

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



CHIA ESTI PHANY

2443013139

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2017

**STUDI PENGGUNAAN NATRIUM VALPROAT LEBIH 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 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

CHIA ESTI PHANY

2443013139

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 Lebih 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, 18 Januari 2018



Chia Esti Phany
24430131319

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, 18 januari 2018



Chia Esti Phany
2443013139

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

Chia Esti Phany
2443013139

Epilepsi adalah suatu kondisi ditandai dengan kejang yang berulang salah satunya akibat eksitasi berlebihan reseptor glutamat. Hubungan antara Mg^{2+} dan epilepsi dapat ditinjau dari mekanisme Mg^{2+} melalui penghambatan eksitasi reseptor *N-metil D-aspartate* (NMDA) termasuk bagian reseptor glutamat ionotropik bersifat neurotransmitter eksitasi yang dapat berbahaya apabila terjadi eksitasi secara berlebihan dan mengakibatkan kejang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar Mg^{2+} serum pada pasien epilepsi dengan terapi obat natrium valproat selama lebih dari 3 bulan dan hubungan pada jumlah kejangnya. Metode Penelitian ini bersifat prospektif disajikan dengan metode deskriptif (observasional) yang diamati merupakan data perkembangan subyek penelitian menggunakan kuisioner untuk mengetahui pengaruh antara kadar Mg^{2+} dan jumlah kejang pada pasien epilepsi. Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling, pada periode Juli 2017 sampai September 2017. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar Mg^{2+} dari 15 pasien yang tertinggi yaitu 2,45 mg/dL dengan dosis natrium valproat 750 mg/ hari mengalami kejang sebanyak 2 kali. Sedangkan, kadar Mg^{2+} terendah yaitu 1,90 mg/dL dengan dosis 1000 mg/hari mengalami kejadian kejang sebanyak 1 kali. Pada Penelitian Ini tidak terdapat peningkatan kadar Mg^{2+} serum pada pasien epilepsi yang memperoleh terapi obat natrium valproat selama lebih dari 3 bulan serta tidak terdapat hubungan antara kadar Mg^{2+} serum dengan terapi natrium valproat pada pasien epilepsi dengan lama terapi lebih dari 3 bulan terkait dengan jumlah kejangnya.

Kata Kunci : Epilepsi, Natrium Valproat, Kadar Magnesium, Jumlah Kejang

ABSTRACT
**DRUG UTILIZATION OF SODIUM VALPROATE THERAPY FOR
MORE THAN THREE MONTHS ON SERUM MAGNESIUM AND
THE FREQUENCY OF SEIZURE OF PATIENTS WITH EPILEPSY
IN DR. SOETOMO REGIONAL GENERAL HOSPITAL**

Chia Esti Phany
2443013139

Epilepsy is a condition characterized by recurrent seizures one of which is due to excessive excitation of glutamate receptors. The relationship between Mg^{2+} and epilepsy can be viewed from the mechanism Mg^{2+} via inhibition of excitatory receptor *N-methyl D-aspartate* (NMDA) including parts of glutamate receptors ionotropik is a neurotransmitter excitation that can be dangerous in the event of excitation is be r overage and lead seizures. This study aims to determine the level of Mg^{2+} serum in epilepsy patients with sodium valproate drug therapy for more than 3 months and the relation on the number of seizures. The method of this research is prospective is presented with descriptive method observasional observed is data development of research by using questionnaire to know influence between Mg^{2+} level and amount of seizures in epilepsy patient. Sampling was done by *consecutive sampling*, from July 2017 to September 2017. The results showed that the Mg^{+2} levels of the 15 patients with the highest of 2.45 mg / dL with the dose of sodium valproate 750 mg / day had 2 seizures. Meanwhile, the lowest Mg^{2+} level of 1.90 mg / dL with a dose of 1000 mg / day experienced a seizure event as much as 1 time. Conclusions based on these data sodium valproate therapy for more than three months not related illustrates Mg^{2+} levels in serum but provide a picture hooks number of seizures of epilepsy in the EEG Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

Keywords : Epilepsy, Sodium Valproate, Magnesium Level in Serum, Number of Seizures

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga dapat diselesaikan skripsi ini dengan judul **“Studi Penggunaan Natrium Valproat Lebih Dari Tiga Bulan Terhadap Serum Magnesium Dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi Di RSUD Dr. Soetomo”**. Penulisan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk 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, serta 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. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku Dekan, Lisa Soegianto, S.Si., M.Sc., Apt., selaku Wakil Dekan I, Henry Kurnia Setiawan, S.Si., M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan II dan Dr. Lanny Hartanti,

S.Si.,M.Si., selaku Ketua Prodi S-1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini

5. Dr.Y. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt selaku penasehat akademik yang telah memberikan bimbingan dari awal hingga akhir selama mengikuti pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bekal ilmu selama kuliah.
7. Pihak RSUD Dr. Soetomo, bagian Litbang yang telah memberikan ijin untuk kesempatan penelitian, semua pihak di Ruang EEG sebagai tempat penelitian, dr. Shobiatius Syifak selaku dokter yang membantu lancarnya penelitian, pihak Prodia yang juga membantu untuk pengambilan sampel darah dan pemeriksaan laboratorium.
8. Untuk semua pasien yang sudah rela merelakan waktunya dan kepercayaannya untuk ikut berpartisipasi penelitian ini tanpa pasien hasil penelitian ini menjadi nihil.
9. Drs.Elli (Papah) dan Bety Lambut (Mamah) serta Tiska serta keluarga besar yang selalu memberikan cinta, kasih sayang, motivasi, doa, dan dukungan baik secara moral maupun material.
10. Teman – teman seperjuangan dalam menyelesaikan skripsi ini yang penuh dengan suka duka yaitu Ayu, Anis, Inka, Siska dan Vonnetth serta semua teman – teman angkatan 2013 yang selalu memberikan semangat. Agata Amaslia Aden, Ayu Elvina Hartati Teman terdekaku satu daerah Kalimantan Tengah untuk yang sama - sama merantau dan berjuang untuk gelar sarjana farmasi. Filania S Kanja yang selalu memberi motivasi dan doa untuk keberhasilan penulisan skripsi ini.

11. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung membantu terselesaikannya skripsi ini. Tidak ada satupun kebenaran dan kesempurnaan kecuali milik Tuhan Yang Maha Esa. Akhirnya, tugas akhir yang masih banyak kekurangan ini dipersembahkan kepada almamater Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan harapan semoga bermanfaat bagi kita semua.

Demikianlah skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan harapan dapat memberikan sumbangan informasi maupun menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya guna pengembangan ilmu kefarmasian.

Surabaya, Januari 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang	1
1.2	Perumusan Masalah.....	2
1.3	Tujuan Penelitian.....	3
1.4	Hipotesis Penelitian.....	4
1.5	Manfaat Penelitian.....	4

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Tinjauan Epilepsi	5
	2.1.1 Definisi Epilepsi	5
	2.1.2 Prevalensi Epilepsi.....	5
	2.1.3 Patofisiologi	6
	2.1.4 Penyebab Epilepsi	9
2.2	Tinjauan Natrium Valproat	11
	2.2.1 Definisi Natrium Valproat	11

	Halaman
2.2.2 Mekanisme Kerja	12
2.2.3 Farmakokinetika	14
2.2.4 Penggunaan Dosis Terapeutik	15
2.2.5 Interaksi Obat Natrium Valproat	15
2.2.6 Efek Sampling	19
2.3 Tinjauan Magnesium	21
2.3.1 Definisi Magnesium.....	21
2.3.2 Magnesium (Mg^{2+}) dan Natrium Valproat....	22
2.3.3 Pemeriksaan Kadar Magnesium.....	24
2.3.4 Kondisi Klinis Kadar Magnesium	24
2.4 Tinjauan Studi Penggunaan Obat.....	25
2.4.1 Definisi Studi Penggunaan Obat.....	25
2.4.2 Ruang Lingkup Studi Penggunaan Obat.....	26
2.4.3 Tipe – tipe Studi Penggunaan Obat.....	27

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian.....	29
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
3.3 Sampel penelitian.....	29
3.4 Kriteria Data Inklusi dan Eklusi.....	29
3.4.1 Kriteria Data Inklusi.....	29
3.4.2 Kriteria Data Eklusi.....	30
3.5 Metode Pengumpulan Data.....	30
3.6 Teknik Pengambilan Subyek Penelitian.....	30
3.7 Instrumen Penelitian.....	31
3.8 Definisi Operasional Penelitian.....	31
3.9 Prosedur Pengambilan Data.....	32

3.9.1	Prosedur Pengambilan Data.....	32
3.9.2	Cara Pengolahan Data.....	32
3.9.3	Analisa data	32
BAB 4 HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN		
4.1	Data Demografi pasien.....	34
4.1.1	Jenis Kelamin.....	34
4.1.2	Usia.....	35
4.2	Pola Penggunaan Terapi Natrium Valproat.....	36
4.3	Pola Penggunaan Terapi dengan obat lain.....	36
4.4	Data Kuesioner.....	37
4.5	Pembahasan.....	39
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1	Kesimpulan.....	50
5.2	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN.....		57

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin trifosfat
BB/TB	: Berat badan/Tinggi badan
Ca ²⁺	: Kalsium
CYP2C19	: Sitokrom P450, famili 2, subfamili C, dan gen individual 19, merupakan bagian dari sitokrom P450 berfungsi mengalami polimorfisme dan bertanggungjawab terhadap banyak kejadian <i>adverse drug reaction</i> dan kegagalan terapi beberapa obat.
CYP2C9	: Sitokrom P450, famili 2, subfamili C, dan gen individual 9, merupakan bagian dari sitokrom P450 berfungsi mengalami polimorfisme dan bertanggungjawab terhadap banyak kejadian <i>adverse drug reaction</i> dan kegagalan terapi beberapa obat.
CYP2C9	: <i>Cytochrome P450 2C9</i>
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EEG	: <i>Electroencephalogram</i>
GABA	: <i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
GABA-T	: <i>Gamma Aminobutyric Acid</i> - transaminase
GAD	: Glutamic Acid Decarboxylase
Kg	: Kilogram
LPD	: Lembar Pengumpulan data
MAO inhibitors	: <i>Monoamine Oxidase inhibitors</i>
mg	: Miligram
mg/dL	: Miligram / desiLiter
Mg ²⁺	: Magnesium
mmol/L	: Milimol/ Liter

Na ⁺	: Natrium
NaVPA	: <i>Natrium Valproate</i>
NMDA	: <i>N-metil D-aspartate</i>
P.O	: Peroral, diberikan lewat mulut
PCT	: <i>proximal convoluted tubule</i>
PERDOSSI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
PLP	: Piridoksal 5' – Fosfat
PO ⁴⁻	: Posfat
SSP / CNS	: Sistem saraf pusat / <i>Central Nervous System</i>
TD	: Tekanan Darah
UGT	: Enzim UDP - Glukuronosiltransferase
VPA	: <i>Valproat</i>

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Mekanisme obat anti epilepsi..... 9
Gambar 2.2	Struktur obat Natrium Valproat..... 12
Gambar 2.3	Valproat menghambat saluran natrium..... 12
Gambar 2.4	Valproat meningkatkan aktivitas GABA..... 13
Gambar 2.5	Valproat menurunkan arus Ca^{2+} 14
Gambar 2.6	Mekanisme Mg^{2+} penghambatan reseptor NMDA..... 23
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual..... 28
Gambar 4.1	Distribusi jenis kelamin pasien epilepsi..... 35
Gambar 4.2	Persentase Usia Pasien Epilepsi..... 35
Gambar 4.3	Distribusi frekuensi konsumsi sayuran hijau..... 38

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Klasifikasi Kejang..... 7
Tabel 2.2	Mekanisme kerja obat – obatan anti epilepsi..... 8
Tabel 2.3	Efek samping obat - obatan anti epilepsi..... 11
Tabel 2.4	Interaksi obat natrium valproat kategori minor..... 16
Tabel 2.5	Interaksi obat natrium valproat kategori moderat..... 16
Tabel 2.6	Interaksi obat natrium valproat kategori mayor..... 18
Tabel 4.1	Pola Penggunaan Terapi Natrium Valproat..... 36
Tabel 4.2	Profil Terapi Pasien Penggunaan obat lain..... 37
Tabel 4.3	Profil Hubungan Kadar Magnesium..... 39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A.....	57
Lampiran B.....	58
Lampiran C.....	61
Lampiran D.....	62
Lampiran E.....	63
Lampiran F.....	64
Lampiran G.....	66
Lampiran H.....	68