



ISBN 978-602-5213-3-9

# PROFIL FENITOIN DAN VALPROAT PADA TERAPI EPILEPSI

PENULIS  
NANI PARFATI  
ANITA PURNAMAYANTI

*EPILEPSI ! AYAN!*



DIPUBLIKASIKAN OLEH :  
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SURABAYA

# Profil Fenitoin dan Valproat pada Terapi Epilepsi

Nani Parfati  
Anita Purnamayanti

Tata letak :  
Edithia Ajeng

Desain Sampul Depan :  
Safira Yulita Fazadini  
Edithia Ajeng

Dipublikasikan oleh  
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya  
Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya, Indonesia  
Telepon : 031 -2981110  
Fax : 031 -2981113

ISBN  
978-602-52535-3-9

Cetakan Pertama  
Copyright © 2018 Fakultas Farmasi Universitas Surabaya  
Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang. Dilarang  
memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi  
buku ini ke dalam bentuk apapun, secara elektronik maupun  
mekanis, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

## **KATA PENGANTAR**

Penelitian tentang karakteristik unik dari Obat Anti Epilepsi Fenitoin dan Valproat mengilhami penyusunan Buku berjudul Profil Fenitoin dan Valproat pada Terapi Epilepsi ini, yang ditujukan untuk memudahkan Apoteker dalam menjalankan praktik profesinya di bidang industri farmasi, klinis, dan komunitas. Fenitoin dan Valproat merupakan obat yang terpilih untuk digunakan dalam terapi penyakit Epilepsi, bahkan sejak ditemukannya pada periode tahun 1960an hingga saat ini. Kedua obat ini berindeks terapi sempit dengan farmakokinetika non linear, efikasi tinggi, dan lebih ekonomis dibandingkan dengan Obat Anti Epilepsi generasi baru; namun sekaligus dapat menyebabkan toksisitas apabila digunakan secara tidak tepat. Prinsip penyesuaian dosis Fenitoin dan Valproat menggunakan perhitungan farmakokinetika diperlukan untuk menghindari efek toksik obat. Selain itu, terapi Epilepsi yang harus dilakukan secara teratur sampai bertahun-tahun bebas kejang, memerlukan kepatuhan terhadap terapi obat agar pasien sembuh dan pengobatan dihentikan. Penguasaan terhadap karakteristik obat Fenitoin dan Valproat yang unik dengan aspek pelayanan kefarmasian yang tepat pada kelompok pasien anak, maupun dewasa tersebut – diharapkan dapat membantu Apoteker untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Penulis

Oktober 2018

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji Syukur ke hadirat Allah Subhanu wa Ta'ala yang telah membimbing kami menyelesaikan penulisan buku Profil Fenitoin dan Valproat pada Terapi Epilepsi ini.

**Terima kasih kami ucapkan kepada :**

**Pasien Epilepsi dan keluarganya di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dan RSUP Sanglah, Denpasar**

**Dosen dan Senior kami yang telah ikhlas membagikan ilmunya kepada kami, dan masyarakat:**

**Almarhum Prof. Dr. dr. Margono Imam Syahrir,  
Sp.S (K)**

**Almarhumah Prof. Dr. Nanizar Zaman Yoenoes, Apt**

**Prof. Dr. Abdul Aziz Hubeis, Apt**

**Prof. Dr. Siti Sjamsiah, Apt**

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala melimpahkan pahala yang tidak terputus atas ilmu yang bermanfaat yang Beliau bagikan kepada sesama. Aamiin yaaa Rabb.

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar .....	ii
Ucapan Terima Kasih .....	iii
Daftar Isi .....	iv
Daftar Gambar .....	vii
Daftar Tabel .....	viii
<b>BAB 1           EPILEPSI DAN PENATA-</b>	<b>1</b>
<b>                          LAKSANAAN EPILEPSI</b>	
1.1   Perkembangan Terkini tentang Epilepsi .....	2
1.2   Perkembangan Terkini tentang Status Epileptikus .....	8
1.3   Prinsip Penatalaksanaan Epilepsi	12
1.4   Prinsip Penatalaksanaan Status Epileptikus .....	18
1.5   Rangkuman .....	23
<b>BAB 2           PROFIL FARMAKOKINETIKA</b>	<b>25</b>
<b>                          FENITOIDIN</b>	
2.1   Absorpsi Fenitoin .....	26

2.2	Distribusi Fenitoin .....	29
2.3	Metabolisme Fenitoin .....	35
2.4	Ekskresi Fenitoin .....	39
2.5	Hambatan dan Solusi Terapi dengan Fenitoin pada Pasien Dewasa .....	40
2.6	Prinsip Farmakokinetika Klinis dalam Penyesuaian Dosis Fenitoin	43
2.7	Rangkuman .....	47
<b>BAB 3</b>	<b>PROFIL FARMAKOKINETIKA VALPROAT</b>	49
3.1	Absorpsi Valproat .....	53
3.2	Distribusi Valproat .....	55
3.3	Metabolisme Valproat .....	57
3.4	Ekskresi Valproat .....	60
3.5	Rangkuman .....	62

<b>BAB 4</b>	<b>OBAT ANTI EPILEPSI DAN PELAYANAN FARMASI KLINIS</b>	<b>64</b>
4.1	Pedoman Nasional Tata Laksana Epilepsi dan Status Epileptikus pada Anak Tahun 2016 .....	65
4.2	Hambatan dan Solusi dalam Pelayanan Kefarmasian Klinis Obat Epilepsi pada Pasien Anak .....	72
4.3	Pelayanan Farmasi Klinis pada Pasien Epilepsi .....	73
4.4	Pelayanan Kefarmasian Klinis untuk Meningkatkan Kepatuhan Obat .....	75
4.5	Rangkuman .....	79
	Daftar Pustaka	80

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Klasifikasi Epilepsi Menurut ILAE Tahun 2017 .....	5
Gambar 1.2	Rangkaian Peristiwa Depolarisasi – Repolarisasi – Hiperpolarisasi .....	7
Gambar 1.3	Algoritme Terapi Epilepsi Menggunakan Obat .....	16
Gambar 4.1	Algoritme Penatalaksanaan Status Epileptikus (IDAI, 2016) .....	64



## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Jangka Waktu Awalan Terapi Status Epileptikus dan Konsekuensi Jangka Panjang yang Dapat Muncul (ILAE, 2015) .....	12
Tabel 1.2	Kutipan Kesimpulan Bukti Klinis Obat Anti Epilepsi Berdasarkan Jenis Bangkitan atau Sindroma Epilepsi (ILAE, 2013) .....	20
Tabel 2.1	Perbandingan Ikatan Fenitoin pada Protein .....	32
Tabel 2.2	Volume Distribusi Fenitoin pada Berbagai Usia .....	33
Tabel 2.3	Klirens Fenitoin Melalui Liver .....	36
Tabel 4.1	Obat Antiepilepsi yang Dapat Memperburuk Sindrom Epilepsi atau Tipe Kejang Tertentu .....	68

# *Bab 1*

## *Epilepsi dan Penatalaksanaan Epilepsi*

## **1.1. PERKEMBANGAN TERKINI TENTANG EPILEPSI**

*International League Against Epilepsy (ILAE)* pada tahun 2005 menyebutkan sejarah penyakit epilepsi, bahwa lebih dari 1000 tahun Sebelum Masehi, Epilepsi diyakini oleh masyarakat Babilonia disebabkan karena gangguan roh jahat. Epilepsi berasal dari bahasa Yunani, *Epilam-banein*, yang berarti “bangkit mendadak, akibat kejutan, serangan”. Pada tahun 1870 Masehi, definisi Epilepsi dimunculkan oleh Hughling Jackson untuk menyebut nama penyakit yang dalam bahasa Indonesia disebut “ayan”.

*“Epilepsy is the name for occasional, sudden, rapid and local discharge of grey matter”*

(Hughling Jackson, 1870 dalam ILAE, 2005)

Menurut Hughling Jackson, Epilepsi merupakan nama penyakit yang ditandai dengan keluarnya zat secara mendadak, cepat, dan tidak teratur – dari otak kelabu (*gray matter*). Definisi tersebut tetap relevan sampai saat ini. Sebagaimana definisi dari *International*

*League Against Epilepsy (ILAE)* – yang telah didirikan sejak tahun 1909 dan menjadi acuan di seluruh dunia.

*“A disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure.”*  
(ILAE, 2005)

ILAE menyatakan bahwa Epilepsi merupakan gangguan pada otak yang terjadi saat terdapat predisposisi menetap yang menghasilkan bangkitan (*seizure*) epileptik yang berdampak secara neurobiologis, kognitif, psikologis, maupun sosial pada penderitanya. Menurut definisi tersebut di atas, dikatakan sebagai epilepsi apabila bangkitan epileptik terjadi minimal satu kali.

Sedangkan definisi epilepsi yang lama menyatakan bahwa epilepsi ditandai dengan terjadinya serangkaian bangkitan (*seizure*), yang berulang (*recurent*), akibat lepasnya muatan listrik yang berlebihan (*abnormal*) dari

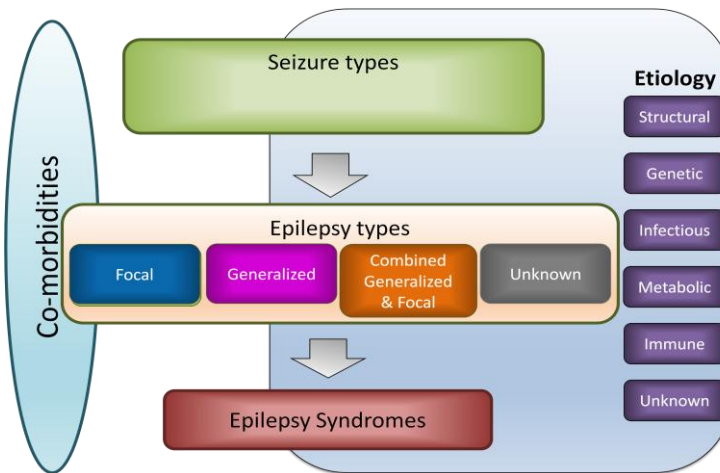
neuron-neuron di otak. *Seizure* dianggap bangkitan epilepsi jika minimal terjadi 2 kali dan berjarak lebih dari 24 jam.

Pada tahun 2017 ILAE membuat definisi dan klasifikasi baru terkait epilepsi. Apabila risiko keterulangan/ timbulnya bangkitan kedua sangat besar (>60 %), maka pasien akan dinyatakan sebagai “menderita epilepsi” setelah bangkitan pertama. Namun jika ancaman timbulnya keterulangan tidak jelas, maka dinyatakan “menderita epilepsi” adalah pada saat terjadi bangkitan spontan (tanpa provokasi) yang kedua. Pedoman ILAE tahun 2017 belum menyepakati mengenai definisi Sindrom Epilepsi.

Penggolongan jenis Epilepsi pun mengalami perubahan. Klasifikasi Epilepsi menjadi jenis Epilepsi Fokal, Umum (*generalized*), kombinasi Umum dan Fokal, dan Epilepsi yang Tidak Diketahui, serta Tidak dapat digolongkan. (ILAE, 2017). Istilah dalam penggolongan Epilepsi yang tidak lagi digunakan oleh ILAE pada tahun 2017, meliputi :

- a. *Complex partial*
- b. *Simple partial*

- c. *Partial*
- d. *Psychic*
- e. *Dyscognitive*
- f. *Secondarily generalized tonic-clonic*



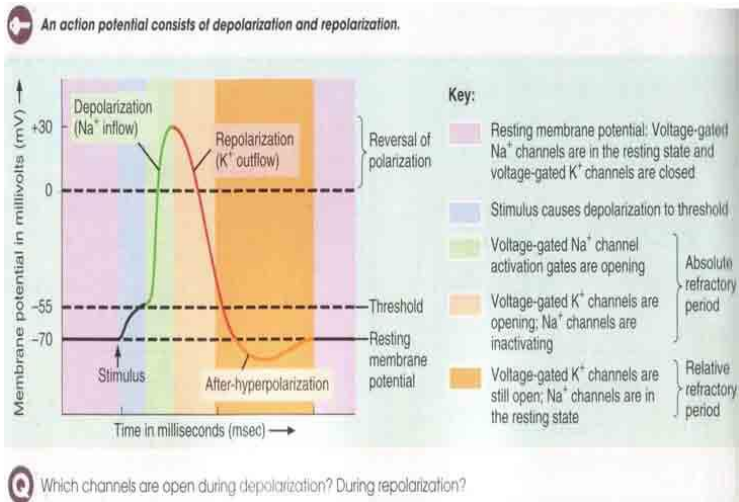
**Gambar 1.2 Klasifikasi Epilepsi menurut ILAE Tahun 2017**

Penyebab epilepsi beragam, meliputi : cedera otak (sebelum atau pada saat kelahiran), stroke, infeksi (misalnya meningitis), tumor, trauma kepala, atau cacat bawaan. Serangkaian bangkitan muncul apabila terjadi kondisi lepas muatan tidak terkendali (hipereksitabilitas),

sinkronisasi rangsang/ *impuls* yang berlebihan (hipersinkronisasi), dan propagasi (penjalaran ke neuron lain) dari sekumpulan massa neuron – paling sering terjadi di bagian korteks atau hipokampus otak. Secara sederhana dapat dikatakan bahwa epilepsi terjadi apabila aktivitas reseptor eksitatorik GLUTAMAT melebihi aktivitas reseptor inhibitorik GABA.

**Aktivasi Glutamat menyebabkan eksitasi** – ion Natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan Calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) masuk ke dalam sel membawa muatan positif; sehingga terjadi perubahan muatan listrik yang menyebabkan muatan pada bagian dalam neuron lebih positif, dan bagian luar neuron menjadi lebih negatif, dibandingkan sebelumnya (depolarisasi). Perubahan muatan listrik otak ini akan **disusul dengan aktivasi GABA** yang menyebabkan ion Kalium ( $\text{K}^+$ ) keluar sel (repolarisasi) dan ion Chlorida ( $\text{Cl}^-$ ) masuk ke dalam sel, sehingga bagian dalam neuron kembali bermuatan lebih negatif; sebagai penyeimbang agar muatan listrik otak kembali seperti semula. Namun terjadi kelebihan muatan negatif sesaat, yang kemudian muatannya bisa kembali sebagaimana kondisi awalnya (-

70mV atau potensial membran kanal ion Natrium pada saat istirahat), dan disebut sebagai hiperpolarisasi.



**Gambar 1.2 Rangkaian Peristiwa Depolarisasi – Repolarisasi – Hiperpolarisasi (sumber gambar : [www.google.co.id/search/](http://www.google.co.id/search/))**

Pola normal kelistrikan otak adalah aktivasi reseptor eksitatorik (Glutamat, Aspartat) selalu dalam keseimbangan dengan reseptor inhibitorik. Apabila salah satu atau keduanya terganggu fungsinya, maka timbul penyakit. Kejang epilepsi muncul apabila sekelompok neuron tereksitasi (hipereksitabilitas), hipersinkronisasi, dan meneruskannya ke neuron di sekitarnya (propagasi).



Hipereksitabilitas dapat terjadi akibat gangguan pada kanal ion, atau pada reseptor (Glutamat dan GABA Alpha). Perubahan pada kanal ion atau reseptor sehingga menyebabkan hipereksitasi yang menimbulkan kejang epilepsi disebabkan oleh mutasi genetik atau didapatkan (paska stroke, akibat tumor/ infeksi/ trauma otak). Mekanisme terjadinya rangkaian (*cascade*) lepas muatan di otak yang menyebabkan gangguan stabilitas jejaring neuron dan memunculkan kejang epilepsi, sampai saat ini masih belum jelas benar. Telah banyak hal diketahui, namun masih terdapat banyak hal yang belum diketahui.

Epilepsi dapat dikatakan “menghilang” (*resolve*) apabila pasien yang menderita jenis epilepsi yang terkait usia, telah melampaui batas rentang usia tersebut; atau apabila pasien tidak lagi mengalami serangan bangkitan selama 10 tahun terakhir, dan dalam 5 tahun terakhir tersebut dinyatakan oleh dokter bahwa tidak perlu mengkonsumsi obat anti epilepsi/ bebas dari obat (ILAE, 2017). Epilepsi telah “menghilang” berarti tidak terdapat gejala dan tanda epilepsi; tetapi tidak ada jaminan apapun bahwa tidak akan terkena epilepsi lagi atau sembuh sempurna.

Karakteristik penyakit epilepsi yang kronis, ditandai dengan bangkitan terjadi secara spontan dan berulang, serta definisi baru tentang “sembuh” tersebut menyebabkan penatalaksanaan epilepsi pun memerlukan waktu panjang. Sayangnya, masyarakat memberikan label negatif bagi pasien epilepsi, sehingga pasien/ keluarga pasien/ masyarakat cenderung menyangkal dan menjauhi pasien epilepsi.

## **1.2. PERKEMBANGAN TERKINI TENTANG STATUS EPILEPTIKUS**

Status Epileptikus adalah bentuk Epilepsi yang paling berat dan merupakan kondisi darurat yang sering terjadi pada anak penderita Epilepsi. Definisi yang selama ini digunakan oleh ILAE adalah :

*“a condition characterized by an epileptic seizure that is sufficiently prolonged or repeated at sufficiently brief intervals so as to produce an unvarying and enduring epileptic condition”*

(ILAE, 2015)

Kondisi kejang epilepsi yang panjang dan berulang pada jarak waktu yang singkat dan menyebabkan kondisi epilepsi yang seragam dan bertahan lama. Lama terjadinya kejang epilepsi pada status epileptikus adalah aktivitas kejang selama 30 menit tanpa terputus atau serangan kejang epilepsi berulang yang tidak sempat kembali normal selama lebih dari 30 menit. Definisi ini didasarkan pada penelitian terhadap hewan coba yang diinduksi dengan bahan kimia pencetus bangkitan (*seizure*). Pada tahun 2015 ILAE mengusulkan definisi baru untuk Status Epileptikus, yaitu

*“Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point  $t_1$ ). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point  $t_2$ ), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures.”*  
(ILAE, 2015)

Status Epileptikus merupakan kondisi yang dihasilkan dari **kegagalan** mekanisme yang bertanggungjawab untuk **penghentian bangkitan** (*seizure*) atau dari **awitan/ inisiasi mekanisme tersebut**, yang **menyebabkan ketidak-normalan bangkitan yang memanjang** (sampai dengan setelah waktu  $t_1$ ). Hal tersebut merupakan keadaan yang dapat menimbulkan **dampak jangka panjang** (setelah waktu  $t_2$ ), meliputi kematian sel neuron, jejas neuron, atau gangguan jejaring neuronal, tergantung pada jenis dan lama bangkitan yang terjadi. Lama perpanjangan bangkitan adalah berbeda-beda, tergantung jenis epilepsinya. Apabila seseorang mengalami status epileptikus dan berulang, maka kerusakan pada susunan saraf pusat menjadi bermakan, sehingga menurunkan fungsi otak pada bagian neuron yang terganggu atau mengalami kematian. Lokasi otak yang mengalami gangguan saat terjadi bangkitan dapat terjadi berulang pada tempat yang sama, atau mengenai fokus yang sama, namun pada sisi otak lainnya (*mirror effect*). Jangka waktu yang ditetapkan oleh Pedoman ILAE tahun 2015 tercantum pada Tabel 1.1 berikut ini.

**Tabel 1.1 Jangka Waktu Awalan Terapi Status Epileptikus dan Dampak Jangka Panjang (ILAE, 2015)**

<b>Jenis Status Epileptikus</b>	<b>Waktu 1 (t1, Awitan Terapi)</b>	<b>Waktu 2 (t2, Kemunculan Dampak Jangka Panjang)</b>
Tonik-Klonik	5 menit	30 menit
Fokal, dengan gangguan kesadaran	10 menit	>60 menit
Absence	15 menit	Tidak diketahui

### **1.3. PRINSIP PENATALAKSANAAN EPILEPSI**

Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama meliputi golongan Bezodiazepin dan Barbiturat, Carbamazepin dan Fenitoin, Asam Valproat, dan Ethosuximide. Fenobarbital digunakan sebagai obat antiepilepsi sejak tahun 1912, Fenitoin sejak tahun 1937, sedangkan Asam Valproat ditemukan terakhir yaitu pada tahun 1978.

OAE generasi kedua digunakan sejak 1993 (Felbamate), kemudian berturut-turut adalah Gabapentin, Lamotrigine, Tiagabine, Topiramate, Levetiracetam,

Zonisamide, Oxcarbazepine, dan terakhir Pregabalin pada tahun 2005. OAE generasi kedua mengklaim memiliki efektivitas sebanding, tidak bersifat induksi enzim pemetabolisme, sehingga kurang berinteraksi dengan obat lain, dan efek samping lebih ringan.

Dari sudut Farmakologi, prinsip penatalaksanaan epilepsi dengan terapi Obat Anti Epilepsi adalah menyeimbangkan antara neurotransmitter eksitatorik dengan neurotransmitter inhibitorik. Inhibisi dapat ditingkatkan dengan cara potensiasi neurotransmisi GABAergik yang diperantari kompleks resptor GABA-

A. Mekanisme kerjanya meliputi :

- a. Mengurangi aktivitas Glutamat, menghambat aliran ion Natrium dan Calsium masuk ke dalam sel
- b. Meningkatkan aktivitas GABA, meningkatkan aliran ion Kalium ke luar dari sel dan ion Chlorida masuk ke dalam sel.

Salah satu contoh obat yang memiliki spektrum luas adalah Asam Valproat, dengan berbagai mekanisme kerja. Beberapa mekanisme kerja Asam Valproat antara

lain dengan cara menghambat metabolisme GABA-A dan meningkatkan sintesis GABA-A di seluruh otak, sehingga terjadi potensiasi respon GABA; mempengaruhi kanal ion Natrium yang peka terhadap perubahan voltase (*voltage-gated Na channel*); menghambat bangkitan berulang (*repetitive firing*) pada neuron. Obat lain adalah Fenitoin dan Carbamazepin, dengan mekanisme kerja menghambat potensiasi pasca tetanik, mempengaruhi kanal ion Natrium yang peka terhadap perubahan voltase, dan membatasi letupan/cetusan berulang (*repetitive firing*) pada neuron. Keterbatasan Carbamazepin adalah sering timbul efek samping berupa reaksi alergi berat, *Steven-Johnson Syndrome*. Sedangkan Oxcarbazepine (OAE generasi kedua) mengklaim mempunyai mekanisme kerja dan profil yang mirip dengan Oxcarbazepine, namun tidak memiliki efek samping tersebut.

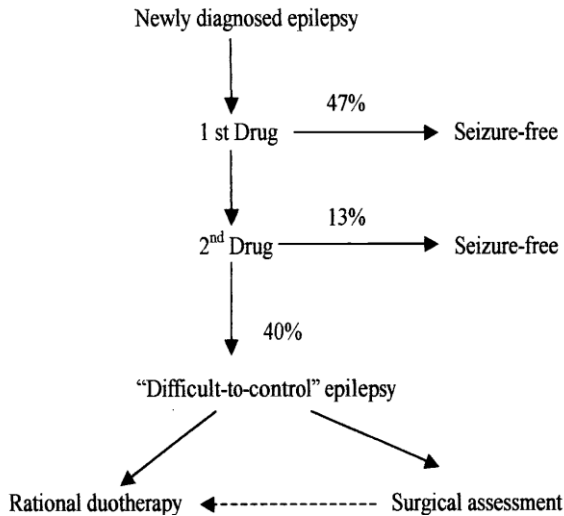
**Berdasarkan penelitian, efektivitas seluruh OAE generasi pertama tersebut sampai saat ini terbukti sebanding dengan OAE generasi kedua; namun dengan harga jauh lebih ekonomis. OAE lini pertama yang disarankan untuk bayi dan anak adalah**

fenobarbital, asam valproat, karbamazepin, dan fenitoin. Oleh karena itu, obat epilepsi generasi pertama tetap menjadi pilihan pertama yang bernilai farmakoekonomis.

Sedangkan **prinsip terapi Obat Anti Epilepsi adalah memilih obat yang paling tepat, berdasarkan jenis bangkitan (*seizure*), sindroma epilepsi, efek samping, interaksi obat minimal antara OAE dengan OAE (jika digunakan terapi kombinasi) atau dengan obat lain, efek OAE terhadap kadar darah OAE lain, dan harga obat.** Baku emas (*gold standard*) terapi epilepsi adalah menggunakan obat tunggal, dimulai dari dosis efektif terendah – yang jika perlu ditingkatkan secara bertahap sampai dosis optimal. Efektivitas terapi dinilai berdasarkan efikasi (kejang terkontrol), pencegahan kejang berulang, dan tolerabilitas (tidak ada efek samping). Efek samping OAE seringkali menyebabkan ketidakpatuhan obat, terutama pada anak-anak.



Figure 2. Proposed management paradigm for patient with newly diagnosed epilepsy.



**Gambar 1.3 Algoritme Terapi Epilepsi Menggunakan Obat (Brodie MJ, Kwan P. 2000)**

Epilepsi yang dapat diatasi oleh Obat Anti Epilepsi (OAE) menurut Pedoman ILAE tahun 2017 disebut dengan istilah “*Pharmacoresponsive*”, sedangkan epilepsi yang sulit diatasi dengan OAE disebut sebagai “*Non Pharmacoresponsive*”. Hasil akhir terapi Epilepsi menggunakan obat adalah :

- a. Tidak terjadi bangkitan (*seizure*)
- b. Tidak muncul efek samping obat

- c. Penggunaan obat tunggal (monoterapi)
- d. Pemberian dosis tunggal (satu kali sehari)

Hampir seluruh OAE memiliki waktu paruh (*half-life*) panjang, sehingga dapat diberikan satu kali sehari dan meningkatkan kepatuhan pasien. Pasien yang baru pertama didiagnosis menderita Epilepsi oleh dokter, sekitar separuhnya dapat disembuhkan dengan menggunakan terapi tunggal yang dititiasi secara cermat, sesuai kondisi pasien; 13% diantaranya harus berganti terapi tunggal jenis OAE kedua; dan 40% diantaranya termasuk ke dalam Epilepsi yang Sulit Dikontrol, dan memerlukan terapi kombinasi OAE atau tindakan pembedahan. Apabila dengan terapi tunggal OAE jenis pertama ternyata tetap terjadi bangkitan (*seizure*) atau timbul efek samping yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien, maka diberikan OAE kedua dan OAE yang pertama dosisnya diturunkan secara bertahap (*tapering off*), sampai OAE pertama dapat dihentikan tanpa menimbulkan perburukan kondisi klinis pasien.

#### **1.4. PRINSIP PENATALAKSANAAN STATUS EPILEPTIKUS**

Prinsip penatalaksanaan Status Epileptikus adalah pemilihan dan pemberian OAE yang paling tepat sedini mungkin, identifikasi dan pengobatan pencetus epilepsi, serta identifikasi dan pengelolaan komplikasi status epileptikus. Pada Status Epileptikus, bangkitan terjadi dalam waktu relatif lebih lama dan berdampak dalam jangka panjang terhadap kerusakan otak. Sedangkan karakteristik hampir semua OAE adalah memiliki waktu paruh (*half-life*) yang panjang. Hal ini berdampak positif bagi pasien, karena obat efektif bekerja selama sehari, sehingga cukup diberikan satu kali sehari, dan memudahkan kepatuhan pasien dalam meminum obat; oleh karena itu hampir semua OAE memerlukan waktu yang lama untuk mencapai keadaan tunak (*steady state*). Keadaan tunak penting untuk dicapai dalam terapi dengan obat, karena pada saat itu kadar obat relatif sama di setiap saat, sehingga efek obat pun menjadi relatif stabil. Cara mengatasi kekurangan OAE tersebut adalah dengan memberikan dosis muatan (*loading dose*).

Kelemahan lain terkait terapi obat pada kondisi Status Epileptikus adalah hampir semua OAE memiliki waktu mula kerja obat (*onset of action*) yang relatif lambat, sehingga obat harus dikombinasikan dengan obat anti kejang yang memiliki waktu mula kerja obat yang lebih singkat, Kombinasi tersebut menghasilkan obat yang mula kerjanya cepat dengan lama kerja panjang. Pemberian OAE pada kondisi Status Epileptikus umumnya adalah menggunakan injeksi intravena dan/ atau infusi. Oleh karena itu, pemilihan jenis obat, bentuk sediaan dan pengaturan dosis adalah penting untuk memberikan terapi yang tepat dan segera, sebelum kerusakan otak meluas.

Pedoman klasifikasi jenis epilepsi terbaru dari ILAE telah ditetapkan pada tahun 2017, namun bukti klinis OAE yang terdapat pada pedoman dan jurnal terkini belum dikelompokkan sesuai dengan klasifikasi baru ILAE tersebut. Pedoman penatalaksanaan Epilepsi menggunakan obat yang terakhir dikeluarkan oleh ILAE adalah pedoman OAE tahun 2014 yang didasarkan pada penelitian tahun 2013 mengenai bukti klinisnya.

Penatalaksanaan OAE pada buku ini disesuaikan dengan pedoman ILAE tahun 2014 tersebut.

Tabel 1.2 di bawah ini merupakan kesimpulan dari penelitian terhadap bukti klinis terkini OAE yang dikeluarkan oleh ILAE (2013).

**Tabel 1.2 Kutipan Kesimpulan Bukti Klinis Obat Anti Epilepsi Berdasarkan Jenis Bangkitan atau Sindroma Epilepsi (ILAE, 2013)**

<b>Jenis Bangkitan / Sindroma Epilepsi</b>	<b>Tingkat Bukti Efikasi dan Efektivitas</b>
Orang Dewasa dengan Bangkitan Parsial	<p><b>Level A</b> : Carbamazepine, Levetiracetam, Fenitoin, Zonisamide</p> <p><b>Level B</b> : Asam Valproat</p> <p><b>Level C</b> : Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepine, Fenobarbital, Topiramate, Vigabatrine</p> <p><b>Level D</b> : Clonazepam, Primidone</p>
Anak dengan Bangkitan Parsial	<p><b>Level A</b> : Oxcarbazepine</p> <p><b>Level B</b> : Tidak ada</p> <p><b>Level C</b> : Asam Valproat,</p>

	<p>Carbamazepin, Fenitoin, Feno- barbital, Topiramate, Vigabatrine</p> <p><b>Level D</b> : Clobazam, Clonazepam, Lamotrigine, Zonisamide</p>
Lansia dengan Bangkitan Parsial	<p><b>Level A</b> : Gabapentine, Lamotrigine</p> <p><b>Level B</b> : Tidak ada <b>Level C</b> : Clobazam</p> <p><b>Level D</b> : Asam Valproat, Topiramate</p>
Orang Dewasa dengan Kejang Onset Umum Bangkitan Tonik- Klonik	<p><b>Level A</b> : Tidak ada <b>Level B</b> : Tidak ada</p> <p><b>Level C</b> : Asam Valproat, Carbamazepine, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Fenobarbital, Fenitoin, Topiramate</p> <p><b>Level D</b> : Gabapentin, Levetiracetam, Vigabatrine</p>
Anak dengan Onset Kejang Umum Bangkitan Tonik- Klonik	<p><b>Level A</b> : Tidak ada <b>Level B</b> : Tidak ada</p> <p><b>Level C</b> : Asam Valproat, Clobazam, Fenobarbital, Fenitoin, Topiramate</p> <p><b>Level D</b> Oxcarbazepine:</p>

	Gabapentin, Levetiracetam, Vigabatrine,
Aak dengan Bangkitan <i>Absence</i>	<b>Level A</b> : Asam Valproat, Ethosuximide  <b>Level B</b> : Tidak ada <b>Level C</b> : Lamotrigine <b>Level D</b> : Tidak ada
Epilepsi Jinak ( <i>benign</i> ) dengan <i>spike</i> Centrotemporal (BECTS)	<b>Level A</b> : Tidak ada <b>Level B</b> : Tidak ada  <b>Level C</b> : Asam Valproat, Carbamazepine  <b>Level D</b> : Gabapentine, Levetiracetam, Oxcarbazepine,
Epilepsi Myoclonic Juvenile	<b>Level A</b> : Tidak ada <b>Level B</b> : Tidak ada <b>Level C</b> : Tidak ada  <b>Level D</b> : Asam Valproat, Topiramate

## 1.5. RANGKUMAN

Epilepsi dan Status Epileptikus merupakan kondisi lepas muatan berlebihan di otak yang dapat menyebabkan bangkitan (*seizure*) dan abnormalitas kelistrikan otak tersebut akan menyebabkan kerusakan pada sel neuron di otak, sehingga menurunkan kualitas hidup pasien. Pemilihan Obat Anti Epilepsi yang tepat, dengan pengaturan dosis yang sesuai sangat diperlukan agar dapat segera menyelamatkan bagian otak yang masih dapat berfungsi dengan baik, mencegah keterulangan serangan Epilepsi, dan menekan efek samping yang merugikan bagi pasien. Oleh karenanya, penguasaan karakteristik farmakokinetika OAE sangat diperlukan dalam menunjang terapi obat, agar dicapai hasil terapi (*outcome*) yang optimal.





# *Bab 2*

## *Profil*

### *Farmakokinetik*

#### *Obat Anti Epilepsi*

##### *Fenitoin*

Setelah memahami penjelasan mengenai prinsip penatalaksanaan Epilepsi pada Bab 1, maka pada Bab 2 ini akan diuraikan mengenai profil farmakokinetika salah satu Obat Anti Epilepsi, yaitu Fenitoin, serta identifikasi hambatan terapi Epilepsi menggunakan Fenitoin dan solusinya. Fenitoin masih merupakan obat terpilih dalam mengatasi penyakit Epilepsi maupun Status Epileptikus, sedangkan karakteristik Fenitoin adalah memiliki profil farmakokinetik yang khas, sehingga memerlukan pembahasan secara khusus agar dapat melakukan pelayanan kefarmasian yang optimal. Fenitoin diberikan secara per oral pada Epilepsi, dan secara infusi dengan dosis muatan (*loading dose*) pada Status Epileptikus.

## **2.1. ABSORPSI FENITOIN**

Sifat fisikokimia Fenitoin adalah serbuk putih tidak berbau, sulit larut dalam air, sedikit larut dalam alcohol, namun larut dalam alcohol panas. Fenitoin bersifat asam lemah, pada pH 7,8 lebih kurang 80% Fenitointerdapat dalam bentuk tidak terionkan. Garam Natrium dari Fenitoin merupakan Kristal berwarna putih,

tidak berbau, sedikit higroskopis, mengabsorpsi CO<sub>2</sub> dari udara dengan melepaskan difenilhidantoin. Natrium Fenitoin adalah bentuk yang larut dalam air dan alkohol. Saat Natrium Fenitoin dilarutkan, sebagian Natrium Fenitoin terhidrolisis membentuk larutan keruh. Larutan Natrium Fenitoin 5 % dalam air memiliki pH yang alkalis. Bentuk garam Natrium meningkatkan kecepatan dan jumlah fenitoin yang terlarut di saluran cerna, oleh karena itu absorpsinya dari saluran cerna juga meningkat. Cara lain untuk memperbaiki profil kelarutan Fenitoin adalah membuatnya dalam bentuk mikro kristal. Di dalam media asam (lambung), natrium fenitoin mengendap dengan cepat sebagai fenitoin dengan ukuran partikel yang sangat kecil dan laju absorpsinya seperti dalam bentuk mikro Kristal.

Fenitoin terutama terabsorpsi di dalam duodenum, karena Fenitoin lebih banyak terlarut di duodenum yang memiliki pH mendekati 7, selain itu garam empedu yang disekresikan ke dalam duodenum membantu meningkatkan kelarutan Fenitoin.

Fenitoin terdapat dalam berbagai bentuk sediaan di Amerika, antara lain berupa injeksi intravena,

suspensi, tablet kunyah (*chewable tablets*), dan kapsul. Ketersediaan Fenitoin secara per oral dalam bentuk sediaan suspensi atau tablet kunyah di dalam sirkulasi sistemik adalah sempurna (bioavailabilitas,  $F = 100\%$ ), dan memiliki Faktor Garam ( $S$ ) = 1 (dalam bentuk Fenitoin). Sedangkan Fenitoin yang diberikan dalam bentuk sediaan kapsul memiliki bioavailabilitas = 1 dan faktor garam  $S = 0,92$  (dalam bentuk garam – Natrium Fenitoin). Sediaan Fenitoin di Indonesia adalah kapsul Natrium Fenitoin 50 mg dan 100 mg, serta injeksi intravena.

Karakteristik Fenitoin yang khas dalam hal kelarutan menyebabkan profil absorpsi Natrium Fenitoin setelah pemberian injeksi intramuskular pun unik. Natrium Fenitoin akan segera mengendap di jaringan otot dan kemudian akan melarut kembali pada tempat absorpsinya dengan mengikuti kinetika order kesatu.

Keragaman dalam karakteristik kelarutan, absorpsi, dan ketersediaan Fenitoin dalam sirkulasi sistemik (bioavailabilitas) ini menyebabkan variasi profil absorpsi yang cukup bermakna antar bentuk sediaan atau rute pemberian. Oleh karena itu, pemilihan bentuk

sediaan dan rute pemberiannya harus mempertimbangkan seluruh karakteristik khas Fenitoin. Penggantian obat Fenitoin dari infusi intravena pada saat terjadi serangan akut Epileptikus menjadi rute pemberian secara per oral, atau dari satu bentuk sediaan oral ke bentuk sediaan lainnya (misal dari suspensi menjadi kapsul) pada saat pasien akan keluar RS dan menjalani rawat jalan – harus dilakukan dengan sangat cermat mengingat keragaman tersebut yang dapat berpengaruh pada bioavailabilitas Fenitoin.

## **2.2. DISTRIBUSI FENITOIN**

Fenitoin terdapat dalam sirkulasi sistemik dalam keadaan bebas dan terikat protein. Fenitoin terbanyak terikat pada albumin, tetapi Fenitoin dapat terikat pula pada alfa globulin dalam jumlah kecil, dan sel darah merah. Ikatan Fenitoin dengan protein termasuk tinggi, sekitar 92 – 94% pada orang dewasa, dan bersifat reversibel. Sedangkan pada bayi baru lahir/ neonatus ikatan Fenitoin dengan protein lebih rendah, karena kadar protein bayi baru lahir juga lebih rendah dibandingkan dengan orang dewasa.

Semakin rendah ikatan Fenitoin dengan albumin, maka semakin tinggi kadar Fenitoin bebas. Berarti semakin banyak tersedia Fenitoin bebas yang akan beredar melalui pembuluh darah sampai ke jaringan untuk berikatan dengan reseptornya dan dikhawatirkan sampai menimbulkan efek samping, namun Fenitoin termasuk obat dengan indeks terapi sempit. Obat dengan indeks terapi sempit berarti batas kadar minimal yang dapat memberikan efek dengan batas kadar minimal yang dapat menimbulkan toksisitas relatif dekat. Tingginya kadar Fenitoin bebas pada bayi dan anak harus dipantau dengan cermat. Demikian juga pada orang dewasa, apabila pasien Epilepsi memiliki kadar albumin rendah, berarti terdapat risiko peningkatan kadar Fenitoin yang diedarkan ke seluruh tubuh dan berpotensi toksisitas.

Berkaitan dengan hal tersebut, dokter akan memulai memberikan Fenitoin pada dosis terendah yang masih efektif, memantau respon pasien, dan jika diperlukan akan meningkatkan dosis (titrasi dosis) secara bertahap dan perlahan sampai respon terapi tercapai atau sampai muncul efek samping yang tidak dapat

ditoleransi oleh pasien. Pengetahuan mengenai jumlah dan kualitas ikatan Fenitoin dapat membantu meramalkan efektivitas dan toksisitas obat.

Telah dilakukan penelitian di salah satu RSUD di Surabaya yang membandingkan parameter farmakokinetik Fenitoin kapsul pada subyek dewasa sehat dengan pasien dewasa Epilepsi tipe Umum (*Grand Mal/ generalized epilepsy*) di Surabaya. Parameter yang ditetapkan meliputi  $k_a$  (tetapan laju absorpsi),  $t_{maks}$  (waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar obat maksimum di dalam darah),  $t_{1/2}$  (waktu yang dibutuhkan untuk obat berkurang menjadi tinggal separuhnya),  $k$  (tetapan laju eliminasi), kadar Fenitoin total, fraksi Fenitoin bebas dalam serum, fraksi fenitoin terikat protein dalam serum, respon terapi, fraksi protein serum (albumin,  $\alpha_T$  globulin,  $\alpha_2$  globulin,  $\beta$  globulin, dan  $\gamma$  globulin) pada subyek sehat dan pasien Epilepsi Umum tersebut.

Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara Fenitoin yang terikat protein pada subyek sehat dan pasien Epilepsi. Hal ini menunjukkan bahwa Fenitoin terikat protein



dalam jumlah besar. Fenitoin terutama terikat dengan albumin. Sebagian besar obat terikat protein secara reversibel dengan ikatan lemah (ikatan hidrogen atau van Der Waals), sehingga obat yang terikat protein dapat terlepas menjadi obat bebas. Apabila terjadi perubahan kadar protein dapat menyebabkan perubahan pada ikatan Fenitoin dengan protein dan peningkatan kadar Fenitoin bebas.

Pada pasien anak, kadar protein relatif rendah dibandingkan dengan orang dewasa. Hal ini berarti Fenitoin yang dapat terikat dengan protein rendah, akibatnya kadar Fenitoin bebas akan meningkat. Apabila kadar Fenitoin bebas melampaui batas atas rentang terapinya, maka berisiko akumulasi obat dan toksisitas. Oleh karenanya diperlukan penyesuaian dosis Fenitoin.

Tabel 2.1 di bawah ini membandingkan Fraksi Fenitoin yang terikat protein dalam serum, dari penelitian di RS di Surabaya dengan data pada pustaka dari Malaysia. Dari penelitian di Surabaya terlihat bahwa tidak terdapat pengaruh kondisi penyakit Epilepsi terhadap kadar Fenitoin yang terikat protein darah.

**Tabel 2.1 Perbandingan Ikatan Fenitoin pada Protein**

<b>Fraksi Fenitoin yang Terikat Protein dalam Serum</b>		
	<b>Hasil Penelitian di RSU di Surabaya</b>	<b>Pustaka Clinical Pharmacokinetics – Pharmacy Handbook (2015)</b>
<b>Neonatus</b>	---	80 % (20 % Fenitoin dalam bentuk bebas)
<b>Bayi</b>	---	85 % (15 % Fenitoin dalam bentuk bebas)
<b>Dewasa</b>	91,49 % (91,15 – 92,01 %) pada subyek normal	90 %
	91,66 % (90,44 – 92,92%) pada pasien epilepsi	

Fenitoin terikat protein merupakan suatu kompleks yang berukuran besar. Umumnya kompleks berukuran besar sulit untuk berdifusi menembus/melintasi membran dalam tubuh, oleh karenanya Fenitoin kurang terdistribusi ke jaringan (volume distribusi rendah). Besarnya ikatan Fenitoin pada protein, berarti fraksi Fenitoin bebas relatif kecil, kurang

dari 10 % pada orang dewasa. Apabila mempertimbangkan hal ini, semestinya Fenitoin kurang terdistribusi ke jaringan.

**Tabel 2.2 Volume Distribusi Fenitoin pada Berbagai Usia**

<b>Volume Distribusi Fenitoin berdasarkan Pustaka Clinical Pharmacokinetics – Pharmacy Handbook (2015)</b>	
<b>Neonatus</b>	1,0 – 1,2 L/ kg berat badan (neonatus prematur)  0,8 – 0,9 L/ kg berat badan (neonatus lahir cukup bulan)
<b>Bayi</b>	0,7 – 0,8 L/ kg berat badan
<b>Anak</b>	0,7 L/ kg berat badan
<b>Dewasa</b>	0,65 – 0,7 L/ kg berat badan

Hal lain yang menentukan distribusi obat ke jaringan – selain fraksi obat terikat protein – adalah kelarutan obat dalam lemak. Fenitoin bersifat lipofilik, yang berarti memiliki kelarutan dalam lemak yang tinggi, sehingga dapat menembus sawar otak (*blood brain barrier*). Kemampuan Fenitoin terdistribusi ke

otak, menyebabkan Fenitoin efektif digunakan sebagai OAE. Fenitoin yang memiliki ikatan dengan protein besar akan mempengaruhi eliminasinya dari dalam tubuh.

### **2.3. METABOLISME FENITOIN**

Obat terikat protein dalam jumlah besar umumnya sulit menembus ke dalam sel liver (hepatosit), selain itu secara molekuler obat yang terikat protein tidak dapat dimetabolisme oleh enzim liver. Berdasarkan penelitian di salah satu RSUD di Surabaya tersebut Fenitoin terikat protein sekitar 91 %, berarti pada setiap saat tersedia fraksi Fenitoin bebas kurang dari 10 %. Kurang dari 10 % Fenitoin bebas tersebut dapat berikatan dengan reseptor untuk menimbulkan efek Anti Epilepsi.

Setelah memberikan efek, Fenitoin bebas tersebut akan dieliminasi dari tubuh. Ikatannya dengan protein bersifat reversibel, sehingga setiap kali suatu fraksi Fenitoin tereliminasi, akan ada sejumlah Fenitoin dilepaskan dari ikatannya untuk menggantikan berikatan

dengan reseptor, dan kemudian akan eliminasi dari dalam tubuh. Waktu paruh (*half life*,  $t_{1/2}$ ) Fenitoin mencapai 22 jam, sehingga Fenitoin cukup diminum satu kali sehari. Panjangnya waktu paruh ini menyebabkan Fenitoin memerlukan waktu 7 – 14 hari untuk mencapai keadaan tunak (*steady state*) apabila tanpa pemberian Dosis Muatan (*Loading Dose*). Keadaan tunak dapat dicapai dalam 24 jam jika diberikan Dosis Muatan; tergantung dari ketepatan Dosis Muatan dan Dosis Penjagaan.

Fenitoin bersifat lipofilik, maka eliminasi Fenitoin yang utama adalah melalui metabolisme di liver dan bersifat tergantung pada dosis. Peningkatan dosis Fenitoin akan menyebabkan penjenuhan enzim pemetabolisme, sehingga dengan sedikit peningkatan dosis akan menyebabkan kadar Fenitoin sangat meningkat. Farmakokinetika obat yang tergantung dosis disebut sebagai obat dengan farmakokinetika non linear, dan mengikuti kinetika Michaelis Menten. Parameter farmakokinetika non linear meliputi  $V_m$  (laju eliminasi maksimum) dan  $K_m$  (tetapan Michaelis Menten).

**Tabel 2.3 Klirens Fenitoin Melalui Liver**

<b>Klirens</b>	<b>V<sub>m</sub></b>	<b>K<sub>m</sub></b>
<b>Dewasa</b>	8,45 mg/ kg berat badan/ hari *	6,72 mg/L
	7,0 mg/ kg berat badan/ hari **	4 mg/ L
<b>Bayi</b>	10-14 mg/ kg berat badan/ hari **	6 mg/ L

Keterangan :

\* = pada pasien Malaysia

\*\* = pada pasien Amerika

Fenitoin bersifat menginduksi pengeluaran enzim pemetabolisme di liver (*enzyme inducer*). Enzim liver yang memetabolisme Fenitoin adalah enzim pada keluarga sitokrom P450 (CYP). Beberapa CYP ini memiliki beberapa variasi genetik (*allelic*) yang mempunyai aktivitas berbeda, yang dapat mempengaruhi kadar Obat Anti Epilepsi (OAE) maupun jalur metabolismenya, sehingga berpotensi mengakibatkan toksisitas OAE. Hal ini disebut sebagai polimorfisme genetik.. Sekitar 90 % metabolisme Fenitoin melibatkan

CYP2C9. Polimorfisme pada CYP2C9 merupakan penentu laju metabolisme Fenitoin yang sangat penting.

Polimorfisme genetik CYP2C9 sangat penting bagi metabolisme, risiko efek samping berupa neurotoksisitas, serta resistensi terhadap Fenitoin. Penelitian di Taiwan menunjukkan bahwa efek samping Fenitoin berupa reaksi alergi berat adalah akibat polimorfisme CYP2C9, yaitu pada allele CYP2C9\*3. Terbukti bahwa dosis maksimum Fenitoin pada sejumlah pasien epilepsi adalah lebih rendah bagi allele CYP2C9\*3, yaitu sekitar 50 mg lebih rendah dari pada allele lainnya.

Kondisi ini kurang menguntungkan secara klinis, karena efek terapi tidak stabil sekaligus berbahaya karena neurotoksisitas telah muncul pada dosis Fenitoin yang lebih rendah. Penggunaan obat yang juga dimetabolisme oleh enzim yang sama – secara bersamaan dengan Fenitoin akan memperebutkan (berkompetisi) enzim tersebut, sehingga Fenitoin dikatakan sebagai berinteraksi dengan obat-obat tersebut. Apabila Fenitoin tidak mendapatkan enzim

pemetabolisme tersebut, maka kadar Fenitoin bebas akan meningkat, dan berpotensi terjadi neurotoksisitas.

#### **2.4. EKSKRESI FENITOIN**

Setelah dimetabolisme di liver, Fenitoin akan diekskresikan dari dalam tubuh melalui ginjal. Ekskresi Fenitoin terutama dalam bentuk konjugat (tak terionkan) dengan glukoronat (hasil akhir metabolisme fase 2 di liver), melalui mekanisme filtrasi glomeruler, sedangkan metabolit Fenitoin dalam bentuk terionkan diekskresi melalui sekresi tubular aktif.

Suasana urin yang alkalis mengakibatkan peningkatan ekskresi Fenitoin, karena pada pH alkalis kemungkinan terjadi proses sekresi tubular, sedangkan reabsorpsi tubular menurun. Ekskresi total Fenitoin memerlukan waktu antara 72 – 120 jam setelah pemberian dosis tunggal per oral dan intravaskular. Ekskresi Fenitoin pada kondisi gagal ginjal terminal sulit diramalkan. Terdapat laporan bahwa pada kondisi uremia Fenitoin dapat terakumulasi sampai 10 kali dibandingkan normalnya. Peningkatan kadar Fenitoin



secara bermakna tersebut menyebabkan Fenitoin tertahan di dalam tubuh lebih lama, dan waktu paruh memanjang. Kadar Fenitoin yang meningkat tajam akibat uremia tersebut akan meningkatkan risiko terjadinya efek samping neurotoksisitas Fenitoin secara bermakna. Pemantauan kadar Fenitoin bebas atau penyesuaian dosis sangat disarankan pada pasien uremia.

## **2.5. HAMBATAN DAN SOLUSI TERAPI EPILEPSI DENGAN FENITOID PADA PASIEN DEWASA**

Salah satu masalah utama dalam terapi epilepsi menggunakan obat adalah kebosanan atau ketidakpatuhan (*non compliance*) meminum OAE akibat timbulnya efek samping obat. Efek samping Fenitoin yang sering muncul adalah rasa seperti logam (pada pemberian per oral), gusi bengkak, hirsutisme, pembesaran kelenjar getah bening, dan keinginan bunuh diri. Selain itu adanya penyulit akibat karakteristik farmakokinetik OAE, antara lain waktu paruh yang panjang sehingga memerlukan dosis muatan apabila digunakan untuk kondisi akut, interaksi obat akibat sifat

Fenitoin sebagai obat penginduksi enzim pemetabolisme (*enzyme inducer*), polimorfisme genetik, resistensi terhadap OAE.

Solusi untuk mengatasi profil Fenitoin yang unik tersebut di atas, disarankan untuk menggunakan Fenitoin pada pasien Epilepsi dengan fungsi liver dan ginjal yang sehat, serta melakukan pemantauan fungsi kedua organ pengeliminasi tersebut selama menggunakan Fenitoin dan pemantauan kadar Fenitoin (terutama kadar Fenitoin dalam bentuk bebas) di dalam darah. Pemantauan kadar obat dalam darah (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) diperlukan karena Fenitoin memiliki indeks terapi sempit, sedangkan variasi kadar dan toksisitas obat antar individu sangat besar.

Waktu paruh (*half life*,  $t_{1/2}$ ) dan masa kerja (*duration of action*) Fenitoin yang panjang sehingga memerlukan pemberian dosis muatan. Pemantauan kadar Fenitoin dalam darah disarankan sebagai berikut :

- i. Waktu pemantauan kadar Fenitoin dalam darah (pada kondisi tunak) :  
12 jam setelah selesai memberikan injeksi intravena dosis muatan, atau

24 jam setelah pemberian dosis muatan oral

Apabila tanpa dosis muatan : 8 – 10 hari dari awal pemberian dosis atau dari saat terjadi perubahan regimen dosis

- ii. Waktu pengambilan cuplikan darah untuk Dosis Muatan :  
12 – 24 jam dari pemberian dosis muatan untuk Dosis Penjagaan (*maintenance dose*) : sesaat sebelum pemberian dosis iv/ oral berikutnya (pada saat kadar lembah/ *trough level*)

Reaksi yang tidak dikehendaki, baik berupa efek samping maupun toksisitas seringkali menyebabkan ketidakpatuhan meminum OAE. Sifat penyakit Epilepsi yang kronis dan kriteria kesuksesan terapi OAE – yaitu dapat dihentikan setelah 10 tahun bebas kejang dan 5 tahun diantaranya telah diijinkan dokter untuk tidak menggunakan OAE – turut menyebabkan kebosanan meminum obat, karena pasien menyangka telah sembuh. Penting untuk mengingatkan pasien agar tidak

menghentikan terapi Fenitoin secara tiba-tiba, karena akan menyebabkan serangan Epilepsi.

Pemantauan kadar Fenitoin dalam darah memerlukan kolaborasi antara Apoteker dan dokter. Sedangkan kolaborasi antara Apoteker dengan pasien adalah melalui pendekatan dengan empati dari Apoteker kepada pasien Epilepsi dalam pemantauan kepatuhan meminum OAE, mempertahankan motivasi untuk berobat dalam jangka lama, dan menumbuhkan keyakinan bahwa penyakit Epilepsi dapat sembuh – memperbesar kesuksesan terapi menggunakan OAE, termasuk Fenitoin.

## **2.6. PRINSIP FARMAKOKINETIK KLINIS DALAM PENYESUAIAN DOSIS FENITOIN**

Prinsip penerapan ilmu Farmakokinetik pada kondisi klinis pasien Epilepsi untuk menentukan dosis dan penyesuaiannya adalah harus bersifat individual, mengingat keragaman kadar dan genetik yang mempengaruhi efek farmakologis Fenitoin. Kadar Fenitoin dalam darah dan respon klinis pasien sebaiknya

dianalisis, agar penyesuaian dosis lebih tepat. Apabila diperoleh kadar Fenitoin sub terapeutik ( $<10$  mikrogram/ mL), sedangkan kepatuhan terhadap obat dan waktu pengambilan cuplikan darah telah sesuai, disarankan peningkatan dosis dan ditetapkan ulang kadar Fenitoin dalam darah. Namun jika respon klinis pasien membaik, dosis Fenitoin dipertahankan tetap.

Apabila diperoleh kadar Fenitoin dalam rentang terapeutik ( $10 - 20$  mikrogram/ mL), sedangkan kepatuhan terhadap obat dan waktu pengambilan cuplikan darah telah sesuai, disarankan peningkatan dosis yang tidak melebihi dosis maksimal Fenitoin. Namun jika respon klinis pasien membaik, dosis Fenitoin dipertahankan tetap. Apabila diperoleh kadar Fenitoin terbukti toksik/ berpotensi toksik ( $>20$  mikrogram/ mL), terapi dihentikan, dilakukan penatalaksanaan efek toksik, kemudian dosis Fenitoin disesuaikan kembali.

Secara umum dapat diberikan pedoman berdasarkan pemahaman terhadap profil Farmakokinetik Fenitoin dalam penyesuaian dosisnya sebagai berikut. Perhatikan bahwa satuan  $V_d$  dapat dinyatakan dalam

Liter/ kg berat badan (Vd harus dikalikan dengan berat badan) atau dalam Liter (Vd telah dikalikan dengan berat badan). Demikian pula dengan Vm, dapat dinyatakan dalam mg/ hari atau dalam mg/kg berat badan (Vm belum dikalikan dengan berat badan).

Rumus penyesuaian dosis yang tercantum pada Bab 2 ini, menggunakan satuan Vd yang dinyatakan dalam Liter, Vm dalam mg/ hari, dan Km dalam mg/ Liter. Hal ini berarti pada seluruh rumus tersebut telah diperhitungkan terhadap berat badan.

i. Dosis Muatan :

$$= \frac{\text{Cp yang diinginkan} \times \text{Vd (Liter)}}{\text{S} \times \text{F}}$$

ii. Peningkatan Bertahap Dosis Muatan :

$$= \frac{(\text{Cp diinginkan} - \text{Cp terukur}) \times \text{Vd (Liter)}}{\text{S} \times \text{F}}$$

iii. Dosis Penjagaan (mg/ hari) =

$$\frac{\text{Vmaks (mg/ hari)} \times \text{Cp diinginkan (mikrogram/ml)}}{\text{S} \times \text{F} \times [\text{Km} + \text{Cp diinginkan (mikrogram/mL)}]}$$

iv. Prediksi kadar Fenitoin dari dosis terakhir :

$$Cp_{ss} = \frac{K_m \times S \times F \times \text{Dosis (mg/hari)}}{[V_{max} \text{ (mg/hari)}] - (S \times F \times \text{Dosis (mg/hr)})}$$

v. Klirens =  $\frac{V_m \text{ (mg/hari)}}{K_m + C_p \text{ diinginkan}}$

vi. Apabila kadar Albumin rendah (< 2,5 g/dL) :

Cp pada ikatan obat-protein normal (mikrogram/mL)

$$= \frac{\text{Kadar Fenitoin dalam darah (mikrogram/ mL)}}{[0,9 \times \text{kadar albumin pasien (g/dL)}] + 0,1}$$

4,4

vii. Apabila kadar Albumin rendah dan Klirens Kreatinin < 10 ml/ menit :

Cp pada ikatan obat-protein normal (mikrogram/mL)

$$= \frac{\text{Kadar Fenitoin dalam darah (mikrogram/ mL)}}{0,48 \times 0,9 \times [\text{kadar albumin pasien (g/dL)}] + 0,1}$$

4,4

viii. Waktu penghentian terapi apabila Fenitoin mencapai kadar toksik :

$$T = \frac{[K_m (\ln C_p \text{ terukur}) + C_p \text{ terukur} - C_p \text{ diinginkan}]}{V_m}$$

## **2.7. RANGKUMAN**

Fenitoin merupakan obat yang memiliki profil farmakokinetik unik. Keragaman profil kelarutan, pengaruh usia, profil absorpsi dari berbagai bentuk sediaan dan rute pemberian, ketersediaan dalam tubuh, ikatan Fenitoin dengan protein, induksi enzim pemetabolisme, rentang terapi yang sempit, reaksi obat yang tidak dikehendaki, serta polimorfisme genetik menyebabkan Fenitoin menjadi Obat Anti Epilepsi yang perlu diperhatikan secara cermat. Penghentian Fenitoin secara mendadak dapat menyebabkan serangan Epilepsi. Pemahaman akan profil farmakokinetika Fenitoin sangat bermanfaat dalam menetapkan dosis yang tepat secara individual.





# *Bab 3*

## *Profil*

### *Farmakokinetik*

#### *Obat Anti Epilepsi*

##### *Valproat*

Setelah memahami penjelasan mengenai prinsip penatalaksanaan Epilepsi pada Bab 1 dan profil farmakokinetik Fenitoin pada Bab 2, maka pada Bab 3 ini akan diuraikan mengenai profil farmakokinetika salah satu Obat Anti Epilepsi, yaitu Valproat, serta identifikasi hambatan terapi Epilepsi menggunakan Valproat dan solusinya. Asam Valproat merupakan asam lemak rantai cabang yang pendek dari asam Valerat alami. Valproat merupakan obat terpilih pada pasien anak dalam mengatasi penyakit Epilepsi maupun Status Epileptikus, karena efek samping yang lebih ringan. Karakteristik Valproat adalah memiliki profil farmakokinetik yang khas, sehingga memerlukan pembahasan secara khusus agar dapat melakukan pelayanan kefarmasian yang optimal.

Obat Anti Epilepsi (OAE) Valproat tersedia dalam bentuk Asam Valproat atau garam Natriumnya. Sebagaimana OAE Fenitoin, Valproat juga merupakan obat dengan indeks terapi sempit yang memiliki profil farmakokinetik non linear. Valproat dalam bentuk Natrium relatif larut, sehingga dapat diformulasikan

dalam bentuk sediaan larutan per oral maupun injeksi yang sesuai untuk diberikan pada berbagai usia anak. Valproat memiliki spektrum OAE yang paling luas, sehingga dapat digunakan untuk mengatasi serangan akut epilepsi maupun pencegahan epilepsi jangka panjang; baik jenis kejang umum, parsial, maupun tipe *absence* (istilah lama : *petit mal*) yang sering diderita oleh anak-anak. Pada tahun 2013 Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia mengumumkan pembaruan informasi yang dicantumkan dalam sediaan obat yang mengandung Asam Valproat, Natrium Valproat, dan Natrium Divalproex berdasarkan penemuan *Food and Drug Administration* (FDA) tentang efek samping obat tersebut pada wanita hamil. Anak yang lahir dari wanita yang saat hamil mendapatkan obat tersebut, diketahui mengalami penurunan kecerdasan (IQ) dibandingkan anak seusianya. Berdasarkan hal tersebut, penggunaan Asam Valproat, Natrium Valproat, dan Natrium Divalproex adalah kontra indikasi pada wanita hamil; atau apabila obat tersebut sangat dibutuhkan oleh wanita hamil, maka harus dipastikan

manfaat obat harus lebih tinggi dibandingkan dengan risikonya.

Pemilihan bentuk sediaan dan rute pemberian obat pada pasien anak relatif lebih terbatas dibandingkan dengan pada pasien dewasa. Pasien anak pada umumnya mendapatkan obat dalam bentuk sediaan per oral, terutama cairan per oral. Pemberian obat secara injeksi intravena umumnya diberikan pada kondisi pasien anak tidak dapat mengkonsumsi per oral. Sedangkan pemberian obat intramuskular merupakan pilihan terakhir, karena massa otot anak relatif kecil dan sering menyebabkan absorpsi yang tidak beraturan.

Obat yang diberikan melalui atau pemberian per oral akan mengalami fase farmakokinetik, meliputi Liberasi (terlepasnya obat dari bentuk sediaan di saluran cerna), Absorpsi (perpindahan obat dari tempat absorpsinya di saluran cerna ke dalam pembuluh darah/ sistemik), Distribusi (penyebaran obat ke seluruh tubuh), Metabolism/ biotransfromasi (perubahan struktur obat menjadi metabolit aktif atau non aktif atau toksik), dan Ekskresi (pembuangan obat dari dalam tubuh).

Parameter farmakokinetik merupakan ukuran dari fase Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME). Beberapa parameter farmakokinetik pada pasien anak dapat berbeda dibandingkan orang dewasa; sebagai contoh bioavailabilitas, volume distribusi, dan klirens adalah tergantung usia. Pembagian usia anak adalah :

- a. Usia 0 – 1 bulan = bayi baru lahir,
- b. Usia 1 bulan – 2 tahun = bayi,
- c. Usia 2 – 12 tahun = anak,
- d. Usia 12 – 18 tahun = remaja.

Pembagian usia anak tersebut merupakan penggolongan secara umum, pada tiap kelompok usia dapat ditambahkan kondisi khusus; misal : pada butir a – kelompok bayi baru lahir dibagi lagi menjadi kelompok bayi yang lahir cukup bulan, dan kelompok usia bayi yang lahir secara prematur. Sedangkan penggolongan pada kelompok usia yang lain (contoh : butir c) dapat dibagi menjadi kelompok usia di bawah lima tahun (balita) dan usia 5 – 12 tahun, karena usia balita memerlukan bentuk sediaan obat berupa sirup/ suspensi

yang relatif mudah ditelan, sedangkan kelompok usia di atas 5 tahun umumnya sudah dapat menelan obat dengan bentuk sediaan tablet atau kapsul.

### **3.1. ABSORPSI VALPROAT**

Asam Valproat merupakan cabang rantai pendek asam lemak dari asam Valerat, oleh karenanya sulit larut dalam air. Bentuk garam Natrium Valproat lebih mudah larut dalam air. Asam Valerat diabsorpsi secara sempurna setelah pemberian per oral dengan bioavailabilitas dan faktor garam ( $S$ ) = 1 untuk sediaan larutan oral, kapsul, maupun injeksi. Bioavailabilitas tablet salut enterik adalah sama dengan bentuk sediaan kapsul, karena penyalutan ini tidak memperpanjang pelepasan obat, namun hanya menunda absorpsi obat di saluran cerna. Tablet salut enterik dirancang agar mengalami proses liberasi (pelepasan bahan aktif) di dalam usus, bukan di lambung; hal ini menyebabkan absorpsi Asam Valproat tertunda, tetapi jumlah obat yang terabsorpsi adalah tetap sama.

Bioavailabilitas tablet Valproat lepas lambat (*extended release*) adalah 80 – 90 % dan memiliki profil kadar obat di dalam darah yang dipertahankan lebih lama, seperti pada model infusi kontinyu. Sedangkan bioavailabilitas tablet Valproat lepas terkendali (*sustained release*) adalah sebesar 90 %.

Kinerja saluran cerna pada bayi baru lahir yang lahir cukup bulan belum sempurna orang dewasa, apalagi bayi prematur yang lahir kurang dari 35 minggu. Tingkat keasaman (pH) lambung pada bayi baru lahir relatif basa, dan kemudian akan menjadi asam dalam waktu sehari. Produksi enzim saluran cerna pun belum sempurna pada bayi. Sebaliknya, oleh karena waktu pengosongan lambung, gerakan peristaltik usus lebih lambat pada bayi, maka absorpsi obat dari saluran cerna (terutama obat dalam bentuk larutan) menjadi lebih mudah.

Makanan dapat mempengaruhi absorpsi Asam Valproat. Waktu yang diperlukan Asam Valproat per oral untuk mencapai kadar puncak ( $t_{max}$ ) adalah 1 – 3 jam pada kondisi lambung kosong, namun dapat



mencapai 6 – 8 jam apabila Asam Valproat diminum setelah makan. Pada pemberian Asam Valproat secara infusi intravena berselang (*intermittent*) selama 1 jam,  $t_{max}$  adalah pada saat terakhir infus diberikan; kadar Asam Valproat akan segera menurun setelah infus dihentikan.

### **3.2. DISTRIBUSI VALPROAT**

Asam Valproat terikat protein dalam jumlah besar, mencapai 90 – 95 %. Ikatan Asam Valproat pada protein akan mengalami penjumlahan, apabila diberikan dalam kadar obat yang melebihi 50 mikrogram/ mL. Rentang kadar terapi Asam Valproat adalah 50 – 100 mikrogram/ mL. Hal ini berarti, walaupun Asam Valproat diberikan dalam rentang terapinya dapat terjadi penjumlahan ikatan obat dengan protein, sehingga kadar Valproat bebas akan jadi sangat meningkat dan berisiko toksisitas. Berdasarkan hal tersebut, Asam Valproat dikatakan sebagai memiliki ikatan obat – protein yang bergantung pada kadar obat dan sebagai akibatnya, memiliki profil farmakokinetik non linear.

Penggunaan Asam Valproat atau Natrium Valproat pada anak, memperbesar risiko peningkatan kadar obat dalam darah, karena jumlah protein pada anak (terutama bayi baru lahir sampai dengan balita) lebih sedikit dibandingkan pada orang dewasa. Volume distribusi Asam Valproat pada bayi dan anak = 0,22 L/kg berat badan, sedangkan pada orang dewasa = 0,15 L/kg berat badan.

Ikatan Asam Valproat dengan protein dapat dihambat tubuh, seperti bilirubin. Kadar bilirubin indirek pada bayi yang baru lahir dapat meningkat sampai mencapai pada hari ketiga sampai kelima dan hal ini wajar terjadi, dan akan menjadi normal kembali. *Jaundice* (hiperbilirubinemia) yang bersifat patologis adalah apabila terdapat peningkatan bilirubin direk dalam 24 jam kelahiran bayi, akibat belum sempurnanya jalur metabolisme glukoronida pada liver bayi. Kadar bilirubin yang tinggi akan mendesak Asam Valproat dari ikatannya dengan protein dan menyebabkan peningkatan kadar Asam Valproat bebas, sehingga berisiko toksisitas. Selain bahan endogen, maka bahan eksogen dari luar tubuh (misal Fenitoin, Warfarin, atau Aspirin dosis > 2

gram) pun dapat mendesak ikatan Asam Valproat dengan protein dan meningkatkan risiko toksisitas.

### **3.3. METABOLISME VALPROAT**

Metabolisme Asam Valproat (VPA) melalui jalur metabolisme oksidatif dan non oksidatif yang rumit. Jalur metabolisme utama Asam Valproat adalah metabolisme oleh liver sebagai konjugat glukoronat, yang kemudian dieliminasi dari dalam tubuh. Jalur metabolisme utama yang kedua dari Asam Valproat adalah melalui oksidasi beta di mitokondria sel liver, yang akan menghasilkan metabolit tidak jenuh. Metabolit bersifat hepatotoksik yang terbentuk di mitokondria adalah 2,4 diene VPA-S-CoA. Metabolit tersebut akan berikatan dengan glutathion dan membentuk konjugat thiol. Hasilnya adalah metabolit reaktif yang berpotensi menguras glutathion yang tersimpan di mitokondria. Akibatnya kemampuan tubuh untuk menangkal radikal bebas menjadi turun.

Jalur metabolisme ketiga yang merupakan jalur minor adalah melalui perantaraan enzim CYP. Hanya

sekitar 15 – 20 % dosis Asam Valproat yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme oleh enzim CYP di liver, menghasilkan metabolit 4-ene-VPA dan metabolit hidroksi. Profil metabolisme Asam Valproat inilah yang berbeda dari metabolisme Fenitoin. Pada Bab 2 dijelaskan bahwa metabolisme Fenitoin oleh enzim CYP2C9 liver dapat mengalami penjumlahan dan mengikuti kinetika Michaelis Menten, sehingga profil farmakokinetika non linear.

Enzim yang melakukan metabolisme secara hidroksilasi dan desaturasi 4-ene-VPA adalah CYP2C9; dan dengan sedikit bantuan dari enzim CYP2A6 dan CYP2B6. Asam Valproat dan Fenitoin memerlukan isoform enzim yang sama untuk metabolismenya, yaitu CYP2C9; sedangkan enzim pemetabolisme ini dapat mengalami penjumlahan, sehingga menyebabkan profil farmakokinetika Fenitoin dan Asam Valproat non linear. Dari Bab 2 telah diketahui bahwa terdapat polimorfisme genetik pada enzim CYP2C9 dan bahwa dapat terjadi kompetisi memperebutkan enzim pemetabolisme tersebut. Hal ini dapat menyebabkan perubahan kadar obat dan meningkatkan risiko toksisitas berkali-kali lipat.

Waktu paruh ( $t_{1/2}$  eliminasi) dari Asam Valproat pada pasien anak setelah pemberian OAE monoterapi adalah 6 – 8 jam, dan setelah pemberian OAE politerapi adalah 4 – 6 jam. Waktu paruh ( $t_{1/2}$  eliminasi) dari Asam Valproat pada orang dewasa setelah pemberian OAE monoterapi adalah 12 – 18 jam, dan setelah pemberian OAE politerapi adalah 4 – 12 jam, Waktu paruh tersebut memanjang menjadi 25 jam pada pasien dengan gangguan liver.

Asam Valproat bersifat menghambat enzim pemetabolisme, sehingga banyak berinteraksi dengan berbagai obat. Kadar obat lain yang digunakan bersamaan dengan Asam Valproat akan meningkat (kurang termetabolisme).

### **3.4. EKSRESI VALPROAT**

Asam Valproat tereliminasi terutama melalui metabolisme oleh liver (95 %) dan sedikit oleh ekskresi ginjal (< 5 %). Pada bayi baru lahir, kemampuan ginjal untuk mengekskresi hanya sekitar 30 % dibandingkan dengan orang dewasa. Fungsi ginjal akan meningkat

dengan bertambahnya usia anak, dan akan sama dengan kondisi ginjal orang dewasa setelah anak berusia 1 tahun. Mengingat eliminasi Asam Valproat terutama melalui liver dan eliminasi oleh ginjal relatif kecil, maka pada anak tidak memerlukan penyesuaian dosis Asam Valproat.

Pada kondisi gangguan ginjal (uremia), terjadi peningkatan kadar urea akibat ekskresi urea berkurang. Urea dapat mendesak Asam Valproat dari ikatannya dengan protein. Akibatnya kadar Valproat bebas akan meningkat secara non linear, dan berisiko terjadi toksisitas. Pemantauan kadar obat dalam darah (*therapeutic drug monitoring* / TDM) disarankan, mengingat Asam Valproat memiliki indeks terapi sempit dan farmakokinetika non linear.

### **3.5. RANGKUMAN**

Asam Valproat merupakan Obat Anti Epilepsi (OAE) yang berspektrum luas yang efektif dan relatif lebih aman dibandingkan Fenitoin pada pasien anak. Asam Valproat memiliki indeks terapi sempit dengan profil farmakokinetik non linear, seperti pada Fenitoin. Asam Valproat dapat mengalami penjenuhan ikatan obat – protein. Variasi metabolisme antar individu besar dan memiliki polimorfisme genetik, namun penelitian mengenai hal tersebut tidak sebanyak penelitian sejenis pada Fenitoin. Profil keamanan Asam Valproat pada pasien anak dengan Epilepsi harus didukung dengan keterlibatan orang tua dan pengasuh pasien anak pada pemberian obatnya. Hal ini memerlukan peran penting apoteker dalam berkolaborasi dengan dokter dan keluarga pasien, agar dapat mencapai hasil terapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien anak dengan Epilepsi.







# *Bab 4*

## *Obat Anti Epilepsi dan Pelayanan Farmasi Klinis*

Setelah memahami penjelasan mengenai prinsip penatalaksanaan Epilepsi pada Bab 1 serta mengidentifikasi hambatan terapi Epilepsi menggunakan Fenitoin dan Valproat pada Bab 2 dan 3, maka pada Bab 4 ini akan diuraikan tentang prinsip pelayanan kefarmasian, khususnya farmasi klinis, dan tinjauan mengenai pelayanan kefarmasian di komunitas. Selaras dengan peraturan perundangan mengenai pekerjaan kefarmasian, terdapat dua kegiatan utama Apoteker di RS, puskesmas, klinik, maupun apotek. Dua kegiatan utama tersebut meliputi kegiatan :

1. Pengelolaan Obat, Alat Kesehatan Bahan Medis Habis Pakai
2. Pelayanan Farmasi Klinis

Pengelolaan Obat, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai, meliputi : pemilihan, perencanaan, pengadaan, penerimaan, penyimpanan, pendistribusian, pemusnahan dan penarikan, pengendalian, dan administrasi. Pelayanan Farmasi Klinis meliputi : pengkajian dan pelayanan resep, penelusuran riwayat

penggunaan obat, rekonsiliasi obat, pelayanan interaksi obat (PIO), konseling, visite, pemantauan terapi obat (PTO), monitoring efek samping obat (MESO), evaluasi penggunaan obat (EPO), dispensing sediaan steril, dan pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD).

Sebagian kegiatan Pelayanan Farmasi Klinis yang akan dibahas pada buku ini merupakan pemantauan terapi obat dan efek samping obat; oleh karena karakteristik khas dari Fenitoin dan Valproat berkaitan dengan efektivitas dan keamanannya. Idealnya Farmasis Klinis melakukan visite bersama dengan dokter setiap hari, dan menyesuaikan rencana pelayanan kefarmasiannya setiap terdapat perubahan kondisi klinis pasien. Gambaran efektivitas dan keamanan Obat Anti Epilepsi (OAE) pada individu Indonesia dapat berbeda dari profil umum di dunia.

#### **4.1. PEDOMAN NASIONAL TATA LAKSANA EPILEPSI PADA ANAK (TAHUN 2017)**

Pedoman penatalaksanaan Epilepsi pada anak telah ditetapkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/367/2017

Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran – Tata Laksana Epilepsi Pada Anak. Pedoman Nasional ini telah disusun berdasarkan bukti klinis terbaik dan terkini. Penggolongan jenis Epilepsi masih mengacu pada Klasifikasi Epilepsi Berdasarkan Tipe Bangkitan (*seizure*) dari ILAE tahun 1981 dan Berdasarkan Etiologi dari ILAE tahun 1989.

Pada Tata Laksana Umum disebutkan bahwa keluarga yang memiliki anak dengan Epilepsi berhak mendapatkan informasi yang jelas dan akurat. Pemberian informasi menurut Kepmenkes RI ini terutama dilaksanakan oleh dokter, namun beririsan dengan berbagai tenaga kesehatan lainnya, sebagai satu kesatuan tim pelayanan kesehatan yang utuh. Pemberian informasi yang obyektif kepada keluarga pasien anak serta kesempatan untuk bertanya dan mendiskusikan penyakit dan penatalaksanaan Epilepsi sangat penting agar tercapai kesepahaman dengan tim kesehatan, sehingga hasil akhir terapi Epilepsi dapat tercapai dan meningkatkan kualitas hidup pasien anak dengan

Epilepsi. Informasi umum pada Kepmenkes RI tersebut yang berkaitan dengan informasi obat meliputi :

- a. Pilihan obat
- b. Efikasi
- c. Lupa minum obat
- d. Efek samping
- e. Kepatuhan
- f. Interaksi obat

Faktor akseptabilitas OAE sangat menentukan kepatuhan berobat. Selain itu, ketersediaan obat secara konsisten dan kontinu juga menjamin keberhasilan terapi (bukti peringkat 3, derajat rekomendasi C). Manfaat pemberian OAE setelah *first unprovoked seizures* tampaknya hanya mengurangi kejang dalam waktu singkat, tetapi tidak mempengaruhi angka kekambuhan jangka panjang (peringkat bukti 1, derajat rekomendasi A). Pada epilepsi yang baru terdiagnosis, semua kelompok usia, dan semua jenis kejang, beberapa uji klinik acak menunjukkan bahwa karbamazepin, asam

valproat, klobazam, fenitoin, dan fenobarbital efektif sebagai OAE, namun penelitian tersebut tidak dapat membuktikan perbedaan yang bermakna antara obat-obat tersebut dalam hal efikasi obat-obat tersebut (peringkat bukti klinis 1, derajat rekomendasi A).

Selain efikasi, efek samping OAE pun harus dipertimbangkan terlebih dahulu sebelum memilih OAE. Berdasarkan Kepmenkes tersebut, dinyatakan bahwa OAE tertentu juga dapat menyebabkan eksaserbasi kejang pada beberapa sindrom epilepsi (Tabel 4.1) (peringkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Kejadian efek samping Valproat pada pasien anak relatif lebih tinggi dibandingkan kejadian tersebut pada dewasa, namun tetap lebih aman dibandingkan OAE lainnya.

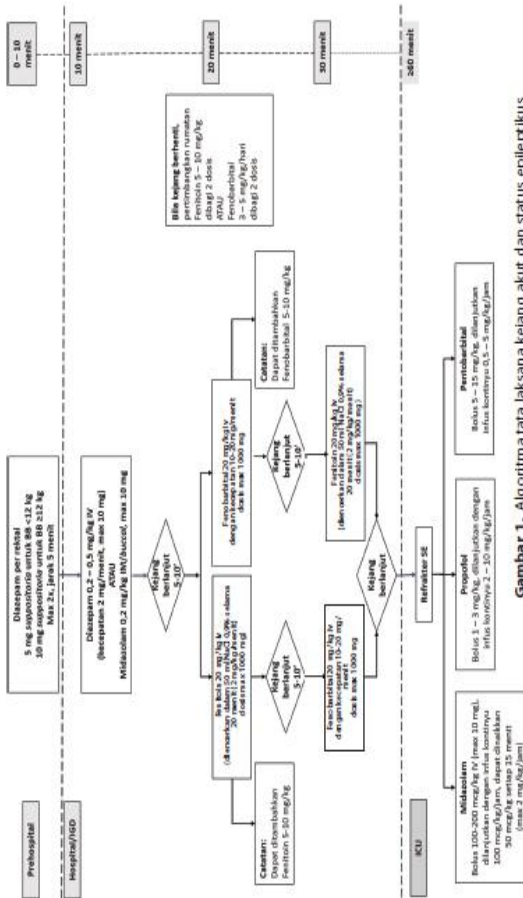
Pedoman Nasional berupa Rekomendasi Penatalaksanaan Status Epileptikus pada Anak telah ditetapkan pada tahun 2016 oleh Unit Kerja Koordinasi Neurologi – Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pasien dengan Status Epileptikus harus segera dirujuk ke RS; namun apabila orang tua atau pengasuh pasien anak telah mendapatkan resep Diazepam supositoria/ enema, dapat segera diberikan sebelum pasien anak dibawa ke RS.

**Tabel 4.1 Obat antiepilepsi yang dapat memperburuk sindrom epilepsi atau tipe kejang tertentu**

<b>Obat antiepilepsi</b>	<b>Sindrom epilepsi/tipe kejang</b>
Karbamazepin, vigabatrin, tiagabin, fenitoin	<i>childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy</i>
Vigabatrin	absans dan status absans
Klonazepam	status epileptikus tonik umum pada sindrom Lennox-Gastaut
Lamotrigin	sindrom Dravet <i>juvenile myoclonic epilepsy</i>

Pemberiannya maksimum 2 kali dalam waktu 0 – 10 menit pertama kejang, kemudian pasien anak harus segera dirujuk ke RS. Apoteker berperan dalam penghitungan penyesuaian dosis dan edukasi cara penggunaan supositoria Algoritme Penatalaksanaan Status Epileptikus tercantum pada Gambar 4.1.





Gambar 1. Algoritma tata laksana kejang akut dan status epileptikus

Gambar 4.1 Algoritme Penatalaksanaan Status Epileptikus pada Anak (IDAI, 2016)

#### **4.2. Hambatan dan Solusi dalam Pelayanan Kefarmasian Klinis Obat Anti Epilepsi**

Hambatan utama pengobatan Epilepsi adalah berkaitan dengan sifat penyakit Epilepsi yang kronis, serta kriteria untuk menyatakan sembuh dan tidak memerlukan terapi obat lagi apabila telah 10 tahun bebas kejang, dengan 5 tahun terakhir telah dinyatakan dapat berhenti minum obat oleh dokter. Anak yang menderita Epilepsi tentu tidak dapat memahami mengapa dirinya harus sakit dan meminum obat selama bertahun-tahun, dan setelah bebas kejang pun harus tetap meminum obatnya, serta mengalami efek samping obat. Keluarga pasien anak Epilepsi pun dituntut untuk sabar dan telaten merawat anak tersebut.

Stigma negatif masyarakat terhadap pasien Epilepsi makin memperburuk kondisi ini, sehingga masalah utama pada terapi Epilepsi adalah rendahnya kesepahaman (*concordance*) dan ketaatan (*adherence*) terhadap penatalaksanaan Epilepsi. Komunikasi aktif antara pasien, orang tua, dan tenaga kesehatan diperlukan agar tercapai kesepahaman mengenai penyakit dan pengobatannya. Apabila orang tua pasien

atau pengasuh anak telah memiliki kesamaan pandang dengan tenaga kesehatan – bahwa peningkatan kualitas hidup anak adalah menjadi tujuan utama pengobatan, maka orang tua dan pengasuhnya akan lebih mudah mentaati aturan pakai obat dan saran dari tenaga kesehatan.

### **4.3. Pelayanan Farmasi Klinis pada Pasien Epilepsi**

Potensi ketidaktepatan dosis obat yang seharusnya diberikan, akan berisiko toksisitas mengingat Fenitoin dan Valproat memiliki indeks terapi sempit dengan profil farmakokinetika non linear. Solusi bagi masalah ini yang utama adalah merancang terapi obat secara individual bagi pasien anak maupun pasien dewasa. Apabila diperlukan penyesuaian dosis Valproat, prinsipnya adalah sama dengan pada Fenitoin.

Secara umum, penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan tiga strategi, yaitu menyesuaikan :

1. dosis obat,

2. selang waktu (interval) pemberian obat,
3. kombinasi dari penyesuaian dosis dengan penyesuaian selang waktu pemberian obat.

Penurunan dosis OAE dilakukan secara bertahap (*tapering off*) untuk mencegah timbulnya status epileptikus. Kecepatan penurunan dosis dipengaruhi oleh jenis OAE. Fenitoin dan Asam Valproat dapat diturunkan dosisnya dalam beberapa hari, sampai kemudian dihentikan penggunaannya. Penghentian mendadak golongan barbiturat merupakan penyebab tersering timbulnya status epileptikus.

Apabila pasien mendapatkan monoterapi, maka OAE diturunkan dosisnya dalam 4 – 6 minggu. Jika digunakan dua jenis OAE, penurunan dosis obat pertama dilakukan selama 4 – 6 minggu, lalu penurunan dosis dihentikan selama beberapa bulan, kemudian obat kedua diturunkan dosisnya dengan cara yang sama.

#### **4.4. Pelayanan Farmasi Klinis untuk Meningkatkan Kepatuhan Obat**

Telah dilakukan penelitian eksperimental untuk mengukur pengaruh pemberian edukasi lisan dan tertulis menggunakan media informasi selebaran (*leaflet*) terhadap kepatuhan pemberian obat Epilepsi tunggal, yaitu Valproat oleh orang tua atau pengasuh kepada anak usia 6 – 12 tahun dengan Epilepsi di salah satu rumah sakit di Denpasar. Orang tua dan pengasuh dengan tingkat kepatuhan pemberian obat kepada pasien anak yang rendah dan sedang mendapatkan edukasi dalam kunjungan ke rumah.

Obat Epilepsi yang diresepkan oleh dokter Spesialis Anak adalah monoterapi Asam Valproat atau Natrium Valproat. Edukasi lisan dan tertulis diberikan seminggu sekali selama 8 minggu; pengukuran tingkat kepatuhan dengan metode *pill counts* dan *self report* dilaksanakan setiap minggu selama 8 minggu. Pengukuran *pill counts* dilakukan oleh peneliti pada saat kunjungan ke rumah orang tua atau pengasuh dan memberikan obat kepada pasien anak, sedangkan *self*

*report* merupakan laporan tertulis yang diisi oleh orang tua atau pengasuh setiap kali habis memberikan obat kepada pasien anak. Pada penelitian ini tidak terdapat kelompok kontrol, karena informasi dan edukasi mengenai pemberian obat sangat penting, sehingga tidak etis apabila tidak diberikan kepada orang tua atau pengasuh pasien anak.

Hasil penelitian ini adalah terdapat kesesuaian antara hasil *pill count* dan *self report*, namun pada minggu pertama dan kedua terdapat beberapa orang tua atau pengasuh yang kesulitan memberikan dosis obat minum dalam bentuk sediaan cair secara tepat volumenya. Terdapat peningkatan kepatuhan pemberian obat Epilepsi oleh pengasuh, secara bermakna sampai akhir penelitian, dengan tingkat kepatuhan tertinggi dicapai pada minggu ketiga. Hal tersebut merupakan salah satu solusi bagi pasien anak dengan Epilepsi dan keluarganya. Edukasi lisan berpotensi segera dilupakan, sedangkan edukasi tertulis dapat dijadikan alat bantu untuk mengingatkan kembali informasi penting yang harus ditaati dalam memberikan obat kepada pasien anak.

Kesulitan yang dihadapi oleh orang tua dan pengasuh anak dalam memberikan obat adalah pasien anak menolak meminum obat Epilepsi. Faktor-faktor yang menyebabkan timbulnya ketidakpatuhan pemberian obat yaitu antara lain, anak seringkali memuntahkan dosis obat yang diberikan tanpa sepengetahuan pengasuh; anak tidak suka dengan rasa obat yang diberikan oleh pengasuh; dan anak bosan meminum obat tersebut secara terus menerus dalam jangka waktu panjang. Pasien anak yang tidak patuh meminum obat Epilepsi pada penelitian ini, ternyata tidak mengalami gangguan kejang atau serangan akut. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh karena masih terdapat kadar Valproat yang tersisa di dalam tubuh pasien anak, mengingat obat tersebut telah diberikan secara berulang selama beberapa waktu.

Tingkat pendidikan orang tua atau pengasuh yang terbanyak adalah lulus SMA. Seluruhnya telah mendapatkan informasi mengenai pemberian obat Asam / Natrium Valproat dari dokter, namun baru kali ini mendapatkan pendampingan saat memberikan obat di rumah. Penelitian ini membuktikan pentingnya kolaborasi antara apoteker dan dokter dalam memastikan pemberian obat Epilepsi pada pasien anak yang secara umum masih bergantung kepada orang tua atau

pengasuhnya dalam mengkonsumsi obat dalam jangka panjang.

Masalah terkait penggunaan obat epilepsi pada pasien dewasa mirip dengan masalah pada pasien anak. Pada saat mengalami serangan epilepsi, pasien dewasa pun tergantung kepada bantuan orang lain untuk memberikan obat yang tepat pada saat yang tepat, dan dengan dosis/ takaran obat yang tepat. Risiko terjadi serangan epilepsi dapat dikurangi, dengan cara memberikan pengetahuan tentang manfaat penggunaan obat secara teratur dan sesuai anjuran dokter untuk mencegah serangan epilepsi, menumbuhkan kesadaran terhadap kualitas kesehatan pasien anak/ dewasa penderita epilepsi, serta menjaga kepatuhan terhadap pengobatan, waktu kontrol ke dokter, dan menghindari kondisi pemicu serangan ulang epilepsi. Hal ini sebaiknya ditunjang dengan pembuatan dokumentasi seluruh proses perawatan pasien epilepsi, yang harus dibawa setiap kali berobat.



#### **4.5. Rangkuman**

Pelayanan Farmasi Klinis pada pasien epilepsi harus disesuaikan dengan karakteristik khas masing-masing individu. Pasien epilepsi anak maupun dewasa memerlukan bantuan orang lain disekelilingnya, pada saat terkena serangan epilepsi, oleh karena itu penting untuk menjaga kepatuhan terhadap pengobatan, waktu control ke dokter, dan menghindari kondisi yang dapat memicu serangan ulang. Upaya lain adalah dengan pembuatan dokumentasi yang lengkap dan terinci bagi setiap pasien epilepsi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T., 2006. International League Against Epilepsy ILAE Treatment Guideline : Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes, *Epilepsia*, 47(7):1094-1120. Diakses dari <http://www.ilae.org/101111/j.1528-1167/pdf>, pada tanggal 22 April 2018.
2. Febriansiswanti, N.M.D., (Suwarba, I.G.N.M., Purnamayanti, A.), 2018. Pengaruh Pemberian Edukasi kepada Pengasuh Terhadap Tingkat Kepatuhan Pemberian Obat Anti Epilepsi Pada Anak dengan Epilepsi. Surabaya : Universitas Surabaya. Tesis. Repository.
3. Fischer, R.S., Avecedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C.E., Elger Jr, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Mosche, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. A Practical Clinical Definition of Epilepsy, *Epilepsia* 55(4):475-482. Diakses dari

<http://www.ilae.org/10.111.epi.12250/pdf>, pada tanggal; 22 April 2018.

4. Fischer, R.S., Saul, M., 2017. The 2017 ILAE Classification of Seizures. Stanford Epilepsy Center. *Epilepsia*, 58(4):1-9. Diakses dari <http://www.ilae.org/ClassificationSeizures/ILAE2017/Public.pptx>, pada tanggal 22 April 2018.
5. Falco-Water, J.J., Bleck, T., 2016. Treatment of Establish Status Epilepticus. *J. Clin. Med.*, 5, 49:1-8. Diakses dari <http://www.mdpi.com/journal/jcm>, pada tanggal 22 April 2018.
6. Glauzer, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E., Tomson, T., 2013. Updated ILAE Evidence Review of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes, *Epilepsia*, \*\*(\*):1-13. Diakses dari <http://www.ilae.org/101111/j.1528-1167/pdf>, pada tanggal 21 April 2018.
7. Harden, C.L., Meador, K.J., Pennell, P.B., Hauser, A., Gronseth, G.S., French, J.A., Wiebe, S., Thurman, D., Koppel, B.S., Kaplan, P.W., Robinson, J.N., Hopp, J., Ting, T.Y., Gidal, B., Hovinga, C.A., Wilner, A.N., Vazquez, B., Holmes,

- L., Krumholz, A., Finnell, A., Hirtz, D., Le Guen, C., 2009. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes, *Epilepsia*, 50(5):1237–1246. Diakses dari <http://www.ilae.org/10.1111/j.1528/1167.2009.02129.x>
8. Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016. Rekomendasi Penatalaksanaan Status Epileptikus. Jakarta : Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
  9. International League Against Epilepsy, 2014. The 2014 Definition of Epilepsy : A Perspective for Patients and Caregivers. *Epilepsia*, 55(4): . Diakses dari <http://www.ilae.org/>
  10. Modi, A.C., Rausch, J.R., Glauser, T.A., 2011. Patterns of Non Adherence to Antiepileptic Drug Therapy In Children with Newly Diagnosed Epilepsy. *JAMA*, 305(16):1669-1676. Diakses dari <http://www.neurology.org/content/pdf>, pada tanggal 26 Desember 2016.
  11. Parfati, N., (Sjamsiah, S., Fasich, Sjahrir, M.I.), 1989. Analisis Farmakokinetika : Ikatan Fenitoin – Protein Plasma. Surabaya : Universitas Airlangga. Tesis. Repository.

12. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Conolly, M.B., French, J., Guilloto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Mosche, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y-H., Zuberi, S.M., 2017. International League Against Epilepsy Classification of the Epilepsies : Position Paper of the ILAE Commission on the Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58 (4), 1-10. Diakses dari <http://www.ilae.org/Scheffer/pptx>. pada tanggal 22 April 2018.
13. Sidiq, B., Herini, E.S., Wibowo, T., 2013. Prognostic factors of epilepsy in patients with neonatal seizures history. *Pediatrica Indonesiana*, 54(4):218-222. Diakses dari <http://www.pediatricaindonesiana.org/285/589/1/SM/pdf>, pada tanggal 9 April 2018.
14. Smith, D.M., McGinnis, E.L., Walleigh, D.J., Abend, D.S., 2016. Management of Status Epilepticus in Children. *J. Clin. Med*, 5, 47. Diakses dari <http://www.mdpi.com/jcm/05/00047/v2>, pada tanggal 21 April 2018.
15. Sjahrir, M.I., 2010. *Drug Treatment in Epilepsy*. Materi Ajar Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Minat Farmasi Klinis. Tidak dipublikasi.

16. Sjahrir, M.I., 2010. *Pathophysiology of Epilepsy*. Materi Ajar Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Minat Farmasi Klinis. Tidak dipublikasi.
17. Suwarba, I.G.N.M., 2014. *Comprehensif Management of Neonatology : Emergency, Cardiology, and Neurology Aspect In Daily Practices*. PKP-XVII IKA, p.131-147
18. Suwarba, I.G.N.M., 2011. Insiden dan Karakteristik Klinik Epilepsi pada Anak. *Sari Pediatri*, 13(2):123-128
19. Trinka, E., Cock, H., Hesdorfer, D., Rosetti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., Shorwon, S., Lowenstein, D.H., 2015. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10):1515–1523. Diakses dari [http://www.ilae.org/Trinka\\_et\\_al/2015/Epilepsia](http://www.ilae.org/Trinka_et_al/2015/Epilepsia) pada tanggal 21 April 2018.
20. van Dijkman, S., Alvarez-Jimenez, R., Danhof, M., Pasqua, O.D., 2016. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12:10:1143-1156. Diakses dari <http://www.tandfonline.com/loi/iemt20>

## PROFIL FENITOIN DAN VALPROAT PADA TERAPI EPILEPSI

Buku ini merupakan karya tulis yang berisi tentang karakteristik khas Fenitoin dan Valproat yang merupakan obat pilihan untuk terapi epilepsi saat terjadi serangan akut, maupun terapi pemeliharaan untuk pencegahan serangan ulang epilepsi. Pembahasan difokuskan pada profil farmakokinetik Fenitoin dan Valproat yang memiliki indeks terapi sempit, bersifat meningkatkan enzim pemetabolisme, prinsip penyesuaian dosis, dan upaya meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat tersebut. Buku ini menampilkan profil Fenitoin dan Valproat pada subyek Indonesia, dan perbandingannya dengan subyek di beberapa negara lain. Buku ini berguna bagi mahasiswa Farmasi maupun praktisi Apoteker, dalam bidang industri farmasi, pelayanan kefarmasian di klinis dan komunitas.

**EPILEPSI! AYAN!**

