

**STUDI PENGGUNAAN NATRIUM VALPROAT KURANG DARI
TIGA BULAN TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH
KEJANG PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. SOETOMO**



IVANA RAHAYU LATUASAN

2443013138

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2017

**STUDI PENGGUNAAN NATRIUM VALPROAT KURANG DARI
TIGA BULAN TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH
KEJANG PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. SOETOMO**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya


OLEH:

IVANA RAHAYU LATUASAN


2443013138

Telah disetujui pada tanggal 15 Desember 2017 dan dinyatakan **LULUS**


Pembimbing I, .


Dr. Paulus Sugianto,
dr,Sp.S(K)
NIP.
196401291990031004


Pembimbing II,


Elisabeth Kasih, S.Farm.,
M.Farm.Klin., Apt
NIK. 241. 14. 0831

Pembimbing III,


Evi Octavia, S.Si.,
M.Farm.Klin., Apt
NIK.
301211019780120104046

Mengetahui
Ketua Penguji,

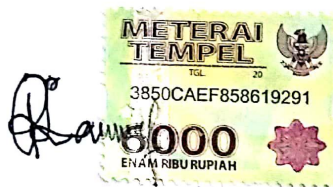

Prof. Dr. dr. Paulus Liben. M.S.
NIK. 241. LB. 0351

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Studi Penggunaan Natrium Valproat Kurang Dari Tiga Bulan Terhadap Magnesium Serum dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi di RSUD Dr. Soetomo** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Desember 2017



Ivana Rahayu Latuasan

2443013138

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 15 Desember 2017



Ivana Rahayu Latuasan

2443013138

ABSTRAK

STUDI PENGGUNAAN NATRIUM VALPROAT KURANG DARI TIGA BULAN TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH KEJANG PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. SOETOMO

IVANA RAHAYU LATUASAN
2443013138

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus-menerus dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial. Terjadinya tanda atau gejala yang bersifat sesaat akibat aktivitas neuronal yang abnormal dan berlebihan di otak. Natrium valproat dapat digunakan sebagai terapi epilepsi karena efektif dalam menghambat *absence seizure*, *partial seizure* dan *tonic-clonic seizure*. Mekanisme kerja natrium valproat dalam pengobatan epilepsi adalah dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na^+ , sehingga menurunkan kemampuan saraf untuk menghantarkan muatan listrik. Magnesium adalah modulator potensi aktivitas kejang karena kemampuannya untuk menghambat eksitasi melalui reseptor *N-metil D-aspartate*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar magnesium dalam serum dengan pengobatan natrium valproat dan jumlah kejang serta mengidentifikasi *Drug Related Problems* pada pasien epilepsi kurang dari tiga bulan yang diperoleh di ruang Elektroensefalografi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, dilakukan dengan metode observasional berupa studi prospektif dengan menggunakan lembar pengumpul data dan kuisioner. Pengambilan sampel dilakukan pada periode 1 Juli sampai 30 September 2017. Berdasarkan hasil laboratorium, perolehan kadar magnesium rata-rata pasien yang mengalami kejang 2,22 mg/dL sedangkan pasien yang tidak mengalami kejang 2,08 mg/dL. Penggunaan natrium valproat tidak mempengaruhi kadar magnesium dalam serum pada pasien epilepsi dan pasien epilepsi yang mendapat terapi natrium valproat memiliki resiko terjadinya kejang yang lebih kecil dibandingkan dengan tidak menggunakan obat natrium valproat.

Kata kunci : Epilepsi, Magnesium, Natrium Valproat, Jumlah Kejang.

ABSTRACT

DRUG UTILIZATION STUDY OF SODIUM VALPROATE THERAPY LESS THAN THREE MONTHS ON SERUM MAGNESIUM LEVEL AND THE FREQUENCY OF SEIZURES OF EPILEPSY PATIENTS IN DR. SOETOMO REGIONAL GENERAL HOSPITAL

**IVANA RAHAYU LATUASAN
2443013138**

Epilepsy is a brain disorder characterized by a tendency to induce a continuous epileptic attack with neurobiological, cognitive, psychological and social consequences. The occurrences of temporary signs or symptoms are caused by abnormal and excessive neuronal activity in the brain. Sodium valproate can be used as an epilepsy therapy because it is effective in inhibiting the absence of seizure, partial seizure, and tonic-clonic seizure. The working mechanism of sodium valproate in the treatment of epilepsy is by increasing the inactivation of Na⁺ channels, thereby reducing the nerves capability to deliver electrical charges. Magnesium is a seizure activity potency modulator due to its ability to inhibit excitation through N-methyl D-aspartate receptors. The aim of this research was to determine the magnesium level in serum with sodium valproate treatment and the number of seizures as well as to identify the Drug Related Problems in epilepsy patients less than three months obtained in Electroencephalography Room of Regional Hospital of Dr. Soetomo Surabaya used method of observational in the form of prospective study by using data collecting sheets and questionnaire. The samples were taken from July 1st – September 30th,2017. Based on the laboratory results, the magnesium content of average patients with seizures was 2.22 mg/dL while the non-seizures patients was 2.08 mg/dL. The conclusions of this research is the used of sodium valproate did not affect the magnesium levels in epilepsy patients and epilepsy patients who got the sodium valproate therapy had a lower risk of seizure than those who did not get the sodium valproate drugs.

Keywords : Epilepsy, Magnesium, Sodium Valproate, Number Of Seizures.

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur, hormat dan kemuliaan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas kasih, berkat dan anugerah-Nya, sehingga dapat diselesaikan skripsi ini dengan judul **“Studi Penggunaan Natrium Valproat Kurang Dari Tiga Bulan Terhadap Magnesium Serum dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi di RSUD Dr Soetomo”**. Penulisan skripsi ini merupakan salah satu syarat mencapai gelar sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Tersusunnya tugas akhir ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini tak lupa disampaikan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Dr. Paulus Sugianto, dr.Sp.S (K) selaku pembimbing I, Elisabeth Kasih, S.Farm., M. Farm. Klin.,Apt selaku pembimbing II dan Evi Octavia, S.Si., M. Farm. Klin.,Apt selaku pembimbing III yang telah menyediakan waktu dan tenaga serta dengan sabar membimbing, mengarahkan serta memberi dorongan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Paulus Liben, MS dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menilai dan memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
3. Dr. Lannie Hadisoewingyo, S.Si., M.Si., Apt selaku penasihat akademik yang telah memberikan bimbingan dari awal hingga akhir perkuliahan.
4. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si selaku Ketua Prodi S-1, Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku Dekan, Henry Kurnia Setiawan S.Si., M.Si., Apt selaku Wakil Dekan I, Lisa Soegianto, MSc., Apt selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi Universitas Katolik

Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.

5. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bekal ilmu selama kuliah.
7. RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dokter Kurnia selaku kepala ruangan EEG yang sudah mengizinkan penulis dalam melakukan penelitian dan dokter sobi, perawat marga, perawat sulis, mbak sri yang membantu penulis selama melakukan penelitian di ruang EEG. Terimakasih untuk pengalaman luar biasa yang penulis dapatkan selama melakukan penelitian.
8. Laboratorium Klinik Prodia Widyahusada Surabaya yang sudah membantu penulis dalam melakukan penelitian ini.
9. Papa Ulup, mama Ety, kakak Amang, kakak Inai, kakak Dian, kakak Heny, kakak Lisa, kakak Nela, kakak Ricky, kakak Andre, ponakan-ponakan yang selalu memberikan doa, cinta, kasih sayang, motivasi dan dukungan baik secara moral maupun material yang penulis dapatkan. Penulis sangat mencintai, menyayangi, mengasihi dan sangat bersyukur memiliki keluarga yang hebat ini. Terimakasih untuk segalanya.
10. Teman – teman skripsi “epilepsi”: Anis, Chia, Inka, Oneth, Siska yang tetap berjuang, bertahan dan saling memberikan semangat mulai dari awal hingga akhir penelitian ini.

11. Saudari tak sedarah anggi, esna, sorry, tya (kpop gang alay) dan vina, elin, febby. Terimakasih sudah hadir mewarnai hidup penulis. Kalau sudah sukses jangan lupa dulu pernah susah bersama. Penulis sangat bersyukur bertemu dan mengenal kalian.
12. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung membantu terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa kesempurnaan hanyalah milik Tuhan Yang Maha Esa. Akhirnya, skripsi yang masih banyak kekurangan ini dipersembahkan kepada almamater Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kefarmasian secara khusus dan masyarakat pada umumnya.

Surabaya, 16 November 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Epilepsi.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi.....	6
2.1.4 Patofisisologi.....	8
2.1.5 Klasifikasi.....	9
2.1.6 Serangan.....	11
2.1.7 Status.....	12
2.1.8 Sindroma.....	12
2.1.9 Diagnosis.....	14
2.2 Tinjauan Tentang Terapi Epilepsi.....	14

	Halaman
2.2.1 Golongan Carbamazepine.....	17
2.2.2 Golongan Hidantoin.....	17
2.2.3 Golongan Barbiturat.....	18
2.2.4 Golongan Oksazolidindion.....	19
2.2.5 Golongan Suksimid.....	19
2.2.6 Golongan Benzodiazepine.....	20
2.3 Tinjauan Tentang Natrium Valproat.....	21
2.3.1 Sejarah.....	21
2.3.2 Farmakokinetik.....	22
2.3.2.1 Absorpsi dan Distribusi.....	22
2.3.2.2 Metabolisme dan Eliminasi.....	23
2.3.3 Farmakodinamik.....	24
2.3.4 Dosis.....	30
2.3.5 Sediaan.....	30
2.4 Tinjauan Tentang Studi Penggunaan Obat (<i>DUS</i>).....	33
2.4.1 Definisi.....	33
2.4.2 Tipe Informasi Penggunaan Obat.....	33
2.4.3 Tipe <i>DUS</i>	34
2.4.4 Instrumen Untuk Pengumpulan Data Tentang Pemanfaatan Obat.....	35
2.5 Tinjauan Tentang Magnesium.....	36
2.5.1 Definisi.....	36
2.5.2 Hubungan Magnesium dan Natrium Valproat.....	37
2.5.3 Pengukuran Kadar Magnesium.....	39
2.6 <i>Drug Related Problems</i>	40
2.7 Kerangka Konseptual.....	42

	Halaman
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	43
3.2 Sampel.....	43
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	43
3.3.1 Kriteria Data Inklusi.....	43
3.3.2 Kriteria Data Eksklusi.....	44
3.4 Instrumen Penelitian.....	44
3.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
3.6 Metode Pengumpulan Data.....	44
3.7 Teknik Pengambilan Sampel.....	45
3.8 Definisi Operasional.....	45
3.9 Prosedur Pengumpulan Data.....	45
3.10 Pengolahan Data.....	46
3.11 Analisis Data.....	46
3.12 Kerangka Operasional.....	47
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Data Demografi Pasien.....	48
4.2 Pola Penggunaan Obat Pada Pasien Epilepsi.....	50
4.3 <i>Drug Related Problems (DRPs)</i>	53
4.4 Pembahasan.....	53
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	59
5.1 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN	66

DAFTAR SINGKATAN

AED	: <i>Antiepileptic Drug</i>
ARD	: <i>Adverse Drug Reactions</i>
ATP	: <i>Adenosin Triphosfat</i>
AVM	: <i>Arteriovenous Malformation</i>
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scanner</i>
CYP	: <i>Cytocrome P450</i>
DRPs	: <i>Drug Related Problems</i>
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
ER	: <i>Extended Release</i>
FKU	: <i>Fenilketouria</i>
GABA	: <i>γ-Aminobutyric Acid</i>
GABA-T	: <i>γ-Aminobutyric Acid Transaminase</i>
GAD	: <i>Glutamat Acid Decarboksilase</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
GTC	: <i>Generalized Tonic-Clonic</i>
ILAE	: <i>International League Against Epilepsy</i>
IM	: <i>Intramuscular</i>
IV	: <i>Intravenous</i>
JME	: <i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>
Mg	: <i>Magnesium</i>
MHD	: <i>Monohidroksi derivate</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NMDA	: <i>N-methyl D-aspartate</i>
OAE	: <i>Obat Antiepilepsi</i>

PERDOSSI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
PE	: <i>Phenytoin Equivalent</i>
PLP	: Piridoksal 5 'Fosfat
PmGA	: <i>Pteroilmonoglutamat Acid</i>
PO	: Per Oral
PR	: Per Rektum
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
VD	: Volume Distribusi
VPA	: <i>Valproic acid</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Dosis Pasien Epilepsi Berdasarkan Jenis Kejang.....	30
2.2 Interaksi Obat Valproat Dengan Obat Antiepilepsi Lain Kategori Mayor.....	31
2.3 Interaksi Obat Valproat Dengan Obat Antiepilepsi Lain Kategori Moderat.....	31
2.4 Interaksi Obat Valproat Dengan Makanan/Minuman.....	33
4.1 Persentasi Pasien Epilepsi Berdasarkan Jenis Kelamin.....	49
4.2 Persentasi Pasien Epilepsi Berdasarkan Usia.....	49
4.3 Pola Penggunaan Natrium Valproat Pasien Epilepsi.....	50
4.4 Rata-rata Kadar Magnesium Kejang dan Tidak Kejang.....	51
4.5 Penggunaan Obat Selain Natrium Valproat.....	51
4.6 Persentase Pasien Epilepsi Yang Mengkonsumsi Sayuran Hijau atau Kacangan.....	52
4.7 <i>Drug Related Problems (DRPs)</i>	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Natrium Valproat.....	21
2.2 Peningkatan Inaktivasi Saluran Na ⁺ Oleh Obat Antikejang.....	25
2.3 Pengurangan Arus Melalui Saluran Ca ²⁺ Tipe T Yang Dinduksi Oleh Obat Antikejang.....	26
2.4 Transmisi Sinaps GABA yang Ditingkatkan.....	28
2.5 Skema Representasi Reseptor NMDA.....	29
2.6 Mekanisme Kerja Obat Antiepilepsi.....	29
2.7 Glutamat dan Reseptor NMDA.....	37
2.8 Aksi Magnesium Pada Reseptor NMDA.....	37
4.1 Persentasi Pasien Epilepsi Berdasarkan Jenis Kelamin.....	49
4.2 Persentasi Pasien Epilepsi Berdasarkan Usia.....	49
4.3 Persentase Jumlah Kejang Pasien Epilepsi	51
4.4 Persentase Epilepsi yang Mengonsumsi Sayuran Hijau / Kacangan.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Penelitian di Departemen dan Neurologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.....	66
2. <i>Form Informed Consent</i>	67
3. Formulir Persetujuan Tindakan Medis.....	68
4. Formulir Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian.....	69
5. Kuesioner.....	70
6. Lembar Pengumpul Data.....	72