

**EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING YOGYAKARTA**

SKRIPSI



Oleh :

RAHMATYA KURNIAJATI

16613044

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2020

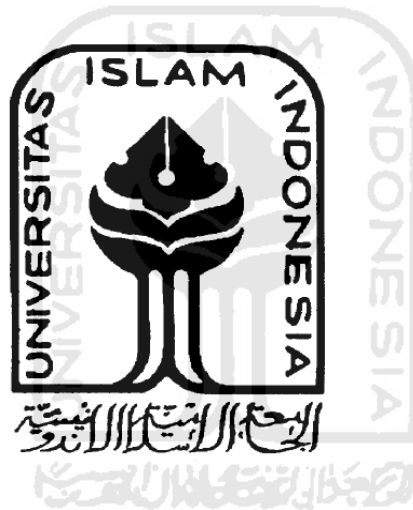
**EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING YOGYAKARTA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Oleh :

RAHMATYA KURNIAJATI

16613044

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2020

SKRIPSI

EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT SEBAGAI TERAPI EPILEPSI DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING YOGYAKARTA

Yang diajukan oleh :



Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt

Pembimbing Pendamping

Isti Mutmainah, M.Farm., Apt

SKRIPSI

EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT SEBAGAI TERAPI EPILEPSI DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING YOGYAKARTA

Oleh :

RAHMATYA KURNIAJATI

16613044

Telah lolos uji etik penelitian

Data dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

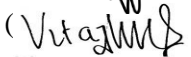
Universitas Islam Indonesia

Tanggal :

Ketua Penguji : Yosi Febrianti, S.Farm., M.Sc., Apt.

()

Anggota : 1. Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt.

()

2. Isti Mutmainah, M.Farm., Apt.

()

3. dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA

()

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia




Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 25 Agustus 2020

Penulis,



Rahmatya Kurniajati

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis dimudahkan dan dilancarkan selama proses penyusunan hingga selesainya skripsi ini, semoga karya ini dapat bermanfaat dan menjadi langkah awal untuk menuju tahap selanjutnya. Karya kecil ini kupersembahkan untuk orang-orang yang kusayangi :

1. Kedua orangtua yang paling berharga dalam kehidupan saya, ayahanda H. Supardi dan ibunda Hj. Haryani yang telah memberikan kasih sayang berlimpah, doa, motivasi, perhatian, dukungan serta teladan yang tak henti mengalir. Terimakasih juga untuk adik kandungku (Luthfiah Isnaini) yang telah memberikan semangat dan untuk seseorang yang spesial (Rizal HR) setia menemani, mendoakan, mendengarkan keluh kesah dan memberi masukan untuk memperbaiki kata-kata dalam proses penyusunan skripsi ini.
2. Sahabat seperjuangan DUE valproat maupun karbamazepin (Rezta, Gemala, Ayu, Priska, Lidia, Gayatri) serta grub fenitoin. Terimakasih atas semangat, segala bantuan, suka duka dan motivasi yang diberikan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Teman-teman farmasi angkatan 2016, terutama sahabat terbaik (Rezta Kurnia dan Rahmawati PS), terima kasih untuk pertemanan yang sangat berkesan selama ini dan semoga kita dipertemukan kembali oleh Allah setelah bekerja. Terima kasih juga untuk teman praktikum yang setia membantu dalam segala hal dari semester awal sampai akhir, segala bantuan dan semangat dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Serta semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang turut serta mendukung dan mendoakan saya, semoga Allah membalas segala kebaikan anda semua. Amin yarobbal'alam.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdulillahirabbil'alamin. Dengan mengucapkan puji syukur tak terhingga saya panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpah karunia, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. Berkat rahmat dan pertolongan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Evaluasi Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak baik dalam bentuk material maupun non-material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan saran dan bantuan dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
2. Ibu Isti Mutmainah, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberi saran dan bantuan dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
3. Bapak dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan serta perbaikan skripsi ini.
4. Yosi Febrianti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan serta perbaikan skripsi ini.
5. Ibu Sista Werdyani, S.Farm., M.Biotech., Apt. selaku dosen pembimbingan akademik yang telah memberikan dukungan dalam kuliah maupun skripsi ini.
6. Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
7. Pimpinan serta staff RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta yang telah memberikan izin dan bantuan kepada penulis untuk melakukan penelitian.
8. Bapak dan Ibu dosen pengajar Program Studi Farmasi maupun laboran pengampu praktikum yang telah banyak memberikan ilmu dan teladan selama masa perkuliahan.

9. Pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam kelancaran pengerjaan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas semua pihak yang telah membantu. Akhirnya dengan segala kerendahan hati, penulis berharap kritik dan saran atas segala kekurangan dan keterbatasan penelitian ini. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat untuk banyak pihak dan perkembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 25 Agustus 2020

Penulis,



Rahmatya Kurniajati



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUTAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Pustaka	4
2.1.1 Epilepsi	4
2.1.1.1 Definisi	4
2.1.1.2 Epidemiologi	4
2.1.1.3 Etiologi	4
2.1.1.4 Patofisiologi	5
2.1.1.5 Tipe Epilepsi	6
2.1.1.6 Pilihan Obat Epilepsi	8
2.1.2 Valproat	9
2.1.2.1 Indikasi	9
2.1.2.2 Mekanisme Aksi	10

2.1.2.3 Bentuk Sediaan	10
2.1.2.4 Dosis Pemberian	11
2.1.2.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik	11
2.1.2.6 Efek Samping	12
2.1.2.8 Efektivitas Terapi	14
2.1.3 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)	14
2.2 Landasan Teori	16
BAB III METODE PENELITIAN	18
3.1 Rancangan Penelitian	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.3 Populasi dan Sampel	18
3.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian	19
3.5 Pengumpulan Data	20
3.6 Pengolahan dan Analisis Data	21
3.7 Alur Penelitian	22
3.8 Etika Penelitian	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian	24
4.2 Pola Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi	27
4.2.1 Rata-rata Dosis Valproat sebagai Terapi Epilepsi	27
4.2.2 Obat Antiepilepsi yang Dikombinasikan dengan Valproat	30
4.3 Respon Klinis Penggunaan Valproat	32
4.4 Efek Samping Penggunaan Valproat sebagai terapi Epilepsi	36
4.5 Kelemahan Penelitian	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe epilepsi	6
Tabel 2.2 Pilihan obat antiepilepsi berdasarkan tipe kejang	8
Tabel 2.3 Reaksi efek samping valproat berdasarkan tingkat kejadian	12
Tabel 2.4 Reaksi efek samping valproat berdasarkan rentang usia	13
Tabel 4.1 Distribusi karakteristik subjek penelitian	24
Tabel 4.2.1 Rata-rata dosis valproat berdasarkan kategori usia	27
Tabel 4.2.3 Kombinasi obat antiepilepsi dengan valproat	31
Tabel 4.3.1 Respon klinis valproat	33
Tabel 4.3.2 Gambaran Penggunaan valproat secara umum	34
Tabel 4.4 Gambaran efek samping valproat sebagai terapi antiepilepsi	37



DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Alur Penelitian 22



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian	46
Lampiran 2. Lembar Pengambilan Data	47
Lampiran 3. Uji Normalitas	49
Lampiran 4. Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	50
Lampiran 5. Uji <i>Man-Whitney</i>	51
Lampiran 6. Surat Pernyataan Penelitian	52
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta	53
Lampiran 8. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	54



Evaluasi Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi Di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

Rahmatya KurniaJati

Program Studi Farmasi

INTISARI

Epilepsi merupakan suatu penyakit kelainan neurologis kronis yang ditandai dengan kejadian bangkitan berulang. Salah satu obat yang digunakan untuk mengendalikan bangkitan epilepsi adalah valproat. Valproat ini, digunakan sebagai obat lini pertama yang telah terbukti efektif pada pengobatan pasien epilepsi umum (*general epilepsy*). Namun valproat diketahui termasuk obat dengan indeks terapi sempit dan dapat menimbulkan efek samping seperti pusing, tremor, gangguan keseimbangan hingga hepatotoksitas jika digunakan jangka panjang. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan evaluasi sesuai kriteria *World Health Organization* (WHO). Evaluasi penggunaan obat ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan, respon klinis, dan efek samping obat. Penelitian ini dilakukan secara non-eksperimental yang bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Pengumpulan data diambil melalui data sekunder rekam medis pada pasien epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019 secara retrospektif. Penelitian ini melibatkan 47 pasien epilepsi dengan total 219 penggunaan valproat. Diagnosa tipe epilepsi yang ditemukan yakni absen, tonik klonik, parsial dan sekunder. Pasien yang mengalami epilepsi pada penelitian ini 55,3% adalah laki-laki dan berusia dewasa 48,9%. Dosis rata-rata tertinggi ditemukan pada kelompok usia dewasa sebesar $464,29 \pm 88,54$ mg/hari baik digunakan secara monoterapi maupun kombinasi. Kombinasi obat terbanyak valproat yang digunakan bersamaan dengan antiepilepsi lainnya yakni fenobarbital (23,73%). Respon klinis paling baik dalam pengendalian bangkitan baik monoterapi maupun kombinasi dengan dosis 250-500 mg/hari. Terdapat 24 pengguna valproat mengalami efek samping umum yang terjadi dengan persentase tertinggi yakni pusing (50%).

Kata kunci : Epilepsi, Antiepilepsi, Valproat, Evaluasi penggunaan obat.

Evaluation of the Use of Valproic as an Epileptic Therapy at RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

Rahmatya KurniaJati

Pharmacy Department

ABSTRACT

Epilepsy is chronic neurological disorder characterized by repeated seizure. One of drugs used to control the seizure to epilepsy is valproate. Valproate is used as the first drug that is effective in the treatment of patients with generalized epilepsy. However, valproate is known to be a drug with a narrow therapeutic index and causes a high incidence of side effect to dizziness, tremors, unsteadiness, and potential to hepatotoxicity if it's used for long term. Based on this, necessary for evaluation according to the criteria World Health Organization (WHO). This evaluation aims to determine the pattern of use, clinical response, and drug side effects. The study was a descriptive non-experimental research design with cross-sectional design. Data collection was taken through secondary data on retrospectively medical records for epilepsy patients at PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta Hospital in 2019. The study involved 47 epilepsy patients consisting of 219 valproate use. Diagnosed of the type epilepsy found is absence, tonic clonic, partial, and secondary epilepsy. This research show the highest proportion of patients epilepsy getting valproate is a male sex of 55,3% and adults aged 48,9%. The highest mean dose was found in the adults population of 464,29±88,54 mg/day both for monotherapy and combination therapy. The most common drug combination valproate used with other antiepileptic drugs is phenobarbital (23,73%). The best clinical response in the control of seizure is either monotherapy or combination therapy with a dose of 250-500 mg/day. There are 24 uses of valproate experiencing side effects which is common occurrence with the highest percentage of dizziness (50%).

Keywords : Epilepsy, Antiepileptic, Valproate, Drug Use Evaluation.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan suatu penyakit kelainan neurologis kronis yang ditandai dengan kejadian bangkitan berulang. Menurut *World Health Organization (WHO, 2012)* prevalensi kejadian epilepsi tergolong tinggi di dunia dengan insiden kejadian berkisar 70% kasus per 100.000 orang pertahun lebih sedikit terjadi di negara maju dibandingkan dengan negara berkembang. Indonesia termasuk salah satu negara berkembang. Menurut (PERDOSSI, 2014) di Indonesia prevalensi kejadian epilepsi diperkirakan sebesar <5% dengan rata-rata kejadian epilepsi per 100.000 penduduk. Kejadian epilepsi paling tinggi pada anak dengan tertinggi kedua terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 65 tahun. Berdasarkan angka persepsian antiepilepsi setiap tahunnya dapat dikatakan meningkat.

Valproat merupakan salah satu obat antiepilepsi yang diresepkan di Indonesia. Obat valproat ini, digunakan sebagai obat lini pertama yang telah terbukti efektif pada pengobatan pasien epilepsi umum (*general epilepsy*). Berdasarkan data tingkat kejadian pemberian valproat dalam klinis memberikan keefektifan pengobatan terhadap semua jenis epilepsi (Tatum, 2010). Valproat dapat diperoleh pada tingkat fasilitas kesehatan I, II, dan III (Kemenkes RI, 2017b) yang artinya obat tersebut harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan untuk memenuhi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) hingga saat ini. Selain itu valproat dapat digunakan pada kategori anak, dewasa dan geriatri. Valproat juga tersedia dengan bentuk sediaan sirup yang mudah diberikan untuk anak serta untuk dewasa tersedia tablet salut enterik dan tablet lepas lambat yang memberikan keefektifan masing-masing untuk keberhasilan terapi.

Namun demikian, valproat menjadi obat pilihan yang harus dilakukan evaluasi dilihat berdasarkan kriteria (WHO, 2003) yaitu obat dengan kategori mahal, obat dengan indeks terapi sempit, beresiko adanya kejadian efek samping yang tinggi. Indeks terapi sempit pada valproat rentan untuk menimbulkan efek samping seperti gangguan sistem syaraf pusat, tremor, dan menurunnya kesadaran atau keseimbangan, hingga menunjukkan efek samping yang bermasalah seperti

ataksia, hepatoksisitas, trombositopenia, hiperamonemia, dan dapat menimbulkan reaksi serius seperti menghambat pertumbuhan anak (Marliando *et al.*, 2018). Efek samping yang tidak diharapkan dapat timbul ketika penggunaan valproat yang dikombinasikan dengan antiepilepsi lain. Hal inilah yang mendasari perlunya dilakukan evaluasi penggunaan obat.

Evaluasi penggunaan obat adalah sistem evaluasi penggunaan obat yang dilakukan secara terus-menerus dan terstruktur dengan tujuan untuk memastikan terapi obat yang digunakan telah memenuhi standar pengobatan (WHO, 2003). Berdasarkan penelitian (Veronica, 2017) pada tahun 2014-2016 sebanyak 255 resep obat antiepilepsi yang berpeluang digunakan secara kombinasi, terdapat setengah kasus dari resep yang menunjukkan efek samping maupun berpotensi adanya interaksi obat valproat dengan obat lain yang perlu dilakukan pemantauan.

Pada penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2017 dengan kriteria pasien yang digunakan hanya pada pasien terbatas yaitu pasien usia dibawah 11 tahun (Veronica, 2017). Penelitian tersebut hanya mengevaluasi pola peresepan dan kerasionalan penggunaan asam valproat pada pasien epilepsi pada kelompok tertentu tanpa mengevaluasi respon klinis pasien terkait bangkitan berulang yang menurun atau meningkat, hingga efek samping obat yang timbul pada penggunaan valproat. Selain itu penelitian tersebut tidak dilakukan pada sekelompok usia dewasa dan geriatri, sehingga pada penelitian ini perlu dilakukan pada subjek pasien yang lebih kompleks. Sementara itu evaluasi penggunaan valproat belum pernah dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta terkait penggunaan antiepilepsi. Berdasarkan hal tersebut, maka valproat menjadi salah satu obat yang perlu dilakukan evaluasi penggunaannya berdasarkan kesesuaian pola penggunaan valproat, respon klinis pasien dan ada tidaknya kejadian efek samping yang terjadi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola penggunaan valproat sebagai terapi antiepilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019 ?
2. Bagaimana respon klinis valproat sebagai antiepilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019 ?
3. Bagaimana efek samping valproat pada pasien epilepsi yang terjadi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pola penggunaan obat pada pasien epilepsi yang mendapatkan valproat di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019.
2. Mengetahui respon klinis valproat sebagai terapi antiepilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019.
3. Mengetahui efek samping yang terjadi akibat penggunaan valproat pada pasien epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Masyarakat
Diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan bermanfaat bagi masyarakat khususnya pasien yang menerima terapi valproat agar memahami pentingnya pengetahuan terhadap penggunaan obat antiepilepsi.
2. Bagi Rumah Sakit dan Fasilitas Kesehatan Lainnya
Penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan dan masukan bagi RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta dalam meningkatkan mutu pelayanan khususnya terkait pengobatan penggunaan antiepilepsi khususnya valproat di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta.
3. Bagi Peneliti
Penelitian ini dapat memperluas dan memperdalam ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam melakukan penelitian evaluasi penggunaan obat valproat yang merupakan salah satu aktivitas pelayanan farmasi klinis di fasilitas kesehatan.

BAB II
STUDI PUSTAKA
2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1 Epilepsi

2.1.1.1 Definisi

Epilepsi merupakan gangguan susunan saraf pusat (SSP) yang terjadi secara bangkitan, bersifat spontan dan berulang. Bangkitan dapat diartikan sebagai modifikasi fungsi otak yang bersifat tiba-tiba, berasal dari sekelompok besar sel-sel otak. Istilah epilepsi hanya dapat digunakan untuk kejadian bangkitan yang tidak hanya diterjadi sekali (Harsono, 2007). Terdapat dua kategori dari bangkitan kejang yaitu kejang parsial dan kejang umum. Kejang parsial terjadi karena adanya lesi pada satu bagian dari cerebral cortex, sehingga menyebabkan penurunan kesadaran. Sedangkan kejang umum, lesi mencakup area yang lebih luas dari cerebral cortex dan biasanya mengenai kedua hemisferium cerebral (Engel, 2001).

2.1.1.2 Epidemiologi

Epilepsi dapat pada semua kategori umur dan dapat terjadi pada laki-laki maupun perempuan. Jumlah penderita epilepsi meliputi 1-2% dari populasi. Secara umum diperoleh gambaran bahwa puncak kejadian epilepsi terjadi pada golongan anak, menurun pada remaja kemudian meningkat kembali pada usia lanjut. Insidensi epilepsi dinegara berkembang lebih tinggi dua kali lipat dibandingkan dengan negara maju yang lebih rendah yaitu 500/1000 kejadian. Terdapat sekitar 3,5 kasus baru dengan proporsi sebagai berikut : 40% golongan anak, 40% golongan dewasa, dan 20% golongan lanjut usia (Harsono, 2007).

2.1.1.3 Etiologi

Etiologi dari epilepsi adalah multifaktorial. Sekitar 60% kasus epilepsi tidak dapat dipastikan penyebabnya atau biasa disebut epilepsi idiopatik. Sedangkan 40% kasus dapat diketahui penyebabnya atau biasa disebut epilepsi simtomatik (PERDOSSI, 2014). Menurut (Harsono, 2007) penyebab epilepsi terdiri dari beberapa golongan :

1. Epilepsi primer (idiopatik)

Pada epilepsi primer ini tidak ditemukan adanya kelainan anatomik seperti neoplasma atau trauma yang menimbulkan kejadian kejang. Sehingga pada epilepsi primer ini diduga hanya terjadi gangguan keseimbangan dalam sel saraf di jaringan otak yang abnormal.

2. Epilepsi sekunder (simptomatik)

Pada epilepsi sekunder ini dapat dipastikan menyebabkan seperti kelainan jaringan otak yang dikarenakan bawaan sejak lahir, atau terdapat jaringan parut yang mengakibatkan kerusakan otak yang terjadi pada saat lahir atau pada masa pertumbuhan anak menjadi dewasa. Gangguan ini bersifat *reversible*, artinya dapat kembali seperti semula.

3. Epilepsi kriptogenik

Pada sindrom epilepsi ini terjadi akibat abnormalitas parsial yang sulit dilakukan identifikasi sesuai gejala klinis dan harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut (PERDOSSI, 2014).

2.1.1.4 Patofisiologi

Bangkitan epilepsi terjadi apabila adanya penghambatan pada sekelompok kecil neuron yang abnormal atau adanya ketidakseimbangan antara neurotransmitter eksitator dan inhibitor di sistem syaraf pusat. Neurotransmitter eksitator dan inhibitor yang tidak seimbang terjadi akibat adanya perubahan atau perpindahan sinyal diberbagai tempat sesuai fungsi otak. Neurotransmitter pada proses eksitasi adalah glutamat, sedangkan neurotransmitter pada proses inhibitor adalah asam aminobutirik (GABA). Dalam keadaan normal aktivitas neurotransmitter otak terjadi, karena adanya perpindahan sinyal dari satu neuron ke neuron lain, dimulai antara akson terminal suatu neuron dengan dendrit neuron yang lain melalui sinaps. Sinaps adalah tempat terpenting pada proses perpindahan elektrolit dan sekresi neurotransmitter yang terdapat pada vesikel presinaps. Perlu diketahui bahwa keseimbangan ion-ion didalam sel dan diluar sel sangat terpengaruh dengan elektrolit dan neurotransmitter apabila berikatan dengan reseptornya, serta keluar masuknya elektrolit sesuai kanalnya masing-masing.

Aktivitas tersebut dapat menyebabkan depolarisasi, repolarisasi dan hiperpolarisasi. Depolarisasi adalah keadaan dimana perubahan dalam potensial membran istirahat yang lebih positif, sedangkan repolarisasi (kebalikan dari depolarisasi) adalah keadaan yang mengacu pada perubahan dalam potensial membran kembali ke nilai negatif. Hiperpolarisasi adalah peningkatan besar potensial membran negatif menjadi lebih terpolarisasi dibandingkan pada potensial istirahat. Selanjutnya sel-sel neuron yang berada di kortek akan memproyeksikan potensial eksitasi yang kemudian di teruskan oleh akson. Sel interneuron yang berfungsi sebagai inhibisi. Elektrolit yang terlibat dalam aktivitas otak yaitu Natrium (Na^+), kalsium (Ca^{2+}), kalium (K^+), magnesium (Mg^{2+}) dan klorida (Cl^-). Secara klinis bangkitan epilepsi akan tampak apabila cetusan listrik dari neuron yang abnormal terjadi secara bersamaan, membentuk suatu aktivitas listrik didalam otak (Harsono, 2007). Sampai pertengahan tahun 2001 para peneliti epilepsi perkembangan terbaru menunjukkan telah diketahui kelainan yang bertanggung jawab atas epilepsi termasuk masalah ligand-gated (subunit reseptor asetilkolin nikotinat) dan voltage-gated (subunit saluran kalium dan natrium).

2.1.1.5 Tipe Epilepsi

Klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe bangkitan menurut (PERDOSSI, 2014) sesuai standar yang telah ditetapkan oleh *Internasional League Against Epilepsy* (ILAE) sehingga digunakan untuk menentukan terapi epilepsi. Berikut merupakan klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe bangkitan :

Tabel 2.1. Klasifikasi Epilepsi berdasarkan Tipe Bangkitan

Tipe Bangkitan	Klasifikasi	Penyebab
1. Bangkitan Parsial / Fokal		
Bangkitan Epilepsi Parsial Sederhana	- Dengan Gejala Motorik	Refleks korteks motorik yang mengakibatkan terjadinya perubahan aktivitas otot.
	- Dengan Gejala Somatosensorik	
	- Dengan Gejala Otonom	
	- Dengan Gejala Psikis	

Bangkitan Epilepsi Parsial Kompleks	<ul style="list-style-type: none"> - Bangkitan Epilepsi Parsial Sederhana yang diikuti dengan Gangguan Kesadaran. - Bangkitan yang disertai Gangguan Kesadaran Sejak Awal Bangkitan. 	Kesadaran yang menurun sehingga sulit beradaptasi.
Bangkitan Parsial yang Menjadi Umum Sekunder	<ul style="list-style-type: none"> - Bangkitan Parsial Sederhana yang menjadi Umum. - Bangkitan Parsial Kompleks menjadi Umum. - Parsial Sederhana menjadi Parsial Kompleks lalu menjadi Umum. 	Terjadinya refleks dari penyebaran cetusan ke area otak yang berbeda.
2. Bangkitan Umum (<i>General Epilepsy</i>)		
Lena (<i>Absence</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Bangkitan Tipikal Lena. - Bangkitan Atipikal Lena. 	Peningkatan tonus atau penurunan tonus postural.
Mioklonik		Kedutan pada otot yang menyebabkan mioklonus epileptik terjadi sentakan sinkron pada tubuh.
Tonik		Berhubungan dengan gangguan metabolik atau defisit neurologik.
Klonik		Berhubungan dengan kekakuan otot-otot dan kontraksi diafragma.
Tonik-klonik		Kondisi pada otak yang bekerja secara abnormal.
Atonik		Hilangnya tonus otot secara total dan mendadak disertai hilangnya kontrol postur tubuh.
3. Bangkitan Tak Terklasifikasi		

2.1.1.6 Pilihan Obat Epilepsi

Antiepilepsi sebagai terapi pencegahan jarang diresepkan pada kejang tunggal dan akan diresepkan ketika terjadi serangan kedua. Pilihan obat akan ditentukan oleh tipe sindrom epilepsi. Mayoritas pasien epilepsi akan terkontrol dengan baik dengan satu obat (monoterapi). Berikut merupakan pilihan antiepilepsi yang diresepkan :

Tabel 2.2 Pilihan Obat Antiepilepsi berdasarkan Tipe Kejang (Jose and Susan, 2017)

Tipe Kejang	Pilihan Pertama	Alternatif Pilihan	Disetujui FDA
Parsial (baru terdiagnosa)	<i>Adults:</i> Carbamazepine Phenytoin Valproic acid <i>Children:</i> Oxcarbazepine <i>Elderly:</i> Gabapentin Lamotrigine	<i>Adults:</i> Gabapentin Lamotrigine Oxcarbazepine Phenobarbital Topiramate <i>Children:</i> Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproic acid <i>Elderly:</i> Carbamazepine	Carbamazepine Lacosamide Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproic acid
Parsial (monoterapi)	Lamotrigine Oxcarbazepine Topiramate	-	Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproic acid
Parsial (perlu penyesuaian dosis)	<i>Adults:</i> Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine Tiagabine Topiramate Zonisamide <i>Children:</i> Gabapentin Lamotrigine Oxcarbazepine Topiramate	-	Carbamazepine Gabapentin Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin Pregabalin Tiagabine Valproic acid Vigabatrin Zonisamide
Absans	Ethosuximide Lamotrigine Valproic Acid	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramate Zonisamide Ethosuximide	Ethosuximide Valproic acid

		Lamotrigine Valproic acid	
Tonik-klonik generilisata	Valproic acid	<i>Adults:</i> Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproic acid <i>Children:</i> Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproic acid Lamotrigine Topiramate	Lamotrigine Levetiracetam Topiramate
Mioklonik	Ethosuximide Lamotrigine Valproic acid	Clobazam Clonazepam Levetiracetam Topiramate Zonisamide Clonazepam Lamotrigine Levetiracetam Topiramate Valproic acid Zonisamide Levetiracetam Topiramate Zonisamide	Levetiracetam

2.1.2 Valproat

2.1.2.1 Indikasi

Valproat digunakan sebagai terapi lini pertama pada pengobatan tipe epilepsi umum (*general epilepsy*), termasuk bangkitan absans, mioklonik, atonik, tonik klonik. Valproat digunakan untuk pengobatan gangguan neurologis, gangguan mental/mood (fase pada gangguan bipolar) atau gangguan pada kejiwaan seperti kejang pertama hingga terjadi bangkitan berikutnya, serta dapat digunakan untuk mencegah migrain. Valproat bekerja dengan menyeimbangkan neurotransmitter didalam otak (Jose and Susan, 2017).

2.1.2.2 Mekanisme Aksi

Mekanisme pengobatan pada antiepilepsi dapat dikategorikan berdasarkan pengaruhnya terhadap potensial aksi neuronal atau penghambatan impuls post-sinaptik neuronal (Jefferys, 2009). Penghambatan potensial aksi neuron biasanya difokuskan pada pengaktifan kanal potensial aksi yang terlibat sehingga mengakibatkan kejang. Kanal natrium merupakan bagian potensial aksi dan depolarisasi neuron. Potensi aksi akan terpenuhi biasanya menghasilkan pelepasan *neurotransmitter* (Cook and Meriem, 2011) yang selanjutnya menyebarkan sinyal pada sinapsis neuron atau menghasilkan efek terminal pada otak atau neuron lain yang mengarah ke organ ekstrakranial (Rogawski and Cavazos, 2014).

2.1.2.3 Bentuk Sediaan Valproat

Bentuk Sediaan
*) Sirup
Valproic acid 250mg/5ml
Depakene Syr 250mg/5ml
Ikalep 250mg
Sodium valproat 250mg/5ml
Valeptik 250mg/5ml
Vellepsy 50mg/ml
*) Tablet Lepas Lambat
Depakote ER (sodium hydrogen divalproat) 250mg
Depakote ER (divalproex sodium) 500mg
*) Kapsul
Depakene Kaps 250mg
Depakote Kaps (divalproex sodium) 125mg
*) Injeksi
Depacon 100mg/ml dalam vial 5ml
Valproat sodium injeksi 500mg/5ml
Depakine 400mg/4ml
Epilim intravenous 400mg/4ml
Valpros I-IV 400mg/4ml

2.1.2.4 Dosis Pemberian

Asam valproat sebagai terapi epilepsi yang diberikan secara oral untuk anak-anak dengan dosis 15mg/kg/hari, kemudian ditingkatkan 5-10mg/kg/hari pada interval perminggu terapi sampai tercapainya target terapeutik. Dosis maksimum 60 mg/kg/hari. Dosis valproat yang diberikan secara oral disertai dengan migrain profilaksis untuk anak >12 tahun sebesar 250mg interval pemberian 2x sehari, penyesuaian dosis dilakukan ketika pasien telah berespon kemudian dosis dinaikkan maksimal 1000mg/hari (Charles *et al.*, 2011). Berdasarkan analisis (Bromley *et al.*, 2014), paparan valproat pada dosis lebih dari 800–1000 mg per hari akan meningkatkan risiko gangguan perkembangan neuron pada anak. Analisis hasil (Bromley *et al.*, 2014) dan *The Nead Study* menyatakan bahwa dosis valproat yang tinggi akan berdampak langsung dengan rendahnya kemampuan bahasa pada anak. Kategori Keamanan pada ibu hamil termasuk kategori D, artinya beresiko tinggi terhadap janin. Selain itu, valproat tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat dan pada pasien gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis valproat.

2.1.2.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

a. Farmakokinetik

Valproat yang diberikan secara oral terserap sempurna secara keseluruhan dari profil obat ketika diberikan tidak bersamaan dengan makanan. Distribusi total valproat sebesar 11 L/1.73 m². Metabolisme valproat terjadi dihati melalui konjugasi glukuronida dan beta-oksidasi mitokondria. T_{1/2} eliminasi pada anak-anak dengan usia >2 bulan menunjukkan angka eliminasi 7-13 jam. Valproat terekresi melalui urin sebesar 30-50% (Charles *et al.*, 2011) sedangkan T_{maks} sebesar 0,5-1 jam dengan sirup, 1-3 jam dengan kapsul dan 2-6 jam dengan tablet lepas lambat. Rumus pelepasan yang diperpanjang (Depakote-ER) disetujui FDA untuk pasien dengan epilepsi yang disertai migrain. Formulasi perbandingan dengan natrium divalproex yang dilapisi *enteric* (Depakote) menunjukkan ketersediaan hayati yang lebih sedikit yaitu sekitar 15% (Jose and Susan, 2017).

b. Farmakodinamik

Valproat memiliki ikatan obat dengan protein yang cukup kuat sebesar 80-90%, namun akan terjadi penurunan ikatan obat dengan protein pada pasien dengan usia diatas 65 tahun dan disertai dengan gangguan hati atau penurunan fungsi ginjal. Ketika ikatan valproat dengan protein jenuh maka fraksi bebas valproat akan meningkat (Jose and Susan, 2017).

2.1.1.6 Efek Samping

Tabel 2.3 Reaksi Efek Samping berdasarkan Tingkat Kejadian

Efek samping yang terjadi	Penyebab
*) Umum terjadi	(Departemen Farmakologi, 2012).
Gangguan sistem syaraf pusat Tremor, Pusing Kesadaran menurun Keseimbangan tubuh menurun	Hiperpolarisasi potensial istirahat membran neuron akibat peningkatan daya konduksi membran untuk kalium.
*) Sering terjadi	(Gottfried <i>et al.</i> , 2013).
Ataksia	Peningkatan kadar asam gama aminobutirat (GABA) di dalam otak.
Hepatotoksisitas	Penggunaan valproat yang berlebih tanpa monitoring terapi.
Trombositopenia	Jumlah trombosit dalam tubuh dapat menurun ketika digunakan bersamaan dengan valproat.
Hiperamonemia	Gangguan siklus urea khususnya kerja enzim carcglumic pada hati yang rendah sehingga kadar amonia tinggi dan menyebabkan kerusakan otak permanen, koma, gangguan saraf serta kematian.
Penghambat pertumbuhan anak	Valproat menekan proliferasi kondrosit dalam metatarsal rudiments. Sehingga menekan pertumbuhan tulang longitudinal dengan menghambat pembentukan tulang rawan dan mempercepat pengerasan pelat pertumbuhan.
*) Jarang terjadi	(Gottfried <i>et al.</i> , 2013).

<i>fetal valproat syndrome</i>	
<i>neural tube defects</i>	Terpapar valproat selama di dalam kandungan.
<i>radial ray defect</i>	
IQ verbal rendah	
<i>autism spectrum disorder</i>	

Tabel 2.4 Reaksi Efek Samping Valproat berdasarkan Karakterisasi Rentang Usia
(Sebastien *et al.*, 2010)

Efek samping	Rentang usia	Data kejadian
*) Efek samping ringan/umum		
Berat badan bertambah	Dewasa	14% perubahan
Kerontokan atau penipisan pada rambut		1,4%
Kurangnya nafsu makan	Anak-anak - dewasa	Belum terdapat data pasti
*) Efek samping kesuburan dan teratogenik		
Penurunan kesuburan	Dewasa	25%
Spina bifida		
<i>Anencephaly</i> (kondisi bayi cacat lahir)	Dewasa (kondisi khusus)	Peningkatan sebesar 3 kali
Kelainan pada jantung Gangguan dismorfik	Dewasa	Peningkatan sebesar 3 kali
Sindrom valproat pada janin	Anak-Dewasa	Belum terdapat data pasti
Kelumpuhan otot-otot ekstremitas	Dewasa	9 poin
Spektrum autism	Anak	Belum terdapat data pasti
Penurunan IQ		
Gangguan atau penurunan Kecerdasan verbal		

*) Efek samping neurologis		
Stroke iskemik	Dewasa	1 kasus ditemukan
Ensefalopati		Belum terdapat data pasti
Eksaserbasi epilepsi	Anak-Dewasa	1 kasus ditemukan
*) Efek samping kerusakan hati		
Hepatotoksitas	Anak-anak	0,16%

2.1.1.8 Efektivitas Terapi

Valproat efektif terhadap epilepsi umum (*general epilepsy*) yang disertai oleh bangkitan tonik klonik (Departemen Farmakologi, 2012). Efektivitas obat antiepilepsi ini dilihat dari pencapaian remisi selama 6 bulan. Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) rata-rata penggunaan obat antiepilepsi dapat ditentukan dosisnya pada 3-6 bulan, artinya ketika 6 bulan sudah tidak mengalami kejang maka terapi obat dikatakan efektif (Lingga *et al.*, 2013) sedangkan untuk usia dewasa penggunaan valproat dikatakan efektif ketika telah memenuhi syarat *steady state* 1-3 hari (Jose and Susan, 2017).

2.1.3 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan sebuah tinjauan ulang dengan maksud untuk mengetahui, menginterpretasi, mengevaluasi dan meningkatkan persepsian, penyerahan, dan penggunaan obat. Evaluasi diperlukan untuk mencegah penggunaan obat yang tidak tepat, mencegah efek samping obat, dan meningkatkan keefektifan obat (Navarro, 2009).

Tujuan Evaluasi Penggunaan Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI, 2016) :

1. Mendapatkan gambaran keadaan saat ini atas pola penggunaan obat,
2. Membandingkan pola penggunaan obat pada periode waktu tertentu,
3. Memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat, dan
4. Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

Kegiatan praktek yang dilakukan dalam Evaluasi Penggunaan Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI, 2016) :

1. Mengevaluasi penggunaan Obat secara kualitatif; dan
2. Mengevaluasi penggunaan Obat secara kuantitatif.

Faktor-faktor yang perlu diperhatikan dalam proses Evaluasi Penggunaan Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI 2017a) :

1. Indikator persepan,
2. Indikator pelayanan, dan
3. Indikator fasilitas.

Langkah-langkah EPO adalah sebagai berikut (WHO, 2003):

1. Menentukan Penanggung Jawab
2. Mengembangkan ruang lingkup kegiatan dan menentukan tujuannya
3. Menetapkan kriteria penggunaan obat
4. Mengumpulkan data
5. Analisis data
6. Memberikan tanggapan dan membuat perencanaan
7. Follow-up/tindak lanjut

Kriteria obat yang perlu dilakukan evaluasi penggunaan obat berdasarkan (WHO, 2003):

1. Obat volume tinggi.
2. Obat-obatan mahal.
3. Obat-obatan dengan indeks terapi yang sempit.
4. Obat dengan kejadian ADR yang tinggi.
5. Kategori terapi yang sangat penting, misalnya kardiovaskular, darurat, toksikologi, obat intravena, kemoterapi dan analgesik narkotika.
6. Obat antimikroba, profilaksis dan terapi.
7. Obat yang menjalani evaluasi sebagai tambahan formularium.
8. Obat yang digunakan untuk indikasi tanpa label.
9. Obat yang digunakan pada pasien berisiko tinggi.
10. Kondisi klinis umum yang sering tidak dirawat dengan baik.

2.2 Landasan Teori

Valproat merupakan obat antiepilepsi yang digunakan atau banyak diresepkan dokter kepada semua kalangan usia, khususnya pada anak, dewasa dan geriatri sebagai antikonvulsan dengan tujuan untuk penstabil *mood*, terapi utama untuk kejang primer, kejang mioklonik, atonik dan absen (Susan and Jose, 2017). Keefektifan valproat sebagai antiepilepsi dapat memberikan efektivitas yang baik jika digunakan berdasarkan pola penggunaan yang benar dalam jangka waktu tertentu, diketahui bahwa valproat merupakan salah satu obat yang digunakan baik secara monoterapi maupun kombinasi. Penggunaan valproat dapat menimbulkan efek samping ketika valproat diberikan dengan dosis dan interval yang kurang tepat pada sekelompok usia tersebut, sehingga perlu dilakukan penelitian terkait valproat pada pasien epilepsi.

Berdasarkan penelitian (Lingga *et al.*, 2013) pada tahun 2010-2012 dengan subyek epilepsi pada sekelompok usia yang menerima terapi valproat yakni usia 1-18 tahun, laki-laki maupun perempuan selama 6 bulan terapi. Outcome klinik yang diamati dengan melihat kejadian bebas kejang yang dibagi menjadi 2, yaitu <6 bulan (outcome tidak baik), dan ≥ 6 bulan (outcome baik). Hasil didapatkan sebanyak 99 pasien epilepsi sebanyak 27,28% pada kelompok umur >5-12 tahun dan 36,36% untuk kelompok umur >12-18 tahun. Kejadian bebas kejang yang terkendali ditandai dengan tidak adanya bangkitan berulang, serta tidak adanya penambahan dosis antiepilepsi yang diberikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa populasi outcome baik ditunjukkan pada pasien yang menerima terapi >6 bulan dengan persentase lebih tinggi dibandingkan outcome terapi >6 bulan.

Berdasarkan penelitian (Stephan and Koenig., 2006) dengan kriteria pasien berusia anak-anak kurang dari 2 tahun hingga dewasa berusia lebih dari 25 tahun yang mendapatkan terapi antiepilepsi valproat, setelah dilakukan evaluasi terdapat 33,3% mengalami hepatotoksisitas pada pria berusia 30 tahun, ataksia (27,2%), trombositopenia (22,7%), dan hiperamonemia (16,8%). Sebuah penelitian (Marliando *et al.*, 2018) yang dilakukan >1000 ahli neurologi terhadap pasien dewasa dan anak-anak yang dirancang untuk menilai kesadaran akan efek terapi valproat terhadap kesehatan tulang, terdapat 41% anak-anak dilaporkan mengalami

penyakit tulang sehingga berefek pada penghambatan pertumbuhan anak. Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan valproat pada anak menunjukkan hampir 50% mengalami efek samping pada pertumbuhan anak, selain itu pada usia geriatri dalam penggunaan valproat mengalami perubahan *clearance* tubuh pasien. Hal tersebut diakibatkan fungsi fisiologis pada usia >65 tahun menurun sehingga dapat mempengaruhi farmakokinetik obat yang perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut.

Evaluasi penggunaan obat belum pernah dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta terkait penggunaan antiepilepsi khususnya pada penggunaan valproat. Berdasarkan hal tersebut, maka valproat menjadi salah satu obat yang perlu dilakukan evaluasi penggunaannya dengan melihat pola penggunaan, respon klinis pasien, hingga efek samping yang timbul pada penggunaan valproat.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan rancangan penelitian non-eksperimental yang bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Pengumpulan data diambil melalui data sekunder yaitu rekam medis di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta secara retrospektif.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Waktu penelitian dilakukan bulan Februari sampai Maret 2020.

3.3 Populasi dan Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien dengan terapi valproat peroral pada rawat jalan dan rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta pada tahun 2019. Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel jenuh yakni seluruh pasien yang memenuhi kriteria penelitian akan dilibatkan dalam penelitian. Adapun kriteria yang harus dipenuhi adalah kriteria inklusi dan eksklusi.

1) Kriteria Inklusi

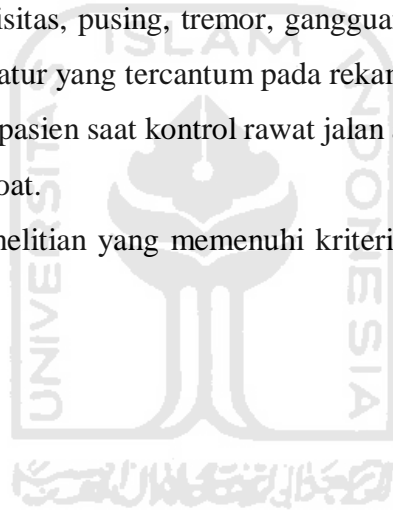
- a. Pasien yang mendapatkan valproat sebagai terapi antiepilepsi.
- b. Pasien dengan data penggunaan valproat yang lengkap meliputi diagnosa dan dosis valproat.

2) Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan diagnosa akhir bukan mengalami epilepsi.
- b. Pasien yang mendapatkan valproat kurang dari 3 hari berdasarkan durasi minimal valproat yang menimbulkan efek.

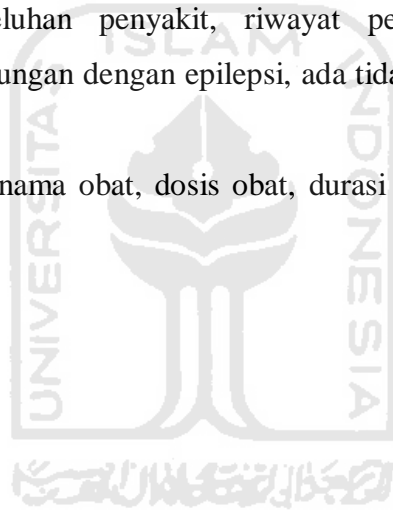
3.4 Definisi Operasional Penelitian

- a. Pola penggunaan meliputi, jenis kelamin, usia, indikasi penggunaan, dosis, dan obat kombinasi antiepilepsi.
- b. Indikasi adalah indikasi penggunaan valproat sebagai antiepilepsi sesuai dengan diagnosis yang tercantum dalam rekam medis.
- c. Dosis adalah dosis valproat yang digunakan pasien berdasarkan rekam medis.
- d. Respon klinis terkendali adalah respon klinis penggunaan valproat yang berupa berkurangnya bangkitan atau tidak adanya peningkatan dosis valproat maupun penambahan terapi kombinasi antiepilepsi.
- e. Efek samping adalah efek samping merugikan akibat penggunaan valproat yang dapat berupa hepatotoksisitas, pusing, tremor, gangguan pada sistem saraf pusat atau efek lain sesuai literatur yang tercantum pada rekam medis.
- f. Kasus adalah kunjungan pasien saat kontrol rawat jalan atau menjalani rawat inap yang mendapatkan valproat.
- g. Pasien adalah subjek penelitian yang memenuhi kriteria untuk dilibatkan dalam penelitian.



3.5 Pengumpulan Data

- 1) Penelusuran data pasien dengan terapi valproat sebagai antiepilepsi di bagian rekam medis dan instalasi farmasi RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta pada tahun 2019.
- 2) Dilakukan pemilihan pasien yang memenuhi kriteria penelitian.
- 3) Pengambilan data dan perencanaan data hasil rekam medis berupa :
 - a. Nomor rekam medis.
 - b. Identitas pasien (nama, umur, jenis kelamin, tanggal lahir, tinggi badan, berat badan).
 - c. Tanggal kontrol.
 - d. Diagnosa penyakit, keluhan penyakit, riwayat penyakit kronik, riwayat pengobatan yang berhubungan dengan epilepsi, ada tidaknya kejadian bangkitan berulang.
 - e. Data penggunaan obat (nama obat, dosis obat, durasi penggunaan dan tanggal pemberian).

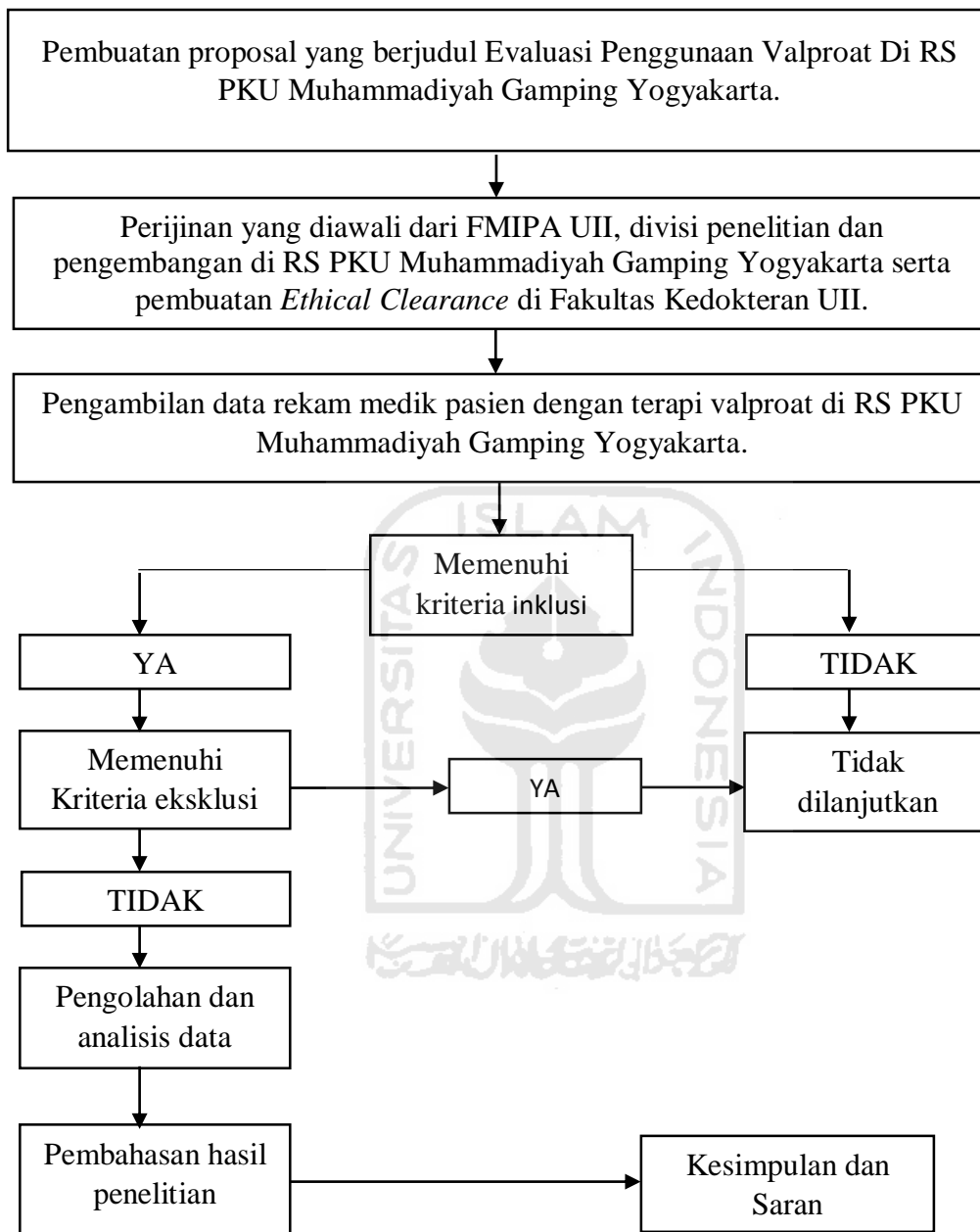


3.6 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dilakukan pengolahan dan dilakukan analisis data sesuai dengan metode analisis yang ditentukan. Analisis univariat digunakan untuk menganalisis variabel-variabel secara deskriptif dengan cara menghitung distribusi frekuensi yang hasilnya diwujudkan dalam bentuk persentase atau rata-rata. Data dengan analisis univariat meliputi data deskripsi pasien seperti pola penggunaan, respon klinis, dan efek samping obat.

Analisis *Kolmogorov-Smirnov* merupakan analisis yang digunakan untuk mengetahui suatu data memiliki distribusi yang normal atau tidak normal. Suatu data dikatakan terdistribusi normal apabila nilai kemaknaan (p) $> 0,05$. Pada penelitian ini untuk mengetahui perbedaan bermakna antara dosis penggunaan valproat dan kategori usia dapat menggunakan Uji *One Way Anova* untuk data yang terdistribusi normal dan Uji *Kruskal-Wallis* untuk data yang tidak terdistribusi normal. Selain itu Uji *One Way Anova* dan Uji *Kruskal-Wallis* juga berlaku untuk mengetahui perbedaan bermakna antara dosis penggunaan valproat dan indikasi tipe epilepsi. Apabila nilai $p \leq 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna, sedangkan apabila nilai $p \geq 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna. Analisis yang digunakan untuk mengetahui perbedaan bermakna antara dosis penggunaan valproat dan respon klinis dapat menggunakan Uji T untuk data yang terdistribusi normal dan Uji *Mann-Whitney* untuk data yang terdistribusi tidak normal. Apabila nilai $p \leq 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dan apabila nilai $p \geq 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat surat keterangan lolos etik dari Komite Etik Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor : 24/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2020.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, jumlah data penggunaan valproat sebagai terapi epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta pada tahun 2019 adalah 47 pasien yang terdiri dari 18 kasus rawat inap dan 205 kasus rawat jalan. Berdasarkan persyaratan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian, sejumlah 4 kasus rawat inap memenuhi kriteria eksklusi karena pasien menggunakan valproat kurang dari 3 hari. Hasil dari data yang telah memenuhi kriteria penelitian terdiri dari kasus rawat inap dan kasus rawat jalan dengan total penggunaan valproat sebanyak 219 kasus.

4.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan jumlah kasus penggunaan valproat tahun 2019 terdapat sebanyak 205 kasus rawat jalan dan 14 kasus rawat inap. Berikut gambaran distribusi karakteristik subjek penelitian tertera pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	26	55,3
Perempuan	21	44,7
Total	47	100
Kategori Umur		
Anak (1-18)	21	44,7
Dewasa (>18-65)	23	48,9
Geriatri (>65)	3	6,4
Total	47	100
Diagnosa Tipe Epilepsi		
Epilepsi tanpa keterangan	22	46,8
Epilepsi Sekunder	11	23,4
Epilepsi tidak spesifik	5	10,6
Epilepsi Absence	5	10,6
Epilepsi Tonik Klonik	3	6,4
Epilepsi Parsial	1	2,1

Total	47	100
Diagnosa lain		
Stroke	4	8,5
Vertigo	2	4,3
Cephalgia	1	2,1
CKD	1	2,1
Edema Cerebri	1	2,1
Epilepsi Post Stroke	1	2,1
Post Trauma Kejang	1	2,1
Maag Kronis	1	2,1
Tanpa keterangan	35	74,5
Total	47	100

Keterangan : Chronic Kidney Disease (CKD).

Berdasarkan data yang diperoleh, selama kurun waktu 2019 diperoleh sebanyak 47 pasien rawat inap dan rawat jalan dengan diagnosa epilepsi yang mendapatkan valproat ditempat penelitian dengan hasil yang menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih dari 50% lebih banyak mendapatkan terapi valproat dibandingkan dengan pasien perempuan. Hal ini menunjukkan kesesuaian yang terdapat pada penelitian ini, jika dilihat berdasarkan penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan bahwa dari total 39 pasien yang mendapatkan terapi valproat lebih banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan (Veronica, 2017). Selain itu, di negara Asia menunjukkan prevalensi penderita epilepsi tertinggi terjadi pada laki-laki kemudian perempuan (PERDOSSI, 2014).

Karakteristik subyek penelitian dikelompokkan berdasarkan WHO yakni kategori usia pasien anak (1-18 tahun), pasien dewasa (>18-65) dan pasien geriatri (>65 tahun). Sebaran usia pasien yang diteliti sesuai dengan insiden epilepsi yang berubah-ubah menurut usia, yaitu kejadian epilepsi paling tinggi pada anak kecil dengan tertinggi kedua terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 65 tahun (Marliando *et al.*, 2018). Berbeda halnya dalam penelitian ini penggunaan valproat berdasarkan kategori usia yang melibatkan 47 pasien dengan hasil persentase rendah pada anak kemudian terjadi peningkatan pada usia dewasa dan terjadi penurunan kembali pada usia geriatri. Jika dilihat berdasarkan data WHO terkait

prevalensi di negara berkembang selama beberapa dekade terakhir terdapat kesesuaian kejadian epilepsi yang meningkat pada usia dewasa (WHO, 2006).

Pada penelitian ini telah menunjukkan kesesuaian penggunaan valproat sebagai antiepilepsi. Kesesuaian tersebut berdasarkan literatur (Jose and Susan, 2017) valproat digunakan untuk penanganan epilepsi sekunder. Valproat juga digunakan pada epilepsi absence sebesar 10%, dan epilepsi tonik klonik >5%. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa valproat efektif terhadap epilepsi absence dibandingkan dengan penggunaan antiepilepsi lain (Campos *et al.*, 2018). Pada tipe epilepsi sekunder penelitian ini terjadi secara sekunder atau akibat adanya kelainan pada jaringan otak sehingga menyebabkan epilepsi. Beberapa kasus penggunaan valproat di RS PKU Muhammadiyah Gamping juga menunjukkan diagnosis epilepsi tetapi tidak spesifik dalam penentuan tipe epilepsi, dikarenakan keterbatasan data penelitian secara retrospektif dengan melihat data *medical record* komputer. Pada penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan berdasarkan insiden dan karakteristik klinis epilepsi di Poliklinik Anak dan ruang rawat inap RSUP Sanglah Denpasar selama Januari 2007 - Desember 2010 mendapatkan hasil jenis tipe epilepsi tertinggi yaitu tonik klonik (Suwarba, 2011).

Terdapat diagnosa penyakit lain selain epilepsi dengan persentase tertinggi yakni stroke, kemudian diikuti dengan penyakit lain seperti vertigo, chepalgia, CKD, dan post trauma. Hal ini dapat terjadi berhubungan dengan hasil penelitian yang disebabkan oleh penyakit lain dengan tipe epilepsi sekunder yang merupakan bangkitan epilepsi akibat dari penyakit lain atau penyakit sebelumnya. Salah satu faktor yang menyebabkan penderita enggan berobat penyakit yang telah diderita sehingga memicu penyakit baru ketika tidak segera teratasi, salah satunya epilepsi (Listiana *et al.*, 2012).

4.2 Pola Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi

Data pola penggunaan valproat pada pasien epilepsi berdasarkan hasil penelitian meliputi indikasi penggunaan, dosis, dan obat kombinasi antiepilepsi yang digunakan. Valproat tersedia di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta sesuai dengan penerapan sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dengan layanan Badan Penyelenggaraan Jaminan Sosial (BPJS) yang berlaku, maka valproat tersedia dalam bentuk tablet 250mg, 500mg dan sirup 250mg/5ml .

4.2.1. Rata-rata Dosis Valproat Tiap Tipe Epilepsi

Terapi epilepsi dengan valproat umumnya diberikan dengan dosis 250-500 mg/hari. Penggunaan valproat secara peroral untuk anak dengan dosis 10-15 mg/kg/hari, jika belum berespon ditingkatkan 5-10 mg/kg/hari sampai tercapainya keberhasilan terapi dengan dosis maksimum pemberian 60 mg/kg/hari, sedangkan untuk usia >12 tahun pemberian valproat 250 mg dengan interval 2x1 dapat ditingkatkan maksimum dosis pemberian 1000 mg/hari dengan pertimbangan respon tubuh pasien (Charles *et al.*, 2011). Berikut merupakan tabel dosis rata-rata valproat tiap tipe epilepsi pada pasien rawat jalan dan rawat inap yang ditunjukkan dalam tabel 4.2.1.

Tabel 4.2.1 Rata-rata Dosis Valproat berdasarkan Kategori Usia tiap Tipe Epilepsi

Indikasi Tipe	Kategori Usia	Besaran Dosis (mg/hari)	n (kasus)	%	Rata-rata Dosis	P		
					Berdasarkan Kategori Usia (mg/hari)			
Epilepsi tanpa keterangan	Anak	150	12	5,48	371,23±156,69	0,00		
		250	10	4,57				
		450	1	0,46				
		500	30	13,70				
	Dewasa	250	7	3,20	464,29±88,54			
		500	36	16,44				
		Geriatric	250	2			0,91	333,33±144,33
			500	1			0,46	
Absence	Anak	250	3	1,37	392,86±133,63			

		500	4	1,83		0,00
	Dewasa	250	5	2,28	403,85±126,59	
		500	8	3,65		
		125	1	0,46		
Tonik Klonik	Anak	250	4	1,83	427,63±127,17	0,00
		500	14	6,39		
Parsial	Dewasa	250	9	4,11	250	
	Anak	150	3	1,37	200±54,77	
		250	3	1,37		
	Dewasa	250	22	10,05	338,24±121,26	0,00
		500	12	5,48		
		120	1	0,46		
	Anak	125	1	0,46	235,83±41,24	
		250	16	7,31		
Epilepsi tidak spesifik	Dewasa	500	12	5,48	500	
	Geriatric	250	2	0,91	250	
	Total		219	100		

Profil penggunaan dosis valproat berdasarkan tipe epilepsi memiliki besaran dosis yang berbeda-beda setiap kategori usia. Hasil data penelitian ini, mayoritas pasien rawat inap dan rawat jalan dengan penggunaan valproat berada dalam rentang dosis 250-500 mg/hari.

Pada pasien anak rata-rata penggunaan valproat adalah sirup. Pada penelitian ini ditemukan kasus pasien anak dengan tipe epilepsi tonik klonik yang mendapatkan terapi valproat secara bertahap dengan dosis pemberian awal terapi sebesar 125 mg/hari, kemudian ditingkatkan menjadi 250 mg/hari, dan kunjungan berikutnya dosis ditingkatkan menjadi 500 mg/hari. Peningkatan dosis tersebut dilakukan secara perlahan sesuai respon tubuh pasien hingga mencapai keberhasilan terapi. Penelitian yang telah dilakukan secara retrospektif sebelumnya menunjukkan 6 atau 10 kali terjadi peningkatan prevalensi gangguan perkembangan saraf anak jika diberikan dengan dosis tinggi, umumnya terjadi pada anak usia 6 tahun yang menggunakan valproat (Bromley *et al.*, 2014).

Pada pasien dewasa penggunaan valproat dengan dosis 250 mg interval pemberian 1x1 atau 2x1 sesuai respon tubuh pasien, jika tidak berespon diberikan 500 mg. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada 10 pasien epilepsi di RSUD DR. Soetomo menunjukkan efektifitas terapi valproat yang baik dengan dosis 250-500 mg/hari (Elisabeth *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kesesuaian dosis valproat yang diberikan, jika dibandingkan literatur dosis valproat diberikan untuk pengatasan bangkitan ulang orang dewasa adalah dosis maksimal penggunaan 1000 mg/hari (PERDOSSI, 2014).

Selain itu pada pasien geriatri mendapatkan valproat dengan rentang dosis yang aman sesuai pasien dewasa, akan tetapi pada pasien geriatri biasanya terjadi perubahan fungsi fisiologis dan farmakokinetik sehingga pasien geriatri yang diketahui memiliki kemampuan mengonsumsi obat secara oral rendah maka pasien tersebut diberikan sirup dengan interval pemberian dipertimbangan sampai tubuh berespon. Berdasarkan sistematik review dengan pendekatan farmakokinetik terhadap populasi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa adanya pengaruh signifikan antara dosis dan usia yang mempengaruhi clearance obat dalam tubuh. Pada usia >65 tahun ketika konsentrasi valproat melebihi 175-200 mg per satu kali minum, beresiko terjadinya toksisitas pada fungsi organ tubuh. Hal ini dapat terjadi karena pendekatan yang dilakukan tersebut memiliki beberapa keterbatasan ketika konsentrasi valproat tidak dalam kondisi stabil atau waktu pengambilan sampel tidak sesuai (Methaneethorn, 2018) sehingga dalam penelitian ini, kisar dosis yang digunakan untuk pasien geriatri termasuk aman.

Berdasarkan Uji *Kruskal-Wallis* yang telah dilakukan untuk mencari hubungan antara dosis dengan usia diperoleh nilai *significancy* 0,002 karena nilai $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara dosis valproat dengan kelompok usia anak, dewasa, maupun geriatri. Perbedaan bermakna tersebut terjadi karena dosis pada anak diberikan lebih rendah diawal terapi dibandingkan dengan kelompok dewasa. Uji *Kruskal-Wallis* juga dilakukan untuk mencari hubungan antara dosis dengan tipe epilepsi, diperoleh nilai *significancy* 0,00 karena nilai $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara dosis valproat dengan tipe epilepsi. Rerata dosis valproat yang diperoleh adalah

379,32±136,74 mg/hari. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada kelompok usia >65 tahun menyatakan bahwa perbedaan yang berkaitan dengan usia adalah peningkatan konsentrasi valproat dalam plasma dan penurunan clearance. Selain itu peningkatan atau penurunan ikatan protein sebagai parameter untuk dilakukan penyesuaian dosis. Dosis valproat diberikan rendah terlebih dahulu untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik pada pasien geriatri (Alldredge *et al.*, 2001).

Bentuk sediaan valproat yang digunakan pasien epilepsi pada penelitian ini adalah tablet 250 mg, 500 mg dan sirup 250 mg/5ml. Jumlah sediaan tertinggi yang digunakan di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta untuk terapi epilepsi berdasarkan kasus yang didapat tahun 2019 sebanyak 144 pengguna valproat tablet 250 mg dengan angka persentase lebih dari 50%, diikuti dengan jumlah sediaan sirup 250/5ml sebanyak 65 pengguna valproat dengan angka persentase hampir 30%, kemudian pada tablet 500 mg sebanyak 10 pengguna dengan angka persentase terendah tidak mencapai 5%. Kekuatan sediaan yang lebih besar diberikan kepada beberapa orang yang menggunakan valproat ketika kejang tidak teratasi dan interval pemberian yang harus segera ditingkatkan untuk pasien tersebut mencapai respon yang baik.

4.2.2. Obat Antiepilepsi yang Dikombinasikan dengan Valproat

Pada penelitian ini juga diperoleh kombinasi valproat dengan beberapa antiepilepsi lainnya. Kombinasi tersebut dapat mempengaruhi perbedaan respon klinis pasien, sehingga dalam penelitian ini dikategorikan berdasarkan tipe epilepsi dan kombinasi obat antiepilepsi lain yang digunakan pasien. Berikut merupakan tabel kombinasi valproat dengan antiepilepsi lain yang disajikan dalam tabel 4.2.2.

Tabel.4.2.2. Kombinasi Obat Antiepilepsi dengan Valproat.

Tipe Epilepsi	Obat yang dikombinasikan (terbanyak)	Dosis (n)		%
		Dibawah terapeutik	Dalam kisar Terapeutik	
Epilepsi tanpa keterangan	Fenitoin		4	3,39
	Fenobarbital		28	23,73
	Fenitoin + Fenobarbital*	1		0,85
	Diazepam		1	0,85
	Fenitoin + Diazepam		1	0,85
	Clobazam	4		3,39
Absence	Fenitoin		4	3,39
	Fenitoin + Dizepam		3	2,54
	Fenitoin + Fenobarbital*	8		6,78
Tonik Klonik	Fenitoin		7	5,93
	Fenitoin + Fenobarbital	5		4,24
Parsial	Fenitoin		6	5,08
	Fenitoin + Gabapentin		3	2,54
Sekunder	Fenitoin	3	13	13,56
	Diazepam		3	2,54
	Fenitoin + Clobazam	3		2,54
	Fenitoin + Fenobarbital	2	4	5,08
	Fenitoin + Fenobarbital + Diazepam		2	1,69
	Diazepam*		2	1,69
Epilepsi tidak spesifik	Fenobarbital		1	0,85
	Fenitoin + Clobazam	2	1	2,54
	Fenitoin + Diazepam		1	0,85
	Fenobarbital + Diazepam		6	5,08
Total		118	100	

Keterangan : *) menunjukkan pemberian obat dengan subterapeutik.

Berdasarkan tabel 4.2.3 diketahui bahwa valproat banyak dikombinasikan dengan beberapa antiepilepsi lain. Kombinasi obat tersebut dilakukan pada saat terjadi kegagalan pada regimen monoterapi. Pada tempat penelitian ditemukan bahwa kombinasi valproat terbanyak berdasarkan tipe epilepsi yaitu kombinasi

antara valproat + fenobarbital. Kombinasi ini dapat meningkatkan efek valproat sehingga harus digunakan dengan hati-hati jika perlu dilakukan pemantauan kadar toxic (Sebastien *et al.*, 2010). Terdapat juga kombinasi terbanyak berikutnya pada tipe epilepsi sekunder yaitu kombinasi antara valproat + fenitoin. Kedua obat ini ketika diberikan secara kombinasi, umumnya fenitoin dalam bentuk injeksi yang digunakan pada saat pasien datang pertama kali ke rumah sakit untuk mengendalikan kekambuhan bangkitan. Selain itu terdapat penggunaan valproat yang dikombinasikan dengan diazepam dalam bentuk suppositoria yang digunakan untuk mencegah penanganan demam kejang sehingga tidak memperparah kondisi pasien. Karena penelitian ini banyak melibatkan kombinasi valproat dengan antiepilepsi lainnya, sehingga tidak dapat diketahui secara pasti valproat yang digunakan merupakan pilihan utama dalam mengatasi berbagai tipe epilepsi yang ditemukan ditempat penelitian. Kombinasi obat dilaporkan lebih unggul dalam hal efikasi maupun toksisitas jika menggunakan kombinasi obat untuk suatu terapi dengan mekanisme yang berbeda (French *and* Faught, 2009).

4.3 Respon Klinis Penggunaan Valproat

Penggunaan obat antiepilepsi menunjukkan efektivitas berdasarkan berkurangnya frekuensi bangkitan maupun adanya penurunan dan peningkatan dosis obat. Pada penelitian penggunaan valproat sebagai terapi epilepsi ini, respon klinis dapat diketahui dari respon pasien setelah mendapatkan valproat berdasarkan kunjungan rawat jalan sebelumnya, sedangkan untuk rawat inap dilihat berdasarkan adanya bangkitan kembali selama periode rawat inap. Berikut ini merupakan tabel gambaran respon klinis valproat sebagai terapi epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta tahun 2019 pada tabel 4.3.1.

Tabel 4.3.1 Respon Klinis Valproat

Tipe Epilepsi	Terapi	Respon Klinis	Besaran	(n) kasus	% Respon Klinis
			Dosis (mg/hari)		
Epilepsi tanpa keterangan	Kombinasi	Terkendali	250	6	2,74
			450	1	0,46
			500	25	11,42
		Tidak Terkendali	250	2	0,91
			500	4	1,83
			150	11	5,03
	Monoterapi	Terkendali	250	8	3,65
			500	31	14,16
			150	1	0,46
		Tidak Terkendali	250	2	0,91
			500	7	3,20
			250	4	1,83
Absence	Kombinasi	Terkendali	500	4	1,83
			250	4	1,83
		Tidak Terkendali	250	4	1,83
	500		3	1,37	
	Monoterapi	Terkendali	500	4	1,83
		Tidak Terkendali	500	1	0,46
Tonik Klonik	Kombinasi	Terkendali	500	7	3,20
		Tidak Terkendali	500	5	2,28
	Monoterapi	Terkendali	125	1	0,46
			250	4	1,83
			500	2	0,91
Parsial	Kombinasi	Terkendali	250	7	3,20
		Tidak Terkendali	250	2	0,91
Sekunder	Kombinasi	Terkendali	250	14	6,39
			500	9	4,11
		Tidak Terkendali	250	2	0,91
			500	5	2,28
	Monoterapi	Terkendali	150	3	1,37
			250	4	1,83
			500	1	0,46
			500	1	0,46

		Tidak Terkendali	250	3	1,37
			125	1	0,46
		Terkendali	500	5	2,28
Epilepsi tidak spesifik	Kombinasi	Tidak Terkendali	250	2	0,91
			500	6	2,74
	Monoterapi		120	1	0,46
		Terkendali	250	16	7,31
			500	1	0,46
	Total				219

Berdasarkan data penelitian terdapat 219 kasus pasien rawat inap dan rawat jalan yang menerima valproat sebagai terapi epilepsi kombinasi maupun monoterapi yang memiliki respon klinis berbeda setiap pasien baik yang dapat terkendalikan atau tidak terkendalikan. Dari tabel 4.3.1 penggunaan valproat mampu mengontrol terjadinya bangkitan pada pasien. Sebanyak 49 kasus pasien valproat kombinasi dan monoterapi yang tidak terkendali bangkitannya. Tidak terkendalinya bangkitan dilihat berdasarkan kekambuhan yang terjadi pada pasien. Adanya peningkatan dosis yang diberikan juga menunjukkan bahwa adanya bangkitan yang tidak terkendali. Pada kasus tersebut rata-rata terjadi pada pasien yang menerima kombinasi terapi dibandingkan dengan monoterapi epilepsi. Adapun gambaran penggunaan valproat secara umum mampu mengontrol terjadinya bangkitan berdasarkan kategori usia pada tabel 4.3.2.

Tabel. 4.3.2. Gambaran Penggunaan Valproat secara Umum

Berdasarkan Usia	Terapi	Respon Klinis	Besaran Dosis (mg/hari)	(n) kasus	% Respon Klinis
Anak	Kombinasi	Terkendali	125	1	0,46
			250	8	3,65
		450	1	0,46	
		500	10	4,57	
	Monoterapi	Tidak Terkendali	250	5	2,28
		Terkendali	500	4	1,83
		Terkendali	120	1	0,46

			125	1	0,46
			150	13	5,94
			250	22	10,05
			500	28	12,79
		Tidak	150	2	0,91
		Terkendali	250	1	0,46
			500	6	2,74
		Terkendali	250	22	10,05
	Kombinasi		500	45	20,55
		Tidak	250	8	3,65
		Terkendali	500	14	6,39
Dewasa		Terkendali	250	8	3,65
	Monoterapi		500	8	3,65
		Tidak	250	3	1,37
		Terkendali	500	3	1,37
	Kombinasi	Tidak	500	1	0,46
		Terkendali	250	3	1,37
Geriatri	Monoterapi	Tidak	250	1	0,46
		terkendali			
	Total			219	100

Berdasarkan tabel 4.3.2 menunjukkan 78,11% pasien yang menggunakan valproat sebagai terapi epilepsi dapat terkendali baik kelompok anak, dewasa, maupun geriatri. Dosis 500 mg/hari merupakan dosis yang paling banyak menyebabkan tidak terkendalnya bangkitan epilepsi pada penelitian ini. Selain itu didapatkan rata-rata dosis valproat yang menunjukkan respon klinis terkendali yakni $376,29 \pm 137,04$ mg/hari sedangkan pada rata-rata dosis valproat yang menunjukkan respon klinis tidak terkendali yakni $389,80 \pm 136,54$ mg/hari. Persentase terkendali tertinggi terdapat pada kelompok anak (38,84%), dewasa (37,9%) dan geriatri (1,37%). Telah dilakukan analisis data menggunakan Uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui hubungan antara dosis valproat dengan respon klinis pasien yang diperoleh hasil *significancy* 0,53 karena nilai $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara dosis valproat

dengan respon klinis pasien. Adanya penyebab tidak ter kendalinya bangkitan epilepsi salah satunya karena penggunaan obat secara monoterapi maupun kombinasi, sehingga hal tersebut berkaitan dengan mekanisme kerja obat yang digunakan (Brodie and Sills, 2011). Selain itu bangkitan yang muncul dapat terjadi karena pasien tidak melakukan kontrol secara rutin setelah obat yang digunakan telah habis. Namun penelitian yang bersifat retrospektif ini memiliki keterbatasan dengan desain potong lintang, sehingga penyebab utama tidak ter kendalinya bangkitan epilepsi ini tidak dapat diketahui dengan pasti.

4.4 Efek Samping Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi

Efek samping yang merugikan atau *Adverse Drug Reaction (ADR)* merupakan salah satu akibat yang terjadi dari penggunaan obat. Efek samping tersebut dapat terjadi pada obat yang digunakan baik secara monoterapi maupun kombinasi atau obat yang digunakan dalam jangka panjang. Secara teori gejala umum akibat penggunaan antiepilepsi, terjadi ketika sebelum hingga setelah mengalami bangkitan. Berikut merupakan gambaran efek samping valproat yang terjadi ditempat penelitian dilengkapi dengan keterangan jenis kelamin, rata-rata usia pasien, penyakit penyerta, dan obat lain yang digunakan secara bersamaan yang ditunjukkan dalam tabel 4.4.

Tabel. 4.4 Gambaran Efek Samping Valproat sebagai Terapi Antiepilepsi

Kejadian Efek samping	Efek samping yang muncul	n (kasus)	Jenis Kelamin	Rata-rata Usia (tahun)	Penyakit Penyerta	Obat lain yang digunakan	%
Umum Terjadi	** Pusing	12	Laki-Laki	31,33±13,79	Post Trauma Kejang	Flunarizine	50
			Laki-Laki		Tidak Ada	Phenobarbital	
			Laki-Laki		Tidak Ada	Clobazam, Flunarizine, Asam Mefenamat, Phenitoin	
			Laki-Laki		Vertigo	Betahistine, Eperison, Vit. B Kompleks	
			Perempuan		Tidak Ada	Asam Folat	
			Perempuan		Asma	Manitol, Paracetamol, Ondansentron, Diazepam, Budesonide/Formoterol, Salbutamol Inhaler, Fluticasone Propionate Nebules, Ketorolac	
			Perempuan		Chepalgia	Phenitoin, Omeprazole, Alprazolam	
			Perempuan		Chepalgia	Ibuprofen, Eperisone	
			Perempuan		Tidak Ada	Omeprazole, Valaciclovir	
			Perempuan		Tidak Ada	Methampyrone, Diazepam, Asam Folat	
	*Nyeri Kepala	4	Laki-Laki	27,50±7	Post Trauma Kejang	Flunarizine	16,67
			Laki-Laki		Tidak Ada	Phenobarbital, Flunarizine	

		Perempuan		Chepalgia	Phenitoin, Omeprazole, Alprazolam, Ibuprofen	
** Tremor	3	Laki-Laki	16±13,07	Tidak Ada	Phenobarbital	12,5
		Laki-Laki		Tidak Ada	Ambroksol Syr	
		Perempuan		Maag Kronis	Tramadol Hydrochloride, Paracetamol	
* Lemas	2	Laki-Laki	61,50±2,12	Stroke	Vit. B1, Vit. B6, Vit. B12, Clobazam, Asam Asetilsalisilat, Atorvastatin, Candersartan, Asam Folat, Phenitoin, Amlodipin	8,33
		Laki-Laki		Stroke	Pioglitazone HCl, Cefixime, Lansoprazole	
* Keseimbangan Menurun	1	Perempuan	2	Tidak Ada	Phenitoin	4,17
* Kesadaran Menurun	2	Perempuan	2	Maag Kronis	Ondansetron, Pantoprazole, Paracetamol	8,33
		Perempuan		Tidak Ada	Phenitoin, Phenobarbital	
Total	24					100

Keterangan : *) Secara umum terjadi pada pasien rawat inap yang menggunakan valproat.

***) Secara umum terjadi pada pasien rawat jalan yang menggunakan valproat.

Berdasarkan tabel 4.4 menunjukkan bahwa dari total 47 pasien epilepsi, sebanyak 24 pasien yang menggunakan valproat mengalami efek samping obat. Efek samping yang dialami pasien dengan persentase tertinggi yaitu pusing, kemudian diikuti efek samping seperti nyeri kepala dan pingsan. Kejadian efek samping yang terjadi ditempat penelitian yaitu termasuk efek samping yang umum terjadi atau disebut sebagai Tipe A. Tipe A merupakan efek samping yang terkait dengan mekanisme kerja obat, sangat umum terjadi dengan tingkat kejadian <10%, terkait dosis obat, dan bersifat *reversible*. Peningkatan usia menjadi salah satu faktor yang akan meningkatkan kejadian efek samping, hal ini mungkin karena perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang mempengaruhi respon klinis obat antiepilepsi yang digunakan. Pada penelitian sebelumnya sebanyak 170 pasien mengalami efek samping yang berbeda saat menggunakan valproat yaitu kantuk, pusing, mual, sakit kepala, dan rambut rontok (Jayalekshmi and Palanisamy, 2016). Namun pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping seperti kantuk, mual dan rambut rontok. Pada penelitian sebelumnya sebanyak 24 kasus dengan persentase 42,85% mengalami efek samping pada gangguan Sistem Saraf Pusat (SSP) yang terdiri dari kegelisahan, gangguan kognitif, dan perubahan perilaku (Jim *et al.*, 2013) sedangkan pada penelitian ini gangguan Sistem Saraf Pusat (SSP) yang terjadi berupa keseimbangan menurun dan kesadaran menurun. Pada penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa terdapat 6 kasus valproat yang mengalami hepatotoksisitas, efek samping ini terjadi ketika pasien memiliki penyakit penyerta lain khususnya yang menyerang organ hati maka disebut sebagai penyebab utama hepatotoksisitas ketika diberikan antiepilepsi (Bjornsson, 2008). Pada penelitian ini tidak terdapat pasien yang mengalami kejadian efek samping hepatotoksisitas, ini terjadi karena pasien pada penelitian tidak terdapat pasien dengan penyakit penyerta pada organ hati. Terjadi peningkatan berat badan pada penggunaan valproat sebanyak 4 pasien. Ketika valproat digunakan maka valproat dapat mengubah asupan energi. Perubahan pada asupan energi ini atau energi yang dikeluarkan disebabkan oleh mekanisme biologis, termasuk kadar hormon (Martin *et al.*, 2009). Efek samping lain yang tidak terjadi pada penelitian ini dikarenakan keterbatasan

data yang diambil, penggunaan obat lain serta penelitian yang bersifat retrospektif artinya tidak melibatkan pasien secara langsung sehingga tidak dapat menggunakan algoritma naranjo untuk mengetahui penyebab terjadinya efek samping.

4.5 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan yang didapat pada penelitian ini yakni penelitian yang dilakukan secara retrospektif dengan desain potong lintang, artinya data yang diperoleh sangat terbatas dan banyak informasi yang tidak tercantum dalam rekam medis. Akses rekam medis rumah sakit yang harus dilakukan secara bertahap sehingga membutuhkan waktu yang lama. Selain itu data yang didapatkan cukup banyak dan tidak dilengkapi dengan keterangan tipe epilepsi, hal ini terjadi akibat kurangnya data pendukung seperti pemeriksaan Elektroensefalografi (EEG) untuk mengetahui tipe epilepsi yang spesifik. Kelemahan berikutnya pada penelitian ini belum terdapat pasien penggunaan valproat dalam satu periode waktu yang menunjukkan efek samping hepatotoksisitas, karena dalam rekam medis tidak menunjukkan adanya pemeriksaan AST (SGOT) dan ALT (SGPT) pada hasil laboratorium pasien. Hal ini dikarenakan rumah sakit sudah menggunakan sistem *Electronic Medical Record* sehingga untuk data penunjang lainnya seperti berkas rekam medis pasien tidak dapat diakses lagi atau berkas telah dimusnahkan. Penelitian ini dilakukan pada saat sebelum dan menjelang pandemi covid-19 sehingga tempat penelitian tidak mengizinkan untuk dilanjutkan pengambilan data karena beresiko tinggi bagi peneliti.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Proporsi tertinggi pasien yang mendapatkan valproat sebagai terapi antiepilepsi adalah berjenis kelamin laki-laki sebesar 55,3% dan berusia dewasa yakni 48,9%. Indikasi penggunaan tertinggi yakni pada epilepsi tipe sekunder (23,4%) dengan dosis rata-rata valproat tertinggi pada kelompok dewasa sebesar $464,29 \pm 88,54$ mg/hari. Sementara itu fenobarbital merupakan obat antiepilepsi yang paling banyak dikombinasikan dengan valproat.
2. Valproat yang digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat antiepilepsi lainnya, menunjukkan respon klinis paling baik yakni pada tipe epilepsi sekunder dengan dosis 250 mg/hari sebanyak 6,39%. Secara umum untuk semua diagnosa epilepsi, kelompok usia anak (38,84%) menunjukkan persentase respon klinis terkendali tertinggi pada penggunaan valproat.
3. Terdapat 24 penggunaan valproat yang menunjukkan kejadian efek samping dengan manifestasi tertinggi berupa pusing (50%).

5.2 Saran

1. Bagi masyarakat terkait studi evaluasi ini untuk memberikan informasi keluhan yang sesungguhnya ketika datang ke rumah sakit sehingga data tersebut berupa data subjektif dari pasien yang akan dipertimbangkan dalam menentukan obat yang sesuai dan efek terapi yang diharapkan.
2. Bagi rumah sakit terkait studi evaluasi berdasarkan keterbatasan data pada penelitian ditemukan banyak penulisan diagnosa tipe epilepsi tanpa keterangan pada rekam medik sehingga analisis kesesuaian valproat dengan tipe epilepsi pasien tidak dapat dilakukan dengan baik, hal ini menjadi saran bagi rumah sakit untuk melakukan pemeriksaan penunjang terkait hal tersebut serta memastikan bahwa pemberian dosis valproat selama terapi

jangka panjang perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan seperti pemeriksaan fungsi hati secara berkala khususnya pada pasien usia lanjut untuk mengamati kemungkinan risiko efek samping dari penggunaan valproat.

3. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian terkait evaluasi penggunaan valproat dengan sampel yang lebih banyak sehingga dapat menyediakan data yang lebih valid dalam mengetahui efektifitas valproat sebagai terapi epilepsi.



DAFTAR PUSTAKA

- Allredge, B. K., Bourdet, S. V., Gridal, B. E., 2001. "Pharmacologic Management of Epilepsi in the Elderly." *Journal of American Pharmaceutical Association*, Review, 41 (3): 421–36.
- Bjornsson, E., 2008. "Hepatotoxicity Associated With Antiepileptic Drugs." *Department of Internal Medicine, Section of Gastroenterology and Hepatology, Sahlgrenska University Hospital, Sweden*, Review Article, Vol. 118: 281–90.
- Brodie, M. J., Sills, G. J., 2011. "Combining Antiepileptic Drugs-Rational Polytherapy." *Seizure* 20: 369–75.
- Bromley., George, E. M., Rebecca, L., Maria, B., Christopher, C., Jill, C. S., *et al.*, 2014. "The Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children Prenatally Exposed to Antiepileptic Drugs." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 (6): 43–637.
- Campos, M. S. A., Ayres, R. L., Morelo, M. R. S., Carizio, F. A. M., Pereira, R. L. R., 2018. "Comparative Efficacy of Antiepileptic Drugs for Patients with Generalized Epileptic Seizures: Systematic Review and Network Meta-Analyses." *International Journal of Clinical Pharmacy*, Review Article, 1-10.
- Charles, F. L., Lora, L., Amstrong, P., Goldman., Leonardo, L. L., 2011. "Drug Information Handbook with International Trade Names Indeks." *American Pharmacist Assosiation* 20th Edition: 1796–97.
- Cook, A. M., Meriem, K., 2011. "Review Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs Review" 8: 307–13.
- "Departemen Farmakologi dan Terapeutik Edisi 5. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia"., 2012. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Elisabeth, K., Oktavia, E., Sambono, V. G., Sugianto, P., 2020. "Studi Penggunaan Kombinasi Obat Fenitoin dan Natrium Valproat terhadap Serum Magnesium dan Jumlah Kejang pada Pasien Epilepsi di RSUD DR. Soetomo." *Journal of Pharmacy Science and Practice*, Departemen Neutologi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, 71 (11): 20–26.
- Engel, J. J., 2001. "A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology". Guidelines for Apidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 42 (6).

- French, F. J., Faught, E., 2009. "Rational Polytherapy." *The University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, U.S.A*, *Epilepsia*, 50 (8): 63–68.
- Gottfried., Carmem., Victorio, B. J., Diego, B., Geancarlo, Z., Roberta, S., 2013. "Valproic Acid in Autism Spectrum Disorder: From an Environmental Risk Factor to a Reliable Animal Model" *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders*, 1 (8): 143–63.
- Harsono., 2007. *Epilepsi Edisi kedua*. Gadjah Mada University Press.
- Jayalekshmi, K., Palanisamy, K., 2016. "A Study on the Adverse Drug Reactions Induced by Anti Epileptic Drugs in the Epileptic Patients." *Department of Pharmacy Practice, J.K.K. Nattraja College of Pharmacy, Kumarapalayam, Erode, Affiliated to Dr. M.G.R. Medical University, India*, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6 (5): 119–23.
- Jefferys, J., 2009. "Basic Mechanisms of Epilepsy." *Epilepsia*, 15–9.
- Jim, T., Stacy, E. M., Brooks, B. P., 2013. "Behavioral Side Effects Of Antiepileptic Drugs." *U.S. Pharm* 38 (11): 15–20.
- Jose, E. C., Susan, J. R., 2017. *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach - Neurologic Disorder Epilepsy*. Edisi 10. McGraw-Hill Education.
- Kemenkes RI., 2016. "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Profil Kesehatan Indonesia."
- Kemenkes RI., 2017a. "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit."
- Kemenkes RI., 2017b. "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Formularium Nasional" HK.01.07/MENKES/707/2018.
- Lingga., Lukman., Dewa., 2013. "Evaluasi Dosis Asam Valproat pada pasien Epilepsi Anak." *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi* 3 (2): 137–43.
- Listiana, S. A., Setiawan, D., Susanti., 2012. "Identifikasi Permasalahan Dosis dan Interaksi Obat Pada Pasien Akses dan Umum Penderita Epilepsi Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto." *Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Puwokerto*. 09 (2): 58–73.
- Marliando, M. S. P. C., Windi, P., Roro, R., 2018. "Asam Valproat Dapat Menghambat Pertumbuhan Pada Pasien Epilepsi Anak." *Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. H. Abdoel Moeloek - Fakultas Kedokteran* 6 (1): 1–7.
- Martin, C. K., Han, H., Anton, S. D., Greenway, F. L., Smith, S. R., 2009. "Effect Of Valproic Acid On Body Weight, Food Intake, Physical Activity And Hormones: Result Of A Randomized Controlled Trial." *Journal Psychopharmacol* Vol. 23 (7): 814–25.

- Methaneethorn, J., 2018. "A Systematic Review of Population Pharmacokinetics of Valproic Acid." *British Journal of Clinical Pharmacology, Systematic Review and Meta-Analysis*, 84: 816–834.
- Navarro, R. P., 2009. *Managed Care Pharmacy Practise*, Massachusetts, Second Edition, Jones and Bartlett Publisher.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)., 2014. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi*. Kelima.
- Rogawski, M., Cavazos, J. E., 2014. "Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs." *Wyllie's Treat Epilepsy* 6: 1–8.
- Sebastien, C., Franck, M., Mario, D., Marc, D., 2010. "Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid." *Hindawi Publishing Corporation*, 1–18.
- Stephan, A., Koenig., 2006. "Valproic Acid–induced Hepatopathy: Nine New Fatalities in Germany from 1994 to 2003." *Blackwell Publishing, Inc.* 47 (12): 2027–2031.
- Suwarba, I. G. N. M., 2011. "Insidens dan Karakteristik Klinis Epilepsi pada Anak." *Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah, Denpasar, Bali*, 13 (2): 123–28.
- Tatum, W. O., 2010. "Antiepileptic Drugs: Adverse Effects and Drug Interactions." *Continuum (Minneap Minn)* 16: 136–58.
- Veronica, F., 2017. "Penggunaan Asam Valproat Pada Pasien Epilepsi Pediatrik Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta." Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- WHO, ed., 2003. *World Health Organization (WHO)*. The World Health Report 2003. Geneva.
- WHO, ed., 2006. *World Health Organization (WHO)*. The World Health Report 2006. Geneva.
- WHO, ed., 2012. *World Health Organization (WHO)*. The World Health Report. 2012. Geneva.

Lampiran 1. Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan ke-					
		1	2	3	4	5	6
1	Pembuatan proposal penelitian	■					
2	Perizinan dari FMIPA UII, RS PKU Muhammadiyah Gamping serta pembuatan <i>Ethical Clearance</i>		■				
3	Pengambilan data rekam medik		■	■			
4	Pengolahan data dan analisis				■	■	
5	Pembuatan laporan				■	■	■



Lampiran 2. Lembar Pengambilan Data

CASE REPORT FORM

DATABASE PASIEN	No RM :
-----------------	---------

A. Demografi

Nama :
 Tanggal Lahir :
 Jenis Kelamin : Laki-laki/perempuan
 Tinggi/ Berat badan : cm/ kg
 Tanggal MRS/kunjungan* :

B. Diagnosa tipe epilepsi

(Saat MRS/kunjungan)* :

C. Keluhan Utama

(Saat MRS/kunjungan)* :

D. Perbaikan Gejala

E. Tanda-tanda Vital

(Saat MRS/kunjungan)* :

F. Riwayat Penyakit Kronik

(gagal jantung kongestif,
 penyakit serebrovaskular,
 penyakit hati atau ginjal,
 hipertensi, kanker, dan
 diabetes mellitus, PPOK,
 asma, dll)

G. Hasil Pemeriksaan Laboratorium (berkaitan dengan potensi efek samping) dan respon klinis valproat

Data	Satuan	Nilai Normal	Tanggal		
Respon klinis	Frekuensi bangkitan	Penurunan			
Kerontokan rambut					
Kenaikan BB					
AST (SGOT)	U/L	5-40			
ALT (SGPT)	U/L	5-35			

H. Pengobatan khusus rawat inap (semua obat yang diterima saat rawat inap)

Nama obat dan Bentuk sediaan	Dosis	Tanggal Pemberian		

I. Pengobatan khusus rawat jalan (semua obat dalam resep)

Nama obat dan Bentuk sediaan	Dosis	Jumlah obat yang diresepkan

Lampiran 3. Uji Normalitas

Uji Normalitas Dosis Valproat

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DosisValproat
N		219
Normal Parameters ^a	Mean	379.32
	Std. Deviation	136.737
Most Extreme Differences	Absolute	.359
	Positive	.275
	Negative	-.359
Kolmogorov-Smirnov Z		5.316
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

a. Test distribution is Normal.

Uji Normalitas Dosis Valproat dengan Usia Pasien

Tests of Normality

Usia	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DosisValproat Anak	.312	103	.000	.754	103	.000
DosisValproat Dewasa	.412	111	.000	.607	111	.000
DosisValproat Geriatri	.473	5	.001	.552	5	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Normalitas Dosis dengan Tipe Epilepsi

Tests of Normality^b

Tipe epilepsi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DosisValproat Absen	.387	20	.000	.626	20	.000
DosisValproat Tonik_klonik	.452	19	.000	.599	19	.000
DosisValproat Sekunder	.375	41	.000	.707	41	.000
DosisValproat Epilepsi_tanpaket	.427	98	.000	.632	98	.000
DosisValproat Epilepsi_tdkspesifik	.366	32	.000	.718	32	.000

a. Lilliefors Significance Correction

b. DosisValproat is constant when Tipe_epilepsi = Parsial. It has been omitted.

Uji Normalitas Dosis dengan Respon Klinis Pasien

Tests of Normality

Respon klinis	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DosisValproat Terkendali	.352	170	.000	.716	170	.000
DosisValproat Tidak_terkendali	.382	49	.000	.690	49	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 4. Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis Dosis Valproat dengan Usia Pasien

Kruskal-Wallis

Ranks

	Usia	N	Mean Rank
DosisValproat	Anak	103	97.40
	Dewasa	111	123.10
	Geriatric	5	78.70
	Total	219	

Test Statistics^{a,b}

	DosisValproat
Chi-Square	12.768
df	2
Asymp. Sig.	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Usia

Uji Kruskal-Wallis Dosis Valproat dengan Tipe Epilepsi

Kruskal-Wallis

Ranks

	Tipe epilepsi	N	Mean Rank
DosisValproat	Absen	20	119.10
	Tonik_klonik	19	129.97
	Parsial	9	58.50
	Sekunder	41	91.98
	Epilepsi_tanpaket	98	122.15
	Epilepsi_tdkspesifik	32	92.83
	Total	219	

Test Statistics^{a,b}

	DosisValproat
Chi-Square	22.272
df	5
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Tipe_epilepsi

Lampiran 5. Mann-Whitney Test

Uji Mann-Whitney Dosis Valproat dengan Respon Klinis Pasien

Mann-Whitney

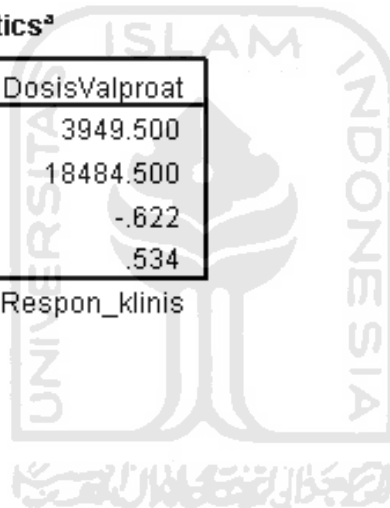
Ranks

Respon klinis		N	Mean Rank	Sum of Ranks
DosisValproat	Terkendali	170	108.73	18484.50
	Tidak_terkendali	49	114.40	5605.50
	Total	219		

Test Statistics^a

	DosisValproat
Mann-Whitney U	3949.500
Wilcoxon W	18484.500
Z	-.622
Asymp. Sig. (2-tailed)	.534

a. Grouping Variable: Respon_klinis



Lampiran 6. Surat Pernyataan Penelitian

SURAT PERNYATAAN PENELITI MAHASISWA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rahmatya Kurniajati
 NIM : 16613044
 Instansi : Prodi Farmasi FMIPA UII

selaku **Peneliti utama,**

Nama : Dr. Vitarani D.A Ningrum, Apt
 NIK : 056130704
 Instansi : Prodi Farmasi FMIPA UII

selaku **Pembimbing,**

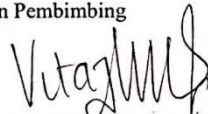
dengan ini menyatakan bahwa penelitian yang berjudul :

“Evaluasi Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi Di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta”

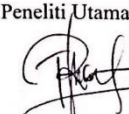
1. Belum pernah dilakukan sebelumnya.
2. Tidak akan dilaksanakan hingga mendapatkan persetujuan dari komite etik.
3. Peneliti wajib mentaati seluruh prosedur penelitian yang telah disetujui oleh Komite Etik FK UII.
4. Jika di masa yang akan datang terdapat perubahan pada sebagian ataupun keseluruhan prosedur dalam penelitian, peneliti wajib mengajukan amandemen kepada Komite Etik FK UII.
5. Pelanggaran / penyimpangan dari prosedur yang telah disetujui, akan menjadi tanggung jawab peneliti sepenuhnya., dan komite etik berhak untuk mencabut *ethical approval* yang telah dikeluarkan jika kemudian hari terdapat kerugian bagi subyek penelitian.
6. Peneliti wajib menyerahkan laporan hasil penelitian ke Komite Etik FK UII.

Demikian surat pernyataan ini kami buat dengan kesadaran sepenuhnya.
 Mengetahui

Dosen Pembimbing


 Dr. Vitarani D.A Ningrum, Apt

Peneliti Utama


 Rahmatya Kurniajati



Lampiran 7. Surat Izin Penelitian di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta



RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING *AMANAH dalam pelayanan*

8 Rajab 1441H/3 Maret 2020

Nomor : 0524/PI.24.2/III/2020
Hal : Ijin Penelitian

Kepada Yth,
Dekan MIPA UII
Jl Kaliurang Km 14.5 Yogyakarta

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Sehubungan dengan surat Saudara Nomor : 54/Dek/70.TA/Bag.TA/II/2020 tanggal 5 Februari 2020 tentang permohonan Penelitian bagi:

Nama : Rahmatya Kutniajati ✓
NIM : 16613044
Judul Penelitian : Evaluasi Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

Bersama ini disampaikan bahwa pada prinsipnya, kami dapat mengabulkan permohonan tersebut dengan ketentuan :

1. Bersedia mentaati peraturan yang berlaku di RS PKU Muhammadiyah Gamping.
2. Bersedia mengganti barang yang dirusakkan selama menjalankan Penelitian.
3. Bersedia menyerahkan pas foto 2 x 3 sebanyak 2 lembar untuk arsip dan tanda pengenal.
4. Bersedia memberikan biaya administrasi sebesar Rp. 400.000 (Empat Ratus Ribu Rupiah) berlaku untuk kurun waktu 6 (enam) bulan dan diselesaikan sebelum pelaksanaan.
5. Pembayaran dilakukan di bagian Keuangan pada jam kerja (08.00 – 14.00 WIB)
6. Setelah selesai pengambilan data penelitian di RS PKU Muhammadiyah Gamping, peneliti wajib melapor ke Bagian Diklitbang dengan membawa hasil penelitian yang belum diujikan untuk dikoreksi dan dibuatkan surat keterangan selesai penelitian.
7. Peneliti wajib menyerahkan hasil penelitian yang telah diujikan dan disahkan kepada RS PKU Muhammadiyah Gamping, melalui Bagian Diklitbang.
8. Sebelum melaksanakan penelitian kepada yang bersangkutan diminta menghubungi Manajer Diklitbang.
9. Selama melakukan Penelitian berkonsultasi dengan Pembimbing dari rumah sakit, yaitu :
- Isti Mutmainah, Apt

Demikian jawaban ijin penelitian ini kami sampaikan atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

وَالشُّكْرُ لِلَّهِ وَالصَّلَاةُ وَالزَّكَاةُ

Direktur Utama

dr. H. Ahmad Faesol, Sp. Rad, M.Kes, MMR ✓
NBM. 797.692

Tembusan:

1. Bagian Diklitbang RS PKU Muh Gamping
2. Pembimbing yang Bersangkutan
3. Peneliti yang bersangkutan (Rahmatya Kutniajati)
4. Arsip

Lampiran 8. Surat Keterangan Lolos Etik



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekarno Widyadarmas
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14.5, Yogyakarta 55584
T (0274) 894444 ext. 2096, 2097
F (0274) 894459 ext. 2007
E pharm@uii.ac.id
W uii.ac.id

Nomor : 24/ Ka.Kom.Et/70/KE/II/2020

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Evaluasi Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta"

Peneliti Utama : Rahmatya Kurniajati
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Farmasi FMIPA UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 25 Februari 2020

Ketua
Chairman



di Rahma Yudiantari, M.Sc, Sp.PK

**Ethical Approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*