

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

**SKRIPSI**



Oleh :

**GEMA CAHAYA ADILLAWATI**

**16613033**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN  
ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2020**

**EVALUASI PENGGUNAAN VALPROAT  
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI DI  
RS PKU MUHAMMADIYAH 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 :

**GEMA CAHAYA ADILLAWATI**

**16613033**

**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 YOGYAKARTA**

Yang diajukan oleh :

GEMA CAHAYA ADILLAWATI

16613033



Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt.

Pembimbing Pendamping,



Dr. Endang Yuniarti, S.Si., M.Kes., Apt.

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

Oleh :

GEMA CAHAYA ADILLAWATI

16613033

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

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

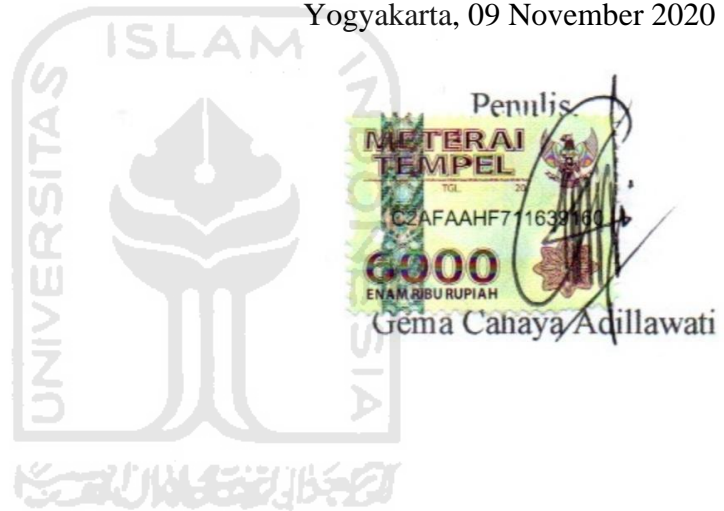


  
Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D.

## 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, 09 November 2020



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirabbil'alamin puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan segala kemudahan, rahmat dan karunia-Nya. Sehingga penulis dalam perjalanan penyusunan karyanya dilancarkan dan akhirnya karya ini dapat terselesaikan walau terdapat beberapa rintangan. Semoga karya kecil ini dapat bermanfaat dan menjadi langkah awal untuk menuju tahap selanjutnya dalam proses mencari ilmu. Seperti sabda Rasulullah SAW *“Tholabul ‘ilmi faridhotun ‘alaa kulli muslimin wal muslimat minal mahdi ilal lahdi”*. Yang artinya : Menuntut ilmu itu wajib bagi setiap muslim dan muslimah sejak dari ayunan hingga liang lahat. Tidak lupa, saya persembahkan karya kecil ini untuk orang-orang yang saya sayangi :

1. Kedua orang tua ku yaitu Mamah (Susi Ratnawati) dan Papah (Yaya Sunarya). Ketika dunia menutup pintunya, mamah papah membuka lengannya untuk ku. Ketika orang-orang menutup telinganya, mereka berdua membuka kan hatinya untukku. Walau mamah sedang kurang sehat, namun mamah selalu ada di setiap fase jatuh dan banggunya aku dalam proses perkuliahan sampai di fase menyelesaikan naskah skripsi ini. Tidak ada kata lain yang bisa terucap selain terimakasih yang sebesar-besarnya kepada mamah papah. Berkat beliau saya mengerti arti besar perjuangan dalam sebuah kehidupan. Terima kasih mah pah selalu ada untukku. Tidak lupa terimakasih yang tak terhingga untuk kaka saya dr. Ghea dan kaka ipar saya dr. Andi yang selalu menyemangati di setiap prosesnya.
2. Teman-teman seperjuangan grub DUE valproat maupun karbamazepin dan fenitoin (gayatri, ayu, lidia, chandra, tya, rezta, priska, dwik, tasya, nia) terima kasih atas semangat, segala bantuan dan motivasinya.
3. Teman-teman farmasi angkatan 2016, terutama untuk sahabat terbaik saya Rezta, Tya dan Ayu yang selalu membantu dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Sahabat-sahabat yang selalu ada menemani saya dalam perjalanan menuju pendewasaan diri selama menuntut ilmu di kota Yogyakarta yaitu Aldi,

Shelly, Reva, Dilla, Tata, Dhea, Refi, Najla, Malika, Ibun, Cahya, Metri, Rahma. Terima kasih atas pertemanan yang sangat berkesan selama ini. Terima kasih telah selalu membantu tanpa pamrih, selalu memberikan canda tawa, selalu memberikan semangat ketika sedang terjatuh, dan selalu mendoakan dengan setulus hati. Terimakasih yang tak terhingga.

5. Tidak lupa terimakasih banyak kepada suami saya yang telah mendoakan dan selalu sabar menemani proses akhir dalam penyusunan naskah skripsi ini. Tak cukup banyak kata terimakasih yang dapat terucap, hanya doa yang selalu ku panjatkan semoga Allah SWT membalas segala bentuk kebaikan yang telah Mas Madi lakukan dan semoga keberkahan selalu menyertai. Aamiin Allahumma amiin.

Pesan suami yang akan selalu saya ingat. “Ini baru permulaan. Ibarat kata hanya sebuah tiket menuju gerbang. Berbahagia lah sesaat namun perjalanan panjang yang sebenarnya sudah ada didepan mata. Tetap selalu semangat menuju pencarian panjang ilmu lainnya. Karena pada dasarnya menuntut ilmu merupakan sarana untuk menunaikan apa yang Allah SWT wajibkan kepada kita. Tak sempurna keimanan dan amal kita kecuali dengan ilmu”

## KATA PENGANTAR

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 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 terimakasih 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 Dr. Endang Yuniarti, S.Si., M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan 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. Ibu Yosi Febrianti, M. Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan serta perbaikan 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 RS PKU Muhammadiyah 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, 09 November 2020

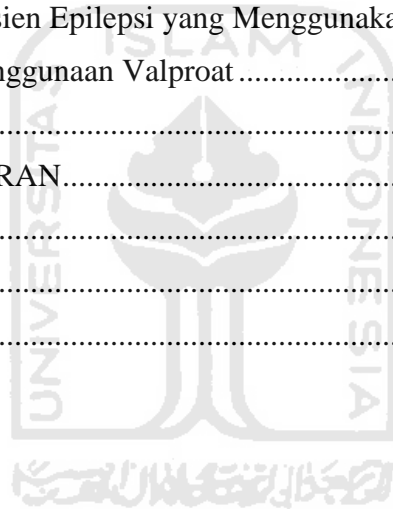
Penulis,

Gema Cahaya Adillawati

## DAFTAR ISI

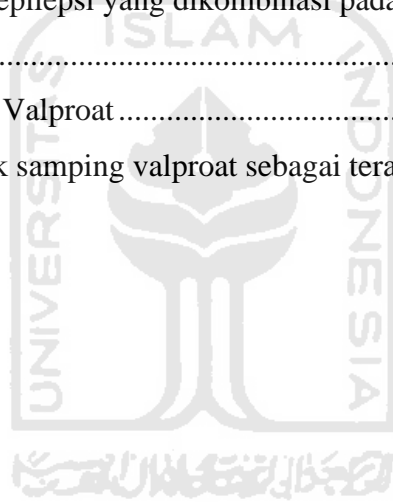
COVER.....	1
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I .....	1
PENDAHUUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Penelitian.....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II.....	5
STUDI PUSTAKA .....	5
2.1. Tinjauan Pustaka.....	5
2.1.1 Epilepsi.....	5
2.1.2 Valproat .....	7
2.2. Landasan Teori .....	14
BAB III .....	16
METODE PENELITIAN.....	16
3.1. Rancangan Penelitian.....	16
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	16
3.3. Populasi dan Sampel.....	16
3.4. Definisi Operasional Penelitian .....	16

3.5. Pengumpulan Data.....	17
3.6. Pengolahan dan Analisis Data .....	17
3.7. Alur Penelitian .....	18
3.8. Etika Penelitian.....	19
3.9. Kelemahan Penelitian .....	19
<b>BAB IV .....</b>	<b>20</b>
<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>20</b>
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	20
4.2. Pola Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi .....	22
4.2.1. Rata-rata dosis valproat berdasarkan indikasi dan kategori usia .....	22
4.2.2. Obat Antiepilepsi yang dikombinasi pada penggunaan Valproat.....	26
4.3. Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan Valproat .....	27
4.4. Efek Samping Penggunaan Valproat.....	29
<b>BAB V.....</b>	<b>33</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>33</b>
5.1 Kesimpulan .....	33
5.2 Saran .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>35</b>



## Daftar Tabel

Tabel 2. 1	ADR Obat Valproa.....	10
Tabel 2. 2	Gambaran reaksi merugikan (ADR) yang paling banyak dilaporkan setelah penggunaan valproat dengan hasil fatal pada anak-anak (Star et al., 2014b) .....	11
Tabel 2. 3	Interaksi valproat dengan obat anti-epilepsi lainnya (Chateauvieux et al., 2010b) .....	12
Tabel 4. 1.	Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian .....	20
Tabel 4. 2.	Rata-rata dosis valproat berdasarkan indikasi dan kategori usia .....	24
Tabel 4. 3.	Jenis obat antiepilepsi yang dikombinasi pada penggunaan valproat.....	26
Tabel 4. 4.	Respon Klinis Valproat .....	28
Tabel 4. 5.	Gambaran efek samping valproat sebagai terapi .....	30



## Daftar Gambar

Gambar 2. 1. Alur Penelitian .....	18
------------------------------------	----



## Daftar Lampiran

Lampiran 1.	Lembar Pengambilan Data .....	39
Lampiran 2.	Uji Normalitas .....	41
Lampiran 3.	Uji Kruskal-Wallis Test.....	42
Lampiran 4.	Uji T-Test .....	43
Lampiran 5.	Surat Ijin Penelitian RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta .....	44



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

Gema Cahaya Adillawati  
Program Studi Farmasi

## INTISARI

Epilepsi merupakan salah satu gangguan atau penyakit susunan syaraf pusat (SSP) yang sering terjadi di seluruh dunia. Valproat merupakan obat antiepilepsi yang digunakan sebagai *first line drug* dan terbukti efektif untuk menangani suatu bangkitan. Namun valproat diketahui termasuk obat dengan indeks terapi sempit dan dapat menimbulkan efek samping seperti pusing, tremor, nyeri kepala, gangguan keseimbangan hingga hepatotoksisitas 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 dari valproat di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. 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 Yogyakarta tahun 2019 secara retrospektif. Penelitian ini melibatkan 18 pasien epilepsi dengan total 132 kasus penggunaan valproat. Diagnosa tipe epilepsi yang ditemukan yaitu general, tonik-klonik, absen, sekunder, dan status epileptikus. Pasien yang mengalami epilepsi pada penelitian ini sebesar 66,7% adalah perempuan, dan sebesar 55,6% adalah anak-anak. Dosis rata-rata tertinggi ditemukan pada kelompok usia anak-anak sebesar  $414.29 \pm 108.18$  mg/hari baik digunakan secara monoterapi maupun kombinasi. Kombinasi obat terbanyak valproat yang digunakan bersamaan dengan antiepilepsi lainnya yaitu fenitoin (47,17%). Respon klinis paling baik dalam pengendalian bangkitan baik monoterapi maupun kombinasi dengan dosis 250-500 mg/hari. Terdapat 7 pengguna valproat mengalami efek samping umum yang terjadi dengan persentase tertinggi yaitu nyeri kepala (42,86%).

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

***Evaluation of Valproate as Anti-epilepsy at  
PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta***

**Gema Cahaya Adillawati  
Pharmacy Study Program**

***ABSTRACT***

Epilepsy is a disorder or disease of the central nervous system (CNS) that often occurs throughout the world. Valproate is an antiepileptic drug used as a first line drug and has been shown to be effective in treating an outbreak. However, valproate is known to be a drug with a narrow therapeutic index and can cause side effects such as dizziness, tremors, headaches, balance disorders to hepatotoxicity if used long term. Based on this, it is necessary to evaluate according to the criteria of the World Health Organization (WHO). Evaluation of the use of this drug aims to determine the pattern of use, clinical response, and side effects of valproate at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital. This research was conducted in a non-experimental descriptive cross-sectional design. Data collection was taken through secondary data on medical records for epilepsy patients at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital in 2019 retrospectively. This study involved 18 epilepsy patients with a total of 132 cases of valproate use. Diagnoses of the types of epilepsy found were general, tonic-clonic, absent, secondary, and status epilepticus. 66.7% of patients experiencing epilepsy were women and 55.6% were children. The highest mean dose was found in the pediatric age group of  $414.29 \pm 108.18$  mg / day either monotherapy or in combination. The most combination of drugs used together with other antiepileptic drugs was phenytoin (47.17%). The best clinical response is in control of seizures either monotherapy or in combination with a dose of 250-500 mg / day. There were 7 valproate users experiencing common side effects that occurred with the highest percentage is the occurrence of headaches (42.86%).

***Keywords:*** *Epilepsy, antiepilepsy, valproate, drug use evaluation.*



# **BAB I**

## **PENDAHUUAN**

### **1.1.Latar Belakang**

Epilepsi merupakan salah satu gangguan atau penyakit susunan syaraf pusat (SSP) yang sering terjadi di seluruh dunia. Penyakit neurologis ini merupakan penyakit yang paling umum terjadi di dunia, mempengaruhi sekitar 50 juta orang dari segala usia di seluruh dunia (WHO, 2019). Di negara berkembang prevalensi penyakit epilepsi ditemukan lebih tinggi dari pada negara maju. Di negara maju prevalensi terjadinya penyakit ini berkisar antara 4-7/1000 orang dan 5-74/1000 orang terjadi di negara sedang berkembang. Pada beberapa negara berkembang juga melaporkan puncak insiden epilepsi tertinggi pada usia dewasa muda, tanpa peningkatan pada usia tua. Indonesia sendiri merupakan salah satu negara berkembang yang telah dilakukan penelitian oleh kelompok studi epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Pokdi Epilepsi PERDOSSI) pada 18 rumah sakit di 15 kota pada tahun 2013 selama 6 bulan. Kemudian diketahui pada 2288 pasien, yang terdiri atas 487 kasus baru dan 1801 kasus lama (PERDOSSI, 2014a).

Untuk terapi epilepsi di Indonesia telah beredar berbagai jenis obat antiepilepsi baik sebagai *first line drug* maupun *second line drug* (Harsono, 2007a). Valproat sendiri merupakan obat antiepilepsi yang digunakan sebagai *first line drug* antiepilepsi yang telah terbukti efektif untuk pengobatan epilepsi umum. Valproat juga termasuk obat yang tercantum di dalam Formularium Nasional. Formularium Nasional yaitu daftar obat yang terpilih dibutuhkan dan harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan dalam rangka pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Di dalam Formularium Nasional dijelaskan bahwa valproat dapat digunakan untuk epilepsi umum (*general epilepsy*) (Kemenkes, 2016)

Namun valproat juga diketahui memiliki *Advers Drug Reaction* (ADR) yang paling sering terjadi meliputi sakit kepala, kerontokan pada rambut, sedasi hingga mual, muntah, penambahan berat badan, kondisi yang mengancam jiwa seperti pankreatitis dan efek samping idiosinkratik seperti hepatotoksitas (Gosavi

et al., 2013). Penggunaan obat rasional memerlukan beberapa kriteria diantaranya yang meliputi tepat pemilihan obat perlu dilakukan karena selain berdasarkan efek samping juga harus dipertimbangkan berdasarkan karakteristik responden dan respon dari masing-masing pasien yang memiliki perbedaan terhadap pengobatan yang terjadi. Sehingga perlu dilakukan evaluasi respon klinik terhadap dosis obat yang diberikan dengan melihat respon setelah obat mencapai kadar yang optimal kemudian memutuskan apakah selanjutnya dibutuhkan penyesuaian atau tidak (Altarabi, 2018).

Hepatotoksisitas merupakan kejadian ADR yang paling fatal terjadi pada pasien epilepsi yang menggunakan valproat. Hasil dari studi prospektif yang telah dilakukan menunjukkan bahwa 5% hingga 10% orang mengalami peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) selama terapi valproat jangka panjang. ALT sebelumnya dikenal dengan nama *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT). Kadar ALT didalam tubuh manusia sebagian besar terdapat di hati, dengan mengukur kadar ALT gangguan maupun penyakit pada hati dapat terdeteksi. Pada studi prospektif tersebut dijelaskan bahwa valproat dapat menyebabkan beberapa bentuk hepatotoksisitas yang tampak secara klinis.

Lebih dari 100 kasus fatal cedera hati akut atau kronis akibat valproat telah dilaporkan dalam beberapa literatur. Kemudian dijelaskan juga bahwa valproat memiliki efek samping hepatotoksisitas yang lebih tinggi dibandingkan obat antiepilepsi lainnya ((National Library of Medicine, 2012) Selain itu *Food and Drug Administration* (FDA) telah mengeluarkan peringatan pada Oktober 2011 terkait penggunaan valproat yang memiliki efek samping hepatotoksisitas dan dapat mengancam kehidupan. Dijelaskan juga bahwa penggunaan valproat pada pasien anak di bawah usia dua tahun berada pada resiko yang sangat meningkat untuk terjadinya hepatotoksisitas yang fatal. Valproat juga dapat menimbulkan interaksi yang tidak menguntungkan jika dikombinasikan dengan obat anti-epilepsi lain contohnya fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital yang dapat menggandakan *clearance* (pembersihan) valproat sehingga mengakibatkan waktu paruh valproat lebih cepat dan memiliki konsentrasi yang lebih rendah.

Kemudian terdapat obat- obatan lain yang berpotensi memiliki interaksi

penting dengan valproat yaitu aspirin, karbapenem antibiotik, felbamat, rifampisin, antasid, simetidin, ranitidine dan klorpromazin (FDA Approved Labeling, 2011). Selain itu, valproat merupakan golongan obat yang memiliki indeks terapi sempit dengan kisaran terapi 50-100 mg/L (Winter, 1994). Obat dengan indeks terapi sempit adalah obat yang memiliki rentang atau jarak antara dosis terapi dengan dosis toksik yang sempit, artinya dengan adanya peningkatan kadar sedikit saja dalam darah dapat memberikan peningkatan efek terapi yang signifikan, termasuk efek toksiknya (Wahyono, 2013).

Hal ini valproat merupakan obat yang sangat penting sehingga perlu dilakukan evaluasi dalam penggunaannya, hal ini dikarenakan obat valproat yang memiliki indeks terapi yang sempit sehingga nantinya meningkatkan kualitas penggunaan obat di rumah sakit. WHO juga menjelaskan bahwa evaluasi penggunaan obat merupakan sistem yang perlu dilakukan secara terus-menerus dan terstruktur dengan tujuan untuk memastikan terapi obat yang digunakan telah memenuhi standar pengobatan (WHO, 2019).

### **1.2. Rumusan Penelitian**

1. Bagaimana pola penggunaan obat pada pasien epilepsi yang mendapatkan Valproat di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Bagaimana respon klinis Valproat sebagai terapi antiepilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.
3. Bagaimana efek samping yang bermakna klinis pada pasien epilepsi yang terjadi akibat penggunaan Valproat pada pasien epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pola penggunaan obat pada pasien epilepsi yang mendapatkan Valproat di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Mengetahui respon klinis Valproat sebagai terapi antiepilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

3. Mengetahui efek samping yang bermakna klinis pada pasien epilepsi yang terjadi akibat penggunaan Valproat pada pasien epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang bermanfaat bagi masyarakat khususnya pada pasien epilepsi yang menggunakan valproat agar lebih memahami dan mengetahui pentingnya pengetahuan terhadap penggunaan valproat sebagai obat anti-epilepsi.

2. Bagi Rumah Sakit dan Fasilitas Kesehatan Lainnya

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dalam memberikan gambaran tentang pola penggunaan valproat, serta dapat meningkatkan mutu pelayanan terkait pengobatan dengan menggunakan valproat pada pasien epilepsi sehingga menjadi salah satu bukti pendukung dalam melaksanakan aktivitas farmasi klinis di Rumah Sakit. Evaluasi penggunaan obat dalam penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam meningkatkan kualitas penggunaan obat di rumah sakit.

3. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat memperluas dan memperdalam ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam melakukan penelitian evaluasi penggunaan obat 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 sebutan yang biasa digunakan untuk sekelompok gangguan atau penyakit susunan syaraf pusat (SSP) yang timbul secara spontan dengan episode singkat dan berulang. Hal ini dapat disebut juga sebagai bangkitan atau *selzure* (Sulistia Gan Gunawan, 2016). Epilepsi atau kejadian bangkitan ini terjadi akibat pelepasan neuron kortikal yang berlebihan dan ditandai dengan perubahan aktivitas listrik yang dapat diukur dengan *electroencephalogram* (EEG) (Cecily V. DiPiro et al., 2015). Klasifikasi bangkitan ini didasarkan atas gambaran klinis dan pola yang tampak pada EEG. Bangkitan dibagi menjadi dua kategori yaitu bangkitan parsial dan bangkitan umum. Sebutan bangkitan parsial terjadi apabila awal terjadinya bangkitan hanya melibatkan area otak yang terbatas (*localized*). Kemudian bangkitan disebut sebagai bangkitan umum apabila awal bangkitan melibatkan kedua hemisferium otak (Harsono, 2007b) .

###### **2.1.1.2 Etiologi**

Etiologi epilepsi dapat dibagi ke dalam tiga kategori yaitu (PERDOSSI, 2014a) :

1. Epilepsi Idiopatik : yaitu sindrom epilepsi yang penyebab pastinya tidak diketahui. Sindrom epilepsi idiopatik ini terjadi akibat bangkitan langsung secara genetik. Epilepsi ini terjadi secara spontan selama rentang usia yang dapat diprediksi dapat dikatakan juga sebagai penyakit keturunan.
2. Epilepsi Simtomatis: yaitu epilepsi yang bangkitannya terjadi akibat adanya kelainan atau kerusakan pada otak.
3. Epilepsi Kriptogenik: yaitu sindrom epilepsi yang diduga akibat abnormalitas fokal yang tidak dapat diidentifikasi melalui gejala klinis dan hasil pemeriksaan lanjutan (penyebabnya belum diketahui).

### 2.1.1.3 Jenis Epilepsi

Jenis Epilepsi diklasifikasikan menjadi beberapa jenis dan tipe bangkitan sesuai dengan yang tercantumkan didalam *International League Against Epilepsy* (ILAE) pada tahun 2010. Menurut ILAE bangkitan dibagi menjadi tiga kategori yang terdiri dari (Stafstrom and Carmant, 2015) :

1. Bangkitan umum (tonik-klonik umum, mioklonik, atonik dan absen)
2. Fokal (bangkitan parsial)
3. Bangkitan epilepsi.

Sindrom epilepsi menurut ILAE 2010 dapat diklasifikasikan berdasarkan pada tipe bangkitan, onset terjadinya epilepsi secara umum atau tergantung pada lokasi terjadinya bangkitan dan etiologi epilepsi. Kemudian penyebab dari sindrom epilepsi sendiri dapat diketahui berdasarkan sifatnya yaitu apakah bersifat *symptomatic* atau bersifat *idiopathic*. Dengan melihat beberapa diagnosis tadi berdasarkan sindrom dapat membantu tatalaksana terapi yang lebih spesifik dan dapat menentukan diagnosa yang tepat kepada pasien. Contoh sindrom epilepsi berdasarkan onset usia di mana bangkitan sendiri berkontribusi terhadap gangguan kognitif (Stafstrom and Carmant, 2015) :

1. Neonatal (epilepsi neonatal familial jinak (BFNE) masa pertumbuhan pada bayi, *west syndrome* dan *dravet syndrome*)
2. Balita (epilepsi umum diikuti dengan kondisi demam atau febrile seizures plus (GEFS<sup>+</sup>), absen epilepsi, sindrom Lennox–Gastaut dan sindrom Landau–Kleffner)
3. Masa remaja dan dewasa (epilepsi mioklonik pada remaja)

### 2.1.1.4 Patofisiologi

Epilepsi adalah bangkitan yang terjadi karena penghambatan neuron pada sistem syaraf pusat (SSP) yang tidak normal atau karena adanya ketidak seimbangan antara neurotransmitter eksitator dan inhibitor. Ketidak seimbangan neurotransmitter eksitator dan inhibitor ini dapat terjadi akibat adanya perubahan atau perpindahan sinyal pada berbagai tingkat fungsi otak, akibat genetik bawaan dan akibat proses penurunan sinyal subselular terhadap sirkuit neuron hingga tersebar luas (Stafstrom and Carmant, 2015).

Glutamat merupakan neurotransmitter pada proses eksitasi dan pada proses inhibisi neurotransmitter utama yaitu asam gama aminobutirik (GABA). Secara normal aktivitas otak di dalam tubuh manusia terjadi karena adanya perpindahan sinyal dari satu neuron ke neuron lainnya. Terjadinya perpindahan sinyal dari satu neuron ke neuron lain ini dilakukan antara akson terminal suatu neuron dengan dendrit neuron yang lain melalui sinaps. Sinaps sendiri merupakan area yang sangat penting untuk terjadinya proses perpindahan elektrolit dan sekresi neurotransmitter yang berada di dalam vesikel presinaps. Untuk menjaga keseimbangan gradient ion di dalam dan di luar sel komposisi elektrolit dan neurotransmitter saling mempengaruhi satu sama lain melalui ikatan antara neurotransmitter dengan reseptor, serta keluar masuknya elektrolit melalui kanalnya masing-masing.

Aktivitas perpindahan-perpindahan tersebut menyebabkan terjadinya depolarisasi, hiperpolarisasi dan repolarisasi sehingga terjadi potensial eksitasi dan inhibisi pada sel neuron. Sel-sel neuron yang berada di kortek akan memproyeksikan potensial eksitasi yang kemudian di teruskan oleh akson, kemudian sel interneuron sendiri akan berfungsi sebagai inhibisi. Natrium ( $\text{Na}^+$ ), kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), kalium ( $\text{K}^+$ ), magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) dan klorida ( $\text{Cl}^-$ ) adalah elektrolit yang berperan penting dalam aktivitas otak. Jadi, bangkitan epilepsi ini akan muncul apabila sekelompok kecil neuron abnormal mengalami depolarisasi yang berkepanjangan berkenaan dengan cetusan potensial aksi secara cepat dan berulang – ulang (Harsono, 2007b).

## **2.1.2 Valproat**

### **2.1.2.1 Indikasi**

Valproat merupakan obat antiepilepsi lini pertama yang sangat efektif untuk terapi bangkitan umum, antara lain : bangkitan tonik-klonik, bangkitan mioklonik, atonik, klonik, bangkitan lena (tipe *absence*), Bangkitan lena tidak khas (*atypic absences*) dan Bangkitan infantile (Sulistia Gan Gunawan, 2016).

### **2.1.2.2 Mekanisme Aksi**

Valproat memiliki mekanisme aksi yaitu dapat merubah sintesis dan membuat terjadinya degradasi asam gama amino butirat (GABA) yang

menyebabkan hiperpolarisasi potensial istirahat membran neuron akibat peningkatan daya konduksi membran untuk kalium ( $K^+$ ). Efek antikonvulsi valproat didasarkan karena adanya peningkatan kadar GABA didalam otak dan menghambat neurotransmitter di sistem syaraf pusat (SSP) (Sulistia Gan Gunawan, 2016).

### **2.1.2.3 Dosis dan Cara Pemberian**

Valproat dapat diberikan secara per-oral untuk terapi epilepsi. (Clinical Guide, 2017) Dosis valproat yang direkomendasikan bervariasi berdasarkan indikasi. Dosis awal yang direkomendasikan untuk terapi kejang adalah 10 hingga 15 mg / kg / hari, dengan peningkatan 5 hingga 10 mg / kg / hari setiap minggu untuk mencapai respons klinis yang optimal (Clinical Guide, 2017) Pemantauan kadar obat sering dianjurkan. Valproat tersedia dalam berbagai formulasi generik dan merek. Apabila dalam bentuk tablet, sirup dan dalam bentuk rilis tertunda 125, 250 dan 500 mg. Bentuk oral juga termasuk divalproex, yang berdisosiasi menjadi valproat dalam saluran pencernaan dan tersedia dalam kapsul 125 mg dengan nama merek Depakote

### **2.1.2.4 Farmakokinetik dan Farmakodinamik**

#### **1. Farmakokinetik**

Valproat dimetabolisme di hati kemudian diekskresikan lewat urin. Tingkat distribusi valproat di dalam tubuh sangat tinggi terikat dengan protein sebesar 87-95% dan menghasilkan waktu paruh yang rendah sekitar (6-20 ml/kgBB/jam) (Yogita Ghodke-Puranika 2013). Jika valproat diberikan secara peroral akan cepat diabsorpsi kemudian kadar maksimal serum akan tercapai setelah 1-3 jam. Mengonsumsi makanan bersamaan dengan penggunaan valproat akan menghambat proses absorpsi obat di dalam tubuh sehingga masa paruh obat melebihi 3 jam menjadi 8-10 jam kadar darah stabil setelah 48 jam terapi. Kemudian jika valproat diberikan dalam bentuk amida atau depamida (sediaan valproat bentuk tablet) kadar valproat dalam serum akan sepadan dengan pemberian dalam bentuk asam valproat (*syrup*), tetapi masa paruhnya dalam bentuk sediaan tablet lebih panjang yaitu 15 jam. Biotransformasi depamida menjadi valproat berlangsung *in vivo* (Sulistia Gan Gunawan, 2016).

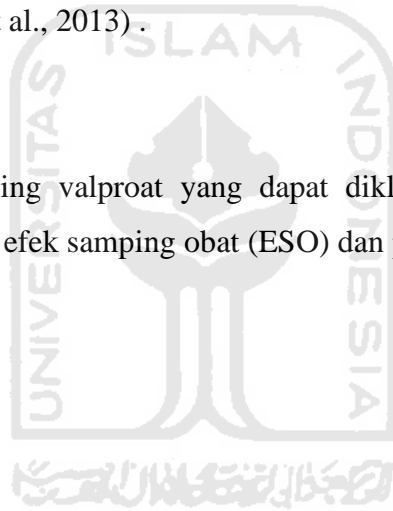


## 2. Farmakodinamik

Asam valproat bekerja pada asam gama aminobutirat (GABA) di otak, menghambat saluran ion yang diberi tegangan, dan juga bertindak sebagai *histone deacetylase inhibitors* (Inhibitor HDAC). Penurunan aktivitas penghambatan GABA-ergik dapat menyebabkan *seizure* atau bangkitan, dengan demikian hal ini menjadi target untuk obat antiepilepsi bekerja. Selain meningkatkan kadar GABA, asam valproat juga dapat memiliki aktivitas antiepilepsi dengan mengurangi penembakan neuron yang memiliki frekuensi tinggi dengan cara memblokir saluran sodium, kalium, dan saluran kalsium yang diberi tegangan penurunan reseptor glutamat (*postsynaptic glutamate*) dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam (Ghodke-Puranik et al., 2013).

### 2.1.2.5 Efek Samping

Reaksi efek samping valproat yang dapat diklasifikasikan berdasarkan karakterisasi rentang usia, efek samping obat (ESO) dan prevalensi (Chateauvieux et al., 2010a).



**Tabel 2.1 ADR Obat Valproa**

<b>Rentang Usia</b>	<b>ESO ringan</b>	<b>Prevalensi</b>
Dewasa	Berat badan bertambah Kerontokan atau penipisan pada rambu	14% perubahan 1,4%
Anak-anak - dewasa	Kurangnya nafsu makan	Data tidak ditemukan
<b>Rentang Usia</b>	<b>Efek kesuburan dan teratogenik</b>	<b>Prevalensi</b>
Dewasa	Penurunan kesuburan	25%
Dewasa	Spina bifida	Peningkatan sebesar 3 kali
Dewasa (kondisi khusus)	<i>Anencephaly</i> (kondisi bayi cacat lahir)	
Dewasa	Kelainan pada jantung Gangguan dismorfik	Peningkatan sebesar 3 kali
Anak-Dewasa	Sindrom valproat pada janin	
Dewasa		
Dewasa	Kelumpuhan otot-otot ekstremitas	
Anak	Spektrum autism	Data tidak ditemukan
Anak	Penurunan IQ	9 Poin
Anak	Gangguan atau penurunan kecerdasan verbal	Data tidak ditemukan
<b>Rentang Usia</b>	<b>Efek samping neurologis</b>	<b>Prevalensi</b>
Dewasa	Stroke iskemik	1 kasus ditemukan
Dewasa	Ensefalopati	Data tidak ditemukan
Anak-dewasa	Eksaserbasi epilepsi	1 kasus ditemukan
<b>Rentang Usia</b>	<b>Kerusakan hati</b>	<b>Prevalensi</b>
Anak - anak	Hepatotoksitas	0,16%

Telah dilaporkan bahwa sebanyak 25% pasien yang menerima pengobatan obat antiepilepsi yaitu valproat mengalami efek samping yang merugikan pada efek kesuburan dan teratogenik. Kemudian dilaporkan sebanyak 14% mengalami penambahan berat badan. Dan sebanyak 0,16% terjadi hepatotoksitas pada anak. Namun pada penelitian selanjutnya oleh (Star et al., 2014a) terdapat reaksi merugikan yang paling sering dilaporkan untuk penggunaan valproat dengan hasil fatal pada anak-anak yang akan di jelaskan pada Tabel 1.2.

**Tabel 2. 2Gambaran reaksi merugikan (ADR) yang paling banyak dilaporkan setelah penggunaan valproat dengan hasil fatal pada anak-anak (Star et al., 2014b)**

Jenis ADRs	Jumlah Terlapor			Umur Median
	Total	Hep*	Tidak-Hep*	
Hepatoksisitas	156	156	0	4
Koma/ Gangguan kesadaran/ Ensefalopati	49	35	14	5
Kejang	42	28	14	7.5
Pankreatitis	31	11	20	9
Gangguan pernafasan	27	10	17	7
Koagulopati	25	19	6	7
Trombositopenia	21	10	11	4
Gagal jantung	18	5	13	11.5
Infeksi (sepsis <i>pneumonia</i> )	18	10	8	8
Anemia ( <i>inc. aplastic</i> )	13	3	10	5
Gangguan ginjal	12	7	5	7
Edema otak	10	6	4	7
Pendarahan saluran pencernaan	6	4	2	8
Hiperamonemia	4	4	0	3.5

Keterangan *Hep* adalah laporan ADR dengan peristiwa terjadinya hepatotoksisitas dan *Tidak-Hep* adalah laporan tanpa kejadian hepatotoksisitas. Laporan diatas tercatat dengan keterangan monoterapi menggunakan valproat sebagai antiepilepsi dan politerapi valproat karena menggunakan lebih dari satu obat antiepilepsi yang dicurigai terjadinya interaksi antar obat. Kemudian hasil dari penelitian tersebut didapatkan angka ADR tertinggi dari penggunaan valproat adalah terjadinya hepatotoksisitas, dengan angka total kejadian sebesar 156 dari total 156 sampel yang menggunakan valproat pada anak umur 4 tahun.

#### 2.1.2.6 Interaksi valproat dengan obat lain

Penggunaan obat bersamaan dengan terapi valproat pada pasien epilepsi yang bermakna klinis dan dapat menyebabkan perubahan efek terapeutik obat di dalam tubuh (Chateauvieux et al., 2010b).

**Tabel 2. 3 Interaksi valproat dengan obat anti-epilepsi lainnya (Chateauvieux et al., 2010b)**

NO	Obat	Dampak interaksi	Manajemen Terapi
1	Valproat + Vorinostat (Asam Suberoylanilide Hidroksamat, SAHA)	Dapat memperburuk trombositopenia dan perdarahan gastrointestinal yang disebabkan oleh pengobatan dengan SAHA	Hati-hati dalam penggunaan secara bersama
2	Valproat + Antibiotik (Imipene, Mero penem, Doripene m, Ertapenem, dan Panipenem)	Dapat menurunkan konsentrasi serum valproat dengan meningkatkan metabolisme valproat menjadi VPA-Glucuronide serta pembersihan ginjal VPA-Glucuronide dengan menghambat penyerapan valproat.	Hati-hati dengan penggunaan secara bersamaan.
3	Valproat + Propoxyphene	propoxyphene dapat menyebabkan efek depresan SSP atau pernapasan tambahan dan menyebabkan kematian terkait obat terutama bila digunakan dengan VPA	Hati-hati dengan penggunaan secara bersamaan.
4	Valproat + Natrium Benzoat	Dalam pengobatan hiperanomenia akut akibat defisiensi enzim pada siklus urea.	Hati-hati dalam penggunaan secara bersamaan
5	Valproat + Natrium fenilasetat	Dalam pengobatan hiperanomenia akut akibat defisiensi enzim pada siklus urea.	Hati-hati dalam penggunaan secara bersamaan
6	Valproat + Lamotrigin	Asam valproat telah terbukti secara signifikan meningkatkan konsentrasi plasma lamotrigin yang berpotensi menyebabkan ruam yang serius dan mengancam jiwa, termasuk sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik.	Hati-hati dalam penggunaan secara bersamaan

### 2.1.2.7 Evaluasi Penggunaan Obat (DUE)

Evaluasi penggunaan obat (DUE) adalah sistem evaluasi penggunaan obat yang dilakukan secara terus-menerus dan terstruktur yang ditujukan untuk memastikan obat telah digunakan secara tepat. Menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan program evaluasi penggunaan Obat yang terstruktur dan berkesinambungan secara kualitatif dan kuantitatif, yang termasuk komponen dalam pelayanan farmasi klinis. Tujuan dari evaluasi penggunaan obat (DUE) yaitu untuk mengoptimalkan terapi pengobatan dan memastikan terapi obat yang digunakan telah memenuhi standar pengobatan. Tujuan lain dari evaluasi penggunaan obat yaitu sebagai berikut (World Health Organization, 2003) :

1. Mengevaluasi efektivitas terapi pengobatan
2. Meningkatkan tanggung jawab dalam proses penggunaan obat
3. Mengendalikan biaya pengobatan
4. Mencegah masalah terkait pengobatan, misalnya reaksi efek samping, kegagalan pengobatan, penggunaan berlebihan, penggunaan tidak tepat, dosis yang salah dan penggunaan obat non-formularium.

Sedangkan 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, Memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat, dan
3. Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

Kegiatan praktek yang dilakukan dalam Evaluasi Penggunaan Obat 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, 2016) :

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

Adapun langkah-langkah evaluasi obat yang harus dilakukan yaitu (World Health Organization, 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 diprioritaskan untuk dilakukan evaluasi penggunaan obat meliputi (Chen et al., 2015a) :

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

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) valproat adalah obat yang telah disetujui untuk terapi epilepsi pada orang dewasa dan anak-anak pada tahun 1978 dan saat ini merupakan salah satu obat antikonvulsan utama yang digunakan. Penggunaan yang disetujui saat ini termasuk monoterapi dan dalam kombinasi dengan antikonvulsan lain untuk kejang absen kompleks, kejang parsial kompleks, dan tipe kejang campuran. Valproat juga digunakan untuk pencegahan sakit kepala migrain dan untuk gangguan bipolar. Dosis valproat yang direkomendasikan bervariasi berdasarkan indikasi. Dosis awal yang direkomendasikan untuk terapi kejang adalah 10 hingga 15 mg/kg/hari, dengan peningkatan 5 hingga 10 mg/kg/hari setiap minggu untuk mencapai respons klinis yang optimal. Pemantauan kadar obat untuk penggunaan valproat ini sering dianjurkan. Valproat tersedia dalam berbagai formulasi generik dan merek sebagai kapsul, tablet dan sirup dan dalam bentuk rilis tertunda 125, 250 dan 500 mg. Valproat memiliki banyak efek samping dan interaksi obat yang signifikan secara klinis. Efek samping yang umum termasuk sakit kepala, insomnia, gugup, mengantuk, tremor, pandangan kabur, mual, penambahan berat badan dan ruam (National Library of Medicine, 2012).

Diketahui berdasarkan hasil tinjauan komprehensif *Scheffner* pada tahun 1985 menggambarkan bahwa adanya kematian 16 anak di Jerman dengan diagnosis hepatotoksisitas setelah penggunaan obat antiepilepsi yaitu valproat. Valproat dengan hasil fatal dan hepatotoksisitas masih terus dilaporkan secara tidak proporsional sejak tahun 1977 hingga saat ini. Politerapi secara signifikan lebih sering dilaporkan dan tampaknya tetap sebagai faktor risiko yang besar untuk ADR serius penggunaan valproat untuk pasien epilepsi (Star et al., 2014b).

Kemudian menurut penelitian (Chen et al., 2015a) valproat yang diinduksi hepatotoksisitas dengan hasil fatal lebih tinggi pada anak di bawah usia dua tahun. Hal ini dikarenakan berkaitan dengan aktivitas enzim CYP2C9 yang berbeda di antara tahap perkembangan pada anak-anak (Chen et al., 2015b). Menurut (Chateauvieux et al., 2010b) valproat sendiri mempunyai banyak resiko efek samping yang merugikan lain. Yaitu seperti efek samping karena interaksi terhadap obat lain. Interaksi obat utama adalah dengan acetaminophen, aspirin/kafein, cilasagin/imipenem, doripenem, ertapenem, lamotrigin, meripenem, propoksifen, natrium benzoat, natrium oksibat, natrium fenilasetat, dan vorinostat (Chateauvieux et al., 2010b).

## **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 Yogyakarta secara retrospektif.

#### **3.2.Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Waktu penelitian dilakukan bulan Februari sampai Agustus 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 Yogyakarta pada tahun 2019. Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel jenuh yakni seluruh pasien yang memenuhi kriteria akan dilibatkan dalam penelitian. Adapun kriteria yang harus dipenuhi adalah kriteria inklusi dan eksklusi.

##### 1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien anak-anak, dewasa dan geriatri dengan valproat peroral sebagai terapi antiepilepsi.
- b. Pasien dengan data penggunaan valproat yang lengkap meliputi diagnosa tipe epilepsi, indikasi, bentuk sediaan, kekuatan sediaan, dosis, dan durasi valproat.

##### 2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang mendapatkan valproat tidak lebih dari 3 hari (berkaitan dengan onset waktu terapeutik).

#### **3.4.Definisi Operasional Penelitian**

1. Pola penggunaan meliputi: jenis kelamin, usia, indikasi penggunaan, dosis, dan kombinasi obat antiepilepsi.
2. Indikasi adalah suatu keadaan (kondisi penyakit) dimana obat perlu digunakan.



3. Dosis adalah takaran obat valproat untuk sekali pakai (dimakan, diminum, dan sebagainya) dalam jangka waktu tertentu.
4. Respon klinis terkendali adalah respon klinis penggunaan valproat yang berupa berkurangnya bangkitan dan tidak adanya peningkatan dosis valproat maupun penambahan terapi kombinasi antiepilepsi.
5. Efek samping adalah akibat atau gejala yang timbul secara tidak langsung disamping proses atau tujuan utamanya setelah penggunaan obat valproat. Efek samping yang mungkin timbul seperti pusing, tremor, nyeri kepala, gangguan keseimbangan hingga hepatotoksisitas
6. Kasus adalah kunjungan pasien saat kontrol rawat jalan atau menjalani rawat inap yang mendapat valproat.
7. Pasien adalah subjek penelitian menggunakan valproat sebagai terapi dan yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilibatkan dalam penelitian.

### **3.5. Pengumpulan Data**

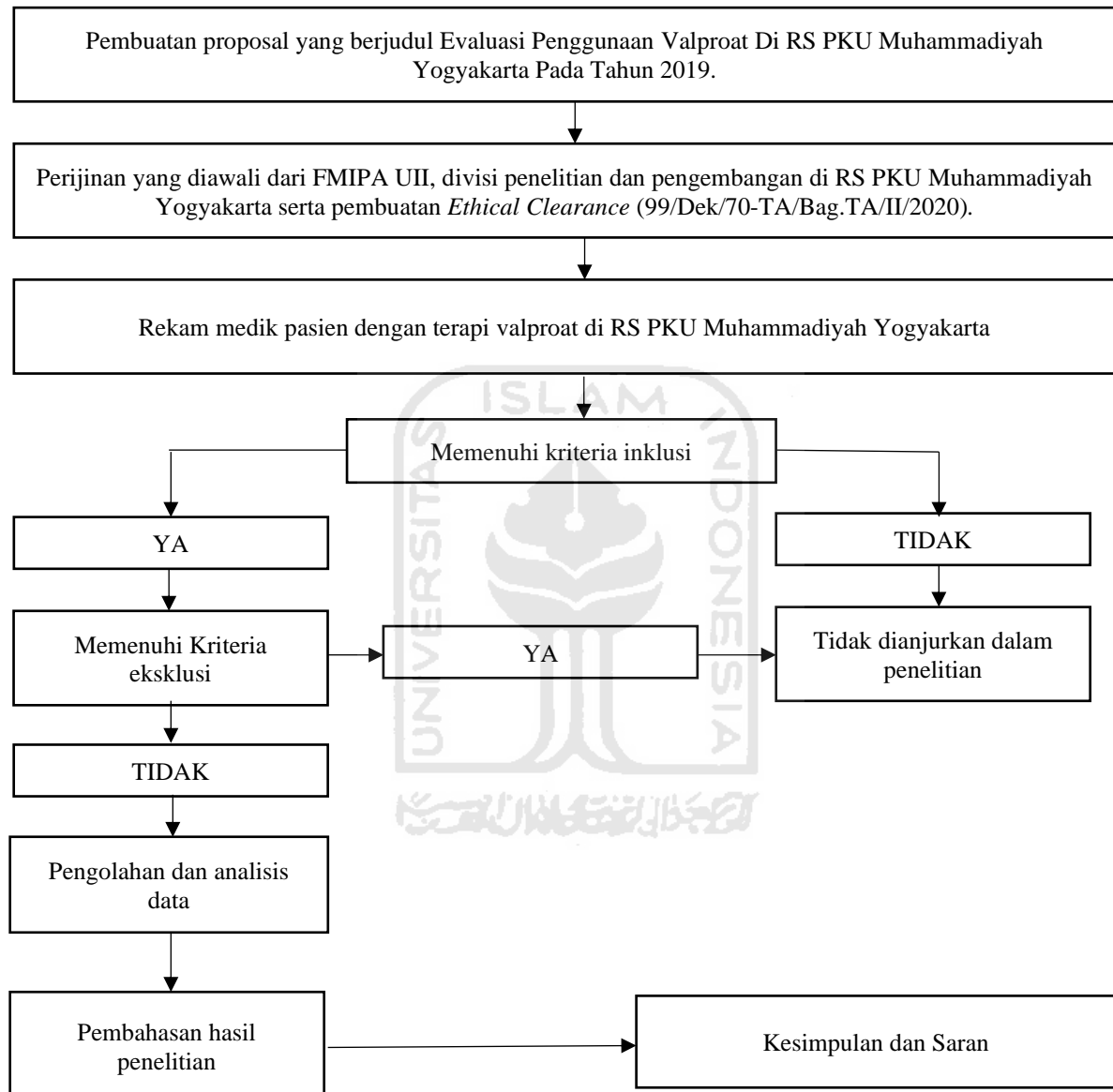
1. Penelusuran data pasien dengan terapi valproat di bagian rekam medis dan instalasi farmasi RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada tahun 2019.
2. Dilakukan pemilihan pasien yang memenuhi kriteria penelitian.
3. Pengambilan data dan pencatatan data hasil rekam medis berupa :
  - a. Nomor rekam medis
 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

### 3.7. Alur Penelitian



Gambar 2. 1. Alur Penelitian

### **3.8. Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat surat keterangan lolos etik dari Komite Etik FK UII dengan nomor 99/Dek/70-TA/Bag.TA/II/2020. Dan telah diterima Diklat RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan nomor 0534/PI.24.2/II/2020.

### **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 penggunaan valproat tidak dapat dioptimalkan.



## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, jumlah data penggunaan valproat sebagai terapi epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada tahun 2019 adalah 18 pasien yang terdiri dari pasien rawat inap dan pasien rawat jalan. Hasil dari data yang telah memenuhi kriteria penelitian terdiri dari kasus rawat inap dan kasus rawat jalan dengan total penggunaan valproat sebanyak 132 kunjungan.

### 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian ini yaitu berjumlah 18 pasien di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada tahun 2019. Berikut gambaran distribusi karakteristik berdasarkan jenis kelamin, usia, tipe epilepsi, dan diagnosis lain yang tertera pada Tabel 4.1.

**Tabel 4. 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	6	33,3
Perempuan	12	66,7
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
<b>Kategori Usia (Tahun)</b>		
Anak (1-18)	10	55,6
Dewasa (>18-65)	6	33,3
Geriatri (>65)	2	11,1
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
<b>Tipe Epilepsi</b>		
Epilepsi General	4	22,2
Epilepsi Tonik-Klonik	3	16,7
Epilepsi Lena ( <i>Absence</i> )	2	11,1
Epilepsi Skunder	1	5,6
Status Epileptikus	2	11,1
Epilepsi	6	33,3
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
<b>Diagnosis Penyerta</b>		
Stroke	2	11,1
Chepalgia	2	11,1
Myalgia	1	5,6
<i>Post craniotomy</i>	1	5,6
Diare	1	5,6
Rhinofaringitis akut	2	11,1
Tidak ada diagnosis penyerta	9	50,0
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Berdasarkan table 4.1 menunjukkan data dalam kurun waktu 2019 total pasien rawat inap maupun rawat jalan dengan diagnosa epilepsi yang mendapatkan valproat sebanyak 18 orang. Karakteristik subjek menunjukkan bahwa pasien perempuan (66,7%) lebih banyak mendapatkan terapi valproat dibandingkan dengan subjek laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian *Koliqi et al* pada tahun 2015 di negara Itali yang menunjukkan bahwa 91 pasien epilepsi terlibat 53 atau 58,2% adalah perempuan dan 38 atau 41,8% adalah laki-laki tanpa perbedaan yang signifikan antara dua jenis *gender* (Koliqi et al., 2015).

Subjek dengan kategori usia paling banyak yaitu usia anak dengan rentang usia 1-18 tahun sebesar 55,6%. Penelitian ini mendukung penelitian *Ullah et al* pada penelitian sebelumnya bahwa mayoritas pasien epilepsi merupakan anak-anak dengan rentang usia 1-20 tahun, sebanyak 212 orang dari total sampel 315 (67,3%) (Ullah et al., 2018). Studi lanjutan *Selassie et al* pada penelitian terhadap anak-anak dan remaja dengan epilepsi telah mengungkapkan risiko kematian yang lebih tinggi. Sebesar 125 anak-anak dengan epilepsi yang di sertai migrain atau nyeri di satu sisi kepala dikatakan meninggal. Kemudian menghasilkan angka kematian masing-masing 8,71 dan 1,36 per 1.000 orang per-tahun (Selassie et al., 2015).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa tipe epilepsi subjek paling banyak yaitu terdiri dari General Epilepsi (22,2%). Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh *Tomson et al* menunjukkan bahwa valproat dapat ditawarkan sebagai pengobatan lini pertama untuk sindrom epilepsi di mana itu adalah pengobatan yang paling efektif, termasuk sindrom umum idiopatik (genetik) yang terkait dengan kejang tonik-klonik (Tomson, et al., 2015).

Diagnosa penyakit penyerta selain epilepsi dengan persentase tertinggi yaitu penyakit stroke, chepalgia, dan rhinofaringitis akut dengan persentase yang sama masing-masing sebesar 11,1%. Selain itu juga ada penyakit myalgia, *post craniotomy*, dan diare dengan persentase yang rendah. Sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh *Birnbaum et al* bahwa kondisi neurologis yang paling banyak berhubungan dengan epilepsi salah satunya adalah stroke (13,7%). Komorbid epilepsi dengan stroke atau demensia memiliki hubungan penurunan yang kuat dengan usia (65-74 tahun memiliki kemungkinan epilepsi 3,8 kali lebih tinggi dari

usia 85 tahun lebih). Aktivitas kehidupan sehari-hari, beban komorbiditas, dan skor kognisi lebih buruk pada orang dengan dibandingkan tanpa epilepsi (Birnbaum et al., 2017).

Para pasien dengan epilepsi menunjukkan kejadian stroke otak yang lebih tinggi dari pada populasi umum. Selain itu, pasien yang lebih muda dengan epilepsi dan pasien yang menggunakan obat antiepilepsi dosis tinggi menunjukkan risiko stroke yang tinggi (Chang et al., 2014). Beberapa penelitian menemukan bahwa stroke sangat terkait dengan tingginya insiden kejang dan epilepsi dini. Stroke juga merupakan salah satu penyebab utama status epileptikus (Lee, 2018).

#### **4.2. Pola Penggunaan Valproat sebagai Terapi Epilepsi**

Data pola penggunaan valproat pada pasien sebagai terapi epilepsi berdasarkan hasil penelitian meliputi indikasi, bentuk sediaan, dan dosis. Pada penelitian ini valproat hanya digunakan secara per oral. Penggunaan dosis valproat sebagai terapi epilepsi umumnya diberikan dengan dosis 250 mg – 500 mg / hari, kemudian pada kondisi tertentu dapat diberikan dosis tinggi sebesar 1000 mg / hari karena diketahui pada dosis tinggi tersebut dapat membantu metabolisme lebih cepat dibandingkan dengan dosis 500 mg / hari. Pada dosis valproat yang lebih tinggi, protein plasma seperti albumin dijenuhkan oleh valproat dan persentase konsentrasi valproat bebas (tidak terikat) meningkat (Jackson et al., 2015).

##### **4.2.1. Rata-rata dosis valproat berdasarkan indikasi dan kategori usia**

Valproat yang tersedia di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta sudah sesuai dengan penerapan sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) yaitu dalam bentuk tablet dengan dosis 250mg, 500mg dan sirup 250mg/5ml baik digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi. Untuk penggunaan valproat secara peroral pada anak dengan dosis 10-15 mg/kg/hari, jika belum memberikan respon dosis dapat ditingkatkan 5-10 mg/kg/hari sampai tercapainya keberhasilan terapi dengan dosis maksimum pemberian 60 mg/kg/hari. Kemudian untuk usia >12 tahun dapat menggunakan dosis valproat 250 mg dengan interval 2x1 yang dapat ditingkatkan maksimum dosis pemberian 1000 mg/hari dengan mempertimbangkan respon

tubuh pasien. Hal ini sudah sesuai dengan dosis rata-rata valproat yang di terima oleh pasien epilepsi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Berikut merupakan tabel dosis rata-rata valproat berdasarkan indikasi tipe epilepsi dan kategori usia pasien rawat jalan dan rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang ditunjukkan dalam tabel 4.2.



**Tabel 4. 2. Rata-rata dosis valproat berdasarkan indikasi dan kategori usia**

Indikasi	Kategori Usia	Bentuk Sediaan	Besaran Dosis (mg/hari)	Jumlah kunjungan (%)	Rata - Rata Dosis Berdasarkan Usia (mg/hari)	
General Epilepsi	Anak - Anak	Sirup	100	4 (3)	258.82 ± 152.05	
			125	2 (2)		
			250	7 (5)		
			500	4 (3)		
			500	3 (2)		500
	Dewasa	Tablet	500	3 (2)	500	
			250	8 (6)	250	
Tonik Klonik	Anak - Anak	Tablet	200	5 (4)	225 ± 24.15	
			250	5 (4)		
			250	10 (8)		250
			250	14 (11)		266.67 ± 64.55
			500	1 (1)		
Epilepsi Sekunder	Dewasa	Sirup	500	1 (1)	600 ± 86.60	
			650	2 (2)		
Epilepsi Absence	Anak - Anak	Sirup	250	3 (2)	414.29 ± 108.18	
			350	3 (2)		
			500	8 (6)		
Status Epileptikus	Dewasa	Tablet	250	13 (10)	250	
			150	1 (1)		
Epilepsi	Anak - Anak	Sirup	200	16 (12)	313.64 ± 144.31	
			250	4 (3)		
			500	8 (6)		
			500	4 (3)		
			250	6 (5)		250
Total				132		

Profil penggunaan 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 100-500 mg/hari. Secara khusus kehati-hatian harus diberikan untuk menghindari pemberian dosis obat yang berlebihan yang dapat dikaitkan dengan penurunan tolerabilitas, dan untuk mengurangi kemungkinan kebebasan kejang. Adapun secara khusus pemberian dosis 650 mg/hari kepada pasien dewasa dengan indikasi tipe epilepsi sekunder dan telah melalui beberapa pertimbangan. Salah satunya adalah karena



ditemukan dalam rekam medis bahwa pasien tersebut mengalami bangkitan secara berulang paska melakukan tindakan bedah *craniotomy*. Strategi paliatif harus didefinisikan lebih awal untuk lebih dari 30% pasien dengan epilepsi refrakter. Namun demikian, ketersediaan obat antiepilepsi baru yang berbeda secara farmakologis telah menghasilkan perbaikan prognosis yang sederhana dengan terapi kombinasi, yang akan mendorong dokter untuk bertahan dengan manipulasi farmakologis lanjutan ketika pilihan terapi lain telah dicoba atau tidak sesuai (Brodie and Sills, 2011).

Dosis rata-rata tertinggi ditemukan pada kelompok usia anak-anak sebesar  $414.29 \pm 108.18$  mg/hari baik digunakan secara monoterapi maupun kombinasi. Pada penelitian ini ditemukan kasus pasien anak dengan tipe *absence* epilepsi yang mendapatkan terapi valproat sirup secara bertahap dengan dosis pemberian awal terapi sebesar 250 mg/hari, dan kunjungan berikutnya dosis ditingkatkan menjadi 350 mg/hari. Studi terdahulu menjelaskana bahwa monoterapi valproat dan levetiracetam dosis rendah sama efektifnya dalam mengendalikan kejang, tetapi valproat menunjukkan kemanjuran yang lebih baik dari pada levetiracetam dalam meningkatkan kelainan elektrofisiologis pada anak-anak dengan *Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes* (BECTS). Pada hal ini tidak ada pasien yang menghentikan terapi kemungkinan besar karena pemberian dosis yang rendah (Xiao et al., 2014).

Pada pasien dewasa penggunaan valproat dengan dosis mulai dari 250 mg/hari, dan mayoritas dosis yang diberikan yaitu 500 mg. Hasil penelitian ini sudah sesuai dengan literatur yang ada bahwa dosis valproat umumnya diberikan 250 – 500 mg / hari untuk mengontrol suatu kejadian bangkitan (PERDOSSI, 2014).

Selain itu pada pasien geriatri mendapatkan valproat dengan rentang dosis yang aman sesuai pasien dewasa, dengan jenis bentuk sediaan berupa tablet dan tidak ada dalam bentuk sediaan sirup. Pada pasien geriatri, diagnosis dapat menjadi tantangan karena beberapa faktor yang berhubungan dengan pasien, yang berhubungan dengan dokter dan yang berhubungan dengan pemeriksaan. Over-diagnosis dan under-diagnosis sering terjadi. Perawatan diperumit dengan adanya

perubahan fisiologis yang terkait dengan umur pasien, komorbiditas, dan masalah kognitif serta kekhawatiran terkait interaksi obat dan kepatuhan pengobatan lainnya. Bangkitan dapat dikontrol pada pasien yang menggunakan obat anti-epilepsi tunggal dengan dosis rendah. Tolerabilitas merupakan faktor penting dalam pemilihan antiepilepsi, karena pasien lanjut usia cenderung sangat sensitif terhadap efek samping obat (Acharya and Acharya, 2014).

#### 4.2.2. Obat Antiepilepsi yang dikombinasi pada penggunaan Valproat

Pada penelitian ini juga 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 merupakan tabel kombinasi valproat dengan antiepilepsi lain di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang keseluruhannya masuk ke dalam dosis lazim, tercantum pada tabel 4.3.

**Tabel 4. 3. Jenis obat antiepilepsi yang dikombinasi pada penggunaan valproat**

Tipe Epilepsi	Obat yang dikombinasi	Dosis pasien yang mendapat terapi kombinasi (jumlah kunjungan = %)	
		Dibawah dosis lazim	Dalam dosis lazim
<b>Tonik-Klonik</b>	Fenitoin	Tidak ada	25 (47,17)
	Fenobarbital	Tidak ada	1 (1,89)
<b>Epilepsi Absence</b>	Fenobarbital + fenitoin	Tidak ada	4 (7,55)
	Fenitoin	Tidak ada	1 (1,89)
<b>Status Epileptikus</b>	Fenobarbital	Tidak ada	1 (1,89)
	Fenobarbital + fenitoin	Tidak ada	7 (13,21)
<b>Epilepsi</b>	Fenitoin	Tidak ada	2 (3,77)
	Fenobarbital + fenitoin	Tidak ada	4 (7,55)
<b>General epilepsi</b>	Fenobarbital + fenitoin	Tidak ada	8 (15,09)
<b>Total</b>			<b>53</b>

Tabel 4.3 menunjukkan 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 fenitoin (47,17%) dalam dosis lazim. Kombinasi ini dapat menyebabkan terjadinya interaksi karena fenitoin dapat meningkatkan metabolisme dari valproat sehingga kadar valproat dalam darah akan menurun, kemudian dapat mengakibatkan menurunnya kontrol kejang akibat kadar valproat yang menurun. Sehingga perlu di perhatikan penggunaan valproat dengan fenitoin yang digunakan secara bersamaan sebagai terapi kombinasi. Maka dari itu dalam penggunaan terapi kombinasi antara valproat dan fenitoin ini perlu dilakukan penyesuaian dosis serta pengawasan dokter yang meresepkan (Goldenberg, 2010). Setelah dipandang sebagai upaya terakhir selama lebih dari 20 tahun, peran terapi kombinasi sebagai strategi pengobatan yang dapat diterima untuk epilepsi sedang menjalani evaluasi ulang. Ini adalah hasil dari apresiasi yang berkembang bahwa sebagian besar pasien tidak akan merespons secara optimal terhadap monoterapi (Kwan and Brodie, 2006). Selain itu kombinasi obat fenitoin ini merupakan obat yang paling banyak diteliti dan digunakan untuk mencegah *early Post Traumatic Seizure* (PTS), yang dapat diberikan segera selama 1 minggu paska kejadian bangkitan (Ruslami and Bisri, 2016).

#### **4.3. Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan 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 Yogyakarta pada tabel 4.4.

**Tabel 4. 4. Respon Klinis Valproat**

Tipe Epilepsi	Usia	Jenis Terapi	Respon Klinis	Besaran Dosis	Jumlah Kunjungan (%)
Tonik Klonik	Anak-anak	Monoterapi	Tidak Terkendali	200	10 (8)
	Dewasa	Kombinasi	Terkendali	250	10 (8)
	Geriatric		Tidak Terkendali	250	15 (8)
Epilepsi <i>Absence</i>	Anak-anak	Monoterapi	Tidak Terkendali	350	6 (5)
	Anak-anak	Kombinasi	Terkendali	500	8 (6)
Epilepsi Sekunder	Dewasa	Monoterapi	Tidak Terkendali	500	3 (2)
Status Epileptikus	Dewasa	Monoterapi	Terkendali	250	4 (3)
	Dewasa	Kombinasi	Terkendali	250	9 (7)
	Geriatric		Tidak Terkendali	250	3 (2)
General Epilepsi	Anak-anak	Monoterapi	Terkendali	500	11 (8)
	Dewasa			500	6 (5)
	Dewasa	Kombinasi	Terkendali	250	8 (6)
	Anak-anak		Tidak Terkendali	150	4 (3)
Epilepsi	Anak-anak	Monoterapi		200	13 (10)
	Dewasa		Terkendali	250	4 (3)
	Dewasa			500	12 (9)
	Dewasa	Kombinasi	Terkendali	250	6 (5)
Total					132

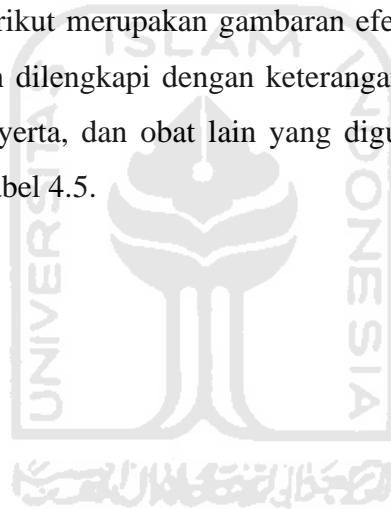
Berdasarkan data penelitian terdapat 132 kasus pasien rawat inap dan rawat jalan yang menerima valproat sebagai terapi epilepsi kombinasi maupun monoterapi yang memiliki respon klinis berbeda pada setiap pasien baik terkendali atau tidak terkendali. Dari tabel 4.4. penggunaan valproat mampu mengontrol terjadinya bangkitan pada pasien. Sebanyak 41 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 monoterapi terapi dibandingkan dengan kombinasi epilepsi.

Berbeda dengan penelitian Sanya et al yang menunjukkan bahwa lima puluh satu pasien (41%) memiliki kontrol kejang yang baik (tidak ada kejang dalam 1 tahun sebelumnya), 34 (27%) memiliki kontrol parsial (<12 serangan / tahun) dan

41 (36%) memiliki kontrol yang buruk ( $> 1$  serangan / tahun). Dapat disimpulkan bahwa kurang dari separuh pasien dalam penelitian tersebut memiliki kontrol epilepsi yang baik (Sanya et al., 2015).

#### **4.4. Efek Samping Penggunaan Valproat**

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 4.5.



Tabel 4. 5. Gambaran dugaan efek samping valproat sebagai terapi

<b>Tipe ADR</b>	<b>ADR</b>	<b>Jumlah pasien (n)</b>	<b>Jenis kelamin</b>	<b>Usia</b>	<b>Penyakit Penyerta</b>	<b>Obat lain yang digunakan</b>	<b>%</b>
<b>Tipe A</b>	Lemas	2	Perempuan	55,50±10,61	Myalgia	Fenitoin, fenobarbital, asam folat	28,57
			Laki-laki		Stroke, hipertensi	Fenitoin, levodopa, benserazide, irbasertan,	
<b>Tipe A</b>	Nyeri kepala	3	Perempuan	36,75±21,10	Tidak ada	Fenobarbital, asam folat, vitamin B1, cetirizine	42,86
			Perempuan		Cephalgia	Asam mefenamat, lansoprazole, metamizole, diazepam	
			Perempuan		Stroke, hipertensi	Fenitoin, asam folat, asam asetilsalisilat, candesartan	
<b>Tipe A</b>	Mual	1	Perempuan	3	Rhinofaringitis akut	Salbutamol sulfate, guaifenesin, puyer, fexofenadine HCL, pseudoephedrine HCL dan triprolidine HCL	14,29
<b>Tipe A</b>	Muntah	1	Perempuan	2	Rhinofaringitis akut, diare	Multivitamin, salbutamol sulfate, puyer, triamcinolon, fexofenadine HCL, probiotik, zinc, erytromicin	14,29
<b>Total</b>		<b>7</b>					

Berdasarkan tabel 4.5 diketahui bahwa dari total 18 pasien epilepsi, sebanyak 7 pasien yang menggunakan valproat mengalami efek samping obat. Efek samping yang dialami pasien dengan persentase tertinggi yaitu nyeri kepala dengan persentase (42,86%), kemudian diikuti efek samping seperti demam dan lemas. Sedangkan persentase yang rendah yaitu efek samping mual. Kejadian efek samping yang terjadi pada penelitian ini yaitu hanya berupa dugaan efek samping yang umum terjadi pada penggunaan valproat jangka panjang. Efek samping tersebut termasuk ke dalam ADR tipe A dimana berhubungan dengan kerja farmakologis obat, tergantung dosis dan dapat di prediksi kejadiannya. Hal ini didapat karena penelitian bersifat retrospektif dan tidak menggunakan instrumen naranjo sehingga tidak bisa memastikan ADR yang muncul akibat penggunaan valproat.

Obat anti epilepsi adalah bentuk pengobatan utama untuk penderita epilepsi. Sekitar 70% pasien epilepsi yang mengalami kejadian bangkitan dapat dikendalikan dengan valproat. Valproat adalah salah satu obat yang paling umum digunakan untuk pasien epilepsi yang memiliki beberapa efek samping seperti mual, muntah, kram perut, diare, dan nyeri kepala (Hayani and Wandariyan, 2019).

Mayoritas pasien dalam studi ini adalah anak-anak, dimana ditemukan gejala berupa demam, mual, muntah dan batuk. Hal ini juga perlu menjadi pertimbangan bagi rumah sakit dalam menentukan obat yang diberikan kepada anak-anak, dikarenakan valproat yang diinduksi hepatotoksisitas dengan hasil fatal lebih tinggi pada anak di bawah usia dua tahun berkaitan dengan aktivitas enzim CYP2C9 yang berbeda di antara tahap perkembangan pada anak-anak (Chen et al., 2015b).

Pada penelitian ini tidak ditemukan kejadian ADR berupa hepatotoksisitas, namun lebih kepada kejadian ADR tipe A yang dapat di prediksi seperti nyeri kepala setelah menggunakan valproat jangka panjang. Berbeda dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa gambaran reaksi merugikan yang paling banyak dilaporkan setelah penggunaan valproat yaitu hepatotoksisitas, gangguan kesadaran, kejang, pankreatitis, gangguan pernafasan, koagulopati, trombositopenia, gagal

jantung, infeksi, anemia, gagal ginjal, edema otak, dan pendarahan saluran pencernaan (Star et al., 2014b).





## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Proporsi tertinggi pasien yang mendapatkan valproat sebagai terapi antiepilepsi adalah perempuan dengan persentase sebesar 66,7% dan kategori usia anak-anak sebesar 55,6%. Tipe epilepsi mayoritas adalah epilepsi general yaitu sebesar 22,2% dan diagnosis lain yang diketahui adalah stroke, chepalgia dan rhinofaringitis akut dengan persentase yang sama sebesar 11,1%.
2. Sebagian besar pasien dengan penggunaan valproat berada dalam rentang 100-500mg/hari. Dosis rata-rata tertinggi ditemukan pada kelompok usia anak-anak sebesar  $414.29 \pm 108.18$  mg/hari baik digunakan secara monoterapi maupun kombinasi. Berdasarkan analisis kruskal wallis tidak ada pengaruh tipe epilepsi, usia dan keluhan dengan dosis valproat. Sementara itu obat antiepilepsi yang paling banyak dikombinasikan dengan valproat yaitu fenitoin.
3. Valproat yang digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat antiepilepsi lainnya, menunjukkan tertinggi pada respon klinis tidak terkontrol yakni pada tipe tonik klonik dengan dosis 250 mg/hari sebanyak 11,0%. Sedangkan respon klinis terkontrol tertinggi pada penggunaan valproat tipe general epilepsi sebesar 8% dengan dosis 500 mg/hari.
4. Sebanyak 7 pasien menggunakan obat valproat yang menunjukkan kejadian efek samping tertinggi nyeri kepala (42,86%) yang merupakan kelompok pasien perempuan dengan rata-rata usia  $36,75 \pm 21,10$ .

## 5.2 Saran

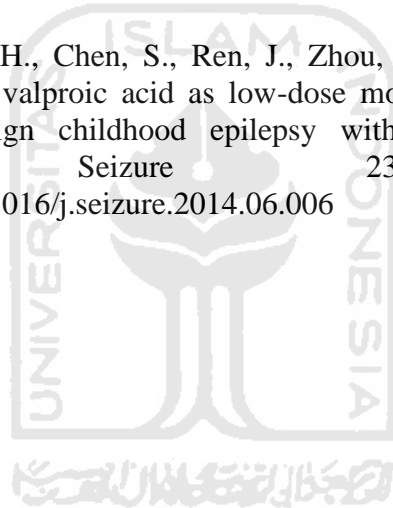
1. Bagi pasien yang terdiagnosa epilepsi dapat memberikan keluhan yang detail dan sesungguhnya ketika datang ke pusat pelayanan kesehatan sehingga data informasi yang diperoleh dapat dijadikan dipertimbangkan yang matang bagi dokter dalam menentukan pemberian obat yang sesuai dengan efek terapi yang diharapkan. Pasien juga perlu rutin dalam melakukan terapi obat serta kunjungan ke rumah sakit untuk kontrol kejadian kejang sehingga keberhasilan terapi dapat maksimal.
2. Bagi Rumah sakit dapat melakukan evaluasi karena ditemukan penulisan diagnosa tipe epilepsi tanpa keterangan pada rekam medis sehingga analisis kesesuaian valproat dengan tipe epilepsi pasien tidak dapat dilakukan dengan maksimal, pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk memastikan bahwa pemberian dosis valproat selama terapi jangka panjang dengan melakukan pemeriksaan lanjutan seperti pemeriksaan fungsi hati secara berkala untuk mengamati kemungkinan risiko efek samping dari penggunaan valproat.
3. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam terkait evaluasi penggunaan valproat dengan melihat kombinasi obat lain yang baik sehingga pengobatan yang dilakukan menjadi lebih efektif. Selain itu penambahan jumlah sampel juga diperlukan sehingga mendapatkan gambaran data yang lebih luas dan dapat mewakili populasi terkait dengan efektifitas valproat sebagai terapi epilepsi. Lama waktu pelaksanaan terapi epilepsi juga perlu ditambahkan sebagai data pendukung dalam melakukan pembahasan evaluasi penggunaan valproat. Kemudian memang idealnya data yang diambil berbasis pasien bukan berdasarkan kasus per-kunjungan kedatangan. Yang dapat dilengkapi dengan *follow-up* kondisi pasien dan bisa menggunakan studi penelitian dengan metode *Cohort*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acharya, J., Acharya, V., 2014. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 17, 18. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128645>
- Altarabi, M.Y.M., 2018. Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi pada Pasien Dewasa Epilepsi di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017 (Skripsi). Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Birnbaum, A.K., Leppik, I.E., Svensden, K., Eberly, L.E., 2017. Prevalence of epilepsy/seizures as a comorbidity of neurologic disorders in nursing homes. *Neurology* 88, 750–757. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003629>
- Brodie, M.J., Sills, G.J., 2011. Combining antiepileptic drugs—Rational polytherapy? *Seizure* 20, 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.004>
- Cecily V. DiPiro, Terry L. Schwinghammer (terakhir), Joseph T. DiPiro, Barbara G. Wills, 2015. *pharmacotherapy handbook*, 9th ed. McGraw-Hill Education, New York Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto Chicago San Francisco Athens Lisbon London Madrid.
- Chang, C.-S., Liao, C.-H., Lin, C.-C., Lane, H.-Y., Sung, F.-C., Kao, C.-H., 2014. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: A population-based cohort study. *Seizure* 23, 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.007>
- Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M., Diederich, M., 2010a. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>
- Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M., Diederich, M., 2010b. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>
- Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R.J., Lucena, M.I., 2015a. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J. Hepatol.* 63, 503–514. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>
- Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R.J., Lucena, M.I., 2015b. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J. Hepatol.* 63, 503–514. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>
- Clinical Guide, 2017. *Therapeutic Drug Monitoring*. Abbott Laboratories.
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C.F., Lamba, J.K., Leeder, J.S., Song, W., Birnbaum, A.K., Altman, R.B., Klein, T.E., 2013. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics* 23, 236–241. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
- 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.

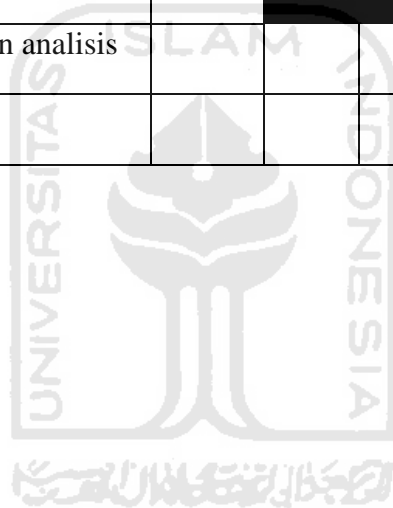
- Gosavi, D., Suman, A., Jain, M., 2013. Sodium valproate induced increased frequency of micturition and enuresis. *Indian J. Pharmacol.* 45, 87. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.106443>
- Harsono, 2007a. epilepsi. Gadjah Mada University Press.
- Harsono, 2007b. epilepsi. Gadjah Mada University Press.
- Hayani, H., Wandariyan, K., 2019. Effect of Valproic Acid on Retina. *J. Ophthalmol. Res.* 02. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-0024006>
- Jackson, J., McCollum, B., Ognibene, J., Diaz, F.J., de Leon, J., 2015. Three Patients Needing High Doses of Valproic Acid to Get Therapeutic Concentrations. *Case Rep. Psychiatry* 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/542862>
- Kemenkes, R., 2016. Buku Pedoman Pencegahan dan Penanggulangan Anemia Pada Remaja Putri dan Wanita Usia Subur (WUS). Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat, Jakarta.
- KEMENKES RI, 2016. FORMULARIUM NASIONAL.
- Koliqi, R., Polidori, C., Islami, H., 2015. Prevalence of Side Effects Treatment with Carbamazepine and Other Antiepileptics in Patients with Epilepsy. *Mater. Socio Medica* 27, 167. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.167-171>
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2006. Combination Therapy in Epilepsy: When and What to Use. *Drugs* 66, 1817–1829. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666140-00004>
- Lee, S.K., 2018. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J. Epilepsy Res.* 9, 27–35. <https://doi.org/10.14581/jer.19003>
- National Library of Medicine, 2012. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, US.
- PERDOSSI, 2014a. PEDOMAN TATALAKSANA TERAPI, 5th ed. Airlangga University Press.
- PERDOSSI, 2014b. Pedoman Tatalaksana Terapi. Airlangga University Press, Surabaya.
- Ruslami, R., Bisri, T., 2016. Penggunaan Obat Anti Epilepsi untuk Terapi Profilaksis Bangkitan pada Cedera Otak Traumatik. *J. Neuroanestesi Indones.* 5, 77–85. <https://doi.org/10.24244/jni.vol5i1.60>
- Sanya, E., Wahab, K., Desalu, O., Bello, H., Ademiluyi, B., Alaofin, W., Busari, K., 2015. A 3 year audit of adult epilepsy care in a Nigerian tertiary hospital (2011-2013). *Ann. Afr. Med.* 14, 97. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.149878>
- Selassie, A.W., Wilson, D.A., Wagner, J.L., Smith, G., Wannamaker, B.B., 2015. Population-based comparative analysis of risk of death in children and adolescents with epilepsy and migraine. *Epilepsia* 56, 1957–1965. <https://doi.org/10.1111/epi.13219>
- Stafstrom, C.E., Carmant, L., 2015. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5, a022426–a022426. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>

- Star, K., Edwards, I.R., Choonara, I., 2014a. Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in VigiBase. PLoS ONE 9, e108970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108970>
- Star, K., Edwards, I.R., Choonara, I., 2014b. Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in VigiBase. PLoS ONE 9, e108970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108970>
- Sulistia Gan Gunawan, 2016. Farmakologi dan Terapi, 6th ed. UNIVERISTAS INDONESIA.
- Ullah, S., Ali, N., Khan, A., Ali, S., Nazish, H.R., 2018. The Epidemiological Characteristics of Epilepsy in the Province of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Front. Neurol.* 9, 845. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00845>
- Wahyono, R.E. dkk, 2013. Pengaruh Corporate Governance Pada Praktik Manajemen Laba :Studi Pada Industri Perbankan Indonesia. *J. Ilmu Dan Ris. Akunt.* 1.
- World Health Organization, 2003. Drug and therapeutics committes : A Practical guide. Geneva.
- Xiao, F., An, D., Deng, H., Chen, S., Ren, J., Zhou, D., 2014. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure* 23, 756–761. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.06.006>



### 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 Yogyakarta serta pembuatan <i>Ethical Clearance</i>						
3	Pengambilan rekam medik						
4	Pengolahan data dan analisis						
5	Pembuatan laporan						



## LAMPIRAN

### Lampiran 1. 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. Tanda-tanda Vital  
(Saat MRS/Kunjungan)\* : \_\_\_\_\_
- E. Riwayat Penyakit Kronik  
(Gangguan hati atau ginjal, gagal jantung kongestif, penyakit serebrovaskular, hipertensi, kanker, dan diabetes mellitus, PPOK, asma, dll) : \_\_\_\_\_

F. Hasil Pemeriksaan Laboratorium (berkaitan dengan potensi ADR) dan respon klinis obat Valproat.

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

G. Pengobatan khusus Rawat Inap (semua obat yang diterima saat rawat inap)

Nama Obat dan Bentuk sediaan	Dosis	Tanggal Pemberian		

H. Pengobatan khusus Rawat Jalan (semua obat dalam resep)

Nama obat dan Bentuk Sediaan	Dosis	Jumlah Obat yang diresepkan



## Lampiran 2. Uji Normalitas

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis	.288	18	.000	.879	18	.025

a. Lilliefors Significance Correction

### Tests of Normality<sup>b,c</sup>

Tipe Epilepsi	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Generap Epilepsi	.251	6	.200*	.849	6	.155
Tonik Klonik	.431	5	.003	.697	5	.009
Epilepsi Sekunder	.260	2	.			
Epilepsi Absence	.219	3	.	.987	3	.780

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

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

c. Dosis is constant when Tipe Epilepsi = Epilepsi Tanpa Keterangan. It has been omitted.

### Tests of Normality

Usia Pasien	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Anak-anak	.249	10	.079	.885	10	.147
Dewasa	.255	5	.200*	.865	5	.247
Geriatric	.385	3	.	.750	3	.000

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Tests of Normality

Keluhan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dosis Terkendali	.241	11	.073	.906	11	.218
Tidak terkendali	.347	7	.011	.812	7	.054

a. Lilliefors Significance Correction

### Lampiran 3. Uji Kruskal-Wallis Test

**Ranks**

Tipe Epilepsi		N	Mean Rank
Dosis	Generap Epilepsi	6	8.17
	Tonik Klonik	5	8.60
	Epilepsi Sekunder	2	16.50
	Epilepsi Absence	3	11.67
	Status Epileptikus	1	8.00
	Epilepsi Tanpa Keterangan	1	3.00
	Total	18	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Dosis
Chi-Square	6.522
df	5
Asymp. Sig.	.259

- a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Tipe Epilepsi

**Ranks**

Usia Pasien		N	Mean Rank
Dosis	Anak-anak	10	7.60
	Dewasa	5	12.80
	Geriatric	3	10.33
	Total	18	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Dosis
Chi-Square	3.527
df	2
Asymp. Sig.	.171

- a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Usia Pasien

### Lampiran 4. Uji T-Test

#### Group Statistics

Keluhan		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Dosis	Terkendali	11	338.6364	172.97530	52.15402
	Tidak terkendali	7	300.0000	147.19601	55.63486

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Dosis	Equal variances assumed	.711	.411	.488	16	.632	38.63636	79.18867	-129.236	206.50885
	Equal variances not assumed			.507	14.473	.620	38.63636	76.25798	-124.421	201.69354



**Lampiran 5. Surat Ijin Penelitian RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta  
Nomor Surat Komite Etik UII (Ethical clearance UII) :  
99/Dek/70-TA/Bag.TA/II/2020**



**RS PKU MUHAMMADIYAH  
YOGYAKARTA**  
*AMANAH (Antusias, Mutu, Aman, Nyaman, Akurat, Handal)*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Yogyakarta, 28 Februari 2020  
 Nomor : 0534 /P1.24.2/II/2020  
 Hal : Penelitian  
 Kepada Yth,  
 Dekan Fakultas MIPA UII  
 Jl. Kaliurang KM 14.5 Yogyakarta  
*Assalamu 'alaikum wr.wb.*

Memperhatikan surat Saudara Nomor : 99/Dek/70-TA/Bag.TA/II/2020 tanggal 25 Februari 2020 tentang permohonan Penelitian bagi :

**Nama** : Gema Cahaya Adillawati  
**NIM** : 16613033  
**Judul Penelitian** : Evaluasi Penggunaan Valproat Sebagai Terapi Epilepsi Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

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

1. Bersedia mentaati peraturan yang berlaku di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Bersedia mengganti barang yang dirusakkan selama menjalankan Penelitian..
3. Bersedia menyerahkan pas foto 2 x 3 sebanyak 1 lembar untuk tanda pengenal.
4. Bersedia memberikan biaya administrasi sebesar Rp. 400.000,- berlaku untuk kurun waktu 6 (enam) bulan dan diselesaikan sebelum pelaksanaan.
5. Setelah selesai pengambilan data penelitian di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, peneliti wajib melapor ke Diklat dengan membawa hasil penelitian yang belum diujikan untuk dikoreksi dan dibuatkan surat keterangan selesai penelitian.
6. Peneliti wajib menyerahkan hasil penelitian yang telah diujikan dan disahkan kepada RS PKU Muh. Yk. melalui Diklat dalam bentuk Soft & Hard File
7. Selama melakukan Penelitian berkonsultasi dengan Fasilitator dari rumah sakit, yaitu:
  - Muhtar Wahyudi, S.Si.,Apt
  - Adi Sumartono, AMd

Jika ketentuan-ketentuan diatas tidak dapat dipenuhi maka dengan terpaksa kami akan meninjau ulang kerjasama dengan institusi bersangkutan untuk waktu-waktu selanjutnya.  
 Demikian, untuk menjadikan maklum  
*Wassalamu 'alaikum wr.wb.*



Direktur Utama  
 dr. H. Muhammad Komarudin, Sp.A  
 NPM. 1066955

**Tembusan:**

1. Direktur SDI & Diklitlat
2. Supervisor Perbendaharaan
3. Supervisor Diklat
4. Fasilitator yang bersangkutan
5. Peneliti yang bersangkutan (Gema Cahaya Adillawati)
6. Arsip

Jalan KH. Ahmad Dahlan Nomor 20 Yogyakarta 55122  
 Telepon: (0274) 512653 Email : pkujogja@gmail.com  
 Faximile: (0274) 566129 Website : www.rspkujogja.com