

Perbandingan Efektivitas Profilaksis Intermiten Klobazam Versus Diazepam pada Kejang Demam Sederhana (KDS): *Systematic Review*

Comparison Effectiveness of the Intermittent Prophylaxis of Clobazam Versus Diazepam in Simple Febrile Seizures (SFS): Systematic Review

Sulastri⁽¹⁾, Mutia Hariani Nurjanah⁽²⁾, Melati Apriliana Ramadhani⁽³⁾, Arif Santoso⁽⁴⁾, Rahma Diyan Martha⁽⁵⁾, Rissa Laila Vifta⁽⁶⁾, Annisah Mahanani⁽⁷⁾

⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Program Studi S1 Farmasi, STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung

⁽²⁾ Program Studi D3 Teknologi Laboratorium Medis, STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung

⁽³⁾ Program Studi S1 Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo Ungaran

⁽⁶⁾ Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Sultan Agung Semarang

⁽⁷⁾ Program Studi D3 Farmasi, Universitas Safin Pati

Email Korespondensi: alastrie@stikes-kartrasa.ac.id

ABSTRAK

Kejang demam merupakan bangkitan kejang yang terjadi pada kenaikan suhu tubuh (suhu rektal $> 38^{\circ}\text{C}$). Setiap kejang kemungkinan dapat menimbulkan epilepsi dan trauma pada otak. Prioritas selanjutnya berupa usaha untuk menghentikan serangan kejang akut yang biasanya dapat ditangani dengan pemberian obat anti kejang. Pemberian profilaksis intermiten dengan klobazam pada permulaan terjadinya kejang demam pertama memberikan hasil yang lebih baik. *Systematic review* ini bertujuan untuk mereview artikel-artikel terkait adanya penggunaan profilaksis intermiten klobazam vs diazepam untuk anak penderita kejang demam sederhana. Pencarian literatur menggunakan metode berupa database Google scholar, PubMed dan BMJ berdasarkan *keywords*. Artikel yang dipilih adalah artikel yang dipublikasikan antara tahun 2009-2023, *fulltext* dalam inggris, merupakan *original article* yang membandingkan efektivitas antara penggunaan profilaksis intermiten klobazam vs diazepam pada kejang demam pada anak. Hasil diperoleh 4 artikel yang relevan terhadap tujuan *systematic review* ini. Data bersifat homogen dengan RR 0,44 (CI 95%: 0,32-0,60) sehingga efektivitas terapi pemberian klobazam dibandingkan dengan diazepam tidak berbeda bermakna meskipun terdapat peluang efektivitas klobazam sebesar 0,44 kali dibandingkan dengan pemberian diazepam. Kemanjuran klobazam dibandingkan dengan diazepam, klobazam memiliki keunggulan lebih baik dibandingkan diazepam dalam mencegah kekambuhan kejang demam. Selain itu efek samping yang timbul pada klobazam secara signifikan jauh lebih rendah misalnya seperti mengantuk dan sedasi.

Kata kunci : KDS, Efektivitas, Profilaksis Intermiten, Klobazam, Diazepam

ABSTRACT

Febrile seizures are seizures that occur when body temperature rises (rectal temperature $> 38^{\circ}\text{C}$). Each seizure can possibly cause epilepsy and trauma to the brain. The next priority is efforts to stop acute seizure attacks which can usually be treated with anti-seizure medication. Intermittent prophylaxis with clobazam at the onset of the first febrile seizure provides better results. This systematic review aims to review articles related to the use of intermittent prophylaxis of clobazam vs diazepam for children suffering from simple febrile seizures. The literature search method uses Google Scholar, PubMed and BMJ databases based on keywords. The selected articles were articles published between 2009-2023, full text in English, were original articles comparing the effectiveness of intermittent prophylaxis use of clobazam vs diazepam in febrile seizures in children. The results obtained were 4 articles that were

relevant to the objectives of this systematic review. Data is homogeneous with RR of 0.44 (95% CI: 0.32-0.60) so that the therapeutic effectiveness of administering clobazam compared with diazepam is not significantly different even though there is a chance that the effectiveness of clobazam is 0.44 times compared with administering diazepam. The efficacy of clobazam compared to diazepam, clobazam has better advantages than diazepam in preventing recurrence of febrile seizures. Apart from that, the side effects that occur with clobazam are significantly lower, for example drowsiness and sedation.

Keywords: SFS, Effectiveness, Intermittent Prophylaxis, Clobazam, Diazepam

PENDAHULUAN

Kejang demam adalah serangan yang menyebabkan meningkatnya suhu tubuh (38°C atau lebih tinggi). Peningkatan suhu tubuh tersebut terjadi karena proses ekstrakranial. Kejang demam banyak dialami oleh 2-4% anak usia 6 bulan sampai 5 tahun. Anak yang terkena kejang tanpa demam lalu mengalami kejang demam lagi tidak dianggap mengalami kejang demam (Hasyim & Sudarmanto, 2022). Terjadinya kejang pada anak dapat menyebabkan epilepsi dan trauma pada otak. Insiden Kejang demam yang terjadi anak usia dibawah 5 tahun sebesar 2-2,5% (Deliana et al., 2002). Kejang demam lebih sering dialami oleh anak laki-laki dibanding pada anak Perempuan, perbandingannya yaitu 1,2-1,6 : 1,1. Sekitar 90 anak (62,2%) mengalami kejadian kejang demam berulang saat usia kurang dari 12 tahun dan 100 anak (45%) mengalami kejang demam pada usia lebih dari 12 tahun (Hasyim & Sudarmanto, 2022).

Pemberian terapi profilaksis terhadap kejang demam berulang penting untuk dilakukan, karena apabila terjadi terus menerus dapat memicu terjadinya kerusakan otak yang menetap. Ada 2 cara pemberian terapi profilaksis, yaitu pertama dengan memberikan profilaksis intermiten pada saat terjadi demam, kedua dengan pemberian profilaksis secara terus menerus dengan antikonvulsan yang dapat diberikan setiap hari. Profilaksis intermiten diberikan pada saat terjadinya demam sehingga pengobatan dengan antikonvulsan tersebut dapat langsung diberikan pada saat pasien

mengalami demam (Pusponegoro *et al.*, 2006).

Perbedaan efektivitas dari suatu obat sangat penting untuk diketahui karena obat adalah salah satu bahan yang apabila digunakan dengan benar mempunyai potensi besar untuk mencegah atau mengobati penyakit dan membantu mengatasi gangguan kesehatan. Di sisi lain, obat merupakan bahan kimia yang tidak hanya mempunyai efek terapeutik, tetapi juga dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan (efek samping), sehingga jika digunakan secara tidak tepat, bukan saja tidak berguna, bahkan berbahaya (BPOM Indonesia, 2022).

Klobazam dan diazepam adalah obat anti-kejang yang termasuk ke dalam golongan benzodiazepin. Efek sedasi, ataksia dan mengantuk merupakan efek samping dari golongan benzodiazepin. Diazepam umumnya digunakan secara oral atau dalam bentuk suppositoria untuk mencegah kejang demam pada anak namun menimbulkan pusing, ketidakseimbangan, dan mengantuk (Pavlidou *et al.*, 2006). Meskipun dalam satu golongan benzodiazepin namun klobazam mempunyai efek samping yang lebih ringan daripada diazepam. Menurut penelitian klobazam efektif digunakan dalam profilaksis kejang demam intermiten (Kumar & Gupta, 2019). Klobazam adalah obat pilihan pertama dan satu-satunya dari golongan benzodiazepin yang dapat digunakan dalam penanganan epilepsi. Klobazam merupakan antiepilepsi yang efektif digunakan pada orang dewasa

maupun anak-anak (Khosroshahi *et al.*, 2011).

Penanganan epilepsi harus dimulai dari dosis rendah, satu kali atau dua kali sehari tergantung dari sifat obatnya. Peningkatan dosis harus selalu dibawah pengawasan dokter dan perlu dilakukan pengawasan mulai dari efek samping yang akan terjadi sampai kejang terkontrol (*World Health Organization*, 2018). Dosis diazepam per rektal pada anak-anak usia 2-5 tahun yaitu 0,5 mg/kg; anak-anak 6-11 tahun sebesar 0,3 mg/kg; usia > 12 tahun sama dengan dosis dewasa. Dosis diazepam peroral anak-anak yaitu 0,2-0,3 mg/kg (dosis maksimum 10 mg); remaja sebesar 10 mg; Intra vena remaja sebesar 5 mg dapat diulangi dengan 2,5 mg jika diperlukan. Sedangkan untuk pemberian dosis klobazam secara peroral untuk anak-anak < 2 tahun pemberian dosis awal 0,5-1 mg/kg/hari; 2-16 tahun dosis awal 5 mg/hari dapat dinaikkan (tidak lebih dari 5 hari pengobatan) hingga maksimum 40 mg/hari (DIH, 2015).

Gauthier & Mattson (2015) menyatakan bahwa klobazam memberikan banyak manfaat bagi pasien epilepsi. Obat ini harus diresepkan oleh dokter sejak dini sebagai adjuvan terapi dalam pengobatan epilepsi refrakter. Talebian *et al.* (2017) menyatakan bahwa klobazam adalah benzodiazepin yang efektif dalam pengobatan kejang pada orang dewasa dan anak-anak. Efek samping klobazam serupa ke benzodiazepin lain, tetapi terjadi pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan diazepam. Mengingat hasil yang kontroversi tersebut, maka dari itu dilakukan penelitian untuk membandingkan efektivitas profilaksis intermiten klobazam oral versus diazepam oral pada kejang demam sederhana dengan tinjauan sistematis.

METODE

Jenis Penelitian

Prosedur pencarian pustaka dalam menyusun *systematic review* ini dengan

melakukan penelusuran literatur secara *online*, memakai instrumen pencari Google scholar, Pubmed dan BMJ. Subjek penelitian adalah anak berusia 6 bulan sampai dengan 5 tahun yang memiliki riwayat kejang demam sederhana (KDS) dan dilakukan intervensi pemberian klobazam dan diazepam untuk mengetahui efektivitas antara kedua obat tersebut dalam mencegah kekambuhan.

Kata Kunci

Keyword atau Kata kunci yang dipakai yaitu “*Simple Febrile Seizures*”, “*Febrile Convulsion*”, “*Intermittent Profilaxis*”, “*Clobazam AND Diazepam*”, “*Diazepam VERSUS Clobazam*”, “*Effectiveness*”, publikasi literatur dalam rentang waktu 15 tahun terakhir, serta penelitian menggunakan uji coba klinis (*clinical trial*) dan catatan ilmiah yang lengkap. Diperoleh 4 artikel yang dianggap relevan dengan masalah di atas.

Kriteria Sampel

Kriteria inklusi untuk penelitian ini yaitu artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 15 tahun terakhir antara tahun 2009-2023, artikel *Full text* yang memiliki hasil data *Intermittent Profilaxis* yang digunakan dalam pengobatan Kejang Demam Sederhana, artikel berbahasa inggris, artikel yang berupa *Original artikel* dan memuat *clinical trial* (uji klinis). Uji *clinical trial* dikehendaki karena uji klinis dapat menyelidiki dari penemuan kombinasi obat baru, melakukan prosedur pembedahan, perubahan perilaku dan gaya hidup, atau penemuan efektivitas perawatan obat baru. Salah satunya dalam penelitian ini adalah mengetahui perbedaan efektivitas pengobatan antara 2 obat yang digunakan.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel yang berupa artikel *review* menggunakan bahasa asing selain bahasa inggris, artikel yang tidak menjelaskan salah satu dari *Intermittent profilaksis* diazepam atau klobazam, artikel duplikasi

berupa artikel yang sama dari sumber yang berbeda. Serta publikasi yang berupa *systematic review*, *review papers/ articles*, *conference abstract*, *case reports*, *editorials*, dan *letters to the editor*.

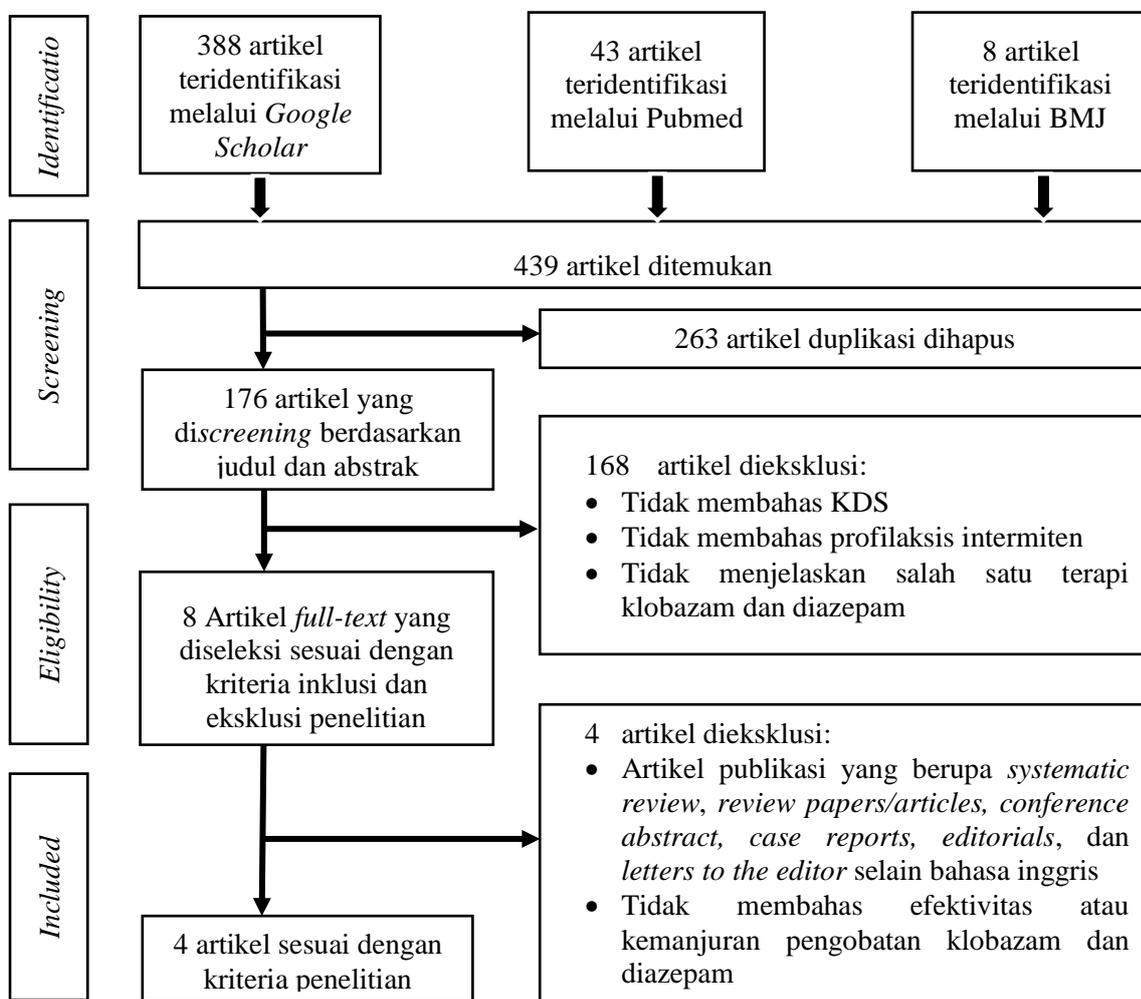
Pencarian dan Sortir Artikel

Setelah mendapatkan kata kunci yang relevan, maka dapat dilakukan pencarian pada website resmi data base masing-masing. Hasil penelusuran artikel mengenai penggunaan profilaksis intermiten pada pasien kejang demam sederhana dapat dilihat pada Gambar 1.

Ekstraksi Data

Penyusunan *systematic review* ini menggunakan empat strategi. Pertama, dilakukan pencarian artikel dari database Google Scholar, PubMed dan BMJ dengan

menggunakan *keyword Simple Febrile Seizures, Febrile Convulsion, Intermittent Profilaxis, Clobazam AND Diazepam, Diazepam VERSUS Clobazam, Effectiveness*. Kedua, disaring judul artikel yang sesuai dengan tujuan *systematic review*. Ketiga, dilakukan skrining relevansi yang sesuai dengan tujuan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Keempat, *download fulltext* jurnal yang telah sesuai dengan tujuan. Artikel yang di ekstraksi yaitu artikel yang memiliki judul yang sama pada pencarian jurnal menggunakan *database* sebelumnya, jurnal yang meneliti tentang intermiten profilaksis diazepam vs klobazam terhadap kejang demam sederhana, *original article* dan artikel yang dipublikasi antara tahun 2009-2023.



Gambar 1. Diagram penelusuran *database*

Hasil penelusuran diperoleh 8 judul yang dapat memenuhi kriteria inklusi yaitu metode penelitian berupa *Randomized Controlled Trial* (RCT) lalu dipilah lagi dan diperoleh 4 judul yang masuk kriteria eksklusi karena tidak membandingkan

efektivitas klobazam dan diazepam. Artikel yang akan dilakukan review merupakan empat judul yang tersisa. Data karakteristik artikel yang digunakan dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Data karakteristik artikel yang digunakan

| Karakteristik Studi | Khosroshahi <i>et al.</i> (2011) | Iqbal <i>et al.</i> (2014) | Talebian <i>et al.</i> (2017) | Sufian <i>et al.</i> (2019) |
|-----------------------|--|--|---|---|
| Jenis studi | RCT | RCT | RCT | <i>A Comparative Study</i> |
| Jenis terapi | Profilaksis intermiten | Profilaksis intermiten | Profilaksis intermiten | Profilaksis intermiten |
| Jumlah sampel: | | | | |
| a. Klobazam | 72 | 72 | 160 | 60 |
| b. Diazepam | 35 | 35 | 80 | 30 |
| | 37 | 37 | 80 | 30 |
| Dosis terapi | | | | |
| a. Klobazam | <ul style="list-style-type: none"> Anak ≤ 5 kg : 5 mg /hari Anak 6-10kg : 2 x sehari 5 mg Anak 11-15 kg : 2 x sehari 7,5 mg Anak > 15 kg : 2 x sehari 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> Anak ≤ 5 kg : 5 mg /hari Anak 6-10kg : 2 x sehari 5 mg Anak 11-15 kg : 2 x sehari 7,5 mg Anak > 15 kg : 2 x sehari 10 mg | <ul style="list-style-type: none"> Anak: 1 mg /kg setiap 12 jam | <ul style="list-style-type: none"> Anak: 1 x sehari 1 mg/kg (+ antipiretik) |
| b. Diazepam | 0,33 mg/kg setiap 8 jam | 0,33 mg/kg setiap 8 jam | 0,33 mg/kg setiap 8 jam | 0,5 mg/kg setiap 8 jam (+ antipiretik) |
| Lama terapi | 2 hari | 2 hari | 2 hari | 3 hari |
| Umur pasien | 6 – 60 bulan (5 tahun) | 6 – 60 bulan (5 tahun) | 6 - 60 bulan (5 tahun) | 6 – 60 bulan (5 tahun) |
| Tempat | Iran | Iran | Iran | Bangladesh |
| Outcome | Terapi intermiten klobazam lebih menguntungkan menurunkan demam dibandingkan diazepam dengan efikasi serupa namun secara signifikan efek samping lebih rendah seperti mengantuk dan sedasi | Terapi intermiten klobazam memiliki keunggulan lebih baik dibandingkan diazepam dengan efikasi serupa namun secara signifikan menurunkan efek samping seperti mengantuk dan sedasi | Klobazam dapat digunakan sebagai obat yang efektif untuk mencegah kekambuhan kejang demam pada anak | Kekambuhan kejang demam sederhana setelah profilaksis intermiten secara signifikan lebih banyak pada kelompok klobazam tetapi efek samping seperti mengantuk, sedasi dan inkoordinasi secara signifikan terlihat pada |

Penilaian Skor JADAD

Artikel dinilai dengan menggunakan skor JADAD untuk mengetahui kualitas metodologinya. Hasil penilaian kualitas artikel menggunakan skor JADAD dapat dilihat pada Tabel II. Skor JADAD dilakukan penilaian yang bertujuan untuk melihat kualitas metodologi yang digunakan yaitu berkisar dari 0 (sangat buruk) sampai 5 (ketat). Syarat suatu artikel dapat dilakukan

systematic review, artikel harus memiliki skor JADAD minimal 3. Hasil penilaian skor JADAD pada masing-masing artikel yaitu pada penelitian Khosroshahi *et al.* (2011) diperoleh skor 5, Iqbal *et al.* (2014) diperoleh skor 4, Talebian *et al.* (2017) diperoleh skor 4, dan Sufian *et al.* (2019) diperoleh skor 4 sehingga keempatnya dapat dilakukan analisis lebih lanjut kedalam *systematic review*.

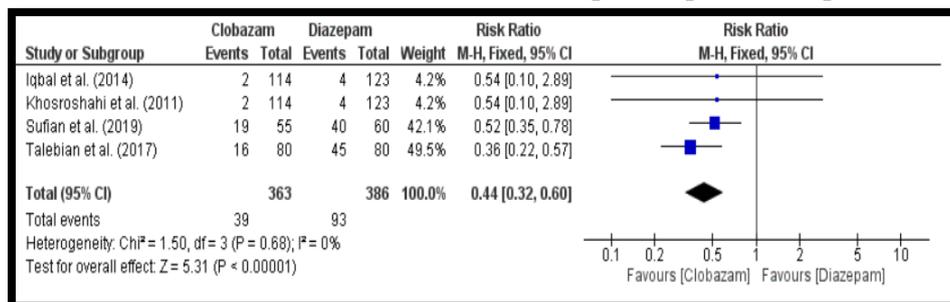
Tabel II. Penilaian Skor JADAD

| Kriteria | Khosroshahi <i>et al.</i> (2011) | Iqbal <i>et al.</i> (2014) | Talebian <i>et al.</i> (2017) | Sufian <i>et al.</i> (2019) |
|--|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Apakah dilakukan randomisasi? | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Apakah metode randomisasi disebutkan dengan jelas? | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Apakah penelitian buta ganda? | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Apakah metode pembutaan disebutkan dengan jelas? | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Apakah terdapat penjelasan tentang drop out? | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total skor | 5 | 4 | 4 | 4 |

Analisis Data Meta Analisis

Meta analisis memperlihatkan metode analisis kuantitatif yang memungkinkan sintesis hasil penelitian yang berbeda. Analisis pada meta-analisis didasarkan pada ketersediaan artefak informasi dari setiap hasil penelitian. Dengan kata lain, sebelum dilakukan integrasi, terlebih dahulu dilakukan

perbaikan awal artefak, dan dilakukan pengecekan atau ketidaklengkapannya (Sugiyanto, 2002). Analisis data meta analisis menggunakan perangkat lunak RevMan versi 5.4. Hasil *systematic review* dengan perangkat lunak RevMan versi 5.4 yang digunakan untuk membandingkan efektivitas pemberian klobazam versus diazepam dapat dilihat pada Gambar



2.

Gambar 2. Efektivitas klobazam versus diazepam

Rasio Relatif (RR) efektivitas dihitung dan 95% CI ditentukan. Heterogenitas (I^2) dinilai antar studi dengan menggunakan Chi-kuadrat (X^2) uji bila nilai p kurang dari 0,05. Model efek acak digunakan untuk mengumpulkan data jika heterogenitas (I^2) ada ($\geq 50\%$). Namun, model efek tetap digunakan untuk pengumpulan data jika heterogenitas (I^2) tidak ada ($<50\%$). Perbedaan antar perlakuan dianggap signifikan pada $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Systematic review ini membahas tentang efektivitas *Intermittent profilaksis* Diazepam vs klobazam pada kasus Kejang Demam sederhana serta efek sampingnya. Uji efektivitas disini merupakan suatu uji yang digunakan untuk mendeteksi efek terapi obat pada penyakit kejang demam sederhana (KDS) terutama pada bayi dan anak-anak. Data yang diperoleh akan membantu memberikan bukti bahwa akan ditemukan efek samping minimal saat menggunakan salah satu dari pemakaian antara klobazam atau diazepam.

Pada penelitian yang dilakukan (Khosroshahi *et al.* 2011) menunjukkan bahwa 37 pasien dalam kelompok diazepam dan 35 pasien dalam kelompok klobazam menyelesaikan penelitian. Pasien termasuk 41 (56,9%) laki-laki dan 31 (43,1%) subjek perempuan, dengan usia rata-rata 21 bulan (kisaran 7-60 bulan). Selama masa tindak lanjut (*follow up*) 12 bulan, 243 episode demam terjadi yang mencakup 116 (47,7%) episode di kelompok klobazam dan 127 (52,3%) episode pada kelompok diazepam. Sebanyak 2 pasien (1,7%) pada kelompok klobazam dan 4 pasien (3,1%) pada kelompok diazepam mengalami kejang demam pada episode demamnya ($p=0,474$). *Odds Ratio* (OR) klobazam dibandingkan diazepam sebesar 95% dengan *confidence interval* (CI) adalah 0,54 (0,01–3) dan angka yang diperlukan untuk jumlah yang

dibutuhkan untuk diobati atau *Number Needed to Treat* (NNT) adalah 71,43.

Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa klobazam oral untuk mencegah kekambuhan kejang demam sebanding dengan pemberian diazepam oral ($p=0,474$). Namun efek samping klobazam lebih rendah dibandingkan diazepam. Sedasi lebih sering terjadi pada pasien yang menerima diazepam dibandingkan dengan klobazam ($p<0,0001$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rose *et al.*, (2005) melaporkan bahwa ataksia akibat klobazam adalah jauh lebih rendah dibandingkan diazepam. Efek samping tersebut tidak ditemukan dalam penelitian ini. Efek samping seperti mual dan muntah tidak juga tidak ditemukan pada pasien di penelitian ini. Pemberian secara per oral memberikan dampak pada kepatuhan yang lebih baik (2 dosis selama 2 hari), dan lebih sedikit efek samping yang sama. Kemanjuran klobazam dibandingkan dengan diazepam, klobazam lebih unggul dari diazepam, untuk profilaksis kejang demam (Khosroshahi *et al.*, 2011).

Pada penelitian yang dilakukan (Iqbal *et al.*, 2014) sebanyak 37 pasien pada kelompok diazepam dan 35 pasien pada kelompok klobazam menyelesaikan penelitian. Dari total pasien, 41 (56,9%) adalah laki-laki dan 31 (43,1%) perempuan. Usia rata-rata pasien berusia 21 bulan (kisaran 7-60 bulan). Selama masa tindak lanjut (*follow up*) 12 bulan, 243 episode demam terjadi yang mencakup 116 (47,7%) episode di kelompok klobazam dan 127 (52,3%) episode pada kelompok diazepam. Sebanyak 2 pasien (1,7%) pada kelompok klobazam dan 4 pasien (3,1%) pada kelompok diazepam berada dalam episode demam ($p=0,474$). *Odds ratio* (OR) klobazam dibandingkan diazepam sebesar 95% *Confidence interval* (CI) adalah 0,54 (0,01-3) dan jumlah yang dibutuhkan untuk diobati atau *Number Needed to Treat* (NNT) adalah 71,43. Semakin kecil nilai

NNT maka penelitian tersebut semakin layak untuk diterapkan.

Pada penelitian yang dilakukan (Talebian *et al.*, 2017) menunjukkan bahwa total ada 160 anak yang diteliti dalam penelitian ini. Usia rata-rata anak-anak yang diberi diazepam dan kelompok klobazam sebesar $29,61 \pm 13,1$ dan $29,7 \pm 11,5$ bulan, masing-masing ($p=0,755$). Kedua kelompok tersebut tidak berbeda signifikan mengenai karakteristik demografi. Kedua kelompok tersebut tidak berbeda signifikan pada saat mengalami kejang dalam hal peningkatan suhu tubuh ($p=0,967$). Infeksi saluran kemih dan virus herpes simpleks masing-masing adalah penyebab umum yang terbanyak dan terkecil terjadinya demam pada kedua kelompok tersebut. Kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan dalam hal penyebab demam ($p=0,519$). Kedua kelompok tersebut berbeda signifikan mengenai frekuensi kekambuhan dalam 3, 6 dan 12 bulan setelah timbulnya kejang demam pertama. Kelompok diobati dengan diazepam menunjukkan frekuensi kejang demam yang lebih tinggi tingkat kekambuhannya di semua periode. Perbandingan frekuensi rata-rata kekambuhan kejang demam antara kedua kelompok menunjukkan bahwa jumlah rata-rata kekambuhan kejang demam secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang diobati dengan diazepam daripada yang diobati menggunakan klobazam ($p=0,001$). Mayoritas anak-anak di kedua kelompok tidak mengalami efek samping obat. Efek mengantuk terjadi pada kelompok yang diobati dengan diazepam, dan ketidakseimbangan (*imbalance*) dalam kelompok klobazam adalah efek yang paling sering ditemukan pada masing-masing terapi. Kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan dalam hal efek samping obat ($p=0,194$).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Sufian *et al.*, 2019) menunjukkan bahwa 17 (56,7%) laki-laki dan 13 (43,3%) perempuan, dengan usia rata-rata

$25,7 \pm 13,6$ bulan, dengan rata-rata berat badan $12,8 \pm 3,5$ kilogram pada kelompok klobazam. Sebanyak 14 (46,7%) laki-laki dan 16 (53,3%) perempuan, dengan usia rata-rata $21,3 \pm 13,8$ bulan, dengan rata-rata berat badan $11,1 \pm 2,9$ kilogram pada kelompok diazepam. Sejak pertama mengalami serangan kejang demam sederhana; 115 episode mengalami fase istirahat pernah terjadi yang mencakup 55 (47,8%) episode pada kelompok klobazam, 60 (52,2%) episode pada kelompok diazepam. Kejadian efek samping obat secara berurutan sebanyak 11 (36,7%), 9 (30,0%), 9 (30,0%) pada kelompok diazepam dan 4 (13,3%), 2 (6,7%), 1 (3,3%) kasus pada kelompok klobazam mengalami sedasi, mengantuk dan inkoordinasi ($p < 0,05\%$). Sedangkan sebanyak 10 pasien (33,3%) pada kelompok klobazam dan 3 pasien (10%) pada kelompok diazepam mengalami kejang demam dalam episode demamnya ($p=0,029$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gulati *et al.*, (2006) menyatakan bahwa lebih banyak rasa kantuk pada pasien yang diobati dengan klobazam dibandingkan pada pasien yang menerima diazepam. Penyebabnya adalah penggunaan obat antipiretik pada kedua kelompok. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa efek samping klobazam tidak terlalu besar dibandingkan efek samping yang ditimbulkan karena pengobatan dengan diazepam.

Penelitian Manreza *et al.*, (1997) pada 50 anak dengan kejang demam dan menemukan bahwa klobazam adalah profilaksis yang efektif untuk kejang demam. Tingkat kekambuhan adalah 1,7% di kelompok clobazam dan 22,9% pada kelompok antipiretik saja kelompok ($p < 0,0001$). Khasiat dan keamanan profilaksis intermiten clobazam untuk kejang demam secara prospektif melalui *randomized double-blind placebo controlled trial* menyatakan bahwa 1,7% kekambuhan kejang pada kelompok

clobazam vs 12,5% pada kelompok plasebo ($p=0,01$) (Rose *et al.*, 2005).

Pada Gambar 2 dapat dilihat keseluruhan data bersifat homogen dengan RR 0,44 (CI 95%: 0,32-0,60) sehingga efektivitas terapi pemberian klobazam dibandingkan dengan diazepam tidak berbeda bermakna meskipun terdapat peluang efektivitas klobazam sebesar 0,44 kali dibandingkan dengan pemberian diazepam. Hasil penelitian dari empat artikel yang telah dianalisis memberikan hasil bahwa efektivitas pemberian klobazam versus diazepam yaitu tidak ada perbedaan signifikan antara keduanya. Oleh karena itu pemberian klobazam versus diazepam mempunyai efektivitas sama.

SIMPULAN

Hasil dari *systematic review* pada empat jurnal terapi klobazam versus diazepam terhadap efektivitas profilaksis intermiten pada kejang demam sederhana pada anak-anak menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna, meskipun terdapat peluang efektivitas klobazam sebesar 0,44 kali dibandingkan dengan pemberian diazepam. Efektifitas terapi antara klobazam maupun diazepam adalah sama. Kemanjuran klobazam oral lebih baik dalam mencegah kekambuhan kejang demam dibandingkan dengan diazepam oral. Selain memiliki keunggulan lebih baik dibandingkan diazepam efek samping yang timbul pada klobazam secara signifikan jauh lebih rendah misalnya seperti mengantuk dan sedasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Systematic review ini dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terimakasih kepada Bapak & Ibu Dosen di STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung Jawa Timur, Universitas Ngudi Waluyo Ungaran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Universitas Safin Pati Jawa Tengah Indonesia, yang

sudah banyak membantu dalam penulisan *systematic review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia. (2022). Manfaat Terapi Yang Optimal Diperoleh Dari Penggunaan Obat Yang Tepat. *Pusat Data Dan Informasi Obat Dan Makanan*.
- Deliana, M., Bagian Ilmu Kesehatan Anak USU, S. F., & Adam Malik Medan Jl Bunga Lau, R. H. (2002). Tata Laksana Kejang Demam pada Anak. *Sari Pediatri*, 4(2), 59–62.
- Gauthier, A. C., & Mattson, R. H. (2015). Clobazam: A Safe, Efficacious, and Newly Rediscovered Therapeutic for Epilepsy. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 21(7), 543–548. <https://doi.org/10.1111/cns.12399>
- Gulati, S., Saini, D., Pandey, R. M., & Kalra, V. (2006). A Randomized Controlled Trial To Compare Efficacy Of Oral Clobazam With Oral Diazepam For Prophylaxis Of Febrile Seizures. *Neuropediatrics*, 37. <https://doi.org/10.1055/s-2006-945933>
- Hasyim, R. L., & Sudarmanto. (2022). Kejang Demam Kompleks Pada Anak Laki-Laki Usia 4 Tahun : Laporan Kasus. *CME (Continuing Medical Education)*, 886–8893.
- Iqbal, S., Ullah, M., Sultana, R., & Chowdhury, M. A. (2014). Clobazam is a Better Option for Intermittent Prophylaxis of Febrile Convulsion. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*, 13(3), 62–64. <https://doi.org/10.3329/cmoshmcj.v13i3.21027>
- Judith, A. (2015). Drug Information Handbook, 17th Edition. In *American Pharmacists Association*.
- Khosroshahi, N., Faramarzi, F., Salamati, P., Haghghi, S. M. O., & Kamrani, K. (2011). Diazepam versus

- clobazam for intermittent prophylaxis of febrile seizures. *Indian Journal of Pediatrics*, 78(1),38–40.
<https://doi.org/10.1007/s12098-010-0220-0>
- Kumar, V., & Gupta, A. (2019). Intermittent clobazam prophylaxis in simple febrile convulsions: a randomised controlled trial. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 6(2), 732. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20190720>
- Manreza, M. L., Gherpelli, J. L., Machado-Haertel, L. R., Pedreira, C. C., Heise, C. O., & Diament, A. (1997). Treatment of febrile seizures with intermittent clobazam. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 55(4), 757–761. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1997000500012>
- Pavlidou, E., Tzitiridou, M., & Panteliadis, C. (2006). Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: Long-term prospective controlled study. *Journal of Child Neurology*, 21(12), 1036–1040. <https://doi.org/10.1177/7010.2006.00221>
- Pusponegoro, H., Widodo, D. P., & Ismael, S. (Ikatan D. A. I. (2006). Konsensus Penatalaksanaan Kejang Demam. *Ikatan Dokter Anak Indonesia*, 1–23. <https://www.idai.or.id/professional-resources/pedoman-konsensus/konsensus-penatalaksanaan-kejang-demam>
- Rose, W., Kirubakaran, C., & Scott, J. X. (2005). Intermittent clobazam therapy in febrile seizures. *Indian Journal of Pediatrics*, 72(1), 31–33. <https://doi.org/10.1007/BF02760577>
- Sufian, A., Ghosh, U. K., Islam, T., & Sultana, A. (2019). *Recurrence of Simple Febrile Seizure who follows Intermittent Prophylaxis : A Comparative Study Between Clobazam and Diazepam Recurrence of Simple Febrile Seizure who follows Intermittent Prophylaxis : A Comparative Study Between Clobazam and Diazepam. July.*
- Sugiyanto. (2002). Penerapan Meta-analisis dan Pengembangan Meta Teori. *Materi Kuliah Program Pendidikan Doktor Psikologi UGM (Tidak Diterbitkan)*, Yogyakarta.
- Talebian, A., Vafaei, S., Sharif, M., Akbari, H., Sehat, M., Kheirkhah, D., & Talebian, M. (2017). Comparison of the effects of clobazam and diazepam in prevention of recurrent febrile seizure. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 5(1), 49. <https://doi.org/10.5455/jrmds.20175110>
- World Health Organization. (2018). *Epilepsy: A Manual for Physicians*. 1–31.