

# Hubungan Durasi Terapi Asam Valproat dengan Kadar Asam Folat Darah pada Epilepsi Anak

Fitry Nur Furaida,<sup>1</sup> Madarina Julia,<sup>2</sup> Agung Triono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Magister Ilmu Kedokteran Klinis Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, <sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**Latar belakang.** Penurunan kadar asam folat darah mengakibatkan kondisi perubahan mental, penurunan kognitif, anemia megaloblastik, hiperhomosistein, dan perburukan kendali kejang. Penelitian mengenai efek asam valproat terhadap kadar asam folat belum menunjukkan hasil yang konsisten. Sebagai obat anti epilepsi (OAE) lini pertama pada anak, penelitian pada anak penyandang epilepsi di Indonesia perlu dilakukan.

**Tujuan.** Untuk mengetahui hubungan durasi terapi OAE asam valproat dan kadar asam folat darah pada anak penyandang epilepsi.

**Metode.** Penelitian potong lintang pada bulan Oktober-November 2021 di poliklinik neurologi anak RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjek 28 penyandang epilepsi dengan monoterapi asam valproat, diperiksa kadar serum asam folat setelah puasa 10 jam. Uji korelasi dilakukan dengan metode *Pearson*. Analisis multivariat regresi linier dilakukan terhadap faktor perancu yang tidak dapat direstriksi. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik.

**Hasil.** Sebanyak 28 subjek penelitian dengan rerata durasi terapi 31,04±19,47 bulan. Diperoleh rerata kadar asam folat sebesar 19,5±6,47 ng/ml. Tidak ada hubungan antara durasi terapi dan kadar asam folat ( $r=0,045$ ,  $p=0,819$ ).

**Kesimpulan.** Penyandang epilepsi dengan monoterapi asam valproat memiliki kadar asam folat pada rentang normal. Durasi terapi asam valproat tidak mempengaruhi kadar asam folat. **Sari Pediatri** 2022;24(4):253-8

**Kata kunci:** asam valproat, durasi, kadar folat, epilepsi, anak

# Correlation between Duration of Valproic Acid Therapy and Serum Folate Level in Childhood Epilepsy

Fitry Nur Furaida,<sup>1</sup> Madarina Julia,<sup>2</sup> Agung Triono<sup>2</sup>

**Background.** Folic acid deficiency may cause altered mental status, declining cognitive function, megaloblastic anemia, hyperhomocysteinemia and worsening seizure. Previous studies regarding the effects of valproic acid on folic acid levels have inconsistent results. As a first-line antiepileptic drug (AED) in children, research on Indonesian children with epilepsy need to be conducted.

**Objective.** To determine correlation between duration of valproic acid therapy and serum folate level in children with epilepsy.

**Method.** Cross-sectional study in October-November 2021 at pediatric-neurology outpatient-clinic of Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta, 28 epilepsy children received valproic acid monotherapy and were examined for serum folate levels after 10 hours of fasting. The correlation between therapy duration and folic acid level was analyzed using Pearson's tests. Multivariate linear regression was performed on non-restricted confounding factors.  $p$  value of  $< 0.05$  is considered statistically significant.

**Results.** A total of 28 subjects were recruited, with mean treatment duration of 31,04±19,47 months and folic acid level of 19.5±6.47 ng/ml. There were no correlations between the duration of therapy with folic acid levels ( $r=0,045$ ,  $p=0,819$ ).

**Conclusions.** Epilepsy children with valproic acid monotherapy had folic acid levels within normal range. The duration of valproic acid therapy did not influence the folic acid level. **Sari Pediatri** 2022;24(4):253-8

**Keywords:** valproic acid, duration, folate level, epilepsy, children

---

**Alamat korespondensi:** Fitry Nur Furaida. Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Jl. Farmako, Sekip Utara, Kec. Depok, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281. Email: [fitrynurfuraida@gmail.com](mailto:fitrynurfuraida@gmail.com)

Epilepsi merupakan salah satu beban penyakit yang cukup besar, dan lebih sering terjadi pada usia dini dibandingkan usia dewasa. Pengobatan jangka panjang epilepsi menimbulkan banyak efek samping, salah satunya adalah risiko penurunan kadar asam folat serum dan eritrosit. Defisiensi asam folat akibat OAE, sering dihubungkan dengan perubahan mental, terutama depresi, apatis, retardasi psikomotor, anemia megaloblastik dan penurunan fungsi kognitif, hiperhomosistein, dan perburukan kendali kejang.<sup>1-3</sup>

Penelitian mengenai efek OAE terhadap kadar asam folat pada populasi anak masih menunjukkan hasil yang beragam. Asam valproat, sebagai lini pertama OAE yang banyak digunakan untuk anak penyandang epilepsi, tidak bersifat enzim *inducer* sehingga efek ke asam folat masih belum diketahui secara pasti. Asam valproat dianggap memiliki efek terhadap metabolisme asam folat sehingga memiliki hubungan dengan kadar asam folat yang rendah,<sup>4</sup> tetapi penelitian lain justru menunjukkan hasil yang sebaliknya.<sup>5</sup>

Penelitian mengenai kadar asam folat pada populasi anak epilepsi di Indonesia belum pernah dilakukan dan hingga saat ini belum ada panduan resmi mengenai pemeriksaan kadar asam folat sebagai bagian dari pemantauan rutin pada anak epilepsi yang mendapat terapi OAE. Kejadian defisiensi asam folat di Indonesia terutama pada anak penyandang epilepsi belum diketahui, tetapi dari data tahun 2013 diketahui kecukupan konsumsi asam folat anak Indonesia masih di bawah angka kecukupan gizi yakni 44-77%, dan terbanyak pada kelompok usia 9-12 tahun.<sup>6</sup> Dengan demikian, penyandang epilepsi berisiko lebih besar memiliki kadar asam folat yang rendah.

Mencapai remisi komplik kejang tanpa efek samping merupakan tujuan utama terapi epilepsi sehingga pemantauan kadar asam folat sebagai efek samping OAE perlu dilakukan. Penelitian ini didesain untuk mengetahui adakah hubungan antara durasi terapi OAE asam valproat dengan kadar asam folat darah pada anak penyandang epilepsi.

## Metode

Desain penelitian potong lintang pada anak penyandang epilepsi ( $\leq 18$  tahun) yang berobat jalan di poliklinik neurologi anak RSUP Dr. Sardjito pada bulan Oktober

sampai November 2021. Kriteria inklusi adalah anak penyandang epilepsi ( $\leq 18$  tahun) dengan monoterapi asam valproate dan kepatuhan minum OAE baik. Subjek dieksklusi jika mendapat terapi asam folat dalam 1 bulan terakhir, mengalami kondisi (*Inflammatory bowel disease, neural tube defect, riwayat keganasan dengan terapi metotrexat, steatorrhea, reseksi jejunum, crohn's disease, dan anemia hemolitik*), mendapat terapi trimethoprim dan pirimetamin selama minimal 7 hari dalam 2 minggu terakhir, mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati, serta tidak bersedia mengikuti penelitian. Sampel dipilih secara *consecutive sampling*.

Jumlah sampel sebanyak 28, berdasarkan rumus besar sampel uji korelasi. Korelasi minimal yang dianggap bermakna sebesar  $-0,5$  berdasarkan penelitian terdahulu.<sup>7</sup> Deviat baku  $\alpha$  ditentukan sebesar 5% dan deviat baku  $\beta$  ditentukan sebesar 80%.

Subjek kemudian diminta untuk berpuasa selama 10 jam dan tidak meminum obat asam valproat sebelum menjalani pengambilan darah. Darah sebanyak 5cc diambil dan dilakukan pemeriksaan kadar asam folat metode ECLIA menggunakan alat Elecsys folate III, Cobas®.

Data karakteristik subjek berupa usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, status ekonomi, angka kecukupan gizi folat, serta data klinis (usia onset epilepsi, usia onset terapi, durasi terapi, rerata dosis, dan kendali kejang) diperoleh dari wawancara, pemeriksaan fisik dan rekam medis. Usia onset epilepsi merupakan usia pertama kali didiagnosis epilepsi, usia onset terapi merupakan usia pertama kali mendapat terapi asam valproat. Durasi terapi merupakan lama pengobatan asam valproat yang dinyatakan dalam bulan dan rerata dosis harian merupakan rerata dosis asam valproat yang diterima setiap hari selama durasi terapinya, dinyatakan dalam mg/kg/hari. Epilepsi terkontrol adalah epilepsi dengan klinis satu tahun tanpa kejang. Epilepsi tidak terkontrol adalah epilepsi dengan klinis satu tahun terakhir masih didapatkan kejang. Angka kecukupan gizi folat merupakan pola kekerapan konsumsi diet mengandung asam folat, yang diperoleh melalui *food frequency questionnaire (FFQ)* dan dikonfirmasi dengan menggunakan *food recall* selama 3 hari terakhir, yang kemudian dibandingkan dengan angka kecukupan gizi asam folat menurut usia.

Analisis statistik menggunakan *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versi 25. Data deskriptif karakteristik subyek disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Data numerik distribusi normal

ditampilkan sebagai rerata dan simpang baku, data numerik dengan distribusi tidak normal ditampilkan sebagai median dengan nilai minimum dan maksimum.

Uji beda rerata antar kelompok menggunakan *independent sample T test* atau *mann whitney*, serta *kruskal wallis* untuk kelompok yang lebih dari dua. Hubungan antara durasi terapi asam valproat dengan kadar asam folat dievaluasi dengan menggunakan uji korelasi *Pearson*. Analisis multivariat regresi linier dengan metode *backward* dilakukan terhadap faktor perancu yang tidak dapat direstriksi. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik.

Penelitian ini telah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dengan nomor perizinan dengan nomor referensi KE-FK-0097-EC-2021.

## Hasil

Penelitian ini melibatkan 28 subjek anak penyandang epilepsi dengan median usia 5,1 tahun (1,6-11,9), dengan rerata durasi terapi  $31,04 \pm 19,47$  bulan yang kemudian didapatkan rerata kadar asam folat  $19,53 \pm 6,47$  ng/ml. Tiga belas dari 28 subjek penelitian memiliki klinis kejang tidak terkontrol, dengan frekuensi kejang 2-90 kali per bulan. Karakteristik sampel pada penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Tidak ditemukan perbedaan kadar asam folat berdasarkan AKG folat, status ekonomi, riwayat pengobatan, kendali kejang dan status nutrisi. Rerata kadar asam folat pada kelompok epilepsi tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan epilepsi terkontrol namun perbedaan tersebut tidak bermakna (20,63 vs 18,58;  $p=0,413$ ). Kelompok AKG folat yang kurang menurut usia, memiliki rerata kadar asam folat lebih rendah dibandingkan kelompok AKG folat yang sesuai usia, namun perbedaan ini juga tidak mencapai nilai signifikan (19,05 vs 21,33;  $p=0,454$ ).

Uji korelasi durasi terapi asam valproat dengan kadar asam folat baik pada seluruh subjek maupun berdasarkan kendali kejang didapatkan hasil yang tidak signifikan (Tabel 2). Korelasi yang tidak bermakna dengan kadar asam folat juga didapatkan pada variabel usia ( $\rho = -0,328$ ,  $p=0,089$ ), status nutrisi ( $r = -0,151$ ,  $p=0,444$ ), rerata dosis harian ( $\rho=0,056$ ,  $p=0,778$ ),

AKG folat ( $r = -0,230$ ,  $p=0,259$ ), dan status ekonomi ( $r = -0,015$ ,  $p=0,940$ ). Hubungan yang negatif dan signifikan didapatkan antara usia onset epilepsi dan usia onset terapi asam valproat dengan kadar asam folat ( $r = -0,462$ ,  $p=0,013$  dan  $r = -0,454$ ,  $p=0,015$ ) yang berarti semakin muda usia onset epilepsi dan usia onset terapi asam valproat, semakin tinggi kadar asam folat.

Pada analisis multivariat dilakukan pengujian dengan uji regresi linier metode *backward* menunjukkan usia onset terapi valproat memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar asam folat ( $r = -1,166$ ,  $p=0,015$ ), yang berarti setiap peningkatan 1 tahun usia onset epilepsi, semakin rendah kadar asam folat sebesar 1,166 ng/ml.

## Pembahasan

Asam folat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan, perbaikan, dan metilasi DNA.<sup>8</sup> Asam folat tidak dapat disintesis oleh tubuh sehingga mengandalkan asupan dari diet dan suplementasi. Kadar asam folat yang rendah secara klinis mengakibatkan perubahan mental, terutama depresi, apatis, retardasi psikomotor, anemia megaloblastik, penurunan fungsi kognitif, hiperhomosistein, dan perburukan kendali kejang.<sup>2,3</sup>

Berbagai sumber menunjukkan terapi jangka panjang asam valproat mengakibatkan penurunan kadar asam folat darah. Penelitian ini menghubungkan durasi terapi asam valproat dengan kadar asam folat pada penyandang epilepsi yang mendapat monoterapi asam valproat. Asam valproat dipilih untuk diteliti karena merupakan obat anti epilepsi lini pertama untuk anak, dan data mengenai efek asam valproat terhadap kadar asam folat masih belum konsisten.<sup>4</sup>

Rerata kadar asam folat penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian terdahulu,<sup>9,10</sup> tetapi sejalan dengan penelitian di Turki.<sup>11</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa asam valproat sebagai OAE yang tidak menginduksi enzim liver mungkin berisiko lebih kecil dalam menurunkan kadar asam folat, tetapi memengaruhi metabolisme folat dengan cara menghambat *glutamate formyl transferase*, suatu enzim perantara jalur produksi derivat asam folat yaitu *folinic acid*.<sup>5</sup>

Tabel 1. Karakteristik seluruh subjek penelitian dan berdasarkan kendali kejang

Karakteristik	Seluruh subjek n=28	Epilepsi terkontrol n=15	Epilepsi tidak terkontrol n=13	p
Usia (tahun), median (kisaran) <sup>#</sup>	5,1 (1,6-11,9)	7,20	3,50	0,036*
Usia onset epilepsi (tahun), rerata ± SB <sup>\$</sup>	2,83±2,52	3,31	2,27	0,283
Usia onset terapi asam valproat, rerata ± SB <sup>\$</sup>	2,91±2,51	3,33	2,42	0,349
Jenis kelamin, n(%)				
Perempuan	11 (39,3)			
Laki-laki	17 (60,7)			
Durasi terapi (bulan), rerata ± SB <sup>\$</sup>	31,04±19,47	39,33	21,48	0,013*
Kadar asam folat (ng/ml), rerata ± SB <sup>\$</sup>	19,53 ± 6,47	18,58	20,64	0,413
Rerata dosis harian (mg/kg), median (kisaran) <sup>#</sup>	16,31 (11,90-33,96)	15,00	18,39	0,254
AKG folat (mcg/hari), rerata ± SB <sup>\$</sup>	179,63±82,10	165,82	182,85	0,593
AKG folat n(%)				
Kurang dari AKG	22 (78,6)			
Sesuai AKG	6 (21,4)			
Epilepsi, n(%)				
Terkontrol	15 (53,57)			
Tidak terkontrol	13 (46,42)			
Riwayat pengobatan				
Asam valproat saja, n(%)	26 (92,9)			
Riwayat OAE lain sebelum asam valproate ,n(%)	2 (7,1)			
Status nutrisi, n(%)				
Gizi buruk	1 (3,6)			
Gizi kurang	4 (14,3)			
Gizi normal	17 (60,7)			
Gizi lebih	3 (10,7)			
Obesitas	3 (10,7)			
Status nutrisi ( <i>Z score</i> ), rerata ± SB <sup>\$</sup>	0,29±2,40	0,68	-0,15	0,370
Status ekonomi, n(%)				
<UMR	12 (42,9)			
>UMR	16 (57,1)			

Keterangan : ng/ml = nanogram/mililiter, mg/kg = milligram/kilogram, mcg = microgram, OAE = Obat Anti Epilepsi, AKG = Angka Kecukupan Gizi, UMR = Upah Minimum Regional. \*) signifikan pada derajat signifikansi 5 persen, #) uji mann whitney, \$) uji T test

Tabel 2. Hubungan durasi terapi dan kadar asam folat

	Kadar asam folat		
	Seluruh subjek(28)	Epilepsi terkontrol (15)	Epilepsi tidak terkontrol (13)
Durasi terapi	$\rho$ 0,045 ; p 0,819	$\rho$ 0,302 ; p -0,144	$\rho$ 0,274 ; p 0,638

Keterangan :  $\rho$  koefisien korelasi uji pearson

Hingga saat ini belum ada data minimal durasi terapi asam valproat yang dapat menyebabkan penurunan kadar asam folat. Asam folat merupakan vitamin yang larut dalam air, dan simpanan dalam tubuh akan berkurang dalam 3-4 bulan.<sup>2</sup> Tidak adanya hubungan antara durasi terapi dan kadar asam folat pada penelitian ini, baik pada seluruh subjek maupun berdasarkan kendali kejang, sejalan dengan penelitian terdahulu di Nigeria yang menekankan hipotesis bahwa efek asam valproat menurun seiring durasi terapi sehingga lama terapi tidak mempengaruhi kadar asam folat.<sup>12</sup> Meskipun penelitian lain dengan durasi terapi yang lebih panjang menunjukkan hubungan negatif yang signifikan dengan kadar asam folat.<sup>2</sup> Oleh sebab itu, pemeriksaan serial perlu dilakukan, seperti yang ditunjukkan penelitian terdahulu ketika terdapat penurunan kadar asam folat setelah 1 tahun pengobatan.<sup>13</sup>

Kadar asam folat rendah dapat memperburuk kendali kejang pada epilepsi melalui hiperhomosistein yang bersifat *epileptogenic*.<sup>2</sup> Kadar asam folat pada kelompok epilepsi tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan epilepsi terkontrol, berbanding terbalik dengan penelitian terdahulu.<sup>2</sup> Hal ini mungkin berkaitan dengan durasi terapi yang lebih pendek pada kelompok epilepsi tidak terkontrol.

Rerata dosis harian yang tidak berhubungan dengan kadar asam folat, sejalan dengan penelitian oleh Linnebank dkk<sup>14</sup> dan sesuai dengan teori bahwa farmakokinetik dari asam valproat tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam serum, dan penambahan dosis obat tidak diikuti peningkatan konsentrasi obat dalam darah. Dengan demikian, berdasarkan penelitian ini dosis asam valproat belum bisa menjadi indikator penurunan kadar asam folat.

Usia subjek tidak berhubungan dengan kadar asam folat, tetapi hubungan negatif dan signifikan ditemukan pada usia onset epilepsi dan usia onset terapi asam valproat. Penelitian potong lintang yang dilakukan saat ini belum dapat menyimpulkan faktor apa yang mendasari hasil tersebut. Pada uji bivariat untuk melihat hubungan kedua variabel usia tersebut dengan rerata dosis dan durasi terapi didapatkan hubungan yang tidak signifikan. Meskipun pada analisis multivariat didapatkan hasil yang konsisten dengan uji bivariat, setiap peningkatan 1 tahun usia onset terapi asam valproat maka semakin rendah kadar asam folat sebesar 1,166 ng/ml. Saat ini disimpulkan hal tersebut mungkin berkaitan dengan status asam folat subjek saat onset

terapi yang masih didominasi diet tinggi folat berupa ASI atau susu formula dan penurunan status asam folat subjek yang terjadi seiring bertambahnya usia terjadi karena perubahan pola diet, perubahan pH, dan flora normal saluran cerna saat mulai mengonsumsi makanan padat. Penurunan lebih lanjut yang terjadi pada usia pre pubertas merupakan kombinasi antara peningkatan kebutuhan nutrisi dan diet yang tidak seimbang.<sup>15</sup>

Rerata AKG folat lebih tinggi dibandingkan penelitian pada tahun 2021.<sup>16</sup> Kelompok dengan AKG folat yang kurang memiliki kadar asam folat yang lebih rendah, tetapi perbedaan tersebut tidak mencapai angka signifikan. Penyandang epilepsi telah diketahui memiliki diet folat yang lebih rendah dibandingkan dengan anak sehat, tetapi tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar asam folat.<sup>17</sup>

Data asupan diet folat diperoleh dari wawancara menggunakan *FFQ*, yang secara umum memiliki validitas dan reliabilitas yang cukup baik dalam menggambarkan pola diet balita, anak, maupun remaja, tetapi pada wawancara seringkali ditemui kesulitan orang tua dalam proses *recall* diet, terutama saat anak tidak selalu diasuh oleh orang tua. Pencatatan diet pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan secara prospektif.

Banyak hal yang memengaruhi asupan folat, di antaranya pengetahuan orang tua akan gizi seimbang atau kemampuan asupan yang terganggu akibat kondisi penyerta pada anak. Status ekonomi, yang dihitung berdasarkan standar UMR, tidak berhubungan dengan kadar asam folat. Hal ini menunjukkan kemampuan ekonomi tidak memengaruhi kemampuan orang tua dalam menyediakan diet yang mengandung folat.

Karakteristik kadar asam folat pada anak Indonesia belum pernah diteliti, dan karena pada penelitian ini tidak dilakukan perbandingan dengan kelompok kontrol sehingga tidak ada pembanding yang memperjelas hasil pada penelitian ini sebagai gambaran efek asam valproat terhadap kadar asam folat.

Kadar asam folat pada seluruh subjek penelitian ini masih menunjukkan rentang yang normal, diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk meningkatkan kekuatan penelitian dan mengkonfirmasi hasil pada penelitian ini, serta penelitian lanjutan dengan desain pemeriksaan serial kadar asam folat yang melibatkan kelompok kontrol, kelompok politerapi dan membandingkan kelompok epilepsi terkontrol dan tidak terkontrol untuk menjawab pertanyaan yang belum bisa disimpulkan berdasarkan

penelitian ini.

Pada lingkup klinis, penelitian ini belum dapat memberikan rekomendasi mengenai waktu optimal pemeriksaan kadar asam folat serta pemberian suplementasi asam folat pada penyandang epilepsi yang mendapat monoterapi asam valproat. Namun, pemeriksaan kadar asam folat dapat dipertimbangkan jika onset epilepsi dan onset terapi asam valproate dimulai pada usia yang lebih besar atau ditemukan klinis defisiensi asam folat.<sup>12,2</sup>

## Kesimpulan

Durasi monoterapi asam valproat tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar asam folat. Apakah asam valproat sebagai OAE yang tidak menginduksi liver enzim dapat menyebabkan penurunan kadar asam folat, perlu diteliti lebih lanjut pada jumlah sampel yang lebih besar dengan pemeriksaan serial kadar asam folat, serta membandingkan dengan kelompok kontrol atau kelompok politerapi untuk memperjelas efek dan hubungan durasi terapi asam valproat dengan kadar asam folat. Pengukuran AKG folat juga sebaiknya dilakukan secara prospektif untuk mendapatkan data yang lebih akurat. Penelitian ini menunjukkan bahwa setiap peningkatan usia 1 tahun pada saat onset terapi asam valproat didapatkan penurunan kadar asam folat sebesar 1.166ng/ml, yang berdasarkan penelitian potong lintang saat ini disimpulkan berkaitan dengan status asam folat saat memulai terapi dan diet folat, namun hal ini perlu diobservasi dengan lebih baik untuk mengonfirmasi hasil tersebut.

## Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Rina Triasih, M.Med(Paed), PhD SpA(K), dan dr. Retno Sutomo, PhD, SpA(K).

## Daftar pustaka

1. WHO. Epilepsy. A public health imperative [Internet]. WHO; 2019. Diakses pada 20 Desember 2022. Didapat dari: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/report\\_2019/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/).
2. Deopa B, Parakh M, Dara P, dkk. Effect of Folic Acid Supplementation on Seizure Control in Epileptic Children Receiving Long Term Antiepileptic Therapy. *Indian J Pediatr* 2018;85:493-7.
3. Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2007;22:1389-92.
4. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, dkk. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol* 2011;69:352-9.
5. Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroianni S, dkk. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:229-32.
6. Widodo Y, Sandjaja, Sumadi E. Gambaran konsumsi zat gizi anak umur 6 bulan - 12 tahun di Indonesia. *Gizi Indones* 2013;36:143-52.
7. Nour O, Abd SM, Shatla RH, Omara NA, Elgammal SS. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in serum of epileptic children. *Egypt J Med Hum Genet* 2012;13:275-80.
8. Mahmood LA. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Heal Res* 2014;1:5.
9. Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev* 2003;25:113-5.
10. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res* 2001;47:27-35.
11. Geda G, Caksen H, Icagasioglu D. Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. *Acta Neurol Belgium* 2002;102:122-6.
12. Bisi-Onyemaechi AI, Chikani UN, Uwaezuoke NA, Aronu AE, Ojinnaka NC. Serum folate levels in children on long-term anti-seizure medication in a Nigerian tertiary center-Implications for practice and public health. *Sci Prog* 2021;104:368504211057680.
13. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000;41:253-7.
14. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, dkk. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:236-41.
15. Kreuzler P, Vogel M, Willenberg A, dkk. Folate and cobalamin serum levels in healthy children and adolescents and their association with age, sex, BMI and socioeconomic status. *Nutrients* 2021;13.
16. Sunardi D, Bardosono S, Basrowi RW, Wasito E, Vandenplas Y. Dietary determinants of anemia in children aged 6-36 months: A cross-sectional study in Indonesia. *MDPI* 2021;13:2397.
17. Goggin T, Gough H, Bissessar ANN, Crowley M, Baker M, Callaghan N. A comparative study of the relative effects of anticonvulsant drugs and dietary folate on the red cell folate status of patients with epilepsy. *QJM An Int J Med* 1987;65:911-9.