

**LAPORAN**  
**PENELITIAN DASAR KEILMUAN (PDK)**



**IDENTIFIKASI DRUG RELATED PROBLEMS PADA PASIEN  
DENGAN EPILEPSI DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH CIREBON**

**Oleh;**

**Nora Wulandari, M.Farm., Apt (0301018802)**

**Tuti Wiyati, M.Sc., Apt. (0626048601)**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**PENELITIAN DASAR KEILMUAN**

Judul Penelitian : Identifikasi *Drug Related Problems* Pasien dengan Epilepsi Di Rumah Sakit Umum Daerah Cirebon

Skema Penelitian : Penelitian Dasar Keilmuan (PDK)

Ketua Peneliti :

a. Nama Lengkap : Apt. Nora Wulandari., M.Farm.

b. NIDN : 03.010188.02

c. Jabatan Fungsional : Asisten Ahli

d. Fakultas/Prodi : FFS/Farmasi

e. No. HP/Email : 08111904454/tuti.wiyati@uhamka.ac.id

Anggota Peneliti :

f. Nama Lengkap : Apt. Tuti Wiyati, M.Sc.

g. NIDN : 06.260486.01

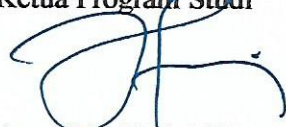
h. Fakultas/Prodi : FFS/Farmasi

Lama Penelitian : 6 Bulan

Luaran Penelitian : Jurnal Nasional Terakreditasi Sinta 2

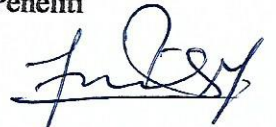
Jumlah Dana : Rp. 11.000.000

Ketua Program Studi



Apt. Kori Yati, M.Farm.  
NIDN. 03.240678.02

Jakarta, 14 Agustus 2020  
Peneliti



Apt. Tuti Wiyati, M.Sc.  
NIDN. 06.260486.01



Menyetujui  
Dekan FFS

Dr. Apt. Hadi Sunaryo, M.Si.  
NIDN. 03.250672.01

## SURAT KONTRAK



### UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN

Jln. Tanah Merdeka, Pasar Rebo, Jakarta Timur  
Telp. 021-8416624, 87781809; Fax. 87781809

#### SURAT PERJANJIAN KONTRAK KERJA PENELITIAN LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF DR HAMKA

Nomor : / F.03.07 / 2020  
Tanggal : 12 Juni 2020

#### *Bismillahirrahmanirrahim*

Pada hari ini, Jum'at, tanggal Dua Belas, bulan Juni, Tahun Dua Ribu Dua Puluh, yang bertanda tangan di bawah ini **Prof. Dr. Hj Suswandari, M.Pd**, Ketua Lembaga Penelitian dan Pengembangan Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, selanjutnya disebut sebagai PIHAK PERTAMA; **NORA WULANDARI M.FARM., APT**, selanjutnya disebut sebagai PIHAK KEDUA.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA sepakat untuk mengadakan Perjanjian Kontrak Kerja Penelitian yang didanai oleh RAPB Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

#### Pasal 1

PIHAK KEDUA akan melaksanakan kegiatan penelitian dengan judul : **IDENTIFIKASI DRUG RELATED PROBLEMS (DRPS) PADA PASIEN DENGAN EPILEPSI DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH CIREBON** dengan luaran wajib dan luaran tambahan sesuai data usulan penelitian Bacth 2 Tahun 2019 melalui [simakip.uhamka.ac.id](http://simakip.uhamka.ac.id).

#### Pasal 2

Bukti luaran penelitian wajib dan tambahan harus sesuai sebagaimana yang dijanjikan dalam Pasal 1, Luaran penelitian yang dimaksud dilampirkan pada saat Monitoring Evaluasi dan laporan penelitian yang diunggah melalui [simakip.uhamka.ac.id](http://simakip.uhamka.ac.id).

#### Pasal 3

Kegiatan tersebut dalam Pasal 1 akan dilaksanakan oleh PIHAK KEDUA mulai tanggal 12 Juni 2020 dan selesai pada tanggal 12 November 2020.

#### Pasal 4

Berdasarkan kemampuan keuangan lembaga, PIHAK PERTAMA menyediakan dana sebesar Rp.11.000.000,- (Terbilang : *Sebelas Juta*) kepada PIHAK KEDUA untuk melaksanakan kegiatan tersebut dalam Pasal 1. Sumber biaya yang dimaksud berasal dari RAB pada Lembaga Penelitian dan Pengembangan Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Tahun Anggaran 2019/2020.

#### Pasal 5

Pembayaran dana tersebut dalam Pasal 4 akan dilakukan dalam 2 (dua) termin sebagai berikut;  
(1) Termin I 70 % : Sebesar 7.700.000 (Terbilang: *Tujuh Juta Tujuh Ratus Ribu Rupiah*) setelah PIHAK KEDUA menyerahkan proposal penelitian yang telah direview dan diperbaiki sesuai saran reviewer pada kegiatan tersebut Pasal 1.

(2) Termin II 30 % : Sebesar 3.300.000 (Terbilang: *Tiga Juta Tiga Ratus Ribu Rupiah*) setelah PIHAK KEDUA mengunggah laporan akhir penelitian dengan melampirkan bukti luaran penelitian wajib dan tambahan sesuai Pasal 1 ke [simakip.uhamka.ac.id](http://simakip.uhamka.ac.id).

#### Pasal 6

(1) PIHAK KEDUA wajib melaksanakan kegiatan tersebut dalam Pasal 1 dalam waktu yang ditentukan dalam Pasal 3.

(2) PIHAK PERTAMA akan melakukan monitoring dan evaluasi pelaksanaan kegiatan tersebut sebagaimana yang disebutkan dalam Pasal 1. Bila PIHAK KEDUA tidak mengikuti Monitoring dan Evaluasi sesuai dengan jadwal yang ditentukan, tidak bisa melanjutkan penyelesaian penelitian dan harus mengikuti proses Monitoring dan Evaluasi pada periode berikutnya.

(3) PIHAK PERTAMA akan mendenda PIHAK KEDUA setiap hari keterlambatan penyerahan laporan hasil kegiatan sebesar 0,5 % (setengah persen) maksimal 20% (dua puluh persen) dari jumlah dana tersebut dalam Pasal 4.

(4) Dana Penelitian dikenakan Pajak Pertambahan Nilai (PPN) dari keseluruhan dana yang diterima oleh PIHAK PERTAMA sebesar 5 % (lima persen)

Jakarta, 12 Juni 2020

PIHAK PERTAMA  
Lembaga Penelitian dan Pengembangan  
Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA  
Ketua,

PIHAK KEDUA  
Peneliti,

**Prof. Dr. Hj Suswandari, M.Pd  
M.FARM., APT**

**NORA WULANDARI**

Mengetahui  
Wakil Rektor II UHAMKA

**Dr. ZAMAH SARI M.Ag.**

## ABSTRAK

Obat antiepilepsi (OAE) banyak digunakan sebagai obat jangka panjang pada politerapi atau sebagai monoterapi untuk epilepsi dan indikasi lainnya dan terdiri dari sekelompok obat yang sangat rentan terhadap interaksi. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi penggunaan obat pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2019. Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan pendekatan retrospektif. Subjek dalam penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosa epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2019 yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pengumpulan sumber data untuk menganalisis penggunaan obat antiepilepsi diperoleh dari rekam medis dan data penggunaan obat. Analisis data dilakukan secara deskriptif menggunakan teknik *purposive sampling*, dengan jumlah sampel 334 pasien. Ketepatan dosis penggunaan obat sebesar 100%, potensi interaksi obat yang terjadi 100% dengan interaksi antar OAE sebanyak 39,59% dan OAE dengan non OAE 60,44%. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan penggunaan obat pasien epilepsi memiliki potensi interaksi antar obat yang tinggi.

**Kata kunci:** Epilepsi, Antiepilepsi, Evaluasi Penggunaan Obat, Interaksi Obat.

## DAFTAR ISI

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Halaman Sampul              | i    |
| Halaman Pengesahan          | ii   |
| Surat Kontrak               | iv   |
| Abstrak                     | v    |
| Daftar Isi                  | vi   |
| Daftar Tabel                | vii  |
| Daftar Gambar               | viii |
| BAB 1. PENDAHULUAN          | 1    |
| BAB 2. KAJIAN PUSTAKA       | 3    |
| BAB 3. METODE PENELITIAN    | 5    |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 8    |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 19   |
| BAB 6. DAFTAR PUSTAKA       | 20   |

## DAFTAR TABEL

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. Definisi Operasional                                        | 6  |
| Tabel 2. Jumlah Pasien Epilepsi Berdasarkan Jenis Kelamin            | 8  |
| Tabel 3. Jumlah Pasien Epilepsi Berdasarkan Usia Menurut Depkes 2009 | 9  |
| Tabel 4. Gambaran Jenis Obat yang Digunakan                          | 9  |
| Tabel 5. Pola Penggunaan Obat Anti Epilepsi                          | 10 |
| Tabel 6. Hasil Analisa Ketepatan Dosis                               | 12 |
| Tabel 7. Potensi Interaksi Obat                                      | 15 |
| Tabel 8. Hasil Analisa Berdasarkan Jenis Potensi Interaksi           | 15 |
| Tabel 9. Hasil Analisa Berdasarkan Tingkat Signifikansi              | 16 |
| Tabel 10. Hasil Analisa Potensi Interaksi Obat Anti Epilepsi         | 16 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                            |   |
|--------------------------------------------|---|
| Gambar 1. Roadmap Penelitian               | 4 |
| Gambar 2. Diagram Alir Prosedur Penelitian | 7 |

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Epilepsi adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting yang mewakili 0,6% dari penyakit secara global yang khususnya berdampak pada orang-orang yang tinggal di negara-negara berkembang dimana kejadian epilepsi mungkin 10 kali lipat lebih banyak daripada di negara maju (Boling, *et al* 2018). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan prevalensi (kasus baru dan lama) epilepsi yang membutuhkan pengobatan sekitar 8,2 per 1000 penduduk dunia; 80% diantaranya terdapat di negara berkembang (WHO 2019). Puncak prevalensi didapatkan pada awal usia remaja hingga dewasa muda. Insidensi (kasus baru) pada anak lebih tinggi dibanding dewasa dan sering dimulai sejak bayi. Insidensi epilepsi pada anak di negara berkembang berkisar 40 kasus /100.000 anak per tahun (IDAI 2016).

Epilepsi didefinisikan sebagai kondisi neurologis yang dicirikan dengan kekambuhan kejang tak beralasan yang dapat dipicu oleh berbagai penyebab tertentu (Ikawati, 2011). Pengobatan epilepsi bagaimanapun membawa risiko efek samping, rata-rata mencapai hampir 30% setelah pengobatan awal. Pengobatan pada anak-anak menghadirkan masalah tambahan, terutama berpengaruh pada perkembangan otak, proses belajar dan perilaku ketika obat digunakan jangka panjang (Goldenberg 2010). Kejang epilepsi dianggap sebagai masalah neurologis ketiga yang paling sering dijumpai pada orang tua. Pengobatan epilepsi pada lansia rumit karena pasien ini sangat sering diresepkan obat jangka panjang lainnya untuk gangguan selain epilepsi yang dapat mengakibatkan interaksi obat (Wahab 2010). Efek samping obat antiepilepsi (OAE) perlu diperhatikan, demikian pula halnya dengan profil farmakologis tiap OAE dan interaksi farmakokinetik antar OAE (PERDOSSI, 2014). Pengobatan yang rasional, aman dan biaya pengobatan yang efektif tergantung pada diagnosa, resep, pemantauan dan evaluasi terapi obat yang kompeten, pemahaman dan kepatuhan pasien dalam kaitannya dengan obat yang diresepkan (Adepu & Adusumilli 2014).

Mulyawati (2014) menemukan sebanyak 150 kasus epilepsi dewasa dan masih terdapat ketidaktepatan dosis obat sebanyak 1,39% di Instalasi Rawat Jalan RSJD Dr. Arif Zainudin Surakarta bulan Februari-Maret 2014. Hal serupa juga diungkapkan Sumarno (2018) bahwa dalam penggunaan obat antiepilepsi pada pasien pediatrik penderita epilepsi di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang Tahun 2017 masih adanya ketidaktepatan dosis dan masih banyaknya potensi interaksi obat sebesar 47,7%.

Hasil survei di lapangan diketahui populasi pasien epilepsi yang berobat di RSD Gunung Jati Kota Cirebon pada tahun 2019 adalah sebanyak 697 pasien. Masih tingginya angka kasus epilepsi di kota Cirebon sehingga perlu dilakukan penelitian ini. Dari hasil penelitian ini akan diperoleh gambaran pola penggunaan obat serta mengevaluasi penggunaan obat terkait ketepatan dosis obat dan potensi adanya interaksi obat pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2019.

## **B. Permasalahan penelitian**

Permasalahan penelitian yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

1. Berapakah jumlah kejadian ketepatan dosis pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon?
2. Berapakah jumlah kejadian interaksi obat pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon?

## **C. Tujuan penelitian**

Tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Mendapatkan gambaran kejadian ketepatan dosis pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon.
2. Mendapatkan gambaran kejadian interaksi obat pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon.

## BAB 2. KAJIAN PUSTAKA

### A. *State of the Art*

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epilepsi yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. Definisi ini mensyaratkan terjadinya minimal 1 kali bangkitan epileptik. Bangkitan epileptik yaitu terjadinya tanda/gejala yang bersifat sesaat akibat aktivitas neuronal yang abnormal dan berlebihan di otak (PERDOSSI 2014). Epilepsi adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting yang mewakili 0,6% dari penyakit secara global yang khususnya berdampak pada orang-orang yang tinggal di negara-negara berkembang dimana kejadian epilepsi mungkin 10 kali lipat lebih banyak daripada di negara maju (Boling, *et al* 2018).

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). Untuk dapat melakukan aktivitas sehari-hari pasien epilepsi harus rutin menggunakan obat anti epilepsi (OAE). Penggunaan dalam jangka waktu lama harus memperhatikan kepatuhan pemakaian obat. Selain itu jika OAE lini pertama dan kedua masing-masing gagal sebagai monoterapi, peluang untuk mencoba monoterapi lain dalam memberantas kejang sangat kecil, sehingga terapi OAE kombinasi patut dipertimbangkan (IDAI 2016). Penggunaan lebih dari satu atau dua terapi obat akan memunculkan kemungkinan interaksi obat.

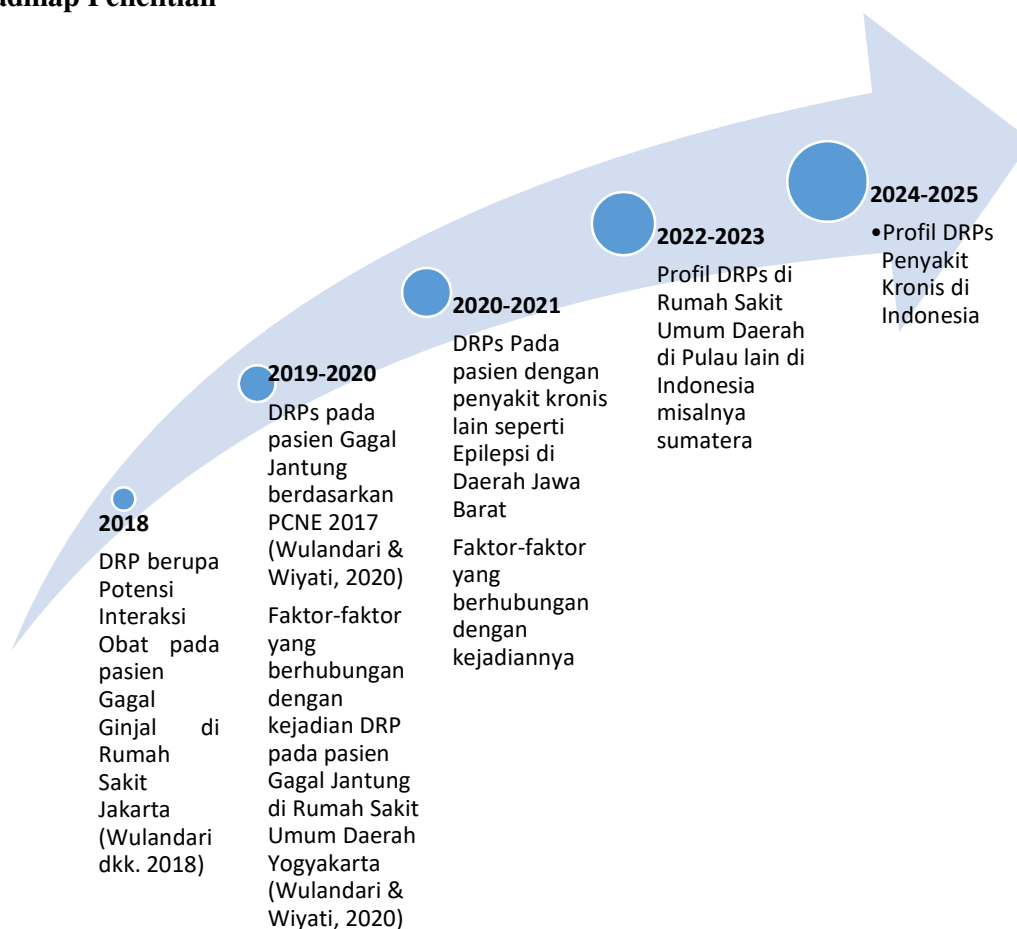
Interaksi obat terjadi ketika efek dari suatu obat berubah karena penggunaan secara bersamaan dengan obat lainnya, makanan dan minuman. Hasil interaksi seringkali tidak signifikan secara klinis, kadang-kadang menguntungkan, dan juga kadang berpotensi membahayakan. Interaksi dapat disebabkan oleh mekanisme farmakokinetik (yaitu memengaruhi nasib obat dalam tubuh) atau mekanisme farmakodinamik (yaitu berkaitan dengan farmakologi obat). Interaksi terkadang dapat disebabkan oleh lebih dari satu mekanisme, meskipun biasanya salah satu lebih dominan (Wiffen, *et al.* 2014).

Penelitian sebelumnya diketahui terdapat 150 kasus epilepsi dewasa di Instalasi Rawat Jalan RSJD Dr. Arif Zainudin Surakarta bulan Februari-Maret 2014, menunjukkan bahwa belum sepenuhnya tepat dosis, masih ditemukannya ketidaktepatan dosis yaitu dosis kurang maupun dosis berlebih pada obat phenobarbital dan phenitoin 1,39% (Mulyawati 2014). Selain itu, Irawati (2016) juga menemukan bahwa pola penggunaan obat anti epilepsi pada pasien dewasa di Instalasi Rawat Inap RSJD Dr. Arif Zainudin Surakarta lebih banyak

pada kasus politerapi sebanyak 39 kasus (68,43%), dibanding monoterapi 13 kasus (22,8%). Penggunaan monoterapi paling banyak yaitu fenitoin 9 kasus (15,79%) dan politerapi paling banyak yaitu fenitoin- fenobarbital 27 kasus (47,37%).

Pada penelitian terdahulu juga diketahui terdapat kasus interaksi obat antar obat anti epilepsi (OAE) sebanyak 39 kasus (68,42%) dan interaksi OAE dengan non OAE 50 kasus (87,72%) (Irawati 2016). Penelitian lain di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang Tahun 2017 didapatkan ketepatan rejimen dosis sebanyak 97,2%, dan kejadian potensi interaksi obat sebesar 47,7% (Sumarno 2018). Ketidaktepatan dalam pemberian dosis dapat menyebabkan efek terapi yang diinginkan tidak tercapai (jika under dose) dan efek toksik obat dapat meningkat (jika over dose). Oleh sebab itu evaluasi penggunaan obat harus senantiasa dilakukan.

## B. Roadmap Penelitian



**Gambar 1. Roadmap Penelitian**

### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### A. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSD Gunung Jati Kota Cirebon.

#### B. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan analisa data menggunakan pendekatan teoritis terhadap data sekunder dari rekam medik pasien epilepsi rawat jalan periode 2019 di RSD Gunung Jati Kota Cirebon. Sampel yang diambil sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

#### C. Populasi dan Sampel

##### 1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat jalan dengan diagnosis epilepsi di RSD Gunung Jati Kota Cirebon periode 2019. Besar populasi pasien epilepsi selama periode 2019 sebanyak 697 pasien.

##### 2. Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel yang ikut dalam penelitian dihitung menggunakan rumus *Slovin* dengan batas toleransi kesalahan 5%. Dari data pasien di RS dengan menggunakan perhitungan rumus *Slovin* didapat jumlah minimal sampel 255 kasus. Data yang diambil pada penelitian ini adalah sebanyak 334 kasus.

$$\text{Rumus Slovin: } n = \frac{N}{1+N(d)^2}$$

Keterangan:

n = besar minimal sampel

N = besar populasi

d = batas toleransi kesalahan.

$$n = \frac{697}{1 + 697 (0.05)^2} = \frac{697}{2,7425} = 254,15 \sim 255$$

#### D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### 1. Kriteria Inklusi

- a) Pasien dengan diagnosis epilepsi
- b) Pasien yang mendapatkan obat  $\geq 2$  macam obat

##### 2. Kriteria Eksklusi

- a) Pasien dengan diagnosis epilepsi

## E. Definisi Operasional

**Tabel 1. Definisi Operasional**

| No | Kategori                  | Definisi Operasional                                                                                                                                                        | Alat Ukur                                                                | Skala                                                                                                                                    | Ket     |
|----|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. | Ketepatan pemberian dosis | 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. | Pedoman tatalaksana epilepsi Perdossi tahun 2014; <i>e-book</i> BNF 2019 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sesuai</li><li>• Tidak sesuai</li></ul>                                                          | Ordinal |
| 2. | Interaksi Obat            | Efek dari suatu obat berubah karena penggunaan secara bersamaan dengan obat lainnya dilihat berdasarkan level signifikasi interaksi obat sesuai pedoman.                    | <i>Website Drugs.com</i>                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Minor</i></li><li>• <i>Moderate</i></li><li>• <i>Major</i></li><li>• <i>unknown</i></li></ul> | Ordinal |
| 4. | Monoterapi OAE            | Terapi epilepsi menggunakan satu macam obat antiepilepsi                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                          | Ordinal |
| 5. | Kombinasi OAE             | Terapi epilepsi menggunakan dua macam atau lebih obat antiepilepsi                                                                                                          |                                                                          |                                                                                                                                          | Ordinal |

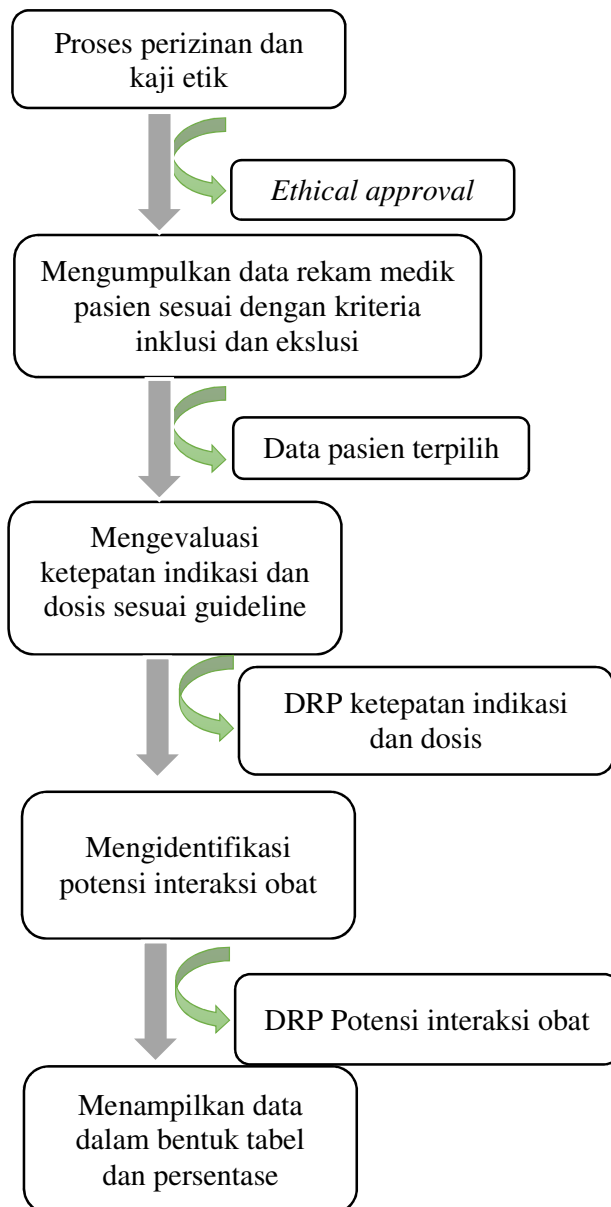
## F. Analisis Statistik

Analisa data bertujuan untuk memperoleh gambaran dari penggunaan obat anti epilepsi pada pasien epilepsi di Rawat Jalan Rumah Sakit Daerah Gunung Jati Kota Cirebon pada periode 2019. Data rekam medis yang sudah diperoleh selanjutnya dievaluasi dan dianalisis untuk mengetahui ketepatan pemilihan obat dan dosis serta interaksi obat:

- a. Kesesuaian dosis obat yang diberikan pada pasien berpedoman pada Pedoman tatalaksana epilepsi Perdossi tahun 2014; *e-book* BNF 2019
- b. Interaksi obat menggunakan *website Drugs.com*

Data yang telah dianalisis kemudian disajikan dalam bentuk tabel untuk mendapatkan gambaran deskriptif ketepatan pemilihan obat, dosis dan interaksi obat meliputi jenis interaksi, mekanisme interaksi dan tingkat signifikansi. Kemudian di buat dalam bentuk grafik dan persentase (%).

#### G. Diagram Alir Penelitian



Gambar 2. Diagram Alir Prosedur Penelitian

## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Demografi Pasien

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data rekam medik pasien epilepsi rawat jalan di RSD Gunung Jati Kota Cirebon periode 2019 yang dilaksanakan pada tanggal Desember 2019 – Januari 2020. Berdasarkan dari subjek penelitian diperoleh banyaknya populasi sebesar 697 pasien dan sampel yang diambil sebanyak 334 pasien didapat dari hasil perhitungan menggunakan rumus Slovin dengan tingkat kepercayaan 95%.

#### 1. Jenis Kelamin

Hasil pengamatan pasien epilepsi pada periode Januari – Desember 2019 rawat jalan di RSD Gunung Jati Kota Cirebon sebanyak 334 pasien, dengan rincian seperti pada Tabel 2.

**Tabel 2. Jumlah Pasien Epilepsi Berdasarkan Jenis Kelamin**

| No | Jenis Kelamin | Jumlah | %       |
|----|---------------|--------|---------|
| 1  | Laki-laki     | 147    | 44,01%  |
| 2  | Perempuan     | 187    | 55,99%  |
|    | total         | 334    | 100,00% |

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat persentase sebagian besar pasien epilepsi adalah perempuan sebanyak 187 pasien (44,01%) sedangkan laki-laki sebanyak 147 pasien (55,99%). Pada beberapa penelitian, insidensi dan prevalensi epilepsi sedikit lebih tinggi laki-laki daripada perempuan namun secara statistik tidak signifikan. Sedikit perbedaan ini dapat dijelaskan oleh perbedaan prevalensi faktor risiko yang paling umum, dan penyembunyian kondisi pada wanita untuk alasan sosiokultural di daerah tertentu. Tidak ada perbedaan yang mencolok antara jumlah penderita epilepsi laki-laki dengan perempuan. Kejadian epilepsi pada jenis kelamin sangat beragam (WHO, 2019). Prevalensi pasien epilepsi yang juga menunjukkan perempuan lebih tinggi yaitu pada penelitian Lakshmi di RS di India diperoleh sebesar 60% (52 pasien) sedangkan laki-laki yaitu 40% (34 pasien) (Lakshmi *et al.* 2012).

#### 2. Usia

Usia pasien epilepsi rawat jalan di RSD Gunung Jati Kota Cirebon, terbanyak antara 17 – 25 tahun atau remaja akhir yaitu 35,03% (Tabel 3). Menurut (IDAI 2016) puncak prevalensi epilepsi didapatkan pada awal usia remaja hingga dewasa muda. Tingkat prevalensi spesifik usia seumur hidup dan epilepsi aktif dari negara-negara berkembang memang cenderung lebih tinggi pada dekade kedua (254 vs 148 per 1000) dan dekade kehidupan ketiga (94 vs 145 per 1000) (WHO 2008). Prevalensi epilepsi pada usia lanjut (>65 tahun) di negara maju diperkirakan sekitar >0,9%, lebih tinggi dari usia 10-20 tahun. Pada usia >75 tahun prevalensi meningkat 1,5%. Sebaliknya

prevalensi epilepsi di negara berkembang lebih tinggi pada usia 10-20 tahun dibandingkan pada usia lanjut. Kemungkinan penyebabnya adalah insiden yang rendah dan usia harapan hidup rata-rata di negara maju lebih tinggi (PERDOSSI 2014).

**Tabel 3. Jumlah Pasien Epilepsi Berdasarkan Usia Menurut Depkes 2009**

| No    | Kategori               | Jumlah | %     |
|-------|------------------------|--------|-------|
| 1     | anak-anak (5-11th)     | 9      | 2,69  |
| 2     | remaja awal (12-16th)  | 42     | 12,57 |
| 3     | remaja akhir (17-25th) | 117    | 35,03 |
| 4     | dewasa awal (26-35th)  | 60     | 17,96 |
| 5     | dewasa akhir (36-45th) | 58     | 17,37 |
| 6     | lansia awal (46-55th)  | 29     | 8,68  |
| 7     | lansia akhir (56-65th) | 19     | 5,69  |
| total |                        | 334    | 100   |

#### B. Gambaran Penggunaan Obat pada Pasien Epilepsi

Golongan obat yang digunakan oleh subjek penelitian meliputi vitamin, hidantoin, benzodiazepine, antiepilepsi golongan lain, barbiturat, antikolinergik, antidepresan, antipsikotik, pompa proton inhibitor, antiemetik, nootropik, analgetik non narkotik dan analgetik narkotik. Penggunaan obat disesuaikan dengan kondisi yang dialami oleh pasien selama di rumah sakit. Golongan obat yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 4 berikut.

**Tabel 4. Gambaran Jenis Obat yang Digunakan**

| No    | Golongan Obat              | Nama Obat            | Jumlah | Persentase |
|-------|----------------------------|----------------------|--------|------------|
|       |                            | B9 (asam folat), B6, |        |            |
| 1     | Vitamin/suplements         | B complex,           | 374    | 36,70%     |
|       |                            | citicoline           |        |            |
| 2     | Hidantoin                  | Fenitoin             | 183    | 17,96%     |
| 3     | Benzodiazepin              | Diazepam,            | 137    | 13,44%     |
|       |                            | Klobazam             |        |            |
| 4     | antiepilepsi golongan lain | natrium divalproat   | 139    | 13,64%     |
| 5     | antiepilepsi golongan lain | Karbamazepin         | 53     | 5,20%      |
| 6     | antiepilepsi golongan lain | Topiramat            | 36     | 3,53%      |
| 7     | Barbiturat                 | Fenobarbital         | 33     | 3,24%      |
| 8     | analgesik non narkotik     | Meloxicam,           | 17     | 1,67%      |
|       |                            | Paracetamol          |        |            |
| 9     | antiepilepsi golongan lain | Gabapentin           | 4      | 0,39%      |
| 10    | Pompa proton inhibitor     | lansoprazol,         | 13     | 1,28%      |
|       |                            | omeprazol            |        |            |
| 11    | Antikolinergik             | Triheksipenidil      | 11     | 1,08%      |
| 12    | antidepresan               | Amitripilin          | 4      | 0,39%      |
| 13    | Antipsikotik               | Risperidon           | 7      | 0,39%      |
| 14    | antiemetik                 | Domperidon           | 4      | 0,39%      |
| 16    | Nootropik                  | piracetam            | 3      | 0,29%      |
| 17    | analgesik narkotik         | Codein               | 1      | 0,10%      |
| total |                            |                      | 1019   | 100,00%    |

Dari Tabel 4 diatas dapat dilihat golongan obat yang paling banyak digunakan adalah vitamin sebanyak 36,70%. Golongan hidantoin merupakan golongan obat anti epilepsi terbanyak digunakan yaitu 17,96%.

### 1. Penggunaan OAE

Obat antiepilepsi (OAE) adalah pengobatan pilihan bagi sebagian besar penderita epilepsi. Obat antiepilepsi sering digunakan untuk perawatan seumur hidup dan diberikan sebagai politerapi pada sekitar seperlima pasien. Selain itu, banyak pasien epilepsi menerima obat tambahan untuk perawatan kondisi medis lain bersamaan (Ekstein, *et al.* 2015).

**Tabel 5. Pola Penggunaan Obat Anti Epilepsi**

| Pola penggunaan OAE | Nama Obat               | Jumlah Kasus | %      | % Kumulatif |
|---------------------|-------------------------|--------------|--------|-------------|
| Monoterapi          | fenitoin                | 44           | 13,17  | 26,05       |
|                     | karbamazepin            | 22           | 6,59   |             |
|                     | valproat                | 18           | 5,39   |             |
|                     | topiramate              | 3            | 0,9    |             |
| Kombinasi OAE       | valproat + clobazam     | 55           | 16,47  | 73,95       |
|                     | fenitoin + clobazam     | 48           | 14,37  |             |
|                     | fenitoin + valproat     | 39           | 11,68  |             |
|                     | fenitoin + fenobarbital | 33           | 9,88   |             |
|                     | karbamazepin + clobazam | 23           | 6,89   |             |
|                     | fenitoin + topiramat    | 16           | 4,79   |             |
|                     | karbamazepin + valproat | 11           | 3,29   |             |
|                     | topiramate + valproat   | 9            | 2,69   |             |
|                     | topiramate + clobazam   | 7            | 2,10   |             |
|                     | valproat + gabapentin   | 3            | 0,90   |             |
|                     | karbamazepin + fenitoin | 2            | 0,60   |             |
|                     | Fenitoin + gabapentin   | 1            | 0,30   |             |
| Total               |                         | 334          | 100,00 | 100,00      |

#### a. Monoterapi

Tabel 7 menunjukkan bahwa dari total 334 kasus pola penggunaan OAE terbanyak berupa kombinasi OAE yaitu 73,95%, sedangkan monoterapi yaitu 26,05%. Pada persepsian monoterapi pengobatan pasien epilepsi rawat jalan di RSD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2019, ada 4 jenis OAE yang digunakan yaitu fenitoin, valproat, karbamazepin, dan topiramat. Obat antiepilepsi seperti fenitoin, valproat, karbamazepin dan topiramat merupakan obat pilihan pertama di Indonesia (PERDOSSI, 2014). Penggunaan OAE politerapi yang lebih banyak serupa dengan penelitian Irawati (2016) di Instalasi Rawat Inap RSJD Dr. Arif Zainudin Surakarta penggunaan monoterapi 13 kasus (22,8%) dan politerapi sebanyak 39 kasus (68,43%) (Irawati 2016).

#### 1) Penggunaan fenitoin

Fenitoin menjadi obat antiepilepsi yang paling banyak digunakan dalam monoterapi OAE pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2019, yaitu 13,17%

dengan frekuensi 44 kasus. Fenitoin yang digunakan dalam bentuk sediaan kapsul 100mg. Fenitoin efektif terhadap kejang parsial dan kejang tonik-klonik umum. Tampaknya efektif terhadap serangan yang bersifat primer atau sekunder dari jenis kejang lainnya (Katzung, *et al.* 2012).

## 2) Penggunaan valproat

Penggunaan valproat sebagai monoterapi OAE paling banyak kedua yang dipakai, didapati sebesar 5,39% atau 18 kasus. Valproat yang digunakan dalam bentuk natrium divalproat dengan bentuk sediaan tablet 250mg dan 500mg (Depakote). Valproat sangat efektif untuk melawan kejang absans dan lebih disukai daripada etosuksimid ketika pasien mengalami serangan tonik-klonik bersamaan. Obat ini sangat efektif untuk kejang tonik-klonik. Penggunaan lain dari valproat termasuk manajemen penyakit bipolar dan migraine (Katzung, *et al.* 2012).

## 3) Penggunaan karbamazepin

Karbamazepin menjadi obat antiepilepsi yang dipakai sebagai monoterapi OAE setelah fenitoin yaitu sebanyak 5,39% atau 18 kasus. Mekanisme kerja karbamazepine tampaknya mirip dengan fenitoin. Seperti fenitoin, karbamazepin menunjukkan aktivitas melawan maksimal kejang. Karbamazepin juga berguna untuk mengendalikan mania pada beberapa pasien dengan gangguan bipolar, neuralgia trigeminal, dan diabetes insipidus. Penggunaan karbamazepin juga harus waspada terhadap efek samping yang muncul seperti munculnya ruam, vesikel atau bula di kulit, secara implisit ada kewaspadaan tentang kemungkinan munculnya sindrom Steven-Johnson (Katzung, *et al.* 2012).

## 4) Penggunaan topiramat

Topiramat digunakan sebagai monoterapi OAE sebanyak 3 kasus. Sediaan yang digunakan adalah tablet 25mg, 50mg dan 100mg. Uji klinis topiramate sebagai monoterapi menunjukkan kemanjuran terhadap kejang tonik-klonik parsial dan umum. Obat ini juga disetujui untuk sindrom Lennox-Gastaut, dan mungkin juga demikian efektif dalam kejang infantil dan bahkan kejang absans. Topiramate juga disetujui untuk pengobatan sakit kepala migrain. Dosis biasanya berkisar dari 200 hingga 600 mg / hari, dengan beberapa pasien yang toleransi dosisnya lebih tinggi dari 1000 mg / hari. Kebanyakan dokter mulai dengan dosis rendah (50 mg / hari) dan meningkat perlahan untuk mencegah efek buruk. Beberapa penelitian telah digunakan topiramate dalam monoterapi dengan hasil yang menggembirakan. Meskipun tidak ada reaksi idiosinkratik yang dicatat, yang terkait dengan dosis efek terjadi paling sering dalam 4 minggu pertama dan termasuk mengantuk, kelelahan, pusing, memperlambat kognitif, parestesia, kegugupan, dan kebingungan. Miopia akut dan glaukoma mungkin terjadi membutuhkan penarikan obat segera. Urolitiasis juga dilaporkan telah terjadi (Katzung, *et al.* 2012)

## b. Kombinasi OAE

Berdasarkan Tabel 5, penggunaan OAE lebih didominasi oleh terapi kombinasi yaitu 73,95%. Hal ini dikarenakan pasien epilepsi yang mendapatkan terapi kombinasi merupakan pasien lama yang mengalami epilepsi. Penggunaan terapi kombinasi yang paling banyak adalah valproat dengan clobazam sebanyak 16,47%. Apabila penggunaan OAE pertama dosis maksimum masih tidak dapat mengontrol bangkitan, maka diganti dengan OAE kedua. Caranya bila OAE telah mencapai kadar terapi, maka OAE pertama diturunkan bertahap (*tapering off*). Bangkitan terjadi saat penurunan OAE pertama maka kedua OAE tetap diberikan. Respons yang didapat buruk, kedua OAE harus diganti dengan OAE yang lain. Penambahan OAE ketiga baru dilakukan bila terdapat respons dengan OAE kedua, tetapi respons tetap suboptimal walaupun penggunaan kedua OAE pertama sudah maksimal. OAE kedua harus memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan OAE pertama (PERDOSSI 2014).

Pilihan politerapi yang optimal menimbulkan kesulitan karena beberapa alasan. Pertama dan terpenting, data terbatas mengenai kombinasi yang menguntungkan atau tidak menguntungkan. Dengan sedikit pengecualian, hanya ada sedikit bukti sistematis bahwa dua kombinasi atau lebih, kurang efektif. Pilihan dokter untuk politerapi sebagian ditentukan oleh kenyamanannya dengan OAE yang dipilih terlebih dahulu untuk monoterapi. Ini dapat menghasilkan kombinasi OAE yang istimewa untuk masing-masing praktisi, dan belum tentu dipilih secara optimal untuk pasien yang membutuhkan politerapi. Terakhir, efek samping obat kurang dinilai secara menyeluruh dibandingkan efektivitas obat selama kunjungan tindak lanjut pasien (Lee & Dworetzky 2010).

## C. Evaluasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi

### 1. Ketepatan Dosis OAE

Tepat dosis adalah dosis obat yang diberikan pada pasien berada dalam rentang terapi. Kekuatan dosis dan frekuensi obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, atau sebaliknya dosis terlalu kecil tidak akan menjamin ketercapaian kadar terapi yang diharapkan (Kementrian kesehatan Republik Indonesia, 2011). Dari hasil penelitian ketepatan dosis obat yang diberikan pada pasien di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon periode Januari – Desember 2019 sesuai dengan pedoman yaitu PERDOSSI 2014, BNF 2019 dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 6. Hasil Analisa Ketepatan Dosis**

| <b>Rasionalitas</b> | <b>Jumlah</b> | <b>%</b> |
|---------------------|---------------|----------|
| Dosis sesuai        | 52            | 100      |
| Dosis tidak sesuai  | 0             | 0        |

Golongan barbiturat yang digunakan pada penelitian ini adalah fenobarbital (Tabel 6). Fenobarbital memiliki potensi sediaan 30mg. Berdasarkan PERDOSSI 2014 merekomendasikan fenobarbital sebagai OAE lini ketiga pada epilepsi mioklonik, *late onset childhood occipital epilepsy*, dan epilepsi benigna dengan gelombang paku di daerah sentrotemporal tetapi menjadi OAE pilihan pertama untuk epilepsi umum, dan fokal menurut IDAI 2016. Dosis yang sering diresepkan yaitu 2x30 mg, 3x30 mg, 2x50 mg dan 3x50 mg dan dosis yang diberikan menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 sudah sesuai.

Sedangkan golongan hidantoin yang digunakan sesuai Tabel 8 adalah fenitoin. PERDOSSI 2014 merekomendasikan fenitoin sebagai OAE lini ketiga pada *late onset childhood occipital epilepsy*, dan epilepsi benigna dengan gelombang paku di daerah sentrotemporal tetapi menjadi OAE pilihan pertama untuk epilepsi umum, dan fokal menurut IDAI 2016. Fenitoin memiliki potensi sediaan 100 mg. dosis yang sering digunakan adalah 2x100 mg, 3x100 mg, 100 mg-100 mg-200 mg dan 100 mg-0-200 mg. Menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 dosis yang diberikan sudah sesuai dengan yang ada pada pembandingan.

Pada penelitian ini golongan valproat yang digunakan adalah natrium divalproat (Depakote). Golongan valproat direkomendasikan PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 sebagai obat lini pertama pada epilepsi umum, dan fokal. Depakote memiliki potensi sediaan 250 mg dan 500 mg. Dosis yang sering diresepkan yaitu 2x250 mg, 1x500 mg, 2x500 mg, 3x500 mg. Menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 dosis yang diberikan sudah sesuai.

Golongan benzodiazepin yang digunakan adalah clobazam dan diazepam (Tabel 8). PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 merekomendasikan clobazam sebagai lini kedua pada terapi epilepsi, baik umum maupun fokal. Sedangkan diazepam menurut pedoman digunakan untuk status epileptikus dan telah digunakan sebagai tambahan untuk antikonvulsan lain untuk profilaksis kejang epilepsi (AHFS 2011).

Dosis yang sering diresepkan untuk clobazam yaitu 1x10 mg, 2x10 mg, dan 3x10 mg sedangkan untuk diazepam 2x5 mg. Menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 dosis yang diberikan untuk clobazam dan diazepam sudah sesuai.

PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 merekomendasikan gabapentin sebagai lini kedua pada epilepsi fokal, sindrom epilepsi *late onset childhood occipital* dan beningna dengan gelombang paku di daerah sentral. Dosis yang sering diresepkan di RSD Gunung Jati Kota Cirebon untuk gabapentin yaitu 3x300 mg. Menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 dosis 3x300 mg sesuai karena termasuk dalam rentang dosis.

Topiramate direkomendasikan oleh PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 sebagai terapi epilepsi umum, dan sindrom epilepsi *juvenile myoclonic epilepsy*. Dosis yang sering digunakan pada

penelitian ini adalah 2x50 mg, 2x100 mg dan 3x100 mg. Menurut pedoman dosis topiramat yang diberikan sudah sesuai.

Menurut PERDOSSI 2014 dan BNF 2019 karbamazepin digunakan sebagai pilihan pertama dalam terapi epilepsi fokal juga sindrom epilepsi *late onset childhood occipital* dan beningna dengan gelombang paku di daerah sentral. Pada penelitian ini dosis yang sering digunakan yaitu 2x200 mg, 3x200 mg dan 200 mg-0-100 mg. Menurut pedoman dosis karbamazepin yang diberikan sudah sesuai.

Obat penunjang digunakan sebagai terapi tambahan pasien epilepsi yang memiliki penyakit penyerta lain. Obat-obat penunjang yang digunakan adalah vitamin, antikolinergik, antidepresan, antipsikotik, PPI, antiemetik, nootropik, analgetik non narkotik dan analgetik narkotik. Dosis yang diberikan pada pasien bervariasi tetapi setelah dibandingkan dengan pedoman BNF 78 tahun 2019 dosis sudah sesuai.

#### **D. Potensi interaksi OAE**

Obat antiepilepsi (OAE) banyak digunakan sebagai obat jangka panjang terapi politerapi atau sebagai monoterapi pada epilepsi dan indikasi lainnya dan terdiri dari sekelompok obat yang sangat rentan terhadap interaksi. Studi populasi berbasis pemanfaatan obat menunjukkan bahwa 19-24% pasien dengan epilepsi menggunakan politerapi OAE. Politerapi dan potensi interaksi dengan obat lain meningkat seiring bertambahnya usia, dan lansia adalah kelompok terbesar dengan epilepsi yang memiliki risiko interaksi yang besar dengan obat yang biasa diresepkan (Johannessen & Landmark, 2010). Interaksi obat merupakan fenomena umum yang diamati selama terapi kombinasi. Interaksi obat dapat dihindari dengan memilih obat yang tidak berinteraksi. Jika alternatif tersebut tidak tersedia, obat yang berinteraksi dapat diberikan bersama dengan memantau konsentrasi plasma obat diikuti oleh penyesuaian dosis (Das, Dhanawat, & Shrivastava, 2013).

Interaksi antara obat antiepilepsi, atau antara obat antiepilepsi dengan obat lain, dapat bersifat farmakokinetik atau farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik melibatkan perubahan dalam penyerapan, distribusi atau eliminasi, sedangkan interaksi farmakodinamik melibatkan sinergisme dan antagonisme di lokasi aksi. Interaksi yang paling penting secara klinis dari obat antiepilepsi dihasilkan dari induksi atau penghambatan metabolisme obat (Zaccara & Perucca 2014). Potensi interaksi obat yang terjadi dalam penelitian ini yaitu interaksi antar OAE maupun interaksi antara OAE dengan non OAE yang berpotensi menimbulkan DRPs. Berikut ini adalah hasil penelitian pada pasien epilepsi di Rawat Jalan RSD Gunung Jati Kota Cirebon periode Januari – Desember 2019.

**Tabel 7. Potensi Interaksi Obat**

| <b>Kejadian interaksi</b> | <b>Jumlah resep</b> | <b>%</b> |
|---------------------------|---------------------|----------|
| Interaksi                 | 334                 | 100      |
| Tidak ada interaksi       | 0                   | 0        |
| Total resep               | 334                 | 100      |

Berdasarkan Tabel 7 kejadian potensi interaksi obat dari total resep yang memenuhi kriteria adalah 334 resep, artinya pada setiap peresepan terjadi potensi interaksi obat baik itu interaksi antar OAE maupun interaksi OAE dan non OAE. Meskipun beberapa upaya telah dilakukan untuk mengklasifikasikan interaksi obat sesuai dengan relevansi klinisnya, namun secara praktiknya sulit digeneralisasi tentang besarnya dan kepentingan klinis dari setiap interaksi, karena bervariasi untuk setiap pasien tergantung pada faktor-faktor seperti dosis dan konsentrasi serum dari obat yang berinteraksi dan yang terpengaruh, status klinis pasien (termasuk profil genetiknya, yang dapat mempengaruhi ekspresi dari enzim yang terlibat dalam metabolisme obat dan sensitivitas farmakodinamik terhadap efek obat), dan faktor perancu potensial seperti penyakit terkait dan pengobatan lainnya (Zaccara & Perucca 2014).

**Tabel 8. Hasil Analisa Berdasarkan Jenis Potensi Interaksi**

| <b>Jenis potensi interaksi</b> | <b>Jumlah</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------|---------------|----------|
| Farmakokinetik                 | 501           | 82,95    |
| Farmakodinamik                 | 92            | 15,23    |
| <i>unknown</i>                 | 11            | 1,82     |
| total                          | 604           | 100      |

Jenis potensi interaksi yang terjadi dari hasil analisis dari Tabel 8 didapat 82,95% dengan jenis potensi interaksi farmakokinetik, 15,23% dengan jenis potensi interaksi farmakodinamik dan 1,82% jenis potensi interaksi yang tidak diketahui atau *unknown*. Potensi interaksi antara OAE dan asam folat menjadi jumlah potensi interaksi farmakokinetik terbanyak yaitu 319 kejadian. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Irawati pada pasien epilepsi di rawat inap RSJD dr. Arif Zainudin Surakarta pada tahun 2015 menunjukkan jenis interaksi terbanyak yaitu interaksi farmakodinamik dengan 50 kejadian yang merupakan interaksi antara OAE dengan non OAE (Irawati 2016). Interaksi farmakokinetik yang mempengaruhi penyerapan, distribusi, atau eliminasi obat yang terpengaruh harus dievaluasi dengan cermat. Hal ini terutama berlaku untuk OAE yang mempengaruhi enzim metabolisme obat di hati, khususnya untuk orang tua yang lebih banyak menggunakan beberapa obat, dan untuk siapa pun interaksi farmakokinetik mungkin tidak dapat diprediksi. Pemantauan plasma OAE menjadi jauh lebih penting, terutama ketika salah satu OAE melakukan perubahan enzimatik atau kedua obat terikat protein. Oleh karena itu, pengukuran kadar plasma sebelum dan sesudah melembagakan politerapi sangat penting (Zaccara & Perucca 2014).

**Tabel 9. Hasil Analisa Berdasarkan Tingkat Signifikansi**

| Tingkat signifikansi | Jumlah | Persentase |
|----------------------|--------|------------|
| <i>major</i>         | 1      | 0,17%      |
| <i>moderate</i>      | 603    | 99,83%     |
| <i>minor</i>         | 0      | 0,00%      |
| total                | 604    | 100,00%    |

Potensi interaksi obat pada kategori *moderate* merupakan tingkat signifikan yang paling banyak terjadi. Tabel 9 menunjukkan besarnya kejadian potensi interaksi pada tingkat signifikansi *moderate* adalah 603 kejadian, sedangkan pada tingkat signifikansi *major* hanya terdapat satu kejadian dan tidak ada kejadian dengan tingkat signifikansi *minor*.

**Tabel 10. Hasil Analisa Potensi Interaksi Obat Anti Epilepsi**

| Interaksi          | Interaksi             | Angka kejadian | Total kasus kumulatif | %      |
|--------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|--------|
| OAE dengan OAE     | valproat-clobazam     | 55             | 240                   | 39,74% |
|                    | fenitoin-clobazam     | 48             |                       |        |
|                    | fenitoin-fenobarbital | 33             |                       |        |
|                    | valproat-fenitoin     | 39             |                       |        |
|                    | karbamazepin-clobazam | 23             |                       |        |
|                    | topiramat-fenitoin    | 14             |                       |        |
|                    | valproat-karbamazepin | 11             |                       |        |
|                    | valproat-topiramat    | 9              |                       |        |
|                    | topiramat-clobazam    | 7              |                       |        |
|                    | gabapentin-fenitoin   | 1              |                       |        |
|                    | fenitoin-clobazam     | 48             |                       |        |
|                    |                       |                |                       |        |
| OAE dengan non OAE | OAE-asam folat        | 319            | 364                   |        |
|                    | OAE-pyridoxine        | 18             |                       |        |
|                    | OAE-amitripilin       | 11             |                       |        |
|                    | OAE-PPI               | 6              |                       |        |
|                    | OAE-trihexifenidil    | 4              |                       |        |
|                    | OAE-diazepam          | 4              |                       |        |
|                    | OAE-codein            | 2              |                       |        |
| Total              |                       | 604            | 604                   | 100%   |

Hasil analisis potensi interaksi obat anti epilepsi keseluruhan adalah 604 kejadian terdapat potensi interaksi OAE dengan OAE sebanyak 240 kejadian dan potensi interaksi OAE dengan non OAE 364 kejadian(Tabel 10). Pada penelitian yang dilakukan oleh Irawati pada pasien epilepsi di rawat inap RSJD dr. Arif Zainudin Surakarta pada tahun 2015 interaksi OAE dengan non OAE 50 kejadian dan interaksi antar OAE 39 kejadian (Irawati 2016).

#### 1. Potensi interaksi antar OAE

Sebanyak 603 kejadian teridentifikasi potensi interaksi antar OAE dan seluruh kasus termasuk tingkat signifikansi *moderate*, dengan potensi interaksi terbanyak adalah valproate dan clobazam sebanyak 55 kejadian, interaksi antara valproat dengan clobazam yang merupakan golongan benzodiazepin berdasarkan studi yang dilakukan antara valproat dengan diazepam,

valproat dapat menggantikan diazepam dari situs pengikatan protein plasma dan menghambat metabolismenya untuk itu diperlukan pengawasan ketat terhadap toksisitas benzodiazepin (sedasi berlebihan) (*drugs.com* 2020).

Potensi interaksi yang paling banyak kedua terjadi adalah interaksi antara fenitoin dengan clobazam yaitu sebesar 48 kejadian mengingat fenitoin dengan clobazam merupakan kombinasi OAE terbanyak kedua yang diresepkan. Interaksi antara fenitoin dan clobazam dapat mengurangi konsentrasi plasma dari beberapa benzodiazepin dengan menginduksi metabolisme benzodiazepin melalui enzim mikrosom hati. Potensi efek benzodiazepin yang berkurang atau tidak memadai harus dipertimbangkan selama penggunaan bersama fenitoin. Harus dipantau secara ketat setiap kali benzodiazepin ditarik atau ditambahkan dari terapi, dosis hidantoin juga harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien mengingat adanya efek toksik dari fenitoin jika digunakan bersama golongan benzodiazepin seperti mual, muntah, tremor, ataksia, lesu, bicara cadel, gangguan penglihatan atau perubahan status metal (*drugs.com* 2020).

Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, dan primidon adalah OAE utama yang menginduksi enzim yang menstimulasi laju metabolisme dari sebagian besar OAE yang diberikan bersama dalam kombinasi terapi OAE, termasuk asam valproat, tiagabine, etosuximide, lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine dan turunannya, zonisamide, felbamat, benzodiazepin dan levetiracetam. Ini melibatkan berbagai enzim CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Signifikansi klinis dari interaksi ini biasanya sederhana karena konsekuensi dari pengurangan konsentrasi serum OAE yang terkena dampak dikompensasi oleh efek farmakologis dari kombinasi obat lain yang ditambahkan. Namun, dalam beberapa kasus, frekuensi kejang dapat dipengaruhi. Kehati-hatian khusus diperlukan ketika obat penginduksi enzim ditarik dari rejimen terapi pasien yang menggunakan politerapi. Faktanya, konsentrasi obat-obatan ini dapat meningkat menjadi konsentrasi toksik setelah penghilangan obat penginduksi kecuali dosisnya disesuaikan dengan tepat (Johannessen & Landmark 2010).

## **2. Potensi interaksi OAE – non OAE**

### **a. OAE dan asam folat**

Potensi interaksi OAE dengan non OAE didapati sebanyak 364 kejadian, dan potensi interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi OAE dengan asam folat dengan jumlah kejadian 319. Ini dikarenakan asam folat hampir selalu diberikan dengan OAE oleh dokter. Pemberian bersama dengan terapi folat dapat mengurangi efek antikonvulsan dari fenitoin, fenobarbital, primidon, dan suksinimida. Beberapa peneliti berpendapat bahwa asam folat dapat berfungsi sebagai kofaktor dalam metabolisme fenitoin, sehingga *clearance* meningkat dengan adanya asam folat (*drugs.com* 2020). Terapi asam folat dapat meningkatkan metabolisme fenitoin

yang berdampak pada penurunan kadar serum fenitoin. Walaupun interaksi asam folat dan obat antiepilepsi tidak secara klinis penting, peningkatan frekuensi kejang mungkin terjadi pada beberapa pasien (AHFS 2018). Ketika terapi folat digunakan bersama dengan antikonvulsan, dianjurkan untuk memantau bukti klinis dan laboratorium dari berkurangnya respon terapeutik pada kedua obat. Pasien harus disarankan untuk memberitahu dokter jika pasien mengalami kehilangan kontrol kejang (*drugs.com* 2020).

b. *Clobazam dan codein*

Hasil potensi interaksi OAE dengan non OAE terdapat dua tingkat signifikansi, yaitu *moderate* dan *major*. Tingkat signifikansi *major* terjadi pada interaksi antara clobazam dan codein. Penggunaan opioid secara bersamaan dengan benzodiazepin atau depresan sistem saraf pusat (SSP) lainnya (misal, obat penenang / hipnotik nonbenzodiazepine, *anxiolytics*, perelaksasi otot, anestesi umum, antipsikotik, opioid lain, alkohol) dapat menyebabkan sedasi mendalam, depresi pernapasan, koma, dan kematian. Risiko hipotensi juga dapat meningkat dengan beberapa depresan SSP (misalnya alkohol, benzodiazepin, fenotiazin). Penggunaan opioid bersamaan dengan benzodiazepin atau depresan SSP harus dihindari. Jika pemberian bersamaan harus digunakan, dosis dan durasi masing-masing obat harus dibatasi hingga dosis minimum efikasi, bila perlu dilakukan juga penyesuaian dosis. Pasien harus dipantau secara ketat adanya tanda dan gejala depresi pernafasan dan sedasi, disarankan untuk tidak mengemudi atau mengoperasikan mesin yang berbahaya sampai tahu bagaimana obat ini mempengaruhi pasien. Untuk pasien yang telah menerima terapi opioid dengan benzodiazepin secara bersamaan dan membutuhkan penghentian pengobatan, disarankan pengurangan dosis secara bertahap, karena penghentian secara tiba-tiba dapat menyebabkan mati rasa dan kesemutan pada ekstremitas, hipersensitif terhadap cahaya dan kebisingan, halusinasi, dan kejang epilepsi terutama pada pasien yang telah menerima dosis berlebih dalam waktu lama (*drugs.com* 2020).

## **BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **A. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini didapat simpulan ketepatan dosis penggunaan obat telah tepat 100% dan potensi interaksi obat yang terjadi adalah 100% dengan interaksi antar OAE sebanyak 39,74% dan OAE dengan non OAE 60,26%.

### **B. Saran**

1. Pengisian data di rekam medik harus ditingkatkan kelengkapan datanya sehingga dapat mempermudah dalam mengevaluasi dan kontrol terhadap tiap pasien.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek terapi dan efek samping obat anti epilepsi.

## BAB 6. DAFTAR PUSTAKA

- Adepu, R., & Adusumilli. 2014. Drug-Related Problems-an Over View of Various Classification Systems. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(4), 7–10.
- Altarabi, mubarak yahya mubarak. 2018. *Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi pada Pasien Dewasa Epilepsi di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017*. (September), 160–164.
- AHFS. 2011. *AHFS Drug Information*. American Society of Health System Pharmacists. Bethesda: American Hospital Formulary Service.
- AHFS. 2018. *AHFS Drug Information*. American Society of Health System Pharmacists. Bethesda: American Hospital Formulary Service.
- Anonim. 2020. Drugs.com. [www.drugs.com](http://www.drugs.com). Diakses 22 Januari 2020
- Boling, W., Means, M., & Fletcher, A. 2018. Quality of life and stigma in epilepsy, perspectives from selected regions of Asia and Sub-Saharan Africa. *Brain Sciences*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci8040059>
- Das, N., Dhanawat, M., & Shrivastava, S. K. 2013. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(4), 178–192. <https://doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.4.178>
- Depkes RI. 2009. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Pasien Pediatri*. 1–35.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matze, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. 2014. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (Ninth edit). MC Graw Hill Medical.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matze, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. 2015. *Pharmacotherapy handbook*. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.06.013>
- Ekstein, D., Tirosh, M., Eyal, Y., & Eyal, S. 2015. Drug interactions involving antiepileptic drugs: Assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. *Epilepsy and Behavior*, 44, 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.009>
- Goldenberg, M. M. 2010. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment.
- Harsono. 2007. *Epilepsi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- IDAI. 2016. *Epilepsi pada anak*. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Ikawati, Zullies. 2011 *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Irawati, I. 2016. *Analisis Pola Penggunaan Obat Anti Epilepsi di Instalasi Rawat Inap RSJD Dr. Arif Zainudin Surakarta Tahun 2015*. 2002(1), 35–40. <https://doi.org/10.1109/ciced.2018.8592188>
- Johannessen, S., & Landmark, C. J. 2010. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical

- Implications. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 254–267.  
<https://doi.org/10.2174/157015910792246254>
- Juwita, D. A., Almasdy, D., & Hardini, T. 2018. Evaluation of Antihypertensive Drug Use on Ischemic Stroke Patients at National Stroke Hospital Bukittinggi. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 7(2), 99–107. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.2.99>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*.
- Kemenkes RI. 2016. *Permeknkes RI no 72 tahun 2016*. 23(45), 5–24.
- Kementrian kesehatan Republik Indonesia. 2011. Modul Penggunaan Obat Rasional Dalam Paktek. *Modul Penggunaan Obat Rasional*, 3–4.  
<https://doi.org/10.1016/j.apergo.2015.07.007>
- Lakshmi, C., Babitha, M., Ramesh, M., Dhanapal, M., & Manavalan, M. 2012. Role of clinical pharmacist in rational therapy of pediatric seizures. *International Current Pharmaceutical Journal*, 1(10), 328–331. <https://doi.org/10.3329/icpj.v1i10.11851>
- Lee, J. W., & Dworetzky, B. 2010. Rational polytherapy with antiepileptic drugs. *Pharmaceuticals*, 3(8), 2362–2379. <https://doi.org/10.3390/ph3082362>
- Malaysian Society of Neurosciences. 2010. *Guidelines Management Epilepsy 2010*. Retrieved from [http://www.neuro.org.my/MSN\\_GUIDELINE/MSN\\_GUIDELINE\\_Consensus Guidelines on the Management of Epilepsy 2010.pdf](http://www.neuro.org.my/MSN_GUIDELINE/MSN_GUIDELINE_Consensus Guidelines on the Management of Epilepsy 2010.pdf)
- Mulyawati, D. 2014. *Evaluasi Penggunaan Obat Anti Epilepsi pada Pasien Dewasa di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta Bulan Februari–Maret 2014*. 25–43.
- PERDOSSI. 2014. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. In *Airlangga University Press* (Vol. 5).
- Sumarno, P. R. 2018. Evaluasi Penggunaan Obat Antiepilepsi pada Pasien Pediatrik Penderita Epilepsi di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2017. *Universitas Andalas*, 01, 1–7. Retrieved from <http://www.albayan.ae>
- Wahab, A. 2010. Challenges in New Drug Development. *Pharmaceuticals*, 3, 2090–2110.  
<https://doi.org/10.3390/ph3072090>
- WHO. 2008. Neurological Disorders. Public Health Challenges. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(2), 176. <https://doi.org/10.1097/nmd.0b013e31816372ab>
- WHO. 2019. Epilepsy: a public health imperative. In *WHO*. Retrieved from [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/report\\_2019/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/)
- Wiffen et al. 2014. *Farmasi Klinis Oxford*. Jakarta: EGC.
- Zaccara, G., & Perucca, E. 2014. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders*, 16(4), 409–431.  
<https://doi.org/10.1684/epd.2014.0714>