

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK
SAMPING LAMOTRIGINE PADA PASIEN EPILEPSI**



ANISA NIKE FADHILAH

2443018282

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
LAMOTRIGINE PADA PASIEN EPILEPSI**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
Di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

ANISA NIKE FADHILAH

2443018282

Telah disetujui pada tanggal 10 Oktober 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



apt. Galuh N. P., M.Farm-Klin
NIK. 241. 14.0810

Pembimbing II



apt. Josephin P. A., M.Farm-Klin
NIK. 241. 1B.1211

Mengetahui,

Ketua Penguji



(apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm)
NIK. 241.18.1017

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul: **Kajian Pustaka Efektivitas dan Efek Samping Lamotrigine pada Pasien Epilepsi** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lainnya yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 10 Oktober 2022



Anisa Nike Fadhilah

2443018282

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

Surabaya, 10 Oktober 2022



Anisa Nike Fadhilah

2443018282

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING LAMOTRIGINE PADA PASIEN EPILEPSI

ANISA NIKE FADHILAH
2443018282

Epilepsi adalah gangguan pada otak biasanya ditandai dengan adanya kejang berulang yang melibatkan sebagian atau seluruh tubuh. Lamotrigine adalah obat antiepilepsi generasi kedua turunan feniltriazone yang bekerja melalui penghambatan saluran natrium dan kalsium guna mencegah pelepasan glutamat. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengkaji efektivitas dan efek samping lamotrigine pada pasien epilepsi. Penelitian dilakukan secara deskriptif dengan mengkaji artikel yang bersumber dari *database* Pubmed dan Google scholar. Artikel yang dikaji berjumlah 9 artikel. Parameter yang diteliti adalah penurunan frekuensi kejang (*seizure free* dan *time to first seizure*), kualitas hidup pasien, persen *withdrawal* dan efek samping terapi lamotrigine. Subyek yang diteliti adalah pasien anak-anak (0-19 tahun) dan dewasa yang telah didiagnosis *focal epilepsy* maupun *generalized epilepsy*. Dari 9 artikel yang dikaji terdapat 3 artikel yang menunjukkan terapi lamotrigine efektif dalam meningkatkan *seizure free*, 3 artikel menunjukkan terapi lamotrigine efektif dalam meningkatkan *time to first seizure*. Terdapat 6 artikel yang menjelaskan mengenai efek *withdrawal* pada pasien epilepsi dan semuanya menunjukkan hasil yang lebih baik dari obat pembandingnya, 1 artikel yang menjelaskan bahwa pasien yang diberikan terapi lamotrigine menunjukkan perbaikan kualitas hidup dibuktikan dengan peningkatan skor QOLIE-31. Efek samping yang sering terjadi di dalam penelitian yakni ruam namun tidak sampai menyebabkan *steven johnson syndrome* kemudian efek samping lain seperti gangguan kognitif, insomnia, dan *ataxia* juga terjadi pada terapi lamotrigine namun secara statistik tidak signifikan, sedangkan efek samping tremor ($p = 0,016$), *aggression* ($p = 0,006$), dan kelelahan ($p < 0,001$) terjadi secara signifikan.

Kata kunci: epilepsi, lamotrigine, *seizure free*, QOLIE-31 dan efek samping

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW OF THE EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECT OF LAMOTRIGINE IN EPILEPSY PATIENTS

**ANISA NIKE FADHILAH
2443018282**

Epilepsy is a brain disorder that is usually characterized by repeated seizures involving part or all of the body. Lamotrigine is a phenyltriazine derivative second-generation antiepileptic drug that acts by blocking sodium and calcium channels to prevent glutamate release. The purpose of this study was to examine the effectiveness and side effects of lamotrigine in epilepsy patients. The research was conducted descriptively by reviewing articles sourced from Pubmed and Google scholar databases. The articles studied amounted to 9 articles. The parameters studied were a decrease in seizure frequency (seizure-free and time to first seizure), quality of life of patients, percent withdrawal, and side effects of lamotrigine therapy. The subjects studied were pediatric (0-19 years old) and adult patients who had been diagnosed with focal epilepsy or generalized epilepsy. Of the 9 articles reviewed, 3 articles showed that lamotrigine therapy was effective in increasing seizure-free, and 3 articles showed that lamotrigine therapy was effective in increasing the time to the first seizure. There are 6 articles explaining the withdrawal effects in epilepsy patients and all of them show better results than their comparator drugs, 1 article explains that patients who are given lamotrigine therapy show an improvement in quality of life as evidenced by an increase in the QOLIE-31 score. The side effects that often occurred in the study were rash but did not cause steven johnson syndrome than other side effects such as cognitive impairment, insomnia, and ataxia also occurred with lamotrigine therapy but were not statistically significant, while the side effect was tremor ($p = 0.016$), aggression ($p = 0.006$), and fatigue ($p < 0.001$) occurred significantly.

Keywords: epilepsy, lamotrigine, seizure free, QOLIE-31 and side effects

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Efek Samping Lamotrigine pada Pasien Epilepsi”** dengan sebaik-baiknya.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan doa, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak yang selalu mendukung penulis dari awal sampai akhir penulisan skripsi ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang selalu mendengarkan doa-doa penulis, memberikan kemudahan dan kelancaran sehingga skripsi dan pendidikan S1 farmasi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Kedua orang tua penulis, Bapak Jumali dan Ibu Siti Kolifah yang penulis cintai dan sayangi yang senantiasa selalu mendoakan, memberikan nasihat, motivasi dan menjadi pendengar yang setia sehingga dapat menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dengan baik.
3. Ibu apt. Galuh Nawang Prawesti, S.Farm., M.Farm-Klin dan Ibu apt. Josephin Paramitha Ayuningtyas, S.Farm., M.Farm-Klin, selaku pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, selalu sabar dalam memberikan nasehat dan masukan dalam proses pembuatan skripsi.
4. Ibu apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm dan Bapak apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun dalam memperbaiki penelitian ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

5. Bapak apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D selaku rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Ibu apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D selaku dekan prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Bapak apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm selaku Kaprodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Ibu Renna Yulia Vernanda, S.Si., M.Si. selaku penasehat akademik yang telah memberikan dukungan dan nasehat selama penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. Seluruh dosen, pimpinan, dan staf Prodi S1 Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang selalu sabar dalam mendidik dan memberikan pelayanan yang terbaik selama penulis menempuh pendidikan.
10. Adik-adik penulis yang tercinta Aditya Chandra Kurniawan dan Rafa Nur Rokhim juga keluarga besar yang selalu menjadi penghibur selalu mendoakan dan memberikan dukungan pada penulis .
11. Sahabat skripsi penulis yang terkasih Atikah dan Nanda Elmai yana Putri yang berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi ini dan selalu memberikan semangat, dukungan juga bantuan kepada penulis.

12. Teman-teman dan orang-orang yang selalu mendoakan dan memberikan semangat baik langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu-persatu.
13. Terima kasih untuk diri sendiri karena tidak pernah berhenti hingga saat ini, selalu berjuang dan tidak patah semangat dalam menyelesaikan skripsi dan pendidikan S1 Farmasi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena adanya keterbatasan pengetahuan dan pengalaman. Akhir kata penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi setiap orang yang membacanya terutama dalam perkembangan dan kemajuan ilmu kefarmasian.

Surabaya, Oktober 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah	8
1.3 Tujuan penelitian	8
1.4 Manfaat penelitian	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Penyakit Epilepsi	10
2.1.1 Definisi Epilepsi	10
2.1.2 Epidemiologi	11
2.1.3 Etiologi Epilepsi	12
2.1.4 Diagnosis dari Penyakit Epilepsi	13
2.1.5 Patofisiologi dari Epilepsi.....	14
2.1.6 Klasifikasi Epilepsi.....	15
2.2. Penatalaksanaan Epilepsi	19
2.3. Penggolongan Obat Antiepilepsi.....	24
2.3.1. Golongan Hidantoin.....	24

	Halaman
2.3.2. Golongan Barbiturat	24
2.3.3. Golongan Suksinimid	25
2.3.4. Karbamazepin	25
2.3.5. Golongan Benzodiazepin	25
2.3.6. Asam Valproat	26
2.3.7. Antiepilepsi lain	27
2.4. Tinjauan Umum tentang Lamotrigine	32
2.5. Tinjauan Umum tentang <i>Evidence Based Medicine</i> (EBM)	35
2.6. Tinjauan tentang Kajian Pustaka	38
2.7. Tinjauan mengenai <i>Database</i>	39
2.8. Kerangka Konseptual	41
BAB 3. METODE PENELITIAN	42
3.1 Metode Penelitian	42
3.2 Strategi Pengumpulan Data	43
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
3.3.1 Kriteria Inklusi	43
3.3.2 Kriteria Eksklusi	44
3.4 Studi Eligibilitas	44
3.5 Pemilihan Artikel Terkait	45
3.6 Definisi Operasional Penelitian	45
3.7 Ekstraksi data	47
3.8 Analisa Data	48
3.9 Alur penelitian	48
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1 Hasil Penelitian	49
4.1.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur	49

	Halaman
4.1.2	Karakteristik Pustaka Terpilih51
4.2	Pembahasan80
4.2.1	Efektivitas Lamotrigine pada Pasien Epilepsi Ditinjau dari Parameter Penurunan Frekuensi Kejang (<i>Seizure Free</i>)83
4.2.2	Efektivitas Lamotrigine pada Pasien Epilepsi Ditinjau dari Parameter Penurunan Frekuensi Kejang (<i>Time to First Seizure</i>)89
4.2.3	Efektivitas Lamotrigine pada Pasien Epilepsi Ditinjau dari Parameter Kualitas Hidup Pasien (QOLIE-30).....91
4.2.4	Efektivitas Lamotrigine pada Pasien Epilepsi Ditinjau dari Parameter Persen <i>Withdrawal</i>92
4.2.5	Efek Samping dari Lamotrigine pada Pasien Epilepsi95
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN101	
5.1.	Kesimpulan101
5.2.	Saran102
DAFTAR PUSTAKA103	
LAMPIRAN110	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Terapi Obat Antiepilepsi.....	30
Tabel 3.1 <i>Searching Strategy</i> Pencarian Pustaka.....	45
Tabel 4.1 Karakteristik Pustaka yang Digunakan.....	53
Tabel 4.2 Hasil Skrining Jurnal	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Algoritma Terapi Epilepsi.....	23
Gambar 2.2 <i>Evidence Pyramid</i>	37
Gambar 2.3 Kerangka Konseptual.....	42
Gambar 3.1 Diagram Alur Pencarian Pustaka	46
Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	49
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Artikel Terpilih.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil Eligibilitas Artikel.....	110

DAFTAR SINGKATAN

AED	<i>Antiepileptic Drug</i>
CBZ-CR	<i>Carbamazepine Controlled Release</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
DRESS	<i>Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptom</i>
EEG	<i>Elektroensefalogram</i>
FCD	<i>Focal Cortical Dysplasia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
HLH	<i>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
LEV	<i>Levetiracetam</i>
LTG	<i>Lamotrigine</i>
NMDA	<i>N-methyl-d-aspartic acid</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OXC	<i>Oxcarbazepine</i>
PERDOSSI	<i>Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
QOLIE-31	<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-31</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SV2A	<i>Synaptic Vesicle Glycoprotein 2</i>

TPM	<i>Topiramate</i>
VNS	<i>Vagal Nerve Stimulation</i>
VPA	<i>Valproic Acid</i>
Vs	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	<i>Zonisamide</i>