

**STUDI RASIONALITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN
DEWASA EPILEPSI DI RAWAT INAP RSUD Dr. SAIFUL ANWAR KOTA
MALANG PERIODE 2017**

SKRIPSI

Oleh :

MUBARAK YAHYA MUBARAK ALTARABI

NIM. 16670078



JURUSAN FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG 2018

**STUDI RASIONALITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN
DEWASA EPILEPSI DI RAWAT INAP RSUD Dr. SAIFUL ANWAR KOTA
MALANG PERIODE 2017.**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri
(UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
dalam Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm).**

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG 2018

**STUDI RASIONALITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN
DEWASA EPILEPSI DI RAWAT INAP RSUD Dr. SAIFUL ANWAR KOTA
MALANG PERIODE 2017**

SKRIPSI

Oleh :

MUBARAK YAHYA MUBARAK ALTARABI

NIM. 16670078

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 07 DESEMBER 2018

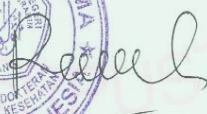
Pembimbing I


Siti Maimunah, M. Farm. Apt
NIP. 19870408 20160801 2 084

Pembimbing II


Meilina Ratna Dianti S.Kep., Ns., M.Kep
NIP. 19820523 200912 2 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi


Dr. Rohatul Muti'ah, M. Kes. Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**STUDI RASIONALITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN
DEWASA EPILEPSI DI RAWAT INAP RSUD Dr. SAIFUL ANWAR KOTA
MALANG PERIODE 2017**

SKRIPSI

Oleh :

MUBARAK YAHYA MUBARAK ALTARABI

NIM. 16670078

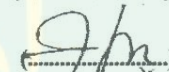
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm)

Tanggal: 07 DESEMBER 2018

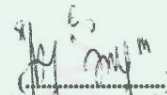
Ketua Penguji : Meifina Ratna Dianti, S.Kep., Ns., M.Kep
NIP. 19820523 200912 2 001



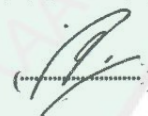
Anggota Penguji 1. Abdul Hakim, M.P.I, M. Farm, Apt
NIP. 19761214 2009 1 002



2. Siti Maimunah, M.Farm, Apt
NIP. 19870408 20160801 2 084



3. Ach Nashichuddin, MA
NIP. 19640526 201802201 1 206



Mengesahkan,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Rohatul Muti'ah, M. Kes. Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

MOTTO

Take time To Think,It Is The Source Of Power

Take time To Read,It Is The Foundation Of Wisdom

Take time To Quiet,It Is The Opportunity To Seek God

Take time To Dream,It Is The Future Made Of

Take time To Pray, It Is The Greatest Power On Earth

- MUBARAK.Y.M -

Kalu Anda Lunak Terhadap Diri Anda,

Kehidupan Akan Keras Terhadap Anda

Tetapi.....

Kalu Anda Keras Terhadap Diri Anda ,

Kehidupan Akan Lunak Terhadap Anda .

- MUBARAK.Y.M -



PERSEMBAHAN

Teriring doa dan syukur ,

Skripsi ini penulis persembahkan kepada

Ayah yahya Mubarak dan ibu saud hassan haj

Yang telah membri semangat dan selalu mendoakanku

Saudara dan Teman temanku

Termakasih telah memberikan semangat, dukungan dan doa kepada penlis



PERNYATAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mubarak Yahya Mubarak Al-Tarabi

NIM : 16670078

Program studi : Farmasi

Fakultas : kedokteran Dan Ilmu Kesehatan

Judul penelitian : Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada Pasien Dewasa Epilepsi Di Rawat Inap Rsud Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 07 Desember 2018



Mubarak Yahya Mubarak Al-Tarabi

NIM. 16670078

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah S.W.T atas segalanikmat, karunia, dan ilmu yang bermanfaat sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul “Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada Pasien Dewasa Epilepsi Di Rawat Inap Rsud Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017” sebagai salah satu untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang farmasi di Fakultas Kedokteran dan ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Abdul Haris, M. Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Prof. Dr. Dr. Bambang Pardjianto, Sp.B, Sp.BP-RE (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt, selaku ketua Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan Bapak Abdul Hakim, S.Si., M.PI.,M.Farm Apt. selaku Sekretaris Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, sekaligus dosen penguji Utama dan arahan selama perkuliahan.
4. Ibu Siti Maimunah, M.Farm., Apt. selaku pembimbing pertama atas segala bimbingan yang memotivasi dan memberikan banyak arahan kepada penulis untuk menguasai

- materi-materi dalam skripsi Dan Ibu Meilina Ratna Dianti, S. Kep., NS., M.Kep. selaku pembimbing kedua dan dukungan selama penyusunan skripsi.
5. Bapak Yuwono.S.Sos. selaku staf administrasi Jurusan Farmasi atas bantuan dalam pengurusan administrasi kampus dan Ibu Fauziah Eni P, S. Si yang sangat baik dan hebat beliau selalu membantuin saya selama saya kuliah di jurusan farmasi.
 6. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
 7. Terimakasih Untuk Keluarga Besar Tercinta Ibu,Ayah,Yang Sangat Hebat ,Sangat Sabar Dan Penuh Kasih Sayang Mengasuh Mubarak Dari Kecil Hingga Sampai Saat Ini Akhirnya Mubarak Lulus S1,I Love Ayah (Yahya) Dan Ibu (Saud),Semoga Perpanjang Umur Dan Sehat Selalu ,Amin.
 8. Saudara-saudara penulis, Mohammed, majid, Anwar,Ahmed, Nasim, Nurah, Enas ,hadirnya kalian menjadi motivasi adek untuk mejadi lebih baik.
 9. Seluruh teman-teman di Jurusan Farmasi angkatan 2014 “Golfy 2014” yang berjuang bersama-sama untuk meraih mimpi dan terima kasih untuk setiap kenangan indah yang dirajut bersama dalam menggapai impian dan Seluruh saudara, teman kenalan, adik-adik angkatan Jurusan Farmasi, dan pihak lain yang tak bias disebutkan satu persatu atas inspirasi dan motivasi secara langsung maupun tidak langsung. Penulis menyadari penyusunan skripsi tidak luput dari kekurangan. Segala kritik dan saran membangun penulis harapkan guna tersusunnya lebih baik. Besar harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan semua pihak pada umumnya. Amin.

Wassalamu’alaikum Wr. Wb.

Malang,07 Desember 2018

Peneliti

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
MOTTO	
PERSEMBAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
KATA PENGANTAR	
DAFTAR ISI	i
DAFTAR LAMPIRAN	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
ABSTRAK	viii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2. Tujuan Khusus	9
1.4. Manfaat Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sistem Saraf Pusat	10
2.1.1Anatomi Sistem Saraf Pusat	10
2.1.2Mikroanatomi Otak	12
2.1.3Sistem Neurotransmitter Pada Sistem Saraf Pusat	13
2.2Pengertian Epilepsi	14
2.2.1Definisi Epilepsi	14
2.2.2Epidemiologi	15
2.2.3Etiologi	16
2.2.4Patofisiologi	17
2.2.5Diagnosis	19
2.3 Klasifikasi Kejang dan Tipe Epilepsi	19
2.3.1 Kejang Umum (generalized seizure)	20
a. Absen (Petit Mal).....	20
b. Mioklonik	20
c. Klonik Kejang.....	20
d. Tonik	20
e. Tonik-Klonik	21
f. Atonik Kejang	21
g. Spasme Infantil	21
2.3.2 Kejang Parsial	21
a.Kejang Parsial Sederhana.....	22
b.Kejang Parsial Kompleks.....	22
2.3.3 Kejang Unclassified	22

2.3.4 Status Epileptikus.....	23
2.4 Pemeriksaan Penderita Epilepsi.....	23
2.4.1 Anamnesis	23
2.4.2 Pemeriksaan Laboratorium	23
2.4.3 Pemeriksaan Penunjang	24
2.5 Penatalaksanaan Epilepsi	24
2.6 Terapi Epilepsi	25
2.6.1 Tujuan Terapi Epilepsi	26
2.6.2 Strategi Terapi	26
2.6.3 Macam-macam Terapi	26
2.6.3.1 Terapi Non-Farmakologi	26
2.6.3.2 Terapi Farmakologi.....	27
2.6.3.2.1 Kategori OAE	27
2.6.4. Obat Antiepilepsi	31
2.6.3.1 GABA-Glutamat dependent	31
2.6.3.2 Mengurangi Efek Eksikatori Glutamat	40
2.6.3.3 Blokade Kanal Natrium atau Kalsium	45
2.6.3.4 Blokade Kanal Kalsium Tipe-T	53
2.6.5. Prinsip Penggunaan OAE.....	61
2.6.6 Aspek-aspek yang harus diperhitungkan dalam memilih OAE	62
2.7 Pemilihan OAE.....	63
2.8 Efek Samping OAE	64
2.9 Dosis OAE.....	67
2.10 Penggunaan Obat Rasional	69
2.11 Penggunaan Obat Tidak Rasional	72
2.12 Rumah Sakit Syaiful Anwar Kota Malang.....	73
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Kerangka Konseptual	75
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	76
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	79
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	79
4.2.1 Waktu	79
4.2.2 Tempat Penelitian.....	79
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	79
4.3.1 Populasi	79
4.3.2 Sampel	79
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	80
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	80
4.4.1 Variabel Penelitian	80
4.4.2 Definisi Operasional	80
4.4.3. Penggunaan obat Rasional	80
4.5 Prosedur Penelitian	82
4.6. Pengolahan Data	83
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	83
5.1 Demografi Pasien	83

5.1.1 Jenis Kelamin.....	83
5.1.2 Usia Pasien	84
5.2 Gambaran Penggunaan OAT.....	85
5.2.1. Tipe Obat Antiepilepsi	86
5.2.1.1. Obat Antiepilepsi Tipe Oral.....	86
5.2.1.2. Obat Antiepilepsi Tipe Injeksi	87
5.3 Analisis Rasionalitas Penggunaan Obat Pasien Epilepsi	88
5.3.1 Ketepatan Indikasi	90
5.3.2 Ketepatan Pemilihan obat	91
5.3.3 Ketepatan Dosis Obat	92
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 kesimpulan	94
6.2 Saran	94
DAFTAR PUSTAKA.....	95
LAMPIRAN.....	99



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bagian Utama Otak Manusia	11
Gambar 2.2 Struktural Neuron.....	12
Gambar 2.3 Pelepasan molekul neurotransmitter oleh neuron presinaptik ke dalam celah sinaptik.....	13
Gambar 2.4 Mekanisme Inhibisi Obat Anti Epilepsi.....	28
Gambar 2.5 Mekanisme Eksitasi Obat Anti Epilepsi	29



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 OAE Tiap Jenis Seizure	63
Tabel 2.2 Efek Samping OAE	65
Tabel 2.3 Dosis Obat Antiepilepsi Untuk Dewasa	68
Tabel 5.1 Pemberian tipe OAE secara oral pada pasien dewasa Epilepsi	87
Tabel 5.2 Pemberian tipe OAE secara intravena (i.v) pada pasien dewasa Epilepsi	88



DAFTAR SINGKATAN

<i>EEG</i>	: <i>Electrocephalography.</i>
PERDOSSI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
OAE	: Obat Anti Epilepsi
<i>WHO</i>	: <i>World Health Organization</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daraeh
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SST	: Sistem Saraf Tepi
SSS	: Sistem Saraf Somatik
ADH	: Antidiuretik Hormon
Ach	: Asetilkolin
<i>GABA</i>	: <i>Gamma –amino butyric acid</i>
<i>ATP</i>	: <i>Adenosine Trifosfat</i>
<i>5HT</i>	: <i>Hidroxytryptamine Reseptor</i>
<i>ILAE</i>	: <i>International League Against Epilepsy</i>
<i>MRI</i>	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
<i>CT scan</i>	: <i>Computerized Tomographic Scan</i>
<i>ACTH</i>	: <i>Adrenocorticotropic Hormon</i>
<i>AMPA</i>	: <i>Alpha –amino-3-hidroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid</i>
<i>NMDA</i>	: <i>N-methyl-D-asartate</i>
<i>NICE</i>	: <i>National institute for health and excellence Guideline.</i>
ASI	: Air Susu Ibu
PPOK	: Penyakit Paru Obstruksi Kronis
AS	: Amerika Serikat
<i>CYP3A</i>	: <i>Enzim Sitokrom P3A</i>

<i>CYP-450</i>	: <i>Enzim Sitokrom P-450</i>
<i>TSH</i>	: <i>Thyroid Binding Globulin</i>
<i>SV2A</i>	: <i>Synaptic Vesicle Glycoprotein 2</i>
<i>TBI</i>	: <i>Traumatic Brain Injury</i>
<i>RUM</i>	: <i>Rational Use Of Medicine</i>
<i>POR</i>	: Penggunaan Obat Rasional
<i>AINS</i>	: <i>Antiinflamasi Non Steroid</i>
<i>PIO</i>	: Pelayanan Informasi Obat
<i>PTO</i>	: Pemantauan Terapi Obat
<i>MESO</i>	: Monitoring Efek Samping Obat
<i>EPO</i>	: Evaluasi Penggunaan Obat
<i>PKOD</i>	: Pemantauan Kadar Obat Dalam Darah



ABSTRAK

Al-Tarabi Mubarak Yahya M . 2018 . Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada Pasien Dewasa Epilepsi Di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017. Skripsi. Jurusan Farmasi , Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Siti Maimunah, M.Farma, Apt, Pembimbing II: Meilina Ratna Dianti, S. Kep., NS., M.Kep.

Epilepsi merupakan salah satu gangguan kronis otak yang sering ditemukan di dunia, epilepsi menunjukkan gejala serangan yang berulang-ulang yang terjadi akibat adanya ketidaknormalan kerja sebagian atau seluruh jaringan otak karena cetusan listrik pada sel saraf. Rasionalitas Penggunaan Obat adalah pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis, dalam indikasi, pemilihan dan dosis obat yang tepat untuk pasien epilepsi. Tujuan: menganalisis ketepatan indikasi, pemilihan obat dan dosis Rasionalitas pola penggunaan obat anti epilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr Saiful Anwar kota Malang. Periode 2017, berdasarkan standar pedoman *National institute for health and excellence Guideline, 2014*, Pedoman Tatalaksana Epilepsi, Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Metode: non eksperimental observasional menggunakan rancangan deskriptif dan menggunakan rancangan retrospektif melalui data rekam medis pasien epilepsi. Sampel: penelitian ini sebanyak 50 rekam medis pasien dewasa epilepsi rawat inap dengan teknik Pengumpulan data menggunakan purposive sampling. Hasil: studi Rasionalitas pola Penggunaan Obat antiepilepsi yang diberikan pada pasien epilepsi adalah fentoin 100 mg intravena dan asam valproat kapsul 250 mg orally, obat meliputi aspek kesesuaian indikasi frekuensi penggunaan sebesar 50% , aspek kesesuaian dosis frekuensi penggunaan sebesar 50% dan pemilihan obat frekuensi penggunaan sebesar 50% .

Kata Kunci : Obat Antiepilepsi, Ketepatan Indikasi, Pemilihan obat, Dosis, RSUD Dr Saiful Anwar.

ملخص البحث

التراحي مبارك يحي مبارك . ٢٠١٨ دراسة عقلانية استخدام الأدوية المضادة للصرع للمرضى الصرع البالغون في المستشفى في مستشفى الدكتور سيف الانوار في مدينة مالانج للسنة ٢٠١٧ قسم الصيدلة ، كلية الطب والعلوم الصحية ، جامعة مولانا مالك ابراهيم الإسلامية الحكومية ، مدينة مالانج، المشرفة الاولى: سيتي ميمونه، ام ،فارم،ابيت.المشرفة الثانية: مليانة رتنا ديانتى نس،ام،كيب.

.الكلمات المفتاحية : الأدوية المضادة للصرع ، دقة استخدام، اختيار الأدوية ، الجرعة ، مستشفى لدكتور سيف الانوار .

الصرع هو أحد الاضطرابات المزمنة في المخ التي نادراً ما توجد في العالم. يظهر الصرع كاضطراب دماغي مزمن يصاحبه أعراض من خلال عدة هجمات متكررة تحدث بسبب عمل شاذ مؤقت في جزء أو كل نسيج الدماغ بسبب الصدمات الكهربائية على الخلايا العصبية. فاستخدام الادوية العقلانية عندما يتلقى المريض دواءً مناسباً للاحتياجات السريرية وهو دقة اختيار , الجرعة, مؤشر الدواء الدقيق لمرضى الصرع الهدف: عبارة عن تحليل دقة استخدام الادوية العقلانية المضادة للصرع في مرضى الصرع البالغين في المستشفى في مستشفى الدكتور سيف أنور بمدينة مالانج (2017) بناءً على إرشادات المعهد الوطني للصحة والتميز (2014) ، إرشادات إدارة الصرع والصرع مجموعة دراسة جمعية أطباء الأعصاب الإندونيسية. الطريقة: الرصد غير التجريبي باستخدام التصميم الوصفي واستخدام التصميم بأثر رجعي من خلال بيانات السجلات الطبية لمرضى الصرع. العينة: أجريت هذه الدراسة باختيار 50 سجلاً طبياً لمرضى الصرع البالغين في المستشفى. وتمت الدراسة في مستشفى الدكتور سيف الأنوار. أخذت تقنيات جمع البيانات باستخدام أخذ العينات الهادف. النتائج: دراسة عقلية لنمط استخدام الأدوية المضادة للصرع الممنوحة لمرضى الصرع شملت نوعين من الأدوية التي هي فينتوين 100 ملغ عن طريق الوريد وكبسولات حمض فالبرويك 250 ملغ تعطي للمرضى فمويا. يشمل الدواء مؤشر جانب المطابقة لاستخدامه بنسبة 50٪، واستخدام الجرعة بنسبة 50٪ واختيار الدواء بنسبة 50٪.

ABSTRACT

Al-Tarabi Mubarak Yahya M. 2018. Rationality Of Anti Epilepsy Drugs Use Study In Epilepsy Adult Patients In The Hospital Dr. Saiful Anwar Regional General Hospital, Malang Period 2017. Thesis. Department Of Pharmacy, Medicine And Health Science faculty, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor I: Siti Maimunah, M. Farma, Apt, Supervisor II: Meilina Ratna Dianti, S. Kep., NS., M.Kep.

Epilepsy is one of the chronic disorders of the brain that rarely found in the world. Epilepsy as a chronic brain disorder showed the symptoms of multiple repeated attacks that occur due to temporary work of abnormalities in part or all of the brain tissue due to electric shocks on nerve cells. Rationality use of drugs appears when the patient receives a medication that is suitable for clinical needs which are indication, selection and dosage of the accuracy drug for epilepsy patients. Objective: to analyze the rationality of accuracy of indication, selection and dosage of the anti-epileptic drug use in adult epilepsy patients hospitalized in Dr. Saiful Anwar Hospital Malang City Period (2017) based on the National Institute for Health and Excellence Guidelines (2014), Epilepsy Management Guidelines and Epilepsy Study Group of the Indonesian Neurologist Association. Method: non-experimental observational using descriptive design and using retrospective design through medical record data of epilepsy patients. Sample: this study was conducted around 50 medical records of adult epilepsy patients hospitalized in Dr. Saiful Anwar Hospital. Data collection techniques were taking by using purposive sampling. Results: Study of rationality of pattern of using anti-epileptic drugs given to epilepsy patients included two kinds of medicines which are phenytoin 100 mg intravenously and valproic acid capsules 250 mg given to patients orally. Drug includes aspect indication of frequency use is 50%, dose frequency use is 50% and drug selection frequency use is 50%.

Keywords: Antiepileptic Drugs, Accuracy of Indications, Selection of drugs, Dosage, Dr Saiful Anwar Hospital.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Islam adalah agama yang menjadi pondasi bagi umat manusia dalam bertindak maupun mengambil keputusan, serta memiliki nilai-nilai kebaikan untuk mempermudah segala urusan di dunia dengan beribadah, berusaha dan beramal yang dilandasi keimanan kepada Allah. Islam menaruh perhatian yang besar terhadap dunia kesehatan. Kesehatan merupakan modal utama untuk bekerja, beribadah dan melaksanakan aktifitas lainnya. Kesehatan merupakan sebuah keadaan yang tidak hanya terbebas dari penyakit akan tetapi meliputi seluruh aspek kebutuhan manusia yang meliputi aspek fisik, emosi, sosial dan spiritual. Sehat menurut batasan World Health Organization adalah keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial yang memungkinkan setiap manusia hidup produktif secara sosial dan ekonomi. Keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial sangat erat dengan kesehatan, oleh karena itu ajaran islam juga sangat sarat dengan tuntunan memelihara kesehatan jasmani dan kesehatan rohani (Mubarok, 2000).

Islam memiliki keluasan dalam segala sumber yang telah dijelaskan sesuai dengan isi didalam ayat-ayat Al-Qur'an. Pada ilmu kesehatan suatu penyakit bisa diobati dengan cara memeriksakannya ke dokter dan minum obat tetapi didalam islam telah dianjurkan selain manusia telah berusaha dan melakukan berbagai cara agar dapat menjaga kesehatannya yaitu bisa dilakukan dengan cara menjaga kesehatan fisik dan jiwa yang dilandasi dengan keimanan. Sesuai dengan pepatah dalam islam yang berbunyi "di dalam iman yang kuat terdapat jiwa yang sehat dan tubuh yang kuat" (Anwar, 2008).

Al Qur'an merupakan obat dan penyembuh bagi berbagai penyakit yang diderita manusia, baik penyakit medis, kejiwaan maupun penyakit akibat gangguan jin dan sihir. Sebagaimana diingatkan Allah dalam surat Al-Isra' ayat 82:

وَنَزَّلْنَا مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ
إِلَّا خَسَارًا ﴿٨٢﴾

Artinya : Dan Kami turunkan dari Al Quran suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian (Al-Isra' 82).

Sesungguhnya penyakit itu adalah pemberian dari Allah dan salah satu penawarnya ialah dengan pertolongan Allah SWT. Manusia adalah salah satu makhluk ciptaan Allah dan hanya Allah SWT sang pemilik jiwa dan raga manusia, maka sebaik-baiknya manusia adalah ia hanya meminta pertolongan kepada Allah dalam keadaan suka maupun duka. Penyakit memiliki banyak jenisnya baik itu penyakit ringan ataupun berat dan semua penyakit pasti memiliki penawarnya salah satunya dengan cara mendekatkan diri kepada Allah SWT. Ketika kondisi tubuh manusia

tidak bisa lagi beraktivitas seperti biasanya, banyak cara yang dilakukan untuk menyembuhkannya agar dapat beraktivitas kembali dan itu adalah salah satu bentuk usaha yang dilakukan dalam pengobatan. Memilih cara pengobatan bisa dilakukan dengan berobat secara medis ataupun obat-obatan herbal, di samping itu sebaiknya selalu ingat dan mendekatkan diri kepada Allah salah satunya dengan mengerjakan shalat malam dan tahajjud. Dimana dalam mengerjakan shalat malam dan tahajjud tersebut terdapat banyak syafa'at terlebih jika dalam salah satu bacaan shalat itu mengandung bacaan ayat-ayat penyembuh (asy-syifa), insyaAllah tidak ada penyakit yang berat bagi Allah. Dalam Qs. Asy-syu'araa akan dijelaskan keajaiban dari pertolongan Allah yang begitu menakjubkan. Dia yang menjadikan penyakit dan dia pula yang menyembuhkannya, sebagaimana diingatkan Allah dalam surat Asy Syu'araa 80 :

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya : dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku (Asy Syu'araa 80)

Dalam Al-Qur'an terdapat banyak ayat-ayat syifa (penyembuh), sebaiknya kita membacanya di dalam shalat dan juga dapat memahami makna dari ayatnya. Dalam pengobatan itu adalah salah satu bentuk ikhtiar yang dijalankan, tetapi kesembuhan itu akan didapatkan disaat harapan yang ditujukan semata-mata pada pertolongan Allah SWT dalam menghadapi penyakit yang diderita. Kekuasaan itu adalah milik Allah semata jika Allah berkehendak tidak ada yang tidak mungkin bagi Allah, betapun berat penyakit seseorang dengan mudah Allah bisa menyembuhkannya.

Menurut Shihab (2002) dalam tafsir al-Misbah menyatakan bahwa kata “*wa idza maridltu*” berbeda dengan redaksi lainnya. Redaksinya menyatakan “apabila aku sakit” bukan “apabila Allah menjadikan aku sakit”. Sedangkan dalam hal penyembuhan beliau secara tegas menyatakan bahwa yang melakukannya adalah Allah. Dengan demikian terlihat dengan jelas bahwa segala sesuatu yang buruk seperti penyakit tidaklah pantas disandarkan kepada Allah, sedangkan penyembuhan penyakit adalah hal yang terpuji sehingga pantas untuk disandarkan kepada Allah. Namun perlu digaris bawahi bukan berarti upaya penyembuhan itu sudah tidak diperlukan lagi. Bahkan Rasulullah pun memerintahkan kita untuk berobat sebagaimana dikatakan dalam sabda beliau sebagai berikut:

الدَّاءُ بَرَأٌ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ ((رواه مسلم عن جابر، عن رسول الله صلى الله عليه وسلم أنه قال ((لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءٌ

“Diriwayatkan dari Jabir r.a, dari Rasulullah SAW bersabda;”Setiap penyakit itu ada obatnya. Apabila obat suatu penyakit telah tepat sembuhlah ia dengan ijin Allah” (HR. Muslim).

Epilepsi menurut World Health Organisation (WHO, 2016) merupakan salah satu penyakit otak yang sering ditemukan didunia,epilepsi sebagai suatu gangguan kronik otak yang menunjukkan gejala-gejala beberapa serangan yang berulang-ulang yang terjadi akibat adanya ketidak normalan kerja sementara sebagian atau seluruh jaringan

otak karena cetusan listrik pada sel saraf peka rangsang yang berlebihan yang dapat menimbulkan kelainan motorik, sensorik, otonom atau psikis yang timbul tiba-tiba dan disebabkan oleh lepas muatan listrik abnormal sel sel otak. Berdasarkan tanda klinik dan data *EEG (Electroencephalography)*, klasifikasi kejang dibagi menjadi dua yaitu Kejang umum (*generalized seizure*) kejang yang terjadi jika aktivasi terjadi pada kedua hemisfer otak secara bersama-sama sebagai *Infantile spasms/ West syndrome*, *Clonic seizure*, *Tonic seizure*, *Myoclonic seizure*, *Abscense attacks/ petit mal*, *Tonic-clonic convulsion* dan Kejang parsial/ fokal yaitu kejang yang terjadi jika aktivasi dimulai dari daerah tertentu dari otak sebagai *Simple partial seizure dan Complex partial seizures* (Ikawati, 2011).

Epilepsi merupakan penyakit kronis di bidang neurologi dan penyakit kedua terbanyak setelah stroke di dunia. Epilepsi ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan mortalitas. Menurut (WHO, 2012) diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia. menyebutkan bahwa kejadian epilepsi di negara maju berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan di negara berkembang 100 per 100.000 ribu. Epilepsi dapat menyerang pada laki-laki ataupun perempuan. Secara umum diperkirakan ada 2,4 juta kasus baru setiap tahun, dan 50% kasus terjadi pada masa kanak-kanak atau remaja (WHO, 2006). Insiden tertinggi terjadi pada umur 20 tahun pertama, menurun sampai umur 50 tahun, dan setelah itu meningkat lagi (Ikawati, 2011).

Di Indonesia jumlah kasus epilepsi dari data Perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2012 (dalam Kartika, 2013) menyebutkan penderita epilepsi mencapai 1,8 juta per 220 juta penduduk, sedangkan pada tahun 2012 banyaknya penderita epilepsi sekitar 250 ribu penderita. Pada tahun 2013 di Indonesia penelitian dari kelompok studi epilepsi perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia pada 18 Rumah Sakit di 15 kota pada tahun 2013 selama 6 bulan. Didapatkan 2288 pasien terdiri atas 487 kasus baru dan 1801 kasus lama. Rerata usia kasus baru adalah $25,06 \pm 16,9$ tahun, sedangkan usia pada kasus lama adalah $29,2 \pm 16,5$ tahun (Octaviana dan Khosama, 2014). Sedangkan di Jawa Timur belum ada data pasti tentang prevalensi maupun insiden epilepsi namun dapat diperkirakan jumlah orang dengan epilepsi yang masih mengalami kejang dan membutuhkan pengobatan yaitu berkisar hingga 1,8 juta orang dari 200 juta penduduk (Hawari, 2010).

Obat anti epilepsi (OAE) terdiri dari beberapa golongan, antara lain golongan Barbiturat yang meliputi obat Phenobarbital dan Primidon, Golongan benzodiazepin meliputi obat Clobazam, Clonazepam, Diazepam, dan Lorazepam. Golongan Hydantoin meliputi obat Fenitoin. Serta golongan lain meliputi Asam Valproat, Gabapentin, Lamotigrine (Welss *et al.*, 2015). Monoterapi dengan salah satu obat standar epilepsi seperti fenitoin, karbamazepin, fenobarbital dan fenitoin dan asam valproat penyakit epilepsi (WHO, 2016).

Epilepsi pada anak berbeda dengan epilepsi pada dewasa. Menurut Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia tahun 2012 (PERDOSSI) dewasa akan menyatakan bahwa obat epilepsi pasiennya harus diminum seumur hidup, namun berbeda halnya dengan anak-anak. Pada anak-anak, terutama sampai anak umur 7 tahun, masih ada pertumbuhan

otak. Otak yang baru bertumbuh dapat mengambil alih fungsi bagian yang rusak (pada epilepsi) jika tidak ada kerusakan yang bertambah. Dalam hal ini, kerusakan otak terjadi lagi jika ada kejang. Karenanya diupayakan agar tidak ada kejang lagi pada anak dengan obat-obat anti epilepsi sampai kerusakan otaknya tergantikan oleh bagian otak baru yang sedang bertumbuh. Lama waktu yang dibutuhkan untuk proses ini sekitar 2 tahun, oleh karenanya obat anti epilepsi pada anak akan diberikan sampai 2 tahun bebas kejang. Artinya jika seorang anak sudah minum obat anti epilepsi selama satu setengah tahun kemudian mengalami kejang, penderita harus minum obat lagi dari awal (dengan dosis yang disesuaikan dengan berat badannya) sampai 2 tahun bebas kejang.

Pada tahun 1985, konferensi WHO di Kenya melahirkan gagasan mengenai penggunaan obat yang rasional (Hogerzeil, et al., 1993). Pengobatan dikatakan rasional bila pasien menerima obat yang tetap sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dengan dosis yang sesuai, dalam jangka waktu pengobatan yang cukup dan dengan biaya seminimal mungkin bagi pasien dan komunitasnya (Santoso, 1998). Berdasarkan definisi tersebut, persepsian secara rasional harus memenuhi kriteria tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis dan aturan pakai. Menurut WHO pemakaian obat secara rasional bila sesuai dengan indikasi penyakit atau penegakan diagnosis, tersedia setiap saat dengan harga terjangkau, diberikan dengan dosis yang tepat, lama pemberian yang tepat, dan dosis yang diberikan harus efektif, dengan mutu terjamin, dan aman (Nasution dan Lubis, 1992).

Penggunaan obat tidak rasional ialah yang mencakup masalah pemberian obat yang sebenarnya tidak dibutuhkan tetapi diresepkan, obat yang salah, tidak aman, atau tidak efektif tetapi tetap diresepkan atau diserahkan, obat yang efektif tersedia tetapi tidak digunakan, dan penggunaan obat yang tidak benar oleh pasien. Contoh penggunaan obat tidak rasional seperti a). Polifarmasi yaitu terjadi ketika pasien menggunakan banyak dari kebutuhan yang seharusnya. Biasanya polifarmasi dinilai dengan menghitung jumlah obat rata-rata yang diresepkan pada pasien. b) Penggunaan obat yang tidak perlu yaitu pengobatan yang diterima pasien tidak diperlukan. Penggunaan obat yang tidak diperlukan biasanya sering tidak sesuai dengan kebutuhan terapi. c) Penggunaan obat yang salah biasanya sering terjadi dalam persepsian ataupun penyerahan obat pada pasien. Data dari Negara maju dan Negara yang dalam masa transisi mengindikasikan bahwa kurang dari 40% pasien yang menerima terapi sesuai dengan standar terapi. d) Penggunaan obat yang tidak efektif dan obat dengan keamanan yang diragukan yaitu penggunaan obat yang tidak efektif kadang-kadang diberikan pada pasien karena sudah umum digunakan atau karena pasien berfikir bahwa obat yang umum diresepkan adalah yang lebih baik. e) Obat yang tidak aman yaitu kemungkinan terjadinya efek samping yang berat terjadi ketika obat yang tidak aman diresepkan (WHO, 1985).

Berdasarkan penelitian Veronica Fideliawati tahun 2017 dengan judul penelitian evaluasi penggunaan asam valproat pada pasien epilepsi yang dilakukan di rumah sakit Bethesda Yogyakarta. Terdapat hasil evaluasi penggunaan

asam valproat meliputi aspek kesesuaian dosis dan frekuensi penggunaan sebesar 15,38%, aspek interaksi obat yang muncul sebesar 7,69% , aspek efek samping pengobatan yang muncul sebesar 20,51%, dan untuk aspek pencapaian remisi sebanyak 56,41%, kasus sudah mencapai target remisi yaitu 6 bulan bebas kejang Sehingga pola perespan obat asam valproat pada pasien epilepsi sudah rasional. (veronica fideliawati, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut mendorong peneliti untuk meneliti tentang penggunaan obat rasional karena pada penggunaan obat anti epilepsi yang rasional ialah seleksi anti epilepsi yang selektif terhadap kejang berulang akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan dan paroksimal penyebab hiperaktivitas listrik sekelompok sel saraf di otak yang spontan, serta bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut sejalan dengan hal itu memiliki potensi terkecil untuk menimbulkan kejang berulang (kekambuhan), infeksi parasit pada sistem saraf pusat ataupun risiko lain bagi pasien (Ikawati, 2011).

Dasar penggunaan obat anti epilepsi secara rasional tersebut diharapkan terjadi dampak positif terhadap perilaku dokter untuk menggunakan anti epilepsi secara rasional, efektivitas klinik yang tinggi dalam perawatan penderita, tidak terjadinya kelebihan lepasnya muatan listrik neuron otak dan menurunkan tingkat kekambuhan untuk mengoptimalkan kualitas hidup penderita epilepsi (Ikawati, 2011).

Berdasarkan penggunaan obat rasional memerlukan beberapa kriteria diantaranya yang meliputi tepat pemilihan obat perlu dilakukan karena selain berdasarkan jenis sindrom epilepsi juga harus dipertimbangkan berdasarkan umur, jenis kelamin, kondisi tubuh, berat badan dan respons masing-masing pasien memiliki perbedaan terhadap pengobatan yang diberikan. Pemilihan obat anti epilepsi sendiri tidak sama pada masing-masing orang, karena pemilihan didasarkan pada jenis kejang atau bangkitan epilepsinya, frekuensi kejang, penyebab kejang, serta efek sampingnya. Tepat indikasi dipilih dengan bertujuan untuk kesesuaian obat yang diberikan berdasarkan gejala yang ditimbulkan, dan pentingnya penetapan pada dosis bertujuan sebagai optimalisasi terapi dengan dosis individu ketika obat sudah dipilih terapi seharusnya dimulai dari dosis yang paling rendah yang direkomendasikan dan pelan-pelan dinaikkan dosisnya sampai kejang terkontrol dengan efek samping obat yang minimal (dapat ditoleransi). Sehingga perlu dilakukan evaluasi respon klinik pasien terhadap dosis obat yang diberikan dengan melihat respon setelah obat mencapai kadar yang optimal dan kemudian memutuskan apakah selanjutnya dibutuhkan penyesuaian atau tidak. Setelah evaluasi dilakukan, baru kemudian dipertimbangkan adanya penambahan dosis. RSUD Dr. Syaiful Anwar kota malang dipilih sebagai tempat penelitian dikarenakan Rumah Sakit ini merupakan Rumah Sakit Umum Daerah kelas A yang ada di kota Malang yang menjadi rujukan pasien epilepsi di wilayah Jawa Timur setelah RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini dilakukan di Ruang Rawat Inap RSUD Dr. Syaiful Anwar dikarenakan Pemilihan rawat inap hanya untuk pasien yang kambuh, dan untuk penanganan lebih cepat agar kejang tidak sampai

berkelanjutan, meskipun jangka kejang hanya dalam hitungan menit tetapi bisa membahayakan atau bisa menyebabkan kematian, sehingga di lakukan rawat inap agar dapat minum obat dan mendapatkan istirahat yang baik. setelah pasien membaik maka di teruskan dengan rawat jalan.

Pemilihan rawat jalan tetap harus dalam pengawasan dokter dalam artian kontrol kejang dalam jangka sesuai yang sudah ditentukan oleh dokter, dan dukungan moril dari lingkungan sekitar. Sehingga pasien masih bisa melakukan kegiatan sehari hari. Secara teori penderita epilepsi bisa sembuh selama kejang terkontrol.pada ruang rawat inap terdapat arsip penyimpanan hasil dari pengobatan pasien epilepsi selama masa pemulihan, sehingga dapat mengetahui rasionalitas pengobatan obat anti epilepsi pada pasien epilepsi berdasarkan metode non-eksperimental (deskriptif) yaitu dengan menggunakan data Rekam Medis Pasien dewasa (26-45) dengan penyakit Epilepsi Di Rawat Inap RSUD Dr. Syaiful Anwar Kota Malang Periode 2017.

1.2.Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pola penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang periode 2017?
2. Bagaimanakah ketepatan indikasi ,ketepatan pemilihan obat , ketepatan dosis penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang periode 2017?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah menganalisis pola penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang periode 2017.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis ketepatan pemilihan obat pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang.
- b. Menganalisis ketepatan dosis obat pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang.
- c. Menganalisis ketepatan indikasi obat pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang.

1.4 Manfaat

1. Bagi Mahasiswa

Sebagai menambah wawasan pengetahuan tentang informasi yang dapat digunakan dari berbagai sumber referensi untuk meningkatkan ilmu pengetahuan tentang penyakit epilepsi.

2. Bagi Pasien

Sebagai sumber motivasi untuk mencapai kesembuhan berdasarkan anjuran dokter dan mengetahui informasi aturan pemakaian obat yang benar pada obat yang dikonsumsi serta mendapatkan informasi kesehatan tentang penyakit epilepsi.

3. Bagi Peneliti

Memberikan pengetahuan yang luas pada informasi yang didapatkan mengenai obat anti epilepsi khususnya bagi pasien epilepsi.

4. Bagi Rumah Sakit

Menjadi suatu evaluasi bagi dokter dan tenaga farmasi dalam meminimalisir ketidaktepatan dalam pemberian obat dan sebagai masukan ketika mengambil keputusan atau untuk merekomendasikan terapi yang akan dipilih untuk pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

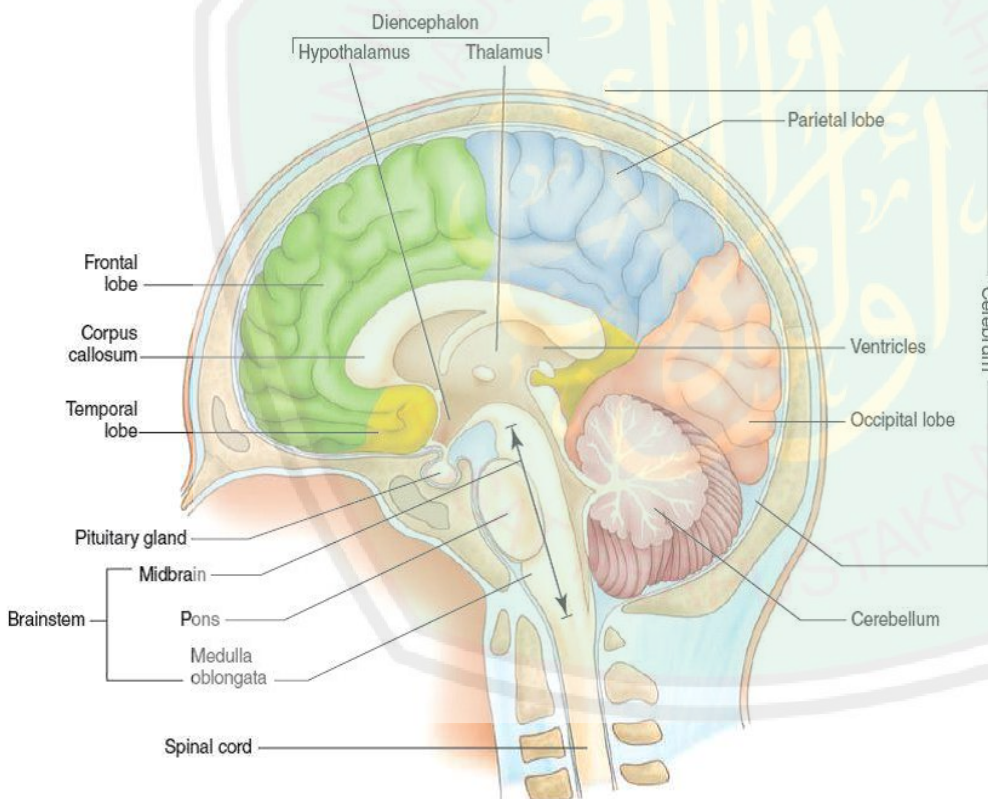
2.1 SISTEM SARAF PUSAT

2.1.1 Anatomi Sistem Saraf Pusat

Dalam tubuh sistem saraf berfungsi sebagai penerima rangsangan dari lingkungan atau rangsangan yang terjadi dalam tubuh, lalu mengubah rangsangan tersebut dalam perangsangan saraf, menghantar, memprosesnya sehingga dapat mengkoordinasikan dan mengatur fungsi tubuh melalui impuls-impuls yang dibebaskan dari pusat ke perifer. Secara struktural sistem saraf dibagi menjadi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (SST). Sedangkan secara fungsional sistem saraf dibagi menjadi sistem saraf somatik (SSS) dan sistem saraf otonom (Mutschler, 1999; Moore *et al.*, 2013). Sistem saraf pusat membantu makhluk hidup untuk menyesuaikan diri dengan lingkungannya dan bertahan hidup. SSP menerima rangsangan dari dalam dan luar tubuh melalui organ-organ perasa, menyaringnya, dan

memprosesnya menjadi informasi. Rangsangan akan kembali dikirim sesuai dengan informasi yang diterima, sehingga makhluk hidup akan dapat bereaksi dengan tepat dalam menjalani keadaan yang selalu berubah (Kahle *et al.*, 2000).

Sistem saraf pusat (SSP) terdiri atas otak (*encephalon*) dan *medulla spinalis*. Otak terletak dalam *cavum crania* yang dikelilingi oleh suatu capsula tulang, sedangkan *medulla spinalis* terletak pada *canalis vertebralis* tertutup oleh *columna vertebralis*. Sistem saraf pusat memiliki banyak neuron-neuron yang saling berhubungan satu sama lain yang disebut interneuron, terdapat di dalam otak ataupun *medulla*. Neuron merupakan unsur utama penyusun sistem saraf (Ariani, 2012 ; Kahle *et al.*, 2000). Otak dan *medulla spinalis* merupakan pusat utama terjadinya korelasi dan integrasi informasi saraf (Snell, 2006). Otak manusia dewasa memiliki berat rata-rata 1330 gram dan terbagi atas 4 bagian yaitu otak besar (*tensefalon*), otak antara (*diensefaon*), otak tengah (*mesensefalon*), dan otak belakang (*rombensefalon*). Otak belakang terdiri dari otak kecil (*serebelum*), *pons* (jembatan) dan *medulla oblongata* (sum-sum lanjutan) (Mutschler, 1999).



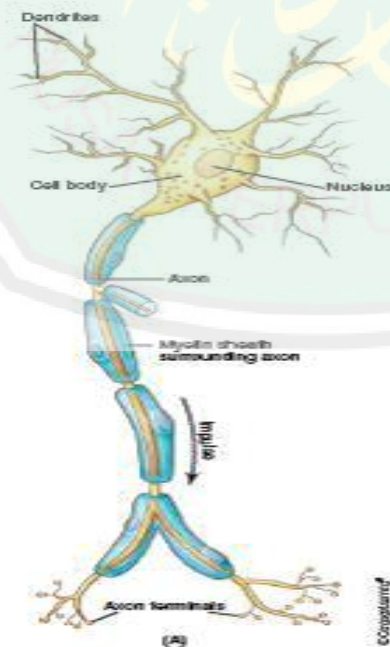
Gambar 2.1 Bagian utama otak manusia (Rizzo, 2016)

Otak besar merupakan awal hemisfer serebrum yang bertugas menentukan gerakan dibawah kemauan, pusat penglihatan pusat pendengaran dan pusat bicara. Otak antara terdiri dari *thalamus* dan *hipotalamus*. *Thalamus*

berfungsi untuk meneruskan informasi ke otak besar sedangkan *hipotalamus* berfungsi untuk pengaturan suhu, nafsu makan keseimbangan air oleh ADH serta pengaturan aktivitas irama psikobiologi seperti tidur (Ferdinand & Ariebowo, 2009; Sloane, 2003). Otak tengah adalah bagian otak paling kecil yang merupakan jalur motorik besar, mengandung pusat-pusat pengendalian keseimbangan dan gerakan-gerakan mata (Mutscher, 1999). Otak belakang terdiri dari *medulla oblongata*, *pons* dan otak kecil. Otak kecil (*cerebelum*) berfungsi dalam pengeturan keseimbangan dan koordinasi jalannya gerak, jembatan (*pons*) yang menghubungkan medula dengan bagian otak lain, berfungsi dalam pengaturan motorik (Satyanegara *et al.*, 2010).

2.1.2 Mikroanatomi Otak

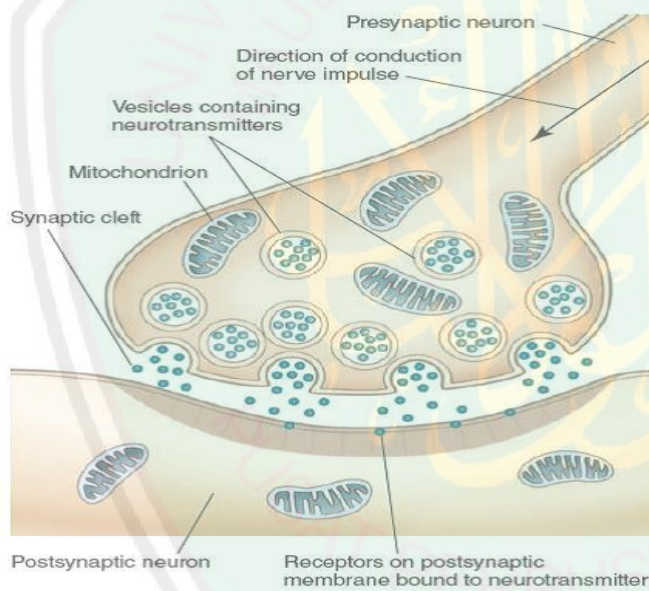
Neuron adalah unit struktural dan fungsional terkecil dalam sistem saraf yang merupakan unsur penyusun sistem saraf dan dikhususkan untuk komunikasi lebih cepat (Moore *et al.*, 2013). Jumlahnya diperkirakan sekitar dua belas milyar dan sebagian besar neuron terletak dalam korteks serebri (Ariani, 2012). Seperti pada gambar 2.2, sel saraf terdiri dari dendrit yang berfungsi sebagai penerima stimulasi dari neuron lain, badan sel atau soma berfungsi untuk menjaga kelangsungan hidup sel yang mengandung nukleus (informasi genetik dari neuron), akson berfungsi menghantarkan informasi, ujung akon (sinaptik) yaitu bagian sel saraf dimana informasi disampaikan dengan cara melepaskan neurotransmitter dari vesikel sinaptik (Corwin, 2007). Neuron berhubungan antara satu sama lain pada sinaps, titik kontak di antara neuron-neuron. Komunikasi terjadi melalui neurotransmitter (Moore *et al.*, 2013). Rangsangan saraf dapat disalurkan ke neuron yang sama jenisnya atau ke neuron yang substansi transmiternya berbeda (Kahle *et al.*, 2000).



Gambar 2.2 Struktural neuron (Rizzo, 2016)

2.1.3 Sistem Neurotransmitter Pada Sistem Saraf Pusat

Neurotransmitter adalah senyawa yang digunakan sel neuron untuk saling berinteraksi antara satu sama lain dan meneruskan impuls listrik antara sel-sel saraf secara kimiawi (Tjay & Raharja, 2007). Terdapat sekitar 30 neurotransmitter yang telah diketahui maupun yang masih dalam tahap penelitian termasuk norepinefrin, asetilkolin (ACh), dopamin, serotonin, GABA (asam gamaaminobutirat) dan glisin (Hartanto, 2006). Senyawa yang berfungsi sebagai neurotransmitter otak antara lain senyawa amin (dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin, asetilkolin, histamin), asam amino (GABA, glutamat, glisin, aspartat), nukleotida dan nukleosida (adenosine, ATP) dan peptida (Ikawati, 2011). Asetilkolin merupakan jenis neurotransmitter yang tersebar luas dalam system saraf (Kahle *et al.*, 2000)



Gambar 2.3 Pelepasan molekul neurotransmitter oleh neuron presinaptik ke dalam celah sinaptik (Rizzo, 2016).

Pada saat dilepaskan dari taut prasinaptik, neurotransmitter berikatan dengan sel reseptornya padapasca sinaptik sehingga menyebabkan hantaran potensial aksi, seperti pada gambar 2.3. Pelepasan neurotransmitter terjadi dalam 3 mekanisme utama yaitu difusi, degradasi enzimatik (contoh: asetilkolin), ambilan kembali atau *reuptake* (contoh: norepinefrin dan serotonin) (Hartanto, 2006). Neurotransmitter yang berperan dalam sindrom epilepsi dibedakan 2 macam yaitu eksitasi dan inhibisi. Neurotransmitter eksitasi (aktivitas pemicu kejang) yaitu glutamat, aspartat, asetilkolin, norepinefrin, histamin, faktor pelepas kortikotripin, purin, peptid, sitokin dan hormone steroid, sedangkan

neurotransmitter inhibisi (aktivitas penghambat) adalah GABA dan dopamine (Nordli dkk., 2006). Efek eksikator dan inhibisi pada membran pascasinaps neuron bergantung pada jumlah respon pascasinaps pada sinaps yang berbeda. Jika efek keseluruhannya adalah depolarisasi, neuron akan terstimulasi dan potensial aksi akan dibangkitkan pada segmen inisial akson dan impuls saraf dihantarkan sepanjang akson. Jika efek keseluruhannya adalah hiperpolarisasi, neuron akan diinhibisi dan tidak ada impuls saraf yang timbul (Snell, 2006).

2.2. Pengertian Epilepsi

2.2.1 Definisi Epilepsi

Epilepsi adalah kelainan neurologis kronik yang terdapat di seluruh dunia. Epilepsi dapat terjadi paling tinggi pada anak dan dewasa . Didefinisikan sebagai suatu kondisi neurologis yang ditandai oleh adanya kejadian kejang berulang (kambuhan) yang bersifat spontan disebabkan oleh pelepasan sinkron berulang, abnormal, dan berlebihan dari neuron otak (Ikawati, 2011). Serangan atau bangkitan epilepsi yang dikenal dengan nama *epileptic seizure* adalah manifestasi klinis yang serupa dan berulang secara paroksismal, yang disebabkan oleh hiperaktivitas listrik sekelompok sel syaraf di otak yang spontan dan bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut (*unprovoked*) (Shorvon, 2000).

Epilepsi yang terjadi pada masa anak dan dewasa bervariasi namun jenis epilepsi yang secara umum lebih sering terjadi adalah epilepsi umum. (Pinzon, 2006) Pada usia anak kejadian epilepsi menurun. Epilepsi pada kelompok usia ini biasanya dikarenakan cedera otak akut (kejang akut simptomatik). Tipe kejang yang sering terjadi pada awal masa usia dewasa adalah kejang umum idiopatik, terutama myoklonik dan tonik-klonik. Setelah itu kejang parsial lebih banyak ditemukan (Brodie, 2001).

Epilepsi merupakan manifestasi gangguan fungsi otak dengan berbagai etiologi, dengan gejala tunggal yang khas, yakni kejang berulang akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan dan paroksimal. Epilepsi ditetapkan sebagai kejang epileptik berulang (dua atau lebih), yang tidak dipicu oleh penyebab yang akut (Markand, 2009).

Bangkitan epilepsi adalah manifestasi klinis dari bangkitan serupa yang berlebihan dan abnormal, berlangsung secara mendadak dan sementara, dengan atau tanpa perubahan kesadaran, disebabkan oleh hiperaktivitas listrik sekelompok sel saraf di otak yang bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut. Lepasnya muatan listrik yang berlebihan ini dapat terjadi di berbagai bagian pada otak dan menimbulkan gejala seperti berkurangnya perhatian dan kehilangan ingatan jangka pendek, halusinasi sensoris, atau kejangnya seluruh tubuh (Miller, 2009).

Sindrom epilepsi adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis epilepsi yang terjadi bersama-sama meliputi berbagai etiologi, umur, onset, jenis serangan, faktor pencetus dan kronisitas (Engel Jr, 2006).

2.2.2 Epidemiologi

Epilepsi menurut World Health Organization (WHO) merupakan gangguan kronik otak yang menunjukkan gejala-gejala berupa serangan-serangan yang berulang-ulang yang terjadi akibat adanya ketidaknormalan kerja sementara sebagian atau seluruh jaringan otak karena cetusan listrik pada neuron (sel saraf) peka rangsang yang berlebihan, yang dapat menimbulkan kelainan motorik, sensorik, otonom atau psikis yang timbul tiba-tiba dan sesaat disebabkan lepasnya muatan listrik abnormal sel-sel otak (Gofir dan Wibowo, 2006).

Kata epilepsi berasal dari kata Yunani *epilambanein* yang kurang lebih berarti “sesuatu yang menimpa seseorang dari luar hingga ia jatuh”. Kata tersebut mencerminkan bahwa serangan epilepsi bukan akibat suatu penyakit, akan tetapi disebabkan oleh sesuatu di luar badan si penderita yakni kutukan oleh roh jahat atau setan yang menimpa penderita (Mutiawati, 2008).

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis yang umum terjadi di seluruh dunia (WHO, 2001). Insiden epilepsi di dunia masih tinggi yaitu berkisar antara 33-198 per 100.000 penduduk tiap tahunnya (WHO, 2006). Insiden epilepsi di negara maju ditemukan sekitar 50/100.000 penduduk, sementara di Negara berkembang mencapai 100/100.000 penduduk (WHO, 2001). Di Indonesia sendiri, prevalensi penderita epilepsi cukup tinggi yaitu berkisar antara 0,5%- 2% setiap tahun. Jadi, apabila penduduk Indonesia berjumlah sekitar 200 juta jiwa, maka kemungkinan penderita epilepsi sebanyak 1-4 juta jiwa. Sedangkan, insidensi epilepsi di Indonesia berkisar antara 11-34 orang/ 100.000 setiap tahun penduduk (Anonim, 2006).

Epilepsi dapat terjadi pada pria maupun wanita semua umur. Sebagian besar kasus epilepsi dimulai pada masa anak-anak (Purba, 2008). Insiden tertinggi terjadi pada umur 20 tahun pertama, menurun sampai umur 50 tahun, dan setelah itu meningkat lagi (Ikawati, 2011). Kajian Pinzon (2006) terhadap penelitian terdahulu menunjukkan insidensi epilepsi pada anak-anak adalah tinggi dan memang merupakan penyakit neurologis utama pada kelompok 12 usia tersebut, bahkan dari tahun ke tahun ditemukan bahwa prevalensi epilepsy pada anak-anak cenderung meningkat.

2.2.3. Etiologi

Dilihat dari penyebabnya, sekitar 70% kasus epilepsi yang tidak diketahui sebabnya (epilepsy idiopatik) dan 30% yang diketahui sebabnya (epilepsy simptomatik) (Perdossi, 2003). Epilepsi dapat disebabkan oleh abnormalitas aktivitas syaraf akibat proses patologis yang mempengaruhi otak, gangguan biokimia atau metabolik, dan lesi mikroskopik di otak akibat trauma pada saat lahir, atau cedera lain (Ikawati, 2011).

Menurut Harsono (1999) dari penyebabnya epilepsi ada 2 golongan yaitu:

a) Epilepsi primer (idiopatik)

Epilepsi primer hingga kini tidak ditemukan penyebabnya. Pada epilepsi primer tidak ditemukan adanya kelainan anatomik seperti trauma maupun neoplasma yang menimbulkan kejang. Ada dugaan bahwa terjadi kelainan

pada gangguan keseimbangan zat kimiawi dalam sel syaraf di area jaringan otak yang abnormal. Kejang yang terjadi dapat ditimbulkan karena abnormalitas susunan syaraf pusat.

b) Epilepsi sekunder (Simptomatik)

Epilepsi sekunder berarti bahwa gejala yang timbul ialah sekunder atau akibat dari adanya kelainan pada jaringan otak. Jadi pada epilepsi sekunder penyebabnya diketahui. Kelainan jaringan otak dapat dikarenakan bawaan sejak lahir atau adanya jaringan parut sebagai akibat kerusakan otak pada waktu lahir atau pada masa perkembangan anak, dewasa. Gangguan ini bersifat *reversible*, misalnya tumor, trauma, luka kepala, meningitis, dan lainnya. Obat antiepilepsi diberikan hingga penyakit primer dapat disembuhkan. Penyebab spesifik dari epilepsi sebagai berikut:

- a. Kelainan yang terjadi selama perkembangan janin, seperti ibu pada saat hamil menelan obat-obat tertentu yang dapat merusak otak janin, minum alkohol, mengalami infeksi, atau mengalami cedera.
- b. Kelainan yang terjadi pada saat kelahiran, seperti kurang oksigen yang mengalir ke otak (hipoksia) kerusakan karena tindakan.
- c. Kecenderungan timbulnya epilepsi yang diturunkan.
- d. Penyakit keturunan seperti Fenil Keto Uria (FKU), *sklerosis tube rose*, dan neurofibromatosis dapat menyebabkan kejang yang berulang.
- e. Cedera kepala yang dapat menyebabkan kerusakan pada otak.
- f. Radang atau infeksi (meningitis) pada otak dan selaput otak.
- g. Penyumbatan pembuluh darah otak atau kelainan pembuluh darah otak.
- h. Tumor otak, tetapi tidak umum pada anak, dewasa.
- i. kualitas hidup pada massa dewasa seperti depresi, kurang tidur, kejiwaan dan stres psikologi

Meningitis atau ensefalitis dan komplikasinya mungkin adalah penyebab kejang di semua kelompok usia. Hal ini dikarenakan adanya gangguan metabolik yang berat. Pada negara tropis dan subtropis, infeksi parasit pada sistem saraf pusat adalah penyebab umum kejang, faktor yang menjadi pencetus bagi para penderita penyakit epilepsi pada pasien dewasa, kurang tidur stres, gangguan emosional, kelelahan fisik, suhu tinggi, alkohol. (Harsono, 2001).

2.2.4 Patofisiologi

Dalam keadaan normal, lalu-lintas impuls antar neuron berlangsung dengan baik dan lancar. Apabila mekanisme yang mengatur lalu-lintas antar neuron menjadi kacau dikarenakan *breaking system* pada otak terganggu maka neuron-neuron akan bereaksi secara abnormal. Neurotransmitter yang berperan dalam mekanisme pengaturan ini adalah glutamat, yang merupakan *brain's excitatory neurotransmitter* dan GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*), yang bersifat sebagai *brain's inhibitory neurotransmitter* (Cotman, 2002). Golongan neurotransmitter lain yang bersifat eksitatorik adalah aspartat dan asetil kolin, sedangkan yang bersifat inhibitorik lainnya adalah noradrenalin,

dopamine, serotonin (5-HT), dan peptida. Neurotransmitter ini hubungannya dengan epilepsi belum jelas dan masih perlu penelitian lebih lanjut (Cotman, 2002).

Kejang adalah manifestasi paroksismal dari sifat listrik di bagian korteks otak. Kejang terjadi saat adanya ketidakseimbangan antara kekuatan eksitatori/ pemicuan dan inhibitori/ penghambatan dalam jaringan neuron kortikal (Ikawati, 2011). Menurut Cotman (2002), ketidakseimbangan antara eksitatori dan inhibitori tersebut terjadi secara tiba-tiba pada keadaan berikut ini:

1. Keadaan dimana fungsi neuron penghambat (inhibitorik) kerjanya kurang optimal sehingga terjadi pelepasan impuls epileptik secara berlebihan, disebabkan konsentrasi *GABA* yang kurang. Pada penderita epilepsi ternyata memang mengandung konsentrasi *GABA* yang rendah di otaknya (lobus oksipitalis). Hambatan oleh *GABA* ini dalam bentuk inhibisi potensial post sinaptik.
2. Keadaan dimana fungsi neuron eksitatorik berlebihan sehingga terjadi pelepasan impuls epileptik yang berlebihan. Disini fungsi neuron penghambat normal tetapi sistem pencetus impuls (eksitatorik) yang terlalu kuat. Keadaan ini ditimbulkan oleh meningkatnya konsentrasi glutamat di otak. Pada penderita epilepsi didapatkan peningkatan kadar glutamat pada berbagai tempat di otak.

3. Kategori Umur Menurut Depkes RI (2009):

- | | |
|----------------------|------------------|
| a) Masa balita | : 0 – 5 tahun, |
| b) Masa kanak-kanak | : 5 – 11 tahun. |
| c) Masa remaja Awal | : 12 – 16 tahun. |
| d) Masa remaja Akhir | : 17 – 25 tahun. |
| e) Masa dewasa Awal | : 26- 35 tahun. |
| f) Masa dewasa Akhir | : 36- 45 tahun. |
| g) Masa Lansia Awal | : 46- 55 tahun. |
| h) Masa Lansia Akhir | : 56 – 65 tahun. |
| i) Masa Manula | : > 65 tahun |

2.2.5. Diagnosis.

Diagnosis merupakan kesimpulan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang telah dikerjakan. Apabila telah diyakini bahwa kasus yang dihadapi adalah kasus epilepsi maka seyogyanya diagnosanya tidak terhenti pada epilepsi saja. Identifikasi jenis serangan maupun jenis epilepsi harus memperjelas diagnosa. Hal ini sangat diperlukan karena

berkaitan erat dengan rencana pemberian OAE. Sementara itu, pada kasus tertentu diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mencari faktor penyebabnya (Harsono, 2001).

Dalam situasi yang meragukan, maka dapat terjadi dua macam kekeliruan. Pertama, kasus bukan epilepsi dengan gejala yang sangat mirip epilepsy didiagnosa sebagai epilepsi. Kedua, kasus epilepsi yang gejalanya sangat samar atau tidak dikenal sebagai gejala epilepsi dianggap kasus bukan epilepsi. Kedua jenis kekeliruan tadi akan membawa akibat yang sangat merugikan kepada penderita, karena diagnosa tidak berubah dan terapinya tetap berdasarkan diagnosa yang keliru. Situasi yang merugikan akan mendorong pemikiran ke arah diagnosa banding. Konsekuensi diagnosa banding adalah pemikiran dan upaya untuk membuktikan berbagai kemungkinan yang ada. Secara teori, akan terjadi sederetan pemeriksaan tambahan yang biayanya cukup mahal. Sebaliknya, apabila tidak dilakukan pemeriksaan penunjang maka pihak pemeriksa tetap dalam keadaan ragu-ragu (Harsono, 2001).

Diagnosis epilepsi sebaiknya sampai dengan jenis epilepsi, gejala-gejala, dan faktor pencetus serangan. Hal ini sangat erat kaitannya dengan program terapi dan pemberian OAE. Disamping itu, apabila memungkinkan diagnosa etiologi ditegakkan pula, dengan demikian program terapi dan pemberian OAE dapat dibuat secara menyeluruh (Harsono, 2001).

2.3 Klasifikasi Kejang dan Tipe Epilepsi

Berdasarkan tanda klinik dan data *EEG (Electroencephalography)*, kejang dibagi menjadi 4 :

1. Kejang Umum (*generalized seizure*)

Kejang yang terjadi jika aktivasi terjadi pada kedua hemisfer otak secara bersama-sama, kejang umum adalah kejang yang muncul bersumber dari daerah luas di korteks di kedua belahan otak, pada kejang ini selalu disertai dengan hilangnya kesadaran (Shorvon, 2010). Kejang umum dibagi menjadi beberapa kategori, antara lain Absen (*petit mal*), mioklonik, klonik, tonik, tonik-klonik, atonik dan spasme infantil (Welss et al., 2015).

1. A) Absen (Petit Mal)

Merupakan kejang yang ditandai dengan hilangnya kesadaran secara tiba-tiba disertai dengan berhentinya aktivitas motorik. Seseorang yang mengalami kejang ini akan menghentikan aktivitasnya secara tiba-tiba dan seperti melamun dengan pandangan kosong, setelah kejang berakhir aktivitas akan dilanjutkan kembali seperti tidak terjadi apa-apa. Delapan puluh persen kejang ini berlangsung selama lebih kurang 10 detik, serangan dapat muncul kembali bahkan ratusan kali dalam sehari (Shorvon, 2010).

b) Mioklonik

Adalah salah satu kejang idiopatik pada sindrom epilepsi. Kejang ini dapat di stimulasi oleh kebisingan, tindakan yang mengejutkan dan stimulasi fotik. Terjadi terutama dalam beberapa jam pertama setelah bangun atau

ketika mengantar tidur (Shorvon, 2010). Kejang Mioklonik berlangsung singkat, keras, terjadi kontraksi otot dan melibatkan anggota tubuh pada satu atau kedua sisi tubuh atau seluruh batang otot (Ropper, 2001).

c) Klonik Kejang

Klonik berupa gerakan ritmik tangan dan kaki biasanya terjadi pada kedua sisi tubuh, kejang jenis ini jarang terjadi (Brashers, 2007).

d) Tonik

Kejang tonik berupa ekstensi leher, kontraksi otot-otot wajah dengan mata membuka lebar dan kontraksi otot-otot pernafasan, biasanya berlangsung selama 60 detik (Shorvon, 2010). Kejang ini sering terjadi pada saat pasien tidur, apabila serangan terjadi pada saat pasien berdiri maka pasien akan jatuh (Ikawati, 2011).

e) Tonik-klonik (Grand Mall)

Merupakan kejang yang menggambarkan epilepsi dalam persepsi umum masyarakat. Kejang ini paling banyak terjadi yaitu pada 10% populasi penderita epilepsi. Pasien yang awalnya berdiri akan tiba-tiba terjatuh jika mengalami kejang ini, diawali dengan fase tonik selama 10-30 detik dimana anggota badan akan kaku, rahang seperti terjepit dan terjadi sesak kemudian diikuti dengan fase klonik dimana gerakan kejang berasal dari keempat anggota badan, terjadi gangguan pernafasan dan keluar air liur atau bahkan busa dari mulut (Fauci et al., 2008; Shorvon, 2010).

f) Atonik Kejang

Merupakan kategori kejang yang paling parah, kejang ini dapat terjadi pada semua usia dan selalu berkaitan dengan meluasnya kerusakan otak dan ketidakmampuan belajar (Shorvon, 2010). Jika seseorang mengalami kejang ini akan tiba-tiba kehilangan masa otot sehingga seringkali terjatuh secara mendadak, lebih sering terjadi pada anak-anak (Utama & Ganiswarna, 2009).

g) Spasme Infantil

Yang dikenal dengan west syndrome yang ditandai dengan adanya sentakan tiba-tiba dan penegangan, lutut tertarik ke atas dan tubuh membengkok ke depan, biasanya terjadi pada penderita usia 3 sampai 12 bulan dan umumnya berhenti pada usia 2 sampai 4 tahun (Hantoro, 2013; Ikawati, 2011).

2. Kejang Parsial

Adalah kejang yang terjadi jika aktivasi dimulai dari daerah tertentu di otak (Ikawati, 2011). Kejang parsial atau fokal dibagi dalam beberapa kategori antara lain kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks dan kejang parsial general sekunder. Kejang parsial sederhana dicirikan ketika tidak ada gangguan kesadaran, kejang ini sering timbul dari korteks sensorimotor. Kejang parsial sederhana sendiri diklasifikasikan lebih lanjut menurut manifestasi

klinisnya menjadi motorik, sensorik, dan otonom atau psikis. Kejang parsial kompleks dicirikan bila disertai gangguan kesadaran, memiliki fokus di lobus temporal (Ropper, 2001).

a) Kejang Parsial Sederhana

Kejang parsial sederhana dicirikan tidak ada gangguan kesadaran, diakibatkan oleh penyakit cerebral fokal. Setiap daerah kortikal mungkin akan terganggu terutama pada bagian lobus frontal dan temporal, biasanya hanya berlangsung selama beberapa detik. Pada kejang parsial sederhana terdapat beberapa manifestasi yaitu gejala motorik, sensorik khusus dan manifestasi psikis. Pada manifestasi motorik terjadi sentakan (clonus), timbul di daerah frontal atau pusat walaupun tidak menutup kemungkinan bisa menyebar ke daerah lain. Pada manifestasi sensori pasien akan mengalami mati rasa, shock, nyeri dan terdapat sensasi terbakar, timbul di wilayah tengah atau parietal. Sedangkan pada manifestasi psikis dapat berupa beberapa bentuk manifestasi, lebih sering terjadi pada kejang parsial kompleks, timbul dari fokus temporal, frontal atau parietal (Shorvon, 2010).

b) Kejang Parsial Kompleks

Kejang parsial kompleks dibedakan menjadi dua kategori yaitu aura dan kejang parsial dengan gangguan kesadaran. Pada aura, merupakan jenis kejang yang sama dengan kejang parsial sederhana tidak disertai dengan penurunan kesadaran, berlangsung singkat dalam hitungan detik dan jarang terjadi dalam hitungan menit atau jam. Pada kejang aura ini biasanya disertai dengan sesak nafas. Sedangkan pada kejang parsial kompleks disertai dengan penurunan kesadaran, pasien akan mengalami keadaan seperti kejang absence dan gejala motorik. Terjadi gangguan pergerakan dan kadang-kadang disertai dengan serangan tonik (Shorvon, 2010; Ikawati, 2011).

3. Kejang Unclassified

Merupakan bentuk kejang yang tidak sesuai dengan pola klinis dan EEG pada klasifikasi kejang yang telah ditetapkan oleh *ILAE (International League Against Epilepsy)*. Sepertiga kejang pada kasus epilepsi merupakan kejang unclassified (Shorvon, 2010). Jenis kejang ini belum sempurna atau karena hilangnya hasil diagnosis yang penting dan informasi prognosis dari pasien yang bisa menghasilkan skema klasifikasi lebih lanjut yang tidak tepat (Gidal and Garnett, 2005).

4. Status Epileptikus

Status epileptikus merupakan keadaan dimana terjadi serangan epilepsi secara terus-menerus, sering dan berulang-ulang terjadi minimal 30 menit tanpa kembalinya kesadaran penuh (Neal, 2005). Merupakan jenis kejang yang jarang ada tetapi termasuk jenis yang berbahaya dimana dapat menyebabkan kerusakan otak (Hantoro, 2013).

2.4. Pemeriksaan Penderita Epilepsi

2.4.1 Anamnesis

Merupakan langkah awal dengan melakukan wawancara baik dengan pasien, orang tua ataupun orang terdekat untuk memastikan bahwa serangan termasuk kejang epilepsi atau bukan (Ahmed and Spencer, 2004 ; Marjono, 2003). Pertanyaan dalam anamnesis antara lain meliputi awal kejang, frekuensi kejang, ada atau tidaknya peringatan kejang/aura, faktor pencetus, adakah luka pada yang ditimbulkan saat kejang, kapan kejang berlangsung selama 24 jam, penyakit yang diderita saat ini, riwayat penyakit, riwayat alergi, riwayat pengobatan, riwayat keluarga, riwayat sosial, riwayat pemeriksaan penunjang lain (Sunaryo, 2007).

2.4.2 Pemeriksaan Laboratorium

Meliputi pemeriksaan darah lengkap, kimia darah, hematologi, gas darah, elektrolit, ureum, kalsium, glukosa dan ginjal, harus diperiksa pada semua pasien kejang sehingga dapat memantau efek samping yang dihasilkan obat-obat yang digunakan (Sunaryo, 2007; Sjahir et al., 2006). Hiponatremia, hipoglikemia, hipomagnesia, uremia dan hepatic ensefalopati dapat mencetuskan timbulnya serangan kejang. Pemeriksaan serum elektrolit bersama dengan glukosa, kalsium, magnesium, kreatinin dan test fungsi hepar mungkin dapat memberikan petunjuk yang sangat berguna. Pemeriksaan toksikologi serum dan urin juga sebaiknya dilakukan bila dicurigai adanya penyalahgunaan obat (Sunaryo, 2007). Selain itu untuk menentukan penyebab kejang yang dapat diobati (hipoglikemia, perubahan konsentrasi elektrolit, infeksi) yang bukan merupakan serangan epilepsi (Gidal & Garnet, 2005). Jika memungkinkan dilakukan pemeriksaan kadar obat dalam plasma (Ikawati, 2011).

2.4.3 Pemeriksaan Penunjang

Electroencephalography (EEG) merupakan alat yang dapat menggambarkan aktivitas otak sebagai gelombang dimana frekuensi gelombang tersebut diukur perdetik (Hz). EEG dapat mendeteksi berbagai jenis abnormalitas baik yang bersifat fokal maupun difus, juga bisa untuk menentukan jenis dan lokasi seizure. Namun dengan hasil pemeriksaan EEG saja tidak dapat digunakan untuk menetapkan atau meniadakan diagnosis epilepsi. Sehingga bisa dilakukan lagi pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) atau Computerized Tomographic Scan (CT Scan) untuk melengkapi hasil pemeriksaan EEG dan mengenali adanya kelainan structural otak yang mungkin menjadi penyebab timbulnya seizure. Secara keseluruhan, MRI lebih sensitif dari pada CT Scan dalam mengenali lesi serebral yang berkaitan dengan epilepsi (Hantoro, 2013).

2.5. Penatalaksanaan Epilepsi

Sebelum memberikan obat antiepilepsi yang tepat, maka terlebih dahulu dilakukan identifikasi jenis serangan dan frekuensinya agar mendapatkan diagnosa yang tepat sehingga dapat diberikan obat antiepilepsi yang sesuai. Tujuan terapi farmakologi pada pasien epilepsi adalah menghilangkan atau menurunkan frekuensi serangan, meminimalkan efek samping yang ditimbulkan, serta meningkatkan kualitas hidup pasien (Harsono, 2011). Terapi

utama pada epilepsi adalah penggunaan obat antiepilepsi (OAE). Beberapa kasus memerlukan terapi selain OAE, seperti Sindrom West yang memerlukan tambahan terapi Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) (Vera et al., 2014). Pemilihan terapi epilepsi dipilih sesuai dengan jenis epilepsi, efek samping yang spesifik dari obat antiepilepsi serta kondisi pasien. Penggunaan monoterapi lebih dianjurkan untuk mengurangi potensial efek samping yang dapat muncul, meningkatkan kepatuhan pasien. Terdapat variasi individual pasien terhadap respon obat antiepilepsi sehingga diperlukan pemantauan ketat dan penyesuaian dosis (Ikawati, 2011). Sekitar 50 sampai 70% pasien dapat diobati dengan monoterapi, tetapi tidak untuk semua kejang. Lebih dari 60% pasien tidak patuh dalam menggunakan obat dan hal tersebut merupakan penyebab utama atas gagalnya pengobatan. Jika pasien hanya mengalami satu kali kejang dan tidak mengganggu kelangsungan hidupnya, maka pemberian obat antiepilepsi tidak dianjurkan (Sukandar et al, 2008).

Dosis awal monoterapi adalah dosis yang diperkirakan menghasilkan konsentrasi minimal obat dalam plasma untuk menghasilkan efek terapi. Terlebih dahulu diberikan dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan dengan interval yang tepat, hal tersebut bertujuan untuk meminimalkan efek merugikan. Jika serangan tidak dapat dikontrol maka dapat diberikan dosis maksimum. Jika dengan pemberian dosis maksimum dan pasien sudah patuh tetapi masih terjadi serangan, maka harus diganti dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda, bila obat kedua telah memberikan efek terapi maka obat pertama diturunkan secara bertahap (McNamara, 2003). Apabila dengan monoterapi obat kedua juga tidak mengatasi, maka dapat diberikan dua obat secara bersamaan dengan dosis minimal. Namun jika masih tidak terkontrol maka dapat diberikan dosis maksimum kedua obat. Pemberian obat antiepilepsi ketiga hanya dapat dilakukan ketika bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dua obat pertama dengan dosis maksimum (Utomo, 2011). Penghentian obat antiepilepsi dapat dipertimbangkan jika pasien telah dalam keadaan bebas kejang selama 2 sampai 5 tahun, apabila pemeriksaan neurologis normal, hanya terjadi kejang parsial jenis tunggal atau jenis tunggal dari kejang tonik-klonik umum, gambaran EEG juga menjadi normal setelah pemberian terapi. Penghentian terapi obat anti epilepsi harus dilakukan secara bertahap, karena penghentian obat secara mendadak dapat menimbulkan serangan ulang. Penurunan dosis dianjurkan 20% dari dosis total harian (Sukandar et al., 2008).

2.6 Terapi Epilepsi

Farmakoterapi epilepsi sangat individual dan membutuhkan titrasi dosis untuk mengoptimalkan terapi obat antiepilepsi (maksimal dalam mengontrol kejang dengan efek samping yang minimal) (Ikawati, 2011).

2.6.1 Tujuan terapi

Tujuan terapi epilepsi adalah untuk mengontrol atau mengurangi frekuensi kejang dan memastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, dan memungkinkan pasien dapat hidup dengan normal. Khusus untuk status epileptikus, terapi sangat penting untuk menghindarkan pasien dari kegawatan akibat serangan kejang yang berlangsung lama (Ikawati, 2011). Dari kelompok pasien yang menjalani terapi ada yang dapat terbebas dari minum obat 2-4 tahun secara terus menerus, namun ada juga yang sembuh secara alamiah setelah mencapai usia tertentu dan ada pula yang harus minum OAE seumur hidup. Beberapa pasien mungkin secara genetik refrakter terhadap terapi OAE. Pasien epilepsi refrakter yaitu tidak mampu dikendalikan bangkitan dengan jenis OAE apapun, bahkan dengan dosis maksimum (Wells, 2005). Sasaran terapi epilepsi adalah keseimbangan neurotransmitter *GABA* di otak (Ikawati, 2011).

2.6.2 Strategi terapi

Strategi terapi epilepsi adalah mencegah atau menurunkan lepasnya muatan listrik syaraf yang berlebihan melalui perubahan pada kanal ion atau mengatur ketersediaan neurotransmitter, dan atau mengurangi penyebaran pacuan dari focus serangan dan mencegah cetusan serta putusnya fungsi agregasi normal neuron (Ikawati, 2011).

2.6.3 Macam- macam Terapi

2.6.3.1 Terapi non-farmakologi

Selain dengan terapi menggunakan obat, dapat pula dilakukan terapi non-farmakologi untuk epilepsi meliputi :

a) Pembedahan

Merupakan opsi pada pasien yang tetap mengalami kejang meskipun sudah mendapat lebih dari 3 agen antiepilepsi, adanya abnormalitas fokal, lesi epileptik yang menjadi pusat abnormalitas epilepsi (Ikawati, 2011).

b) Diet Ketogenik

Diet ketogenik adalah diet tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat, yang akan menyediakan cukup protein untuk pertumbuhan, terapi kurang karbohidrat untuk kebutuhan metabolisme tubuh. Dengan demikian tubuh akan menggunakan lemak sebagai sumber energi, yang pada gilirannya akan menghasilkan senyawa keton. Mekanisme diet ketogenik sebagai antiepilepsi masih belum diketahui secara pasti, namun senyawa keton ini diperkirakan berkontribusi terhadap pengontrolan kejang. Adanya senyawa keton secara kronis akan memodifikasi siklus asam trikarboksilat untuk meningkatkan sintesis *GABA* di otak, mengurangi pembentukan *reactive oxygen species (ROS)*, dan meningkatkan produksi energi dalam jaringan otak. Selain itu, beberapa aksi penghambatan syaraf lainnya adalah peningkatan asam lemak tak jenuh ganda yang selanjutnya akan menginduksi ekspresi *neural protein uncoupling (UCPs)*, meng-upregulasi banyak gen yang terlibat dalam metabolisme energi dan biogenesis

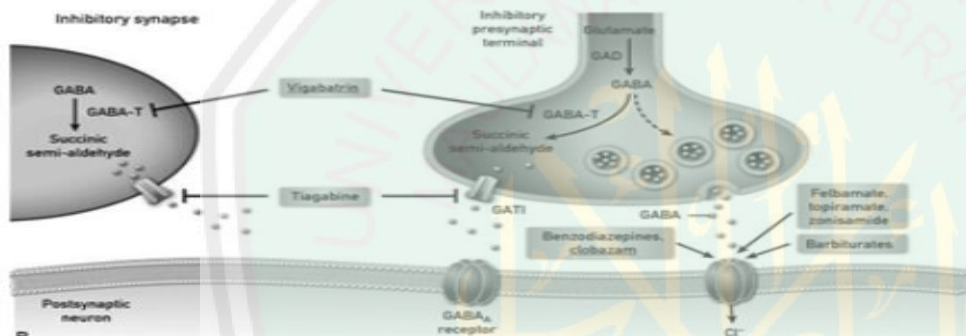
mitokondria. Efek-efek ini lebih lanjut akan membatasi pembentukan *ROS* dan meningkatkan produksi energi dan hiperpolarisasi syaraf. Berbagai efek ini secara bersama-sama diduga berkontribusi terhadap peningkatan ketahanan syaraf terhadap picuan kejang (Ikawati, 2011).

2.6.3.2. Terapi farmakologi

2.6.3.2.1 Kategori OAE

Obat-obat antiepilepsi dapat dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan efeknya yaitu efek langsung pada membran yang eksitabel dan efek melalui perubahan neurotransmitter (Wibowo dan Gofir, 2006).

a) Efek langsung pada membran yang eksitabel



Gambar 2.4. Mekanisme Inhibisi Obat Anti Epilepsi.

(Wibowo dan Gofir, 2006).

Perubahan pada permeabilitas membran merubah fase *recovery* serta mencegah aliran frekuensi tinggi dan neuron-neuron pada keadaan lepas muatan listrik epilepsi. Efek ini karena adanya perubahan mekanisme pengaturan aliran ion Na^+ dan ion Ca^{2+} . *Channel Na* secara dinamis berada dalam tiga keadaan:

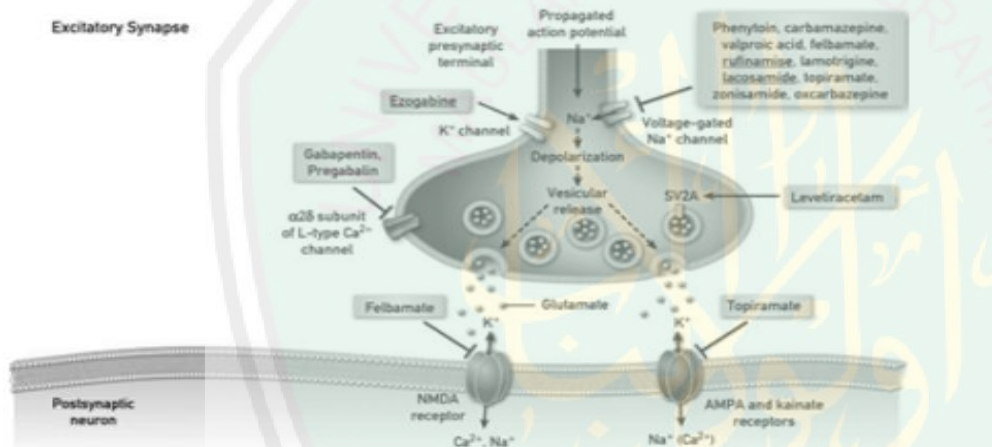
- Keadaan istirahat yaitu keadaan selama Na^+ berjalan menuju ke sel melalui *channel Na*.
- Keadaan aktif yaitu keadaan dimana terjadi peningkatan Na^+ yang masuk ke dalam sel.
- Keadaan inaktif yaitu keadaan dimana *channel* tidak memberikan jalan untuk Na^+ masuk ke dalam sel.

Dalam keadaan istirahat, sel-sel neuron mempunyai keseimbangan antara ion ekstraseluler dan intraseluler, yakni ion Ca , Na , dan Cl lebih cenderung berada di luar sel sedangkan ion K cenderung berada di dalam sel. Adanya rangsang mekanik, kimiawi, dan listrik serta rangsangan lain akibat suatu penyakit membuat permeabilitas membran terhadap ion-ion tersebut meningkat. Ion Na , Ca , dan Cl masuk ke dalam sel secara berlebihan. Hal ini mencetuskan pelepasan muatan listrik yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya epilepsi (Wibowo dan Gofir, 2006).

Obat-obat anti epilepsi dengan mekanisme ini, bekerja dengan memblokir *channel* Na sehingga menutup *channel* ini dan membuat *channel* Na dalam keadaan inaktif. Blokir *channel* Na pada akson pre-post sinaptik menyebabkan stabilisasi membran neuronal, menghambat dan mencegah potensial aksi post tetanik, membatasi perkembangan aktifitas serangan, dan mengurangi penyebaran serangan (Wibowo dan Gofir, 2006). Adapun OAE dengan mekanisme ini antara lain fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, dan lamotigrin (Ikawati,2011).

Efek perubahan mekanisme pengaturan aliran ion Ca^{2+} melalui mekanisme menghambat kanal ion Ca^{2+} tipe T. Arus Ca^{2+} kanal tipe T merupakan arus *pacemaker* dalam neuron talamus yang bertanggung jawab terjadinya letupan kortikal ritmik kejang. Obat anti epilepsi yang menurunkan nilai ambang arus ion Ca^{2+} , contohnya yaitu etoksuksimid (Ikawati, 2011).

b)Efek Melalui Perubahan Neurotransmitter



Gambar 2.5. Mekanisme Eksitasi Obat Anti Epilepsi

(Wibowo dan Gofir, 2006).

Mekanisme obat jenis ini dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu mekanisme dengan memblokir aksi glutamat (*glutamate blockers*) dan mekanisme dengan mendorong aksi inhibisi GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) pada membran postsinaptik dan neuron (Wibowo dan Gofir, 2006).

a. Blokir aksi glutamat (*glutamate blockers*)

Reseptor glutamat mengikat glutamat, suatu neurotransmitter eksitatorik asam amino yang penting dalam otak. Reseptor glutamat mempunyai 5 tempat ikatan yang potensial sehingga menyebabkan respon yang berbeda-beda tergantung tempat yang distimulasi atau dihambat. Tempat pengikatan tersebut diantaranya *kainite site*, *Alpha-amino-3-hidroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) site*, *N-methyl-D-aspartate (NMDA) site*, *glisine site*,

dan *metabotropic site* yang mempunyai 7 subunit (Glu R 1-7). Adapun obat-obat anti epilepsi yang termasuk dalam mekanisme ini diantaranya ialah felbamat dan topiramate (Wibowo dan Gofir, 2006).

b. Mendorong aksi inhibisi GABA pada membran post sinaptik dan neuron

Reaksi kejang merupakan hasil ketidakseimbangan antara aktivitas eksitasi dan inhibisi pada otak, dimana aktivitas eksitasinya lebih tinggi daripada inhibisi. Akson melepaskan neurotransmitter, melalui ruang sinaps yang berhubungan dengan dendrit-dendrit dan badan sel neuron lain. Neurotransmitter terbagi menjadi dua bagian yaitu eksitator dan inhibitor. Hasil pengaruh kedua neurotransmitter tersebut dapat bersifat eksitasi atau inhibisi. Jika yang terjadi lebih kuat eksitasi, maka neuron akan lebih mudah melepaskan muatan listrik dan meneruskan impuls ke neuron-neuron lain. Sebaliknya jika inhibisi yang lebih kuat, maka neuron-neuron akan dihambat untuk tidak meneruskan impuls ke neuron lain. Proses inhibisi ini akan menghentikan serangan epilepsi (Wibowo dan Gofir, 2006).

Obat-obat yang bekerja dengan meningkatkan transmisi inhibitori GABAergik, antara lain:

1. Agonis reseptor GABA, dengan mekanisme meningkatkan transmisi inhibitori dengan mengaktifkan kerja reseptor GABA. Contohnya benzodiazepin dan barbiturat.
2. Inhibitor GABA transaminase, dengan mekanisme menghambat GABA transaminase sehingga konsentrasi GABA meningkat. Contohnya vigabatrin.
3. Inhibitor GABA transporter, dengan mekanisme menghambat GABA transporter sehingga memperlama aksi GABA. Contohnya tiagabin.
4. Meningkatkan konsentrasi GABA, diperkirakan dengan menstimulasi pelepasan GABA dari *non-vesicular pool* pada cairan serebrospinal pasien. Contohnya gabapentin. (Ikawati, 2011).

2.6.4. OBAT ANTIEPILEPSI :

2.6.4.1 GABA-Glutamat dependent

Golongan obat ini bekerja dengan meningkatkan efek inhibisi GABA, dimana GABA merupakan neurotransmitter inhibisi dan glutamat merupakan neurotransmitter eksitatori. Dengan meningkatkan aktivitas reseptor GABA-ergik maka akan dihasilkan banyak neurotransmitter GABA yang dapat memberikan efek penyeimbang terhadap efek eksitatori dari glutamate (Waheed, 2016).

I) Golongan Benzodiazepin

Dalam golongan benzodiazepin terdapat banyak obat yang mempunyai efek anti epilepsi yaitu klonazepam, klorazepat, diazepam dan lorazepam.

a. Klonazepam

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada pada gabapentin meliputi (Genetik, Klonopin) Oral: tablet 0,5; 1; 2 mg.
- 2) **Indikasi** : klonazepam adalah obat untuk mencegah dan mengontrol kejang-kejang. Obat ini dikenal sebagai obat anti kejang atau anti epilepsi, yang juga berguna mengobati serangan panik. klonazepam bekerja dengan menenangkan otak dan saraf. Obat ini termasuk dalam kelas obat bernama benzodiazepin.
- 3) **Mekanisme Kerja Obat** : Klonazepam bekerja pada sistem saraf pusat dengan cara memperlambat atau menekan sistem saraf. Rivotril atau klonazepam memiliki fungsi sebagai anti kejang dan anti cemas sehingga klonazepam sering digunakan untuk beberapa jenis kejang, serangan panik dan cemas.

4) Dosis :

a) Dosis klonazepam untuk kejang profilaksis:

1. Dosis awal: Tidak boleh melampaui 1,5 mg/hari dalam 3 dosis terpisah.
2. Dosis mungkin dinaikkan sebanyak 0,5-1 mg setiap 3 hari sampai kejang bisa dikendalikan atau sampai efek samping tidak lagi meningkat.
3. Dosis pemeliharaan: Berbeda-beda untuk setiap pasien tergantung respon.
4. Dosis harian maksimal: 20 mg.

b) Dosis clonazepam untuk gangguan bipolar:

1. Dosis awal: Tidak boleh melampaui 1,5 mg/hari dalam 3 dosis terpisah.
2. Dosis mungkin dinaikkan sebanyak 0,5-1 mg setiap 3 hari sampai kejang bisa dikendalikan atau sampai efek samping tidak lagi meningkat.
3. Dosis pemeliharaan: Berbeda-beda untuk setiap pasien tergantung respon.
4. Dosis harian maksimal: 20 mg.

c) Dosis klonazepam untuk serangan panik:

1. Dosis awal: 0,25 mg bid.
2. Dosis pemeliharaan: Kemungkinan peningkatan dosis target untuk sebagian besar pasien sebanyak 1 mg/hari setelah 3 hari.
3. Dosis mungkin ditingkatkan sebanyak 0,125-0,25 mg bid setiap 3 hari sampai serangan panik terkendali atau efek samping hilang. Untuk mengurangi rasa kantuk, pemberian satu dosis pada jam tidur mungkin perlu.
4. Dosis maksimal: 4 mg/hari
5. Pengobatan harus dihentikan secara bertahap, dengan pengurangan sebanyak 0,125 mg bid setiap 3 hari, sampai obat habis.

d) Dosis klonazepam untuk anak 10 tahun ke bawah atau di bawah 30 kg:

1. Dosis awal, oral: Untuk mengurangi rasa kantuk, dosis awal harus di antara 0,01-0,03 mg/kg/hari tapi tidak melebihi 0,05 mg/kg/hari dalam 2 atau 3 dosis terpisah.
2. Dosis harus ditingkatkan tidak lebih dari 0,25-0,5 mg setiap 3 hari sampai dosis pemeliharaan harian sebanyak 0,1-0,2 mg/kg dari berat badan telah dicapai, jika kejang tidak terkontrol atau efek samping memburuk.
3. Dosis harian harus terbagi menjadi 3 dosis sebisa mungkin. Kalau dosis tidak terbagi sama rata, dosis tertinggi harus diberikan sebelum berhenti.

e) Dosis klonazepam untuk anak di atas 10 tahun atau di atas 30 kg:

1. Dosis awal tidak boleh melebihi 1,5 mg/hari dalam 3 dosis terpisah. Dosis mungkin dinaikkan sebanyak 0,5-1 mg setiap 3 hari sampai kejang terkontrol atau sampai efek samping hilang. Dosis pemeliharaan berbeda-beda untuk setiap pasien tergantung respon.
2. Dosis harian maksimal: 20 mg.

5) Keamanan Kehamilan dan Menyusui

1. Selama kehamilan, obat ini harus digunakan hanya ketika jelas dibutuhkan. Ini dapat membahayakan bayi yang belum lahir. Namun, karena kejang yang tidak diobati adalah kondisi serius yang dapat membahayakan baik wanita hamil dan bayinya yang belum lahir, tidak berhenti minum obat ini kecuali diarahkan oleh dokter Anda. Jika Anda sedang merencanakan kehamilan, hamil, atau berpikir Anda mungkin hamil, segera bicarakan dengan dokter Anda tentang manfaat dan risiko menggunakan obat ini selama kehamilan.
2. Obat ini masuk ke dalam ASI dan mungkin memiliki efek yang tidak diinginkan pada bayi menyusui. Konsultasikan dengan dokter Anda sebelum menyusui.

6) Interaksi klonazepam : Interaksi obat dapat mengubah cara obat Anda bekerja atau meningkatkan risiko efek samping yang serius. Simpan semua produk yang Anda gunakan (termasuk resep / obat nonprescription dan produk herbal) dan berbagi informasi dengan dokter dan apoteker. Jangan mulai, berhenti, atau mengubah dosis obat apapun tanpa persetujuan dokter Anda.

7) Kontraindikasi :

Sebagai obat, rivotril atau klonazepam memiliki kontraindikasi. Kondisi yang menyebabkan penggunaan klonazepam dilarang yaitu:

1. Gangguan fungsi organ hati;
2. Riwayat alergi klonazepam;
3. Konsumsi dan kecanduan alkohol;
4. Penyakit glaukoma;
5. Psikosis (gangguan mental)

6. Miastenia gravis;
7. Depresi pernafasan;
8. Penurunan kesadaran.

Penggunaan rivotril harus berhati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal, depresi dengan kecenderungan bunuh diri, penyakit paru obstruksi kronis (PPOK). Klonazepam dilarang penggunaannya pada wanita yang sedang hamil dan menyusui.

8) Overdosis : ketika melupakan satu dosis obat ini, minum sesegera mungkin. Namun bila sudah mendekati waktu dosis berikutnya, lewati dosis yang terlupakan dan kembali ke jadwal dosis yang biasa. Jangan menggandakan dosis.

b. Klobazam

- 1) **Identitas :** Clobazam tersedia dalam bentuk tablet, dengan dosis yang tersedia adalah 10 mg dan 20 mg.
- 2) **indikasi :** obat golongan benzodiazepin untuk mengatasi gangguan kecemasan yang parah. Kegunaan lain dari obat ini yakni sebagai terapi tambahan atau membantu meredakan kejang-kejang pada penderita epilepsi dan juga membantu mengobati penderita psikotik.
- 3) **Mekanisme Kerja Obat :** Obat ini termasuk dalam golongan benzodiazepin, yang bekerja berdasarkan potensial inhibisi neuron di otak dan saraf (sistem saraf pusat) untuk mengurangi laju dari cetusan impuls saraf yang berlebihan di otak. Clobazam mengikat pada tempat pengikatan yang berbeda yang terkait dengan ionopori klorida pada reseptor GABA post-synaptic. Reseptor GABA ini berada di berbagai lokasi di SSP dan clobazam meningkatkan durasi waktu dimana ionopori klorida terbuka. Akibatnya, hiperpolarisasi dan stabilisasi membran terjadi karena efek hambat pasca-sinaptik GABA ditingkatkan. Dengan mekanisme kerja tersebut, maka obat ini dapat menghasilkan efek anti konvulsi (antikejang), ansiolitik (anticemas), sedatif (mengantuk), relaksasi otot, dan amnestik (menurunkan daya ingat).
- 4) **Kontraindikasi :** Mengalami insufisiensi pernafasan berat, riwayat ketergantungan obat atau alkohol, penderita sindrom *sleep apnea*, gangguan hati kronis, dan memiliki hipersensitif atau alergi terhadap clobazam dan obat benzodiazepin lainnya.
- 5) **Dosis :**
 - a) **Dosis klobazam untuk Dewasa**
 1. Untuk terapi tambahan epilepsi, dosis awal yang dianjurkan adalah 20 mg sampai 30 mg per hari. Dosis dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan dengan dosis maksimal 60 mg per hari.

2. Untuk gangguan kecemasan yang parah, dosis yang dianjurkan adalah 20 mg sampai 30 mg yang dikonsumsi pada malam hari sebanyak 1 kali sehari dan digunakan selama 2- 4 minggu dengan dosis maksimal 60 mg per hari.

b) Dosis untuk Lansia

1. Untuk terapi tambahan epilepsi, dosis awal yang dianjurkan adalah 5 mg sampai per hari. Dosis dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan dengan pantauan medis.
2. Untuk gangguan kecemasan yang parah, dosis awal adalah dosis rendah dengan penambahan dosis secara bertahap hingga 10- 20 mg per hari.

c) Dosis klobazam untuk Anak-anak (usia di atas 6 tahun)

1. Untuk terapi tambahan epilepsi, dosis awal yang dianjurkan adalah 5 mg sampai per hari. Dosis dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan dengan dosis maksimal 60 mg per hari.

6) Efek Samping : Menyebabkan kantuk, pusing, linglung, respons lamban, gerakan mata yang abnormal, gangguan koordinasi tubuh, penurunan nafsu makan, mual dan muntah, mulut terasa kering, konstipasi (sembelit), merasa lemah dan lelah, mudah marah, mengeluarkan air liur, gangguan tidur (insomnia), sulit menelan, demam ringan dan batuk tidak berdahak.

7) Peringatan dan Perhatian :

1. Sebelum dan selama menggunakan obat clobazam, perhatikan hal-hal berikut :
2. Obat ini dapat diminum sebelum atau setelah makan.
3. Jangan gunakan obat clobazam dalam jangka waktu lama karena dapat menyebabkan ketergantungan dan bahkan gejala putus obat.
4. Gunakan dosis awal yang rendah, kemudian dapat ditingkatkan sesuai respons tubuh Anda terhadap obat.
5. Untuk menghindari gejala putus obat, sebaiknya Anda berkonsultasi dengan dokter sebelum berhenti menggunakan obat ini.
6. Hindari mengonsumsi alkohol selama masa mengonsumsi obat ini karena dapat meningkatkan risiko efek samping.
7. Hindari mengendarai kendaraan karena clobazam dapat menyebabkan kantuk.

c. Gabapentin (Neurontin) dan Pregabalin (Lyrica)

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada pada gabapentin meliputi Oral: kapsul 100, 300, 400 mg; tablet film 600, 800 mg; larutan 50 mg/mL. Sedangkan sediaan yang ada pada pregabalin terdiri dari oral: kapsul 75, 150, dan 300 mg. Gabapentin adalah suatu asam amino, analog GABA, yang efektif mengobati kejang parsial. Awalnya dirancang sebagai suatu spasmolitik, gabapentin ternyata lebih efektif sebagai obat antikejang. Pregabalin adalah analog GABA lain, yang terkait erat dengan gabapentin. Pregabalin baru-baru ini disetujui penggunaannya di AS sebagai obat antikejang dan analgetik.
- 2) **Mekanisme Kerja** : Walaupun strukturnya terkait erat dengan GABA, gabapentin dan pregabalin tidak bekerja langsung pada reseptor GABA. Namun, kedua obat ini dapat memodifikasi pelepasan GABA sinaptik atau nonsinaptik. Peningkatan konsentrasi GABA dalam otak oleh transporter asam amino-L. Gabapentin dan pregabalin berikatan sangat erat dengan subunit $\alpha 2\delta$ kanal Ca^{2+} bergerbang-egangan. Gabapentin dan pregabalin juga bekerja pada prasinaptik untuk menurunkan pelepasan glutamat; efek ini mungkin bergantung pada adanya penurunan masukan Ca^{2+} prasinaptik melalui kanal yang diaktivasi tegangan.
- 3) **Penggunaan dan Dosis Klinis** : Gabapentin efektif sebagai terapi tambahan untuk kejang parsial dan kejang umum tonik-klonik pada dosis yang berkisar hingga 2400 mg/hari pada uji klinis terkontrol. Studi tindak-lanjut terbuka memperbolehkan pemberian dosis hingga 4800mg/hari, tetapi data mengenai efektivitas atau toleransi obat dalam dosis tersebut belum dapat memberi kesimpulan apapun. Studi monoterapi juga menunjukkan beberapa efikasi gabapentin. Beberapa klinisi menemukan bahwa diperlukan dosis yang sangat tinggi untuk mencapai perbaikan dalam kontrol kejang. Efektivitas gabapentin dalam tipe kejang lainnya belum dibuktikan dengan baik. Gabapentin juga terbukti efektif dalam terapi nyeri neuropatik dan sekarang diindikasikan untuk neuralgia pascaherpetik pada orang dewasa dalam dosis 1800 mg atau lebih. Pregabalin disetujui (sebagai tambahan) untuk terapi kejang parsial, dengan atau tanpa generalisasi sekunder, uji klinis terkontrol telah membuktikan keefektifannya. Pregabalin hanya tersedia sebagai sediaan oral, dan dosis hariannya berkisar antara 150 mg/hari hingga 600 mg/hari, biasanya dibagi dalam dua atau tiga kali pemberian. Pregabalin juga disetujui penggunaannya untuk nyeri neuropatik, termasuk nyeri neuropati perifer diabetik dan neuralgia pascaherpetik.
- 4) **Efek samping** : yang paling umum terjadi adalah somnolen, pusing, ataksia, nyeri kepala, dan tremor.
- 5) **Farmakokinetik** : Gabapentin tidak dimetabolisasi dan tidak memicu enzim hepatic. Absorbsinya nonlinier dan bergantung dosis pada dosis yang sangat tinggi, tapi sebaliknya, kinetik eliminasinya linier. Obat ini tidak terikat pada protein plasma. Interaksinya dengan obat lain hampir tidak ada. Eliminasi obat ini terjadi melalui mekanisme ginjal; gabapentin diekskresi tanpa mengalami perubahan. Waktu-paruhnya singkat, berkisar dari 5 jam hingga 8 jam; obat ini biasanya diberikan dua hingga tiga kali sehari.

Pregabalin, seperti gabapentin, tidak dimetabolisasi dan hampir seluruhnya diekskresi dalam urine tanpa mengalami perubahan. Obat tidak terikat pada protein plasma dan tidak berinteraksi dengan obat lain, lagi-lagi mempunyai ciri-ciri gabapentin. Obat-obat lain tidak mempengaruhi farmakokinetik pregabalin. Waktu paruh pregabalin berkisar dari sekitar 1,5 jam hingga 7 jam sehingga membutuhkan dosis lebih dari sekedar sehari sekali pada kebanyakan pasien.

Gabapentin dirancang sebagai agonis GABA yang aktif terhadap pusat, kelarutannya yang tinggi dalam lemak dimaksudkan untuk mempermudah transfernya melintasi sawar darah otak (McNamara, 2003). Gabapentin semula dirancang untuk spasmolitik namun terbukti lebih efektif untuk obat kejang. Pregabalin adalah analog GABA lainnya yang berkaitan erat dengan gabapentin, obat tersebut telah terbukti mempunyai aktivitas anti kejang dan analgesik. Pada pasien yang mendapat gabapentin dijumpai peningkatan konsentrasi GABA pada otak (Porter & Meldrum, 2002).

d. Tiagabin (Gabitril)

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada adalah oral : tablet 4, 12, 16, dan 20 mg.
- 2) **Indikasi** : Tiagabin adalah derivat asam nipekotik dan “dirancang secara rasional” sebagai penghambat ambilan GABA (berlawanan yang ditemukan melalui skrining acak).
- 3) **Mekanisme Kerja** : Tiagabin adalah penghambat ambilan GABA di neuron dan glia. Obat ini lebih cenderung menghambat isoform 1 transporter (GAT-1) dibanding GAT-2 atau GAT-3 dan meningkatkan kadar GABA ekstrasel di otak depan dan hipokampus. Tiagabin memperpanjang kerja inhibisi yang dimiliki GABA yang dilepas disinaps. Pada golongan hewan pengerat, tiagabin poten terhadap berbagai kejang *kindled* tapi lemah terhadap model elektrosyok maksimum.
- 4) **Penggunaan Klinis** : Tiagabin di indikasikan sebagai terapi tambahan untuk kejang parsial dan efektif dalam dosis yang berkisar dari 16 mg/hari sampai 56 mg/hari. Terkadang diperlukan pembagian dosis hingga mencapai empat kali sehari. Beberapa pasien tampaknya cukup membutuhkan monoterapi tiagabin, yang umumnya ditoleransi dengan baik.
- 5) **Efek samping** : Minornya bergantung dosis dan meliputi gelisah, pusing, tremor, kesulitan berkonsentrasi, dan depresi. Kebingungan yang berlebihan, somnolen, atau ataksia mungkin memerlukan penghentian obat. Jarang terjadi psikosis. Ruam merupakan efek samping idiosinkrasi yang tidak umum terjadi. Studi laboratorium biasanya normal.
- 6) **Farmakokinetik** :

Tiagabin memiliki bioavailabilitas 90-100%, kinetiknya linier, dan sangat terikat pada protein. Waktu paruhnya 5-8 jam dan menurun jika terdapat obat yang memicu enzim. Makanan menurunkan konsentrasi plasma puncak

Sediaan dasar yang ada adalah Oral: tablet 25, 100, 200 mg; kapsul percik (*sprinkle*) 15,25 mg.

2) Indikasi :

Topiramate merupakan monosakarida substitusi yang strukturnya berbeda dengan seluruh obat anti kejang lainnya. Berdasarkan uji-uji klinis, telah dibuktikan topiramate efektif untuk kejang parsial dan kejang tonik-klonik generalisata (Porter & Meldrum, 2002). Obat ini juga dapat digunakan untuk sindrom Lennox-Gastaut dan mungkin efektif untuk spasme infantil dan bahkan kejang absen (Utama & Ganiswarna, 2009).

3) Mekanisme Kerja :

Topiramate memblokir cetusan berulang dari neuron medula spinalis yang dikultur., seperti fenitoin dan karbamazepin. Dengan demikian, mekanisme kerja topiramate tampaknya melibatkan blokade kanal natrium bergerbang tegangan. Topiramate juga tampaknya memperkuat efek inhibisi yang dimiliki GABA, dan bekerja pada tempat yang berbeda dengan tempat kerja benzodiazepin dan barbiturat. Topiramate juga menekan kerja eksitasi yang dimiliki kainate pada reseptor glutamat. Ketiga kerja ini tampaknya mempunyai andil dalam efek antikonvulsan topiramate.

4) Penggunaan Klinis :

Uji klinis topiramate menunjukkan adanya hubungan respons dengan dosis, dan uji monoterapi menunjukkan bahwa topiramate efektif mengobati kejang parsial dan kejang umum tonik-klonik. Berbagai bukti yang baik menunjukkan bahwa obat ini memiliki spektrum yang lebih luas serta efektif mengobati sindrom Lennox-Gastaut. Topiramate juga disetujui sebagai terapi nyeri kepala migren.

5) Dosis :

Dosis topiramate biasanya berkisar dari 200 mg/hari hingga 600 mg/hari, dan beberapa pasien dapat menorelansi dosis hingga lebih dari 1000 mg/hari. Sebagian besar klinisi memulai dari dosis rendah (50 mg/hari) dan meningkatkannya secara perlahan untuk menghindari efek samping.

6) Efek Samping : Walaupun belum dilaporkan adanya reaksi idiosinkrasi, efek samping yang bergantung dosis paling sering terjadi pada 4 minggu pertama dan meliputi somnolen, kelelahan, pusing, perlambatan fungsi kognitif, parestesi, gelisah, dan kebingungan. Miopia dan glaukoma akut mungkin membutuhkan penghentian obat segera. Pernah dilaporkan adanya urolitiasis. Namun, angka penghentian obat hanya sekitar 15%. Obat ini bersifat teratogenik pada model binatang, dan hipospadia telah dilaporkan dijumpai pada janin laki-laki yang terpajan topiramate in utero; akan tetapi, belum dapat ditarik kesimpulan mengenai hubungan sebab-akibat.

7) Farmakokinetik : Topiramate cepat diabsorpsi (sekitar 2 jam) dan memiliki bioavailabilitas 80%. Absorpsi obat ini tidak dipengaruhi makanan. Obat ini sedikit terikat pada protein plasma (15%) dan memiliki tingkat

metabolisme sedang (20-50%); tidak ada metabolit aktif yang terbentuk. Obat ini terutama dieksresi melalui urine tanpa mengalami perubahan. Waktu paruhnya 20-30 jam. Walaupun dijumpai peningkatan kadar topiramat pada keadaan gagal ginjal dan gangguan hati, tidak dijumpai adanya pengaruh usia dan jenis kelamin, tidak ada autoinduksi, tidak ada inhibisi metabolisme, dan kinetiknya linear. Terjadi interaksi dengan obat lain dan interaksi ini dapat berlangsung rumit, tapi efek utamanya adalah pada kadar topiramat ketimbang pada kadar obat antikejang lain. Pil kontrasepsi dapat menjadi kurang efektif jika digunakan bersama dengan topiramat, dan mungkin diperlukan dosis estrogen yang lebih tinggi.

8) Efek samping : Biasanya yang sering muncul adalah somnolens, lelah, berat badan turun dan gugup (McNamara, 2003).

I) Golongan Barbiturat

a. Fenobarbital (Generik, Luminal Sodium, Lainnya)

1) Identitas : Sediaan dasar yang ada adalah Oral: tablet 15, 16, 30, 60, 90, 100 mg; kapsul 16 mg; eliksir 15, 20 mg/5 mL. Parenteral: 30, 60, 65, 130 mg/mL untuk suntikan IV atau IM.

2) Mekanisme kerja : Fenobarbital adalah dengan menekan neuron abnormal secara selektif, menghambat penyebaran dan rangsangan depolarisasi dengan cara menyekat kanal Ca^{2+} , memperlama pembukaan kanal Cl^- dan menyekat respon eksikatorik yang diinduksi oleh glutamat (Porter & Meldrum, 2002).

3) Efek samping : Fenobarbital memiliki efek samping antara lain sedasi, ataksia, nistagmus, dan reaksi hipersensitifitas dapat terjadi pada pasien anak (Wibowo & Gofir, 2006).

4) Kadar dan Dosis Terapeutik : Kadar terapeutik fenobarbital pada kebanyakan pasien berkisar dari 10 mcg/ mL sampai 40 mcg/mL. Fenobarbital paling efektif untuk kejang demam, dan kadar dibawah 15 mcg/mL tampaknya tidak efektif untuk pencegahan rekurensi kejang demam. Batas atas rentang terapeutik lebih sulit ditetapkan, karena banyak pasien tampaknya toleran dengan kadar kronis di atas 40 mcg/mL.

5) Farmakokinetik : Laju absorpsi oral tiap hipnotik-sedatif berbeda-beda bergantung pada berbagai faktor, termasuk sifat kelarutannya, dalam lemak (lipofilisitas). Sebagai contoh, absorpsi triazolam berlangsung sangat cepa, dan absorpsi diazepam dan metabolit aktif klorazepat lebih cepat daripada benzodiazepin lain yang umum digunakan. Klorazepat, suatu bekal obat (*prodrug*), dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yakni desmetildiazepam, melalui proses hidrolisis asam di lambung. Sebagian besar barbiturat dan hipnotik-sedatif terdahulu, demikian juga beberapa hipnotik terbaru (ezopiklon, zaleplon, zolpidem), cepat diabsorpsi ke dalam darah pada pemberian oral. Kelarutan dalam lemak sangat berperan menentukan laju masuknya hipnotik-sedatif tertentu ke dalam sistem saraf pusat. Sifat ini, yang dimiliki oleh triazolam, tiopental, dan beberapa hipnotik terbaru, berperan menimbulkan awitan cepat obat-obat tersebut dalam sistem saraf pusat.

Semua hipnotik-sedatif melewati sawar plasenta pada waktu kehamilan. Jika diberikan pada masa prapersalinan, hipnotik-sedatif dapat menekan berbagai fungsi vital neonatus. Hipnotik-sedatif juga ditemukan dalam air susu ibu dan dapat menimbulkan efek depresi pada bayi yang disusui (Bertram G, Katzung.2002).

6) Interaksi Obat : Interaksi obat yang paling sering melibatkan hipnotik-sedatif adalah interaksi dengan obat depresan sistem saraf pusat lain, yang menyebabkan efek aditif. Interaksi ini mempunyai beberapa manfaat terapi jika obat-obat ini digunakan sebagai tambahan obat anestesi. Namun, jika tidak diantisipasi, interaksi tersebut dapat berakibat berat, meliputi peningkatan depresi dengan penggunaan banyak obat lain secara bersamaan. Efek aditif dapat diramalkan dengan penggunaan bersama dengan minuman beralkohol, analgesik opioid, antikonvulsan, dan fenotiazin. Efek yang kurang jelas tetapi sama pentingnya adalah peningkatan depresi susunan saraf pusat akibat penggunaan berbagai antihistamin, obat antihipertensi, dan obat antidepresi golongan trisiklik.

b. Primidon : Primidon atau 2-desoksifenobarbital .

1) Mekanisme kerja : Meskipun primidon diubah menjadi fenobarbital mebital .kanism kerja primidon sendiri lebih banyak menyerupai feniton.

2) Penggunaan klinis :

Primidon seperti metabolitnya, efektif terhadap kejang parsial dan kejang umum tonik-klonik serta mungkin lebih efektif dibanding fenobarbital. Primidon sebelumnya dianggap sebagai obat pilihan untuk kejang parsial kompleks ,tetapi penelitian terakhir terhadap kejang parsial pada orang dewasa menunjukkan bahwa karbamazepin dan fenitoin jauh lebih baik dibanding primidon. Berbagai upaya untuk menetapkan potensi relatif obat yang belum sempurna dan yang memetabolisi primidon secara perlahan. Primidon terbukti efektif mengontrol kejang pada kelompok ini dan pada pasien-pasien yang berusia lebih tua yang memulai terapi dengan primidon; kejang pada pasien-pasien yang berusia lebih tua ini dapat terkontrol sebelum konsentrasi fenobarbital mencapai rentang terapeutik. Akhirnya, penelitian pada kejang akibat elektroshock maksimal pada hewan menunjukkan kemampuan primidon sebagai antikonvulsan tidak bergantung pada konversinya menjadi fenobarbital dan PEMA (PEMA ini relatif lemah).

3) Farmakokinetik : Primidon diabsorpsi sempurna, biasanya mencapai konsentrasi puncak sekitar 3 jam pascapemberian oral, walaupun beberapa variasi pernah dilaporkan. Primidon umumnya berada dalam air tubuh total, memiliki volume distribusi 0,6 L/Kg. Primidon tidak terikat kuat dengan protein plasma; sekitar 70% primidon beredar sebagai obat bebas.

Primidon dimetabolisasi melalui proses oksidasi menjadi fenobarbital, yang menumpuk sangat lambat, dan melalui pemotongan cincin heterosiklik untuk membentuk (PEMA). Primidon dan fenobarbital selanjutnya juga mengalami konjugasi dan ekskresi.

Bersihan primidon lebih besar dibanding, antiepilepsi lain (2 L/Kg/hari), sesuai dengan waktu paruh 6-8 jam. Bersihan PEMA kira-kira separuh bersihan primidon, tetapi fenobarbital mempunyai bersihan yang sangat rendah. Munculnya fenobarbital sesuai dengan hilangnya primidon. Dengan demikian, fenobarbital lambat menumpuk tapi akhirnya akan mencapai konsentrasi terapi pada kebanyakan pasien jika diberikan dosis terapeutik primidon. Selama terapi kronik, kadar fenobarbital yang berasal dari primidon biasanya dua atau tiga kali lebih tinggi dari kadar primidon. PEMA, yang barangkali berperan kecil dalam kemampuan primidon, mempunyai waktu paruh 8-12 jam sehingga mencapai keadaan stabil lebih cepat dibanding fenobarbital.

- 4) **Kadar dan Dosis Terapi** : Primidon paling efektif jika kadar plasmanya berkisar antara 8-12 mcg/ml. Kadar metabolit primidon, yakni fenobarbital, pada keadaan stabil biasanya berkisar dari 15 mcg/mL sampai 30 mcg/mL. Untuk mencapai kadar ini, diperlukan dosis primidon 10-20 mg/kg/hari. Namun, primidon harus dimulai dengan dosis rendah, yang kemudian ditingkatkan perlahan dalam beberapa hari atau minggu, untuk menghindarkan sedasi dan keluhan sistem pencernaan. Dalam penyesuaian dosis obat, penting untuk diingat bahwa obat asli cepat mencapai keadaan stabil (30-40 jam), tetapi metabolit aktif fenobarbital (20 hari) dari PEMA (3-4 hari) lebih lama mencapai kadar mantap.
- 6) **Toksisitas** : Efek samping primidon yang berhubungan dengan dosis serupa dengan metabolitnya, fenobarbital, kecuali bahwa mengantuk terjadi di awal terapi dan mungkin sangat menonjol jika dosis inisialnya terlalu tinggi. Peningkatan dosis secara bertahap diindikasikan jika memulai obat baik pada anak maupun dewasa.

2.6.4.3 *Blokade Kanal Natrium atau Kalsium*

Mekanisme kerja obat kategori ini adalah memblokir kanal kalsium atau natrium yang memicu depolarisasi. Dengan menghambat terbukanya kembali kanal Na^+ (inaktivasi) maka tidak dapat terjadi potensial aksi dan menurunkan serangan (McNamara, 2003). Selain itu penghambatan efek kanal Ca^{2+} dan menunda aktivasi ion K^+ keluar aksi potensial dapat menyebabkan kenaikan periode *refractory* dan menurunnya cetusan ulangan (Wibowo & Gofir, 2011).

II) Golongan Hidantoin

a. Fenitoin

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada pada gabapentin meliputi (Generik, Dilantin, lainnya). Oral: (lepas-segera): kapsul 100 mg; tablet kunyah 50 mg; suspensi 30, 125 mg/5mL. Oral kerja-lama: kapsul 30, 100 mg. Oral lepas-lambat (Phenytek): kapsul 200, 300 mg. Parenteral : 100mg dan 50 mg/mL untuk suntikan IV.
- 2) **Kimiawi** : Fenitoin merupakan hidantoin dengan substitusi difenil dan memiliki struktur seperti disajikan dibawah. Sifat sedatifnya lebih kecil dibanding senyawa substitusi alkil pada posisi 5. Prekursor fenitoin yang

lebih mudah larut, yakni fosfenitoin, tersedia untuk penggunaan parenteral; senyawa ester fosfat ini cepat diubah menjadi fenitoin di dalam plasma (Bertram G, Katzung.2002).

3) Mekanisme Kerja : Fenitoin memiliki beberapa efek besar pada beberapa sistem fisiologik. Obat ini mengubah konduktansi Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} , potensial membran, dan konsentrasi asam amino dan neurotransmitter norepinefrin, asetilkolin, dan asam γ -aminobutirat (GABA).

Penelitian pada neuron dalam kultur sel menunjukkan bahwa fenitoin memblokir pelepasan berulang potensial aksi frekuensi tinggi yang bertahan lama. Efek ini terlihat pada konsentrasi terapeutik yang relevan. Efeknya pada konduktansi Na^+ merupakan efek yang bergantung penggunaan, yang muncul dari ikatannya dengan – dan perpanjangan dari – kanal Na^+ dalam keadaan tidak aktif. Efek ini juga terlihat pada konsentrasi terapeutik karbamazepin, lamotrigin, dan valproat seta mungkin juga berperan pada kerja anti kejang obat-obat tersebut dalam model elektrosyok dan kejang parsial.

Sebagai tambahan, fenitoin secara paradoks menyebabkan eksitasi pada beberapa saraf selebral. Reduksi permeabilitas kalsium, disertai inhibisi unfluks kalsium disepanjang membran sel, dapat menjelaskan kemampuan fenitoin dalam menghambat berbagai proses sekresi yang dipicu kalsium, termasuk pelepasan hormon dan neurotransmitter. Rekaman potensial eksitatoris dan inhibitoris pascasinaptik menunjukkan bahwa fenitoin menurunkan pelepasan glutamat di sinaps dan meningkatkan pelepasan GABA. Mekanisme kerja fenitoin mungkin melibatkan kombinasi kerja-kerja pada berbagai tingkat lain. Pada konsentrasi terapeutik, kerja utama fenitoin adalah untuk memblokir kanal natrium dan menghambat pembentukan potensial aksi berulang yang cepat. Kerja fenitoin prasinaptik pada glutamat dan pelepasan GABA mungkin timbul dari kerja-kerja fenitoin lain selain pada kanal Na^+ bergerbang-tegangan.

4) Indikasi : Fenitoin efektif untuk kejang parsial dan kejang umum tonik-klonik. Untuk kasus kejang umum tipe tonik-klonik, fenitoin tampaknya efektif untuk serangan-serangan primer atau sekunder akibat jenis kejang lainnya.

5) Farmakokinetik : Absorpsi fenitoin sangat bergantung pada formulasi bentuk dosis. Ukuran partikel dan zat aditif mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi. Absorpsi natrium fenitoin dari saluran cerna pada sebagian besar pasien hampir sempurna, meskipun waktu untuk mencapai puncak berkisar antara 3-12 jam. Absorpsi setelah suntikan intramuskular tidak dapat diperkirakan, dan dapat terjadi pengendapan obat dalam otot; cara pemberian ini tidak dianjurkan untuk fenitoin. Sebaliknya fosfenitoin, fosfat prekursor fenitoin yang lebih mudah larut, diabsorpsi dengan baik setelah pemberian intramuskular.

Fenitoin terikat sangat erat dengan protein plasma. Kadar plasma total menurun jika presentase fenitoin yang terikat menurun, seperti pada uremia atau hipoalbuminemia, namun hubungan kadar obat bebas dengan keadaan

klinis tetap tidak jelas. Konsentrasi obat dalam cairan serebrospinal sebanding dengan kadar obat bebas dalam plasma. Fenitoin dapat menumpuk di otak, hati, otot, dan lemak.

Fenitoin dimetabolisasi menjadi metabolit inaktif yang diekskresi melalui urine. Hanya sebagian kecil fenitoin yang dikeluarkan tanpa mengalami perubahan. Eliminasi fenitoin bergantung pada dosisnya. Pada kadar darah yang sangat rendah, metabolisme fenitoin mengikuti prinsip kinetik orde pertama. Akan tetapi seiring meningkatnya kadar darah fenitoin dalam rentang terapeutik, kapasitas maksimum hati untuk memetabolisasi fenitoin mulai tercapai. Peningkatan dosis lebih lanjut, walaupun elatif kecil, dapat menghasilkan perubahan yang sangat besar dalam konsentrasi fenitoin. Dalam keadaan demikian, waktu paruh obat meningkat tajam, kadar plasma yang stabil tidak akan diperoleh (karena kadar plasma akan meningkat), dan pasien akan cepat memperlihatkan tanda-tanda toksikasi.

Waktu paruh fenitoin berkisar antara 12-36 jam, rata-rata 24 jam pada sebagian besar pasien dalam terapi fenitoin kadar rendah atau menengah. Banyak waktu paruh yang lebih lama terlihat pada konsentrasi yang lebih tinggi. Pada kadar fenitoin dalam darah yang rendah, dibutuhkan 5-7 hari untuk mencapai kadar darah yang stabil pada setiap perubahan dosis; pada kadar yang lebih tinggi, waktu yang dibutuhkan dapat mencapai 4-6 minggu sebelum kadar darah stabil.

6) Kadar dan Dosis Terapeutik : Kadar plasma terapeutik fenitoin pada sebagian besar pasien berkisar antara 10 dan 20 mcg/ mL. Dosis beban dapat diberikan per oral atau intravena; pemberian fosfenitoin intravena merupakan metode pilihan pada status epileptikus konvulsif. Ketika memulai terapi oral, dosis dewasa biasanya 300 mg/hari, tanpa memperlihatkan berat badan pasien. Dosis ini mungkin dapat diterima oleh beberapa pasien, tetapi dosis ini sering hanya menimbulkan kadar darah stabil dibawah 10 mcg/mL, yang merupakan kadar terapeutik minimum sebagian besar pasien. Jika kejang berlanjut, biasanya diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai kadar plasma dalam batas atas rentang terapeutik. Karena kinetik obat ini bergantung pada dosis, beberapa keracunan dapat terjadi hanya dengan peningkatan dosis yang kecil. Peningkatan dosis fenitoin tiap kalinya hanya dapat dilakukan sebesar 25-30 mg pada dewasa, dan perlu waktu yang cukup untuk mencapai keadaan stabil yang baru sebelum dilakukan penambahan dosis berikutnya. Kesalahan klinis yang biasanya terjadi adalah meningkatkan dosis langsung dari 300 mg /hari ke 400 mg/hari ; keracunan biasanya terjadi pada waktu-waktu berbeda setelahnya. Pada anak, dosis 5 mg/kg/hari perlu diikuti dengan penyesuaian setelah kadar stabil tercapai.

Dua jenis natrium fenitoin oral yang terdapat di Amerika, berbeda hanya dalam laju pelarutannya; yang satu diabsorpsi cepat dan yang lain diabsorpsi lebih lambat. Hanya formulasi lepas-lambat, kerja-berkepanjanganlah yang dapat diberikan dalam dosis tunggal, dan perlu hati-hati jika berganti merk. Meskipun beberapa pasien yang

diberi fenitoin dalam jangka panjang telah terbukti mempunyai kadar darah rendah karena absorpsi sedikit atau metabolisme cepat, penyebab tersering terjadinya kadar rendah tersebut adalah kurangnya kepatuhan pasien. Natrium fosfenitoin tersedia untuk penggunaan intravena atau intramuskular dan menggantikan natrium fenitoin intravena, yakni bentuk obat yang lebih sulit-larut.

Fenitoin telah terbukti menginduksi enzim mikrosomal yang bertanggung jawab dalam metabolisme berbagai obat. Namun, autostimulasi metabolisme fenitoin sendiri tampaknya tidak begitu mencolok. Obat-obat lain, terutama fenobarbital dan karbamazepin, menyebabkan penurunan konsentrasi kondisi stabil fenitoin melalui induksi enzim mikrosomal hati. Sebaliknya, isoniazid menghambat metabolisme fenitoin, mengakibatkan peningkatan konsentrasi kondisi stabil fenitoin jika kedua obat diberikan bersamaan.

b. Lamotigrine (Lamictal)

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada adalah oral : tablet 25, 100, 150, 200 mg; tablet kunyah 2, 5, 25 mg.
- 2) **Indikasi** : Lamotigrin dikembangkan ketika beberapa peneliti menganggap bahwa efek antifolat beberapa obat antikejang tertentu (seperti fenitoin) dapat berperan dalam efektivitasnya. Beberapa feniltriazin dikembangkan, dan meskipun sifat antifolatnya lemah, beberapa diantaranya terbukti berkhasiat dalam uji skrining kejang.
- 3) **Farmakokinetik dan Dosis** : Lamotigrin hampir di absorpsi sempurna dan memiliki volume distribusi dalam rentang 1-1,4 L/kg. Ikatan dengan protein hanya sekitar 55%. Lamotigrin memiliki kinetik yang linier dan terutama dimetabolisasi proses glukuronidasi menjadi 2-N-glukuronida, yang di eksresi dalam urine. Lamotigrin memiliki waktu paruh obat sekitar 24 jam pada relawan yang sehat; waktu paruh ini menurun menjadi 13-15 jam pada pasien yang menggunakan obat yang dapat memicu enzim. Lamotigrin efektif terhadap kejang parsial pada orang dewasa, dalam dosis yang umumnya berkisar antara 100-300 mg/hari dan dalam kadar terapeutik dalam darah yang mendekati 3 mcg/mL. Valproat menyebabkan peningkatan dua kali lipat dalam waktu paruh obat; pada pasien yang menggunakan valproat, dosis inisial lamotigrin harus diturunkan hingga mencapai 25 mg tiap dua hari sekali.
- 4) **Mekanisme Kerja** : Lamotigrin, seperti fenitoin, menekan cetusan listrik neuron yang bertahan lama dan menghasilkan inaktivasi kanal natrium yang bergantung pada tegangan listrik dan penggunaan. Kerja lamotigrin ini mungkin menjelaskan efikasi lamotigrin dalam epilepsi fokal. Lamotigrin tampaknya memiliki mekanisme kerja lain yang berperan dalam efikasinya untuk kejang umum primer pada anak-anak, terutama serangan *absence*; mekanisme ini dapat melibatkan kerja pada kanal Ca^{2+} yang diaktifkan tegangan listrik. Lamotigrin juga menurunkan pelepasan glutamat di sinaps.

5) Interaksi Obat dan Gangguan Pada Uji Laboratorium : Interaksi obat yang melibatkan fenitoin terutama terkait dengan ikatan protein atau metabolismenya. Karena 90% fenitoin terikat dengan plasma protein, obat-obat lain yang terikat kuat dengan plasma protein, seperti fenilbutazon atau sulfonamid, dapat menggeser fenitoin dari ikatan tersebut. Secara teori penggeseran ini akan meningkatkan kadar fenitoin bebas untuk sementara waktu. Penurunan dalam ikatan protein misalnya akibat hipoalbuminemia akan menurunkan pula konsentrasi obat total dalam plasma tetapi bukan konsentrasi bebas. Intoksikasi dapat terjadi jika dosis obat ditingkatkan demi mempertahankan kadar obat total agar tetap dalam rentang terapeutik. Ikatan fenitoin dengan protein menurun pada penyakit ginjal. Fenitoin mempunyai afinitas terhadap globulin pengikat tiroid yang dapat mengacaukan uji fungsi tiroid; uji skrining fungsi tiroid yang paling terpercaya pada pasien pengguna fenitoin adalah pengukuran kadar *thyroid-binding globulin* (TSH).

c. Zonisamid

Zonisamid adalah derivat sulfonamid. Tempat kerja utamanya tampaknya berada di kanal natrium; obat ini juga dapat bekerja pada kanal kalsium bergerbang-tegangan. Zonisamid efektif terhadap kejang parsial dan kejang umum tonik-klonik dan juga dapat bermanfaat terhadap spasme infantil dan beberapa miklonia. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang baik, kinetik yang linear, sedikit terikat pada protein, diekskresi oleh ginjal, dan waktu-paruhnya sekitar 1-3 hari. Dosisnya berkisar dari 100 mg/hari sampai 600 mg/hari pada orang dewasa dan dari 4 mg/hari sampai 12 mg/hari pada anak-anak. Efek sampingnya meliputi rasa mengantuk, gangguan fungsi kognitif, dan berpotensi menyebabkan ruam kulit yang hebat. Zonisamid tidak berinteraksi dengan obat anti-kejang lain.

III) Golongan Karbosamida

a. Karbamazepin

- 1) Identitas :** Sediaan dasar yang ada pada gabapentin meliputi (Generik, Tegretol). Oral: tablet 200 mg; tablet kunyah 100 mg; suspensi 100 mg/5 mL. Oral luas-berkepanjangan tablet 100; 200; 400 mg, kapsul 200; 300 mg.
- 2) Indikasi :** Efektif pada pengobatan kejang parsial dan kejang tonik-klonik umum, karbamazepin juga obat utama untuk neuralgia trigeminal (McNamara, 2005). Selain mengontrol kejang, karbamazepin dapat meringankan depresi dan meningkatkan kewaspadaan (Simon and Zieve, 2013).
- 3) Mekanisme Kerja Obat :** Mekanismenya adalah menunjukkan aktivitas terhadap kejang elektrosyok maksimal. Karbamazepin, seperti fenitoin, memblokir saluran natrium pada konsentrasi terapeutik dan menghambat cetusan berulang berfrekuensi-tinggi pada kultur neuron. Karbamazepin juga bekerja secara prasinaptik untuk menurunkan transmisi sinaptik. Efek ini mungkin berperan dalam kerja karbamazepin sebagai antikonvulsan.

Penelitian mengenai ikatan menunjukkan bahwa karbamazepin mengadakan interaksi dengan reseptor adenosin, tetapi arti fungsional pengamatan ini belum jelas.

4) Efek samping : Pada obat ini antara lain mual, muntah, pusing, vertigo, ataksia, pandangan kabur dan *stevens jhonson syndrom* pada pemakaian jangka panjang (Utama & Ganiswarna, 2009).

5) Interaksi Obat :

Interaksi obat yang melibatkan karbamazepin hampir semuanya terkait dengan sifat enzim obat tersebut dalam memicu enzim. Seperti telah dituliskan sebelumnya, peningkatan kapasitas metabolik enzim hati dapat menyebabkan penurunan konsentrasi keadaan stabil karbamazepin dan peningkatan laju metabolisme obat lain, seperti primidon, fenitoin, etosuksimid, asam valproat, dan klonazepam. Obat-obat lain, seperti propoksifen, troleandomisin, dan asam valproat dapat menghambat bersihan karbamazepin dan meningkatkan kadar karbamazepin dalam darah stabil. Namun, antikonvulsan lain, seperti fenitoin dan fenobarbital, dapat menurunkan konsentrasi karbamazepin dalam darah yang stabil melalui induksi enzimatik. Dilaporkan bahwa tidak ada interaksi ikatan protein yang memiliki arti klinis.

6) Kadar Terapeutik dan Dosis : Karbamazepin hanya tersedia dalam bentuk oral. Obat ini efektif untuk anak, dengan dosis yang sesuai yaitu 15-25 mg/kg/hari. Dosis harian dewasa 1 g atau bahkan 2 g dapat ditoleransi. Dosis yang lebih tinggi dicapai melalui pemberian dosis harian terbagi yang multipel. Preparat lepas-berkepanjangan (extended release) memungkinkan diberikannya dosis dua kali sehari pada sebagian besar pasien. Pada pasien yang darahnya diambil sesaat sebelum dosis pagi diberikan (*tingkat puncak, trough level*), kadar terapeutik biasanya 4-8 mcg/ml. Meskipun banyak pasien mengeluh diplopia pada kadar obat di atas 7 mcg/mL, pasien lain dapat mentoleransi kadar obat di atas 10 mcg/mL, terutama pada monoterapi.

7) Farmakokinetik :

Laju absorpsi karbamazepin berbeda-beda antar pasien, meskipun umumnya absorpsi bersifat hampir sempurna pada semua pasien. Kadar puncak biasanya tercapai 6-8 jam setelah pemberian obat. Perlambatan absorpsi melalui pemberian obat setelah makan membantu pasien menoleransi dosis harian total yang lebih besar.

Distribusi karbamazepin berlangsung lambat, dan volume distribusinya sekitar 1 L/Kg. Obat ini hanya terikat 70% dengan protein plasma; menurut pengamatan, tidak terjadi pengusuran obat lain dari ikatan protein.

Karbamazepin mempunyai bersihan sistemik yang sangat rendah, sekitar 1 L/Kg/hari pada awal terapi. Obat ini mampu memicu enzim-enzim mikrosomal. Secara khas, waktu paruh 36 jam yang diamati pada subjek yang diberi dosis awal tunggal menurun menjadi sekitar 8-12 jam pada pasien yang mendapat terapi kontinu. Maka, perlu dilakukan penyesuaian dosis pada minggu pertama terapi. Karbamazepin juga mengubah bersihan obat lain.

Pada manusia, karbamazepin dimetabolisasi sempurna menjadi beberapa turunan. Salah satu diantaranya, *carbamazepine-10,11-epoxide*, terbukti memiliki aktivitas antikonvulsan. Kontribusi metabolit ini dan metabolit lainnya terhadap aktivitas klinis karbamazepin belum diketahui.

8) Penggunaan Klinis : Walaupun karbamazepin telah lama dianggap sebagai obat pilihan untuk kejang umum tonik-klonik, beberapa obat anti kejang terbaru mulai menggantikan peran karbamazepin. Pada rentang terapeutik normal, karbamazepin tidak bersifat sedatif. Karbamazepin juga sangat efektif pada beberapa pasien neuralgia trigeminal, walaupun pasien-pasien yang usianya lebih tua memiliki toleransi yang buuk terhadap dosis karbamazepin yang lebih tinggi, ditandai dengan ataksia dan gangguan keseimbangan. Karbamazepin juga berguna pada beberapa pasien mania (gangguan bipolar).

b. Oskarbazepin : Terkait erat dengan karbamazepin dan bermanfaat untuk tipe kejang yang sama, tetapi mungkin memiliki toksisitas yang lebih kecil, waktu paruh okskarbazepin hanya 1-2 jam. Maka hampir seluruh aktivitas obat ini terletak pada metabolit 10 hidroksi. Okskarbazepin ,yakni 8-12 jam. Obat ini kebanyakan diekskresi sebagai glukuronida metabolit 10-hidroksi, okskarbazepin kurang poten dibandingkan karbamazepin, baik pada model hewan yang menderita epilepsi maupun pada penderita epilepsi dosis klinis okskarbazepin mungkin perlu 50% lebih tinggi dibanding karbamazepin untuk mencapai kemampuan mengontrol kejang yang serupa beberapa penelitian melaporkan reaksi hipersensitivitas yang lebih kecil terhadap okskarbazepin ,dan reaktivitas silang dengan karbamazepin tidak selalu terjadi, lebih jauh lagi, okskarbazepin tampaknya tidak terlalu memicu enzim hepatic seperti halnya karbamazepin sehingga memperkecil interaksi obat . walapun hiponatremia dapat terjadi lebih sering pada penggunaan okskarbazepin dibandingkan karbamazepin, kebanyakan efek samping akibat penggunaan okskarbazepin serupa dengan sifat reaksi pada karbamazepin.

2.6.4.4. Blokade Kanal Kalsium tipe-T

Kanal kalsium merupakan target dari beberapa obat antiepilepsi. Etosuksimid menghambat pada kanal Ca^{2+} tipe T. Talamus berperan dalam pembentukan ritme sentakan yang diperantarai oleh ion Ca^{2+} tipe T pada kejang absens, sehingga penghambatan pada kanal tersebut akan mengurangi sentakan pada kejang absens (McNamara, 2005).

1) Golongan Valproat

a. Asam Valproat

1) Identitas : (Generik, Depakene) Oral : Kapsul 250 mg. Oral lepas-lambat (Depakote): tablet 125, 250, 500 mg (sebagai divalproex sodium). Parenteral (Depacon): 100 mg/mL dalam vial 5 mL untuk suntikan IV.

2) Mekanisme Kerja :

Lama kerja aktivitas antikonvulsan valproat tampaknya tidak banyak berkorelasi dengan kadar obat induk dalam darah atau jaringan, suatu pengamatan yang menimbulkan spekulasi mengenai adanya spesies aktif dan mekanisme kerja asam valproat. Valproat aktif terhadap kejang pentilentetrazol dan elektrosyok maksimal. Seperti fenitoin dan karbamazepin, valproat menyekat cetusan listrik berulang dalam frekuensi tinggi dari neuron dalam biakan pada dosis terapeutik yang relevan. Kerja valproat terhadap kejang parsial dan juga kejang umum barangkali merupakan akibat dari efek ini terhadap arus Na^+ . Blokade eksitasi yang diperantarai reseptor NMDA mungkin juga berperan penting. Banyak perhatian telah diberikan terhadap pengaruh valproat pada GABA. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar GABA otak setelah pemberian valproat, meskipun mekanismenya belum jelas. Valproat memiliki efek memfasilitasi dekarboksilasi asam glutamat, enzim yang bertanggung jawab terhadap sintesis GABA. Efek inhibisi pada transporter GABA GAT-1 dapat pula berperan. Pada konsentrasi sangat tinggi, valproat menghambat GABA transaminase dalam otak sehingga menyekat degradasi GABA. Namun, pada valproat dosis rendah yang diperlukan untuk menghilangkan kejang pentilentetrazol, kadar GABA otak mungkin tak berubah. Valproat menurunkan kadar aspartat dalam otak golongan hewan pengerat, tetapi hubungan efek ini dengan kemampuannya sebagai anti konvulsan tidak diketahui. Asam valproat adalah penghambat histon deasetilase dan, melalui mekanisme tersebut, mengubah transkripsi berbagai gen. Efek yang serupa, tetapi dalam derajat yang lebih rendah, ditunjukkan oleh beberapa obat anti kejang lain (topiramet, karbamazepin, dan metabolit leveterasetam).

3) Penggunaan Klinis :

Valproat sangat efektif untuk kejang absence. Meskipun etosuksimid merupakan obat pilihan ketika hanya dijumpai kejang absence, valproat lebih cenderung digunakan jika pasien kejang absence kemudian menderita serangan umum tonik-klonik. Alasan pemilihan etosuksimid untuk kejang absence yang tidak menjadi kompleks adalah karena adanya hepatotoksisitas idiosinkratik valproat, digambarkan dibawah. Valproat unik dalam kemampuannya mengontrol beberapa kejang mioklonik tertentu; dalam beberapa kasus, efek valproat sangat dramatis. Obat ini efektif dalam kejang umum tonik-klonik, terutama kejang yang merupakan kejang umum primer. Beberapa pasien penderita serangan atonik dapat juga berespons, dan beberapa buikti menunjukkan bahwa obat ini efektif untuk kejang parsial.

Kegunaan valproat lainnya meliputi tatalaksana gangguan bipolar dan profilaksis migren.

3) Farmakokinetik :

Valproat diabsorpsi dengan baik pada pemberian peroral, dan memiliki bioavailabilitas lebih dari 80%. Kadar puncak dicapai dalam 2 jam. Makanan dapat memperlambat absorpsi, dan penurunan toksisitas dapat terjadi jika obat diberikan sesudah makan.

Asam valproat terikat 90% pada protein plasma meskipun fraksi yang terikat itu akan berkurang jika kadar darah lebih dari 150 mcg/mL. Karena valproat sangat terionisasi dan sangat terikat pada protein, distribusinya terutama terbatas pada air ekstraseluler, dengan volume distribusi kira-kira 0,15 L/kg.

Bersihan valproat sangat rendah; waktu paruhnya bervariasi antara 9 sampai 18 jam. Kira-kira 20% obat diekskresi sebagai konjugasi valproat langsung.

Garam natrium valproat dipasarkan di Eropa sebagai tablet dan cukup higroskopis. Asam valproat bebas pertama kali dipasarkan di AS dalam kapsul yang mengandung minyak jagung; garam natrium juga tersedia dalam sirup terutama untuk anak-anak. Tablet natrium divalproex yang dilapisi enterik juga dipasarkan di AS. Produk yang telah ditingkatkan ini, suatu senyawa koordinatif asam valproat dan natrium valproat dengan perbandingan 1:1, memiliki bioavailabilitas yang serupa dengan kapsul tetapi absorpsi lebih lambat dan lebih banyak diminati penderita. Konsentrasi puncak setelah pemberian tablet yang dilapisi enterik ini tercapai setelah 3-4 jam.

4) Kadar dan Dosis Terapeutik : Dosis 250-550 mg/kg/hari mungkin sudah cukup untuk beberapa pasien, Kadar terapi valproat berkisar antara 50 mcg/mL sampai 100 mcg/mL.

5) Interaksi Obat : Bersihan valproat bergantung pada dosis, disebabkan oleh perubahan bersihan intrinsik dan ikatan protein. Pada dosis tinggi, terdapat peningkatan fraksi valproat bebas, yang menyebabkan kadar obat total yang lebih rendah dari yang diperkirakan. Dengan demikian, pengukuran kadar obat total dan bebas mungkin bermanfaat secara klinis. Valproat juga menggeser fenitoin dari protein plasma. Selain interaksi ikatan ini, valproat menghambat metabolisme beberapa obat, termasuk fenobarbital, fenitoin, dan karbamazepin, menyebabkan konsentrasi obat-obat tersebut dalam keadaan stabil meningkat. Sebagai contoh, inhibisi metabolisme fenobarbital mungkin menyebabkan kadar barbiturat meningkat hebat sehingga menimbulkan stupor atau koma.

6) Efek Samping :

Efek samping bergantung dosis dari valproat yang paling umum adalah mual, muntah dan keluhan pencernaan lain, seperti nyeri perut dan rasa terbakar di ulu hati. Obat sebaiknya dimulai secara bertahap untuk menghindari gejala-gejala tersebut. Sedasi jarang dijumpai pada penggunaan valproat saja tetapi sering dijumpai jika valproat ditambahkan pada fenobarbital. Tremor harus sering dijumpai pada kadar valproat yang lebih tinggi. Efek samping lain yang reversible, yang terlihat pada sedikit pasien, meliputi peningkatan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan kerontokan rambut.

Toksisitas valproat yang bersifat idiosinkratik sebagian besar terbatas pada hepatotoksisitas, tetapi hal ini dapat terjadi dengan hebat; sangat mungkin bahwa hepatotoksisitas valproat bertanggung jawab atas lebih dari 50 kasus kematian di AS saja. Risiko terbesar dimiliki pasien yang berusia kurang dari 2 tahun dan yang menggunakan berbagai obat lain. Nilai aspartat aminotransferase awal mungkin tidak meningkat pada pasien yang rentan, meskipun nilai ini akhirnya menjadi abnormal. Sebagian besar kehamilan terjadi dalam 4 bulan setelah mulainya terapi. Beberapa klinisi menganjurkan terapi menggunakan L-karnitin oral atau intravena setelah dicurigai terjadi hepatotoksisitas berat. Pemantauan fungsi hati secara ketat direkomendasikan saat memulai obat; hepatotoksisitas dapat bersifat reversibel pada beberapa kasus jika obat ini berhenti digunakan. Respons idiosinkrasi lain yang diamati pada penggunaan valproat adalah trombotopenia, walaupun tidak ada laporan mengenai kasus perdarahan abnormal. Perlu diperhatikan bahwa valproat merupakan obat anti kejang yang efektif serta populer dan bahwa sangat sedikit pasien yang menderita efek toksik hebat akibat penggunaannya.

Beberapa penelitian epidemiologik mengenai valproat telah mengkonfirmasi adanya peningkatan kejadian spina bifida pada bayi-bayi yang dilahirkan dari ibu-ibu yang menggunakan valproat ketika hamil. Selain itu, juga dilaporkan terdapat peningkatan kejadian kelainan kardiovaskular, orofasial, dan jari. Pengamatan ini sangat perlu dipikirkan dalam mempertimbangkan pemilihan obat selama kehamilan.

b. Etosuksimid

- 1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada adalah (Generik, Zarontin) Oral : Kapsul 250 mg; sirup 250 mg/5mL.
- 2) **Indikasi** : Obat ini sangat kecil pengaruhnya pada elektrosyok maksimal tetapi bermanfaat untuk kejang akibat pentilentetrazol dan diperkenalkan sebagai obat “anti petit nal murni”. Popularitas obat ini terus berlanjut karena aman dan efektif; perannya sebagai obat antiabsence pilihan pertama tetap bertahan sebagian karena obat lain, yakni asam valproat, memiliki efek hepatotoksisitas idiosinkrasi.
- 3) **Mekanisme Kerja** : Etosuksimid mempunyai efek penting pada arus Ca^{2+} , menurunkan nilai arus ambang rendah (Tipe T). Efek ini terlihat pada konsentrasi terapeutik di saraf talamus. Arus kalsium tipe T diperkirakan merupakan arus pemacu di saraf talamus yang bertanggung jawab menimbulkan lepasan muatan dikorteks yang ritmik pada serangan *absence*. Oleh karena itu, inhibisi arus tersebut merupakan kerja terapeutik spesifik etosuksimid.
- 4) **Penggunaan Klinis** : Seperti diperkirakan dari aktivitasnya pada model dilaboratorium, etosuksimid terutama efektif terhadap kejang *absence*, tapi memiliki spektrum aktivitas klinis yang sangat sempit. Dokumentasi keefektifannya terhadap kejang *absence* pada manusia dicapai melalui teknik perekaman elektroensefalografik jangka-panjang.

5) **Farmakokinetik** : Absorpsi terjadi dengan sempurna pada pemberian obat per oral. Kadar puncak tercapai dalam 3-7 jam setelah pemberian kapsul per oral. Obat ini tidak terikat pada protein.

Etosuksimid dimetabolisasi dengan sempurna, terutama melalui proses hidroksilasi, menjadi metabolit yang tidak aktif. Bersihan total etosuksimid sangatlah rendah (0,25 L/kg/hari). Hal ini sesuai dengan waktu paruhnya yang mencapai kurang lebih 40 jam, walaupun berbagai laporan menyebut antara 18-72 jam.

6) **Kadar & Dosis Terapeutik** :

Kadar terapeutik 60-100 mcg/mL dapat dicapai pada orang dewasa menggunakan dosis 750-1500 mg/hari, meskipun dosis yang lebih rendah atau lebih tinggi mungkin diperlukan dan ditoleransi (hingga mencapai 125 mcg/mL) pada beberapa pasien. Etosuksimid mempunyai hubungan linier antara dosis dan kadar plasma dalam keadaan stabil. Obat ini dapat diberikan sebagai dosis harian tunggal untuk menghindari terjadinya efek samping pada pencernaan; dosis umumnya dalam 2 kali sehari.

7) **Interaksi Obat** : Pemberian etosuksimid bersama asam valproat akan menurunkan bersihan etosuksimid dan meningkatkan konsentrasinya dalam keadaan stabil akibat penghambatan metabolisemenya. Tidak dilaporkan adanya interaksi suksimid dengan obat lainnya.

8) **Efek Samping** : Efek samping umum yang terkait dengan dosis terapi adalah gangguan lambung, termasuk nyeri, mual, dan muntah. Jika efek samping terjadi, penurunan dosis sementara memungkinkan adanya adaptasi Etosuksimid sangat efektif dan aman untuk pengobatan kejang absence; timbulnya efek samping ringan yang bergantung pada dosis tidak seharusnya sampai menghentikan terapi etosuksimid. Efek samping lain yang terkait dengan dosis adalah letargi atau lelah sementara, dan agak jarang, nyeri kepala, pusing, cegukan, dan euforia. Perubahan tingkah laku biasanya membaik dengan cepat.

Efek samping yang tidak bergantung pada dosis atau idiosinkrasi jarang terjadi. Ruam kulit dan setidaknya satu kasus sindrom Stevens-Johnson pernah dilaporkan. Timbulnya lupus eritematosus sistemik juga pernah ditemukan, tetapi obat-obat lain mungkin ikut berperan dalam hal ini.

c. **Felbamat (Felbatol)**

1) **Identitas** : Sediaan dasar yang ada adalah Oral: tablet 400, 600 mg; suspensi: 600 mg/5 mL.

2) **Indikasi** : Untuk mengobati kejang parsial, felbamat terbukti efektif mengobati kejang pada sindrom Lennox-Gastaut.

3) **Mekanismenya** : Felbamat tampaknya memiliki mekanisme kerja yang multipel. Bergantung pada penggunaannya, obat ini memblokir reseptor NMDA, dengan selektivitas terhadap sub tipe NRI-2B. Felbamat juga memperkuat respons reseptor GABA_A. Waktu paruh felbamat adalah 20 jam (dapat lebih pendek lagi jika diberikan bersama fenitoin atau karbamazepin). Obat ini dimetabolisasi melalui proses hidroksilasi dan konjugasi;

presentase felbamat yang cukup signifikan di eksresi dalam urine tanpa mengalami perubahan. Jika ditambahkan ke dalam terapi menggunakan obat anti kejang lain, felbamat meningkatkan kadar plasma fenitoin dan asam valproat tapi menurunkan kadar karbamazepin. Walaupun efek sampingnya cukup berat, ribuan pasien di seluruh dunia tetap menggunakan felbamat dalam terapinya.

- 4). **Dosis** :Dosis felbamat normal adalah 2000-4000 mg/hari pada orang dewasa, dan kadar plasma efektifnya berkisar antara 30 mcg/mL, sampai 100 mcg/mL.

d. Levetiracetam

- 1) **Indikasi** : Obat ini dikenal sebagai obat antiepilepsi generasi kedua. Dimana obat ini sudah diakui untuk digunakan sebagai terapi tambahan atau terapi tunggal pada pasien dengan kejang parsial dan terapi tambahan pada kejang mioklonik.
- 2) **Mekanisme Kerja Obat** : Obat ini bekerja dengan memodulasi pelepasan neurotransmitter pada sinaps dengan berikatan pada protein SV2A pada vesikel sinaps di otak. Selain itu, obat ini juga menghambat kanal kalsium tipe N.
- 3) **Farmakokinetik** : Obat ini diketahui memiliki absorpsi yang cepat dan lengkap, bioavailabilitas oral yang tinggi, dan potensi yang rendah untuk menginduksi sitokrom p-450 (CYP-450) serta tidak adanya interaksi dengan obat lain yang bermakna secara signifikan.
- 4) **Efek Samping** : Obat ini tidak menyebabkan efek samping berupa kenaikan berat badan atau gangguan kognitif, hanya saja obat ini sering kali dikaitkan dengan efek samping gangguan perilaku pada beberapa pasien.

Namun belakangan ini, selain digunakan untuk indikasi yang telah disetujui, obat ini juga menunjukkan prospek untuk digunakan sebagai obat neuroprotektor. Hal ini dibahas secara lebih jelas dalam review literatur yang dilakukan oleh Shetty AK. Pada reviewnya dikatakan bahwa obat ini terbukti memiliki efek yang menguntungkan dalam menghambat terjadinya kejang spontan, kejang akut, dan status epileptikus pada hewan percobaan. Hanya saja efek dalam meringankan epileptogenesis (perkembangan dari munculnya gejala epilepsi yang disertai dengan adanya kelainan lesi struktural dari otak yang dapat diidentifikasi) dan disfungsi kognitif yang menyertai setelah terjadinya status epileptikus masih menjadi suatu kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek yang menguntungkan, sementara itu penelitian lain menunjukkan bahwa obat ini tidak memberikan efek sama sekali.

Selain efek ini, obat ini juga menunjukkan kemampuannya sebagai obat neuroprotektor pada cedera otak akibat trauma (traumatic brain injury atau TBI) telah mendapatkan banyak perhatian. Pada penelitian pada hewan coba dengan TBI, didapatkan bahwa obat ini menunjukkan adanya kemampuan neuroproteksi yang signifikan dan juga adanya peningkatan kemampuan motorik dan memori. Beberapa uji klinik yang telah dilakukan menunjukkan

bahwa levetiracetam memiliki efikasi yang sebanding dengan phenytoin dalam hal kemampuan untuk mencegah terjadinya epilepsi pascatrauma. Pemberian levetiracetam pada TBI dilaporkan memiliki efek samping yang lebih sedikit dan tidak diperlukan pemantauan yang terlalu ketat pada penggunaan obat ini untuk TBI. Hanya saja pada pemeriksaan electroencephalographic didapatkan adanya peningkatan kecenderungan untuk terjadinya kejang. Studi yang dilakukan pada stroke juga menunjukkan bahwa levetiracetam adalah alternatif yang baik untuk carbamazepine untuk mencegah terjadinya epilepsi pascastroke, terutama bila dilihat dari segi efektifitas dan keamanannya.

2.6.5. Prinsip Penggunaan OAE

Dalam pemberian OAE pada pasien epilepsi perlu memperhatikan prinsip-prinsip sebagai berikut:

1. Terapi antiepilepsi dipilih yang sesuai dengan jenis epilepsi, *adverse effect* dari obat antiepilepsi yang spesifik, dan kondisi pasien
2. Monoterapi lebih baik untuk mengurangi potensi *adverse effect*, meningkatkan kepatuhan pasien, tidak terbukti bahwa politerapi lebih baik dari monoterapi.
3. Menghindari atau meminimalkan penggunaan antiepilepsi sedatif untuk mengurangi toleransi, efek pada intelegensia, memori, kemampuan motorik bisa menetap selama pengobatan
4. Penggunaan OAE tidak mempengaruhi status mental.
5. Jika memungkinkan, terapi diinisiasi dengan satu antiepilepsi nonsedatif, jika gagal dapat diberikan antiepilepsi sedative atau dengan politerapi.
6. Pemberian obat antiepilepsi diinisiasi dengan dosis terkecil dan dapat ditingkatkan sesuai kondisi klinis pasien. Hal ini untuk meningkatkan kepatuhan pasien.
7. Variasi individual pasien terhadap respon obat antiepilepsi memerlukan pemantauan ketat dan penyesuaian dosis.
8. Apabila gagal mencapai target terapi yang diharapkan, obat antiepilepsi dapat dihentikan secara perlahan dan diganti dengan obat lain. Penggunaan obat antiepilepsi secara politerapi sebaiknya dihindari.
9. Jika memungkinkan dapat dilakukan monitoring kadar obat dalam darah sebagai dasar dilakukan penyesuaian dosis disertai dengan pengamatan terhadap kondisi klinis pasien.
10. Jika dosis obat yang dapat ditoleransi tidak dapat mengontrol kejang atau efek samping dialami oleh pasien, obat pertama dapat diganti (disubstitusi dengan obat lini pertama lainnya dari obat antiepilepsi).
11. Interval waktu tertentu, perlu memonitoring kemungkinan timbul ketoksikan.
12. Terapi OAE dilanjutkan pada pasien bebas kejang hingga 1-2 tahun.
13. Jangan memutus OAE tanpa mengecek EEG pasien.

14. Penghentian OAE dilakukan dengan menurunkan dosis secara perlahan (Ikawati, 2011 dan Shih, 2007).

2.6.6. Aspek-aspek yang harus diperhitungkan dalam memilih OAE, antara lain:

Efikasi yaitu seberapa baik obat dalam menghentikan bangkitan kejang pada pasien.

1. Keamanan yaitu ada tidaknya risiko serius untuk reaksi idiosinkrasi dan sifat teratogenik.
2. *Adverse effects* yaitu efek samping yang dapat terjadi.
3. Kemudahan administrasi, meliputi: frekuensi dosis, inisiasi pengobatan
4. dengan dosis biasa atau titrasi lambat, serta ada tidaknya sediaan parenteral.
5. Profil farmakokinetika, seperti dimetabolisme oleh hati atau tidak, diekskresikan oleh ginjal atau tidak, dan terikat dengan protein atau tidak, serta penyerapan dipengaruhi oleh makanan/ obat-obatan atau tidak.
6. Interaksi obat, hal ini dapat dikaitkan dengan banyak OAE yang menginduksi interaksi obat yang merangsang atau menghambat enzim sitokrom P450.
7. Biaya, hal ini menjadi masalah tertentu terutama pada pasien miskin dan lansia (Venkataraman dan Narayanan, 2005).

2.7. Pemilihan OAE

Pemberian Obat Pada Pasien Epilepsi dewasa berdasarkan jenis kejang Diambil dari *NICE* (*National institute for health and excellence Guideline*, 2014.)

Tabel 2.1 OAE Tiap Jenis kejang

Tipe seizure	First-line drugs	Second-line Drugs	Alternatif/ obat lain yang dapat dipertimbangkan	Obat yang harus dihindari (mungkin memperburuk kejang)
<i>Generalised tonic-clonic</i>	fenitoin Valproat Topiramet Karbamazepin Lamotrigin	Klobazam Levetirasetam Okskarbazepin	Asetazolamida Klonazepam Fenobarbitala Fenitoina Primidona	Tiagabin Vigabatrin
<i>Absence</i>	Etoksuksimi Lamotrigin	Klobazam Klonazepam		Karbamazepin Gabapentin

	Valproat	Topiramat		Okskarbazepin Tiagabin Vigabatrin
<i>Myoclonic</i>	Valproat Topiramat	Klobazam Klonazepam Lamotrigin Levetirasetam Pirasetam		Karbamazepin Gabapentin Okskarbazepin Tiagabin Vigabatrin
<i>Tonic</i>	Lamotrigin Valproat Fenitoin	Klobazam Klonazepam Levetirasetam Topiramat	Asetazolamid Fenobarbital Fenitoin Primidon	Karbamazepin Okskarbazepin
<i>Atonic</i>	Lamotrigin Valproat	Klobazam Klonazepam Levetirasetam Topiramat	Asetazolamid Fenobarbital Primidon	Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin
<i>Infantile Spasms</i>	Steroid Vigabatrin	Klobazam Klonazepam Valproat Topiramat	Nitrazepam	Karbamazepin Okskarbazepin
<i>Focal with/without secondary generalisati on</i>	Karbamazepin Lamotrigin Okskarbazepin Valproat Topiramat	Klobazam Gabapentin Levetirasetam Tiagabin	Asetazolamid Klonazepam Fenobarbital Primidon	

2.8. Efek samping OAE

Efek samping dari OAE adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik. Hampir semua OAE menimbulkan efek samping. Efek samping yang sering dihubungkan dengan penggunaan OAE adalah idiosinkrasi, gangguan kognitif, dan komplikasi lain akibat

penggunaan jangka panjang. Dengan hal ini, maka dalam pengobatan epilepsi perlu mempertimbangkan antara kekhiasatan obat dan efek samping yang dapat terjadi pada penderita (Tan dkk, 2008).

Tabel 2.2 Efek Samping OAE

OAE	Efek Samping akut		Efek samping kronis
	<i>Concentration Dependent</i>	<i>Idiosyncratic</i>	
a)Karbamazepin	Diplopia, pusing,	Diskrasia darah,	Hiponatremia
b)Etosuksimid	kantuk,	<i>Rash</i>	Perubahan perilaku,
	mual, <i>lethargy</i>	Diskrasia darah,	sakit
c)Felbamat	Ataksia, kantuk, <i>GI distress</i> , keadaan tidak tenang, <i>hiccoughs</i>	<i>Rash</i>	Kepala
	Anoreksia, mual, muntah, insomnia, sakit kepala	Anemia aplastik, gagal hati akut	<i>Not established</i>
d)Gabapentin	Pusing, kelelahan,	Pedal edema	Peningkatan berat badan
e)Lamotrigin	<i>somnolence</i> , ataksia	Rash	<i>Not established</i>
f)Levetirasetam	Diplopia, pusing, keadaan tidak tenang, sakit kepala	<i>Not established</i>	<i>Not established</i>
g)Okskarbazepin		Rash	<i>Not established</i>
h)Fenobarbital		Diskrasia darah, <i>rash</i>	Hiponatremia
	Sedasi, gangguan perilaku		Perubahan perilaku, gangguan jaringan ikat, menurunkan intelektual, <i>metabolic bone disease</i> ,
h)Fenitoin	Sedasi, pusing, ataksia, mual	Diskrasia darah, rash, reaksi imunologi	
	Ataksia,		

	<p>hiperaktivitas, saki kepala, keadaan tidak tenang, sedasi, mual</p> <p>Ataksia, nistagmus, perubahan perilaku, pusing, sakit kepala, inkoordinasi, sedasi, letargi, <i>cognitive impairment</i>, kelelahan, <i>visual blurring</i></p>		<p>perubahan <i>mood</i>, sedasi</p> <p>Perubahan perilaku, <i>cerebellar syndrom</i>, <i>connective tissue change</i>, penebalan kulit, defisiensi folat, <i>gingival hyperplasia</i>, <i>hirsutism</i>, pengkasaran fitur wajah, jerawat, gangguan kognitif, <i>metabolic bone disease</i>, sedasi</p>
i) Primidon	Perubahan perilaku, sakit	Diskrasias darah, <i>Rash</i>	Perubahan perilaku, <i>connective tissue disorders</i> , <i>cognitive impairment</i> , sedasi
j) Tiagabin	kepala, mual, sedasi, keadaan		<i>Not established</i>
k) Topiramate	, tidak tenang	Asidosis	
	Pusing, kelelahan, kesulitan konsentrasi, gugup, tremor, <i>blurred vision</i> , depresi, kelemahan	metabolik, <i>acute angle glaucoma</i> , oligohidrosis	Batu ginjal, penurunan berat badan
	Kesulitan		

	konsentrasi, perlambatan psikomotor, problem bicara atau bahasa <i>somnolence</i> , kelelahan, pusing, sakit kepala		
l)Valproat	<i>GI upset</i> , sedasi, keadaan tidak tenang, tremor, Trombositopenia	Gagal hati akut, pankreatitis akut, <i>alopecia</i>	<i>Polycystic ovary- like syndrome</i> , peningkatan berat badan, <i>hyperammonemia</i>
t)Zonisamid	Sedasi, pusing, <i>cognitive impairment</i> , mual	<i>Rash</i> , oligohidrosis	Batu ginjal, penurunan berat badan

(Wells, 2005).

2.9. Dosis OAE

Pemberian obat antiepilepsi perlu dilakukan titrasi dosis yaitu diinisiasi dengan dosis terkecil dan dapat ditingkatkan sesuai kondisi klinis pasien (Ikawati,2011). Dosis awal monoterapi adalah dosis yang diperkirakan menghasilkan konsentrasi minimal obat dalam plasma untuk menghasilkan efek terapi. Terlebih dahulu diberikan dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan dengan interval yang tepat, hal tersebut bertujuan untuk meminimalkan efek merugikan. Jika serangan tidak dapat dikontrol maka dapat diberikan dosis maksimum. Jika dengan pemberian dosis maksimum dan pasien sudah patuh tetapi masih terjadi serangan, maka harus diganti dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda, bila obat kedua telah memberikan efek terapi maka obat pertama diturunkan secara bertahap (McNamara, 2003). Apabila dengan monoterapi obat kedua juga tidak mengatasi, maka dapat diberikan dua obat secara bersamaan dengan dosis minimal. Namun jika masih tidak terkontrol maka dapat diberikan dosis maksimum kedua obat. Pemberian obat antiepilepsi ketiga hanya dapat dilakukan ketika bangkitan tidak dapat diatasi dengan penggunaan dua obat pertama dengan dosis maksimum (Utomo, 2011). Penghentian obat antiepilepsi

dapat dipertimbangkan jika pasien telah dalam keadaan bebas kejang selama 2 sampai 5 tahun, apabila pemeriksaan neurologis normal, hanya terjadi kejang parsial jenis tunggal atau jenis tunggal dari kejang tonik-klonik umum, gambaran EEG juga menjadi normal setelah pemberian terapi. Penghentian terapi obat anti epilepsi harus dilakukan secara bertahap, karena penghentian obat secara mendadak dapat menimbulkan serangan ulang. Penurunan dosis dianjurkan 20% dari dosis total harian (Sukandar et al., 2008).

Tabel 2.3 Dosis Obat Antiepilepsi Untuk Dewasa Diambil Dari *Pedoman Tatalaksana Epilepsi, Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), 2012*

Obat	Dosis awal (mg/hari)	Dosis yang paling umum (mg/hari)	Dosis maintenance (mg/hari)	Frekuensi pemberian (kali/hari)
Fenitoin(iv)	100-300	300	100-700	1-2
Karbamazepin	400-600	600	400-1600	2-4
Okskarbazepin	600-900	900	900-3000	2-3
Lamotrigin	50-100	100	100-400	1-2
Zonisamid	100-200	200	200-400	1-2
Topiramate	100	400	100-400	2
Clobazam	10	30	10-30	1-2
Clonazepam	1	4	2-8	1-2
Phenobarbital	50	200	50-200	1-2
Pregabalin	50	75	50-600	2-3
Valproate	250	500	250-2500	2-3
Levetiracetam	1000	3000	1000-3000	2
Gabapentine	900	1800	900-3600	1-2

2.10. Penggunaan Obat Rasional

Pengobatan merupakan suatu proses ilmiah yang dilakukan oleh dokter terhadap pasiennya berdasarkan temuan-temuan yang diperoleh selama anamnesis dan pemeriksaan. Dalam proses pengobatan terkandung aspek

keputusan ilmiah yang dilandasi oleh pengetahuan dan ketrampilan yang memadai untuk melakukan intervensi pengobatan yang memberi manfaat maksimal dan resiko sekecil mungkin bagi pasien. Hal tersebut dapat dicapai dengan melakukan pengobatan yang rasional. Penggunaan obat rasional yaitu pengobatan yang sesuai indikasi, diagnosis, tepat dosis obat, cara dan waktu pemberian, tersedia setiap saat dan harga terjangkau. Salah satu perangkat tercapainya penggunaan obat rasional adalah tersedianya suatu pedoman atau standar pengobatan yang dipergunakan secara seragam (Depkes, 2007).

Rational Use Of Medicine (RUM) atau yang dikenal dengan Penggunaan Obat Secara Rasional (POR) merupakan suatu kampanye yang disebarakan ke seluruh dunia, juga di Indonesia.

Penggunaan obat dikatakan rasional bila (WHO 1985) bila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk waktu yang singkat dan dengan harga yang paling murah untuk pasien dan masyarakat. Penggunaan obat dianggap rasional menurut Modul.

Penggunaan Obat Rasional yang dikeluarkan Kemenkes tahun 2011, apabila memenuhi kriteria :

A) Tepat Diagnosis

Penggunaan obat yang rasional salah satunya adalah harus sesuai diagnosis yang benar, sehingga obat sesuai indikasi yang seharusnya. Ketepatan diagnosis menjadi langkah awal dalam sebuah proses pengobatan karena ketepatan pemilihan obat dan indikasi akan bergantung pada diagnosis penyakit pasien. Contohnya pasien diare yang disebabkan oleh Ameobiasis (infeksi parasit) maka akan diberikan Metronidazol. Jika dalam proses penegakkan diagnosisnya tidak dikemukakan penyebabnya adalah Amoebiasis, terapi tidak akan menggunakan metronidazol. Pada pengobatan oleh tenaga kesehatan, diagnosis merupakan wilayah kerja dokter. Sedangkan pada swamedikasi oleh pasien, apoteker mempunyai peran sebagai second opinion untuk pasien yang telah memiliki self-diagnosis.

B) Tepat Indikasi Penyakit

Pasien diberikan obat dengan indikasi yang benar sesuai dengan diagnosa Dokter dari Pengobatan didasarkan atas keluhan individual dan hasil pemeriksaan fisik yang akurat. Setiap obat mempunyai tujuan terapi yang spesifik, misalkan antibiotik diindikasikan untuk infeksi bakteri sehingga obat ini di berikan untuk penyakit yang terdapat indikasi dengan infeksi bakteri.

C) Tepat Pemilihan Obat

Adalah memberikan obat yang sebenarnya diperlukan untuk penyakit yang diderita pasien, dalam kasus ini banyak sekali pemakaian antibiotika pada setiap penyakit yang diderita pasien yang sebenarnya tidak diperlukan,Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

D) Tepat Dosis

Pemberian obat dengan dosis yang berlebihan khususnya untuk yang rentang terapinya sangat sempit akan beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya apabila dosis yang diberikan kurang maka tidak akan memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Pemberian obat memperhitungkan umur, berat badan dan kronologis penyakit.

E) Tepat Cara Pemberian

Masih banyak terjadi kesalahan di masyarakat akan cara mereka mengkonsumsi obat karena kurangnya informasi yang di dapat ketika obat di serahkan ke tangan mereka. Seperti contohnya obat Antasida yang ketika dikonsumsi harus dikunyah, atau bahkan larangan Antibiotik dikonsumsi bersamaan dengan susu karena akan membentuk ikatan sehingga akan sulit di absorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

F) Tepat Interval Waktu Pemberian

Jarak minum obat sesuai dengan aturan pemakaian yang telah ditentukan. Pemberian obat hendaknya diberikan sesederhana dan se-praktis mungkin agar mudah dipatuhi oleh pasien. Pemberian obat dengan interval waktu 4x/hari lebih besar kemungkinan ketidak patuhan pasien dalam mengkonsumsi obat dibanding dengan interval waktu pemberian yang hanya 3x/hari, dan harus diberi pengertian bahwa obat dengan 3x/hari itu diminum setiap 8 jam.

G) Tepat Penilaian Kondisi Pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Beberapa kondisi berikut harus dipertimbangkan sebelum pemberian obat.

1. β -bloker (misalnya propranolol) hendaknya tidak diberikan pada penderita hipertensi yang memiliki riwayat asma, karena obat ini memberi efek bronkospasme.
2. Antiinflamasi Non Steroid (AINS) sebaiknya juga dihindari pada penderita asma, karena obat golongan ini terbukti dapat mencetuskan serangan asma.
3. Peresepan beberapa jenis obat seperti simetidin, klorpropamid, aminoglikosida dan allopurinol pada usia lanjut hendaknya ekstra hati-hati, karena waktu paruh obat-obat tersebut memanjang secara bermakna, sehingga resiko efek toksiknya juga meningkat pada pemberian secara berulang.
4. Peresepan kuinolon (misalnya siprofl oksasin dan ofloksasin), tetrasiklin, doksisisiklin, dan metronidazol pada ibu hamil sama sekali harus dihindari, karena memberi efek buruk pada janin yang dikandung.

H) Tepat Informasi

Informasi yang tepat dan benar akan membantu dalam pencapaian efek terapeutik yang diinginkan, dan meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan dari obat yang dikonsumsi.

Sebagai contoh:

1. Peresepan obat antihipertensi (captopril) akan mengakibatkan batuk. Jika hal ini tidak diinformasikan,

penderita kemungkinan besar akan menghentikan minum obat karena menduga obat tersebut menyebabkan batuk. Padahal untuk penderita hipertensi, terapi dengan hipertensi (captopril) harus diberikan dalam jangka panjang

2. Peresepan antibiotik harus disertai informasi bahwa obat tersebut harus diminum sampai habis selama satu kurun waktu pengobatan (1 course of treatment), meskipun gejala-gejala klinik sudah mereda atau hilang sama sekali. Interval waktu minum obat juga harus tepat, bila 4 kali sehari berarti tiap 6 jam. Untuk antibiotik hal ini sangat penting, agar kadar obat dalam darah berada di atas kadar minimal yang dapat membunuh bakteri penyebab penyakit.

2.11 Penggunaan Obat Tidak Rasional

Penggunaan obat tidak rasional ialah yang mencakup masalah pemberian obat yang sebenarnya tidak dibutuhkan tetapi diresepkan, obat yang salah, tidak aman, atau tidak efektif tetapi tetap diresepkan atau diserahkan, obat yang efektif tersedia tetapi tidak digunakan, dan penggunaan obat yang tidak benar oleh pasien. Contoh penggunaan obat tidak rasional seperti

- a). Polifarmasi yaitu terjadi ketika pasien menggunakan banyak dari kebutuhan yang seharusnya. Biasanya polifarmasi dinilai dengan menghitung jumlah obat rata-rata yang diresepkan pada pasien.
- b). Penggunaan obat yang tidak perlu yaitu pengobatan yang diterima pasien tidak diperlukan. Penggunaan obat yang tidak diperlukan biasanya sering tidak sesuai dengan kebutuhan terapi.
- c). Penggunaan obat yang salah biasanya sering terjadi dalam peresepan ataupun penyerahan obat pada pasien. Data dari Negara maju dan Negara yang dalam masa transisi mengindikasikan bahwa kurang dari 40% pasien yang menerima terapi sesuai dengan standar terapi.
- d). Penggunaan obat yang tidak efektif dan obat dengan keamanan yang diragukan yaitu penggunaan obat yang tidak efektif kadang-kadang diberikan pada pasien karena sudah umum digunakan atau karena pasien berfikir bahwa obat yang umum diresepkan adalah yang lebih baik.
- e). Obat yang tidak aman yaitu kemungkinan terjadinya efek samping yang berat terjadi ketika obat yang tidak aman diresepkan (WHO 1985).

2.12. Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Syaiful Anwar Kota Malang

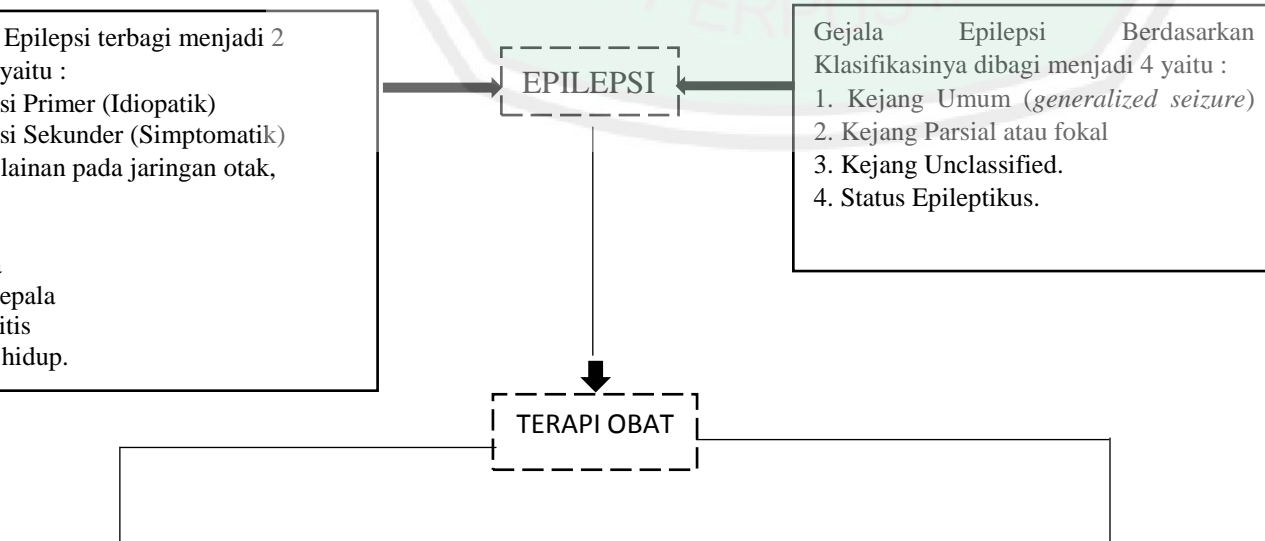
Rumah Sakit dokter Syaiful Anwar adalah Rumah Sakit Umum Daerah yang berada di Jalan Jaksa Agung Suprpto Nomor 2 Kota Malang. Dalam perkembangannya, hingga hari ini, rumah sakit tersebut ternyata meretas

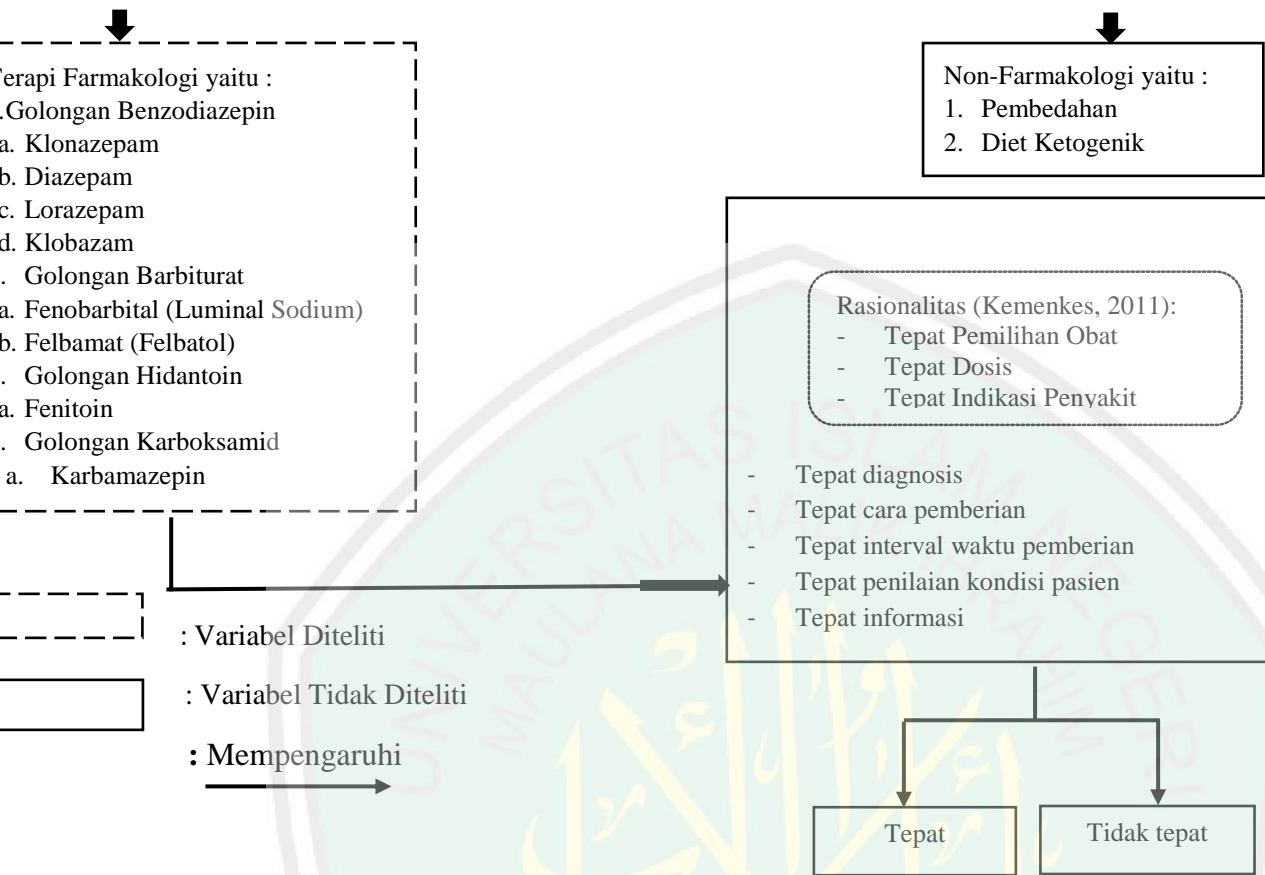
perjalanan sejarah panjang, termasuk Pada waktu itu RSUD Dr. Syaiful Anwar masih bernama Rumah Sakit Celaket. Ketika Jepang menjajah Indonesia, rumah sakit ini tak mengalami perubahan fungsi. RSSA tetap difungsikan sebagai rumah sakit militer untuk tentara Jepang yang menjadi korban perang. menjadi saksi pendudukan penjajah Belanda dan Jepang. pada saat perang kemerdekaan Republik Indonesia, Rumah Sakit Celaket dipakai sebagai rumah sakit tentara. Sedangkan untuk pasien umum, akan dilayani di Rumah Sakit Sukun yang ada di bawah wewenang Kotapraja Malang pada saat itu. Namun pada tahun 1947.

Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 51/Menkes/SK/II/1979 tanggal 22 februari 1979, menetapkan RSUD Dr.Saiful Anwar sebagai rumah sakit rujukan. Pada 12 Nopember 1979, Rumah Sakit Celaket ini diresmikan sebagai Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar melalui Surat Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI No.001/0/1974 oleh Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Jawa Timur.Sejarah rumah sakit ini akan terus berlanjut dan terus terukir generasi per generasi. Keberhasilan, kemajuan serta perkembangan rumah sakit ini bisa terwujud karena adanya gotong royong dan semangat tinggi dari seluruh warga RSUD Dr. Syaiful Anwar Kota Malang . Oleh sebab itu, didukung data jumlah pasien yang mencukupi, RSUD Dr.Syaiful Anwar dipilih sebagai lokasi penelitian.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL





Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Epilepsi merupakan manifestasi gangguan fungsi otak dengan berbagai etiologi, dengan gejala tunggal yang khas, yakni kejang berulang akibat lepasnya muatan listrik neuron otak secara berlebihan dan paroksimal. Epilepsi ditetapkan sebagai kejang epileptik berulang (dua atau lebih), yang tidak dipicu oleh penyebab yang akut (Markand, 2009).

Epilepsi dapat disebabkan oleh abnormalitas aktivitas syaraf akibat proses patologis yang mempengaruhi otak, gangguan biokimia atau metabolik, dan lesi mikroskopik di otak akibat trauma pada saat lahir, atau cedera lain (Ikawati, 2011). Menurut Harsono (1999) dari penyebabnya epilepsi ada 2 golongan yaitu: a. epilepsi primer (idiopatik) adalah jenis epilepsi yang hingga kini tidak ditemukan penyebabnya. Namun, ada dugaan bahwa terjadi kelainan pada gangguan keseimbangan zat kimiawi dalam sel syaraf di area jaringan otak yang abnormal. b. pada epilepsi sekunder (simptomatik) jenis epilepsi penyebabnya telah diketahui yaitu kelainan jaringan otak dapat dikarenakan bawaan sejak lahir atau adanya jaringan parut sebagai akibat kerusakan otak pada waktu lahir atau pada masa perkembangan anak.

Berdasarkan tanda klinik dan data *EEG (Electroencephalography)*, kejang dibagi menjadi 4 : 1. Kejang umum (*generalized seizure*) adalah kejang yang muncul bersumber dari daerah luas di korteks di kedua belahan otak, pada kejang ini selalu disertai dengan hilangnya kesadaran (Shorvon, 2010). Kejang umum dibagi menjadi beberapa kategori, antara lain Absen (*petit mal*), mioklonik, klonik, tonik, tonik-klonik, atonik dan spasme infantil (Wells et al., 2015). a. Absen (*petit mal*) merupakan kejang yang ditandai dengan hilangnya kesadaran secara tiba-tiba disertai dengan berhentinya aktivitas motorik. b. Mioklonik-mioklonik Adalah salah satu kejang idiopatik pada sindrom epilepsi. c. Klonik kejang adalah berupa gerakan ritmik tangan dan kaki biasanya terjadi pada kedua sisi tubuh, kejang jenis ini jarang terjadi (Brashers, 2007). d. Tonik ialah berupa ekstensi leher, kontraksi otot-otot wajah dengan mata membuka lebar dan kontraksi otot-otot pernafasan, biasanya berlangsung selama 60 detik (Shorvon, 2010). e. Tonik-klonik (*Grand Mall*) merupakan kejang yang menggambarkan epilepsi dalam persepsi umum masyarakat. f. Atonik kejang merupakan kategori kejang yang paling parah, kejang ini dapat terjadi pada semua usia dan selalu berkaitan dengan meluasnya kerusakan otak dan ketidakmampuan belajar (Shorvon, 2010). g. Spasme Infantil biasanya yang dikenal dengan west syndrome yang ditandai dengan adanya sentakan tiba-tiba dan penegangan, lutut tertarik ke atas dan tubuh membengkok ke depan, biasanya terjadi pada penderita usia 3 sampai 12 bulan dan umumnya berhenti pada usia 2 sampai 4 tahun (Hantoro, 2013; Ikawati, 2011). 2. Kejang parsial adalah kejang yang terjadi jika aktivasi dimulai dari daerah tertentu di otak (Ikawati, 2011). Kejang parsial atau fokal dibagi dalam beberapa kategori antara lain kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks dan kejang parsial general sekunder. Kejang parsial sederhana dicirikan ketika tidak ada gangguan kesadaran, kejang ini sering timbul dari korteks sensorimotor. Kejang parsial sederhana sendiri diklasifikasikan lebih lanjut menurut manifestasi klinisnya menjadi motorik, sensorik, dan otonom atau psikis. Kejang parsial kompleks dicirikan bila disertai gangguan kesadaran, memiliki fokus di lobus temporal (Ropper, 2001). 3. Kejang unclassified dan 4. Status epileptikus merupakan keadaan dimana terjadi serangan epilepsi secara terus-menerus, sering dan berulang-ulang terjadi minimal 30 menit tanpa kembalinya kesadaran penuh (Neal, 2005).

Terapi Epilepsi ialah farmakoterapi epilepsi sangat individual dan membutuhkan titrasi dosis untuk mengoptimalkan terapi obat antiepilepsi (maksimal dalam mengontrol kejang dengan efek samping yang minimal) (Ikawati, 2011). Macam-macam terapi dibagi menjadi 2 yaitu : 1. Terapi non-farmakologi yang meliputi pembedahan dan diet ketogenik. 2. Terapi farmakologi dengan menggunakan obat-obatan antiepilepsi. Berdasarkan golongannya obat antiepilepsi (OAE) meliputi beberapa golongan diantaranya : 1. Golongan benzodiazepin yaitu klonazepam, klorazepat, diazepam dan lorazepam. 2. Golongan barbiturat yaitu : fenobarbital, felbamat, topiramet dan etosuksimid. 3. Golongan Valproat yaitu : asam valproat, dan tiagabin. 3. Golongan Hidantion yaitu : fenitoin. 4. Golongan Karboksamida yaitu karbamazepin, gabapentin (Neurontin) pregabalin (Lyrica), dan lamotrigin.

Pengolahan rasionalitas penggunaan obat yang meliputi ketepatan pemilihan obat dan dosis, dan ketepatan indikasi pada pasien dewasa (26-45) epilepsi rawat inap di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar pada tahun 2017. Analisis untuk mengetahui jenis obat-obat di konsumsi oleh pasien dewasa (26-45) epilepsi di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar pada tahun 2017.

Sering dengan terjadi masalah pengobatan maka jenis dan jumlah pengobatan untuk pasien bertambah, sehingga memperbesar resiko permasalahan yang berhubungan dengan obat. Masalah yang berhubungan dengan pengobatan telah diketahui berhubungan dengan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup. Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk melihat rasionalitas dalam pengobatan obat antiepilepsi. Pada pasien dewasa (26-45) epilepsi dengan penyakit epilepsi dan diharapkan dapat menjadi referensi bagi Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar untuk pengobatan selanjutnya.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang digunakan pada penelitian ini yakni jenis penelitian kualitatif dengan rancangan penelitian deskriptif observasional menggunakan data retrospektif, Retrospektif sendiri adalah penelusuran data masa lalu pasien dari catatan rekam medis yang diperoleh dari unit rekam medis di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang tahun 2017.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1 Waktu

Pengambilan data penelitian dilaksanakan pada tanggal 1-30 Agustus 2018

4.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar dengan alamat Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah Rekam Medis Pasien dengan penyakit epilepsi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada tahun 2017.

4.3.2. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien dewasa (26 – 45) rawat inap dengan diagnosis epilepsi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang tahun 2017 yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah :

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah karakteristik umum subjek penelitian dari suatu populasi target yang terjangkau yang akan diteliti (Nursalam, 2013).

Kriteria inklusi untuk sampel dalam penelitian ini adalah :

Rekam medis pasien dewasa usia 26-45 yang terdiagnosa epilepsi di rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada periode 2017.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi merupakan keadaan yang menyebabkan subjek tidak dapat diikuti serta dalam penelitian. Adapun yang termasuk kriteria eksklusi adalah :

- a. Pasien epilepsi dengan penyakit penyerta / komplikasi.
- b. pasien di rekam medis dinyatakan meninggal.

4.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Apabila populasi kurang dari 100. maka seluruh populasi dapat dijadikan sampel penelitian. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan rekam medis yang dilakukan secara *non probability sampling* yakni *purposive sampling*. Cara pengambilan sampel ini dilakukan dengan pemilihan sampel yang memenuhi kriteria penelitian dengan kurun waktu yang telah ditentukan oleh peneliti sehingga jumlah sampel terpenuhi (Sugiono, 2001).

4.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.4.1 Variabel Penelitian

Variabel penelitian ini adalah rasionalitas penggunaan obat antiepilepsi yang meliputi ketepatan indikasi, dosis, dan pemilihan obat pada pasien dewasa (26-45) dengan penyakit epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Kota Malang.

4.4.2 Definisi Operasional

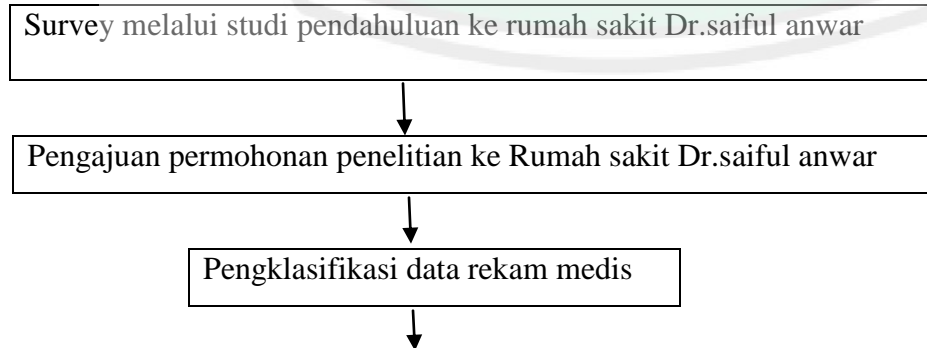
4.4.3 Penggunaan Obat Rasional

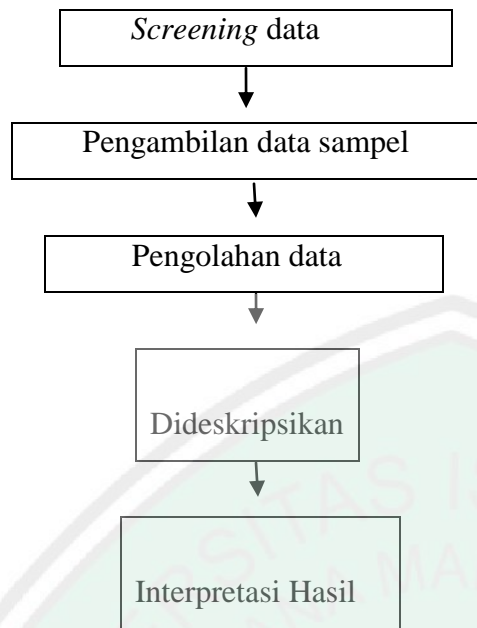
Berikut ini merupakan definisi operasional variabel dalam penelitian ini.

NO	Variabel	Definisi operasional	Indikator	Parameter
1.	Rasionalitas penggunaan obat OAE yang meliputi Ketepatan Pemilihan obat dan ketepatan dosis,ketepatan indikasi pada Pasien dewasa dengan usia (26-45) Epilepsi yang dirawat inap di RSUD Dr.syaiful Anwar kota Malang.	Penggunaan obat rasional adalah pengobatan yang sesuai indikasi, tepat dosis obat, tepat pemilihan obat. Salah satu perangkat tercapainya penggunaan obat rasional adalah tersedianya suatu pedoman atau standar pengobatan yang dipergunakan secara seragam.	Ketepatan penggunaan OAE: a. Tepat pemilihan obat adalah memberikan obat kepada pasien epilepsi berdasarkan jenis kejangnya sehingga obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit yang sesuai dengan pedoman ,(NICE, 2014) b. Tepat indikasi adalah pemberian obat sesuai dengan gejala Epilepsi yang dialami pasien epilepsi	a.Tepat pemilihan obat - Diagnosa - jenis kejangnya. -Pertimbangan ESO - Kesesuaian obat dengan tahapan terapi. - obat yang diresepkan menganalisis rasionalitas penggunaan obat antiepilepsi yang b.Tepat indikasi - kesesuaian gejala yang ditimbulkan . c.Tepat dosis - kesesuaian dengan usia pasien

		<p>yang sesuai dengan padoman (PERDOSSI, 2012)</p> <p>c. Tepat dosis</p> <p>dosis obat yang diberikan pada pasien berada dalam range terapi. Kekuatan dosis dan frekuensi obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat yang sesuai dengan pedoman (PERDOSSI, 2012).</p>	<p>- berat badan pasien menganalisis rasionalitas penggunaan obat antiepilepsi yang meliputi ketepatan pemilihan obat,indikasi dan dosis berdarakan pedoman (PERDOSSI, 2012 dan NICE, 2014)</p>
--	--	---	---

4.5 Prosedur Penelitian





Gambar 4.1 Bagan prosedur penelitian

Penelitian diawali dengan merancang proposal penelitian, lalu diajukan permohonan penelitian ke RUSD Dr. Syaiful Anwar kota malang. Setelah disetujui, dilakukan penelitian dengan mengolah data rekam medis pasien epilepsi bulan Januari-Desember 2017. Data rekam medis terlebih dahulu dipilih berdasarkan kategori inklusi baru kemudian direkapitulasi untuk mengetahui gambaran demografi pasien dan penggunaan obat. Dari hasil rekapitulasi, data penggunaan obat diolah secara teoritis rasionalitas penggunaan obat pada pasien dewasa (26-45) dengan penyakit epilepsi yang meliputi ketepatan dosis, ketepatan indikasi dan pemilihan obat pada pasien dewasa yang dirawat inap di RUSD Dr. Saiful Anwar kota malang periode 2017 . Hasil temuan teoritis dari rasionalitas penggunaan obat juga didukung dengan data klinis pasien apabila data klinis tersedia. Hasil dari pengolahan data kemudian disajikan secara deskriptif meliputi data demografi pasien, obat-obat yang diterapkan pada pasien dewasa (26-45) dengan penyakit epilepsi di RUSD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.

4.6 Pengolahan data

Pengolahan data rekam medis untuk mengetahui gambaran pasien epilepsi dan obat-obatan yang diberikan pada pasien dilakukan secara deskriptif dengan hasil berupa grafik dan persentase menggunakan *Microsoft Excel* 2013 dan frekuensi dengan persentase %.



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

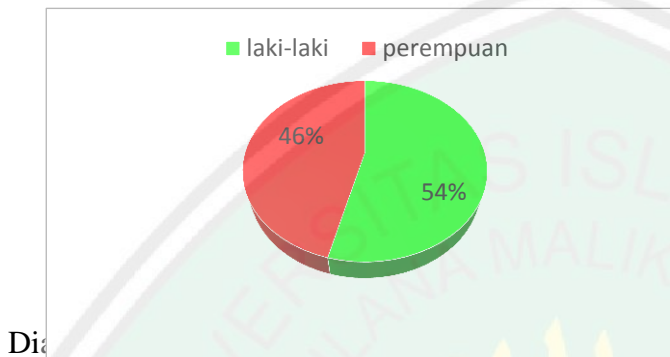
Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pola penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Syaiful Anwar Kota Malang periode 2017 yang dilaksanakan pada tanggal 1 sampai dengan 30 Agustus 2018. Berdasarkan dari subjek penelitian diperoleh banyaknya populasi sebesar 183 dan sampel yang dapat memenuhi kriteria inklusi sebesar 50 pasien yaitu rekam medis pasien dewasa Epilepsi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang periode Januari sampai dengan Desember 2017. Pada penelitian ini teknik yang digunakan menggunakan purposive sampling, teknik ini digunakan untuk penentuan sampel yang sesuai dengan karakteristik yang telah ditentukan. Alat yang digunakan untuk pengumpulan data diambil dari rekam medis pasien yang terdiagnosis Epilepsi di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang.

5.1 Demografi Pasien

Demografi pasien merupakan data yang menggambarkan profil pasien epilepsi yang menjadi sampel pada penelitian ini, terdiri dari jenis kelamin dan usia pasien. Berikut adalah data dan penjelasan lengkap mengenai demografi responden.

5.1.1 Jenis Kelamin

Karakteristik jenis kelamin responden dapat dilihat pada diagram di bawah ini:



Berdasarkan pada diagram 5.1, sebagian besar dari responden adalah jenis kelamin laki- laki sebanyak 27 pasien (54%) dan perempuan sebanyak 23 pasien (46%). Dari perbedaan persentase tersebut dapat dikatakan bahwa laki-laki sedikit lebih beresiko untuk mengidap penyakit epilepsi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Ivanka Savic (2014) yang berjudul “*Sex differences in human epilepsy*” terdapat prevalensi untuk pria sekitar (72/100.000) dan wanita (57/100.000) per tahun. menyatakan bahwa terdapat hubungan antara perbedaan jenis kelamin dari morfologi otak, hubungan struktural dan fungsional dapat membuat laki-laki dan wanita memiliki resiko berbeda terhadap epileptogenik pada pemeriksaan EEG. Laki-laki lebih beresiko terkena kejang epilepsi dikarenakan maturasi serebral pada wanita lebih cepat dibandingkan pada laki-laki (Husam, 2008), serebral berfungsi sebagai pengendali perilaku, menyampaikan informasi dari talamus ke korteks, serta bertanggung jawab pada fungsi motorik manusia dan jika terjadi malformasi serebral akan mengakibatkan terjadinya mikrosefali atau hidrocefali yang memicu terjadinya kejang (Husam, 2008),

5.1.2 Usia Pasien

Pembagian usia pasien menurut Depkes RI (2009) dapat di kategori sebagai berikut:

1. Masa balita : 0 – 5 tahun,
2. Masa kanak-kanak : 5 – 11 tahun.
3. Masa remaja Awal : 12 – 16 tahun.
4. Masa remaja Akhir : 17 – 25 tahun.

5. Masa dewasa Awal : 26- 35 tahun.
6. Masa dewasa Akhir : 36- 45 tahun.
7. Masa Lansia Awal : 46- 55 tahun.
8. Masa Lansia Akhir : 56 – 65 tahun.
9. Masa Manula : > 65 tahun.

Dalam penelitian ini diambil 2 kelompok usia pasien yaitu kelompok dewasa awal (26-35 tahun) dan kelompok dewasa akhir (36-45 tahun).

Hasil distribusi usia pasien tersebut dapat dilihat pada diagram dibawah ini:

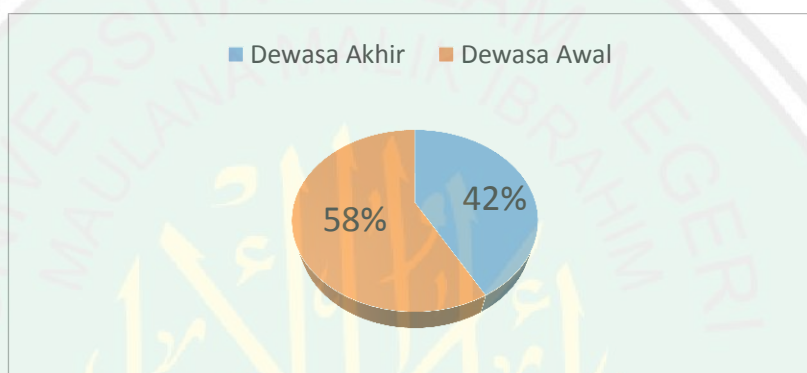


Diagram 5.2 Distribusi Usia Responden

Berdasarkan diagram 5.2 maka dapat dilihat bahwa distribusi usia responden epilepsi di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang tahun 2017, terjadi pada pasien dewasa awal dengan rentang usia 26-35 tahun sebanyak 29 pasien (58%), dan pasien dewasa akhir dengan rentang usia 36-45 sebanyak 21 pasien (42%). Pada masa dewasa awal sangat rentan terhadap resiko penyakit epilepsi jika dibandingkan dengan masa dewasa akhir. Hal tersebut dipengaruhi oleh faktor kualitas hidup, seperti depresi, kurang tidur, kejiwaan dan stres psikologi. Penderita epilepsi pada masa dewasa awal, lebih sering mengalami kelainan pada gangguan keseimbangan dalam sel saraf di area jaringan otak yang abnormal. Berbeda dengan pasien dewasa akhir dengan bertambahnya usia, peluang penderita penyakit epilepsi lebih rendah ditemukan insiden yang dapat menyebabkan kerusakan pada otak (Harsono, 2001). Berdasarkan hasil penelitian yang dituliskan oleh putri (2009) terdapat frekuensi maupun persentase kasus baru epilepsi berdasarkan usia selama lima tahun. Dari jumlah keseluruhan pasien epilepsi selama lima tahun yaitu sebesar 1.959 kasus terbesar adalah pada usia awal 26-35 tahun dengan frekuensi sebanyak 588 dan pasien dewasa akhir epilepsi dengan rentang usia 36-45 sebanyak 517 kasus (Harsono, 2001).

5.2 Gambaran Penggunaan Obat Anti epilepsi

Pengobatan epilepsi bertujuan untuk mengontrol atau mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan kejang, memastikan kepatuhan dan memungkinkan pasien untuk hidup senormal mungkin (Hantoro,2013). Obat anti epilepsi (OAE) berdasarkan mekanisme aksi obat yaitu benzodiazpin seperti ,Klonazepam , Klobazam,Tiagabin,Vigabtrin yang bekerja untuk meningkatkan efek inhibisi GABA dan fenobarbital, pirimidon yang bekerja untuk mengurangi efek eksitatori glutamat, fenitoin, lamotrigine, zonisammid ,karbamazepin dan okskarbamazepin yang bekerja untuk blokade kanal natrium.obat yang memblokade kanal kalsium yaitu asam valproat,felbamate,etosuksimiddan levetiraketam ,sehingga cara pengobatan untuk pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang tahun 2017 secara monoterapi. Monoterapi adalah salah satu obat standar pengobatan yang digunakan untuk pasien dewasa epilepsi. Pada monoterapi penggunaan obat yang dipilih menggunakan sediaan oral dan injeksi, contohnya seperti asam valproat dan fenitoin harus diberikan kepada pasien dewasa yang mengalami serangan epilepsi (WHO, 2016). Asam valproat dan fenitoin merupakan obat antiepilepsi lini pertama untuk pengobatan kejang umum, dan kejang parsial (Porter & Meldrum, 2002). Fenitoin dan asam valproat memberikan efek stabilitas pada membran yang eksitabel yang bekerja dengan memblokade channel Na sehingga menutup channel ini dan membuat channel Na dalam keadaan inaktif. Blokade channel Na pada akson pre-post sinaptik menyebabkan stabilisasi membran neuronal, menghambat dan mencegah potensial aksi post tetanik, membatasi perkembangan aktifitas serangan, dan mengurangi penyebaran serangan (Wibowo dan Gofir, 2006).

5.2.1 Tipe Obat Antiepilepsi.

Tipe obat –obat antiepilepsi yang digunakan merupakan asam valproat 250 mg dengan sediaan kapsul (*oral*), fenitoin 100mg dengan sediaan injeksi (*intravena*)

5.2.1.1 Obat Antiepilepsi Tipe Oral

Pengobatan obat antiepilepsi tipe oral yang digunakan untuk pasien dewasa epilepsi di ruang rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang menggunakan obat asam valproat dengan sediaan kapsul 250mg. Asam valproat merupakan salah satu obat antiepilepsi yang bekerja dalam memblok kanal kalsium tipe T juga termasuk ke dalam golongan valproat. Asam valproat berperan dalam pengobatan antiepilepsi terhadap kejang parsial dan juga kejang umum,

dengan pemberian asam valproat yang memiliki efek memfasilitasi dekarboksilasi asam glutamat, enzim yang bertanggung jawab terhadap sintesis GABA (gama asam aminobutirat). Efek inhibisi pada transporter GABA (gama asam aminobutirat) GAT-1 dapat pula berperan. Pada konsentrasi sangat tinggi, valproat menghambat GABA transaminase dalam otak sehingga menyekat degradasi GABA. Namun, pada valproat dosis rendah yang diperlukan untuk menghilangkan kejang, kadar GABA otak mungkin tak berubah (Simon and Zieve, 2013). Berdasarkan hasil dari penelitian pola penggunaan OAE secara *oral* pada pasien epilepsi rawat inap dewasa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017 dapat dilihat dari tabel yang dibawah ini:

Tabel 5.1 Pemberian tipe OAE secara oral pada pasien dewasa Epilepsi di RSUD Dr.Saiful Anwar pada tahun 2017.

NO	OAE secara oral	Jumlah pasien	Persentase %
1.	Asam valproat 250mg	50	50%

5.2.1.2 Obat Antiepilepsi Tipe Injeksi

Pengobatan obat antiepilepsi tipe injeksi yang digunakan untuk pasien dewasa epilepsi di ruang rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang menggunakan obat fenitoin dengan sediaan intravena 100mg. Fenitoin merupakan salah satu obat antiepilepsi yang bekerja dalam memblok kanal kalsium atau natrium yang memicu depolarisasi. Dengan menghambat terbukanya kembali kanal Na^+ (inaktivasi) maka tidak dapat terjadi potensial aksi dan menurunkan serangan (McNamara, 2003) juga termasuk ke dalam golongan hidantoin. Fenitoin berperan dalam pengobatan antiepilepsi terhadap kerja obat-obat anti kejang dalam model elektrosyok merupakan suatu jenis pengobatan untuk gangguan otak dengan menggunakan aliran listrik yang dialirkan ke tubuhnya dan kejang umum dan parsial, dengan pemberian fenitoin yang memiliki fungsi utama untuk memblokir kanal natrium dan menghambat pembentukan potensial aksi berulang yang cepat. Kerja fenitoin prasinaptik pada glutamat dan pelepasan GABA mungkin timbul dari kerja-kerja fenitoin lain selain pada kanal Na^+ (Wibowo dan Gofir, 2006). Berdasarkan hasil dari penelitian pola penggunaan OAE secara intravena pada pasien epilepsi rawat inap dewasa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017 dapat dilihat dari tabel yang dibawah ini:

Tabel 5.2 Pemberian tipe OAE secara intravena (i.v) pada pasien dewasa Epilepsi di RSUD Dr.Saiful Anwar pada tahun 2017.

NO	OAE secara (i.v)	Jumlah pasien	Persentase %
1.	Fenitoin 100mg	50	50%

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Tiamkao et al yang berjudul “Efikasi Asam Valproat kapsul dan Fenitoin secara Intravena sebagai Lini Pertama untuk Terapi pasien Epilepsi” yaitu dengan subyek pasien yang didiagnosa epilepsi selama 2003-2010 dengan usia lebih dari 25 tahun. Terdapat 37 pasien yang menerima pengobatan fenitoin dan penerima asam valproat juga. Hasil dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok yang menerima pengobatan fenitoin dan asam valproat sehingga kedua obat tersebut dapat digunakan untuk pengobatan lini pertama dalam kasusnya (Tiamkao et al., 2013).

5.3 Analisis Rasionalitas Penggunaan Obat Pasien Epilepsi.

Kesehatan adalah kebutuhan setiap manusia dalam menjalani kehidupannya. Kesehatan juga merupakan hal yang sangat penting karena tanpa kesehatan yang baik, maka setiap manusia akan sulit dalam melaksanakan aktivitas sehari-hari. Kesehatan adalah keadaan sehat, baik secara fisik, mental, spritual maupun sosial yang memungkinkan setiap orang untuk hidup produktif secara sosial dan ekonomis. sehingga ketika ada penyakit apapun kami melaksanakan pengobatan dan pemberian obat. Pengobatan merupakan suatu proses ilmiah yang dilakukan oleh dokter kerjasama dengan apoteker terhadap pasien, dengan temuan-temuan yang diperoleh selama proses pengobatan dan pemeriksaan. Dalam proses pengobatan terkandung aspek keputusan ilmiah yang dilandasi oleh pengetahuan dan keterampilan yang memandai untuk melakukan intervensi pengobatan yang memberi manfaat maksimal dan risiko sekecil mungkin bagi pasien. Oleh karena itu, seseorang dokter maupun apoteker dalam memberikan informasi terkait pengobatan, dan kesehatan lainnya kepada pasien harus berdasarkan bukti ilmiah dan ilmu pengetahuan yang jelas. Sebagaimana firman Allah SWT. dalam surat Al-Isra' (17) ayat 36:

(وَلَا تَقْفُ مَا لَيْسَ لَكَ بِهِ عِلْمٌ ۚ إِنَّ السَّمْعَ وَالْبَصَرَ وَالْفُؤَادَ كُلُّ أُولَٰئِكَ كَانَ عَنْهُ مَسْئُولًا)

“Janganlah engkau berkata apa yang engkau tidak berilmu. Sesungguhnya pendengaran, penglihatan, dan hati semua itu dimintai pertanggungjawabannya”

(QS. Al-Isra': 36)

Berdasarkan tafsir Al-Qurraanul Majid An-Nur oleh ash-Shiddieqy (2000), ayat di atas memiliki penafsiran bahwa Allah SWT. tidak menganjurkan manusia menggali informasi yang tidak diketahui kebenarannya baik dalam ucapan maupun perbuatan. Dijelaskan pula dalam kitab tersebut bahwasanya Ibnu Abbas berkata agar manusia tidak menjadi saksi selain dari apa yang dilihat oleh mata, didengar oleh telinga, dan diingat oleh ingatan manusia. Ada pula yang menyatakan bahwa yang dilarang yakni menetapkan sesuatu berdasarkan prasangka atau asumsi saja .

Seseorang apoteker dalam memberikan terapi dan informasi kepada pasien harus melalui sumber-sumber yang berdasar pada ilmu pengetahuan. Sehingga kajian rasionalitas yang dilakukan valid dan informasi yang diberikan kepada pasien dengan benar. Hal tersebut dapat dicapai dengan melakukan pengobatan yang rasional.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi rasionalitas penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi di RSUD Dr.Saiful Anwar Malang periode bulan Januari-Desember tahun 2017 berdasarkan pedoman (PERDOSSI, 2012), (NICE, 2014). Hal ini akan membuat penanganan pasien epilepsi semakin baik (rasional), karena evaluasi akan memberi kajian yang tepat tentang pengobatan agar melihat keberhasilan penyembuhan pasien ataupun gagal (tidak sembuh). Rasionalitas penggunaan obat ini bertujuan untuk menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan dan harga yang terjangkau. Rasionalitas penggunaan obat memiliki 8 indikator yaitu tepat diagnosis, tepat indikasi, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat pasien, waspada terhadap efek samping, tepat informasi obat dan tepat harga. Pada penelitian ini hanya menggunakan 3 indikator sebagai standar pengukuran rasionalitas penggunaan obat yaitu tepat indikasi, tepat pemilihan obat, dan tepat dosis. Berdasarkan hasil penelitian maka dapat dilihat dibawah ini:

5.3.1 Ketepatan Indikasi

Tepat indikasi merupakan pemberian obat pada pasien epilepsi yang sesuai dengan gejala-gejala keluhan pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Ketepatan indikasi yang sesuai gejala – gejala keluhan pasien epilepsi yang terutama adalah kejang pada pasien dewasa epilepsi, di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang dilakukan beberapa pemeriksaan (EEG dan CTscan) untuk memastikan pasien tersebut mengalami penyakit tersebut sehingga Berdasarkan data penelitian maka dapat dilihat evaluasi tepat indikasi pasien Epilepsi di RSUD Dr. Saiful Anwar pada periode bulan Januari-Desember tahun 2017 sesuai dengan pedoman (PERDOSSI, 2012) dapat dilihat dari diagram yang dibawah ini:



Diagram 5.3 Profil Rasionalitas Ketepatan Indikasi

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat dilihat tepat indikasi sebesar 50 pasien (100%). Sehingga semua pasien dewasa epilepsi terdiagnosis dapat hasil yang positif (+) dengan pertimbangan gejala-gejala keluhan pasien sesuai dengan obat – obatan yang diberikan pada pasien epilepsi dewasa rawat inap di RSUD Dr.Saiful Anwar pada periode bulan Januari-Desember tahun 2017 sesuai dengan pedoman (PERDOSSI, 2012), Sehingga obat yang ketepatan indikasi yang di berikan OAE lini pertama yaitu fenitoin 100 mg sebagai dosis yang paling rendah dengan sediaan injeksi dan asam valproat 250mg sebagai dosis yang paling rendah untuk pasien dewasa epilepsi dengan sediaan kapsul(pada lampiran no 1).

5.3.2. Ketepatan Pemilihan Obat

Tepat Pemilihan obat adalah memberikan obat kepada pasien epilepsi berdasarkan jenis kejangnya sehingga obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.Berdasarkan data penelitian maka dapat dilihat evaluasi tepat pemilihan pasien Epilepsi di RSUD Dr. Saiful Anwar pada periode bulan Januari-Desember tahun 2017 sesuai dengan pedoman (NICE, 2014) dapat dilihat dari diagram yang dibawah ini:



Diagram 5.4 Profil Rasionalitas Ketepatan pemilihan OAE.

Pemilihan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi tepat di karenakan obat yang di pilihkan dari doktor untuk pasien tertentu berdasarkan jenis kejang obat – obat yang digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar merupakan fenitoin intravena dosis 100mg sebenarnya ketika pasien dewasa epilepsi mengalami kejang jadi seharusnya pemilihan obat yang paling tepat merupakan fenitoin intravena untuk mengontrol kejangnya dan mendapatkan efek terapi yang maksimal dan cepat sehingga digunakan fenitoin sebagai pemilihan yang pertama dan setelah pasien kembalikan ke kondisi yang normal sehingga dipilih obat lain seperti asam valproat itu juga salah satu obat lini yang pertama tapi digunakan secara oral (kapsul 250mg 2x1) sehingga obat asam valproat biasa digunakan untuk semua tipe epilepsi dengan fenitoin sebagai lini pertama, berdasarkan pedoman (NICE, 2014), (pada lampiran no 2).

5.3.3 Ketepatan Dosis Obat

Tepat dosis adalah dosis obat yang diberikan pada pasien berada dalam range terapi. Kekuatan dosis dan frekuensi obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, atau sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Kementrian Kesehatan RI, 2011). Dari hasil penelitian ketepatan dosis obat yang diberikan pada pasien diRSUD Dr. Saiful Anwar periode Januari-Desember 2017 sesuai dengan pedoman (PERDOSSI, 2012), maka dapat dilihat di diagram yang bawah ini:

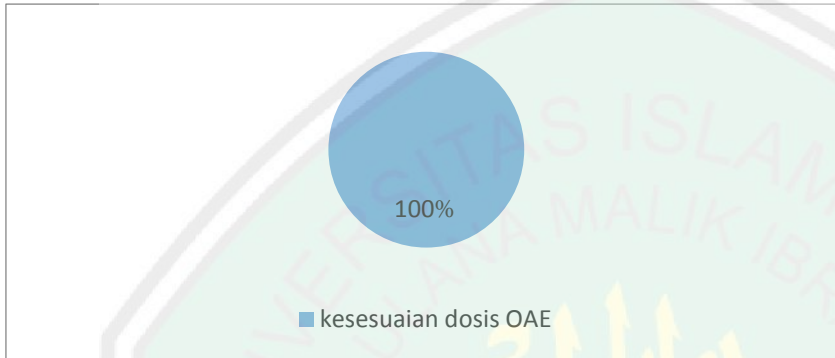


Diagram 5.5 Profil Rasionalitas Ketepatan Dosis OAE.

Berdasarkan diagram 5.6 maka dapat dilihat bahwa tepat dosis sebesar 50 pasien (100%), Tepat dosis pada penelitian ini adalah dengan membandingkan dosis dan frekuensi obat yang diberikan pada pasien epilepsi dengan standar besaran dosis sesuai dengan *Pedoman Tatalaksana Epilepsi, Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), 2012* lampiran no3).

Dosis merupakan faktor yang sangat menentukan dalam penyembuhan penyakit epilepsi, dimana penggunaan OAE seharusnya Dosis awal monoterapi yang diperkirakan menghasilkan konsentrasi minimal obat dalam plasma untuk menghasilkan efek terapi. Terlebih dahulu diberikan dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan dengan interval yang tepat yaitu asam velaproat dengan dosis 250 mg dan sediaan kapsul secara oral dan fenitoin dengan dosis 100 mg dan sediaan injeksi (intravena), sehingga hal yang tersebut bertujuan untuk meminimalkan efek merugikan. Jika serangan tidak dapat dikontrol maka dapat diberikan dosis maksimum.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar tentang studi rasionalitas penggunaan obat pada pasien dewasa dengan penyakit epilepsi periode Januari-Desember 2017, dapat di simpulkan:

1. Pola Penggunaan obat pada pasien dewasa epilepsi rawat inap epilepsi di RSUD Dr.Saiful Anwar periode Januari-Desember 2017 yaitu diberikan monoterapi adalah fenitoin dan asam valproat.
2. Rasionalitas pola penggunaan obat antiepilepsi pada pasien dewasa epilepsi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh ketepatan indikasi (100%), ketepatan pemilihan obat (100%), dan ketepatan dosis sebesar (100%).

6.2 Saran

1. Penulisan rekam medik sebaiknya ditulis lebih lengkap dan mudah dibaca.

2. penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian secara prospektif agar dapat mengetahui keadaan sebenarnya mengenai penyakit dan gejala pasien epilepsi sehingga dapat meningkatkan pencegahan terhadap penyakit ini.
3. Penelitian selanjutnya perlu dianalisis lebih lanjut semua parameter rasionalitas penggunaan obat, agar lebih mendalam dan memahami tentang rasionalitas penggunaan obat, sehingga bisa disimpulkan bahwa penggunaan obat rasional atau tidak rasional.

DAFTAR PUSTAKA

- AL-Qur'an Surat (*Al-israa' ayat 82*). 2008. Al-Azhar Islamic Research Academy General Department For Research, Writing & Translation : Mesir.
- AL-Qur'an Surat (*Asy-syu'araa ayat 80*). 2008. Al-Azhar Islamic Research Academy General Department For Research, Writing & Translation : Mesir.
- AL-Qur'an Surat (*Al-Isra': 36*). 2008. Al-Azhar Islamic Research Academy General Department For Research, Writing & Translation : Mesir.
- Ahmed, Z., Spencer, S.S., 2004. *An Approach to the Evaluation of a Patient for Seizures and Epilepsy*. Wisconsin Medical Journal, Vol. 103 Issue 1, p. 49-55.
- Anwar, Dian M. 2005. *Konsepsi Kesehatan dalam Islam*. <http://psikolog2.tripod.com/konsepsikesehatan.htm>. diakses pada tanggal 20 Nopember 2008.
- Anonim, 2006. 1,4 Juta Penduduk Indonesia Mengidap Epilepsi. <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticlesid=2>, diakses pada tanggal 20 Februari 2012.
- Ariani, T.A., 2012. *Sistem Neurobehaviour*. Jakarta: Salemba Mediika. Hal 2-11.
- Bertram G. Katzung., Susan B. Masters., Anthony J. Trevor. *Farmakologi Dasar & Klinik*. 2013. Alih Bahasa, Brahm U. Pendit ; Editor Edisi Bahasa Indonesia, Ricky Soeharsono, et al. 2013. Ed. 12. Jakarta : EGC. Hal 254 – 1039.
- Bertram G. Katzung. 2010. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Alih Bahasa, Aryandhito Widhi Nugroho, Leo Rendy, Linda wijayanthi; Editor Edisi Bahasa Indonesia, Windriya Kerta Nirmala, et al. Ed. 10. Jakarta : EGC.
- Brodie MJ, Schachter SC.2001. *Fast fact epilepsy*. 2nd ed. Oxford : Health Press Ltd.

- Corwin, E.J., 2007. *Buku Saku Patofisiologi*, Ed. 3. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hal 208-209.
- Cotman, C.W., 1995. *Excitatory Aminocid Neurotransmission*. 75-85 Raven Press, New York.
- Depkes RI, 2008. *Materi Pelatihan Peningkatan Pengetahuan Dan Keterampilan Memilih Obat Rasional Bagi Tenaga Kesehatan*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Depkes RI, 2011. *Profil Kesehatan Indonesia*. Departemen Republik Indonesia, Jakarta.
- Engel Jr., Jerome., 2006. *ILAE Classification of Epilepsy Syndromes*. *Epilepsy Research*, 70S: S5-S10.
- Ferdinand, F., Ariewibowo, M., 2009. *Praktis Belajar Biologi*. Jakarta: PT. Grafindo Media Pratama. Hal 159-160.
- Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., Jameson, J., 2008. *Horison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies, inc., p. 2498-25.
- Gofir, A., Wibowo, S., 2006. *Obat Antiepilepsi*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press.
- Hawari, D. (2010). *Peran Keluarga dalam Gangguan Jiwa*. Edisi 21.
- Harsono. 2001. *Epilepsi*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Hantoro, R. 2013. *Buku Pintar Keperawatan Epilepsi*. Mengenal dan Penanganannya. Yogyakarta: Cakrawala Ilmu.
- Hartanto, Huriawati, dkk. 2006. In: S. Snell, Richard. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- HR - Muslim.
- Husam, 2008, *Perbedaan Usia dan Jenis Kelamin pada Jenis Epilepsi di RSUP Dr.Kariadi*, Laporan Penelitian, Fakultas Kedokteran Diponegoro, Semarang.
- Ikawati, Z., 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu Karangajen. Hal 83-102.
- Kahle, W., Leonhardt H., Werner, P. 2000. *Atlas Berwarna dan Teks Anatomi: Sistem Saraf Pusat dan Alat-alat Sensoris*. Jakarta: Hipokrates.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2011. *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Diakses tanggal 26 April 2015.
- Markand, Omark N. 2009. *Epilepsy in Adults*. In : Biller, Jose (Ed.). *Practical Neurology* . 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 511-542.

- Moore, K.L., Dalley, A.F., Agur, A.M.R., Moore, M.E., 2.
- Miller, Laura C., 2009. *Epilepsy*. In: Savitz, Sean I. and Ronthal, Michael (Ed.). *Neurology Review for Psychiatrists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Hal 106-125.
- McNamara, J.O., 2003. *Dasar Farmakologi Terapi*. 10th Edition. Vol.I. Jakarta: EGC. Hal 504-530.
- Mutschler, E., 1999. *Dinamika Obat*. Ed 5th. Bandung: ITB. Hal 115-120.
- Mubarok, A. 200. *Konseling Agama: Teori dan Kasus*. PT. Bina Rena Pariwisata, Cetakan I.
- Mutiawati E. 2008 In Depth : *Epilepsi. Dalam : Majalah Aide MedicineInternationale – Mental Health*. Edisi 9. Jakarta : Samantha Maurin & Chloé Forette.
- NICE Guideliness, 2014. *The Epilepsies: Diagnosis and Management of the Epilepsies in Children and Young People in Primary and Secondary Care*, London-National Institute for Clinical Excellent. diakses 07 Desember 2012.
- Nordli, D.R., Pedley D.V., 2006. *Buku Ajar Pediatri Rudolph*. Vol. 3. Jakarta: Buku Kedokteran EGC, Hal. 1023-2138.
- Perdossi. 2003. *Pedoman Tata Laksana Epilepsi*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. Hal 111-116.
- Pinzon R. 2006. *Karakteristik Epidemiologi Onset Anak-Anak*. Telaah Pustaka Terkini. Dexa Media. Vol 3. Hal 131 – 3.
- Porter, R.J. dan Meldrum, B.S., 2002, *Antiseizure Drugs, dalam Katzung, B.G.,Masters, S.B. dan Trevor A.J., Basic and Clinical Pharmacology*, Eleventh Ed., 399-421, The Mc Graw Hill Companies Inc., United States of America.Reilly, C., Atkinson, P., Das, K.B., Chin, R.F.M.C., Aylett, S.E., Burch
- Purba, J.S. 2008. *Epilepsi Permasalahan di Reseptor atau Neurotransmitter. Journal of Pharmaceutical Development and Medical Application*. Dikases pada tanggal 19 Desember 2012.
- Rizzo, D.C. 2016. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Fourth Edition. United Stated of America: Cengage Learning. p. 233-277.
- Ropper, A.H., Brown, R.H. 2005. *Principles Of Neurology*. United Stated of America: Mc Graw-Hill, p. 269-271.
- Satyanegara., Hasan, R.Y., Abubakar, S., Maulana, A.J., Sutarnap, E., Benhadi, I., Mulyadi, S., Sionno, S., Chandra, I.Y., Saputra, A. 2010. *Ilmu Bedah Saraf*. Ed. IV. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama, Hal 325.

- Shihab, M. Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah, Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Shorvon S. 2000. *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford : Blackwell science Ltd.
- Shorvon, S. 2010. *Handbook of Epilepsy Treatment*. 3th Edition. Singapore: Toppan Best-set Premedia Limited.
- Snell, R.S. 2006. *Neuroanatomi Klinik untuk Mahasiswa*, Edisi 5. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hal. 485-532.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana I.K., Setiadi, A.P., Kusnandar., 2008. *Iso Farmakoterapi*. Jakarta: PT.ISFI. Hal 497-516.
- Sunaryo, U. 2007. *Diagnosis Epilepsi*. Wijaya Kusuma, Vol. I nomor I, p. 49-56.
- Tjay, T.H., Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting*. Edisi 6. Jakarta: Elex Media Komputindo. Hal 415-426.
- Tiamkao, S., Sawanyawisuth, K., & Chanchoreon, A., 2013. *The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepsy*. BMC Neurology, Vol. 13 No.98, pp.1471-2377.
- Tan, S., Sudarmadji, S.S., Dahlan, P. 2008. Perbedaan Efek Fenitoin dan Valproat dalam Menimbulkan Gangguan Kognitif Epilepsi Anak Bangkitan Umum Tonik Klonik, Berkala Kesehatan Klinik. Vol.XIV NO.2. Hal 88-97. *Diakses Pada Tanggal 10 Februari 2012*.
- Utama, H., Ganiswarna, V.H.S. 2009. *Farmakologi dan Terapi*. Ed 5th. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 177-193.
- Utomo, T.D., 2011. *Dossage And Duration Of Phenytoin Administration As A Risk Factor For Gingival Hyperplasia In Patients With Epilepsy*. Semarang: Tesis Universitas Diponegoro.
- fideliawati,v., 2017, evaluasi penggunaan asam valproat pada pasien epilepsi pediatrik di rumah sakit bethesda Yogyakarta, universitas sanata dharma Yogyakarta.
- Waheed, A., Pathak, S., Mirza, R. 2016. *Epilepsy: A brief review*. PharmaTutor, Vol. 4 Issue 9. p. 21-28.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Ed 9th. United States of America: McGrawHill Companies. Inc. p. 787.
- WHO. 2006. *Neurological Disorder: Public Health Challenges*. Geneva. WHO Press.
- WHO.2016.Epilepsy.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. *Diakses tanggal 15 September 2016*.
- WHO. 2001. *Epilepsy: epidemiology, etiology, and prognosis*. WHO Fact Sheet No. 165.
- Wibowo, S., dan Gofir, A., 2006, *Obat Anti Epilepsi*, 1-44, Pustaka Cendekia Press, Yogyakarta.

Wong, et al. (2009). Wong buku ajar keperawatan pediatrik. (alih bahasa: dkk). Jakarta. EGC.

Andry Hartono,



1)Parameter ketepatan indikasi berdasarkan pedoman *Pedoman (PERDOSSI),2012)*

No	Pasien	Keluhan	Diagnosis	Standar literatur	Obat	Ketepatan
1	TW 41th BB 75kg Perempuan No RM : 10080xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
2	SY 33 th BB 70 kg Perempuan No. RM : 10344 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
3	SM 31 th BB 70kg Laki-laki No RM : 10344 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
4	EK 31th BB 71 kg Laki-Laki No RM : 10550 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
5	DY 32 th BB 75 kg Perempuan No RM : 10676 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
6	SA 40 th BB 78 kg Perempuan No RM : 10725 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

7	SM 41 th BB 73 kg Perempuan No RM : 10763 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
8	SU 26 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 10892 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
9	TP 35 th BB 70 kg Perempuan No RM : 10909xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
10	AN 30 th BB 69 kg Perempuan No RM : 11047xxx	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
11	ST 42th BB 73 kg Perempuan No RM : 11151 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
12	EL 43th BB 75 kg Laki-laki No RM : 11174 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
13	SR 37th	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam	Tepat

	BB 77 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Membuka			valproat	
14	MA 35 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11199 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
15	MD 38 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- fenitoin - asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
16	SF 29th BB 79 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
17	DS 29th BB 69 kg Perempuan No RM : 11219 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
18	TP 35 th BB 65 kg Laki-laki No RM : 11219 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
19	DJ 31 th BB 76 kg Perempuan No RM : 11258 xxx	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

20	PU 26 th BB 75 kg Laki-laki No RM : 11262782	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
21	SS 42th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11262 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
22	NT 36 th BB 76 kg Perempuan No RM : 11262 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
23	ME 44 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11279 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
24	TY 35th BB 72 kg Perempaun No RM : 11302 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
25	MK 35 th Laki-laki BB 65 kg No RM : 11309 xxx	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
26	SD 42th BB 64 kg Perempuan No RM : 11310 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

27	PJ 45 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11316 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
28	AS 27 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11324 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
29	MF 41 th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11326 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
30	SH 34 th BB 77 kg Laki-laki No RM : 11327 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
31	RK 45 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11331 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
32	RN 34 th Perempuan BB 71 kg No RM : 11333 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
33	AD 45h Laki-laki BB 78 kg No RM : 11333 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

34	AM 31 th BB 73 kg Laki-laki No RM 11339 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
35	RM 45 th BB70 kg Perempuan No RM : 11340 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
36	SO 32 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11342 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
37	NU 33th BB77 kg Perempuan No RM : 11342 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
38	DW 32th BB65 kg Perempuan No RM : 11343 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
39	SQ 27 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11346 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
40	SA 34th BB 65 kg Laki-laki	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

	No RM : 11350 xxx					
41	MA 45 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 11351 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
42	KD 31th BB 77 kg Laki-laki No RM : 00244 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
43	YE 42 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11353 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
44	SY 37 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11356 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
45	KR 26th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11356 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
46	AL 28 th BB 67 kg Laki-laki No RM : 11359 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
47	SP 37 th BB 70 kg Laki-laki	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

	No RM : 11362 xxx					
48	HD 27th BB 72 kg Laki-laki No RM : 11363 xxx	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
49	NR 26 th BB 65kg Permpuan No RM : 11367 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
50	WN 37 th BB 66 kg Permpuan No RM : 11371 xxx	Kejang,Kontraksi Otot Wajah, Mata Membuka	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproate	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

2) parameter ketepatan pemilihan obat berdasarkan (*National institute for health and excellence Guideline, 2014.*)

No	Pasien	Jenis kejang	Standar literatur	Obat frist lini	Ketepatan
1	TW 41th BB 75kg Perempuan No RM : 10080xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
2	SY 33 th BB 70 kg Perempuan No. RM : 10344 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
3	SM 31 th BB 70kg Laki-laki No RM : 10344 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
4	EK 31th BB 71 kg Laki-Laki No RM : 10550 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
5	DY 32 th BB 75 kg Perempuan No RM : 10676 xxx	Kejang,Keluar Air Liur,Sakit Kepala	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
6	SA 40 th BB 78 kg Perempuan No RM : 10725 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

7	SM 41 th BB 73 kg Perempuan No RM : 10763 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
8	SU 26 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 10892 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
9	TP 35 th BB 70 kg Perempuan No RM : 10909xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
10	AN 30 th BB 69 kg Perempuan No RM : 11047xxx	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
11	ST 42th BB 73 kg Perempuan No RM : 11151 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
12	EL 43th BB 75 kg Laki-laki No RM : 11174 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
13	SR 37th	Kejang, Tonik	- Fenitoin	- Fenitoin	Tepat

	BB 77 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx		- Asam valproat	- Asam valproat	
14	MA 35 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11199 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
15	MD 38 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
16	SF 29th BB 79 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
17	DS 29th BB 69 kg Perempuan No RM : 11219 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
18	TP 35 th BB 65 kg Laki-laki No RM : 11219 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
19	DJ 31 th BB 76 kg Perempuan No RM :	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

	11258 xxx				
20	PU 26 th BB 75 kg Laki-laki No RM : 11262782	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
21	SS 42th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11262 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
22	NT 36 th BB 76 kg Perempuan No RM : 11262 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproate	Tepat
23	ME 44 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11279 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
24	TY 35th BB 72 kg Perempuan No RM : 11302 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
25	MK 35 th Laki-laki BB 65 kg No RM : 11309 xxx	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
26	SD 42th BB 64 kg Perempuan No RM : 11310 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

27	PJ 45 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11316 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
28	AS 27 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11324 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
29	MF 41 th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11326 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
30	SH 34 th BB 77 kg Laki-laki No RM : 11327 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
31	RK 45 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11331 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
32	RN 34 th Perempuan BB 71 kg No RM : 11333 XXX	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
33	AD 45h Laki-laki BB 78 kg No RM :	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

	11333 xxx				
34	AM 31 th BB 73 kg Laki-laki No RM 11339 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
35	RM 45 th BB70 kg Perempuan No RM : 11340 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
36	SO 32 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11342 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
37	NU 33th BB77 kg Perempuan No RM : 11342 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
38	DW 32th BB65 kg Perempuan No RM : 11343 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
39	SQ 27 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11346 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
40	SA 34th	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

	BB 65 kg Laki-laki No RM : 11350 xxx				
41	MA 45 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 11351 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
42	KD 31th BB 77 kg Laki-laki No RM : 00244 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
43	YE 42 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11353 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
44	SY 37 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11356 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
45	KR 26th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11356 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
46	AL 28 th BB 67 kg Laki-laki No RM : 11359 xxx	Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

47	SP 37 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11362 XXX	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
48	HD 27th BB 72 kg Laki-laki No RM : 11363 XXX	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
49	NR 26 th BB 65kg Permpuan No RM : 11367 XXX	/ Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat
50	WN 37 th BB 66 kg Permpuan No RM : 11371 XXX	Kejang, Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	- Fenitoin - Asam valproat	Tepat

3) Parameter ketepatan dosis berdasarkan pedoman (*PERDOSSI*,2012).

No	Pasien	Diagnosis	Obat	Dosis (Mg)	Standart Literatur Dosis	Ketepatan
1	TW 41th BB 75k Perempuan No RM : 10080xxx	Epilepsi / Kejang Tonik Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
2	SY 33 th BB 70 kg Perempuan No. RM : 10344 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
3	SM 31 th BB 70kg Laki-laki No RM : 10344 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
4	EK 31th BB 71 kg Laki-Laki No RM : 10550 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
5	DY 32 th BB 75 kg Perempuan No RM : 10676 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

6	SA 40 th BB 78 kg Perempuan No RM : 10725 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
7	SM 41 th BB 73 kg Perempuan No RM : 10763 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
8	SU 26 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 10892 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
9	TP 35 th BB 70 kg Perempuan No RM : 10909xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
10	AN 30 th BB 69 kg Perempuan No RM : 11047xxx	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
11	ST 42th BB 73 kg Perempuan No RM : 11151 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
12	EL 43th	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

	BB 75 kg Laki-laki No RM : 11174 xxx					
13	SR 37th BB 77 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
14	MA 35 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11199 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
15	MD 38 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
16	SF 29th BB 79 kg Laki-laki No RM : 11199 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
17	DS 29th BB 69 kg Perempuan No RM : 11219 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
18	TP 35 th BB 65 kg Laki-laki No RM : 11219 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

19	DJ 31 th BB 76 kg Perempuan No RM : 11258 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsi Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
20	PU 26 th BB 75 kg Laki-laki No RM : 11262782	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
21	SS 42th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11262 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
22	NT 36 th BB 76 kg Perempuan No RM : 11262 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
23	ME 44 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11279 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
24	TY 35th BB 72 kg Perempaan No RM : 11302 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
25	MK 35 th Laki-laki BB 65 kg No RM : 11309 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsi Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
26	SD 42th	Epilepsi \ Kejang Tonik	- Fenitoin	100mg (iv)(1x1)	100-700 mg	Tepat

	BB 64 kg Perempuan No RM : 11310 xxx	- Klonik	- Asam valproat	250mg (kap)(2x1)	250-2500 mg	
27	PJ 45 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11316 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
28	AS 27 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11324 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
29	MF 41 th BB 66 kg Laki-laki No RM : 11326 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
30	SH 34 th BB 77 kg Laki-laki No RM : 11327 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
31	RK 45 th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11331 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
32	RN 34 th Perempuan BB 71 kg No RM : 11333 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

33	AD 45h Laki-laki BB 78 kg No RM : 11333 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
34	AM 31 th BB 73 kg Laki-laki No RM 11339 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
35	RM 45 th BB70 kg Perempuan No RM : 11340 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
36	SO 32 th BB 76 kg Laki-laki No RM : 11342 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
37	NU 33th BB77 kg Perempuan No RM : 11342 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
38	DW 32th BB65 kg Perempuan No RM : 11343 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
39	SQ 27 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11346 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

40	SA 34th BB 65 kg Laki-laki No RM : 11350 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
41	MA 45 th BB 78 kg Laki-laki No RM : 11351 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
42	KD 31th BB 77 kg Laki-laki No RM : 00244 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
43	YE 42 th BB 73 kg Perempuan No RM : 11353 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
44	SY 37 th BB 70 kg Perempuan No RM : 11356 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
45	KR 26th BB 74 kg Laki-laki No RM : 11356 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
46	AL 28 th BB 67 kg Laki-laki	Epilepsi \ Kejang Tonik – Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat

	No RM : 11359 xxx					
47	SP 37 th BB 70 kg Laki-laki No RM : 11362 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
48	HD 27th BB 72 kg Laki-laki No RM : 11363 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
49	NR 26 th BB 65kg Permpuan No RM : 11367 xxx	Epilepsi \ Kejang Tonik - Klonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat
50	WN 37 th BB 66 kg Permpuan No RM : 11371 xxx	Generalized Idiopathic Epilepsy Tonik	- Fenitoin - Asam valproat	100mg (iv)(1x1) 250mg (kap)(2x1)	100-700 mg 250-2500 mg	Tepat



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAHSAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR
TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA



24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id



Malang, 10 JUL 2018
Kepada

Nomor : 070 / 16598 / 302 / 2018
Sifat : Biasa
Lampiran : -
Perihal : Izin Penelitian
a.n Mubarak Yahya Mubarak
Al-Tarabi

Yth. Dekan Fak. Kedokteran & Ilmu Kesehatan
Univ. Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
Jl. Ir. Soekarno No. 34 Dadaprejo
di-

B A T U

Menindaklanjuti surat Saudara nomor: 929/FKIK.1/TL.00/05/2018 tanggal 22 Mei 2018, perihal sebagaimana tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui permohonan dimaksud. Selain itu ada beberapa hal yang perlu kami informasikan sebagai berikut :

1. Peneliti wajib menaati peraturan dan tata tertib yang berlaku di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yaitu :
 - Memakai jas almamater;
 - Tidak mengenakan pakaian dari bahan jeans dan kaos;
 - Kartu Tanda Pengenal harus selalu dipakai selama kegiatan di RSSA;
 - Mengenakan pakaian yang sopan dan layak pakai;
2. Penelitian bisa dilakukan pada bulan Juli s/d Agustus 2018 di Bidang Rekam Medik & Evapor RSUD Dr. Saiful Anwar Malang;
3. Menyerahkan pas foto berwarna ukuran 4 x 6 cm sebanyak 1 (satu) lembar untuk pembuatan Kartu Tanda Pengenal;
4. Besaran biaya:
 - Penelitian : Rp. 250.000,-/orang/bulan/satker;
 - Kartu Pengenal : Rp. 30.000,-/orang;
 - Surat Keterangan Selesai Penelitian : Rp. 10.000,-/orang;
 - Peminjaman Status RM : Rp. 5.000,-/orang/DRM;
 - Pelayanan Data Medik : Rp. 6.000,-/orang/bulan;
5. Laporan hasil penelitian (skripsi), agar diserahkan ke Bidang Diklit dan satuan kerja yang dituju di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, sebanyak 2 (dua) expl dan 1 (satu) keping CD.

Adapun untuk pelaksanaan selanjutnya, mohon mahasiswa yang bersangkutan berkoordinasi dengan Bidang Diklit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Demikian untuk menjadikan maklum, atas perhatian dan kerjasama Saudara diucapkan terima kasih.

an Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Bidang Pendidikan & Pengembangan Profesi



dr. MOCHAMMAD BACHTIAR BUDIANTO, Sp. B (K) Onk.

Pembina Tingkat I
NIP. 19670725 199603 1 003



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAHSAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR
TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA



24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id



NOTA DINAS

Kepada : Kepala Bidang Rekam Medik & Evapor
Dari : Kepala Bidang Diklit
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Tanggal : 10 JUL 2018
Nomor : 070/690 /1.20/302/2018
Sifat : Biasa
Lampiran : --
Perihal : Penghadapan Penelitian bagi Peneliti Jurusan Farmasi Fakultas
Kedokteran & Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana
Malik Ibrahim Malang a.n Mubarak Yahya Mubarak Al-Tarabi

Menindaklanjuti surat dari Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang No. 070/6598/302/2018 tanggal 10 Juli 2018 perihal Izin Penelitian, bersama ini kami hadapkan Peneliti tersebut untuk melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin pada bulan Juli s/d Agustus 2018 sesuai dengan judul proposal, atas nama:

No	Nama/NIM	Institusi	Judul Proposal
1.	Mubarak Yahya Mubarak Al-Tarabi NIM. 16670078	Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang	Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada Pasien Dewasa Epilepsi di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Periode 2017

Setelah yang bersangkutan selesai melaksanakan penelitian, mohon Saudara informasikan tertulis kepada kami bahwa yang bersangkutan telah selesai melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin, sebagai dasar kami membuat Surat Keterangan Selesai Penelitian bagi yang bersangkutan.

Demikian atas perhatian dan kerjasama Saudara, diucapkan terima kasih.

Kepala Bidang Pendidikan & Penelitian

SRI ENDAH NOVIANI, SH, M.Sc

Pembina Tingkat I
NIP. 19631103 199103 2 004



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkk.uin-malang.ac.id> E-mail: fkk@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Mubarak Yahya Mubarak Al-Tarabi.

NIM : 16670078

Judul Skripsi : Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada Pasien Dewasa Epilepsi Di Rawat Inap Rsud Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017.

Tanggal ujian skripsi : 07 Desember 2018.

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta diperkenankan untuk melanjutkan ke tahap penelitian.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	ABDUL HAKIM, M.P.I, M. FARM, APT	17/12/2018	
2.	Ach Nashichuddin, MA	17/12/2018	
3.	MEILINA RATNA DIANTI S,KEP., NS., M.KEP	17/12/2018	
4.	SITI MAIMUNAH, M.FARM, APT	14/12/2018	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi