

Pemantauan Kadar Obat Antiepilepsi dalam Darah terhadap *Clinical Outcome* pada Pasien Epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto dengan Pendekatan Farmakokinetika

Dini Permata Sari*, Winda Septyani Sianipar

¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta Utara, Indonesia 14350

*Corresponding author: dini.sari@uta45jakarta.ac.id

Received: 20 May 2024; Accepted: 21 October 2024

The use of antiepileptic drugs requires monitoring of blood drug levels because antiepileptics are drugs with a narrow therapeutic index. This study was conducted to determine the relationship between the accuracy of blood antiepileptic drug levels and clinical outcomes in epilepsy patients at RSPAD Gatot Soebroto using a pharmacokinetic approach. This study is an analytical observational study with a retrospective cross-sectional study of epilepsy patients using antiepileptic drugs from January 2023 to January 2024 at RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. The results of this study showed that the most antiepileptic drug was valproic acid (38.55%). Of the 32 patients using valproic acid, there were 22 uses of valproic acid below the therapeutic range (<50 mg/L), 10 uses of valproic acid within the therapeutic range (50–100 mg/L). Of the 22 uses of phenytoin, there were 4 uses of phenytoin below the therapeutic range (<10 mg/L), 17 uses of phenytoin within the therapeutic range (10–20 mg/L), and 1 use of phenytoin above the therapeutic range (>20 mg/L). Of the 10 uses of carbamazepine, 1 use of carbamazepine was below the therapeutic range (<4 mg/L), and 9 uses of carbamazepine were within the therapeutic range (4–12 mg/L). Of the 4 uses of levetiracetam, there were 4 uses of levetiracetam below the therapeutic range (12–46 mg/L), and 1 use of oxcarbazepine had a therapeutic range below the therapeutic range (3–35 mg/L). In clinical outcomes within 6 months, 18.07% of patients experienced seizures after receiving antiepileptic drug therapy, and 81.93% of patients experienced seizure-free for up to 6 months. The conclusion of this study is that a *p*-value of >0.05 is obtained, which means that there is no relationship between clinical outcomes and the accuracy of antiepileptic drug levels in the blood of epilepsy patients. This is because there are other pharmacokinetic parameters that cannot be predicted, so it is necessary to monitor antiepileptic drug levels directly on patients to improve the desired clinical outcomes.

Keywords: Antiepileptic, Pharmacokinetic, Clinical outcome, Drug level monitoring

Abstrak: Penggunaan obat antiepilepsi memerlukan pemantauan kadar obat dalam darah karena antiepilepsi merupakan obat dengan indeks terapeutik sempit. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan ketepatan kadar obat antiepilepsi dalam darah terhadap *outcome* klinis pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto dengan menggunakan pendekatan farmakokinetika. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan studi potong lintang secara retrospektif pada pasien epilepsi yang menggunakan obat antiepilepsi periode Januari 2023 – Januari 2024 di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. Hasil penelitian ini memperlihatkan obat antiepilepsi terbanyak adalah asam valproat (38,55%). Dari 32 pasien yang menggunakan asam valproat, terdapat 22 penggunaan asam valproat di bawah rentang terapi (<50 mg/L), 10 penggunaan asam valproat sesuai rentang terapi (50–100 mg/L). Dari 22 penggunaan fenitoin, terdapat 4 penggunaan fenitoin dibawah rentang terapi (<10 mg/L), 17 penggunaan fenitoin sesuai rentang terapi (10–20 mg/L), dan 1 penggunaan fenitoin diatas rentang terapi (>20 mg/L). Dari 10 penggunaan karbamazepin, 1 penggunaan karbamazepin dibawah rentang terapi (<4 mg/L), dan 9 penggunaan karbamazepin sesuai dengan rentang terapi (4–12 mg/L). Dari 4 penggunaan levetiracetam, terdapat 4 penggunaan levetiracetam berada dibawah rentang terapi (12–46 mg/L), dan 1 penggunaan oxkarbazepin dibawah rentang terapi (3–35 mg/L). Pada luaran klinis dalam waktu 6 bulan terdapat 18,07% pasien mengalami kejang setelah mendapat terapi obat antiepilepsi, dan 81,93% pasien mengalami bebas kejang hingga 6 bulan. Kesimpulan pada penelitian ini adalah diperoleh *p-value* >0,05 yang berarti tidak terdapat hubungan *outcome* klinis dengan ketepatan kadar obat antiepilepsi dalam darah pasien epilepsi. Hal ini disebabkan karena adanya parameter farmakokinetika lain yang belum dapat diramalkan sehingga perlu dilakukan pemantauan kadar obat antiepilepsi secara langsung terhadap pasien untuk meningkatkan *outcome* klinis yang diinginkan.

Kata kunci: Antiepilepsi Farmakokinetik, Hasil klinis, Monitoring kadar obat

DOI: 10.15408/pbsj.v6i238924

1. PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit otak yang sangat umum terjadi dengan serangkaian gejala berulang yang sebagian atau seluruhnya disebabkan oleh kelainan sementara akibat pelepasan listrik yang berlebihan pada jaringan otak pada neuron yang tereksitasi yang dapat menyebabkan kelainan motorik, otonom, atau psikologis yang tidak terduga (Aswir & Misbah, 2018). Gangguan kejang dapat terjadi pada usia berapa saja, dari bayi baru lahir hingga masa usia lanjut. Rentang usia penderita epilepsi kurang lebih 20-70 tahun dan prevalensinya 4-10 orang per 1000 orang (Behr *et al.*, 2016).

WHO menyatakan dari 50 juta penduduk di seluruh dunia yang menderita epilepsi, terdapat 80% orang terdiagnosa epilepsi pada negara-negara berkembang (WHO, 2024). Indonesia memiliki sekitar 220 juta penduduk dan diperkirakan terjadi sekitar 250.000 kasus baru epilepsi setiap tahun. Menurut banyak penelitian yang telah dilakukan, diperkirakan bahwa tingkat kejadian epilepsi berbeda-beda antara 0,5% hingga 4%, dengan jumlah rata-rata sekitar 8,2 kasus per 1000 orang. Angka insiden epilepsi tinggi pada bayi dan balita, turun pada usia remaja dan dewasa muda, dan mungkin naik kembali pada usia lanjut (Apsari *et al.*, 2018).

Pengobatan penyakit epilepsi terus berkembang dan prinsip politerapi Obat Anti Epilepsi (OAE) sudah diterapkan pada penanganan epilepsi, sehingga banyak OAE dalam bentuk kombinasi diproduksi oleh pabrik obat. Beberapa penelitian terdahulu membandingkan antara pengobatan politerapi dengan monoterapi pada pasien epilepsi yang mendapatkan terapi OAE, dan disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan dalam bangkitan kejang pada kedua jenis terapi. Prinsip terapi kombinasi OAE pada pasien epilepsi terus dikembangkan sebagai strategi pengobatan pada kasus epilepsi. Hal tersebut dilakukan karena banyak pasien

epilepsi yang belum mendapatkan terapi pengobatan yang tepat dan juga berbagai penelitian dan pengembangan obat antiepilepsi semakin meningkat (Khairani & Sejahtera, 2019).

Penggunaan obat antiepilepsi memerlukan pemantauan konsentrasi obat dalam darah karena termasuk obat dengan indeks terapi sempit. Penggunaan obat dengan indeks terapeutik sempit harus dikontrol, karena dapat mempengaruhi penyerapan, distribusi, pembuangan (ekskresi dan metabolisme) obat dalam tubuh serta meningkatkan risiko terjadinya efek toksik yang mengancam keselamatan pasien (Suryoputri *et al.*, 2020).

Pemantauan kadar obat dalam darah terhadap pasien epilepsi dapat berguna dalam manajemen kejang yang tidak terkontrol, menghindari adanya toksisitas, penyesuaian dari bentuk farmakokinetik nonlinear, penyesuaian terhadap terapi individu, dan koreksi dosis dalam kasus-kasus tertentu seperti kehamilan dan pasien anak (Jacob & Nair, 2016).

Pemantauan kadar obat dalam darah merupakan salah satu aspek dalam kegiatan farmasi klinik yang harus dijalankan sebagaimana yang telah diatur didalam standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit oleh kementerian kesehatan. Di Indonesia, pemantauan kadar obat dalam darah belum terlalu banyak dilakukan secara langsung dikarenakan biaya yang dibutuhkan relatif mahal serta membutuhkan tenaga ahli yang mampuni. Oleh karena itu, pemantauan kadar obat di dalam darah dapat diakomodir dengan pendekatan farmakokinetik dengan menghitung kadar obat menggunakan rumus farmakokinetik berdasarkan dosis terapi yang diberikan pada pasien, sehingga didapatkan perkiraan kadar obat dalam darah, lalu dihubungkan dengan hasil terapi yang diperoleh yaitu ada atau tidak adanya kejang dalam kurun waktu minimal 6 bulan.

Berdasarkan uraian diatas, obat antiepilepsi termasuk obat dengan *range* terapi sempit, maka perlu dilakukannya pemantauan kadar obat antiepilepsi dengan pendekatan farmakokinetika terhadap hasil klinis pasien epilepsi yaitu timbul atau tidaknya kejang selama minimal 6 bulan. Oleh sebab itu peneliti merasa penting melakukan penelitian ini untuk melihat hubungan ketepatan kadar obat antiepilepsi dengan meramalkan kadar obat secara farmakokinetika terhadap *outcome* klinis pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto.

2. METODE

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan studi potong lintang, dengan pengambilan data secara retrospektif. Desain penelitian studi potong lintang digunakan untuk mempelajari hubungan faktor penyebab (*variable independent*) dan faktor akibat (*variable dependent*). Sumber data penelitian adalah rekam medis pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto periode Januari 2023 – Januari 2024.

2.2 Sampel Penelitian

Sampel diambil dengan metode total sampling, yaitu teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien epilepsi rawat jalan di RSPAD Gatot Soebroto periode Januari 2023-Januari 2024 yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi dapat dalam penelitian ini dapat dilihat dibawah ini:

Kriteria inklusi

1. Pasien yang didiagnosa epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto yang sedang berobat jalan
2. Pasien epilepsi yang sedang menggunakan OAE
3. Pasien epilepsi dengan usia > 6 tahun

4. Pasien epilepsi dengan durasi pengobatan dengan OAE minimal 6 bulan.

Kriteria eksklusi :

1. Pasien epilepsi yang menderita gangguan saraf lainnya
2. Pasien epilepsi dengan durasi pengobatan dengan OAE kurang dari 6 bulan
3. Pasien mendapatkan obat antiepilepsi dengan dosis tidak tetap dalam 6 bulan
4. Pasien epilepsi dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

2.3 Pengumpulan Data

Data yang diperoleh diinput kedalam formulir pengumpulan data. Data pasien yang diambil meliputi nama obat, dosis obat, frekuensi penggunaan obat, keluhan pasien, dan durasi bebas kejang selama 6 bulan.

Rumus persamaan *Winter* digunakan untuk menghitung kadar asam valproat, karbamazepin, gabapentin, levetiracetam, oxkarbazepin, fenobarbital, clobazam, dan topiramate dalam darah secara farmakokinetika yakni menggunakan data: dosis obat, frekuensi penggunaan obat, serta data dari literatur berupa *F* yaitu fraksi bioavailabilitas, *V_d* adalah volume distribusi L/kg BB, dan *Cl* adalah klirens mL/kg BB/jam. Rumus persamaan *Bauer* untuk menghitung kadar fenitoin dalam darah yakni menggunakan data: pemberian dosis, frekuensi penggunaan obat, serta data literatur *S* yaitu faktor garam fenitoin, *V_{maks}*, dan *K_m*.

2.4 Analisis Data

a. Analisa univariat

Analisa univariat adalah analisis untuk mengetahui gambaran dari tiap variabel bebas (kadar obat antiepilepsi) dan variabel terikat (*Clinical outcome*). Pengolahan data dengan menggunakan *Microsoft Excel*. data yang telah diperoleh dari hasil

pengumpulan data disajikan dalam bentuk tabel. Analisa ini juga digunakan untuk menyederhanakan atau meringkas kumpulan data dari hasil pengukuran, sehingga kumpulan data tersebut menjadi informasi yang berguna (Umami, 2019)

b. Analisa bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan *software* statistik SPSS v25.0. Normalitas distribusi variabel dinilai dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro-Wilk*. Pada penelitian ini uji *Chi-Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar obat epilepsi dalam darah dengan hasil klinis pada pasien epilepsi pada $\alpha = 5\%$ (0,05). Bila nilai $p > \alpha$ maka tidak terdapat hubungan antara kadar obat dalam darah dengan *clinical outcome* pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto. Sebaliknya bila nilai $p < \alpha$ maka terdapat hubungan antara kadar obat dalam darah dengan *clinical outcome* pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto.

2.5 Perhitungan Kadar Obat

Dalam penelitian ini, perhitungan kadar obat dalam darah secara farmakokinetika diperlukan untuk memastikan kadar obat dalam darah mencapai kadar kisaran terapi yang dibutuhkan pasien. Perhitungan kadar obat antiepilepsi dalam darah (C_{ss}) secara farmakokinetika dilakukan dengan menggunakan rumus persamaan *Winter* berikut (Beringer, 2023) :

$$C_{ss}^{ave} = \frac{F(Dm)}{Cl}$$

$$C_{ss}^{max} = \frac{S \times F \times Dm}{Vd(1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{ss}^{min} = \frac{S \times F \times Dm}{Vd(1 - e^{-k \cdot \tau}) \uparrow e^{-k \cdot \tau}}$$

Keterangan:

C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat di dalam darah dalam keadaan tunak

C_{ss}^{maks} = kadar maksimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak

C_{ss}^{min} = kadar minimal obat di dalam darah dalam keadaan tunak

F = fraksi bioavailabilitas

D_M = dosis sediaan obat yang diberikan (mg)

τ = interval pemberian obat (jam)

Vd = volume distribusi (volume di mana obat tersebut terlarut di dalam tubuh)

Cl = klirens (parameter farmakokinetika yang menggambarkan eliminasi obat yang merupakan jumlah volume cairan yang mengandung obat yang dibersihkan dari kompartemen tubuh setiap waktu tertentu)

k = kecepatan eliminasi (/jam)

S = faktor garam dari obat

Perhitungan perkiraan kadar fenitoin dalam darah menggunakan rumus :

$$C_{ss}^{ave} = \frac{Km(S \cdot Dm)}{Vm(S \cdot Dm)}$$

Keterangan :

V_m = laju metabolisme maksimum dalam mg/L

K_m = konsentrasi substrat dalam mg/L

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan Surat Persetujuan Etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta dengan nomor dokumen 70/KEPK-UTA45JKT/EC/EXP/2023.

3.1 Karakteristik Sosiodemografi

Berdasarkan data yang didapatkan melalui rekam medis pasien epilepsy yang berobat di poli rawat jalan RSPAD Gatot Soebroto periode Januari 2023-Januari 2024, terdapat 83 pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto yang memenuhi kriteri inklusi, sebanyak 38

pasien masuk kriteria eksklusi. Pasien yang masuk kedalam kriteria eksklusi dikarenakan pasien mendapatkan obat antiepilepsi dengan dosis tidak tetap selama 6 bulan yaitu sebanyak 17 (44,74%) pasien, dan pasien yang menggunakan obat antiepilepsi kurang dari 6 bulan yaitu sebanyak 21 (55,26%) pasien.

Terdapat data sosiodemografi pasien di RSPAD Gatoto soebroto berupa data jenis kelamin dan usia pada pasien. Data tersebut dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 1: Gambaran sosiodemografi pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Variabel	Jumlah	Persentase
Usia (Tahun)		
6-11	11	13,25 %
12-16	6	7,23 %
17-25	22	26,51%
26-35	5	6,02 %
36-45	13	15,66 %
46-55	19	22,89 %
56-65	7	8,43 %
Jenis Kelamin		
Laki-laki	59	71,08%
Perempuan	24	29%

Tabel diatas menunjukkan bahwa pasien epilepsi yang paling banyak adalah laki-laki, dengan total pasien yaitu 59 pasien (71,08%) dari rekam medis pasien yang didapatkan. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Agustina *et al* (2022) di Rumah Sakit Tingkat III Brawijaya Surabaya dengan total pasien laki-laki yaitu 60,7% (Agustina *et al.*, 2022). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nugraha *et al* (2021) pasien terbanyak dengan diagnosa epilepsi juga laki-laki dengan total 51,43% (Nugraha *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Dewi (2020) di poliklinik neurologi anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, dapat disimpulkan bahwa laki-laki lebih banyak didiagnosis epilepsi dengan total 56,67% dari seluruh sampel yang diteliti (N. P. Dewi, 2020).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al* 2021 menyimpulkan bahwa pada periode yang sama, risiko epilepsi pada laki-laki ternyata lebih tinggi daripada perempuan. Terlebih lagi, peningkatan risiko tersebut lebih signifikan di negara-negara dengan tingkat sosial ekonomi yang rendah. Risiko epilepsi yang lebih tinggi pada laki-laki disebabkan oleh fakta bahwa laki-laki lebih rentan terhadap faktor risiko yang umum, seperti kerusakan otak. Di negara-negara yang memiliki status sosial ekonomi rendah, perempuan dapat mengalami tingkat konsultasi medis yang lebih rendah daripada laki-laki. Hal ini disebabkan oleh adanya ketimpangan dalam kualitas pelayanan kesehatan antara laki-laki dan perempuan. Penelitian ini juga menemukan bahwa hormon steroid dapat menjadi faktor yang berkontribusi pada perbedaan gender dalam kasus epilepsi. Ditemukan juga bahwa pria lebih mudah mengalami kejang akibat cedera dibandingkan wanita. Risiko terjadinya epilepsi sepanjang hayat cenderung lebih tinggi pada pria, kemungkinan karena pekerjaan yang mereka geluti dan terpapar faktor risiko tertentu seperti trauma kepala dan konsumsi alkohol. Namun, masih belum ada penemuan asal-usul biologis yang spesifik terkait perbedaan jenis kelamin dalam kasus epilepsi pada literatur sebelumnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengungkap hal ini (Hu *et al.*, 2021).

Berdasarkan kategori usia, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa golongan usia yang paling banyak didiagnosis epilepsi yaitu golongan usia remaja akhir yaitu 17-25 tahun dengan total 22 pasien (26,51 %) dari seluruh pasien yang memenuhi kriteria. Kemudian pasien dengan golongan usia 46-55 merupakan golongan usia terbanyak kedua dengan total 19 pasien (22,89 %).

Hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Hasibuan *et al* (2016) di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado mendukung hasil penelitian ini, dimana sebanyak

33,7% dari total sampel yang diteliti adalah golongan usia dewasa muda dengan usia 18-25 tahun (Hasibuan *et al.*, 2016). Hal ini juga didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Lestari *et al* (2023) di Poliklinik Neurologi RSUDZA, yaitu usia remaja akhir adalah usia terbanyak didiagnosis epilepsi dengan total 47,6 % dari seluruh total sampel yang diteliti (Lestari *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Khansa *et al* (2022) di Poliklinik Saraf RSUD dr. Soedarso Pontianak, usia yang paling banyak didiagnosis epilepsi adalah adalah usia 18-25 tahun dengan 30,5% dari total sampel yang diteliti. Tetapi korelasi antara bangkitan kejang dengan usia belum ditemukan, sehingga perlu dipelajari lebih lanjut (Khansa *et al.*, 2022).

3.2 Gambaran Penggunaan Obat Antiepilepsi pada Pasien Epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Gambaran penggunaan obat antiepilepsi pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto periode Januari 2023-Januari 2024 dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2: Gambaran penggunaan obat antiepilepsi pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Nama Obat	Jumlah	Persentase
Asam valproat	32	38,55%
Fenitoin	22	26,50%
Karbamazepin	10	12,05%
Gabapentin	7	8,43%
Levetiracetam	4	4,82%
Oxkarbazepin	1	1,20%
Fenobarbital	1	1,20%
Klobazam	1	1,20%
Topiramate	5	6,02%

Berdasarkan tabel diatas, dapat dilihat bahwa penggunaan obat antiepilepsi terbanyak yaitu menggunakan terapi asam valproat yaitu sebanyak 32 (38,55%). Kemudian fenitoin merupakan OAE terbanyak kedua yang digunakan sebagai pilihan terapi dengan jumlah 22 (26,50%).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nugraha *et al* (2021) di RSUD Al-Ihsan Bandung, didapatkan hasil yang sama bahwa asam valproat merupakan terapi yang paling banyak digunakan pada pasien epilepsi yaitu sebanyak 32,38% dari seluruh total sampel yang diteliti (Nugraha *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian Agustina *et al* (2022) di Rumah Sakit Tingkat III Brawijaya Surabaya, penggunaan asam valproat pada terapi pasien epilepsi merupakan penggunaan terapi terbanyak dibandingkan golongan OAE lainnya. Hasil penelitian ini memperoleh sebanyak 51,8% pasien menggunakan terapi asam valproat. Penggunaan asam valproat pada pasien epilepsi banyak diberikan dikarenakan asam valproat adalah salah satu obat antikonvulsan lini pertama yang memiliki profil antiepilepsi luas. Efikasinya pada kejang fokal dan umum serta sindrom epilepsi, terutama pada populasi anak-anak, telah divalidasi secara luas dan akurat baik dengan berbagai uji coba acak terkontrol dan studi observasional (Agustina *et al.*, 2022).

Asam valproat merupakan obat antiepilepsi spektrum luas (OAE) yang efektif dan relatif lebih aman dibandingkan fenitoin pada pasien anak. Asam valproat memiliki indeks terapeutik yang sempit dan profil farmakokinetika non-linier seperti fenitoin (Nani., 2018).

Berdasarkan penelitian Khairani *et al* (2019), keselamatan pasien dan tolerabilitas harus dipertimbangkan ketika memilih terapi OAE. Dalam memilih obat, ada beberapa aspek yang harus diperhatikan, seperti usia, jenis kelamin, berat badan, mekanisme kerja obat, efek samping, jenis serangan epilepsi, sindrom epilepsi, riwayat gangguan kesehatan jiwa, penyakit lain, obat yang dikonsumsi, dan gaya hidup pasien. Hal ini dilakukan dengan harapan pasien tidak mengalami kejang tanpa toksisitas dan efek samping jangka panjang (Khairani & Sejahtera, 2019).

Penggunaan obat pada pasien yang tercatat dalam rekam medis pasien, dilakukan perhitungan kadar obat dalam darah dengan pendekatan farmakokinetika pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto untuk mengetahui gambaran kadar obat dalam darah pasien epilepsi. Setelah dilakukan perhitungan kadar obat dalam darah secara farmakokinetika, maka dapat diketahui jumlah pasien yang mendapatkan kadar obat yang sesuai kisaran terapi, dibawah kisaran terapi, dan diatas kisaran terapi dari masing-masing obat yang digunakan pada pasien epilepsi. Dari perhitungan kadar obat kemudian akan dilihat hubungannya dengan *outcome* klinis pasien epilepsi.

Berdasarkan perhitungan kadar obat, didapatkan sejumlah 32 penggunaan (38,56%) yang mendapat obat anti epilepsi dibawah rentang kisaran kadar obat dalam darah, sejumlah 50 (60,24%) pemberian dosis obat pada pasien sesuai kisaran kadar obat dalam darah, dan sejumlah 1 (1,20%) pemberian dosis obat pada pasien diatas kisaran kadar obat dalam darah.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Amelia *et al* (2023) di RSUD Sekayu, didapatkan bahwa estimasi kadar fenitoin di dalam darah yang berada di bawah rentang terapi sejumlah 40 pasien

Tabel 3: Gambaran kadar obat dalam darah secara farmakokinetika pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

No	Gambaran kadar dalam darah	Jumlah	Persentase (%)
1.	Asam valproat (n=32)		
	Dibawah kisaran terapi (<50 mg/L)	22	68,75
	Sesuai kisaran terapi (50-100 mg/L)	10	31,25
	Diatas kisaran terapi (>100 mg/L)	0	0,00
2.	Fenitoin (n=22)		
	Dibawah kisaran terapi (<10 mg/L)	4	18,18
	Sesuai kisaran terapi (10-20 mg/L)	17	77,27
	Diatas kisaran terapi (>20 mg/L)	1	4,55
3.	Karbamazepin (n=10)		
	Dibawah kisaran terapi (<4 mg/L)	1	18,18
	Sesuai kisaran terapi (<4 -12 mg/L)	9	77,27
	Diatas kisaran terapi (>12 mg/L)	0	4,55
4.	Gabapentin (n=7)		
	Dibawah kisaran terapi (>2 mg/L)	0	0,00
	Sesuai kisaran terapi (2-20 mg/L)	7	100,00
	Diatas kisaran terapi (<20 mg/L)	0	0,00
5.	Levetiracetam (n=4)		
	Dibawah kisaran terapi (12 mg/L)	4	100,00
	Sesuai kisaran terapi (12-46 mg/L)	0	0,00
	Diatas kisaran terapi (>46 mg/L)	0	0,00
6.	Oxkarbazepin (n=1)		
	Dibawah kisaran terapi (<3 mg/L)	1	100,00
	Sesuai kisaran terapi (3-35 mg/L)	0	0,00
	Diatas kisaran terapi (>35 mg/L)	0	0,00
7.	Fenobarbital (n=1)		
	Dibawah kisaran terapi (<15 mg/L)	0	0,00
	Sesuai kisaran terapi (15-40 mg/L)	1	100,00
	Diatas kisaran terapi (>40 mg/L)	0	0,00
8.	Klobazam (1)		
	Dibawah kisaran terapi (<0,03 mg/L)	0	0,00
	Sesuai kisaran terapi (0,03-0,3 mg/L)	1	100,00
	Diatas kisaran terapi (>0,3 mg/L)	0	0,00
9.	Topiramate (5)		
	Dibawah kisaran terapi (<5 mg/L)	0	0,00
	Sesuai kisaran terapi (5-20 mg/L)	5	100,00
	Diatas kisaran terapi (>20 mg/L)	0	0,00

(81,66%) dan sejumlah 20 pasien (18,34) berada sesuai kisaran terapi (Amelia *et al.*, 2023). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Suryoputri *et al* (2020) di RSUD Prof Dr. Margono Soekardjo Purwokerto, dengan hasil bahwa beberapa pemakaian obat antiepilepsi pada pasien epilepsi juga masih banyak diluar rentang terapi yang seharusnya. Adapun dalam penelitian sebelumnya dapat disimpulkan bahwa pasien yang berada di dalam rentang terapi adalah 25 pasien (28,7%) dan pasien yang berada di bawah rentang terapi adalah 62 pasien (71,3%) (Suryoputri *et al.*, 2020).

Obat antikonvulsan memiliki indeks terapeutik yang sempit, individualisasi dosis yang cermat diperlukan untuk mengoptimalkan respons, dan variabilitas farmakokinetika antar dan intra-individu dapat diartikan menjadi perbedaan dalam persyaratan dosis. Hubungan antara konsentrasi serum dan responsnya sangat bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya. Pasien dengan epilepsi berat mungkin memerlukan konsentrasi antikonvulsan yang jauh melebihi batas atas rentang terapeutik. Pengukuran konsentrasi obat darah mungkin berguna pada pasien tertentu, terutama pasien yang diduga memiliki kepatuhan yang buruk dan pasien yang diantisipasi mengalami perubahan farmakokinetika yang disebabkan oleh penyakit atau pemberian obat bersamaan. Bahkan dengan adanya variabilitas farmakodinamik antarindividu yang nyata, sering kali memungkinkan untuk secara empiris menentukan konsentrasi di mana setiap pasien menunjukkan respons terbaik, dan menerapkan informasi itu dalam manajemen selanjutnya (Perucca, 2000).

Obat antiepilepsi generasi baru (felbamate, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin dan zonisamide) secara umum memiliki farmakokinetika yang lebih dapat diprediksi dibandingkan obat

antiepilepsi generasi pertama seperti fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat, yang memiliki variabilitas antar individu dalam farmakokinetikanya dan rentang terapi yang sempit (Johannessen & Tomson, 2006).

3.3 Hubungan Kadar Obat dalam Darah dengan *Clinical Outcome* pada Pasien Epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Gambaran kadar obat antiepilepsi dengan *clinical outcome* pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto dapat dilihat pada Tabel 4. Dari Tabel 4 dapat disimpulkan bahwa dalam jangka waktu <6 bulan terdapat 15 pasien epilepsi (18,07%) yang menggunakan OAE yang mengalami bangkitan kejang setelah mendapatkan terapi obat antiepilepsi, dan 68 sampel lainnya (81,93%) mengalami bebas kejang hingga >6 bulan.

Pemantauan kadar obat dalam darah telah menjadi strategi yang sering digunakan dalam upaya mengoptimalkan pengobatan epilepsi. Kebutuhan untuk pemantauan kadar obat dalam darah terutama terkait dengan variabilitas farmakokinetika obat antiepilepsi, tetapi juga terkait dengan sifat epilepsi dan pengobatannya. Karena pengobatan epilepsi bersifat profilaksis, dimana tujuannya adalah untuk mencegah kejang tanpa efek obat yang merugikan, dan karena kegagalan pengobatan dapat memiliki konsekuensi serius bagi pasien, penyesuaian dosis atas dasar klinis saja sulit dilakukan. Pemantauan kadar obat dalam darah mungkin berguna meskipun ada kekurangan dari rentang terapi yang ada. Strategi ini bergantung pada perbandingan intra-individu dari konsentrasi serum obat. Konsentrasi obat di mana pasien memiliki efek pengobatan yang optimal ditentukan dan akan berfungsi sebagai referensi individu untuk perbandingan jika terjadi kegagalan pengobatan di masa mendatang. Pendekatan ini akan membantu dalam mengungkap penyebab perubahan yang terjadi (Johannessen & Tomson, 2006).

Tabel 4: Gabaran *Clinical Outcome* Pasien Epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

No	Kadar Obat Anti Epilepsi dalam Darah	<i>Clinical Outcome</i> (Terjadi Kejang)		Total
		<6 Bulan	>6 Bulan	
1.	Asam valproat			
	Sesuai kisaran terapi	4	6	10
	Tidak sesuai kisaran terapi	2	20	22
	Total asam valproat	6	26	32
2.	Fenitoin			
	Sesuai kisaran terapi	2	15	17
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	5	5
	Total fenitoin	2	20	22
3.	Karbamazepin			
	Sesuai kisaran terapi	2	15	9
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	5	1
	Total karbamazepin	2	20	10
4.	Gabapentin			
	Sesuai kisaran terapi	2	5	7
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Total gabapentin	2	5	7
5.	Levetiracetam			
	Sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Tidak sesuai kisaran terapi	1	3	4
	Total levetiracetam	1	3	4
6.	Oxkarbazepin			
	Sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	1	1
	Total oxkarbamazepin	0	1	1
7.	Fenobarbital			
	Sesuai kisaran terapi	1	0	1
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Total fenobarbital	1	0	1
8.	Klobazam			
	Sesuai kisaran terapi	1	0	1
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Total klobazam	1	0	1
9.	Topiramate			
	Sesuai kisaran terapi	0	5	5
	Tidak sesuai kisaran terapi	0	0	0
	Total topiramate	0	5	5
	Total	15	68	83
	Persentase <i>clinical outcome</i>	18,07 %	81,93 %	100 %

3.4 Hubungan *Clinical Outcome* dengan Kadar Obat dalam Darah pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Analisis bivariat dilakukan terhadap dua variabel yang dianggap berhubungan atau berkorelasi. Uji bivariat menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara kadar obat antiepilepsi dalam darah terhadap *clinical outcome* yaitu berupa bebas kejang lebih dari 6 bulan pada pasien epilepsi yang kemudian

diolah dengan SPSS. Hasil analisis statistik uji *chi-square* dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5: Hubungan *clinical outcome* dengan kadar obat antiepilepsi pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto

Kategori	<i>Clinical Outcome</i> (terjadi kejang)		Nilai P
	Kejang <6 bulan	Kejang >6 bulan	
Kadar obat antiepilepsi dalam darah	18,07 %	81,93 %	0,143

Dari tabel diatas, dapat dilihat nilai signifikansi dari hubungan kadar obat antiepilepsi dalam darah dengan

clinical outcome pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto adalah 0,143. Dengan nilai uji statistik $> 0,05$, maka H_0 dari penelitian ini ditolak, yang artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara *clinical outcome* dengan kadar obat dalam darah pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto.

Hal ini sejalan dengan penelitian Lingga *et al* (2013) di RSUD Sleman Yogyakarta yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar obat antiepilepsi dalam darah dengan *clinical outcome* dikarenakan hasil yang didapatkan yaitu kadar terapi mengalami perbedaan yang signifikan dengan durasi bebas kejang (Lingga & Pramantara, 2013). Temuan yang serupa ditemukan dalam studi yang dilakukan oleh Rahmatullah *et al* (2015), bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat perkiraan kadar fenitoin dengan hasil pengobatan pasien epilepsi yang menerima terapi fenitoin (Satrio Wibowo Rahmatullah, Lukman Hakim, 2015).

Tujuan pemantauan kadar obat dalam darah adalah untuk memberikan rentang konsentrasi referensi yang dapat digunakan oleh dokter sebagai tolak ukur. Rentang konsentrasi terapi dari pasien adalah rentang yang menghasilkan respons terbaik yang mungkin dan harus dipilih berdasarkan gejala dan risiko terkait. Kelemahan dari strategi ini adalah, pada beberapa pasien, manfaat optimal hanya akan tercapai di atas konsentrasi toksik minimum, dengan risiko terkait reaksi yang merugikan. Konsentrasi obat dalam darah yang dicapai selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun dapat memberikan informasi yang penting mengenai gambaran klinis pada setiap pasien untuk memungkinkan interpretasi perubahan respons (Perucca, 2000).

Penilaian klinis tidak hanya didasarkan pada kadar obat dalam serum, karena reaksi obat yang merugikan dapat terjadi bahkan pada konsentrasi rendah. Kadar obat dalam darah dapat menghasilkan konsentrasi

yang sangat bervariasi, hal ini dapat diakibatkan karena kepatuhan yang buruk, dan konsentrasi yang rendah karena penyerapan yang tidak menentu, metabolisme yang cepat, atau interaksi obat. Polifarmasi juga dapat menyebabkan perubahan penilaian klinis meskipun konsentrasi berada dalam rentang terapeutik (Johannessen & Tomson, 2006).

Interaksi antar obat dapat mempengaruhi tingkat obat dalam tubuh dan hasil klinis pasien, hal ini terjadi ketika efek obat dimodifikasi oleh obat lain, absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat (ADME), serta interaksi dengan makanan atau minuman. Ada beberapa komplikasi yang mungkin terjadi akibat hal tersebut, seperti menurunnya efektivitas pengobatan, peningkatan risiko toksisitas, atau timbulnya efek samping yang tidak diinginkan secara farmakologis (Agustin & Fitrianiingsih, 2021).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah adanya parameter farmakokinetika lain yang belum dapat diramalkan sehingga hasil estimasi kadar obat dalam darah belum dapat dipastikan merupakan kadar obat dalam darah yang sesungguhnya, sehingga perlu dilakukan pemantauan kadar obat antiepilepsi dengan mengambil sampel darah pasien secara langsung untuk meningkatkan *outcome* klinis yang diinginkan.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan data yang didapatkan melalui rekam medis pasien, pada penelitian ini total keseluruhan pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto adalah 83 pasien. Dimana dilakukan perhitungan kadar obat dalam darah dengan pendekatan farmakokinetika, didapatkan sebanyak 32 (38,56%) obat antiepilepsi diperoleh kadar obat dibawah rentang kisaran kadar obat dalam darah, 50 (60,24%) obat antiepilepsi yang diterima pasien epilepsi sesuai rentang kisaran kadar obat dalam darah, dan 1 (1,20%) obat antiepilepsi diatas rentang kisaran kadar obat dalam darah. Dalam

jangka waktu <6 bulan terdapat 15 (18,07%) pengguna obat antiepilepsi yang mengalami bangkitan kejang setelah mendapatkan terapi obat antiepilepsi, dan 68 (81,93%) pengguna obat antiepilepsi mengalami bebas kejang hingga >6 bulan. Dari hasil uji statistik tidak ada hubungan yang signifikan antara *clinical outcome* (kejadian kejang) dengan ketepatan kadar obat antiepilepsi dalam darah pada pasien epilepsi di RSPAD Gatot Soebroto.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, O. A., & Fitriyaningsih, F. (2021). Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan di Apotek X Jambi. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, 1(1), 1–10. <https://doi.org/10.22437/esehad.v1i1.10759>
- Agustina, S., Widjaja, J. S., & Puspasari, R. (2022). Penggunaan Asam Valproat pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Tingkat III Brawijaya Surabaya Periode Maret-Agustus 2021. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(3), 126–128. <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i3.203>
- Amelia, K., Rusli, D., & Wandira, A. (2023). Pemantauan Kadar Fenitoin Melalui Estimasi Kadar Obat Dalam Darah pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Sekayu Periode Januari-Desember 2022. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 8(1), 9–16. <https://doi.org/10.61685/jibf.v8i1.96>
- Apsari, R. K. F., Rahardjo, S., & Prayunanto, E. (2018). Manajemen Anestesi pada Epilepsi. *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 5(2), 73–80. <https://doi.org/10.22146/jka.v5i2.7326>
- Aswir, & Misbah, H. (2018). Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Antiepilepsi Pada pasien Dewasa Epilepsi di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang Periode 2017. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Available at: <http://etheses.uin-malang.ac.id/id/eprint/13616>
- Behr, C., Goltzene, M.A., Kosmalski, G., Hirsch, E., & Ryvlin, P. (2016). Epidemiology of epilepsy. *Revue neurologique*, 172(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>
- Beringer, P. (2023). *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins.
- Dewi, N. P. (2020). Analisis Pola Penggunaan Obat Anti Epilepsi di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Madani Provinsi Sulawesi Tengah. *Jurnal Farmasi Muhammadiyah Kuningan*, 5(1), 12–18.
- Hasibuan, M. H., Mahama, C. N., & Tumewah, R. (2016). Profil penyandang epilepsi di Poliklinik Saraf RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Juli 2015 – Juni 2016. *E-CliniC*, 4(2), 472–476. <https://doi.org/10.35790/ecl.v4i2.14373>
- Hu, Y., Shan, Y., Du, Q., Ding, Y., Shen, C., Wang, S., Ding, M., & Xu, Y. (2021). Gender and Socioeconomic Disparities in Global Burden of Epilepsy: An Analysis of Time Trends From 1990 to 2017. *Frontiers in Neurology*, 12(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643450>
- Jacob, S., & Nair, A. B. (2016). An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. In *Drugs in R and D* (Vol. 16, Issue 4, pp. 303–316). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0148-6>
- Johannessen, S.I., & Tomson, T. (2006) Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs. *Clin Pharmacokinet*, 45(11), 1061–1075. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645110-00002>
- Khairani, A. F., & Sejahtera, D. P. (2019). Strategi pengobatan epilepsi: monoterapi dan politerapi. *Berkala NeuroSains*, 18(3), 115–119. <https://doi.org/10.22146/bns.v18i3.55017>
- Khansa, A. N., Laksmi Dewi, D. R., & Ilmiawan, M. I. (2022). Hubungan Usia Onset dengan Fungsi Kognitif Pasien Epilepsi di RSUD dr. Soedarso Kota Pontianak, Indonesia. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(11), 604–609. <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i11.313>
- Lestari, N. D., Hatuti, S., & Astini, N. (2023). Hubungan Lama Pengobatan Dan Jenis Obat Antiepilepsi Dengan Efek Samping Obat Pada Pasien Epilepsi Di Poliklinik Neurologi RSUDZA. *Journal of Medical Science*, 3(2), 80–87. <https://doi.org/10.55572/jms.v3i2.98>
- Lingga, H. N., Hakim, L., & Pramantara, I. D. P. (2013). Evaluasi Dosis Asam Valproat Pada Pasien Epilepsi Anak. Universitas Gajah Mada. Available at : <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/62895>
- Nugraha, B., Rahimah, S. B., & Nurimaba, N. (2021). Gambaran Karakteristik Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Al-Ihsan Tahun 2018-2019. *Prosiding Pendidikan Kedokteran*, Vol 7, No. 482–489. <http://dx.doi.org/10.29313/kedokteran.v7i1.26703>
- Parfati, N., Purnamayanti, A. (2018). Profil Fenitoin Dan Valproat Pada Terapi Epilepsi. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Permana, H., & Hardi, E. R. (2021). Perbandingan Tingkat Kepatuhan Pengobatan Pasien Epilepsi antara Monoterapi dan Politerapi di Poliklinik Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Health and Medical Journal*, 3(2), 14–19.
- Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants?. (2000). *Clin Pharmacokinet*, 38(3), 191–204. [http://dx.doi.org/10.2165/00003088-](http://dx.doi.org/10.2165/00003088-38(3),191-204)

200038030-00001.

- Rahmatullah, S.W., Hakim, L., Pramantara I. D. P. (2015). Estimated Levels Of Phenytoin In Blood And Results Therapy Of Epilepsy Patients. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 3(2), 132-136. <https://doi.org/10.22146/jmpf.111>
- Suryoputri, M. W., Mustikaningtias, I., & Maharani, L. (2020). Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(2), 105-117.
- Umami, D. A. (2019). Hubungan Media Pembelajaran Dan Minat Terhadap Motivasi Mahasiswi Tingkat Iiikebidanan Widya Karsa Jayakarta. *Journal Of Midwifery*,7(1),616. <https://doi.org/10.37676/jm.v7i1.766>
- WHO. (2024). *Global Epilepsy Report 2024*. World Health Organization, Geneva.