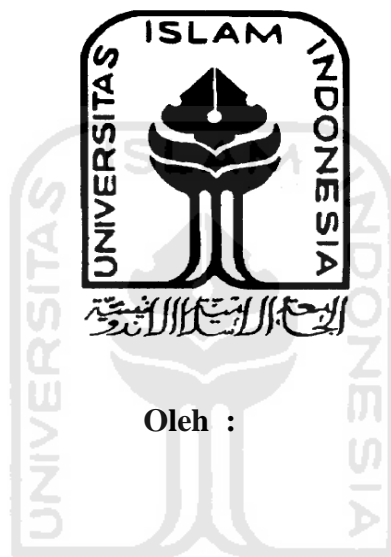


**EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RSUD SLEMAN YOGYAKARTA**

SKRIPSI



Oleh :

**REZTA KURNIA EVASARI
16613029**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2019**

**EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RSUD SLEMAN 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 Yogyakarta



Oleh :

REZTA KURNIA EVASARI

16613029

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

2020

SKRIPSI
EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RSUD SLEMAN YOGYAKARTA



Pembimbing Utama,

Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt

Pembimbing Pendamping,

Sufiyah, S.Si., Apt

SKRIPSI
EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI
DI RSUD SLEMAN YOGYAKARTA

Oleh :

REZTA KURNIA EVASARI

16613029

Telah lolos uji etik penelitian dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji
Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal :

Ketua Penguji	: Yosi Febrianti, M. Sc., Apt	()
Anggota Penguji	: 1. Dr. Vitarani D. A. Ningrum., Apt	()
	2. Sufiah, S. Si., Apt	()
	3. dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA	()

Mengetahui,

Dekan Fakultas 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 diacudalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 09 November 2020

Penulis



Rezta Kurnia Evasari

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah rabbil'alamin puji syukur kepada Allah SWT atas segala yang telah Engkau berikan dalam perjalanan penyusunan dan penyelesaian skripsi ini, semoga karya ini dapat bermanfaat dan menjadi langkah awal untuk menuju tahap selanjutnya. Saya ucapkan terima kasih dan ku persembahkan karya ini untuk orang-orang yang sangat penting dan saya sayangi :

1. Kedua orangtua saya yang sangat berharga dalam hidup saya, ayahanda Sukri M Noer dan ibunda Endah Palupi yang telah memberikan doa, kasih sayang, motivasi serta dukungan yang tiada hentinya, terimakasih atas semua cinta yang telah ayah dan ibu berikan kepada saya. Terimakasih juga untuk kedua abang dan kakak tercinta yang selalu menolong dan sabar dalam membantu dalam mengerjakan skripsi ini.
2. Sahabat seperjuangan DUE valproat, karbamazepin dan fenitoin (Tya, Gemala, Lidia, Ayu, Priska, Gayatri, Dwik). Terimakasih atas semangat, segala bantuan, suka duka dan motivasi yang diberikan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Teman-teman seperjuangan dalam pengambilan data ini (Lidia, Dwi) terima kasih untuk kalian telah bersama-sama berjuang untuk menyelesaikan tugas dalam pengambilan data ini. Terima kasih untuk saling menyemangati ketika salah satu dari kita sedang lemah.
4. Teman-teman angkatan 2016, terutama sahabat terbaik (Rahmatya KJ dan Rahmawati PS), terima kasih untuk pertemanan yang sangat berkesan selama ini dan semoga kita di pertemukan kembali oleh Allah setelah bekerja. Dan sahabat kecil saya di rumah (Citra Alifiani) terimakasih telah

membantu saya menyelesaikan skripsi ini dan mendorong saya ketika saya lelah dengan skripsi ini.

5. Teruntuk orang yang saya sayangi (Anshari Ramadhan), saya ucapkan banyak terima kasih karena sudah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini dan selalu sabar mendengarkan keluh kesah saya.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur saya ucapkan kepada Allah SWT atas segala limpahan karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Evaluasi Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi Di RSUD Sleman 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 banyak hambatan serta rintangan yang dihadapi namun akhirnya dapat dilalui berkat adanya bantuan dan bimbingan dari pihak baik dalam bentuk material maupun non-material. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt. selaku dosen pembimbing utama yang memberikan saran dan bantuan dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Sufiyah, S. Si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan saran dan bantuan dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
3. dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan serta perbaikan dalam skripsi ini.

4. Ibu Yosi Febrianti, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan serta perbaikan dalam skripsi ini.
5. Bapak Arde Toga Nugraha M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dalam 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 RSUD Sleman Yogyakarta yang telah memberikan izin dan bantuan kepada penulis dalam 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. Seluruh pihak lain yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam kelancaran pengerjaan skripsi ini.

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

Yogyakarta, 09 November 2020

Penulis



Rezta Kurnia Evasari

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
.....	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.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3

BAB II	4
STUDI PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan Pustaka	4
2.1.1. Epilepsi	4
2.1.2. Valproat	7
2.2. Landasan Teori	12
BAB III	14
METODE PENELITIAN	14
3.1 Rencana Penelitian	14
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	14
3.3 Populasi dan Sampel	14
3.4 Definisi Operasional Penelitian	14
3.5 Pengumpulan Data	15
3.6 Pengolahan dan Analisis Data	16
3.7 Alur Penelitian	17
3.8 Etika Penelitian	18
3.9 Kelemahan Penelitian	18
BAB IV	19
HASIL DAN PEMBAHASAN	19
4.2 Pola Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi	21
4.2.2 Obat antiepilepsi yang dikombinasi dengan valproat	24
4.3 Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan Valproat	25
4.4 Efek Samping Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi	27
BAB V	29
KESIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Kesimpulan	29
5.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
JADWAL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
LAMPIRAN	33
Lampiran 3. Uji Normalitas	35

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Klasifikasi internasional bangkitan epilepsi.....	6
Tabel 2.1.2.4	Bentuk sediaan valproat.....	8
Tabel 2.1.2.6	Laporan kejadian efek samping valproat pada pasien epilepsi di Indonesia.....	9
Tabel 4.1	Distribusi karakteristik subjek penelitian.....	17
Tabel 4.2.1	Rata-rata dosis valproat berdasarkan kategori usia dan tipe epilepsi.....	20
Tabel 4.3	Jenis obat antiepilepsi yang dikombinasi pada penggunaan valproat.....	22
Tabel 4.3.1	Respon klinis penggunaan valproat berdasarkan tipe epilepsi.....	23
Tabel 4.4	Gambaran efek samping valproat sebagai terapi epilepsi.....	25



DAFTAR GAMBAR

3.7 Gambar Alur Penelitian..... 17



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Jadwal Penelitian	32
Lampiran 2.	Lembar Pengambilan Data	33
Lampiran 3.	Uji Normalitas.....	35
Lampiran 4.	Uji Kruskal-Wallis.....	36
Lampiran 5.	Uji Maan-Whitney.....	37



**Evaluasi Penggunaan Valproat
Sebagai Terapi Epilepsi
Di RSUD Sleman Yogyakarta**

**Rezta Kurnia Evasari
Program Studi Farmasi**

INTISARI

Epilepsi merupakan suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya bangkitan berulang dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. Epilepsi dapat diobati dengan salah satu obat antiepilepsi yaitu valproat. Valproat banyak digunakan sebagai lini pertama dan juga efektif digunakan baik pada orang dewasa maupun anak-anak. Valproat sering digunakan untuk mengontrol kejang parsial dan kejang umum. Namun demikian valproat memiliki beberapa efek samping yang merugikan. Hal ini menjadi pertimbangan untuk dilakukannya evaluasi penggunaan valproat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan, respon klinis, dan efek samping valproat pada pasien epilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta. Penelitian ini dilakukan secara non-eksperimental yang bersifat deskriptif dengan rancangan potong lintang. Pengumpulan data penggunaan valproat dilakukan secara retrospektif dari data rekam medis pasien dengan diagnosis epilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta. Penelitian ini melibatkan 65 pasien epilepsi yang terdiri dari 310 kasus penggunaan valproat. Diagnosa tipe epilepsi yang di temukan yakni tonik-klonik, sekunder, absen, general, dan status epileptikus. Penggunaan valproat banyak digunakan pada populasi pria dengan kategori usia anak-anak. Besaran dosis terbanyak pada pasien anak-anak yakni 259.95 ± 150.09 mg/hari, pada dewasa 253.75 ± 135.6 mg/hari, dan pada pasien geriatri sebesar 425 ± 106.07 mg/hari. Secara umum valproat dapat mengontrol terjadinya bangkitan pada pasien sebesar (20.3%). Pemberian kombinasi yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi antara valproat dan fenitoin sebanyak 75 kasus. Efek samping yang terjadi ketika penggunaan valproat yaitu seperti pusing (6.15%), lemas (3.08%), mual (6.15%), dan nyeri sendi (1.54%).

Kata kunci : Epilepsi, Valproat, Evaluasi Penggunaan Obat

Evaluation of Valproate as an Epileptic Therapy

at RSUD Sleman Yogyakarta

Rezta Kurnia Evasari

Pharmacy Study Program

ABSTRACT

Epilepsy is a brain disorder characterized by repetitive seizures with neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences. Epilepsy can be treated with one of the anti-epileptic drugs, valproate. Valproate is widely used as a first-line active ingredient and is effective in both adults and children. Valproate is often used to control partial and generalized seizures. However, valproate has several adverse side effects. This study aims to determine the usage pattern, clinical response and side effects of valproate in epilepsy patients at RSUD Sleman Yogyakarta. This research was conducted in a non-experimental, descriptive cross-sectional design. The data collection was carried out retrospectively from the medical records of patients with a diagnosis of epilepsy at RSUD Sleman Yogyakarta. This study included 65 epilepsy patients consisting of 310 cases of valproate use. The types of epilepsy diagnosed were tonic-clonic, secondary, absent, general, and status epilepticus. The use of valproate is widespread in the male population with the age category of children. The highest dose in pediatric patients is 259.95 ± 150.09 mg / day, in adults 253.75 ± 135.6 mg / day, and in geriatric patients 425 ± 106.07 mg / day. In general, valproate can control the occurrence of seizures in patients by (20,3%). The most common combination in 75 cases was the combination of valproate and phenytoin. Side effects when using valproate were dizziness (6.15%), weakness (3.08%), nausea (6.15%) and joint pain (1.54%).

Keywords: *Epilepsy, Valproate, Drug Use Evaluation*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya bangkitan berulang dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial (PERDOSSI, 2014a). Epilepsi termasuk salah satu gangguan neurologis yang paling umum terjadi di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa kejadian epilepsi di negara maju berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan di negara berkembang 100 per 100.000 ribu. Di Indonesia, prevalensi penderita epilepsi berkisar 0,5%-2%. Jadi, apabila penduduk Indonesia berjumlah sekitar 200 juta jiwa, maka kemungkinan penderita epilepsi sebanyak 1-4 juta jiwa (WHO, 2003).

Bangkitan epilepsi dapat diobati dengan salah satu obat antiepilepsi yaitu valproat. Valproat banyak digunakan sebagai lini pertama dan juga efektif digunakan baik pada orang dewasa maupun anak-anak. Indikasi yang paling umum dari valproat yaitu sering digunakan untuk mengontrol kejang parsial dan kejang umum. Valproat memiliki beberapa efek samping yang merugikan yaitu hepatotoksisitas, pankreatitis, mengantuk, sakit kepala, kerontokan rambut, dan juga pada ibu hamil dapat menyebabkan efek teratogenik.

Evaluasi penggunaan obat merupakan sistem evaluasi penggunaan obat yang dilakukan secara terstruktur dan kontinu yang bertujuan untuk memastikan terapi obat yang digunakan telah memenuhi standar pengobatan (WHO, 2003). Evaluasi penggunaan obat dilakukan untuk membuktikan obat yang digunakan sudah sesuai indikasi, dosis, efektif serta aman bagi pasien. Evaluasi penggunaan valproat sudah pernah dilakukan sebelumnya yaitu pada penelitian di RS Bethesda Yogyakarta, namun pada penelitian tersebut hanya mengevaluasi dosis dan frekuensi penggunaan valproat. Berdasarkan hal tersebut, maka valproat menjadi salah satu obat yang perlu dilakukan evaluasi penggunaannya berdasarkan kesesuaian indikasi dan dosis, mengetahui

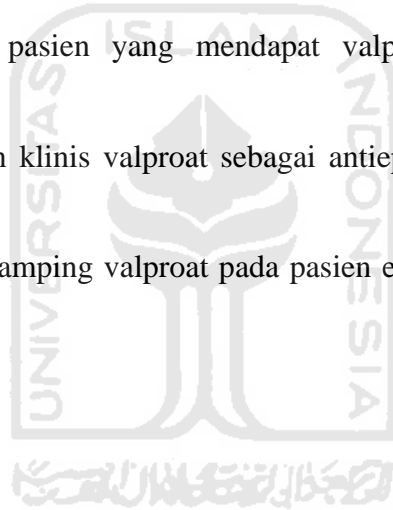
gambaran efektivitas, ada tidaknya kejadian *Adverse Drug Reactions* (ADRs), serta interaksi dengan obat lain yang bermakna klinis (Wulandari, 2014).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola penggunaan valproat sebagai terapi antiepilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta ?
2. Bagaimana respon klinis valproat sebagai terapi antiepilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta ?
3. Bagaimana efek samping valproat pada pasien epilepsi yang terjadi di RSUD Sleman Yogyakarta ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pola pasien yang mendapat valproat di RSUD Sleman Yogyakarta
2. Mengetahui respon klinis valproat sebagai antiepilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta
3. Mengetahui efek samping valproat pada pasien epilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta



1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Rumah Sakit

Penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan dan masukan bagi RSUD Sleman Yogyakarta untuk pemberian valproat pada pasien epilepsi.

2. Bagi Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat sebagai sumbangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang penyakit epilepsi dengan terapi valproat.

3. Bagi peneliti

Penelitian dapat memperluas dan memperdalam ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam melakukan penelitian evaluasi valproat pada pasien epilepsi yang merupakan salah satu aktivitas pelayanan farmasi klinik di fasilitas kesehatan.



BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Epilepsi

2.1.1.1. Definisi

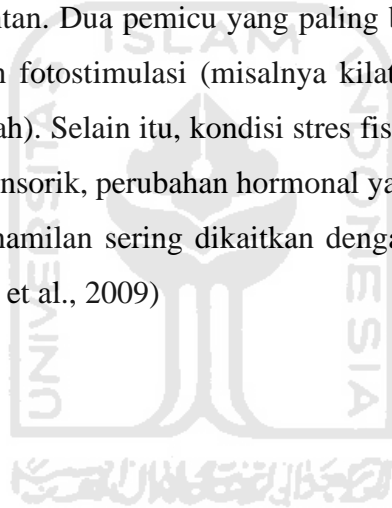
Epilepsi merupakan suatu gangguan susunan syaraf pusat (SSP) yang ditandai dengan terjadinya bangkitan yang bersifat spontan dan berulang-ulang dengan episode yang singkat. Bangkitan merupakan perubahan fungsi otak yang bersifat mendadak dan sepiintas yang berasal dari sekelompok sel-sel otak yang abnormal bersifat sinkron dan berirama. (Banerjee et al., 2009).

2.1.1.2. Etiologi Epilepsi

Berdasarkan *International League Against Epilepsy (ILAE)* menggolongkan etiologi epilepsi menjadi 6 kategori, yaitu : genetik, struktural, infeksius, metabolik, imun dan tidak diketahui. Namun epilepsi akibat gangguan metabolik dan infeksi jarang terjadi. Kategori etiologi epilepsi yang terjadi yaitu idiopatik, simptomatik, dan kriptogenik. Epilepsi idiopatik diasumsikan memiliki dasar genetik dan umumnya timbul selama masa kanak-kanak. Epilepsi simptomatik biasanya terjadi karena adanya kelainan/lesi struktural pada otak yang teridentifikasi seperti cedera kepala, infeksi SSP, gangguan peredaran darah otak, kelainan kongenital, toksik (obat, alkohol), kelainan neurogeneratif, dan metabolik. Untuk epilepsi kriptogenik, penyebab epilepsi tidak diketahui namun penyebabnya dapat diidentifikasi dengan penelitian yang lebih memadai. (Scheffer et al., 2017)

2.1.1.3. Patofisiologi

Kejang adalah manifestasi paroksismal dari sifat listrik dibagian korteks otak. Kejang dapat terjadi ketika terjadi ketidakseimbangan yang tiba-tiba antara kekuatan eksitatori atau pemicu inhibisi atau penghambatan dalam jaringan neuron kortikal. Ketidakseimbangan biasanya terjadi karena kurangnya transmisi inhibitori, misalnya terjadi pada keadaan setelah pemberian antagonis GABA, atau selama penghentian pemberian agonis GABA, atau meningkatnya aksi eksitatori, misalnya meningkatnya aksi glutamat atau aspartat (suatu neurotransmiter eksitatori). Bangkitan epilepsi dapat dipicu oleh beberapa factor bagi individu yang rentan. Dua pemicu yang paling banyak diketahui adalah hiperventilasi dan fotostimulasi (misalnya kilatan cahaya atau gambar yang cepat berubah). Selain itu, kondisi stres fisik dan emosional, kurang tidur, stimulasi sensorik, perubahan hormonal yang terjadi pada masa haid, pubertas, dan kehamilan sering dikaitkan dengan peningkatan frekuensi kejang. (Banerjee et al., 2009)



2.1.1.4. Klasifikasi Bangkitan Epilepsi

Klasifikasi bangkitan epilepsi menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE). Berikut merupakan klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe bangkitan :

Table 1. Klasifikasi internasional bangkitan epilepsi (Fisher et al., 2017)

Klasifikasi internasional bangkitan epilepsi
1. Bangkitan parsial
a. Bangkitan parsial sederhana
1) Disertai dengan gejala motorik
2) Disertai dengan gejala somatosensorik
3) Disertai dengan gejala otonom
4) Disertai dengan gejala psikis atau kejiwaan
b. Bangkitan parsial kompleks
1) Bangkitan parsial sederhana yang disertai dengan gangguan kesadaran.
2) Bangkitan yang diawali dengan gangguan kesadaran
3) Bangkitan parsial yang berkembang menjadi bangkitan umum sekunder
2. Bangkitan umum (<i>generalized</i>)
a. Bangkitan lena (<i>Absence seizures</i>)
1) Tipikal
2) Atipikal
b. Bangkitan myoclonic
c. Bangkitan klonik
d. Bangkitan tonik
e. Bangkitan tonik-klonik
f. Bangkitan atonik
3. Bangkitan yang tidak diketahui atau bangkitan lain-lain

2.1.2. Valproat

2.1.2.1. Indikasi

Penggunaan valproat biasanya digunakan untuk pengobatan gangguan neurologis, gangguan bipolar, atau gangguan pada kejiwaan seperti kejang pertama hingga terjadi bangkitan berikutnya, serta dapat digunakan untuk mencegah migrain (sakit kepala sebelah). Valproat juga merupakan lini pertama yang di gunakan untuk terapi kejang umum primer, kejang mioklonik, atonik dan absen (DiPiro et al., 2015).

2.1.2.2. Mekanisme Aksi

Valproat memiliki mekanisme aksi yaitu dapat merubah sintesis dan degradasi asam gama amino butirat (GABA) yang menyebabkan hiperpolarisasi potensial istirahat membrane neuron akibat peningkatan daya konduksi membran untuk kalium (K^+). Efek antikonvulsi valproat terjadi karena adanya peningkatan kadar GABA didalam otak kemudian dapat menghambat neurotransmitter di sistem syaraf pusat (SSP) (DiPiro et al., 2015).

2.1.2.3. Dosis dan Cara Pemberian

Dosis valproat untuk pengobatan epilepsi diberikan secara oral. Dosis awal adalah 10-15 mg / kg per hari. Dosis harus ditingkatkan 5-10 mg / kg per minggu untuk mencapai respon klinis yang optimal. Adapun respon klinis optimal yang dicapai pada dosis harian di bawah 60 mg / kg per hari. Jika respon klinis tidak memuaskan, konsentrasi plasma harus diukur untuk menentukan apakah obat berada dalam kisaran terapi yang diterima 50-100 mcg / mL. Tidak ada rekomendasi yang dapat dibuat mengenai keamanannya pada dosis di atas 60 mg / kg per hari (Marvin M. Goldenberg, 2010).

2.1.2.4. Bentuk Sediaan Valproat

Bentuk Sediaan Valproat
a). Sirup
Valproic acid 250mg/5ml
b). Tablet
Sodium hydrogen divalproat 250mg
Divalproex sodium 500mg
c). Kapsul
Divalproex sodium 125mg
Divalproex sodium 250mg
Divalproex sodium 500mg
d). Injeksi
Divalproex natrium 100mg/ml dalam vial 5ml
Valproat sodium injeksi 500mg/5ml
Valproat natrium 100mg/5ml
Valproat natrium 250mg/5ml
Valproat natrium 500mg/5ml

2.1.2.5. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

a. Farmakokinetik

Valproat dapat di serap sepenuhnya dari bentuk sediaan oral yang tersedia ketika diberikan pada perut kosong. Namun tingkat antara penyerapan dan persiapan berbeda. konsentrasi puncak terjadi dalam 0,5 hingga 1 jam dengan sirup, 1 hingga 3 jam dengan kapsul dan 2 hingga 6 jam dengan tablet salut enterik. Formulasi ketersediaan hayati sekitar 15% lebih sedikit dibandingkan dengan natrium divalproat yang dilapisi enterik (DiPiro et al., 2015)

b. Farmakodinamik

Valproat terikat secara luas dengan albumin, dan ikatan ini jenuh. Dengan demikian fraksi bebas asam valproat akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi serum total (DiPiro et al., 2015).

2.1.2.6. Efek Samping

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	(Chateauvieux et al., 2010)
Ataksia	Peningkatan kadar asam gama aminobutirat (GABA) di dalam otak.
Hepatotoksitas	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 carbamylase 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	(Chateauvieux et al., 2010)
<i>fetal valproat syndrome neural tube defects radial ray defect IQ verbal rendah autism spectrum disorder</i>	Terpapar valproat selama di dalam kandungan.

Reaksi Efek Samping Valproat berdasarkan Karakterisasi Rentang Usia

(Friedman and Devinsky, 2015)

Efek samping	Rentang usia	Data kejadian
*) Efek samping ringan/umum		
Berat badan bertambah Kerontokan atau penipisan pada rambut Kurangnya nafsu makan	Dewasa Anak-anak - dewasa	14% perubahan 1,4% Belum terdapat data pasti
*) Efek samping kesuburan dan teratogenik		
Penurunan kesuburan Spina bifida	Dewasa	25%
<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 autisme Penurunan IQ Gangguan atau penurunan Kecerdasan verbal	Anak	Belum terdapat data pasti
*) Efek samping neurologis		
Stroke iskemik Ensefalopati	Dewasa	1 kasus ditemukan Belum terdapat data pasti
Eksaserbasi epilepsi	Anak-Dewasa	1 kasus ditemukan
*) Efek samping kerusakan hati		
Hepatotoksitas	Anak-anak	0,16%

2.1.2.7. Efektivitas Terapi

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. Penggunaan obat bersamaan dengan valproat dapat menyebabkan perubahan efek terapeutik (DiPiro et al., 2015).

2.1.2.8. Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Evaluasi penggunaan obat (EPO) adalah sistem evaluasi penggunaan obat yang dilakukan secara kontinu dan sistematis berdasarkan kriteria yang ada untuk memastikan penggunaan obat telah digunakan secara tepat. Evaluasi penggunaan obat bersifat spesifik dan terstruktur untuk menilai proses persepan dan pemberian obat (indikasi, dosis, interaksi obat, dll). Tujuan evaluasi penggunaan obat (EPO) adalah untuk memaksimalkan dan memastikan terapi obat telah memenuhi standar pengobatan.

- a.** Tujuan Evaluasi Penggunaan Obat menurut PMK No. 72 Tahun 2016 yaitu:
 - a) Mendapatkan gambaran saat ini mengenai pola penggunaan obat
 - b) Membandingkan pola penggunaan obat pada periode tertentu
 - c) Memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat
 - d) Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat
- b.** Kegiatan evaluasi penggunaan obat yaitu:
 - a) mengevaluasi penggunaan obat secara kualitatif
 - b) mengevaluasi penggunaan obat secara kuantitatif.
- c.** Adapun faktor yang harus diperhatikan dalam evaluasi penggunaan obat (KEMENKES RI, 2016) yaitu :
 - a) Indikator persepan
 - b) Indikator pelayanan

- c) Indikator fasilitas
- d. Tujuan Evaluasi penggunaan obat (EPO) lainnya mencakup (WHO, 2003):
 - a) Membuat pedoman penggunaan obat yang tepat
 - b) Mengevaluasi efektivitas penggunaan obat
 - c) Meningkatkan tanggung jawab dalam proses penggunaan obat
 - d) Mengendalikan biaya pengobatan
 - e) Mencegah terjadinya masalah dalam penggunaan obat seperti reaksi efek samping, kegagalan dalam pengobatan, dosis yang salah, penggunaan yang tidak tepat, dan penggunaan obat non-formularium.
- e. Berdasarkan *World Health Organization* menyebutkan langkah - langkah DUE sebagai berikut (WHO, 2003):
 - a) Menetapkan penanggung jawab komite terapi
 - b) Menentukan tujuan dan mengembangkan ruang lingkup kegiatan
 - c) Menetapkan kriteria peninjauan penggunaan obat
 - d) Pengumpulan data
 - e) Analisis data
 - f) Memberikan tanggapan dan membuat rencana tindakan
 - g) Follow-up

2.2. Landasan Teori

Valproat adalah obat antiepilepsi yang banyak digunakan, valproat efektif baik pada orang dewasa maupun anak-anak, ini adalah salah satu obat lini pertama untuk pengobatan epilepsi. 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 baik digunakan secara monoterapi maupun kombinasi. Penggunaan valproat dapat menimbulkan efek samping jika diberikan dengan dosis interval yang

kurang tepat, sehingga perlu dilakukan penelitian terkait valproat pada pasien epilepsi.

Berdasarkan penelitian terdahulu dengan judul penelitian evaluasi asam valproat pada pasien epilepsi anak di bangsal anak RSUP DR.Sardjito Yogyakarta, menunjukkan hasil bahwa penggunaan asam valproat pada pasien anak yang menderita epilepsi cukup efektif dengan hasil penelitian yang di lihat dari durasi bebas kejang sebanyak 37 pasien (74%) memberikan hasil terapi yang baik (durasi bebas kejang ≥ 6 bulan) dan 13 pasien (26%) meberikan hasil terapi yang tidak baik (durasi bebas kejang < 6 bulan) (Wulandari, 2014).

Berdasarkan penelitian terdahulu dengan judul penelitian evaluasi penggunaan asam valproat pada pasien epilepsi yang di lakukan di RS Bethesda Yogyakarta, terdapat hasil evaluasi penggunaan asam valproat meliputi aspek kesesuaian dosis dan frekuensi penggunaan sebesar 15,38%, aspek interaksi obat yang muncul sebesar 7,68%, aspek efek samping pengobatan yang muncul sebesar 20,51%, dan untuk aspek pencapaian remisi sebanyak 56,41%, kasus sudah mencapai target remisi yaitu 6 bulan bebas kejang sehingga pola persepan obat asam valproat pada pasien epileps sudah rasional (Fideliawati, 2017).

Pada penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya yang berjudul evaluasi efek samping obat antiepilepsi (OAE) politerapi pada pasien *epilepsy pediatric* rawat jalan di Instalasi Kesehatan Anak (INSKA) RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta periode januari-maret 2015 dengan metode cross sectional diperoleh hasil bahwa persepan kombinasi (OAE) paling banyak adalah valproat–fenitoin. Hasil evaluasi menunjukkan efek samping yang paling banyak terjadi adalah perubahan pola pikir (80,77%), diikuti oleh perubahan tingkah laku (76,29%), perubahan neurologis (57,69%), perubahan motoric badan (23,08%) (Iryani, K. S., 2015).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rencana Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non-ekperimental yang bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Pengumpulan data diambil melalui data sekunder yaitu rekam medis di RSUD Sleman Yogyakarta secara retrospektif.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Sleman Yogyakarta. Waktu penelitian dilakukan bulan Januari sampai Maret 2020.

3.3 Populasi dan Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien dengan terapi valproat peroral di RSUD Sleman 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 epilepsi.
 - b. Pasien dengan data penggunaan valproat yang lengkap meliputi diagnosa dan dosis valproat.
- 2). Kriteria eksklusi
 - a. Pasien yang mendapatkan valproat kurang dari 3 hari berdasarkan durasi minimal valproat menimbulkan efek.

3.4 Definisi Operasional Penelitian

Definisi Operasional Penelitian :

1. Pola penggunaan meliputi, jenis kelamin, usia, indikasi penggunaan, dosis, dan kombinasi obat antiepilepsi.
2. Indikasi adalah indikasi valproat sebagai antiepilepsi sesuai dengan diagnosis yang tercantum dalam rekam medis.

3. Dosis adalah dosis valproat yang digunakan oleh pasien epilepsi per hari berdasarkan rekam medis.
4. Respon klinis terkendali adalah respon klinis penggunaan valproat yang berupa berkurangnya bangkitan atau tidak adanya peningkatan dosis valproat maupun penambahan terapi kombinasi antiepilepsi. Sedangkan respon klinis tidak terkendali adalah adanya kenaikan dosis dan bangkitan berulang pada pasien epilepsi.
5. Efek samping adalah reaksi yang tidak diinginkan akibat penggunaan valproat yang dapat berupa hepatotoksisitas, pusing, mual, atau efek lain sesuai literatur yang tercantum pada rekam medis.
6. Kasus adalah kunjungan pasien saat kontrol rawat jalan atau menjalani rawat inap yang mendapat valproat.
7. Pasien adalah subjek penelitian yang memenuhi kriteria untuk dilibatkan dalam penelitian.

3.5 Pengumpulan Data

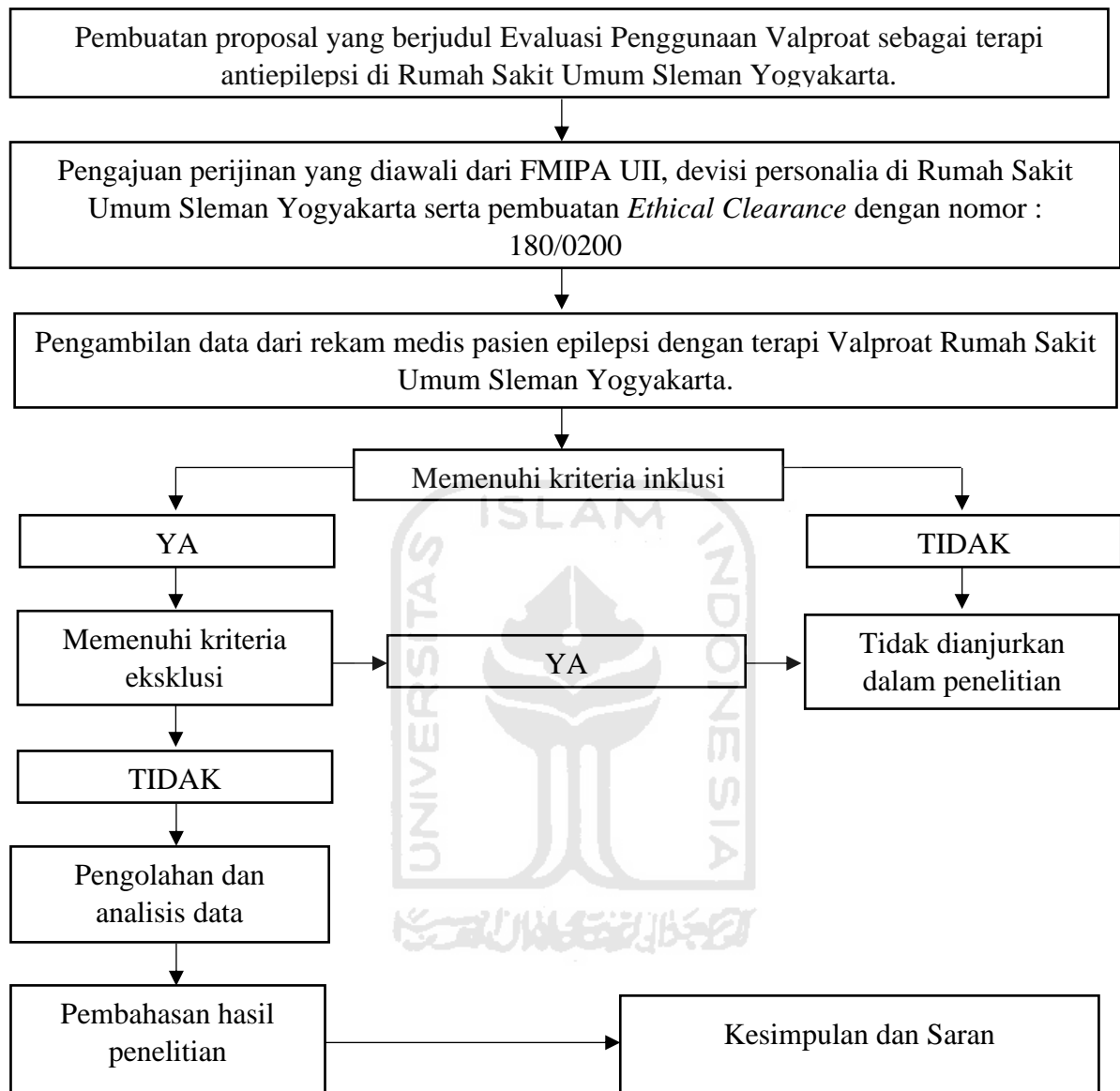
1. Penelusuran data pasien dengan terapi valproat di bagian rekam medis dan instalasi farmasi RSUD Sleman Yogyakarta pada tahun 2019.
2. Dilakukan pemilihan pasien yang memenuhi kriteria penelitian
3. Pengambilan data dan pencatatan data rekam medis berupa :
 - a) No rekam medis
 - b) Identitas pasien (Nama, Jenis kelamin, tanggal lahir)
 - c) Tanggal kontrol
 - d) Diagnosa penyakit, keluhan penyakit, riwayat penyakit kronik, riwayat pengobatan yang berhubungan dengan epilepsi seperti stroke, ada tidaknya kejadian bangkitan berulang, maupun efek samping serius pada penggunaan valproat.
 - 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 *Kolmogrov-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



3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat surat keterangan lolos etik dari komite etik RSUD Sleman Yogyakarta.

3.9 Kelemahan Penelitian

Kelemahan pada penelitian ini yakni bersifat deskriptif dengan desain potong lintang yang hanya menggunakan data rekam medis secara retrospektif yang tidak melibatkan pasien secara langsung. Metode yang digunakan mempunyai banyak keterbatasan sehingga untuk melihat respon klinis dan efek samping yang sangat merugikan akibat penggunaan valproat tidak dapat dioptimalkan.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, jumlah data penggunaan valproat sebagai terapi epilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta pada tahun 2019 adalah 65 pasien. Berdasarkan total data yang diambil terdapat 310 kasus penggunaan valproat yang terdiri dari kasus pasien rawat jalan dan rawat inap.

4.1 Distribusi karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan jumlah kasus penggunaan valproat pada tahun 2019 dengan jumlah kasus 310 kasus yang terdiri dari 201 kasus rawat jalan dan 109 kasus rawat inap. Berikut gambaran distribusi karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	38	58,5
Perempuan	27	41,5
Total	65	100
Kategori Usia (Tahun)		
Anak (1-18)	38	58,5
Dewasa (>18-65)	19	29,2
Geriatric (>65)	8	12,3
Total	65	100
Tipe Epilepsi		
Epilepsi Absence	1	1.5
Epilepsi General	1	1.5
Status Epileptikus	2	3.1
Epilepsi Tonik-klonik	2	3.1
Epilepsi Sekunder	2	3.1
Epilepsi Tanpa keterangan	57	87.7
Total	65	100
Diagnosa Penyerta		
Stroke	5	7,69
ISPA	1	1,54
Obstruksi bisitopenia anemia	1	1,54
Hiperglikemi	1	1,54
Murni epilepsi	57	87,70
Total	65	100

*Keterangan : ISPA : Infeksi Saluran Pernafasan Akut

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa pasien laki-laki 50% lebih banyak mendapatkan terapi valproat dibandingkan dengan pasien perempuan. PERDOSSI menyebutkan hal yang sama bahwa prevalensi epilepsi terbanyak di negara Asia yaitu laki-laki (PERDOSSI, 2014). Hal ini menunjukkan kesesuaian yang terdapat pada penelitian ini, jika dilihat berdasarkan penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan menjelaskan bahwa dari total 88 pasien mendapatkan terapi valporat lebih banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki di bandingkan dengan pasien perempuan ((Listiana and Setiawan, 2012). Penelitian lain juga juga menunjukkan hasil yang sama bahwa pasien laki-laki lebih banyak mendapatkan terapi valporat dibandingkan dengan perempuan (Aghebati et al., 2012). Hal ini sejalan dengan data epidemiologis dari WHO, bahwa pria (60,6%) lebih banyak dibandingkan wanita (39,4%).

Karakteristik kategori usia pada penelitian ini di dikelompokan berdasarkan WHO pasien anak (1-18 tahun), pasien dewasa (>18-65) dan pasien geriatri (>65 tahun). Subjek dengan kategori usia paling banyak yaitu usia anak dengan rentang usia 1-18 sebesar 58,5%. Hasil tersebut sudah sesuai dengan penelitian yang sudah di lakukan sebelumnya bahwa prevalensi epilepsi lebih tinggi pada kelompok usia 10-14 (1,53%) dibandingkan dengan kelompok lain (Topbaş et al., 2012). WHO menyebutkan hal yang berbeda yaitu prevalensi di negara berkembang selama beberapa dekade terakhir terdapat kesesuaian kejadian epilepsi yang meningkat pada usia dewasa (WHO,2006)

Hasil penelitian berdasarkan data yang diperoleh, penggunaan valproat banyak digunakan untuk epilepsi tipe status epileptikus, epilepsi sekunder dan epilepsi tonik-klonik dengan masing-masing memiliki persentase yang sama (3,1%). Hasil yang sama pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa tipe bangkitan terbanyak pada pasien epilepsi adalah tonik-klonik umum terdapat pada 96 pasien (75%) (Setiawan et al., 2018). Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa tipe epilepsi paling banyak adalah status epileptikus (Wirrell et al., 2012).

Pasien yang menggunakan terapi valproat dalam penelitian ini, selain didiagnosis utama mengalami epilepsi, diketahui bahwa ada pasien juga yang memiliki penyakit penyerta lain. Diagnosa penyakit penyerta selain epilepsi dengan persentase tertinggi yaitu penyakit stroke sebesar 7,69%, ISPA (Infeksi Saluran Pernafasan Akut), Obstruksi bisitopenia anemia, dan hiperglikemi dengan persentase yang sama yaitu 1,54%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang sebelumnya sudah pernah dilakukan bahwa setelah melakukan *follow up* 10 tahun terdapat 11,3% pasien yang memiliki bangkitan epilepsi paska stroke dan 39% pasien dengan epilepsi yang disertai bangkitan berulang (Arntz et al., 2013).

4. 2 Pola Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi

Data pola penggunaan valproat pada pasien epilepsi berdasarkan hasil penelitian meliputi indikasi penggunaan, dosis, dan obat antiepilepsi yang digunakan. Dosis valproat sebagai antiepilepsi 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.

4.2.1 Rata-rata dosis valproat tiap tipe epilepsi

Berdasarkan referensi yang sudah ada sebelumnya pemberian valproat dikelompokkan berdasarkan kategori usia. Pemberian dosis perlu disesuaikan berdasarkan kondisi fisiologis pasien terutama pada pasien geriatri, penyesuaian dosis ini dapat dilakukan terkait usia dalam pengobatan pasien terhadap efek terapi dan toksik obat (Abdulah and Barliana, 2015). Berdasarkan data yang diperoleh dalam penelitian ini diketahui bahwa subjek penelitian yang terlibat mempunyai tipe epilepsi dan usia pasien yang berbeda-beda. Berikut merupakan tabel rata-rata dosis valproat berdasarkan indikasi dan kategori usia yang ditunjukkan dalam tabel 4.2.1

Tabel 4.2.1 Rata-rata dosis valproat berdasarkan kategori usia dan tipe epilepsi

Indikasi	Kategori Usia	Bentuk Sediaan	Besaran Dosis (mg/hari)	N (Kasus)	%	Rata-rata Dosis Berdasarkan Kategori Usia (mg/hari)	
Status Epileptikus	Anak-anak	Tablet	500	1	0.3	225±108.97	
		Sirup	100	3	1.0		
			275	1	0.3		
			300	2	0.6		
Absence	Dewasa	Tablet	500	4	1.3	500	
Sekunder	Anak-anak	Sirup	125	7	2.2	125	
	Dewasa	Sirup	500	3	1.0	500	
Tonik Klonik	Dewasa	Tablet	500	7	2.2	500	
		Sirup	500	5	1.6		
General	Dewasa	Tablet	500	3	1.0	500	
Tanpa Keterangan	Anak-anak	Tablet	100	1	0.3	259.95±150.09	
			110	1	0.3		
			115	1	0.3		
			125	13	4.1		
			150	28	8.9		
			200	17	5.4		
			210	7	2.2		
			225	3	1.0		
			250	88	29.5		
			300	6	1.9		
			320	4	1.3		
			350	2	0.6		
			500	8	2.6		
			Sirup	500	11		3.5
			Dewasa	Tablet	500		37
	Sirup	125		1	0.3		
	Geriatric	Tablet	150	1	0.3	425±106.07	
			350	2	0.6		
			390	1	0.3		
			500	19	6.0		
		Sirup	350	3	1.0		
			500	20	6.3		
	Total				310	100	

Profil pengguna dosis valproat berdasarkan tipe epilepsi memiliki besaran dosis berbeda-beda setiap kategori usia. Sebagian besar pasien rawat inap maupun

rawat jalan dengan penggunaan valproat berada dalam rentang 250-500 mg/hari. Bentuk sediaan sirup rata-rata banyak digunakan pada pasien anak-anak. Pada penelitian ini ditemukan kasus pasien anak-anak dengan tipe epileptikus yang mendapatkan terapi valproat secara bertahap dengan dosis pemberian awal terapi sebesar 100 mg/hari, kemudian ditingkatkan menjadi 275 mg/hari, dan kunjungan berikutnya dosis ditingkatkan menjadi 300 mg/hari. Peningkatan dosis tersebut dilakukan secara perlahan sesuai respon tubuh pasien hingga mencapai keberhasilan terapi. Pada penggunaan dosis valproat 2 x 500 mg per hari masih sesuai dimana dosis harian valproat yaitu 500-2500 mg setiap hari (PERDOSSI, 2014b).

Pada pasien dewasa dosis valproat yang diberikan yaitu 500 mg/hari. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya pada 10 pasien epilepsi menunjukkan efektifitas terapi valproat yang baik dengan dosis 250-500mg/hari (Sambono et al., 2020).

Selain itu dosis yang aman untuk pasien geriatri yaitu berdasarkan rentang dosis pada pasien dewasa. Pemilihan obat pada pasien geriatri merupakan proses yang kompleks karena pasien geriatri rentan terhadap peresepan obat yang kurang tepat, adanya penyakit penyerta, perubahan kondisi fisiologis yang dapat memengaruhi proses farmakokinetik dan sensitivitas farmakodinamik terhadap obat-obatan tertentu. Sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya bahwa pemberian valproat pada pasien geriatri biasanya terjadi perubahan fungsi fisiologis dan farmakokinetik (Abdulah and Barliana, 2015).

4.2.2 Obat antiepilepsi yang dikombinasi dengan valproat

Pada penelitian ini terdapat 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 pola penggunaan valproat yang dikombinasikan dengan antiepilepsi lain pada penelitian ini yang ditunjukkan dalam Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Jenis obat antiepilepsi yang dikombinasi dengan valproat

Tipe Epilepsi	Obat yang dikombinasi	Dosis obat yang di kombinasikan N (Kasus)		Persentase(%)
		Diluar Dosis Lazim	Didalam Dosis Lazim	
Tonik-Klonik	Fenitoin	Tidak ada	4	4.82
	Karbamazepin	Tidak ada	1	1.20
Epileptikus	Fenitoin	Tidak ada	3	3.61
	Karbamazepin	Tidak ada	1	1.20
Epilepsi Tanpa Keterangan	Fenitoin	Tidak ada	68	83.15
	Diazepam	Tidak ada	3	3.61
	Fenitoin, Diazepam	Tidak ada	2	2.41
Total			82	100

Pada tabel 4.3 hasil data yang diperoleh ada sekitar 82 kasus pengobatan pasien yang dikombinasikan dengan obat antiepilepsi lain. Pemberian kombinasi ini masih dalam rentang terapeutik, sehingga dosis yang diberikan tidak menimbulkan efek toksik dan mampu mengendalikan kejang pasien. Kombinasi obat tersebut diberikan pada saat terjadi kegagalan pada regimen monoterapi. Hasil yang di dapatkan pada penelitian ini bahwa kombinasi valproat terbanyak yaitu kombinasi antara valproat dan fenitoin sebanyak 76 kasus. Kombinasi ini menyebabkan terjadinya interaksi antara valproat dan fenitoin, karena fenitoin dapat meningkatkan metabolisme dari valproat sehingga kadar valproat dalam darah akan menurun. Kombinasi ini dapat mengakibatkan menurunnya kontrol kejang akibat kadar valproat menurun. Sehingga penggunaan valproat dan fenitoin harus digunakan dengan hati-hati karena interaksi obat ini dapat menyebabkan terjadinya hepatotoksik, oleh karena itu penggunaan kombinasi ini harus dibutuhkan penyesuaian dosis dan pengawasan dosis dari dokter yang meresepkan (Goldenberg, 2010).

4.3 Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan Valproat

Respon klinis dapat diketahui dari respon pasien setelah mendapatkan terapi antiepilepsi valproat pada kunjungan rawat jalan maupun rawat inap yang dilihat berdasarkan adanya bangkitan kembali selama terapi. Pada penggunaan obat antiepilepsi menunjukkan efektivitas berdasarkan berkurangnya frekuensi bangkitan maupun adanya penurunan dan peningkatan dosis obat. Adapun gambaran penggunaan valproat secara umum mampu mengontrol terjadinya bangkitan berdasarkan kategori usia pada tabel 4.3.1.

Table 4.3.1 Respon Klinis Penggunaan Valproat Berdasarkan Tipe Epilepsi

Tipe Epilepsi	Usia	Terapi	Respon Klinis	Besaaran Dosis	N	%
				(mg/hari)	(Kunjungan)	(Tiap Respon Klinis)
Status Epileptikus	Anak-Anak	Monoterapi	Terkendali	100	3	1.0
			Tidak Terkendali	500	1	0.3
		Kombinasi	Terkendali	275	1	0.3
				300	2	0.6
Absence Sekunder	Dewasa	Monoterapi	Terkendali	500	4	1.3
Absence Sekunder	Anak-Anak	Monoterapi	Tidak Terkendali	125	7	2.3
	Dewasa	Monoterapi	Tidak Terkendali	500	3	1.0
Tonik Klonik	Dewasa	Monoterapi	Tidak Terkendali	500	5	1.6
		Kombinasi	Tidak Terkendali	500	5	1.6
General	Dewasa	Monoterapi	Terkendali	500	3	1.0
Tanpa Keterangan	Anak-Anak	Monoterapi	Terkendali	100	63	20.3
				110	1	0.3
				115	1	0.3
				125	12	3.9
				150	28	9.0
				200	17	5.5
				210	7	2.3
				225	3	1.0
				250	1	0.3
				300	4	1.3
				320	4	1.3
				350	1	0.3
				500	10	3.2
				Kombinasi	Terkendali	100
		125	1			0.3
		500	1			0.3
		Kombinasi	Terkendali	100	17	5.5
				300	2	0.6
				350	1	0.3
				500	5	1.6
500	2			0.6		

Tipe Epilepsi	Usia	Terapi	Respon Klinis	Besaaran Dosis	N	%
				(mg/hari)	(Kunjungan)	(Tiap Respon Klinis)
	Dewasa	Monoterapi	Tidak Terkendali	500	3	1.0
			Terkendali	125	1	0.3
				150	1	0.3
				350	2	0.6
				390	1	0.3
				500	20	6.5
	Tidak Terkendali	500	4	1.3		
	Kombinasi	Terkendali	500	10	3.2	
		Tidak Terkendali	500	7	2.3	
		Geriatri	Monoterapi	Tidak Terkendali	500	10
	Kombinasi		Tidak Terkendali	100	4	1.3
				350	3	1.0
		500		22	7.1	
	Total				310	100

Berdasarkan data penelitian terdapat 310 kasus pasien yang menerima valproat sebagai terapi epilepsi kombinasi maupun monoterapi yang memiliki respon klinis berbeda setiap pasien baik yang dapat terkontrol atau tidak terkontrol. Dari hasil yang diperoleh penggunaan valproat mampu mengontrol terjadinya bangkitan pada pasien. Sebanyak 65 kasus pasien valproat kombinasi dan monoterapi yang tidak terkontrol bangkitannya. Tidak terkontrolnya bangkitan dilihat berdasarkan kekambuhan yang terjadi pada pasien. Adanya peningkatan dosis yang diberikan juga menunjukkan bahwa adanya bangkitan yang tidak terkontrol. Pada kasus tersebut rata-rata terjadi pada pasien yang menerima kombinasi terapi dibandingkan dengan terapi epilepsi monoterapi. Perawatan epilepsi lebih efektif jika digunakan secara monoterapi, karena sebagian besar pasien dapat berhasil dengan monoterapi. Pendekatan yang disarankan untuk dipertimbangkan ketika pasien gagal monoterapi termasuk mengganti monoterapi baru, memulai politerapi pemeliharaan kronis, atau mengejar perawatan non-farmakologis seperti operasi epilepsi atau stimulasi saraf vagus. Mengurangi politerapi menjadi monoterapi sering kali mengurangi beban efek samping dan juga dapat meningkatkan pengendalian kejang. Monoterapi tetap merupakan pendekatan optimal untuk menangani sebagian besar pasien epilepsi (St. Louis et al., 2009).

Pemberian obat antiepilepsi monoterapi merupakan pengobatan lini pertama untuk pasien epilepsi, karena pemberian obat secara monoterapi lebih banyak memberikan respon terhadap penurunan bangkitan epilepsi dibandingkan dengan pemberian obat kombinasi, dan lebih efektif sebagai pengobatan awal dan tidak menyebabkan terjadinya interaksi obat.

Pemberian kombinasi di berikan ketika monoterapi sudah tidak berefek. pemberian obat kombinasi tidak di rekomendasikan sebagai terapi epilepsi lini pertama hal ini disarankan karena untuk menghindari terjadinya efek samping obat (Park et al., 2019).

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan sebagian besar pasien 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. Monoterapi harus tetap menjadi pengobatan pilihan utama untuk pasien epilepsi. Berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa monoterapi tidak hanya untuk mengendalikan agar kejang tidak berulang saja tetapi monoterapi juga dapat menghindari interaksi obat dan efek samping obat antiepilepsi lain (Goldenberg, 2010).

4. 4 Efek Samping Penggunaan Valproat Sebagai Terapai Epilepsi

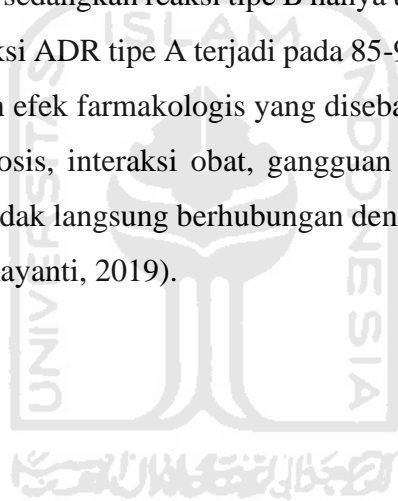
Salah satu dari masalah akibat penggunaan obat adalah terjadinya *Adverse drug reaction (ADR)* atau reaksi obat yang tidak di inginkan. Secara teori gejala umum akibat penggunaan antiepilepsi, terjadi ketika sebelum hingga setelah mengalami bangkitan. Berikut merupakan gambaran efek samping valproat yang terjadi di RSUD Sleman Yogyakarta dilengkapi dengan keterangan jenis kelamin, rata-rata usia pasien, penyakit penyerta, dan obat lain yang digunakan secara bersamaan.

4.4 Gambaran efek samping valproat sebagai terapi epilepsi

Tipe ADR	Keluhan	Rata-rata usia	Jenis kelamin	Penyakit penyerta	Obat lain yang digunakan	N (pasien)	%
Tipe A	Pusing	25,75±21,09	Laki-laki	Tidak ada	Asam folat, parasetamol	4	6,15
			Perempuan	Tidak ada	Asam folat, vit B12		
			Perempuan	Tidak ada	Parasetamol		
Tipe A	Lemas	75±21,21	Laki-laki	Stroke	Asam folat, vit B12	2	3,08
			Perempuan	Tidak ada	Kalium klorida, clopidogrel		
Tipe A	Mual	14,75±16,50	Laki-laki	Tidak ada	Ambroxol, pseudoephedrine HCL, diazepam	4	6,15
			Laki-laki	Tidak ada	Kalium klorida, ranitidin		
			Perempuan	Tidak ada	Fenitoin, cefadroxil, asam folat		
Tipe C	Nyeri sendi	15	Laki-laki	Tidak ada	Fenitoin	1	1,54
Total						11	100%

Berdasarkan tabel 4.4 diketahui bahwa dari total 65 pasien epilepsi, sebanyak 11 pasien yang menggunakan valproat mengalami efek samping obat. Efek samping yang dialami pasien dengan persentase tertinggi yaitu pusing dan mual dengan persentase yang sama (6,15%), kemudian diikuti efek samping seperti lemas dan nyeri sendi. Kejadian efek samping yang terjadi ditempat penelitian yaitu termasuk efek samping yang umum terjadi atau disebut sebagai kategori A. WHO mendefinisikan ADR sebagai respon yang tidak diinginkan terhadap pemberian obat dengan dosis normal pada manusia (WHO, 2020).

ADR merupakan masalah kesehatan yang besar, dan harus selalu menjadi diagnosis banding pada individu yang mendapatkan obat. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa ADR di bagi menjadi 2 subtype, yaitu reaksi tipe A dan reaksi tipe B. Awalnya dinyatakan bahwa reaksi tipe A terjadi akibat efek farmakologis obat dan dapat diprediksi, misalnya efek samping atau interaksi obat, sedangkan reaksi tipe B hanya terjadi pada individu dengan faktor yang sulit diprediksi. Reaksi ADR tipe A terjadi pada 85-90% dari keseluruhan ADR. Reaksi tipe A diantaranya adalah efek farmakologis yang disebabkan oleh kesalahan dalam penggunaan obat, seperti overdosis, interaksi obat, gangguan metabolisme atau ekskresi obat, dan efek lain yang secara tidak langsung berhubungan dengan efek farmakologis yang diharapkan dari suatu obat (Damayanti, 2019).



BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pola penggunaan valproat sebagai antiepilepsi pada 65 pasien dengan total 310 kasus di RSUD Sleman Yogyakarta ditemukan bahwa proporsi tertinggi pasien yang mendapatkan valproat sebagai terapi antiepilepsi adalah berjenis kelamin laki-laki sebesar 58,5% dan pasien berusia dewasa sebesar 58,5%. Indikasi penggunaan tertinggi yakni pada epilepsi tanpa keterangan sebesar 87,7%. Besaran dosis terbanyak pada pasien anak-anak yakni 259.95 ± 150.09 mg/hari, pada dewasa 253.75 ± 135.6 mg/hari, dan pada pasien geriatri sebesar 425 ± 106.07 mg/hari. Kemudian kombinasi antiepilepsi dengan valproat terbanyak menggunakan fenitoin (83.15%)
2. Secara umum penggunaan valproat baik monoterapi maupun kombinasi dapat mengendalikan bangkitan pada pasien masing-masing sebesar (20,3%) dan (5,5%).
3. Efek samping valproat pada pasien epilepsi di RSUD Sleman Yogyakarta di dominasi ADR tipe A yang umum terjadi, seperti pusing (6.15%), lemas (3.08%), mual (6.15%), selain itu terdapat ADR tipe C yaitu nyeri sendi (1.54%).

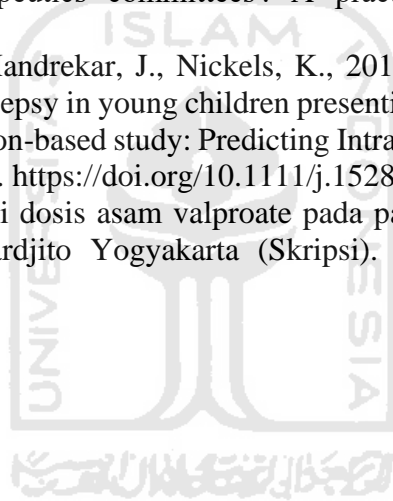
5.2 Saran

1. Bagi rumah sakit di harapkan pengisian data di rekam medik sebaiknya lebih ditingkatkan terutama kelengkapan data sehingga dapat mempermudah dalam mengevaluasi dan kontrol terhadap tiap pasien.
2. Bagi peneliti selanjutnya dalam pengambilan sampel perlu diperbanyak lagi jumlah sampel yang diambil agar mengantisipasi bila ada sampel data yang tidak bisa dihitung, sehingga dapat menyediakan data yang lebih valid dalam mengetahui efektifitas valproat sebagai terapi epilepsi lebih optimal.
3. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian sejenis untuk membandingkan efektivitas golongan obat yang sama sehingga dapat membantu pelayanan di RSUD Sleman Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

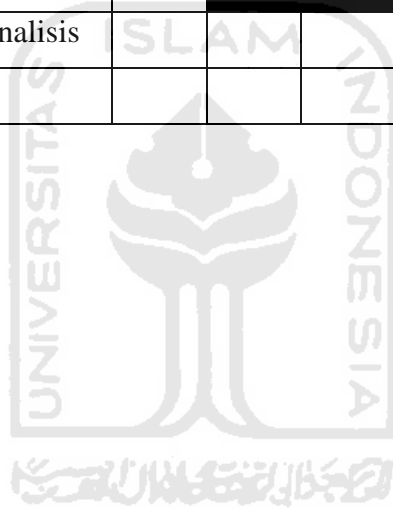
- Abdulah, R., Barliana, M.I., 2015. Penggunaan Obat yang Berpotensi Tidak Tepat pada Populasi Geriatri di Kota Bandung. *J. Farm. Klin. Indones.* 4, 226–234.
- Aghebati, T., Foroughipour, M., Azarpazhooh, M.R., Mokhber, N., Khayat, M.H., Vahdati, N., Mohammadpour, A.H., 2012. Relationship between Patient Demographic Characteristics, Valproic Acid Dosage and Clearance in Adult Iranian Patients. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 15, 702–708.
- Arntz, R., Rutten-Jacobs, L., Maaijwee, N., Schoonderwaldt, H., Dorresteijn, L., van Dijk, E., de Leeuw, F.-E., 2013. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults: A Long-Term Follow-Up Study. *PLoS ONE* 8, e55498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055498>
- Baldin, E., Hauser, W.A., Buchhalter, J.R., Hesdorffer, D.C., Ottman, R., 2014. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: A population-based study. *Epilepsia* 55, 1389–1398. <https://doi.org/10.1111/epi.12720>
- Banerjee, P.N., Filippi, D., Allen Hauser, W., 2009. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Res.* 85, 31–45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>
- Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M., Diederich, M., 2010. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>
- Damayanti, 2019. Konsep Patomekanisme Erupsi Obat Terkini (Update on Pathomechanism Concept of Cutaneous Adverse Drug Reactions) 31.
- DiPiro, J.T., Well, B.G., Schwinghammer, T.L., DiPiro, C.V., 2015. *Pharmacotherapy Handbook*, 9th ed. McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Fideliawati, 2017. . Evaluasi penggunaan asam valproate pada pasien epilepsi pediatrik RS Bethesda Yogyakarta. Universitas Sanata Darma Yogyakarta.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., D'Souza, C., French, J.A., Haut, S.R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E.M., Zuberi, S.M., 2017. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58, 531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Friedman, D., Devinsky, O., 2015. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 373, 1048–1058. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407304>
- Goldenberg, M.M., 2010. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T Peer-Rev. J. Formul. Manag.* 35, 392–415.
- Iryani, K. S., 2015. Evaluasi efek samping obat antiepilepsi (OAE) politerapi pada pasien pediatric rawat jalan di instalasi kesehatan anak (Inska) RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta periode januari-maret 2015. Universitas Gajah Mada Yogyakarta.
- KEMENKES RI, 2016. *Formularium Nasional*.
- Listiana, S.A., Setiawan, D., Susanti, S., 2012. Identifikasi Permasalahan Dosis Dan Interaksi Obat Pada Pasien Askes Dan Umum Penderita Epilepsi Di Rsud Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto. *Pharm. J. Farm. Indones. Pharm. J. Indones.* 9.
- Park, K.M., Kim, S.E., Lee, B.I., 2019. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J. Epilepsy Res.* 9, 14–26. <https://doi.org/10.14581/jer.19002>
- PERDOSSI, 2014a. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi*.
- PERDOSSI, 2014b. *Pedoman Tatalaksana Terapi*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Richardson, M.P., Chadwick, D.W., Wehner, T., n.d. *Classification and terminology to organise seizures and epilepsies* 6.
- Sambono, V.G., Sugianto, P., Kasih, E., Octavia, E., 2020. Studi Penggunaan Kombinasi Obat Fenitoin dan Natrium Valproat terhadap Serum Magnesium dan Jumlah Kejang pada Pasien Epilepsi di RSUD DR. Soetomo. *J PHARM SCI* 7, 7.

- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., Zuberi, S.M., 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Setiawan, I., Harsono, H., Asmedi, A., 2018. Eeg Awal Terapi Sebagai Prediktor Kekambuhan Pada Penderita Epilepsi Yang Mendapat Terapi Obat Antiepilepsi. *Biomedika* 10, 15-19–19. <https://doi.org/10.23917/biomedika.v10i1.5849>
- St. Louis, E., Rosenfeld, W., Bramley, T., 2009. Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 77–82. <https://doi.org/10.2174/157015909788848866>
- Stephen, L.J., Brodie, M.J., 2012. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr. Opin. Neurol.* 25, 164–172. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328350ba68>
- Topbaş, M., Özgün, Ş., Sönmez, M.F., Aksoy, A., Çan, G., Yavuziyilmaz, A., Çan, E., 2012. Epilepsy Prevalence in the 0-17 Age Group in Trabzon, Turkey 22, 344–350.
- WHO, 2020. Drug and Therapeutics Commitee.
- WHO, 2003. Drug and therapeutics committees: A practical guide. World Health Organization, Geneva.
- Wirrell, E., Wong-Kissel, L., Mandrekar, J., Nickels, K., 2012. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study: Predicting Intractability in Young Children. *Epilepsia* 53, 1563–1569. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03562.x>
- Wulandari, M.S., 2014. Evaluasi dosis asam valproate pada pasien anak di bangsal rawat inap anak RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta (Skripsi). Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.



Lampiran 1. Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan ke-					
		1	2	3	4	5	6
1	Pembuatan proposal Penelitian	■					
2	Perizinan dari FMIPA UII, RSUD Sleman Yogyakarta serta pembuatan <i>Ethical Clearance</i>		■				
3	Pengambilan rekam medis		■	■			
4	Pengolahan data dan analisis				■	■	
5	Pembuatan laporan				■	■	■



LAMPIRAN
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)*

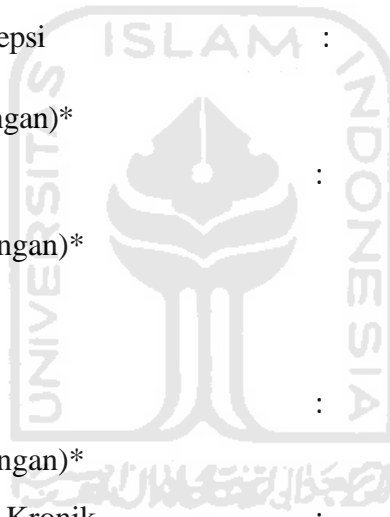
D. Perbaikan Gejala

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 dengan Usia Pasien

Tests of Normality

Usia Pasien	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Anak-anak	.287	205	.000	.664	205	.000
Dosis Dewasa	.524	66	.000	.275	66	.000
Dosis Geriatri	.483	39	.000	.461	39	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Normalitas Dosis Valproat dengan Tipe Epilepsi

Tests of Normality^{b,c,d}

Tipe Epilepsi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Epilepsi skunder	.433	10	.000	.594	10	.000
Dosis Status Epileptikus	.252	7	.199	.848	7	.117
Dosis Epilepsi tanpa keterangan	.245	276	.000	.759	276	.000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Dosis is constant when Tipe Epilepsi = Epilepsi general. It has been omitted.

c. Dosis is constant when Tipe Epilepsi = Tonik klonik. It has been omitted.

d. Dosis is constant when Tipe Epilepsi = Epilepsi absence. It has been omitted.

Uji Normalitas Dosis Valproat dengan Rspn Klinis Pasien

Tests of Normality

Keluhan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Terkendali	.266	232	.000	.738	232	.000
Dosis Tidak terkendali	.462	78	.000	.570	78	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 4. Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis Dosis Valproat dengan Usia Pasien

Ranks

	Usia Pasien	N	Mean Rank
Dosis	Anak-anak	205	113.25
	Dewasa	66	244.96
	Geriatric	39	226.18
	Total	310	

Test Statistics^{a,b}

	Dosis
Chi-Square	146.266
df	2
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Usia Pasien

Uji Kruskal-Wallis Dosis Valproat dengan Tipe Epilepsi

Ranks

	Tipe Epilepsi	N	Mean Rank
Dosis	Epilepsi general	3	251.50
	Tonik klonik	10	251.50
	Epilepsi skunder	10	151.75
	Epilepsi absence	4	251.50
	Status Epileptikus	7	133.86
	Epilepsi tanpa keterangan	276	150.27
	Total	310	

Test Statistics^{a,b}

	Dosis
Chi-Square	22.516
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

Ranks

	Keluhan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Dosis	Terkendali	232	135.24	31375.50
	Tidak terkendali	78	215.76	16829.50
	Total	310		

Test Statistics^a

	Dosis
Mann-Whitney U	4347.500
Wilcoxon W	31375.500
Z	-7.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Grouping Variable: Keluhan

