

Hubungan Terapi Asam Valproat dengan Peningkatan Berat Badan pada Anak Epilepsi di Rumah Sakit Umum Daerah Zainoel Abidin Banda Aceh

Syari Afrianingsih, Anidar, T.M. Thaib, Dora Darussalam, Herlina Dimiati, Eka Yunita Amna
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Latar belakang. Epilepsi merupakan salah satu penyebab peningkatan morbiditas yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pada populasi anak di seluruh dunia. Terapi asam valproat sebagai anti-epilepsi jangka panjang untuk mencegah serangan berulang. Pemberian asam valproat dapat memberikan efek menambah nafsu makan dan meningkatkan berat badan pasien.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi asam valproat dengan peningkatan berat badan anak epilepsi setelah tiga dan enam bulan terapi berdasarkan kelompok usia dan jenis kelamin.

Metode. Studi ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dengan desain potong lintang. Evaluasi kenaikan berat badan dilakukan pada bulan ke-3 dan ke-6 setelah pemberian terapi asam valproat.

Hasil. Sebanyak 70 subjek pasien epilepsi yang memenuhi kriteria inklusi dengan rerata usia empat tahun delapan bulan didominasi jenis kelamin perempuan (54,3%). Terjadi peningkatan berat badan setelah tiga bulan terapi dengan dosis asam valproat 20-25 mg/kgBB dengan $p = 0,002$ dan terjadi peningkatan berat badan setelah enam bulan terapi dengan $p = <0,001$ pada kelompok usia.

Kesimpulan. Hubungan terapi asam valproat dan peningkatan berat badan hanya signifikan pada setelah enam bulan terapi berdasarkan kelompok umur. Dengan demikian, peningkatan berat badan adalah hal yang normal sesuai dengan penambahan usia anak. **Sari Pediatri** 2023;25(4):257-63

Kata kunci: asam, valproat, epilepsi

Correlation between Valproic Acid Therapy and Weight Gain in Children with Epilepsy at The Regional General Hospital Zainoel Abidin Banda Aceh

Syari Afrianingsih, Anidar, T.M. Thaib, Dora Darussalam, Herlina Dimiati, Eka Yunita Amna

Background. Epilepsy is one of the causes increased morbidity significantly reduces the quality of life in the child population worldwide. Valproic acid therapy as a long-term anti-epileptic is prevent recurrent attacks. Giving valproic acid has the effect of increasing appetite and increasing patient's weight.

Objective. This study aims to understand correlation valproic acid therapy and weight gain in children with epilepsy after 3rd and 6th months of therapy based on age and gender.

Methods. This study was conducted at Regional General Hospital dr. Zainoel Abidin Banda Aceh with a cross-sectional design. Weight evaluation was carried out at the 3rd and 6th months of valproic acid therapy

Result. Total of 70 subjects with epilepsy were involved in this study with an average age of 4 years and 8 months with a female predominance (54.3%). There was increase in body weight after 3 month of therapy valproat acid doses of 20-25 mg/kgBW with $p = 0,002$. Increase in body weight occurred in the 6th month based on age group ($p = <0,001$).

Conclusion. The relationship between valproic acid use and weight gain was only significant after 6 months therapy by age, weight gain is normal as children get older. **Sari Pediatri** 2023;25(4):257-63

Keywords: valproic, acid, epilepsy

Alamat korespondensi: Syari Afrianingsih, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Jl. Teuku Tanoh Abee, kopelma Darussalam, Banda Aceh 23111, Aceh. Email: syari.afri@gmail.com

Epilepsi sebagai penyebab morbiditas utama dalam bidang neurologi anak, menimbulkan berbagai permasalahan, seperti kesulitan belajar, gangguan tumbuh kembang dan gangguan kualitas hidup anak.¹⁻³ Menurut data yang diperoleh dari Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO) tahun 2019, sekitar 50 juta orang hidup dengan epilepsi di seluruh dunia.³ Setiap tahun diperkirakan 2,4 juta anak didiagnosis menderita epilepsi. Insiden epilepsi pada negara maju berkisar antara 40-70 kasus per 100.000 anak per tahun. Sementara di negara berkembang, berkisar antara 100-190 kasus per 100.000 anak per tahun. Di Indonesia, jumlah kasus epilepsi mencapai sekitar 700.000-1.400.000 kasus dengan penambahan 70.000 kasus baru setiap tahun dan sekitar 40%-50% dari prevalensi tersebut terjadi pada anak-anak.⁴

Pasien epilepsi membutuhkan terapi obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang untuk terbebas dari serangan epilepsi. Bangkitan epilepsi yang berlangsung lama menyebabkan kerusakan sampai kematian sel-sel otak dan dapat menurunkan intelegensi. Beberapa OAE seperti karbamazepin, asam valproat, okskarbazepin, topiramate, lamotrigin memerlukan pemakaian jangka panjang.⁵ Asam valproat sebagai salah satu OAE, yang umum digunakan di seluruh dunia memiliki efek samping berupa kenaikan berat badan yang sering terjadi pada 40% anak-anak.⁶ Kenaikan berat badan seringkali menjadi alasan untuk menghentikan terapi asam valproat. Seperti yang terlihat dalam suatu penelitian, 38% pasien dengan asam valproat mengalami kenaikan berat badan lebih dari 10% dari berat badan sebelumnya dihubungkan dengan peningkatan nafsu makan.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan terapi asam valproat terhadap peningkatan berat badan pada anak-anak yang menderita epilepsi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Metode

Rancangan penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Pengambilan sampel dilakukan dari data rekam medis pasien anak epilepsi di Poliklinik Anak Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) dari Januari sampai dengan Desember 2019. Pasien berusia 1-9 tahun dengan data rekam medis lengkap, lahir cukup bulan,

belum mengalami pubertas, telah mendapatkan monoterapi asam valproat selama tiga bulan sampai ≥ 6 bulan dimasukkan dalam subjek penelitian. Pasien mendapatkan OAE selain asam valproat dan menderita dengan penyakit gangguan pertumbuhan seperti gizi buruk dan obesitas atau gangguan endokrin seperti sindrom down, hipotiroidisme, atau penyakit ginjal tidak diikutsertakan pada penelitian ini.

Berat badan bulan ke-3 dan bulan ke-6 diperoleh dari rekam medis, kemudian diplot menggunakan kurva WHO 2006 untuk anak berusia dibawah lima tahun dan *Center of Disease Control* (CDC) 2000 untuk anak yang berusia lebih dari lima tahun. Data yang diperoleh akan disajikan secara deskriptif menggunakan tabel. Seluruh data numerik pada penelitian ini akan dinilai distribusi menggunakan uji *kolmogorov smirnov*. Jika data berdistribusi normal, analisis bivariat akan dilakukan menggunakan uji *chi-square* untuk melihat hubungan antara dua variabel. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUDZA dan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala dengan nomor surat : 107/ETIK-RSUDZA/2022.

Hasil

Tabel 1 menyajikan karakteristik 70 subjek dari penelitian ini. Mayoritas subjek berusia 60–108 bulan, dengan dominasi jenis kelamin perempuan mencapai 54,3%. Berat badan awal normal subjek sebanyak 55 orang (78,6%) berada pada kategori normal. Setelah tiga bulan terapi, 62 subjek (88,6%) berhasil mempertahankan berat badan dalam batas normal, dan setelah enam bulan, angka tersebut meningkat menjadi 68 orang (97,1%). Dalam rentang waktu tiga bulan terapi, 50 subjek (71,4%) mengalami peningkatan berat badan, sedangkan setelah enam bulan, 59 subjek (84,3%) mengalami peningkatan berat badan. Sebaran dosis asam valproat juga tercatat, dengan 32 orang (45,72%) menerima dosis 15-19 mg/kgBB orang dan 38 orang (54,28%) menerima dosis 20-25 mg/kgBB.

Tabel 2 memaparkan hasil uji analisis hubungan karakteristik subjek penelitian dengan dosis asam valproat. Secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara kelompok usia, jenis kelamin, BB/U setelah tiga bulan terapi, BB/U setelah enam bulan

terapi dan peningkatan BB setelah enam bulan terapi dengan penggunaan asam valproat, dengan tingkat kemaknaan $p=0,852$, $p=0,762$, $p=0,211$, $p=0,118$, $p=0,985$. Namun, analisis subjek peneliti menunjukkan adanya hubungan bermakna antara dosis asam valproat dengan peningkatan BB setelah tiga bulan terapi, dengan $p=0,002$.

Tabel 3 menggambarkan hasil uji analisis hubungan antara kelompok usia dan jenis kelamin dengan peningkatan BB setelah tiga bulan terapi. Subjek yang mengalami peningkatan BB setelah tiga bulan terapi didominasi oleh mereka yang berusia 60-108

bulan, sebanyak 27 subjek (54%), dan jenis kelamin perempuan, sebanyak 28 orang (56%). Uji analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara peningkatan BB setelah tiga bulan terapi dengan kelompok usia ($p=0,302$) dan jenis kelamin ($p=0,649$).

Tabel 4 menyajikan hasil uji analisis hubungan antara kelompok usia dengan peningkatan BB setelah enam bulan terapi. Subjek yang mengalami peningkatan BB setelah enam bulan terapi didominasi oleh subjek yang berusia 60-108 bulan, sebanyak 34 subjek (57,7%) Terdapat hubungan antara peningkatan BB setelah enam bulan terapi dan kelompok usia ($p<0,001$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Frekuensi (n=70)	Persentase (%)
Usia (bulan)		
12-35	22	31,4
36-59	13	18,6
60-108	35	50,0
Jenis kelamin		
Laki - laki	32	45,7
Perempuan	38	54,3
BB/U sebelum terapi		
Normal	55	78,6
Kurang	15	21,4
BB/U 3 bulan setelah terapi		
Normal	62	88,6
Kurang	8	11,4
Peningkatan BB setelah terapi 3 bulan		
Naik	50	71,4
Tidak	20	28,6
BB/U 6 bulan setelah terapi		
Normal	68	97,1
Kurang	2	2,9
Peningkatan BB setelah terapi 6 bulan		
Naik	68	97,1
Tidak	2	2,9
Kelompok dosis (mg/KgBB)		
15 - 19	32	45,72
20 - 25	38	54,28

*BB : Berat badan, BB/U : Berat badan per usia

Tabel 2. Analisis subjek penelitian menurut dosis asam valproat

Karakteristik	15 - 19 mg/kg BB n (%)	20 - 25 mg/kg BB n (%)	Nilai p*
	32 (45,71)	38 (54,29)	
Kelompok usia (bulan)			0,852
12-35	9 (28,1)	13 (34,2)	
36-59	6 (18,8)	7 (18,4)	
60-108	17 (53,1)	18 (47,4)	
Jenis kelamin,			0,762
Laki - laki	14 (43,8)	18 (47,4)	
Perempuan	18 (56,3)	20 (52,6)	
BB/U 3 Bulan setelah terapi			0,211
Normal	30 (93,8)	32 (84,2)	
Kurang	2 (6,3)	6 (15,8)	
Peningkatan BB setelah terapi 3 bulan			0,002*
Naik	17 (53,1)	33 (86,8)	
Tidak	15 (46,9)	5 (13,2)	
BB/U 6 bulan setelah terapi			0,118
Normal	30 (93,8)	38 (100)	
Kurang	2 (6,3)	0 (0)	
Peningkatan BB setelah terapi 6 bulan			0,985
Naik	27 (84,4)	32 (84,2)	
Tidak	5 (15,6)	6 (15,8)	

*Uji *Chi-square*. Nilai $p<0,05$ hubungan bermakna. BB: Berat badan, BB/U : Berat badan per usia

Tabel 3. Analisis subjek penelitian yang mengalami peningkatan BB setelah 3 bulan terapi

Variabel	Peningkatan BB Setelah 3 Bulan Terapi		Nilai p*
	Naik n (%)	Tidak Naik n (%)	
	50 (71,4)	20 (28,6)	
Usia (bulan)			0,302
12-35	13 (26)	9 (45)	
36-59	10 (20)	3 (15)	
60-108	27 (54)	8 (40)	
Jenis kelamin			0,649
Laki – laki	22 (44)	10 (50)	
Perempuan	28 (56)	10 (50)	

*Uji *Chi-square*. Nilai $p < 0,05$ hubungan bermakna. BB: Berat badan

Tabel 4. Analisis subjek penelitian yang mengalami peningkatan BB setelah 6 bulan terapi

Variabel	Peningkatan BB Setelah 6 Bulan Terapi		Nilai p*
	Naik n (%)	Tidak Naik n (%)	
	50 (71,4)	20 (28,6)	
Usia (bulan)			<0,001*
12 – 35	13 (22)	9 (81,8)	
36 – 59	12 (20,3)	1 (9,1)	
60 – 108	34 (57,6)	1 (9,1)	
Jenis kelamin			0,498
Laki – laki	28 (47,5)	4 (36,4)	
Perempuan	31 (52,5)	7 (63,6)	

*Uji *Chi-square*. Nilai $p < 0,05$ hubungan bermakna. BB: Berat badan

Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang fokus pada hubungan penggunaan terapi asam valproat dengan peningkatan berat badan pada anak epilepsi. Epilepsi didefinisikan sebagai serangan paroksimal berulang tanpa provokasi dua kali tanpa penyebab yang jelas dengan interval lebih dari 24 jam, akibat lepas muatan listrik berlebihan di neuron otak.² Penyakit ini ditandai dengan episode kejang yang dapat disertai hilangnya kesadaran.⁴

Data dari World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa sekitar 50 juta orang di seluruh dunia menderita epilepsi. Insidensi pada anak-anak lebih tinggi dibandingkan dewasa, dan seringkali dimulai sejak usia bayi. Di Indonesia, terdapat 700.000 - 1.400.000 kasus epilepsi, dengan pertambahan sekitar 70.000 kasus baru setiap tahun, dan sekitar 40-50% dari kasus tersebut terjadi pada anak-anak.^{3,8} Pada penelitian

ini, subjek didominasi oleh usia 60-108 bulan, dengan persentase mencapai 50%, dan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, yaitu 54,3%. Perlu dicatat bahwa temuan ini berbeda dengan penelitian Suwarba⁴ di RSUP Sanglah Denpasar Bali, di mana usia terbanyak berada pada rentang 1-5 tahun dengan persentase 42% dan onset tersering terjadi pada usia kurang dari satu tahun dengan persentase 46%, serta lebih banyak ditemui pada laki-laki.

Penilaian status gizi menggunakan WHO Child Growth Standards untuk usia 0-5 tahun dan National Center for Health Services (NCHS) berat badan terhadap umur (BB/U) (NCHS-(CDC 2000).⁹ Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebelum terapi, 55 subjek (78,6%) memiliki berat badan normal dan 15 subjek (21,4%) memiliki berat badan kurang. Setelah tiga bulan terapi, 62 subjek (88,6%) berhasil mempertahankan berat badan normal, sementara delapan subjek (11,4%) masih

memiliki berat badan kurang. Setelah enam bulan, persentase subjek dengan berat badan normal meningkat menjadi 97,1%, yaitu sebanyak 68 subjek, sementara yang masih memiliki berat badan kurang berkurang menjadi 2,9%. Berdasarkan persentase perubahan berat badan, 59 subjek (84,3%) mengalami peningkatan berat badan setelah enam bulan terapi, sementara 11 subjek (15,7%) tidak mengalami perubahan berat badan.

Asam valproat merupakan OAE dan *mood stabilizer*, banyak digunakan untuk epilepsi pada anak karena profil keamanan yang dapat diterima dan targetnya yang beragam. Asam valproat menunjukkan efek farmakologisnya dalam beberapa mekanisme, seperti bekerja pada kadar GABA (γ aminobutyric acid) di susunan saraf pusat (SSP), memblokir saluran *voltage-gated ion*, dan menghambat *histone deacetylase*.¹⁰ Untuk mencapai efek terapi yang optimal, diperlukan kesesuaian kadar asam valproat dalam serum. Secara klinis, kadar obat yang berada pada rentang terapi telah dibuktikan berkorelasi dengan efek terapi obat. Konsentrasi di bawah *minimum effect concentration* (MEC) obat tersebut tidak akan memberikan efek pada pasien. Sebaliknya, konsentrasi di atas *minimum toxic concentration* (MTC) menyebabkan efek toksik.¹¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebaran dosis asam valproat didominasi oleh dosis 20-25 mg/kgBB. Temuan ini sejalan dengan studi Rahman dkk,¹⁰ yang merekomendasikan dosis pengobatan epilepsi mulai dari 10 hingga 15 mg/kg/hari, tanpa melebihi 60 mg/kg/hari. Jika dosis harian melebihi 250 mg, pemberiannya dilakukan secara terbagi. Studi Muthaffar dkk¹² mendukung bahwa asam valproat dengan dosis yang tepat aman untuk anak di bawah dua tahun. Efek sampingnya, seperti supresi sumsum tulang, pankreatitis, hepatotoksitas, dan peningkatan nafsu makan terkait dengan peningkatan berat badan abnormal, terkait dengan dosis asam valproat lebih dari 40 mg/kgBB/hari. Oleh karena itu, dosis yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan rentang yang dianjurkan, tidak melebihi 60 mg/kgBB/hari, bahkan kurang dari 40 mg/kgBB/hari.

Kanemura dkk¹³ juga mengevaluasi perubahan berat badan pada anak (rerata usia 11,1 tahun) yang mendapat terapi asam valproat. Berbeda dari penelitian ini, penelitian tersebut menggunakan rerata dosis yang lebih kecil, yaitu 17,4 mg/ KgBB per hari. Dengan dosis yang lebih kecil, didapatkan peningkatan berat badan yang signifikan pada delapan pasien (53,3%) setelah

enam bulan pengobatan.¹³

Analisis subjek penelitian menunjukkan bahwa peningkatan berat badan setelah penggunaan terapi asam valproat selama tiga dan enam bulan, terutama terjadi pada kelompok usia 60-108 bulan. Secara spesifik, kenaikan berat badan tampak lebih dominan pada kelompok perempuan, tetapi secara statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan berat badan dan jenis kelamin subjek. Temuan ini sejalan dengan penelitian El-Khatib dkk¹⁴ yang menyatakan bahwa kenaikan berat badan yang signifikan terutama terjadi pada jenis kelamin perempuan. Hasil ini juga mendukung studi Kanemura dkk¹³ yang menunjukkan bahwa kejadian peningkatan berat badan lebih banyak terjadi pada anak perempuan dibandingkan laki-laki.

Studi oleh Soetjningsih dkk¹⁵ menjelaskan penambahan berat badan rerata yang terjadi pada anak usia dua tahun sampai pubertas adalah 2-3 kg/tahun. Penting untuk dipahami bahwa peningkatan berat badan adalah normal seiring pertambahan usia anak. Temuan ini konsisten dengan penelitian Espinosa dkk¹⁶ yang melaporkan bahwa anak yang menjalani terapi dengan asam valproat tidak mengalami kenaikan berat badan yang berlebihan.¹⁶ Kelebihan berat badan dan obesitas pada anak dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan. Faktor-faktor seperti perubahan pola makan dengan peningkatan asupan makanan tinggi lemak dan gula, serta penurunan tingkat aktivitas fisik akibat perilaku sedentary, seperti menonton televisi dan bermain permainan daring, dapat menyebabkan peningkatan berat badan berdasarkan hasil studi Mitchell dkk.¹⁷

Lama terapi asam valproat berkaitan dengan kenaikan berat badan yang signifikan. Kenaikan berat badan selama penggunaan asam valproat dapat diamati setelah tiga bulan pertama dan meningkat pada bulan keenam.⁷ Penelitian oleh Kanemura dkk¹³ baru mengamati perubahan berat badan bermakna pada mayoritas subjek penelitian (53,3%) setelah enam bulan pengobatan. Penelitian lain oleh Sidhu dkk¹⁸ menjelaskan kenaikan berat badan pada pasien yang diobati dengan asam valproat dalam tiga bulan pertama terapi dan memuncak pada bulan ke-6. Sejalan dengan penelitian ini yang juga menunjukkan penambahan berat badan signifikan setelah enam bulan pengobatan.

Teori efek asam valproat pada peningkatan berat badan didukung oleh studi Verrotti dkk⁷ yang menunjukkan bahwa pasien epilepsi dengan

terapi asam valproat mengalami peningkatan nafsu makan, haus, dan konsumsi minuman kaya kalori.⁷ Asam valproat memengaruhi aktivitas saraf simpatis dengan cara memengaruhi keseimbangan neuron di hipotalamus. Hipotalamus mempunyai peran penting dalam mengontrol asupan makanan dan keseimbangan energi. Ketidakseimbangan pengontrolan oleh sistem saraf autonom turut berperan sebagai penyebab utama akumulasi lemak.^{19,20}

Temuan Dimitrijević dkk²¹ menunjukkan bahwa pengobatan asam valproat 12 bulan pada anak dengan epilepsi memiliki dampak yang besar pada penambahan berat badan. Sejalan dengan penelitian ini, meskipun dalam studi Dimitrijević dkk terdapat peningkatan berat badan yang signifikan, tidak ada anak yang menjadi obesitas. Studi tersebut juga menyarankan pemantauan ketat selama enam bulan, terutama pada anak yang mengalami obesitas awal karena berisiko lebih tinggi mengalami gangguan dan mengembangkan sindrom metabolik.²¹

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pengumpulan data penelitian dengan menggunakan catatan rekam medis. Keterbatasan tersebut menjadi informasi mengenai asupan nutrisi subjek selama terapi asam valproat tidak dapat diketahui yang mungkin akan memengaruhi perubahan berat badan pada subjek. Selain itu penelitian ini tidak melibatkan kelompok pembanding (kontrol), sehingga sulit untuk menentukan apakah ada pengaruh asam valproat terhadap berat badan pada anak epilepsi.

Kesimpulan

Hubungan antara penggunaan asam valproat dan peningkatan BB hanya signifikan pada setelah enam bulan, terutama penggunaan obat berdasarkan usia. Peningkatan berat badan merupakan fenomena yang normal seiring pertambahan usia anak.

Daftar pustaka

1. Passat J, Lumbantobing SM, Ismael S, Puspongoro HD, Lazuardi S. Kelainan paroksimal. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S, penyunting. Buku ajar neurologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 1999:h.190-241.
2. Shinnar S and Pellock JM. Update on the Epidemiology and Prognosis of Pediatric Epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:4-17.
3. World Health Organization (WHO). Epilepsy Fact Sheet. 2019. Diakses pada 10 November 2023. Diunduh dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
4. Suwarba IGNM. Insidens dan Karakteristik Klinis Epilepsi pada Anak. *Sari Pediatri* 2011;13:123-8.
5. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Morales MD. Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. *Seizure* 2010;19:432-8.
6. Fisher, RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, dkk. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
7. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011;12:32-43.
8. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Epilepsi pada anak. Jakarta: Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.
9. Supriasa, I. D., Bakri, B, Fajar, I. Penilaian Status Gizi (Edisi Revisi). Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2013.
10. Rahman M, Nguyen H. Valproic acid. StatPearls Publishing; 2020.
11. Lingga H, Hakim L, Pramantara I. Evaluasi dosis asam valproat pada pasien epilepsi anak. *J Manag Pharm Pract* 2013;3:137-42.
12. Muthaffar OY, Almahmudi SM, Alrabghi MO, Mahfouz MMB, Alfawaz NS. Valproic acid for children below 2 years of age with epilepsy. *Neurosci J* 2021;26:357-65.
13. Kanemura H, Sano F, Maeda Y-i, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012;21:496-500.
14. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, dkk. Valproat, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007;16:226-32.
15. Soetjiningsih. Konsep dasar tumbuh kembang anak. Dalam: Soetjiningsih, IGN Gde Ranuh, penyunting. Tumbuh kembang anak. Edisi ke-2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran: EGC; 2020.
16. Espinosa PS, Salazar JC, Yu L, Mendiondo MS, Robertson WC, Baumann RJ. Lack of valproic acid-associated weight gain in prepubertal children. *Pediatric Neurol* 2008;39:177-80.
17. Mitchell EA, Stewart AW, Braithwaite I, Murphy R, Hancox RJ, Wall C, dkk. Factors associated with body mass index in children and adolescents: An international cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0196221.
18. Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure* 2017;48:15-21.
19. Drovok AP, Lipatova LV, Shnayder NA, dan Nasyrora.

- Pharmacogenetic marker for metabolic impairments in treatment with valproic acid. *Neurosci Behav Physiol* 2020;50:13-8.
20. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51:268-73.
21. Dimitrijević A, Stojanović R, Bogičević D, Mitić V, Nikolić DM. Influence of sodium valproate treatment on body mass and insulin resistance parameters in children with epilepsy. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2021;149:53-8.