

**EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN  
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI  
DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

**SKRIPSI**

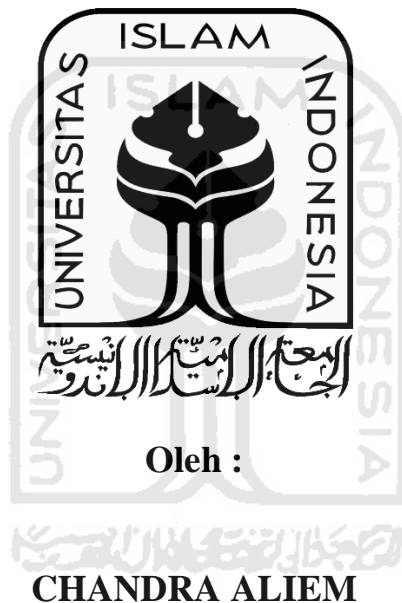


**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2020**

**EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN  
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI  
DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

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

**SKRIPSI**



Oleh :

**CHANDRA ALIEM**

**16613014**

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

**SKRIPSI**

**EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN  
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI  
DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**



Yang diajukan oleh :

CHANDRA ALIEM

16613014

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt

Pembimbing Pendamping



Irine Dyah Widyastuti, S.Si., Apt

**SKRIPSI**

**EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN  
SEBAGAI TERAPI EPILEPSI  
DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

**Oleh :**

**CHANDRA ALIEM**



**16613014**

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, S.Farm.,M.Sc.,Apt. (  )  
Anggota Penguji : 1. Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt. (  )  
2. Irine Dyah Widyastuti, S.Si., Apt (  )  
3. dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA (  )

Mengetahui  
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

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

## PERNYATAAN

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

Yogyakarta, 15 Desember 2020



Penulis

Chandra Aliem





UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM FARMASI  
PERNYATAAN ETIKA AKADEMIK

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama • CHANDRA ALIEM

NIM 16613014

Judul Skripsi : EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN SEBAGAI TERAPI  
EPILEPSI DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Melalui surat ini saya menyatakan bahwa :

1. Selama melakukan penelitian dan pembuatan skripsi saya tidak melakukan tindakan pelanggaran etika akademik dalam bentuk apapun, seperti penjiplakan, pembuatan skripsi oleh orang lain, atau pelanggaran lain yang bertentangan dengan etika akademik yang dijunjung tinggi universitas islam indonesia, karena itu, skripsi yang saya buat merupakan karya ilmiah saya sebagai penulis, bukan karya jiplakan atau karya orang lain.
2. Apabila dalam ujian skripsi saya terbukti melanggar etika akademik, maka saya siap menerima sanksi sebagaimana aturan yang berlaku di universitas islam indonesia.
3. Apabila dikemudian hari, setelah saya lulus dari fakultas matematika dan pengetahuan alam, universitas islam indonesia ditemukan bukti secara meyakinkan bahwa skripsi ini adalah karya jiplakan atau karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi akademik yang ditetapkan universitas islam indonesia.

Yogyakarta, Desember 2020.



Chandra Aliem

Tim penguji

1. Yosi Febrianti, S.Farm.,M.Sc.,Apt.

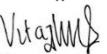
2. Dr. Vitarani D. A. Ningrum, Apt.

3. Irine Dyah Widyastuti, S.Si., Apt

4. dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA

Tanda Tangan

(  )

(  )

(  )

(  )

## HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

***Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.***

*Alhamdulillah*ahirabbil'aalamiin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sholawat serta salam kita haturkan kepada junjungan kita Baginda Nabi Besar Muhammad SAW, atas tuntunan-Nya kita dapat merasakan nikmatnya Islam, sehingga saya dimudahkan dan dilancarkan menyelesaikan karya tulis skripsi ini. Saya mengucapkan banyak terimakasih kepada semua pihak yang telah sehingga karya tulis skripsi ini dapat diselesaikan, semoga karya ini dapat bermanfaat dan memberikan ilmu bagi pembaca. Karya tulis ini saya persembahkan kepada orang-orang yang saya sayangi dan saya cintai :

1. Kedua orang tua saya yang sangat saya cintai dan saya sayangi, ayahanda (alm) Darto dan ibunda Netty yang telah memberikan kasih sayang yang tidak terhingga, memberikan perhatian, dukungan, teladan untuk anak-anakmu, serta doa yang sangat luar biasa. Semoga Allah SWT memberikan petunjuk, perlindungan, kesehatan, umur yang panjang, serta ditempatkan di surganya Allah.
2. Saudara laki-laki saya yang sangat saya banggakan dan saya sayangi, koko Agum Gumelar yang telah memberikan segala dukungan baik berupa moril, materil, dan motivasi yang sangat berharga sehingga saya bisa sampai di tahap ini. Teruntuk adek-adek perempuan saya Galuh Hesti Maharani dan Riris Hesti Maharani yang sangat saya sayangi, saya cintai, dan selalu saya banggakan yang selalu memberikan semangat dan doa kepada abangmu ini. Semoga Allah SWT memberikan perlindungan, kesehatan, dan umur yang panjang kepada kalian bertiga.
3. Orang-orang hebat dan seperjuangan saya Inti Koor HIMFA 2018/2019 yang sudah berjuang bersama-sama dalam menyukseskan HIMFA 2018/2019, terimakasih

sudah mau berjuang bersama, semoga kedepannya kita menjadi orang-orang yang sukses semua.

4. Teman-teman seperjuangan skripsi DUE yang sudah memberikan semangat, bantuan, dan motivasi dalam proses penyusunan skripsi ini. Semoga kita selalu diberikan kelancaran dan kesuksesan dalam urusan kita.
5. Departemen Lapangan Artsi yang sudah banyak mengajarkan saya banyak pengalaman, dukungan dan kehangatan kekeluargaan di kota pelajar ini.
6. Semua pihak yang telah berpengaruh dalam kehidupan saya yang tak dapat saya sebutkan satu persatu, yang selalu mendukung dan mendoakan kesuksesan saya. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan kalian semua, Amiin.





## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillah* aahirabbil'aalamiin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sholawat serta salam kita haturkan kepada junjungan kita Baginda Nabi Besar Muhammad SAW, atas tuntunan-Nya kita dapat merasakan nikmatnya Islam, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis skripsi yang berjudul “**Evaluasi Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta**”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat bagi mahasiswa untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam di Universitas Islam Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, dari awal hingga akhir telah banyak pihak yang memberikan bantuan dan saran baik berupa moril maupun materil. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih banyak yang sebesar-besarnya kepada Yth:

1. Ibu Dr. Vitarani D.A Ningrum, Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi yang sangat berarti serta masukan dari awal sampai akhir penyusunan skripsi ini, dan berkenan meluangkan waktunya untuk mendengarkan keluh kesah selama proses penelitian.
2. Ibu Irine Dyah Widyastuti, S.si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukan yang sangat berarti selama penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Yosi Febrianti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan dalam penyusunan dan perbaikan skripsi ini.

4. Bapak dr. Joep Ahmed Djojodibroto, MA. Selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan dalam penyusunan dan perbaikan skripsi ini.
5. Bapak Arde Toga Nugraha, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam pembuatan skripsi ini.
6. Bapak Saepudin, M.Si., Ph.D., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
7. Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si, Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
8. Bapak Ibu dosen pengajar, laboran, serta staf Program Studi Farmasi yang telah meberikan ilmu-ilmunya.
9. Pimpinan serta staf RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin, bantuan, masukan, dan dukungannya dalam melaksanakan penelitian skripsi ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungannya selama proses pembuatan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang luar biasa kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan senang hati penulis menerima kritik dan saran sebagai saran perbaikan. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca skripsi ini.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xv</b>
<b>INTISARI</b> .....	<b>xvi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xvii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II STUDI PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1. Tinjauan Pustaka .....	4
2.1.1 Epilepsi.....	4
<b>2.1.1.1</b> Definisi .....	4
<b>2.1.1.2</b> Etiologi.....	4
<b>2.1.1.3</b> Jenis Epilepsi .....	5
<b>2.1.1.4</b> Patofisiologi.....	5
2.1.2 Karbamazepin.....	6

2.1.2.1	Indikasi .....	6
2.1.2.2	Mekanisme Aksi .....	6
2.1.2.3	Bentuk dan Kekuatan Sediaan .....	6
2.1.2.4	Dosis dan Cara Pemberian .....	6
2.1.2.5	Farmakokinetik dan Farmakodinamik .....	7
2.1.2.6	Efek Samping .....	7
2.1.3	Evaluasi Penggunaan Obat (DUE) .....	10
2.2	Landasan Teori.....	11
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>13</b>
3.1	Rancangan Penelitian .....	13
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	13
3.3	Populasi dan Sampel .....	13
3.4	Definisi Operasional Penelitian .....	14
3.5	Pengumpulan Data .....	15
3.6	Pengolahan dan Analisis Data .....	15
3.7	Alur Penelitian .....	16
3.8	Etika Penelitian .....	17
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>18</b>
4.1	Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian .....	18
4.2	Pola Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi.....	20
4.2.1	Rata-rata dosis karbamazepin.....	20
4.2.2	Obat Karbamazepin yang Dikombinasi Dengan Anti Epilepsi Lain .....	25
4.3	Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan Karbamazepin .....	27
4.4	Efek Samping Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi .....	29
4.5	Kelemahan Penelitian.....	32
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>33</b>
5.1	Kesimpulan .....	33

5.2 Saran.....33  
**DAFTAR PUSTAKA.....35**  
**LAMPIRAN.....37**



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2. 1.</b> Efek Samping Penggunaan Obat Karbamazepin.....	7
<b>Tabel 4.1.</b> Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian .....	18
<b>Tabel 4.2.</b> Rata-rata Dosis Karbamazepin Sebagai Terapi Epilepsi .....	20
<b>Tabel 4.3.</b> Dosis Karbamazepin Dibawah Rentang Dosis Lazim.....	21
<b>Tabel 4.4.</b> Kombinasi Terapi Karbamazepin dengan Obat Lain .....	26
<b>Tabel 4.5.</b> Respon Klinis Penggunaan Karbamazepin Berdasarkan Tipe Epilepsi ...	28
<b>Tabel 4.6.</b> Gambaran ADR Pasien Epilepsi yang Menggunakan Karbamazepin.....	30



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 3.1.</b> Alur Penelitian .....	16
--	----



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Jadwal Penelitian.....	37
<b>Lampiran 2.</b> Lembar Pengambilan Data.....	38
<b>Lampiran 3.</b> Analisis Statistika Dosis dan Respon Klinis.....	40
<b>Lampiran 4.</b> Analisis Statistik Dosis dan Tipe Epilepsi.....	41
<b>Lampiran 5.</b> Surat Permohonan Izin Penelitian dari FMIPA UII.....	41
<b>Lampiran 6.</b> Surat Izin Penelitian dari RS. Bethesda Yogyakarta.....	43
<b>Lampiran 7.</b> Surat Izin Layak Etik.....	44





**Evaluasi Penggunaan Karbamazepin  
sebagai Terapi Epilepsi  
di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta**

**Chandra Aliem  
Prodi Farmasi**

**INTISARI**

Epilepsi adalah suatu penyakit neurologik yang terjadi pada semua umur dan bisa menyebabkan kecacatan. Terdapat sekitar 50 juta orang di dunia terserang epilepsi. Salah satu obat yang dapat digunakan sebagai terapi epilepsi yakni karbamazepin. Dijelaskan oleh FDA bahwa karbamazepin diindikasikan untuk pengobatan lini pertama pada penyakit epilepsi tipe kejang parsial, kejang umum, dan kejang campuran. Obat karbamazepin termasuk obat yang perlu dievaluasi penggunaannya karena obat tersebut memiliki indeks terapi sempit dan menunjukkan kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) yang tinggi. Penelitian evaluasi penggunaan obat epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan, respon klinis, dan efek samping pada penggunaan karbamazepin. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian non-eksperimental yang bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Pengumpulan data diambil melalui data sekunder yaitu rekam medis di RS Bethesda Yogyakarta secara retrospektif. Penelitian melibatkan 15 pasien epilepsi dengan total kasus sebanyak 139 penggunaan karbamazepin di RS Bethesda Yogyakarta. Penggunaan karbamazepin ditemukan pada pasien dengan tipe epilepsi umum sekunder. Sementara itu, rata-rata dosis karbamazepin berdasarkan tipe epilepsi yakni epilepsi umum sekunder sebesar  $250 \pm 212,13$  mg/hari dan tipe epilepsi tanpa keterangan sebesar  $424,09 \pm 172,15$  mg/hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 85% penggunaan karbamazepin memberikan respon klinis terkendali. Respon klinis membaik lebih banyak terjadi pada tipe epilepsi tanpa keterangan dengan terapi karbamazepin kombinasi yaitu sebesar 49,64 %. Terdapat 7 kasus efek samping dari 139 kasus di RS Bethesda Yogyakarta dengan 2 jenis tipe efek samping, yaitu efek samping tipe A dengan persentase 28,57% dan tipe C sebesar 71,43.

Kata kunci : Karbamazepin, evaluasi penggunaan obat, antiepilepsi.

**Evaluation of Carbamazepine Usage  
as Therapy for Epilepsy  
at Bethesda Hospital Yogyakarta**

**Chandra Aliem  
Pharmacy Study Programme**

**ABSTRACT**

Epilepsy is a neurological disease that can occur at all ages and can cause disabilities. There are about 50 million people in the world who have epilepsy. One of the drugs commonly used in pharmaceutical therapy of epilepsy is carbamazepine. The Food and Drug Administration (FDA) states that carbamazepine is indicated for the first-line treatment of partial seizures, generalized seizures, and mixed seizures in epilepsy. The usage of carbamazepine needs to be strictly evaluated due to its narrow therapeutic index and the high incidence of Adverse Drug Reactions (ADR). This research evaluation on the usage of epilepsy drugs at Bethesda Hospital Yogyakarta aims to determine the pattern of use, clinical response, and the side effects of using carbamazepine. This study used a descriptive, non-experimental research design with a cross-sectional design. Data collection was done retrospectively through secondary data, namely medical records at Bethesda Hospital Yogyakarta. The study involved 15 epilepsy patients with a total of 139 cases of carbamazepine use at Bethesda Hospital Yogyakarta. Carbamazepine was used in the treatment of patients with a secondary type of general epilepsy. Meanwhile, the average carbamazepine dose based on the type of epilepsy, namely secondary general epilepsy was  $250 \pm 212.13$  mg / day and undescribed cases of epilepsy was  $424.09 \pm 172.15$  mg / day. This study shows that as high as 85% of carbamazepine usage results in a controlled clinical response. The improved clinical response occurred more frequently in undescribed cases of epilepsy prescribed with carbamazepine combination therapy, which was 49.64%. There were 7 cases of side effects out of 139 cases at Bethesda Hospital Yogyakarta with 2 types of side effects, namely type A side effects with a percentage of 28.57% and type C at 71.43.

Key words: Carbamazepine, evaluation of drug use, antiepilepsy.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Epilepsi adalah suatu penyakit neurologik tertua yang terjadi pada semua umur dan bisa menyebabkan kecacatan. Terdapat sekitar 50 juta orang didunia terserang epilepsi (World Health Organization, 2003). Epilepsi di negara berkembang memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dibandingkan di negara maju. Dilaporkan prevalensi dinegara berkembang sekitar 7,4% sedangkan di negara maju sekitar 0,7% dari dari 1000 orang. Pada penelitian kelompok studi epilepsi perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Pokdi Epilepsi PERDOSSI) di 18 rumah sakit sebanyak 15 kota selama 6 bulan di tahun 2013. Terdapat 2288 pasien, 487 kasus baru dan 1801 kasus lama (PERDOSSI, 2014).

Obat yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit epilepsi di Indonesia yaitu karbamazepin. Dijelaskan oleh FDA bahwa karbamazepin diindikasikan untuk pengobatan lini pertama pada penyakit epilepsi. Obat karbamazepin ini tersedia di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan tingkat 1 hingga tingkat 3 untuk pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sesuai dengan yang tercantum pada Formularium Nasional (Kemenkes RI, 2016).

Namun demikian, pada Januari 2008 FDA telah mengeluarkan peringatan terkait penggunaan obat karbamazepin dari hasil beberapa uji coba menyebutkan bahwa apabila dibandingkan dengan beberapa obat antiepilepsi lainnya karbamazepin terbukti dapat menyebabkan penurunan tolerabilitas lebih tinggi (Motika and Smith, 2010). Selain itu karbamzepin merupakan obat indeks terapi sempit. Kemudian terdapat beberapa kasus hepatotoksisitas atau cedera hati yang yang disebabkan oleh paparan obat termasuk karbamazepin. Cedera hati yang diinduksi karbamazepin dapat terjadi sekitar 30-90 hari selama pemberian terapi

(Ingrid Fricke-Galindo, 2018). Selain itu, pada beberapa kasus efek samping obat lainnya karbamazepin ini menunjukkan adanya suatu reaksi obat merugikan yang dapat memicu kegagalan terapi pengobatan sekitar 70% (Koliqi et al., 2015). Terdapat efek samping merugikan yang dimiliki karbamazepin dari mulai yang paling umum hingga reaksi yang parah. Reaksi yang paling umum adalah mual, muntah, konstipasi, diare, kehilangan nafsu makan, sedasi, pusing, ataksia, dan kebingungan (Ayano, 2016). Reaksi parah lainnya yaitu memiliki reaksi *hipersensitivitas* dan ruam pada kulit atau *steven johnson syndrome*, *hyponatremia*, dan *leukopenia* (Fricke-Galindo et al., 2018). Selain reaksi obat yang tidak dikehendaki, karbamazepin menunjukkan reaksi interaksi obat yang tidak menguntungkan dengan beberapa obat diantaranya yaitu acetazolamide, klobazam, klonazepam, gabapentin, vigabatrin, lamotrigine, dan levetiracetam (Philip N. Patsalos, 2016).

Berdasarkan kriteria WHO yang menjadi prioritas untuk dilakukan evaluasi penggunaannya yaitu obat dengan indeks terapi sempit dan obat dengan ADR tinggi. Maka karbamazepin menjadi obat yang perlu dilakukan evaluasi menurut kriteria WHO tersebut. Evaluasi penggunaan obat adalah kegiatan penilaian penggunaan Obat yang tersusun dan berhubungan secara kualitatif dan kuantitatif (World Health Organization, 2003)

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pola penggunaan karbamazepin sebagai terapi antiepilepsi di RS Bethesda Yogyakarta?
2. Bagaimana respon klinis karbamazepin sebagai antiepilepsi di RS Bethesda Yogyakarta ?
3. Bagaimana efek samping karbamazepin pada pasien epilepsi yang terjadi di RS Bethesda Yogyakarta?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pola penggunaan obat pada pasien epilepsi yang mendapatkan Karbamazepin di RS Bethesda Yogyakarta.
2. Mengetahui respon klinis karbamazepin sebagai terapi antiepilepsi di RS Bethesda Yogyakarta.
3. Mengetahui efek samping yang terjadi akibat penggunaan karbamazepin pada pasien epilepsi di RS Bethesda 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 karbamazepin agar memahami pentingnya pengetahuan terhadap penggunaan obat karbamazepin

2. Bagi Rumah Sakit dan Fasilitas Kesehatan Lainnya

Penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan dan masukan bagi RS Bethesda Yogyakarta dalam meningkatkan mutu pelayanan khususnya terkait pengobatan penggunaan karbamazepin. Dapat juga menjadi salah satu bukti pendukung dalam melaksanakan aktivitas farmasi klinis di Rumah Sakit.

3. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan 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 adalah suatu penyakit yang ditandai dengan manifestasi klinik kejang dan penurunan kesadaran yang disebabkan oleh kelainan sistem kelistrikan pada sistem saraf pusat utamanya otak. Kejang sendiri digambarkan sebagai kondisi dimana gerakan tubuh tidak terkendali disertai ada atau tidak adanya penurunan kesadaran. Serangan epilepsi bersifat berulang, cepat, serta mendadak. Terminologi epilepsi yang lain adalah sindrom epilepsi yaitu epilepsi dengan kejang yang berulang, memiliki berbagai onset, awitan, jenis kejang, serta gambaran EEG (Electroencephalography) yang berbeda-beda (Raedt et al., 2018).

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

Etiologi sindrom epilepsi biasanya disebabkan tidak hanya dari satu faktor tetapi dari banyak kondisi yang multipel dan heterogen. Etiologi sindrom epilepsi yang sejauh ini diketahui adalah masalah pada genetik, metabolisme yang abnormal, kelainan struktural otak, serta beberapa juga masih bersifat idiopatik atau belum diketahui pasti penyebabnya. Masalah genetik disebut sebagai penyebab paling banyak terjadinya epilepsi, misalnya mutasi pada kanal ion yang mengatur masuk keluarnya ion sehingga mengganggu keseimbangan elektrolit di dalam sel saraf. Selain masalah genetik, masalah metabolik yang abnormal juga berperan, misal kelainan mitokondrial dapat menyebabkan sel lebih mudah tereksitasi sehingga lebih mudah terjadi kejang. Selain itu pada beberapa penelitian didapatkan kelainan struktural otak misal adanya trauma atau sklerosis pada jaringan otak dapat mencetuskan terjadinya epilepsi (Raedt et al., 2018)

### **2.1.1.3 Jenis Epilepsi**

Kejang epilepsi berdasarkan letak bagian otak yang mengalami gangguan dibagi menjadi 2 jenis, yaitu kejang umum dan fokal atau parsial. Pembagian tersebut didasarkan atas bagian hemisfer otak yang terkena sehingga berdampak pada manifest kejangnya serta penurunan kesadaran yang dialami penderita. Kejang umum terjadi seluruh korteks serebral atau pada kedua hemisfer serebri sehingga akan bermanifestasi kejang pada hampir seluruh bagian tubuh serta penurunan kesadaran yang berat. Sedangkan kejang fokal disebabkan karena kelainan hanya pada salah satu hemisfer otak sehingga manifestasi yang muncul hanya pada salah satu sisi tubuh dan sifatnya kontralateral, serta penurunan kesadaran yang dialami penderita biasanya lebih ringan (Raedt et al., 2018).

### **2.1.1.4 Patofisiologi**

Mekanisme terjadinya epilepsi sejauh ini dihubungkan dengan keadaan kelistrikan neuron-neuron otak yang tidak normal. Pada keadaan fisiologis penghantaran impuls saraf, sel-sel neuron akan mendapatkan rangsang eksitator dan inhibitor. Neuron tereksitasi dibutuhkan untuk meningkatkan aktivitas kelistrikan dalam sel untuk meningkatkan impuls saraf sedangkan inhibitor bersifat sebaliknya yaitu menghambat impuls saraf. Eksitasi maupun inhibisi sel neuron keduanya dibutuhkan agar penghantaran impuls saraf tidak terhambat dan juga tidak berlebihan. Pada keadaan kejang epilepsi, neuron akan lebih mengalami eksitasi dibanding keadaan neuron normal pada biasanya sedangkan inhibisi neuron tidak mampu untuk menghambat impuls saraf sehingga akibatnya impuls saraf yang dikirim berlebihan dan bermanifestasi pada kontraksi otot yang berlebihan hingga penurunan kesadaran (Raedt et al., 2018).

## **2.1.2 Karbamazepin**

### **2.1.2.1 Indikasi**

Karbamazepin secara umum digunakan untuk pengobatan penyakit kejang parsial, kejang umum, dan kejang campuran untuk golongan dewasa dan anak-anak. Selain itu diindikasikan untuk pengobatan trigeminal neuralgia dan telah menunjukkan beberapa efek menguntungkan pada pengobatan neuralgia glossopharyngeal pada orang dewasa. Formulasi lepas lambat karbamazepin diindikasikan untuk pengobatan manik akut dan gangguan Bipolar I pada orang dewasa (Motika and Smith, 2010).

### **2.1.2.2 Mekanisme Aksi**

Karbamazepin bekerja mengikat terutama ke saluran natrium, selain mengikat ke saluran natrium karbamazepin juga mengikat atau berinteraksi ke saluran kalsium dan kalium. Selain itu, Karbamazepin meningkatkan efek penghambatan GABA dan mengurangi efek rangsang glutamate (Fricke-Galindo et al., 2018).

### **2.1.2.3 Bentuk dan Kekuatan Sediaan**

Karbamazepin mempunyai bentuk dan kekuatan sediaan yaitu tablet 200 mg, kapsul tablet salut selaput 200 mg, tablet 200 mg, tablet kunyah 100 mg, sirup 0,02 gram, tablet pelepasan lambat 200 mg. (BPOM RI 2014)

### **2.1.2.4 Dosis dan Cara Pemberian**

Dosis paling umum selama perawatan fase pada pasien berusia 13 tahun ke atas adalah carbamazepine 600 mg / hari dan 16,0 mg / kg per hari pada pasien berusia lanjut 2–12 tahun. Untuk pasien dewasa (kurang-lebih 70 kg) dosis standarnya adalah 10 mg / kg / hari, meskipun dosis klinis yang efektif dapat bervariasi dari 10 hingga 20 mg / kg / hari. Pada dosis anak usia 2-12 tahun dosisnya bervariasi berdasarkan berat dan respon serta efek sampingnya. Dosis tipikalnya adalah 10-20 mg / kg / hari (Motika and Smith, 2010). Karbamazepin diberikan sesuai dengan kondisi dan faktor-faktor yang meliputi jenis dan respon dari sindrom kejang, efek samping yang muncul, interaksi dengan obat lain, dan farmakokinetik karbamazepin itu sendiri. Secara umum karbamazepin diberikan dosis rendah pada awal pengobatan dan dinaikkan dosisnya



secara bertahap untuk mencapai tujuan terapi, sehingga efek samping yang merugikan dapat diminimalkan atau diminimalisir (Motika and Smith, 2010).

#### 2.1.2.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

##### a. Farmakokinetik

Karbamazepin memiliki volume distribusi sekitar 1,5 mL / kg, ikatan protein sekitar 75%. Karbamazepin memiliki bioavailabilitas tinggi, dimetabolisme di hati melalui oksidasi CYP3A4, dan diekskresikan melalui ginjal (Motika and Smith, 2010)

##### b. Farmakodinamik

Karbamazepin dikaitkan dengan pengaturan reseptor GABAB di hippocampus, menghasilkan tindakan ini sebagai konvergen potensial mekanisme untuk stabilisasi suasana hati. Carbamazepine adalah GABA agonis reseptor, karena juga telah terbukti mempotensiasi GABA reseptor terdiri dari subunit  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$ , dan  $\gamma 2$ . Mekanisme ini mungkin berkontribusi pada kemanjurannya dalam nyeri neuropatik dan gangguan bipolar (Ayano, 2016)

#### 2.1.2.6 Efek Samping

Seperti obat-obatan pada umumnya, karbamazepin memiliki beberapa efek samping baik yang berifat sistemik atau lokalis tergantung dari sistem organ yang terkena (Ayano, 2016)

**Tabel 2. 1.** Efek Samping Penggunaan Obat Karbamazepin

<b>Efek Samping</b>	<b>Gambaran klinis</b>	<b>Keterangan</b>
General	Mual Muntah Konstipasi Diare	Gejala tersebut dapat dicegah atau dikurangi secara signifikan dengan memperlambat peningkatan dosis harian.

	Kehilangan nafsu makan Sedasi Pusing Ataksia Kebingungan	
Hematologis	Trombositopenia yang mengancam jiwa Agranulositosis Anemia aplastic Leukositopenia	Karbamazepin harus dihentikan jika leukosit menurun menjadi kurang dari 3000 mm, jumlah neutrofil absolut <1500 mm atau platelet jumlah berkurang menjadi <100.000 sel per mm Pada fase awal pengobatan, penurunan sementara dan kecil pada indeks sel darah dapat terjadi namun tidak menjadi indikasi penghentian karbamazepin
Hepatik	Hepatitis berat Ikterus kolestatik Peningkatan enzim hepar	Karbamazepin harus dihentikan apabila terjadi hepatitis pada pasien
Dermatologis	Ruam Urtikaria	Jika ditemukan gejala tersebut maka penggunaan

	Dermatitis eksfoliatif Nekrolisis epidermal toksik (Sindrom Stevens-Johnson)	karbamazepin harus segera dihentikan
Kardiovaskular	Masalah pada aliran konduksi AV jantung Aritmia Gagal jantung kongestif	Jarang terjadi
Metabolik- Endokrin	SIADH ( <i>Syndrome of          Inappropriate Anti-          Diuretic Hormone</i> ) Hiponatremia	Terjadi pada beberapa kasus
Urologi dan Reproduksi	<i>Urinary frekuensi</i> Retensi urin Azotemia Gagal ginjal Impotensi	Jarang terjadi
Kehamilan	Dapat bersifat teratogenik dan menyebabkan defek pada penutupan <i>neural tube</i> (Spina bifida)	Penting untuk edukasi penggunaan vitamin B12 saat prekonsepsi, namun efek teratogeniknya masih lebih rendah dibanding valproat dan lebih tinggi dibanding lithium

### 2.1.3 Evaluasi Penggunaan Obat (DUE)

Evaluasi penggunaan obat (EPO) adalah sistem evaluasi secara terstruktur dan berterusan tentang penggunaan obat untuk memastikan penggunaan obat yang tepat. Berdasarkan 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, 2017) :

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

Kegiatan praktek yang dilakukan dalam Evaluasi Penggunaan Obat Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI, 2017) :

- 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, 2017) :

- 1) Indikator persepan,
- 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

## 2.2 Landasan Teori

Karbamazepin adalah obat golongan antikonvulsan atau golongan antiepilepsi, selain itu juga dapat digunakan untuk penyakit trigeminal neuralgia dan gangguan bipolar. Karbamazepin digunakan untuk pengobatan penyakit kejang parsial, kejang umum, dan kejang campuran untuk golongan dewasa dan anak-anak (Motika dan smith, 2010). Karbamazepin bekerja menstabilkan elektrolit pada sel neuron dengan berikatan dengan kanal natrium serta berinteraksi dengan kanal kalsium dan kalium. Karbamazepin juga dapat berefek pada penghantaran impuls saraf dengan cara meningkatkan aktivitas GABA sebagai inhibitor dan menurunkan aktivitas glutamat (Fricke-Galindo et al, 2018). Karbamazepin diberikan sesuai dengan kondisi. Secara umum karbamazepin diberikan dosis rendah pada awal pengobatan dan dinaikkan

dosisnya secara bertahap untuk mencapai tujuan terapi, sehingga efek samping yang merugikan dapat diminimalkan atau diminimalisir (Motika and Smith, 2010)

Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat ini meliputi efek samping umum dan khusus tergantung organ. Efek samping umum seperti mual, muntah, konstipasi, diare, sedasi, dll. Sedangkan efek samping khususnya yakni dapat terjadi Sindrom Steven Johnson yang mengenai kulit. Selain itu, ada beberapa efek samping yang jarang terjadi seperti masalah kardiovaskular, metabolik, serta masalah pada perkemihan dan reproduksi. Karbamazepin juga bersifat teratogenik pada ibu hamil yaitu dapat menyebabkan masalah pada penutupan *neural tube* (Ayano, 2016)

Karbamazepin memiliki beberapa efek ketika berinteraksi dengan obat lain. Karbamazepin dapat menurunkan efektivitas dari beberapa obat misalnya ketika diberikan bersamaan dengan obat anti koagulan, steroid, antimikroba, antagonis kalsium, dan antineoplastik (Zaccara and Perucca, 2014). Penggunaan karbamazepin dengan obat lain seperti ferrous sulfat, fenobarbital, rifampisin dan cisplatin dapat menurunkan kadar karbamazepin dalam serum (Perucca, 2018). Selain itu, penggunaan karbamazepin bersamaan dengan valproate dan lamotrigin dapat menyebabkan meningkatkan metabolisme aktif karbamazepin sehingga dapat bersifat toksik. Penggunaan karbamazepin bersamaan dengan obat seperti eritromisin, fluoksetin, simetidin, isoniazid, ketokonazol, loratadin dapat menyebabkan meningkatkan kadar karbamazepin dalam serum karena adanya penghambatan dalam proses metabolisme karbamazepin (Ayano, 2016)

## **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 Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta secara retrospektif.

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

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Waktu penelitian dilakukan bulan Agustus sampai Oktober 2020.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien dengan terapi karbamazepin per oral pada pasien rawat jalan dan rawat inap di Rumah Sakit Bethesda 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 dewasa dengan karbamazepin per oral sebagai terapi epilepsi.
- b. Pasien dengan data rekam medis penggunaan karbamazepin yang lengkap meliputi diagnosis tipe epilepsi, indikasi, bentuk sediaan, kekuatan sediaan, dosis, dan durasi obat karbamazepin.

##### **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Pasien yang mendapatkan karbamazepin kurang dari 3 hari.

### 3.4 Definisi Operasional Penelitian

1. Pola penggunaan meliputi indikasi, bentuk sediaan, kekuatan sediaan, dosis, dan durasi obat karbamazepin.
2. Indikasi adalah indikasi karbamazepin sebagai anti epilepsi yang tercantum dalam rekam medis.
3. Bentuk sediaan adalah bentuk sediaan karbamazepin yang berupa sirup, tablet konvensional, tablet kunyah, kapsul tablet salut selaput, sirup, dan tablet *sustained release* pada pasien epilepsi berdasarkan rekam medis. Jika tidak tercantum di rekam medis maka menggunakan data pada resep.
4. Kekuatan sediaan adalah kekuatan sediaan karbamazepin sebagai antiepilepsi yaitu sebesar 100 mg atau 200 mg yang tercantum pada rekam medis. Jika tidak tercantum maka menggunakan data pada resep.
5. Dosis adalah data dosis karbamazepin yang digunakan pasien berdasarkan rekam medis.
6. Durasi adalah durasi penggunaan obat karbamazepin yang digunakan pasien epilepsi berdasarkan data rekam medis.
7. Respon klinis karbamazepin diketahui berdasarkan berkurangnya kejadian bangkitan dan kondisi yang tercantum pada data rekam medis.
8. Efek samping adalah efek samping yang tidak diharapkan pada penggunaan karbamazepin berdasarkan data rekam medis yang dapat berupa hipersensitivitas dan ruam pada kulit atau *steven johnson syndrome*, hyponatremia, dan *leukopenia*, dan efek samping umum lainnya seperti pusing, kelelahan, lemas, nyeri berdasarkan literatur pada *Pharmacotherapy: Pathophysiologic Approach*, chapter Epilepsy, Susan J. Rogers and Jose E. Cavazos, 2017.
9. *Steven johnson syndrome* merupakan efek yang merugikan berupa hipersensitivitas dan ruam pada kulit.



10. Hyponatremia adalah kondisi penurunan kadar natrium mulai  $<135$  mEq/L menyebabkan gejala mulai dari ketidakstabilan dan kebingungan ringan.
11. Hepatotoksik ini merupakan kondisi cedera hati yang dapat dilihat dari nilai SGOT dan SGPT.
12. Kasus adalah penggunaan karbamazepin di tiap kunjungan rawat jalan atau rawat inap.

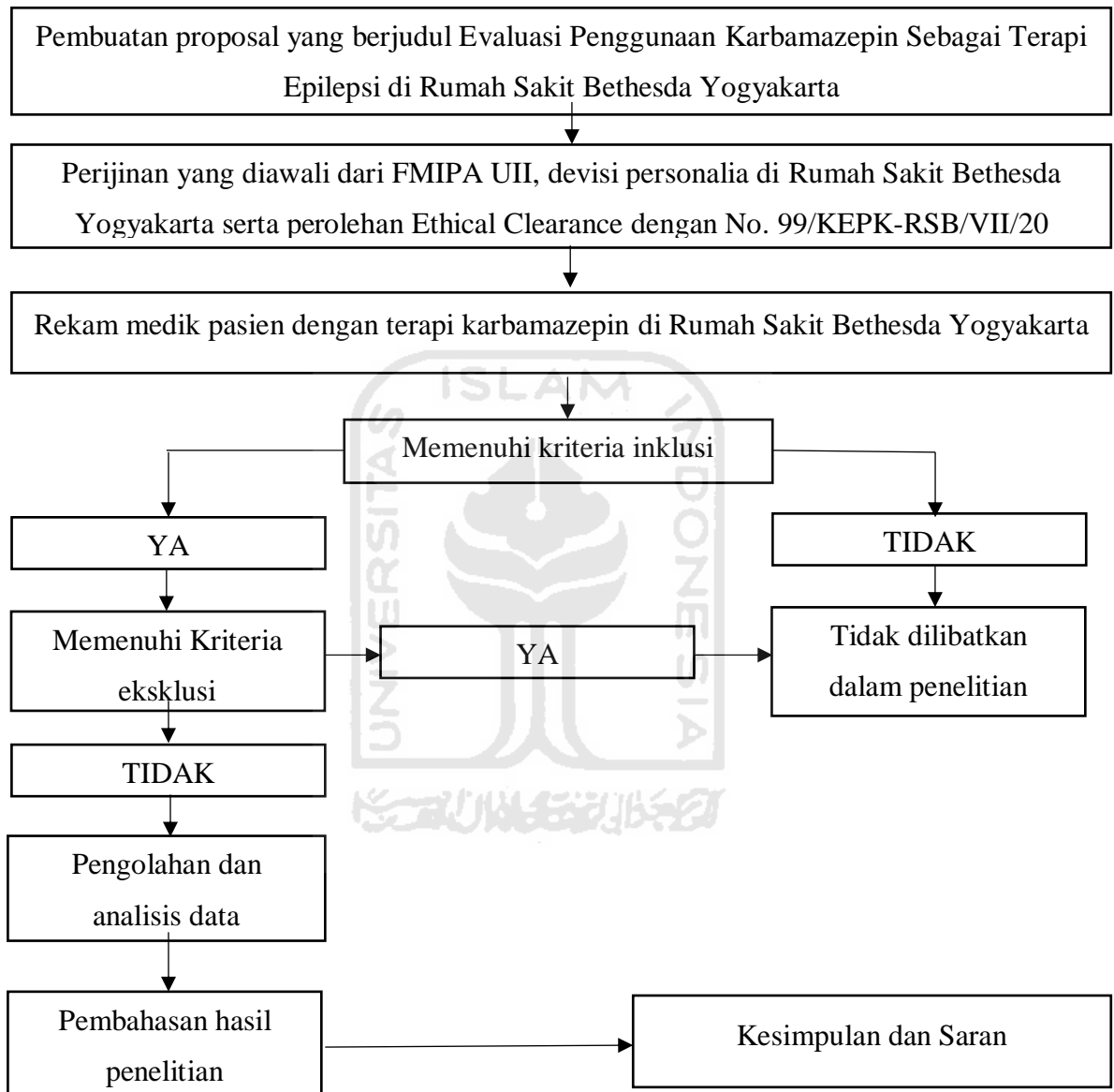
### **3.5 Pengumpulan Data**

1. Penelusuran data pasien dengan terapi karbamazepin di bagian rekam medis dan instalasi farmasi Rumah Sakit Bethesda 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, tinggi badan, 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 yaitu analisis univariat. Analisis univariat digunakan untuk menganalisis variabel – variabel secara deskriptif dengan cara menghitung distribusi frekuensi yang hasilnya diwujudkan dalam bentuk persentase. Data dengan analisis univariat meliputi data deskripsi pasien seperti pola penggunaan, respon klinis, efek samping dan interaksi karbamazepin dengan obat lain.

### 3.7 Alur Penelitian



**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### 3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos etik dari Komite Etik Penelitian RS Bethesda Yogyakarta dengan nomor: . 99/KEPK-RSB/VII/20.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian evaluasi penggunaan karbamazepin sebagai terapi epilepsi di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2019 diperoleh data penggunaan obat karbamazepin sebagai terapi epilepsi yaitu berjumlah 20 pasien rawat jalan dan rawat inap terdiri dari 148 kasus. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini, didapatkan 3 pasien rawat inap dan 2 pasien rawat jalan yang masuk dalam kriteria eksklusi karena pasien menggunakan obat karbamazepin kurang dari 3 hari. Diperoleh data yang memenuhi kriteria penelitian yaitu sejumlah 15 pasien yang terdiri dari 139 kasus pada pasien rawat jalan.

#### 4.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian di RS. Bethesda Yogyakarta pada tahun 2019, yang terdiri dari 15 pasien yang diikutsertakan dalam penelitian, dan mendapatkan sebanyak 139 kunjungan rawat jalan.

**Tabel 4.1.** Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki – laki	8	53,33
Perempuan	7	46,67
<b>Total</b>		<b>100</b>
<b>Kategori Usia (Tahun)</b>		
Dewasa (26-65)	15	<b>100</b>
<b>Total</b>		<b>100</b>
<b>Diagnosis Tipe Epilepsi</b>		
Epilepsi umum sekunder	1	6,67
Epilepsi tanpa keterangan	14	93,33
<b>Total</b>	15	<b>100</b>

<b>Diagnosis lain</b>		
DM	1	6,67
Tidak ada	14	93,33
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

\*Keterangan : DM : Diabetes Melitus

Berdasarkan tabel 4.1 diketahui bahwa di tempat penelitian lebih banyak pasien laki-laki dibandingkan pasien perempuan yang menggunakan karbamazepin sebagai terapi epilepsi. Sama halnya dijelaskan pada PERDOSSI bahwa di negara Asia angka kejadian epilepsi lebih tinggi terjadi pada laki-laki (Perdossi, 2014). Subyek pada penelitian ini diklasifikasikan berdasarkan usia menurut Departemen Kesehatan RI 2009 yaitu pasien dewasa (26-65 tahun) dengan rata-rata usia  $41,53 \pm 9,226$  tahun. Data tersebut sesuai berdasarkan referensi yang digunakan bahwa tingkat kejadian epilepsi di negara berkembang termasuk Indonesia lebih banyak diderita pada usia dewasa (WHO, 2006).

Penggunaan karbamazepin ditempat penelitian ditemukan tipe epilepsi umum sekunder dan epilepsi tanpa keterangan. Pada penelitian terdahulu dengan subyek pasien dewasa ditemukan 206 pasien dengan tipe epilepsi parsial dan 274 dengan tipe epilepsi umum sekunder tonik-klonik yang menunjukkan keefektifan yang tinggi pada penggunaan karbamazepin (Mattson et al, 1992). Akan tetapi, karena keterbatasan penelitian ini hanya menggunakan data *medical record* sehingga lebih dari 90% pasien menunjukkan tipe epilepsi tanpa keterangan yang disebabkan tidak tercantumkan pada *medical record* pasien.

Berdasarkan data yang diperoleh ditemukan pasien laki-laki usia 33 tahun menderita epilepsi dan juga mengalami penyakit penyerta yaitu Diabetes Melitus (DM). Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pasien DM tipe 1 memiliki risiko tinggi mengalami epilepsi, hal ini tidak dijelaskan secara pasti penyebabnya. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor seperti kelainan imun, adanya kerusakan otak, serta faktor metabolisme dan mutase gen ( Dafoulas et al., 2017; Yan

et al., 2017; Yun Cheng and Xuefeng Wang, 2013). Namun, pada penelitian ini tidak diketahui secara pasti tipe DM yang diderita oleh pasien.

#### 4.2 Pola Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi

Pada hasil penelitian pasien epilepsi di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, didapatkan hasil pola penggunaan berupa dosis dan indikasi. Rumah Sakit Bethesda menerapkan sistem Jaminan Kesehatan Nasional dengan layanan BPJS, maka karbamazepin yang tersedia sesuai dengan Formularium Nasional adalah dalam bentuk sediaan tablet dengan kekuatan sediaan 200 mg. Berdasarkan data yang diperoleh, bahwa subjek penelitian yang terlibat memiliki tipe epilepsi yang berbeda-beda, yakni berupa epilepsi umum sekunder dan epilepsi tanpa keterangan.

##### 4.2.1 Rata-rata dosis karbamazepin

Terdapat beberapa dosis yang digunakan dalam terapi menggunakan karbamazepin. Untuk rata-rata dosis karbamazepin yang dipisahkan berdasarkan usia dan tipe epilepsi dijelaskan pada tabel 4.2.1.

**Tabel 4.2.** Rata-rata Dosis Karbamazepin Sebagai Terapi Epilepsi

Indikasi	Kategori Usia	Besaran Dosis	n (kasus)	%	Rata - rata Dosis Tiap Tipe Epilepsi (mg/hari)
		(mg/hari)			
Umum sekunder	Dewasa	100	1	0,72	250 ± 212,13
		400	1	0,72	
Tanpa keterangan	Dewasa	100	5	3,60	424,09 ± 172,15
		200	33	2,74	
		300	2	1,44	
		400	39	28,06	
		600	58	41,73	
<b>Total</b>			<b>139</b>	<b>100</b>	

Berdasarkan tabel 4.2.1, diketahui bahwa rentang dosis karbamazepin per-pasien yaitu 200-600 mg/hari. Rata-rata dosis keseluruhan karbamazepin yang digunakan yaitu sebesar  $421.58 \pm 173.11$  mg/hari dengan tipe epilepsi tanpa keterangan sebagai rata-rata dosis tertinggi. Menurut Perdossi, dosis karbamazepin dapat diberikan sebesar 400-600 mg/hari sebagai dosis awal dan 400-1600 mg/hari sebagai dosis rumatan serta 100 atau 200 mg/hari sebagai titrasi dosis awal karbamazepin (Perdossi, 2014). Jadi, hasil dosis pada penelitian ini dapat dikatakan dalam rentang normal.

**Tabel 4.3.** Dosis Karbamazepin Dibawah Rentang Dosis Lazim

Pasien	Jenis Kelamin	Usia	Dignosis Epilepsi	Kunjungan Ke-	Regimen Obat	Dosis
Pasien 1	L	33 Th	Epilepsi Umum Sekunder	1	Karbamazepin 200 mg	2 x 1
					Asam Valproat 500 mg	2 x 2
				2	Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
					Asam Valproat 500 mg	2 x 2
					Gabapentin 100 mg	2 x 1
Pasien 2	P	48 Th	Epilepsi	1	Fenitoin 100 mg	1 x 1
					Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
				2	Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
				3	Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
				4	Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
				5	Fenitoin 100 mg	1 x 1
					Karbamazepin 200 mg	1 x 1
				6	Karbamazepin 200 mg	1 x 1
				7	Karbamazepin 200 mg	1 x 1
				8	Karbamazepin 200 mg	1 x 1
				9	Fenitoin 100 mg	1 x 1
	Karbamazepin 200 mg	1 x 1				
10	Karbamazepin 200 mg	1 x 1				
	Fenitoin 100 mg	1 x 1				
11	Karbamazepin 200 mg	1 x 1				

					Fenitoin 100 mg	1 x 1
Pasien 3	P	51 Th	Epilepsi	1	Karbamazepin 200 mg	1 x 1 (1/2 Tab)
Pasien 4	L	29 Th	Epilepsi	1	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				2	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				3	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				4	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
					Leviteracetam 500 mg	1 x 1 (1/4 Tab)
				5	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				6	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				7	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				8	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
					Leviteracetam 500 mg	1 x 1 (1/4 Tsb)
				9	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				10	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1



					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				11	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				12	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	2 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
					Leviteracetam 500 mg	1 x 1 (1/4 Tab)
Pasien	P	43	Epilepsi	1	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
5		Th			Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				2	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				3	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				4	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				5	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
					Clonazepam 2 mg	1 x 1 (1/4 Tab)
				6	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				7	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				8	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
					Fenitoin 100 mg	3 x 1
					Fenobarbital 30 mg	1 x 1
				9	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)

	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1
10	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1
11	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1
	Clonazepam 2 mg	1 x 1 (1/4 Tab)
12	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1
13	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1
14	Karbamazepin 200 mg	2 x 1 (1/2 Tab)
	Fenitoin 100 mg	3 x 1
	Fenobarbital 30 mg	1 x 1

Berdasarkan tabel diatas, pada penelitian ditemukan beberapa pasien mendapatkan dosis karbamazepin dibawah rentang dosis lazim. Secara umum, menurut *Perdossi (2014)* bahwa titrasi dosis dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping obat pada pasien dengan diawali dari dosis terendah. Titrasi dosis obat karbamazepin diawali dari dosis 100/200 mg/hari kemudian ditingkatkan secara bertahap hingga dosis efektif tercapai. Selain itu, untuk proses penghentian obat juga dilakukan secara bertahap dengan pengurangan sebanyak 25% dari dosis sebelumnya pada setiap bulan (*Perdossi, 2014*). Terdapat 1 pasien laki-laki dengan diagnosis tipe epilepsi umum sekunder berusia 33 tahun dengan 2 kali kunjungan pada kunjungan kedua kalinya pasien menerima pengurangan dosis dari dosis awalnya 200 mg/hari menjadi 100 mg/hari. Meskipun mendapatkan dosis yang lebih rendah, respon klinis pasien

menunjukkan hasil yang terkendali. Berdasarkan data dosis yang diterima, pasien menerima penurunan dosis atau tapering off.

Terdapat juga pasien perempuan dengan diagnosis tipe epilepsi tanpa keterangan yang berusia 48 tahun dengan 11 kali kunjungan pada kunjungan pertama sampai dengan kunjungan keempat pasien mendapatkan dosis 100 mg/hari dan pada kunjungan selanjutnya pasien menerima kenaikan dosis menjadi 200 mg/hari. Berdasarkan data dosis yang diterima, pasien menerima kenaikan dosis atau titrasi dosis dan menunjukkan respon klinis yang terkendali.

Selanjutnya, terdapat juga pasien perempuan berusia 51 tahun dengan 1 kali kunjungan yang menerima dosis 100 mg/hari. Hal ini tidak diketahui secara pasti terkait tujuan pemberian dosis tersebut apakah untuk titrasi dosis atau tapering off karena pasien hanya melakukan 1 kali kunjungan. Demikian juga pada penggunaan karbamazepin untuk pasien laki-laki berusia 29 tahun dengan diagnosis tanpa keterangan yang melakukan 12 kali kunjungan, pasien mendapatkan dosis 200 mg/hari, namun respon klinis terkendali ditunjukkan selama periode kunjungan tersebut. Hal ini juga ditemukan pada pasien perempuan berusia 43 tahun dengan 14 kali kunjungan yang menerima dosis dibawah rentang dosis lazim yakni 200 mg/hari dengan respon klinis yang juga masih terkendali.

Hasil analisis data dosis dan tipe epilepsi dengan menggunakan uji *Mom-Whitney* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,214 ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan dosis rata-rata karbamazepin antara tipe epilepsi umum sekunder dan tipe epilepsi tanpa keterangan.

#### **4.2.2 Obat Karbamazepin yang Dikombinasi Dengan Anti Epilepsi Lain**

Pada penelitian ini ditemukan kombinasi karbamazepin dengan antiepilepsi lainnya. Berikut gambaran kombinasi karbamazepin dengan antiepilepsi lain.

**Tabel 4.4.** Kombinasi Terapi Karbamazepin dengan Obat Lain

Tipe Epilepsi	Obat yang dikombinasi	Dosis obat yang dikombinasi (n)		%
		Subterapeutik (Dibawah Dosis Lazim)	Dalam range terapeutik (Dosis Lazim)	
Umum sekunder	Asam valproat		1	2,27
	Asam valproat, gabapentin*	1		
Tanpa Keterangan	Asam valproat		3	97,73
	Asam valproat, Fenobarbital		8	
	Asam valproat, Fenobarbital, levetiracetam*	4		
	Levetiracetam, Fenitoin		3	
	Levetiracetam, Fenitoin, Klonazepam		8	
	Fenobarbital		1	
	Fenitoin*	5		
	Fenitoin, Klonazepam*, Fenobarbital*	2		
	Fenitoin, Levetiracetam		1	
	Fenitoin, Levetiracetam, diazepam		1	
	Fenitoin, Fenobarbital*	21	1	
	Fenitoin, Fenobarbital*, asam valproate	1	22	
	Fenitoin, Fenobarbital*, levetiracetam*	3		
	Fenitoin, Fenobarbital, Levetiracetam, Klonazepam		2	
	<b>Total</b>			

Ket : \* = Dosis subterapeutik

Dari tabel 4.2.2 diketahui bahwa karbamazepin juga dikombinasikan dengan obat antiepilepsi yang lain. Karbamazepin yang banyak dikombinasikan yaitu dengan

obat fenitoin, fenobarbital, dan asam valproat. Pada penelitian sebelumnya menjelaskan tentang pemantauan terapi kombinasi antara karbamazepin dengan fenitoin dan juga secara monoterapi menunjukkan bahwa kombinasi antara karbamazepin dengan fenitoin terdapat konsentrasi plasma terapeutik sebesar 55% dan frekuensi bangkitannya akan berkurang seiring dengan peningkatan konsentrasi plasma. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, didapatkan hasil yaitu pasien dengan terapi kombinasi karbamazepin dengan fenitoin memerlukan dosis yang lebih besar dibandingkan pasien dengan monoterapi karbamazepin karena konsentrasi plasmanya lebih rendah (Bandagi, Rupali, et al, 2017). Terdapat juga kombinasi karbamazepin dengan asam valproat yang dijelaskan pada penelitian Brodie and Sills (2011) bahwa kombinasi karbamazepin dengan asam valproat menunjukkan hasil yang lebih efektif dalam menurunkan bangkitan dibandingkan dengan kombinasi karbamazepin dan fenitoin (Brodie and Sills, 2011). Akan tetapi, terdapat bukti penelitian bahwa kombinasi karbamazepin dengan Asam Valproat menimbulkan efek samping yang serius, sehingga diperlukan pemantauan dalam penggunaannya (Eshiet et al, 2020). Secara teoritis disebutkan bahwa kombinasi obat dapat digunakan ketika terjadinya kegagalan pada penggunaan rejimen monoterapi. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa efikasi lebih unggul terjadi ketika obat yang dikombinasikan memiliki mekanisme yang berbeda dan kurang berkhasiat ketika memiliki mekanisme yang sama (French and Faught, 2009).

#### **4.3 Respon Klinis Pasien Epilepsi yang Menggunakan Karbamazepin**

Pada penelitian ini, respon klinis pasien epilepsi yang menggunakan karbamazepin dapat diketahui berdasarkan kunjungan selanjutnya, dapat dikatakan tidak merespon jika terdapat penambahan dosis dan/atau terapi kombinasi dengan antiepilepsi lain. Berikut ini gambaran respon klinis karbamazepin sebagai terapi epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta pada tahun 2019 pada tabel 4.3.

**Tabel 4.5.** Respon Klinis Penggunaan Karbamazepin Berdasarkan Tipe Epilepsi

Tipe Epilepsi	Terapi	Respon Klinis	Besaran Dosis (mg/hari)	n (kunjungan)	% tiap Respon Klinis
Umum Sekunder	Kombinasi	Terkendali	100	1	1,44
			400	1	
Epilepsi tanpa keterangan	Monoterapi	Terkendali	100	3	34,53
			200	3	
			300	2	
			400	11	
			600	29	
	Kombinasi	Terkendali	100	1	49,64
			100	1	
			200	29	
			400	13	
			600	26	
Kombinasi	Tidak terkendali	200	1	13,67	
		400	15		
		600	3		
<b>Total</b>				<b>139</b>	<b>100</b>

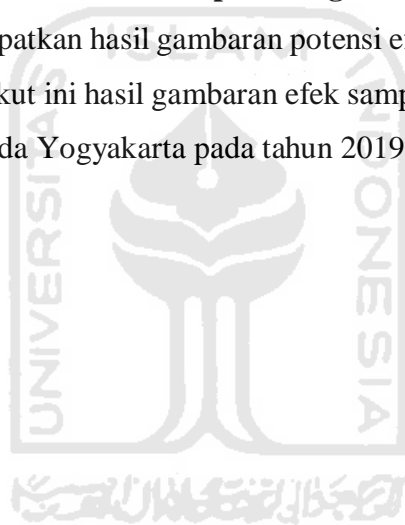
Tabel 4.3 menunjukkan tipe epilepsi umum sekunder memberikan respon klinis terkendali (100%) pada pemberian terapi kombinasi baik dosis karbamazepin 100 maupun 400 mg/hari. Sementara itu, pada tipe epilepsi tanpa keterangan didapatkan persen respon klinis terkendali tertinggi pada pemberian kombinasi terapi dengan dosis paling banyak 200 mg/hari. Untuk respon klinis yang tidak terkendali paling tinggi pada pemberian kombinasi terapi dengan dosis karbamazepin paling banyak 400

mg/hari. Selain itu, pada tipe epilepsi tanpa keterangan dengan monoterapi ditemukan sebanyak 98% respon klinis terkendali. Sedangkan, untuk tipe epilepsi tanpa keterangan dengan terapi kombinasi menunjukkan hasil 78% respon klinis terkendali.

Hasil uji analisis data antara dosis dan respon klinis dengan menggunakan uji *Mom-Whitney* memperoleh nilai signifikansi sebesar 0,289 ( $p > 0,05$ ). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan dosis rata-rata karbamazepin antara kelompok respon klinis terkendali dengan respon klinis tidak terkendali.

#### **4.4 Efek Samping Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi**

Pada penelitian ini didapatkan hasil gambaran potensi efek samping karbamazepin sebagai terapi epilepsi. Berikut ini hasil gambaran efek samping karbamazepin sebagai terapi epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta pada tahun 2019 pada tabel 4.4.



**Tabel 4.6.** Gambaran ADR Pasien Epilepsi yang Menggunakan Karbamazepin

<b>Tipe ADR</b>	<b>Keluhan/ tanda</b>	<b>N</b>	<b>Jenis Kelamin (n)</b>	<b>Usia</b>	<b>Penyakit lain</b>	<b>Obat lain yang digunakan (selain karbamazepin)</b>	<b>(%)</b>
A	Pusing	1	Perempuan	34	-	Fenobarbital, Fenitoin, asam valproat	14,28
	Lemas	1	Laki-laki	29	-	Fenitoin, Fenobarbital,leviteracetam	14,28
	Nyeri kaki	1	Laki-laki	39	-	Fenitoin, Fenobarbital, asam folat	14,28
C	Nyeri tangan, nyeri kaki	1	Perempuan	45	-	Fenitoin, Fenobarbital, Asam valproate	14,28
	Nyeri tangan, nyeri kaki, nyeri pinggang	1	Perempuan	45	-	Fenitoin, Fenobarbital, Asam valproat, Meloxicam	14,28
	Nyeri lutut	1	Perempuan	48	-	Fenitoin, Voltaren	14.28
	Nyeri leher belakang	1	Perempuan	48	-	Fenitoin, alprazolam	14,28
	<b>Total</b>		<b>7</b>				<b>99,96</b>



Berdasarkan tabel 4.4 ditemukan efek samping tipe A dan tipe C dengan jumlah 7 jenis efek samping yang muncul dari total 139 kasus. Hal ini berarti sebanyak lebih dari 90% kasus pada pemberian karbamazepin tidak menunjukkan adanya kejadian efek samping berdasarkan rekam medis pasien. Diketahui dari 7 efek samping yang muncul, pasien juga menggunakan obat selain karbamazepin yang kemungkinan dapat berhubungan dengan penyakit penyertanya. Jadi tidak dapat diketahui pasti bahwa efek samping yang muncul merupakan akibat dari penggunaan karbamazepin dikarenakan keterbatasan pada penelitian yang bersifat retrospektif. Tidak ditemukan kejadian efek samping yang serius seperti *Steven johnson syndrome*, hiponatremia, dan hepatotoksik.

Berdasarkan penelitian penggunaan karbamazepin sebagai terapi epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta, kategori efek samping penelitian ini masuk pada kategori tipe A dan tipe C. Menurut *Fricke Galindo et al* (2018) bahwa efek samping yang muncul pada penggunaan karbamazepin yaitu tipe A yang berkaitan dengan dosis dan mekanisme kerja obat. Efek samping ini bisa diprediksi dan sangat umum terjadi ( *Fricke Galindo et al* 2018). Sedangkan pada efek samping tipe C yang ditemukan kemungkinan disebabkan karena pasien menggunakan kombinasi obat lain. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya kombinasi karbamazepin dengan asam valproat seperti yang ditemukan pada efek samping tipe C ini dapat menyebabkan gangguan pada tulang (*Zhang et al*, 2020). Selain itu berdasarkan efek samping tipe C yang muncul dapat juga disebabkan karena penyakit penyerta pada pasien. Hal ini dapat dilihat dari catatan penggunaan obat pada pasien yang menggunakan obat dengan indikasi selain epilepsi.

Secara teoritis, untuk menyatakan suatu ADR dapat menggunakan algoritma skala Naranjo untuk menilai tingkat kemungkinan ADR yang muncul berdasarkan tanda dan keluhan karena efek samping penggunaan karbamazepin (BPOM, 2012). Akan tetapi, keterbatasan penelitian ini bersifat retrospektif yang tidak melakukan wawancara pasien sehingga tidak dapat diketahui dengan baik tingkat kemungkinan efek samping yang ditemukan pada penelitian ini akibat penggunaan karbamazepin atau karena penyebab lainnya.

#### 4.5 Kelemahan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa kelemahan yang ditemukan, diantaranya karena penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain potong lintang dengan menggunakan data rekam medis, sehingga tidak melibatkan pasien secara langsung. Kelemahan lain yang didapatkan pada penelitian ini yaitu kurangnya informasi, seperti tipe epilepsi yang tidak tercantum pada medical record pasien, diagnosis penyakit penyerta, keluhan pasien, dan tidak adanya pemeriksaan laboratorium yang mendukung diagnosis epilepsi seperti pemeriksaan Elektroensefalografi (EEG). Kemudian kelemahan berikutnya yaitu minimnya data penggunaan karbamazepin di RS Bethesda Yogyakarta.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Pada penelitian ini terdapat 15 pasien dengan 139 kasus penggunaan karbamazepin di RS Bethesda Yogyakarta dengan 2 tipe epilepsi yaitu tipe epilepsi umum sekunder dan tipe epilepsi tanpa keterangan. Untuk rata-rata dosis berdasarkan tipe epilepsi yakni epilepsi umum sekunder sebesar  $250 \pm 212,13$  mg/hari dan tipe epilepsi tanpa keterangan sebesar  $424,09 \pm 172,15$  mg/hari.
2. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan karbamazepin memberikan respon klinis terkendali sebanyak 85%. Respon klinis yang terkendali paling tinggi pada terapi kombinasi tipe epilepsi tanpa keterangan sebesar 49,64 %.
3. Terdapat 7 kasus efek samping dari 139 penggunaan karbamazepin di RS Bethesda Yogyakarta dengan 2 jenis tipe efek samping, yaitu efek samping tipe A dengan persentase 28,56% dan tipe C sebesar 71,4%.

#### **5.2 Saran**

1. Bagi masyarakat yang mengalami epilepsi perlu melakukan kontrol secara rutin agar dapat mengontrol bangkitan yang terjadi dan menggunakan obat secara rutin agar bias mengontrol respon klinis yang terjadi.
2. Bagi rumah sakit dan fasilitas kesehatan lainnya perlu melakukan pemeriksaan pemeriksaan Elektroensefalografi (EEG) untuk mendukung informasi mengenai respon klinis pasien dan juga tipe epilepsi. Selanjutnya rumah sakit juga perlu melengkapi informasi pasien seperti keluhan pasien, tipe epilepsi, dan diagnosis penyakit penyerta.

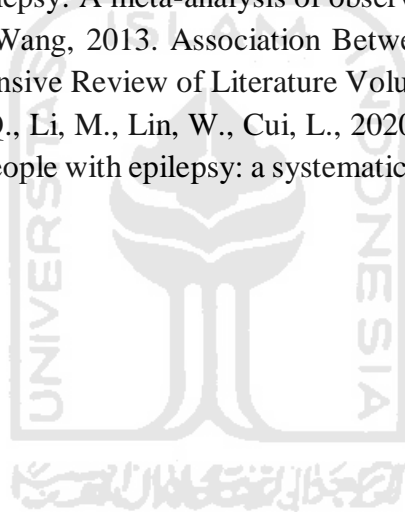
3. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan lebih banyak penelitian terkait dengan dosis dan efek samping dari penggunaan karbamazepin pada pasien epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta sehingga dapat membantu pelayanan kesehatan di rumah sakit tersebut.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ayano, G., 2016. Bipolar Disorders and Carbamazepine: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Indications of Carbamazepine: Review of Articles. *J Neuropsychopharmacol Ment Health* 1. <https://doi.org/10.4172/2472-095X.1000112>
- Bandagi, Rupali, Dr Bharti Daswani<sup>2</sup>, Dr Balasaheb Ghongane<sup>3</sup>, 2017. Therapeutic Drug Monitoring of Carbamazepine and Fenitoin: Monotherapy versus Combination Therapy. *Dep. Pharmacol. B J Gov. Med. Coll. Sassoon Gen. Hosp. Pune Maharashtra India* 5, 22674–22680.
- BPOM, RI., 2012. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (Meso) Bagi Tenaga Kesehatan 35.
- 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>
- Dafoulas, G.E., Toulis, K.A., Mccorry, D., Kumarendran, B., Thomas, G.N., Willis, B.H., Gokhale, K., Gkoutos, G., Narendran, P., Nirantharakumar, K., 2017. Type 1 diabetes mellitus and risk of incident epilepsy: a population-based, open-cohort study. *Diabetologia* 60, 258–261.
- Eshiet, U.I., Ubaka, C.M., Ukwe, C.V., 2020. Infrequent Monitoring of the Effects of Valproate and Carbamazepine Therapy in Patients With Epilepsy in Nigeria. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 12.
- French, J.A., Faught, E., 2009. Rational polytherapy. *Epilepsia* 50, 63–68.
- Fricke-Galindo, I., LLerena, A., Jung-Cook, H., López-López, M., 2018a. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 11, 705–718. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1486707>
- Kemenkes RI, 2017. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit.
- 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. *Materia Socio Medica* 27, 167. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.167-171>
- Mattson et al, 1992. A Comparison of Valproate with Carbamazepine for the Treatment of Complex Partial Seizures and Secondarily Generalized Tonic–Clonic Seizures in Adults. *N. Engl. J. Med.*, 10.1056
- Motika, P., Smith, M.C., 2010. Carbamazepine, in: Panayiotopoulos, C.P. (Ed.), *Atlas of Epilepsies*. Springer London, London, pp. 1713–1718.

- PERDOSSI, 2014. Pedoman Tata Laksana Terapi Epilepsi Edisi 5.
- Philip N. Patsalos, 2016. Antiepileptic Drug Interactions A Clinical Guide, Third Edition. ed. Springer.
- Raedt, R., Durand, D.M., Boon, P., Vonck, K., Krames, E.S., 2018. Epilepsy, in: Neuromodulation. Elsevier, pp. 987–997. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00081-4>
- World Health Organization, 2003. Drug and therapeutics committees : A practical guide. Geneva : World Health Organization.
- WHO, 2006. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges.
- Yan, D., Zhao, E., Zhang, H., Luo, X., Du, Y., 2017. Association between type 1 diabetes mellitus and risk of epilepsy: A meta-analysis of observational studies 7.
- Yun Cheng, Xuefeng Wang, 2013. Association Between Seizures and Diabetes Mellitus : A Comprehensive Review of Literature Volume 9, Nomor 4, 342–349.
- Zhang, X., Zhong, R., Chen, Q., Li, M., Lin, W., Cui, L., 2020. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. J. Int. Med. Res. 48.



## LAMPIRAN

**Lampiran 1. Jadwal Penelitian**

No	Jenis Kegiatan	Bulan ke-					
		1	2	3	4	5	6
1	Pembuatan proposal penelitian						
2	Perizinan dari FMIPA UII, RS Bethesda Yogyakarta serta pembuatan <i>Ethical Clearance</i>						
3	Pengambilan rekam medik						
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 \* :  
 Alamat :  
 No Hp/telp :

B. Diagnosa Tipe Epilepsi

(Saat MRS/Kunjungan)\* :

C. Keluhan Utama

(Saat MRS/Kunjungan)\* :

D. Tanda-tanda Vital

(Saat MRS/Kunjungan)\* :

E. Riwayat Penyakit Kronik :

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



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

Data	Satuan	Nilai Normal	Tanggal		
AST (SGOT)	U/L	5-40			
ALT (SGPT)	U/L	5-35			
Natrium (Na)	mEq/L	135-145			
Kalsium (Ca)	mg/dL	8,5-10,5			
Kreatinin	Mg/dL	0,6-1,4			
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 3. Analisis Statistika Dosis dan Respon Klinis

#### Mann-Whitney Test

Ranks				
	RESPON_KLINIS	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DOSIS_CBZ	1	118	71.44	8430.00
	2	21	61.90	1300.00
	Total	139		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	DOSIS_CBZ
Mann-Whitney U	1069.000
Wilcoxon W	1300.000
Z	-1.060
Asymp. Sig. (2-tailed)	.289
a. Grouping Variable: RESPON_KLINIS	

#### Lampiran 4. Analisis Statistik Dosis dan Tipe Epilepsi

Ranks				
	TIPE	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DOSIS_CBZ	umum sekunder	137	70.55	9665.00
	tanpa keterangan	2	32.50	65.00
	Total	139		

Test Statistics <sup>a</sup>	
DOSIS_CBZ	
Mann-Whitney U	62.000
Wilcoxon W	65.000
Z	-1.406
Asymp. Sig. (2-tailed)	.160
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.214 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: TIPE	
b. Not corrected for ties.	

#### Lampiran 5. Surat Permohonan Izin Penelitian dari FMIPA UII



FAKULTAS  
MATEMATIKA &  
ILMU PENGETAHUAN ALAM

Geleang Prof. Dr. H. Zainawi Suryani, M.Sc.  
Kampus Pengadu Universitas Islam Indonesia  
J. Kaliurang Km.14,3 Yogyakarta 55584  
T. 0271-89644 ext. 3948, 3949  
E. fmp@uii.ac.id  
W. fmpa.uii.ac.id

Nomor : 124 /Dek/70-TA/Bag.TA/V/2020  
Lamp. : -  
Hal : Permohonan Izin Penelitian

Kepada Yth:  
Bapak / Ibu Pimpinan  
DIREKTUR R.S BETHESDA  
Jln. Jendr. Sudirman No.70 Yogyakarta

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Bersama ini kami Pimpinan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Islam Indonesia Yogyakarta bermaksud menyampaikan permohonan izin bagi mahasiswa kami di bawah ini :

Nama Mahasiswa	: CHANDRA ALIEM
No. Mhs	: 16613014
Program Studi	: FARMASI
Maksud/Keperluan	: PERMOHONAN PERIZINAN PENELITIAN
Tempat Penelitian	: RUMAH SAKIT BETHESDA
Judul Penelitian	: EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN SEBAGAI TERAPI EPILEPSI DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA
Pembimbing 1	: VITARANI DWI ANANDA NINGRUM, DR., S.SI., M.SI., APT.
Pembimbing 2	: -

Selanjutnya mengenai pelaksanaan penelitian dan segala konsekuensi yang dipersyaratkan kami serahkan pada kebijaksanaan Bapak/Ibu Pimpinan.

Demikian permohonan ini kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terimakasih.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Yogyakarta, 5 Mei 2020

Dekano,




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

Tembusan kepada Yth.

1. Ketua Prodi Farmasi UII
2. Arsip.

## Lampiran 6. Surat Izin Penelitian dari RS. Bethesda Yogyakarta



# RUMAH SAKIT BETHESDA

Sekretariat	586695	Plutang	586706
Humas & Pemasaran	586701	AKPN	586703
Pendaftaran	521249 & 521250	P.O. BOX	1124 YK
Gawat Darurat	586708 & 7475118	Facsimile	563312 & 521251

Nomor : 4662/KC. 149/2020  
Tanggal: 6 Juli 2020

Yang terhormat  
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia  
Gedung Prof. Dr. H. Zanzawi Soejoeti, M.Sc.  
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia  
Jalan Kaliurang Km 14,5  
Yogyakarta 55584

Hal: Izin penelitian

Dengan hormat,


Memperhatikan surat Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta nomor: 124/Dek/70-TA/Bag.TA/2020 tanggal 5 Mei 2020 tentang permohonan izin penelitian, dengan ini kami sampaikan bahwa kami dapat memberikan izin penelitian dalam rangka penyusunan skripsi bagi mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Nama : Chandra Aliem  
N I M : 16613014  
Judul proposal: Evaluasi Penggunaan Karbamazepin sebagai Terapi Epilepsi di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Selanjutnya mahasiswa yang bersangkutan menyelesaikan biaya administrasi yang telah ditetapkan sebesar Rp300.000,- (*Tiga ratus ribu rupiah*), menyerahkan pas foto terbaru ukuran 4x6 dan 2x3 (@ 1 lembar) dan setelah selesai agar menyerahkan salinan hasil penelitian/skripsi ke Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Untuk teknis pelaksanaannya agar sebelumnya mahasiswa yang bersangkutan berkoordinasi dengan Kepala Bagian DIKLITBANG, Ketua KSM Saraf dan Kepala Instalasi Farmasi Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada hari dan jam kerja (Senin s.d. Sabtu, pukul 07.00 s.d. 14.00 WIB).

Atas perhatian yang diberikan, kami ucapkan terima kasih.

Direktur  
  
Dr. Purwoadi Sujatno, Sp.PD., MPH.

Tembusan:

1. Kepala Bagian DIKLITBANG
2. Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit
3. Ketua KSM Saraf
4. Kepala Instalasi Farmasi
5. Kepala Bagian Akuntansi
6. Kepala Bagian Keuangan
7. Stk. Chandra Aliem

Pihak yang diteliti/izin penelitian

## Lampiran 7. Surat Izin Layak Etik

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA  
BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA**

**KETERANGAN LAYAK ETIK  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
“ ETHICAL APPROVAL “**

No. 99/KEPK-RSB/VII/20

Protokol penelitian yang diusulkan oleh:  
*The research protocol proposed by*

Peneliti utama : Chandra Aliem  
*Principal in Investigator*

Nama Institusi : Universitas Islam Indonesia ( UII )  
*Name of the Institution*

Dengan judul :  
*Title*

**“ EVALUASI PENGGUNAAN KARBAMAZEPIN SEBAGAI TERAPI EPILEPSI DI  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA “**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 ( tujuh ) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016, Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh indikator setiap standar.

*Declared to be ethical appropriate in accordance to 7 ( seven ) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risk, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality, 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfilment of the indicator of each standard.*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 3 Juli 2020 sampai dengan tanggal 3 Juli 2021.

*This Declaration of ethics applies during the period Juli, 3, 2020 until Juli 3, 2021.*



Juli 3, 2020

Professor And Chairperson

Dr. T.

Kirieli Kusumosih, Sp. OG