat semakin sulit diprediksi. Sementara itu, pada OAE jenis *non-enzyme inducer*, beberapa jenis OAE merupakan penghambat enzim, seperti asam valproat dan lamotrigin. Hal ini justru akan menghambat metabolisme obat lainnya dan menyebabkan kadar plasma obat yang dipengaruhi menjadi lebih tinggi.

Politerapi tersering yang digunakan pada penelitian ini adalah klobazam. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa pemberian klobazam sebagai *add-on* terapi pada pasien epilepsi lobus temporal meningkatkan kemungkinan bebas serangan.<sup>17-18</sup> Metabolisme klobazam sebagian besar oleh CYP2C19 dan sebagian kecil oleh CYP3A4 yang mempunyai efek induksi dan inhibisi enzim. Interaksi antar OAE sangat mungkin terjadi.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini, dosis dan rerata kadar plasma KBZ pada epilepsi responsif yang sebagian besar mendapatkan pengobatan monoterapi menunjukkan respons terapi yang baik dengan dosis minimal. Sementara pada epilepsi resisten, tingginya dosis KBZ dan pemberian politerapi tetap tidak dapat mencegah bangkitan epileptik meskipun kadar plasma sudah mencapai rentang toksik.

## KESIMPULAN

Dosis dan kadar plasma KBZ pada pasien ELT mempunyai korelasi yang kuat pada masing-masing grup. Pada ELT responsif dengan dosis KBZ sekitar

400mg, kadar plasma sudah mencapai rentang terapi yang relatif tinggi. Sementara itu, kadar plasma KBZ ELT resisten pada dosis sekitar 800mg hampir mencapai batas atas rentang aman.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Nair DR. Management of drug-resistant epilepsy. *Continuum*. 2016; 22(1):157-72.
2. Wiratman W, Octaviana F, Budikayanti A. Keberhasilan pengobatan epilepsi lobus temporal di RSCM periode Juni 2010-Mei 2011. *Neurona*. 2012;29(3): 36-8.
3. Gunawan P, Octaviana F, Budikayanti A. Antiepileptic drug initiation in relation with seizure free period in partial epilepsy. *Proceedings of the 9th Asian & Oceanic Epilepsy Congress; March 22-25; Manila, Philipina: AOEC; 2012.*
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, dkk. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromen. *Epilepsia*. 2013; 54(3): 1-13.
5. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MZ. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013 (suppl.1): S81-5.
6. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanism of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. Elsevier. 2001; 90:21-34.
7. Muller DJ, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21:906-10.
8. Ibrahim H, Ab Rahman AF. Pharmacokinetic parameters of valpoic acid and carbamazepine from routine collected data: influence of patient characteristics. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;6(1):33-42.
9. Krasniqi S, Neziri B, Islami H, Bauer S. Carbamazepine and lamotrigine plasma concentrations in epileptic patients during optimising therapy. *MED ARH*. 2010;64(2):80-3.
10. Gadri L, Octaviana F, Prihartono J, Syeban Z, Budikayanti A. Adverse event of antiepileptic drugs validation of the Indonesia versions of Liverpool adverse events profile in patients with epilepsy. [Tesis]. Departemen Neurologi FKUI/RSCM. 2016.
11. Aswar A, Octaviana F, Budikayanti A, Prihartono J. Faktor-faktor yang memengaruhi epilepsi lobus temporal potensial resisten. *Neurona*. 2015;32(2):117-23.
12. Mediciani N, Octaviana F, Pandelaki J, Prihartono J. Hubungan abnormalitas EEG dengan gambaran hipokampus pada MRI pasien epilepsi lobus temporal mesial. *Neurona*. 2014;31(4):1-9.
13. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant epilepsy: a current update on non-conventional pharmacological and non-pharmacological interventions. *J epilepsy res*. 2015;5(1):1-8.
14. Seo T, Ishitsu T, Ueda N, Nakada N, Yurube K, Ueda K, dkk. ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*. 2006;7(4):551-61.
15. Mulyadi, Sugianto, Hubeis AA, Ismadi M. Profil farmakokinetika karbamazepin dan metabolitnya pada sukarelawan sehat etnik Jawa dan Cina di Indonesia. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2010;21(1):1-7.
16. Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, Ahmed G, Cloyd JC, Rimmel RP, dkk. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphism and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*. 2013;14(1):35-45.
17. Dahiya K, Bansal P, Ghalaut VS, Dhankhar R, Ghalaut PS. Therapeutic drug monitoring for antiepileptic drugs using HPLC: an experince at a tertiary care hospital in India. *Neurol Asia*. 2010;15(3):233-37.
18. Barcs G, Halasz P. Effectiveness and tolerance of clobazam in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1996;93:88-93.
19. Shimizu H, Kawasaki J, Yuasa S, Tarao Y, Kumagai S, Kanemoto K. Use of clobazam for the treatment of refractory complex partial seizure. *Seizure*. 2003;12:282-86.
20. Giraud C, Tran A, Rey E, Vincent J, Treluyer JM, Pons G. In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: important of CYP2C19. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004;32:1279-86.