

**KAJIAN PUSTAKA
EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING ASAM
VALPROAT PADA PASIEN EPILEPSI**



ANNA MARIA FLORENTINA RUMFAAN

2443017138

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2022**

**KAJIAN PUSTAKA
EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING ASAM VALPROAT PADA
PASIEEN EPILEPSI**

SKRIPSI

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

OLEH:

ANNA MARIA FLORENTINA RUMFAAN

2443017138

Telah disetujui pada tanggal 14 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



apt. Drs. Didik Hasmono, M.S.
NIK. 195809111986011001

Pembimbing II



apt. Galuh N. P., S.Farm., M.Farm-Klin
NIK. 241. 14. 0810

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm
NIK. 241. 18. 0995

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

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

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

Surabaya, 07 Juli 2022



Anna Maria Florentina Rumfaan

2443017138

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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, 07 Juli 2022



Anna Maria Florentina Rumfaan

2443017138

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING ASAM VALPROAT PADA PASIEN EPILEPSI

ANNA MARIA FLORENTINA RUMFAAN
2443017138

Epilepsi adalah gangguan regulasi dari aktivitas elektrik di otak yang menyebabkan sinkronisasi dan pelepasan neuron terjadi secara berlebihan, sehingga membuat seseorang rentan terhadap kejang berulang. Asam valproat merupakan obat anti epilepsi spektrum luas karena memiliki beberapa mekanisme kerja yaitu, menghambat degradasi GABA, mengurangi pelepasan asam amino eksitator *β -hydroxybutyric acid*, memblokir saluran natrium, kalsium dan kalium sehingga menghasilkan efek antikonvulsi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji efektivitas dan efek samping dari asam valproat pada pasien epilepsi. Penelitian dilakukan secara deskriptif dengan mengkaji artikel-artikel yang bersumber dari *database PubMed* dan *google scholar*. Artikel yang diteliti berjumlah 6 artikel dengan desain *RCT, cohort, retrospective observational study*, dan *observational analytical study*. Parameter yang diteliti adalah frekuensi kejang, tingkat bebas kejang yang didukung oleh parameter *time to first seizure, time to 12-month remission from seizure, time to 24-month remission from seizure* serta tingkat kualitas hidup dan efek samping yang ditimbulkan oleh asam valproat. Subyek yang diteliti pada masing-masing artikel merupakan pasien yang didiagnosis mengalami epilepsi dengan jenis kejang *generalized* atau fokal, dan berusia ≥ 2 tahun. Hasil kajian pustaka menunjukkan bahwa asam valproat dengan dosis 250-2000 mg per hari secara per oral efektif dalam mengurangi frekuensi kejang $\geq 50\%$, meningkatkan tingkat bebas kejang selama 6 sampai 12 bulan, meningkatkan kualitas hidup pasien epilepsi dibuktikan dari penurunan skor QOLIE-10 dari $28,84 \pm 2$ menjadi $12,5 \pm 1,64$. Efek samping ringan yang disebabkan oleh asam valproat adalah peningkatan berat badan, mual, muntah, alopesia dan tremor, sedangkan efek samping berat yang dihasilkan adalah PCOS, resistensi insulin, peningkatan risiko malformasi kongenital pada bayi, dan gangguan fungsi liver.

Kata kunci: Asam valproat, epilepsi, tingkat bebas kejang, QOLIE-10, efek samping

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW OF VALPROIC ACID EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

**ANNA MARIA FLORENTINA RUMFAAN
2443017138**

Epilepsy is a disorder of electrical activity regulation in human brain leading to an excessive synchronization and release of neurons, it causes a person susceptible to having recurrence seizure. Valproic acid known as a broad-spectrum antiepileptic drug because it has several mechanism of action which are inhibiting the degradation of GABA, reducing the release of excitatory amino acid β -hydroxybutyric acid, blocking sodium, calcium and potassium channels, than can be resulting as anticonvulsive effect. The aim of this study was to examine the effectiveness and side effect of valproic acid in patients with epilepsy. This research was conducted descriptively by collecting articles from the PubMed, and google scholar online database, then a review was carried out on articles that met the inclusion criteria of this study. There are 6 articles were using designs *RCT*, *cohort*, *retrospective observational study*, and *observational analytical study*. The parameters studied were the frequency of seizures, seizure freedom supported by the parameters (time to first seizure, time to 12-month remission from seizure, time to 24-month remission from seizure), quality of life and side effects of valproic acid. Subjects studied in each article were diagnosed with epilepsy with generalized or focal seizure, and were aged ≥ 2 years. The results showed that valproic acid at dose 250-2000 mg per day orally were effective in reducing seizure frequency $\geq 50\%$, increasing seizure freedom for 6 to 12 months, improving the quality of life of epilepsy patients as indicated by the decreased of QOLIE-10 score from 28.84 ± 2 to 12.5 ± 1.64 . Mild side effects caused by valproic acid are weight gain, nausea, vomiting, alopecia, and tremors, while severe side effects are polycystic ovarian syndrome, insulin resistance, increased risk of congenital malformations in infants, and impaired of liver function.

Keywords: Valproic acid, epilepsy, seizure freedom, QOLIE-10, 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 Asam Valproat 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. Tuhan Yesus Kristus yang selalu mendengar doa dan pergumulan penulis di kala suka maupun duka.
2. apt. Drs. Didik Hasmono, M.S. selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, memberikan saran dan masukan dalam proses pembuatan skripsi.
3. apt. Galuh Nawang Prawesti, S.Farm., M.Farm-Klin, selaku pembimbing dua yang selalu sabar dalam memberikan saran dan nasehat selama proses pembuatan skripsi.
4. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm dan apt. Yufita Ratnasari Wilianto, S.Farm., M.Farm-Klin, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun dalam memperbaiki penelitian ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
5. apt. Dra. Hj. Liliek S. Hermanu, M.S. selaku penasehat akademik yang telah memberikan dukungan dan nasehat selama penulis menempuh studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.SC., Ph.D selaku rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang berguna selama proses studi penulis di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D selaku Dekan Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik sehingga memperlancar proses pembuatan skripsi.
8. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm selaku Kaprodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik sehingga proses pembuatan skripsi dapat terselesaikan dengan baik.
9. Seluruh dosen, pimpinan, dan staf Prodi S1 Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, yang selalu sabar dalam mendidik dan memberikan pelayanan yang terbaik selama penulis menempuh studi.
10. Kedua orangtua penulis, ayah Cornelis Rumfaan dan ibu Helena Christina Weridity yang penulis cintai dan banggakan, yang senantiasa mendoakan, memberikan wejangan dan memotivasi penulis dari awal sampai akhir masa studi.
11. Adik-adik penulis yang tercinta Leonora, Fransiska dan Lusua, yang selalu menjadi *mood booster*, dan pendengar yang baik untuk penulis.
12. Sahabat penulis yang terkasih Maria Melisa Tan Bak, Virginia Chryssanta Maria R.P, Viola Margaretha J.W, Maria Aditya Dian Saphira Nona, Jessica Burju Clara, dan Havis Nutrianti yang selalu memberikan saran, dan dukungan kepada penulis.

13. Andriani Tri Susanty, Debora Elida Huwae, Maria Angelina Keo, Skolastika Da Ressi Lawang, Maria Yuniarti F. Wagut, dan Nita Idelya yang sudah membantu penulis dengan memberikan informasi dan saran yang berguna dalam proses pembuatan skripsi
14. Sahabat karib Tania S. Lapalelo, Novensya S. Oei, dan Sonya Neolaka yang selalu memberikan motivasi dan dukungan bagi penulis.
15. Sahabat skripsi seperjuangan Yashinta Swety Mitak yang berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi ini.
16. Teman-teman dan orang-orang yang selalu mendoakan penulis yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu-persatu.
17. Terima kasih untuk diri penulis sendiri yang mau berjuang dan tidak patah semangat.

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 sumbangsih yang berarti bagi setiap orang yang membacanya, terutama dalam perkembangan dan kemajuan ilmu kefarmasian.

Surabaya, 07 Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Epilepsi	7
2.1.1 Pengertian Epilepsi	7
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Klasifikasi Epilepsi	8
2.1.4 Etiologi Epilepsi	11
2.1.5 Patofisiologi Epilepsi	13
2.1.6 Faktor Risiko Epilepsi	13
2.1.7 Pemeriksaan Fisik dan Penunjang	14
2.1.8 Tatalaksana Terapi Epilepsi	17
2.1.9 Terapi Farmakologi	18

	Halaman
2.2	Tinjauan Tentang Asam Valproat20
2.2.1	Mekanisme Kerja.....20
2.2.2	Efek Samping dan Toksisitas.....20
2.2.3	Efektivitas21
2.2.4	Dosis22
2.2.5	Kontraindikasi.....22
2.2.6	Metabolisme22
2.2.7	Farmakokinetika23
2.3	Penilaian Efektivitas Terapi Asam Valproat23
2.4	Evidence Based Medicine-Practice25
2.5	Kajian Pustaka.....28
2.6	Tinjauan Database PubMed MeSH31
2.7	Kerangka Konseptual32
BAB 3.	METODE PENELITIAN.....33
3.1	Jenis Penelitian.....33
3.2	Pencarian Artikel.....33
3.3	Kriteria Eligibilitas34
3.3.1	Kriteria Inklusi.....34
3.3.2	Kriteria Eksklusi34
3.4	Proses Pemilihan Artikel Terpilih35
3.5.	Definisi Operasional Penelitian.....36
3.6.	Ekstraksi Data.....37
3.7	Analisis Data38
3.8	Alur Pelaksanaan Penelitian.....38
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....39
4.1	Hasil Penelitian.....39

Halaman

4.1.1	Gambaran Umum Proses Pencarian Pustaka	39
4.1.2	Karakteristik Artikel Terpilih	40
4.1.3	Efektivitas asam valproat dalam terapi epilepsi	47
4.1.4	Efek samping asam valproat pada pasien epilepsi.....	51
4.2	Pembahasan.....	60
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....		67
5.1	Kesimpulan.....	67
5.2	Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA		69
LAMPIRAN		77

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Obat-obat anti epilepsi.....	18
Tabel 2.2 Jenis dan persentase efek samping dari asam valproat.....	21
Tabel 2.2 Deskripsi tentang PICO.....	28
Tabel 3.1 <i>Searching strategy</i> (strategi pencarian artikel).....	33
Tabel 3.2 Definisi operasional.....	36
Tabel 4.1 Karakteristik artikel yang digunakan.....	40
Tabel 4.2 Skrining informasi umum pada artikel.....	41
Tabel 4.3 Hasil skrining efektivitas asam valproat pada pasien epilepsi.....	47
Tabel 4.4 Hasil skrining efek samping asam valproat pada pasien epilepsi.....	51
Tabel 4.5 Distribusi efek samping asam valproat pada artikel yang dikaji.....	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Klasifikasi kejang menurut ILAE 2017.....	10
Gambar 2.2 Bagan tatalaksana terapi pada pasien epilepsi.....	17
Gambar 2.3 Piramida hirarki bukti ilmiah.....	27
Gambar 2.4 Kerangka konseptual.....	32
Gambar 3.1 Alur proses pengkajian pustaka.....	36
Gambar 3.2 Alur pelaksanaan penelitian.....	38
Gambar 4.1 Alur proses pemilihan dan pengkajian pustaka.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Kuisisioner QOLIE-10.....	77

DAFTAR SINGKATAN

$\alpha 2\delta$	<i>Sub unit of voltage gated calcium channel</i>
AMPA	<i>alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionic acid</i>
ASD	<i>Anti Seizure Drug</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CBZ	<i>Carbamazepine</i>
GABA	<i>Gama amino butiric acid</i>
GAT-1 GABA	<i>Gama amino transferase-1 gama amino butiric acid</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
KCNQ2	<i>Pottasium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 2</i>
KCNQ3	<i>Pottasium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 3</i>
KINDL	<i>Kinder Lebensqualitatsfragebogen-überarbeitet</i>
LEV	<i>Levetiracetam</i>
LTG	<i>Lamotrigine</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NEW-QOL	<i>Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy Instrument</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
OAE	<i>Obat Antiepilepsi</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PIES	<i>Personal Impact Epilepsy Scale</i>
p.o	<i>Per oral</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>

DAFTAR SINGKATAN

QOLIE-AD	<i>Quality of Live in Epilepsy Inventory for Adolescents</i>
QOLIE-10	<i>Quality of Live in Epilepsy Inventory-10</i>
QOLIE-31	<i>Quality of Live in Epilepsy Inventory-31</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SV2A	<i>Synaptic Vesicle Glycoprotein 2</i>
VNS	<i>Vagal Nerver Stimulation</i>
VPA	<i>Valproic Acid (asam valproat)</i>
Vs	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>