

ADVERSE DRUG EVENTS PENGGUNAAN VALPROAT PADA PENELITIAN KLINIS

Angela A. Karyadi¹, Irma M. Puspitasari^{1,2}

¹Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang

²Pusat Unggulan Iptek Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang

angela17001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 31/03/2021, diterima 25/07/2021

ABSTRAK

Valproat adalah obat antiepilepsi generasi pertama yang banyak digunakan, terutama pada pengobatan epilepsi dan gangguan bipolar. Valproat memiliki spektrum aktivitas yang sangat luas, memiliki efikasi yang baik, dan secara farmakoeкономи efektif karena aman dan murah. Namun, *adverse drug events* (ADE) telah dilaporkan sehubungan dengan penggunaan asam valproat, baik sebagai monoterapi atau politerapi dengan obat antiepilepsi lain atau obat antipsikotik. *Review* artikel ini bertujuan untuk menyajikan gambaran tentang ADE yang diasosiasikan dengan valproat berdasarkan laporan hasil uji klinis. Situs PubMed dirujuk sebagai *database* untuk proses pengumpulan artikel ilmiah dan diperoleh sebanyak 656 artikel yang memuat uji klinis dari berbagai jenis valproat serta turunannya yang meliputi asam valproat, sodium valproat, divalproat, divalproex sodium (asam valproat 1:1 sodium valproat), serta bentuk semi-sodium lainnya dari valproat. Artikel-artikel tersebut melalui proses penelaahan dan analisis dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan rumusan masalah sampai dihasilkan 14 artikel. Hasil penelusuran menunjukkan jenis-jenis ADE valproat yang ditemukan pada penelitian klinis adalah gangguan metabolik, gangguan sistem saraf, gangguan gastrointestinal, trombositopenia, gangguan menstruasi, gangguan pernapasan, dan gangguan kulit. Gangguan metabolik berupa kenaikan berat badan adalah ADE yang paling sering ditemukan dalam pemakaian valproat.

Kata kunci: Valproat, ADE, epilepsi, gangguan bipolar

ABSTRACT

Valproate is a first-generation antiepileptic drug that is widely used, especially in the treatment of epilepsy and bipolar disorder. Valproate has a very broad spectrum of activities, has good efficacy, and is pharmacoeconomically effective because it is safe and inexpensive. However, adverse drug events (ADE) have been reported in connection with the use of valproic acid, either as monotherapy or polytherapy with other antiepileptic drugs or antipsychotic drugs. This review article aims to present an overview of ADEs associated with valproate based on reports of clinical trial results. Online database used was PubMed which yielded 656 initial studies containing clinical trials of various types of valproate and its derivatives including valproic acid, sodium valproic, divalproate, divalproex sodium (valproic acid 1: 1 sodium valproate), and other semi-sodium forms of valproate. Further review and analyses were done in accordance with inclusion and exclusion criteria to solve the predetermined research question. Results showed that the types of valproate's ADE found in clinical research were metabolic disorders, nervous system disorders, gastrointestinal disorders, thrombocytopenia, menstrual disorders, respiratory disorders, and skin disorders. Metabolic disorder in the form of weight gain are the most common ADEs found in the use of valproate.

Keywords: Valproate, ADE, epilepsy, bipolar disorder

PENDAHULUAN

Valproat adalah obat yang mempunyai banyak efek terapi, namun dengan struktur kimia yang sederhana (2-asam propilpentanoik, 2-asam propilvalerik). Istilah valproat digunakan untuk menyebut sodium valproat, asam valproat, dan bentuk semi-sodium lainnya dari valproat. Valproat saat ini digunakan dalam sejumlah terapi kondisi neurologis serta gangguan kejiwaan, dan telah dipasarkan di lebih dari 100 negara. Valproat telah ditetapkan sebagai agen antiepilepsi lini pertama dan paling banyak digunakan, dengan spektrum aktivitas yang sangat luas terhadap kejang umum dan parsial pada orang dewasa dan anak-anak (Peterson dan Naunton, 2005; Diederich, *et al.*, 2010).

Di otak manusia, valproat mengubah aktivitas neurotransmitter asam *gamma-aminobutyric* (GABA) dengan meningkatkan aktivitas penghambatan GABA melalui beberapa mekanisme, termasuk penghambatan degradasi GABA, penghambatan GABA *transaminobutyrate* (GABA-T), serta peningkatan sintesis GABA (Mesdjian, *et al.*, 1982). Valproat diketahui memiliki mekanisme aksi yang berbeda pada setiap penyakit. Pada gangguan bipolar, efeknya dengan menghambat transaminase asam *gamma-aminobutyric* (GABA) dan kemudian meningkatkan jumlah GABA di dalam otak. Obat ini dapat dikategorikan sebagai obat antiepilepsi yang berspektrum spektrum luas, karena mekanismenya dapat menekan saluran natrium dan kalsium, serta menghambat histon deasetilase (Diederich, *et al.*, 2010; Ghamari dan Palizban, 2015; Rosato, *et al.*, 2003). VPA juga dapat digunakan sebagai pengobatan atau profilaksis untuk migrain (Terbach dan Williams, 2009).

Meskipun valproat adalah obat antiepilepsi yang telah lama ditemukan dan digunakan, obat

ini masih banyak diberikan untuk pasien epilepsi, karena tergolong aman dan murah (Jankovic dan Dostic, 2012). Namun demikian, reaksi obat yang merugikan telah dilaporkan sehubungan dengan penggunaan asam valproat, baik sebagai monoterapi atau politerapi dengan obat antiepilepsi lain atau obat antipsikotik. *National Institutes of Health* memperingatkan pasien mengenai penggunaan valproat yang dapat menyebabkan kerusakan serius pada hati dan pankreas (Nanau dan Neuman, 2013). Penggunaan valproat dapat dibatasi oleh hilangnya atau kurangnya efikasi, atau oleh reaksi obat yang tidak diinginkan (*adverse drug events/ADE*). Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan beberapa ADE terkait dengan valproat, antara lain anoreksia, mual, muntah, perubahan nafsu makan dan berat badan, kerontokan rambut, bahkan pada tingkat yang parah valproat dapat menyebabkan memar atau pendarahan yang tidak biasa, kesulitan bernapas atau menelan, depresi dan bahkan pikiran untuk bunuh diri (Nanau dan Neuman, 2013).

Sehubungan dengan pengobatan migrain, banyak obat-obatan yang juga diakui oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan Amerika Serikat, termasuk methysergide, propranolol, timolol, divalproex sodium, dan topiramate. Keanekaragaman dalam pengobatan untuk pengobatan dan pencegahan migrain menunjukkan bahwa tidak ada pengobatan holistik dan ideal untuk penyakit ini dan telah banyak publikasi yang bertujuan untuk menemukan perawatan yang tepat dengan efisiensi tinggi, dengan mempertimbangkan ADE yang dihasilkan (Masdrakis, *et al.*, 2008).

Dari perspektif klinis, setiap reaksi yang tidak diinginkan dapat dilihat sebagai *adverse drug events* (ADE). ADE biasanya dapat diklasifikasikan menjadi kasus kecil yang agak jarang tetapi kadang-kadang fatal dan sebagian

besar tidak dapat diprediksi (Schmidt,1984). Dengan demikian, terdapat kebutuhan untuk mengetahui ADE yang dihasilkan oleh pengobatan tertentu, karena kesadaran akan ADE akan meningkatkan keamanan obat, seperti valproat, yang dikonsumsi secara luas oleh banyak pasien di seluruh dunia.

Tujuan dari *review* artikel ini adalah untuk menyajikan gambaran tentang ADE yang diasosiasikan dengan valproat berdasarkan laporan hasil uji klinis terhadap pasien psikiatris, epileptik, migrain, dan penyakit lainnya yang diobati dengan valproat.

METODE

Sumber data yang digunakan dalam *review* jurnal mengenai ADE valproat ini diperoleh secara elektronik melalui situs PubMed. Kriteria inklusi jurnal-jurnal penelitian yang digunakan adalah jurnal yang membahas ADE dari valproat (meliputi asam valproat, sodium valproat, divalproat, dan divalproex), jurnal berbahasa Inggris, jurnal yang dipublikasi dalam sepuluh tahun terakhir (2010-2020), dan merupakan uji klinis (*clinical trial*). Pencarian dilakukan menggunakan fitur “*Advanced Search*” yang disediakan situs PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah “*Adverse Drug Events*” sebagai kata kunci pertama dan “*Valproate*” sebagai kata kunci kedua, kemudian digunakan *filter* tambahan “*10 years*” dan tipe artikel “*Clinical Trials*”. Dipilih jurnal yang bukan *review* dengan memasukkan term “*NOT Review*”. Dari pencarian ini diperoleh 656 jurnal sebagai hasil penelusuran awal, lalu sebanyak 640 jurnal dieksklusi karena termasuk jurnal di bawah tahun 2010 dan bukan merupakan uji klinis, sehingga diperoleh 16 jurnal. Dari 16 jurnal tersebut 2 jurnal dieksklusi karena satu jurnal bukan merupakan jurnal yang membahas tentang ADE valproat dan satu jurnal

lainnya tidak menyebutkan secara spesifik ADE yang dihasilkan, sehingga hasil akhir pencarian didapatkan 14 artikel. Diagram penelusuran artikel dapat dilihat di **Gambar 1**.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Klinis Valproat

Sebanyak 14 jurnal memuat uji klinis dari berbagai jenis valproat serta turunannya yang meliputi asam valproat, sodium valproat, divalproat, divalproex sodium (asam valproat 1:1 sodium valproat), serta bentuk semisodium lainnya dari valproat. Uji klinis terkait valproat ini dilakukan di seluruh dunia, meliputi Amerika Serikat, Taiwan, India, Austria, Turki, Kanada, Afrika Selatan, Australia, serta beberapa negara di benua Eropa. Studi dilakukan dari tahun yang bervariasi, mulai dari 2010 hingga 2018. Subjek yang diikutsertakan dalam jurnal-jurnal di atas merupakan pasien yang menderita penyakit psikiatrik, memiliki gejala epileptik, pasien migrain, penderita *Spinal Muscular Atrophy*, Glioblastoma, yang sudah menerima pengobatan sebelumnya maupun yang baru didiagnosa, dengan jumlah subjek yang diikutsertakan bervariasi mulai dari 6 sampai 1,688 pasien (selengkapnya dapat dilihat di **Tabel 1**).

Identifikasi ADE Valproat

Tabel 2 menyajikan data dari 14 jurnal yang menyebutkan ADE valproat yang dilaporkan oleh beberapa kelompok subjek uji klinis. ADE ini timbul setelah pemakaian valproat sebagai monoterapi maupun politerapi dengan obat antiepileptik atau antipsikotik lainnya. Gangguan metabolik berupa kenaikan berat badan adalah ADE yang paling sering ditemukan dalam pemakaian valproat, terlepas dari valproat sebagai obat uji, pembanding, atau terapi ajuvan.

Berdasarkan Tabel 2, ADE yang timbul

akibat pemakaian valproat dapat dikelompokkan sebagai berikut:

2.1. Gangguan Metabolik

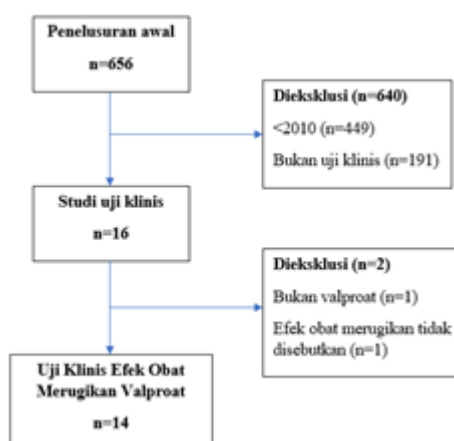
a. Perubahan pada Berat Badan

Kenaikan berat badan diketahui sebagai ADE yang paling banyak ditemukan setelah pemakaian valproat, baik pada pasien psikotik maupun epileptik (Bouomrani, *et al.*,2019; Kanemura, *et al.*,2012; Haddad, *et al.*,2009). Kenaikan berat badan ditemukan sebagai *adverse drug events* valproat pada tujuh artikel (nomor 3, 4, 5, 6, 7, 10, dan 14), sementara penurunan berat badan ditemukan pada satu artikel (nomor 5). Sebanyak 8 dari 100 pasien mengeluhkan adanya kenaikan berat badan setelah pemakaian sodium valproat pada penanganan migrain (Hesami, *et al.*,2018). 65 pasien yang diberikan monoterapi menggunakan sodium valproat *extended-release* dalam pengobatan epilepsi melaporkan adanya kenaikan berat badan, namun juga terdapat 8 pasien yang melaporkan penurunan berat badan setelah pemberian terapi (Trinka, *et al.*,2013)

Adapun penelitian yang dilakukan oleh Suppes, dkk. di tahun 2013 menunjukkan adanya kenaikan berat badan pada politerapi divalproex sodium dengan quetiapine. Proporsi pasien dengan $\geq 7\%$ peningkatan berat dalam kelompok quetiapine selama pra-pengacakan adalah 27,0% untuk pengobatan kombinasi quetiapine

plus divalproex. Dari pengacakan hingga akhir pengobatan, masing-masing 8,7% dan 9,8% pasien yang diobati dengan quetiapine plus lithium atau divalproex, dan 2,2% dan 3,2% dengan plasebo plus lithium atau divalproex, masing-masing, mengalami peningkatan $\geq 7\%$ dalam berat badan (Suppes, *et al.*,2013). Sedangkan pada penelitian serupa di tahun 2012 tentang pengobatan quetiapine dengan lithium atau divalproex, proporsi pasien dengan episode indeks campuran yang mengalami peningkatan berat $\geq 7\%$ setelah menyelesaikan fase pra-acak adalah 23,6% (Vieta, *et al.*,2012). Hal ini menunjukkan walaupun dengan politerapi dan perannya sebagai ajuvan, valproat tetap memberikan efek kenaikan berat badan.

Namun pada uji klinis pemberian terapi kombinasi aripiprazole dengan lithium atau divalproex sodium tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kenaikan berat badan pada pemberian aripiprazole bersama divalproex yang diamati baik dalam populasi manik atau campuran, dan tidak ada perbedaan yang signifikan (peningkatan di atas 7% dari *baseline*), sehingga muncul kemungkinan bahwa kenaikan berat badan bukan berasal dari pemberian terapi aripiprazole bersama dengan valproat, tetapi karena pasien dengan gangguan bipolar memang cenderung mengalami kenaikan berat badan (Yatham, *et al.*,2013). Studi yang dilakukan Ouyang di



Gambar 1. Diagram penelusuran artikel uji klinis ADE valproat.

Tabel 1. Uji Klinis Valproat dalam 10 Tahun Terakhir

No. Artikel	Penulis	Jenis Valproat	Tahun	Negara	Partisipan	Jumlah Partisipan	Obat yang Diuji	Peran Valrpoat
1	Sekhar S, <i>et al.</i>	Sodium Valproat	2010	India	Pasien yang memenuhi kriteria DSM-IV untuk episode manik akut	30	Sodium Valproat IV dan Haloperidol IM	Obat uji, obat pembanding
2	Swoboda KJ, <i>et al.</i>	Asam Valproat	2010	Amerika Serikat	Anak-anak penderita <i>Spinal Muscular Atrophy</i>	61	Asam Valproat	Obat uji
3	Berwaerts J, <i>et al.</i>	Valproat	2011	Amerika Serikat	Pasien berusia 18-65 tahun (inklusif), dengan Diagnosis dan Statistik Manual, edisi ke-4 (DSM-IV) diagnosis gangguan bipolar I, dengan episode mania atau campuran (dengan atau tanpa gejala psikotik)	300	Paliperidone <i>extended-release</i> dikombinasikan dengan lithium atau Valproat	Ajuvan
4	Ouyang WC, <i>et al.</i>	Divalproat	2012	Taiwan	Pasien berusia 18-64 tahun dengan diagnosis gangguan bipolar atau gangguan skizoafektif sesuai dengan <i>American Psychiatric Association</i> (DSM-IV-TR), dikonfirmasi oleh para psikiater	41	Risperidone dan Haloperidol dikombinasikan dengan Divalproat	Ajuvan
5	Trinka E, <i>et al.</i>	Sodium Valproat	2012	Austria	Pasien berusia ≥ 16 tahun yang memiliki dua atau lebih kejang yang tidak diprovokasi dalam 2 tahun sebelumnya dengan setidaknya satu selama 6 bulan sebelumnya, diklasifikasikan menurut <i>International League Against Epilepsy</i>	1,688	Levetiracetam	Obat pembanding
6	Vieta E, <i>et al.</i>	Divalproex	2012	Amerika Serikat, Beberapa negara di Eropa, Australia, Kanada, Afrika Selatan	Pasien berusia minimal 18 tahun dan memiliki diagnosis DSM-IV gangguan bipolar I dengan setidaknya satu episode mania menurut DSM-IV, depresi, atau campuran dalam 2 tahun sebelum studi	1,326	Quetiapine dikombinasikan dengan Lithium atau Divalproex	Ajuvan
7	Yatham LN, <i>et al.</i>	Valrpoat	2013	Amerika Serikat	Pasien dengan gangguan bipolar I sebagaimana didefinisikan oleh DSM-IV-TR dan dikonfirmasi oleh Wawancara Klinis Terstruktur untuk DSM-IV-TR	337	Aripiprazole, kombinasi Aripiprazole bersama Lithium atau Valproat	Ajuvan
8	Coulter DW, <i>et al.</i>	Asam Valrpoat	2013	Amerika Serikat	Pasien pria atau wanita berusia 2 hingga 18 tahun dengan bukti radiografi tumor solid yang diverifikasi secara histologis dan persisten setelah terapi standar	6	Temsirolimus, kombinasi Temsirolimus dengan Asam Valproat	Ajuvan

No. Artikel	Penulis	Jenis Valproat	Tahun	Negara	Partisipan	Jumlah Partisipan	Obat yang Diuji	Peran Valrpoat
9	Tumay Y, <i>et al.</i>	Sodium Valproat	2013	Turki	53 pasien yang menerima monoterapi; 15 pasien menerima Carbamazepine, 14 pasien menerima Sodium Valproat, dan 24 pasien menerima Levetiracetam	73 (53 uji, 20 kontrol)	Levetiracetam	Obat pembanding
10	Suppes T, <i>et al.</i>	Divalproex	2015	Amerika Serikat	Pasien berusia 18 tahun ke atas dengan diagnosis DSM-IV mengalami gangguan bipolar I dengan setidaknya satu episode baru (dalam 2 tahun sebelum studi), episode mania, depresi, atau episode campuran	1,326	Quetiapine dikombinasikan dengan Lithium atau Divalproex	Ajuvan
11	Krauze AV, <i>et al.</i>	Asam Valproat	2015	Amerika Serikat	Pasien dengan Glioblastoma yang baru didiagnosis terdaftar antara Juli 2006 dan April 2013	37	Asam Valproat sebagai tambahan pada Terapi Radiasi dan Temozolomide	Obat uji
12	Walkup JT, <i>et al.</i>	Divalproex	2015	Amerika Serikat	Anak-anak berusia 6 sampai 15 tahun dan memiliki diagnosis DSM-IV untuk gangguan bipolar I, episode manik atau campuran, selama minimal 4 minggu dan CGAS $27 \leq 60$ pada usia mereka	154	Risperidone, lithium, divalproex	Obat uji, obat pembanding
13	Misra UK, <i>et al.</i>	Sodium Valproat	2017	India	Pasien dengan <i>convulsive</i> Status <i>Epilepticus</i> atau <i>subtle convulsive</i> Status <i>Epilepticus</i> selama September 2013 hingga Januari 2016	60	Lacosamide dan Sodium Valporate	Obat uji, obat pembanding
14	Hesami O, <i>et al.</i>	Divalproex	2018	Iran	Pasien dengan 6 sampai 15 serangan migrain per bulan	100	Atorvastatin	Obat pembanding

tahun 2012 mengenai pemberian haloperidol dan risperidon bersamaan dengan divalproat juga menunjukkan adanya peningkatan berat badan yang hanya sedikit dan secara statistik tidak terlalu signifikan untuk pengobatan risperidon dengan divalproat (Ouyang, *et al.*,2012).

Peningkatan berat badan sebagai ADE dilaporkan pada 9% pasien yang menggunakan terapi kombinasi paliperidone *extended-release* dengan valproat dan 4% pada monoterapi valproat. Perubahan rata-rata (SD) dalam berat badan dari awal ke titik akhir adalah 1,8 (3,54) kg dengan pengobatan kombinasi dan 0,7 (2,64) kg dengan monoterapi valproat. Peningkatan berat badan $\geq 7\%$ dari awal ke titik akhir lebih banyak pada pasien yang menggunakan terapi kombinasi paliperidone *extended-release* dan valproat (15%) dibandingkan dengan pasien yang menggunakan monoterapi valproat (5%), sehingga dapat disimpulkan bahwa kenaikan berat badan lebih banyak dialami oleh pasien yang mengkonsumsi kombinasi valproat dengan antipsikotik lain dibandingkan monoterapi valproat saja sebagai pengobatan episode manik akut pada pasien gangguan bipolar (Berwaerts, *et al.*,2011).

Mekanisme yang memungkinkan valproat untuk meningkatkan berat badan pada pasien epilepsi adalah resistensi leptin dengan induksi valproat yang akan menghasilkan peningkatan berat badan pasien (Hamed, *et al.*,2009). Terapi valproat tunggal juga diketahui meningkatkan risiko sindrom metabolisme pada pasien epilepsi, yaitu dengan mengakibatkan resistensi insulin, yang meningkatkan kadar serum insulin/glukosa (Kanemura, *et al.*,2012). Peningkatan nafsu makan ditemukan pada beberapa pasien yang mengkonsumsi sodium valproat, dan mungkin berpengaruh pada kenaikan berat badan pasien (Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012; Berwaerts, *et al.*,2011).

b. Dehidrasi

Uji klinis pemberian asam valproat sebagai monoterapi untuk pengobatan *Spinal Muscular Atrophy* pada pasien anak-anak melaporkan adanya ADE berupa dehidrasi (Swoboda, *et al.*,2010). Dehidrasi juga dihubungkan dengan disfungsi renal ginjal. Walaupun kasus ini jarang, namun disfungsi ginjal dapat bermanifestasi menjadi disfungsi tubulus proksimal (sindrom Fanconi). Sindrom Fanconi ditandai oleh hilangnya asam amino melalui urin, protein dengan berat molekul rendah, bikarbonat, glukosa, fosfat, dan natrium, yang mengakibatkan dehidrasi (Patel, *et al.*,2011; Endo, *et al.*,2010).

c. Disfungsi Hati

Sebanyak 6 pasien melaporkan adanya disfungsi hati pada pemberian sodium valproat untuk pengobatan Status Epilepticus, yang dibuktikan dengan peningkatan SGPT di 6 pasien (median 410,5; range 128-918 U/L) dan peningkatan serum bilirubin terjadi pada 2 pasien (1,8 dan 3,2 mg/dl) (Misra, *et al.*,2017). Disfungsi hati biasanya dihubungkan dengan ensefalopati hepatik yang menghasilkan hiperamonemia. Hiperamonemia didefinisikan sebagai gangguan metabolisme yang ditandai dengan kelebihan amonia dalam darah, dan merupakan salah satu penyebab yang mengarah ke spektrum disfungsi otak yang dikenal sebagai ensefalopati Yagi, *et al.*,2010). Hiperamonemia adalah salah satu *adverse drug events* VPA yang diduga disebabkan oleh penghambatan karbamoil fosfat sintetase-I, yang memulai siklus urea (Ghode-Phuranik, *et al.*,2013). Ensefalopati hepatik menggambarkan suatu kondisi yang ditandai oleh disfungsi hati, yang mengakibatkan hilangnya fungsi neuron secara progresif. Dalam kasus tersebut, disfungsi hati menyebabkan ketidakmampuan untuk mendetoksifikasi zat berbahaya yang

Tabel 2. ADE dari Berbagai Jenis Valproat

No. Artikel	Penulis	Jenis Valproat	Obat yang Diuji	Peran Valproat	ADE	Kesimpulan
2	Swoboda KJ, et al.2010	Asam Valproat	Asam Valproat	Obat uji	Muntah, pyrexia, pneumonitis, batuk, pneumonia, tachypnoea, nasal congestion, dehidrasi	Studi ini menunjukkan tidak ada manfaat dari pengobatan enam bulan dengan Asam Valproat dan L-karnitin dalam kohort muda yang tidak berobat pada subjek dengan <i>Spinal Muscular Atrophy</i> .
11	Krauze AV, et al.2011	Asam Valproat	Asam Valproat (VPA) sebagai tambahan pada Terapi Radiasi dan Temozolomide (TMZ)	Obat uji	Surpresi sumsum tulang, reaksi kulit, meningkatnya kadar amonia dan amilase, toksisitas gastrointestinal dan metabolik/ laboratorium, perubahan status mental	Penambahan Asam Valproat ke Terapi Radiasi/Temozolomide bersamaan pada pasien dengan Glioblastoma yang baru didiagnosis ditoleransi dengan baik. Asam Valproat dapat menghasilkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan data historis dan perlu studi lebih lanjut.
8	Coulter DW, et al.2013	Asam Valproat	Temsirolimus, kombinasi Temsirolimus dengan Asam Valproat (VPA)	Ajuvan	Mukositis, kelelahan, trombositopenia, nyeri bilateral plantar grade 3 akibat paresthesia	Dosis pemeliharaan dari Temsirolimus ketika diberikan Asam Valproat jauh lebih rendah daripada ketika digunakan sebagai agen tunggal, dengan mukositis sebagai <i>dose-limiting toxicity</i> (DLT) utama.
4	Ouyang WC, et al.2012	Divalproat	Risperidone dan Haloperidol kombinasi dengan Divalproat	Ajuvan	Kenaikan berat badan	Risperidone dikombinasikan dengan divalproate lebih berkhasiat daripada haloperidol dikombinasikan dengan divalproate untuk pengobatan mania akut, dan dapat ditoleransi dengan baik karena bukti yang menunjukkan tindakan anti-manik yang cepat, kontrol yang efektif dan berkelanjutan dari gejala manik dan psikotik dan keamanan yang baik dan profil toleransi di mania akut.
12	Walkup JT, et al.2015	Divalproex	Risperidone, lithium, divalproex	Obat uji, obat pembanding	Kenaikan berat badan, rasa kantuk dan kesulitan untuk bangun pada pagi hari	Risperidone tampaknya lebih bermanfaat daripada litium atau divalproex untuk anak-anak dengan gangguan bipolar I dan kondisi komorbiditas lain yang merupakan responden non- atau parsial untuk percobaan pengobatan anti-manik awal.

No. Artikel	Penulis	Jenis Valproat	Obat yang Diuji	Peran Valproat	ADE	Kesimpulan
14	Hesami O, <i>et al.</i> 2018	Divalproex	Atorvastatin	Obat pembanding	Gangguan menstruasi, kenaikan berat badan, rambut rontok, tremor, pusing, dan rasa kantuk	Studi ini menunjukkan bahwa atorvastatin bisa menjadi alternatif untuk divalproex pada profilaksis migrain dengan efikasi yang sebanding dan ADE yang lebih sedikit.
6	Vieta E, <i>et al.</i> 2012	Divalproex	Quetiapine dikombinasikan dengan Lithium atau Divalproex	Ajuvan	Sedasi, somnolen, rasa kantuk, kenaikan berat badan, sakit kepala, nausea, tremor, pusing, meningkatnya nafsu makan, konstipasi, kelelahan, muntah, dispepsia, infeksi saluran pernafasan bagian atas, insomnia, nasofaringitis, diare, influenza	Pada pasien yang stabil dengan gangguan bipolar I, quetiapine ditambah denan lithium/divalproex secara signifikan meningkatkan waktu untuk kambuhnya <i>mood episode</i> dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan gejala campuran pada awal studi dan waktu untuk terjadinya <i>mood episode</i> campuran pada pasien dengan <i>mood episode</i> pada awal penelitian.
10	Suppes T, <i>et al.</i> 2013	Divalproex	Quetiapine dikombinasikan dengan Lithium atau Divalproex	Ajuvan	Sedasi, somnolen, mulut kering, kenaikan berat badan, tremor, pusing, sakit kepala, peningkatan nafsu makan, nausea, kelelahan, konstipasi, muntah, nasofaringitis, infeksi saluran pernafasan bagian atas, insomnia, diare	Pada pasien dengan gangguan bipolar I yang sebelumnya distabilkan oleh quetiapine dan litium atau divalproex, terapi maintenance dengan quetiapine secara signifikan meningkatkan waktu untuk kambuhnya <i>mood episode</i> (mania atau depresi) dibandingkan dengan plasebo, terlepas dari apakah quetiapine dikombinasikan dengan lithium atau divalproex.
1	Sekhar S, <i>et al.</i> 2010	Sodium Valproat	Sodium Valproat IV dan Haloperidol IM	Obat uji, obat pembanding	Sedasi, sakit kepala, nausea, muntah, diare, tremor	Sodium valproate dalam pengobatan mania akut sama efikasinya dengan haloperidol tetapi memberikan respons yang lebih cepat. Sodium valproate lebih aman dibandingkan dengan haloperidol.
13	Misra UK, <i>et al.</i> 2017	Sodium Valproat	Lacosamide dan Sodium Valporate	Obat uji, obat pembanding	Disfungsi hati	Pada pasien dengan Status <i>Epilepticus</i> yang resistan terhadap lorazepam, baik lacosamide dan sodium valproat memiliki efikasi dan keamanan yang sebanding.

No. Artikel	Penulis	Jenis Valproat	Obat yang Diuji	Peran Valproat	ADE	Kesimpulan
5	Trinka E, <i>et al.</i> 2013	Sodium Valproat	Levetiracetam	Obat pembanding	Sakit kepala, kelelahan, pusing, somnolen, kenaikan berat badan, nausea, depresi, vertigo, nasofaringitis, diare, tremor, alopecia, penurunan berat badan	Monoterapi Levetiracetam tidak lebih unggul dari obat antiepilepsi standar untuk hasil global, yaitu waktu untuk penghentian pengobatan, pada pasien dengan kejang fokal atau kejang umum yang baru didiagnosis.
9	Tumay Y, <i>et al.</i> 2013	Sodium Valproat	Levetiracetam	Obat pembanding	Gangguan latensi P300 dan memperpanjang P100 yang berpengaruh ke gangguan kognitif serta fungsi visual	Penelitian ini menunjukkan bahwa levetiracetam dapat mengganggu latensi P300 kurang dari Sodium Valproat dan Carbamazepine dan tidak memperpanjang P100 sebanyak Sodium Valproat dan Carbamazepine.
3	Berwaerts J, <i>et al.</i> 2011	Valproat	Paliperidone <i>extended-release</i> dikombinasikan dengan lithium atau Valproat	Ajuvan	Sakit kepala, somnolen, tremor, sedasi, akathisia, insomnia, mulut kering, kenaikan berat badan, kenaikan nafsu makan, kenaikan detak jantung, gejala EPS, kenaikan glukosa darah, hipotensi	Paliperidone <i>extended-release</i> dosis-fleksibel yang digunakan sebagai terapi tambahan untuk penstabil suasana hati tidak menunjukkan efikasi yang lebih dibandingkan monoterapi penstabil suasana hati.
7	Yatham LN, <i>et al.</i> 2013	Valproat	Aripiprazole, kombinasi Aripiprazole bersama Lithium atau Valproat	Ajuvan	Kenaikan berat badan	Kelanjutan aripiprazole pada pasien gangguan bipolar stabil yang diobati dengan lithium atau valproate meningkatkan waktu kekambuhan episode suasana hati untuk pasien manik tetapi tidak untuk campuran; kedua kelompok mencapai stabilitas yang lebih besar dalam skor total YMRS dengan aripiprazole ajuvan.

dihasilkan oleh proses fisiologis normal, seperti amonia, sehingga kadar amonia dalam darah pun meningkat (Israel dan Rubin,1996).

2.2. Gangguan Sistem Saraf

a. Somnolen dan Rasa Kantuk

Somnolen maupun rasa kantuk adalah keluhan umum di antara pasien epilepsi yang menggunakan obat antiepilepsi dan merupakan ADE yang sangat penting karena berpengaruh pada kemampuan kognitif (Salinsky, *et al.*,1996). Dalam studi untuk mengetahui pengobatan untuk episode mania yang terjadi pada anak-anak penderita gangguan bipolar, penambahan divalproex meningkatkan rasa kantuk dan kesulitan untuk bangun tidur di pagi hari (Walkup, *et al.*,2015). Seorang pasien yang mengkonsumsi sodium valproat dalam pengobatan migrain (Hesami, *et al.*,2018) dan sodium valproat *extended-release* dalam pengobatan epilepsi (Trinka, *et al.*,2013) juga mengeluhkan adanya rasa kantuk. Politerapi quetiapine bersama dengan divalproex menunjukkan ADE berupa somnolen yang dialami oleh 381 pasien, dan merupakan ADE yang umum dialami ($\geq 5\%$), selain sedasi dan mulut kering (Suppes, *et al.*,2013). Penelitian serupa sebelumnya di tahun 2012 melaporkan bahwa selama fase pra-pengacakan *open-label*, di mana pasien menerima quetiapine plus lithium atau divalproex, pengobatan 227 pasien dengan episode manik campuran pada awal studi dihentikan karena ADE, dengan ADE paling umum adalah somnolen sebesar 2,8% dari populasi (Vieta, *et al.*,2012). Somnolen juga ditemukan pada pengobatan penstabil mood valproat dikombinasikan dengan antipsikotik paliperidone *extended-release*, dan tergolong sebagai ADE yang umum dialami pasien dengan insiden yang tinggi ($\geq 3\%$). Untuk terapi kombinasi antipsikotik dengan valproat, insiden ADE yang

dilaporkan sebanyak 9%, sedangkan monoterapi valproat sebanyak 5% (Berwaerts, *et al.*,2011).

Studi sebelumnya telah menyelidiki efek sodium valproat pada pola tidur pasien epilepsi. Pada pasien epilepsi komprehensif, valproat mampu meningkatkan fase tidur *non-rapid eye movement* (NREM), mengurangi *rapid eye movement* (REM) dan fase tidur REM, mengurangi efisiensi tidur, tetapi tidak mengubah *slow wave sleep* (SWS), latensi tidur, serta membuat pasien beberapa kali terbangun di malam hari. Pada pasien dengan kejang absens, pemberian sodium valproat menyulitkan pasien epilepsi untuk tidur, mengganggu pola tidur mereka, dan juga menyebabkan kantuk di siang hari (Zhang, *et al.*,2014 ;Legros dan Bazil,2003). Hal ini menjelaskan beberapa pasien yang mengkonsumsi valproat mengalami insomnia atau kesulitan untuk tidur, bahkan pada penelitian yang dilakukan oleh Berwaerts, dkk. di tahun 2011, insomnia menjadi ADE yang paling umum untuk pasien yang menerima paliperidone *extended-release* bersama dengan valproat, maupun monoterapi valproat saja (11% dari populasi) (Berwaerts, *et al.*,2011).

Mekanisme yang memungkinkan valproat menyebabkan perubahan pada struktur tidur pasien epilepsi adalah melalui kenaikan berat badan. Seperti yang diketahui sebelumnya, valproat juga dapat menimbulkan kenaikan berat badan pascakonsumsi yang mampu memperburuk *sleep apnea* (Zhang, *et al.*,2014).

b. Gangguan Latensi P300 dan P100

Obat antiepilepsi adalah salah satu faktor penting yang mempengaruhi fungsi kognitif, karena setelah dimulai, terapi ini dapat berlanjut selama bertahun-tahun, bahkan seumur hidup (Pulliainen dan Jokelainen,1994). Baru-baru ini, penelitian untuk melihat fungsi kognitif dilakukan dengan evaluasi P300 yang sama sensitifnya

dengan tes lain dalam mengevaluasi fungsi kognitif. Latensi P300 dianggap sebagai ukuran kecepatan klasifikasi stimulus dan umumnya tidak terkait dengan proses seleksi respons ataupun waktu reaksi perilaku (Chen, *et al.*,1996).

Studi yang dilakukan oleh Tumay, dkk. di tahun 2013 membuktikan bahwa konsumsi sodium valproat pada pasien epilepsi dapat menyebabkan gangguan latensi P300 dan memperpanjang P100 yang berpengaruh ke gangguan kognitif serta fungsi visual. Latensi P300 adalah indeks waktu pemrosesan yang diperlukan sebelum adanya respons, dan merupakan ukuran temporal yang sensitif dari aktivitas saraf yang mendasari proses alokasi perhatian dan memori. Latensi P300 berkorelasi negatif dengan fungsi mental pada subjek normal, dengan latensi yang lebih pendek terkait dengan kinerja kognitif superior. Latensi P300 meningkat karena kemampuan kognitif menurun akibat demensia. Oleh karena itu, latensi P300 secara langsung terkait dengan kemampuan kognitif pada populasi normal dan pasien. Sodium valproat yang menunjukkan efek yang mirip dengan asam *gamma-aminobutyric* (GABA), penghambat utama sistem saraf pusat, dapat memengaruhi latensi P300 karena memperlambat impuls sistem saraf pusat dan transmisi saraf dengan memengaruhi kadar GABA (Tumay, *et al.*,2013).

c. Tremor

Tremor merupakan salah satu ADE yang umum ditemukan setelah pemakaian valproat pada beberapa uji klinis (Hesami, *et al.*,2018 ;Trinka, *et al.*,2013 ;Suppes, *et al.*,2013 ;Vieta, *et al.*,2012 ;Berwaerts, *et al.*,2011 ;Sekhar, *et al.*,2010), baik dari penggunaan sodium valproat dan divalproex sodium. Meskipun tremor postural dan kinetik di bagian tubuh atas adalah yang paling sering diamati, tremor dapat mempengaruhi bagian

tubuh lainnya. Pengobatan untuk tremor yang diinduksi obat diperlukan pada 23,7% pasien yang menggunakan valproat. Berdasarkan jenis kelamin, wanita yang menggunakan valproate memiliki skor tremor yang lebih tinggi daripada pria. Namun tidak ada korelasi antara keparahan tremor dan dosis, serta kadar serum valproat (Alonso, *et al.*,2017).

d. Akathisia

Akathisia adalah *adverse drug event* yang umum dari sejumlah obat psikotik, termasuk obat neuroleptik. Akathisia ditemukan pada pasien yang mengkonsumsi paliperidone extended-release dengan kombinasi valproat ataupun monoterapi valproat. Persentase subjek yang mengalami akathisia ringan lebih tinggi pada pengobatan kombinasi (4%) dan lebih rendah pada pengobatan monoterapi (1%), dengan mengacu pada persentase pada kedua kelompok perlakuan pada awal (1% dan 3% masing-masing pada kelompok terapi kombinasi dan monoterapi) (Berwaerts, *et al.*,2011). Antagonisme dopaminergik fungsional dapat menjadi mekanisme yang mendasari dalam munculnya *adverse drug event* ekstrapiramidal dalam pengobatan dengan sodium valproat (Haut dan Clos,2001).

2.3. Gangguan Gastrointestinal

Gangguan gastrointestinal merupakan *adverse drug event* yang relatif umum pada pasien yang terpapar valproat yang dapat menyebabkan penghentian atau konsumsi obat yang tidak teratur oleh pasien (Jahromi, *et al.*,2011). Gangguan gastrointestinal berupa mual dan muntah terjadi pada konsumsi asam valproat, sodium valproat, dan juga divalproex, baik dalam penggunaan obat-obatan tersebut secara monoterapi ataupun sebagai ajuvan (Trinka, *et al.*,2013; Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012; Swoboda, *et al.*,2010;

Sekhar, *et al.*,2010). Pada pemberian quetiapine dikombinasikan dengan divalproex, beberapa pasien mengeluhkan adanya konstipasi dan diare pascakonsumsi obat (Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012). Diare juga ditemukan pada pemberian sodium valproat secara intravena (Sekhar, *et al.*,2010). Keluhan berupa mulut kering (Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012; Berwaerts, *et al.*,2011) dan mukositis (Coulter, *et al.*,2013) ditemukan pada beberapa pengobatan menggunakan asam valproate dan divalproex. *Adverse drug events* berupa gangguan gastrointestinal dapat mempengaruhi penyerapan dan pemanfaatan obat pada pasien epilepsi yang resisten terhadap terapi obat. Hal ini dapat mempengaruhi efikasi terapi dan meningkatkan kemungkinan serangan kejang (Jahromi, *et al.*,2011).

2.4. Trombositopenia

Pengobatan dengan asam valproat, meskipun memiliki efikasi pada gangguan bipolar dan epilepsi, dapat dikaitkan dengan trombositopenia. Satu pasien pada uji klinis pengobatan tumor solid mengalami trombositopenia *grade 2* pada tingkat asam valproat 56 mcg/mL (Coulter, *et al.*,2013). Faktor risiko untuk trombositopenia terkait asam valproat termasuk jenis kelamin wanita, usia lanjut, dan dosis tinggi. Mekanisme bagaimana valproat dapat menyebabkan trombositopenia belum diketahui secara pasti. Trombositopenia dapat disebabkan oleh peningkatan gangguan trombosit serta oleh pembentukan autoantibodi yang menghancurkan trombosit atau oleh penurunan produksi karena efek toksik langsung pada sumsum tulang. Valproat mengganggu homeostasis hematopoietik melalui penghambatan diferensiasi eritroid dan aktivasi jalur myelo-monositik. Manifestasi klinis trombositopenia yang paling sering ditemukan adalah waktu perdarahan yang lama,

kelainan pada tes trombosit laboratorium, atau perdarahan petekial (Buoli, *et al.*,2018; Verotti, *et al.*,2014). Dilaporkan bahwa valproat juga dapat menginduksi surpresi sumsum tulang belakang (Krauze, *et al.*,2011).

2.5. Gangguan Menstruasi

Pengobatan menggunakan valproat telah dikaitkan dengan tingginya tingkat kelainan menstruasi, hiperandrogenisme, dan ovarium polikistik pada wanita. Seorang pasien wanita mengeluhkan gangguan menstruasi pascakonsumsi divalproex untuk mengobati migrain (Hesami, *et al.*,2018). Terdapat hipotesis bahwa metabolisme GABA di hipotalamus telah berubah pada individu-individu yang mengkonsumsi valproat. GABA mungkin terlibat dalam kontrol siklus menstruasi dan peningkatan aktivitas GABAergik dapat menyebabkan gangguan menstruasi. Secara spesifik, GABA mungkin memiliki aksi penghambatan pada pelepasan GnRH pada manusia (Jones,1991).

2.6. Gangguan Saluran Pernapasan

ADE lainnya yang cukup sering ditemukan pada pemakaian valproat adalah gangguan saluran pernapasan. Kasus *adverse drug events* di saluran pernapasan yang dilaporkan berupa adanya nasofaringitis (Trinka, *et al.*,2013; Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012), infeksi saluran pernapasan bagian atas (Suppes, *et al.*,2013; Vieta, *et al.*,2012), influenza (Vieta, *et al.*,2012), pneumonia, pneumonitis, batuk, tachypnoea, dan kongesti nasal (Swoboda, *et al.*,2010).

2.7. Gangguan Kulit

a. Rambut Rontok dan Alopecia

Kerontokan rambut dan alopecia yang terkait dengan valproat adalah ADE yang tergantung dosis dan reversibel. Alopecia difus

dan tanpa jaringan parut adalah salah satu dari ADE yang jarang terjadi dan harus diperiksa dan ditangani dengan sangat hati-hati (Thomson, *et al.*,2017). Kasus kerontokan rambut serta alopecia ditemukan dalam pemakaian sodium valproate dan divalproex untuk pengobatan epilepsi dan migrain (Hesami, *et al.*,2018; Trinka, *et al.*,2013). Alopecia yang diinduksi obat terjadi melalui dua mekanisme yang berbeda: (i) Gangguan pada fase anagen effluvium dan dengan demikian menginduksi penghentian aktivitas mitosis folikel rambut, (ii) Gangguan pada fase telogen effluvium, sehingga memfasilitasi penangkapan dini rambut. folikel. Pada fase anagen effluvium, kerontokan rambut biasanya terjadi dalam beberapa hari hingga beberapa minggu pemberian obat, sedangkan pada telogen effluvium, kerontokan rambut terjadi dalam dua hingga empat bulan setelah terapi. Penghentian obat akan menyebabkan rambut tumbuh kembali sepenuhnya (Ramakrishnappa dan Belhekar,2013; Ebrahimi, *et al.*,2005).

SIMPULAN

Sebagai obat antiepilepsi golongan pertama yang sampai sekarang masih banyak digunakan, valproat tergolong baik secara efikasi dan keamanan. Namun, valproat diketahui data menyebabkan beberapa *adverse drug events* (ADE). Telah diketahui jenis-jenis ADE dari valproat dalam penggunaannya sebagai monoterapi ataupun politerapi, yaitu gangguan metabolik, gangguan sistem saraf, gangguan gastrointestinal, trombositopenia, gangguan menstruasi, gangguan pernapasan, dan gangguan kulit. Gangguan metabolik berupa kenaikan berat badan adalah ADE yang paling sering ditemukan dalam pemakaian valproat.

DAFTAR PUSTAKA

- Alonso-Juarez M, Torres-Russotto D, Crespo-Morfin P, Baizabal-Carvallo JF. The clinical features and functional impact of valproate-induced tremor. *Park Relat Disord.* 2017;44(927):147–50.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: A randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2011;129(1–3):252–60.
- Bouomrani S, Regaieg N, Guermazi M, Belgacem N, Yahyaoui S. Fulminant Hepatitis Induced by Valproic Acid : An Exceptional Iatrogenic Accident in Adults. *J Gastrointest Dig Syst.* 2019;9(2):9–11.
- Buoli M, Serati M, Botturi A, Altamura AC. The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs R D.* 2018;18(1):1–5.
- Chen YJ, Kang WM, So WCM. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: A psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia.* 1996;37(1):81–6.
- Coulter D, Walko C, Patel J, Moats-Staats B, McFadden A, Smith S, et al. Valproic Acid Reduces the Tolerability of Temsirolimus in Children with Solid Tumors. *Anticancer Drugs.* 2013;24(4):415–21.
- Diederich M, Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010.
- Ebrahimi H, Shamsadini S, Sadre Eshkavari S. Frequency of Sodium Valproate-Induced Hair Loss and Curly Hair. *Iran J Pharmacol Ther.* 2005;4(2):143–0.

- Endo A, Fujita Y, Fuchigami T, Takahashi S, Mugishima H. Fanconi Syndrome Caused by Valproic Acid. *Pediatr Neurol*. 2010;42(4):287–90.
- Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41.
- Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(5):539–51.
- Hamed SA, Fida NM, Hamed EA. States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: Risk predictors of weight gain. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):261–8.
- Haut F, Clos S. Acute akathisia and sodium valproate. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001;5(3):219–22.
- Hesami O, Sistanizad M, Asadollahzade E, Johari MS, Beladi-Moghadam N, Mazhabdar-Ghashghai H. Comparing the Effects of Atorvastatin with Sodium Valproate (Divalproex) on Frequency and Intensity of Frequent Migraine Headaches: A Double-blind Randomized Controlled Study. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(3):94–7.
- Israel Y, Rubin E. Alcohol-Induced Liver Injury. Drug-Induced Hepatotoxic. 1996;Part of th:611–36.
- Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*. 2011;20(4):343–6.
- Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: Possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(1):81–91.
- Jones TH. Sodium Valproate-Induced Menstrual Disturbance in Young Women. *Horm Res*. 1991;35(2):82–5
- Kanemura H, Sano F, Maeda YI, 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(7):496–500.
- Krauze A, Myrehaug S, Chang M, Holdford D, Smith S, Shih J, et al. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;92(5):986–92.
- Legros W, Bazil C. Effect of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 2003;4(1):51–5.
- Masdrakis VG, Oulis P, Karakatsanis NA, Potagas C, Kouzoupis A V., Soldatos CR. Remission of migraine attacks in a patient with depression who is taking pregabalin. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(4):238–40.
- Mesdjian E, Ciesielski L, Valli M, Bruguerolle B, Jadot G, Bouyard P, et al. Sodium valproate: Kinetic profile and effects on GABA levels in various brain areas of the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982;6(3):223–33
- Misra UK, Dubey D, Kalita J. Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus: A pilot study. *Epilepsy Behav*. 2017;76:110–3.
- Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem [Internet]*. 2013;46(15):1323–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012>

- Ouyang WC, Hsu MC, Yeh IN, Kuo CC. Efficacy and safety of combination of risperidone and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(3):178–88.
- Patel SM, Graff-Radford J, Wieland ML. Valproate-induced fanconi syndrome in a 27-year-old woman. *J Gen Intern Med.* 2011;26(9):1072–4.
- Peterson GM, Naunton M. Valproate: A simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(5):417–21.
- Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand.* 1994;89(2):81–6.
- Ramakrishnappa SK, Belhekar MN. Serum drug level-related sodium valproate-induced hair loss. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(2):187–8.
- Rosato RR, Almenara JA, Grant S. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1. *Cancer Res.* 2003;63(13):3637–45.
- Salinsky MC, Oken BS, Binder LM. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. *Epilepsia.* 1996;37(2):181–7.
- Schmidt D. Adverse Effects of Valproate. *Epilepsia.* 1984;25:S44–9.
- Sekhar S, Kalra B, Mendhekar DN, Tekur U. Efficacy of sodium valproate and haloperidol in the management of acute mania: A randomized open-label comparative study. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(6):688–92.
- Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar i disorder: Analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety.* 2013;30(11):1089–98.
- Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One.* 2010;5(8).
- Terbach N, Williams RSB. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(5):1126–32.
- Thomson SR, Mamulpet V, Adiga S. Sodium valproate induced alopecia: A case series. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(9):FR01–2.
- Tolou-Ghamari Z, Palizban AA. Review of Sodium Valproate Clinical and Biochemical Properties. *Zahedan J Res Med Sci.* 2015;17(8):8–13.
- Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET: An unblinded, randomised, two parallelgroup, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1138–47.
- Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, Ozkul Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(2):55–8.
- Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci.* 2014;35(7):983–93.

- Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, Gustafsson U. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar i disorder. *J Affect Disord*. 2012;142(1–3):36–44.
- Walkup JT, Wagner KD, Miller L, Yenokyan G, Luby JL, Joshi PT, et al. Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(12):1008–19.
- Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, Oyazato Y, Kawasaki Y, Tsuneishi S, et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. *Pediatr Int*. 2010;52(5):744–8.
- Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z, Ammerman D, Fyans P, Marler S V., et al. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar i patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):365–72.
- Zhang H, Li Y, Li X, Liu G, Wang B, Li C. Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1227–32.