

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Monitoring Efek Samping Obat

Pemantauan Efek Samping Obat (MESO) adalah evaluasi tiap respon obat yang tidak diinginkan pada dosis lazim dikonsumsi guna tindakan pencegahan, pemeriksaan, dan terapi pada manusia. Tujuan MESO adalah untuk mendeteksi atau mengidentifikasi semua kemungkinan penyebab dari timbulnya efek yang tidak dikehendaki terutama efek samping frekuensi yang serius, tak diketahui serta yang jarang terjadi. Mencegah terulangnya reaksi obat dan meminimalisir kejadian reaksi obat yang merugikan.

Kegiatan untuk pemantauan dan pelaporan efek samping obat meliputi:

- a. Untuk menentukan terjadinya reaksi obat yang merugikan (ESO).
- b. Identifikasi obat dan pasien dengan efek samping obat yang berisiko tinggi.
- c. Laporan efek samping obat dievaluasi menggunakan algoritma Naranjo.
- d. Diskusi dan dokumentasi kejadian ESO oleh KFT (Komite Farmasi dan Terapi).
- e. Melaporkan ke Balai Besar Pengawasan Efek Samping Narkoba (Permenkes, 2016).

Efek samping obat diketahui terjadi dengan mekanisme fisiologi dan patologi, namun terkadang sulit untuk membedakan dikarenakan mekanisme terjadinya suatu penyakit yang sama. Adapun langkah-langkah untuk meminimalisir terjadinya ESO yaitu:

- a. Melakukan pemastian terhadap pasien yang menggunakan obat telah sesuai dan diberikan pada rentang dosis yang dianjurkan.
- b. Pengecekan ulang bahwa terjadinya ESO yang dicurigai pasca penggunaan obat, bukan sebelum pasien mengkonsumsi obat. Kemudian menanyakan kondisi yang tidak dikehendaki oleh pasien.
- c. Melakukan penentuan selang waktu, saat pertama menggunakan obat terkait terhadap kejadian awal efek samping yang ditimbulkan.
- d. Melakukan evaluasi terhadap ESO yang dicurigai dengan cara penghentian konsumsi obat maupun penyesuaian dosis. Jika

mengharuskan menggunakan obat yang aman maka perlu dilakukan pengawasan keberulangan terjadinya ESO.

- e. Menganalisa efek samping yang mungkin disebabkan oleh obat lain dan dapat menimbulkan reaksi pada pasien.
- f. Penggunaan pedoman terbaru dan relevan serta memiliki kualifikasi yang sesuai dan profesional terhadap kejadian ESO. Kemudian melakukan verifikasi, dengan cara melihat laporan kasus serupa sebelumnya terkait penggunaan obat dan ESO yang ditimbulkan.

Informasi yang diperlukan dalam pelaporan MESO dengan menggunakan formulir kuning, adalah sebagai berikut (BPOM, 2019).

1. Pasien
 - a. Identifikasi
 - b. Umur dan tanggal atau tahun lahir pasien
 - c. Jenis kelamin pasien
 - d. Berat badan pasien
2. Efek samping obat
 - a. Deskripsi efek samping obat
 - b. Waktu atau tanggal terjadinya efek samping obat
 - c. Waktu atau tanggal dilaporkannya efek samping obat
 - d. Hasil laboratorium atau tes yang lain (jika ada)
 - e. Informasi atau riwayat pasien yang sesuai
 - f. Puncak efek samping
3. Obat yang dicurigai
 - a. Nama obat (zat aktif atau nama dagang obat)
 - b. Dosis dan waktu pemberian obat
 - c. Tanggal penggunaan obat
 - d. Indikasi penggunaan obat
 - e. Informasi kejadian ESO membaik setelah obat dihentikan atau dosis dikurangi
 - f. Nomor bets obat
 - g. Informasi apakah ESO muncul saat obat diberikan
 - h. Obat yang dikonsumsi bersamaan dengan obat yang dicurigai beserta tanggal mulai mengkonsumsi obat itu
4. Pelapor
 - a. Nama, alamat dan nomor telepon
 - b. Pekerjaan atau profesi

1. Definisi Efek Samping

Efek samping obat (ESO) merupakan reaksi obat dalam penggunaannya di rentang dosis lazim yang ditujukan untuk preventif, diagnosis, dan terapi suatu gangguan kesehatan yang mampu menimbulkan respon merugikan pada manusia (BPOM, 2011). ESO (*Adverse drug reaction*) yaitu reaksi yang merujuk pada efek merugikan dan yang tak dikehendaki pada penggunaan suatu obat pada rentang dosis lazimnya dalam penggunaan tunggal maupun kombinasi. Kejadian ADR dapat menyebabkan obat yang dikonsumsi dihentikan pemberiannya atau dapat juga dikurangi dosis pemakaiannya (*Pharmacology Education*, 2019).

2. Klasifikasi Efek Samping

2.1 Tipe A bergabung dengan dosis (umum). Respon ini tergantung terhadap aktivitas farmakologis obat, yang masih bisa diprediksi serta memiliki angka mortalitas cenderung rendah. Efek perdarahan yang timbul pasca konsumsi warfarin. Pada pengatasan Tipe A dilakukan dengan penghentian penggunaan obat atau pengurangan dosis dan mempertimbangkan efek terapi kombinasi dari obat tersebut.

2.2 Tipe B tidak tergantung dengan dosis (tidak umum). Respon tipe B merupakan jenis ESO yang tak bergantung aktivitas farmakologi obat, tak bisa diprediksi dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Reaksi imunologis seperti syok anafilaksis setelah pemakaian antibiotik golongan penisilin. Pada pengatasan Tipe B biasanya dapat diatasi dengan menghentikan penggunaan obat dan dapat menghindari penggunaan obat.

2.3 Tipe C bergantung dengan dosis dan waktu (tidak umum). Respon tipe ini tergantung terhadap dosis kumulatif obat. Kelenjar adrenal yang disebabkan oleh konsumsi kortikosteroid, supresi hipotalamus, bifosfonat yang akhirnya menimbulkan gangguan tulang rahang. Untuk mengatasi reaksi tipe ini dapat dilakukan pengurangan dosis dan menghindarinya untuk pemakaian dalam waktu yang lama.

2.4 Tipe D bergantung dengan waktu (tidak umum). Respon tipe ini biasanya ditemukan sesudah konsumsi obat. Karsinogenesis merupakan proses awal mula terjadi kanker dan merupakan contoh dari reaksi tipe D. Efek samping obat tipe D sulit diatasi.

2.5 Tipe E penghentian obat (tidak umum). ESO akibat obat dihentikan secara spontanitas. Penghentian obat benzodiazepine dapat mengakibatkan insomnia dan kecemasan. Efek samping obat tipe E diatasi dengan cara pemberian informasi tentang obat dan *tapering off*.

2.6 Tipe F kegagalan terapi yang tidak terduga (umum). Bergantung dengan dosis, yang disebabkan karena interaksi obat contohnya resistensi terhadap agen antimikroba atau sub dosis kontrasepsi oral akibat penggunaan bersama induker enzim, ESO tipe F diminimalisir dengan cara menaikkan dosis dan melakukan pertimbangan efek terapi kombinasi (Schatz dan Weber, 2015).

B. Epilepsi

1. Definisi Epilepsi

Epilambanein adalah bahasa Yunani dari epilepsi yang berarti merebut ataupun diartikan mengambil. Sekitar 400 SM dan 200 M para ilmuwan Cecus, Hippocrates, Plinius, dan Aretaeus mengartikan kejang mayor dan minor. Pada saat itu Hippocrates menyatakan juga bahwa respon kejang berasal dari otak (Weaver, 2001).

Menurut *World Health Organization* (2016) epilepsi adalah salah satu penyakit kronis terjadi di otak kemudian menimbulkan gejala klinis berupa serangan yang berulang. Epilepsi diakibatkan oleh adanya ketidaknormalan kerja sementara bagian kecil maupun semua jaringan otak akibat adanya letupan listrik pada sel saraf peka terhadap rangsangan yang lebih dari biasanya kemudian mengakibatkan abnormalitas motorik, sensorik, otonom maupun psikis yang timbul secara mendadak. Epilepsi adalah penyakit otak yang sering ditemukan di dunia. Kejang diklasifikasikan menjadi dua kategori, berdasarkan gejala klinis dan data elektroensefalografi (EEG), kejang umum, kejang yang terjadi ketika aktivasi terjadi secara bersamaan di kedua belahan otak, seperti kejang spasme infantil, kejang klonik, kejang tonik, kejang mioklonik, absen/petit mal, dan kejang tonik-klonik (Grand mal). Kejang parsial atau fokal adalah kejang yang muncul ketika aktivasi terjadi di daerah tertentu pada otak, seperti kejang parsial sederhana dan kejang parsial kompleks (Ikawati, 2011).

Epilepsi merupakan sekumpulan gejala yang rumit timbul akibat banyaknya gangguan fungsi otak yang berat dengan ciri-ciri kejang berulang. Keadaan tersebut sering dihubungkan dengan kehilangan kesadaran, gerak yang berlebih, gangguan perilaku, dan mood

(Muttaqin, 2008). Hal ini menimbulkan berbagai pola klinis yang berbeda dan menyebabkan ketergantungan yang berkelanjutan dan cenderung mengalami perubahan berturut-turut pada gerakan, fenomena sensoris dan perilaku aneh, diikuti dengan penurunan kesadaran (Ginsberg, 2008).

Menurut Nevitt *et al.*, (2022) pada penelitian Murni (2018) epilepsi adalah gangguan neurologis umum dengan prevalensi global sekitar 1% dan diperkirakan kejadiannya 50 per 100.000 orang. Sekitar 60% hingga 70% orang dengan epilepsi akan menerima pengobatan jangka panjang untuk kejang, dan sebagian besar akan mengalami penurunan kejang setelah melakukan terapi antiepilepsi. Sebuah survei terhadap 76 persen responden AS oleh *Epilepsy Innovation Institute* menemukan bahwa jenis epilepsi yang paling umum pada orang dengan epilepsi adalah umum dan fokal. Epilepsi telah dinyatakan sebagai gangguan otak kronis yang lazim diderita oleh penduduk di seluruh dunia dan menyerang pada pediatri, remaja, dewasa maupun geriatri.

Kejang epilepsi adalah respon klinis akibat aktivitas saraf yang abnormal pada korteks serebral yang merupakan lapisan tipis yang membungkus otak besar atau serebrum. Kejang pada epilepsi adalah suatu manifestasi umum dan tak spesifik karena cedera neurologi. Kejang yang timbul sangat bervariasi tergantung pada area mana otak fungsional yang terlibat (Ikawati, 2011). Serangan berkala atau berulang merupakan gejala yang sering muncul pada epilepsi dan diakibatkan terlepasnya muatan listrik neuron otak yang berlebih dari biasanya (Harsono, 2011). Epilepsi merupakan penyakit yang memerlukan pengobatan yang lama. Kebanyakan pasien epilepsi membutuhkan terapi dalam jangka panjang (>3 bulan) (Mawuntu *et al.*, 2019).

2. Klasifikasi Epilepsi

Pada tahun 1981, *International League of Epilepsy* (ILAE) mengklasifikasikan epilepsi tergantung pada tipe kejang sebagai berikut:

2.1 Kejang Umum. Kejang umum adalah kejang yang melibatkan berbagai titik di dalam atau seluruh bagian otak. Kejang umum dapat berpengaruh terhadap kesadaran penderitanya. Hal tersebut dikarenakan pada area distribusi secara bilateral (kedua arah atau bolak-balik) ditemukan adanya gangguan kortikal dan subkortikal (dari lapisan luar dan menuju lapisan luar) (Berg dan Millichap, 2013).

Kejang umum dibedakan menjadi 6 tipe antara lain kejang absen, kejang tonik, kejang atonik, kejang klonik, kejang mioklonik, dan kejang tonik klonik.

2.1.1 Absen (*Petit Mal*). Absen adalah jenis kejang yang diidentifikasi saat hilangnya kesadaran yang mendadak diikuti dengan penghentian aktivitas motorik. Seseorang yang memiliki kejang absen akan berhenti beraktivitas secara mendadak contohnya adalah melamun dengan pandangnya yang kosong, kemudian kejang berhenti maka aktivitas akan kembali berlanjut seperti biasanya seakan tak terjadi apapun. Jenis kejang ini terjadi dalam waktu kurang dari 10 detik dan serangan tersebut terjadi berulang kali dalam sehari (Shorvon, 2010).

2.1.2 Mioklonik. Mioklonik merupakan suatu kejang idiopati dan dirangsang bila adanya suara yang bising, gerakan yang mengejutkan dan rangsangan cahaya. Hal ini terjadi terutama dalam beberapa jam pertama sesudah bangun ataupun saat tertidur (Shorvon, 2010). Kejang mioklonik adalah kontraksi otot yang berlangsung singkat, keras, dan melibatkan anggota tubuh di satu sisi maupun kedua sisi tubuh (Ropper, 2001).

2.1.3 Klonik. Kejang klonik merupakan kejang yang muncul dengan gerakan berirama pada tangan, kaki dan lazimnya terjadi pada seluruh sisi tubuh dan jarang terjadi (Brashers, 2007).

2.1.4 Tonik. Kejang tonik merupakan kejang yang muncul berupa kontraksi otot wajah dan membuka mata lebar, ekstensi leher serta kontraksi otot pernafasan, dapat berlangsung selama kurang lebih 60 detik (Shorvon, 2010). Kejang tonik biasanya muncul saat pasien sedang tidur dan apabila muncul pada saat keadaan pasien berdiri maka pasien akan terjatuh (Ikawati, 2011).

2.1.5 Tonik klonik (*Grand Mall*). Tonik-klonik adalah jenis kejang yang paling sering terjadi terjadi pada penderita epilepsi dengan persentase 10%. Pasien yang mula-mula berdiri dan mengalami kejang tonik klonik akan tiba-tiba terjatuh, dimulai pada fase tonik yang memiliki durasi 10-30 detik dan akan terjadi kaku pada sebagian organ tubuh, rasa terjepit pada rahang, kemudian terjadi sesak yang diikuti fase klonik dimana gerakan kejang berasal dari keempat anggota badan, terjadi gangguan pernafasan dan keluar air liur hingga mulut berbusa (Fauci *et al.*, 2008; Shorvon, 2010).

2.1.6 Atonik. Kejang atonik adalah kejang yang paling berat karena berkaitan dengan kerusakan otak dan muncul pada semua usia menyebabkan ketidakmampuan belajar (Shorvon, 2010). Kejang atonik sering dijumpai pada pasien pediatri dengan gejala kejang seperti kehilangan massa otot kemudian terjatuh (Utama dan Ganiswarna, 2009).

2.1.7 Spasme Infantil. Spasme infantil sering disebut sebagai sindrom Wester, yang muncul dengan kram dan ketegangan mendadak, lutut terangkat dan mencondongkan tubuh ke depan, sebagian besar muncul pada pasien berusia 3 hingga 12 bulan, dan lazimnya berhenti di umur 2 hingga 4 tahun (Hantoro, 2013; Ikawati, 2011).

2.2 Kejang Parsial. Kejang parsial merupakan kejang yang muncul pada area otak tertentu yang mulai aktif (Ikawati, 2011). Kejang parsial terbagi dalam beberapa kategori termasuk kejang parsial kompleks, parsial sederhana, dan parsial general sekunder. Kejang parsial sederhana muncul tidak menimbulkan gangguan kesadaran lazimnya ditemui pada korteks sensorimotor. Kejang parsial sederhana dikelompokkan menurut manifestasi klinisnya menjadi motorik, sensorik, dan otonom atau psikis. Kejang parsial kompleks biasanya terjadi dengan gangguan kesadaran, mempunyai pusat pada lobus temporal (Ropper, 2001).

2.2.1 Kejang Parsial Sederhana. Kejang parsial sederhana ditandai dengan tidak adanya gangguan kesadaran akibat penyakit serebral fokal. Kortikal abnormal ditemukan dibagian temporal dan lobus frontal serta hanya berlangsung cepat. Kejang parsial sederhana diklasifikasikan lagi berdasarkan manifestasi yang ditimbulkan yakni gejala motorik, sensorik khusus, dan psikologis. Pada manifestasi motorik akan dijumpai sentakan (*clonus*) muncul pada area frontal ataupun sentral dan berisiko menyebar pada area yang lain. Pada manifestasi sensori, penderita tersebut akan merasakan mati rasa, syok, nyeri dan adanya sensasi terbakar pada area tengah ataupun parietal. Manifestasi psikis yang timbul yakni terjadi pada kejang parsial kompleks akibat lesi pada lobus temporal, frontal, ataupun parietal (Shorvon, 2010).

2.2.2 Kejang Parsial Kompleks. Kejang parsial kompleks dibagi menjadi kejang parsial aura dan kejang parsial dengan gangguan kesadaran. Parsial aura adalah kejang yang tidak disertai menurunnya kesadaran, hanya terjadi dalam hitungan detik. Pada kejang aura sering

muncul sesak nafas. Kejang parsial kompleks lazimnya ditemukan adanya kesadaran yang menurun, gangguan gerakan dan pada kasus tertentu diikuti serangan tonik sehingga penderita akan mengalami kondisi kejang *petit mal* ataupun gejala motorik (Shorvon, 2010; Ikawati, 2011).

2.2.3 Kejang Umum Sekunder. Kejang umum sekunder merupakan kejang parsial dengan kemampuan yang bisa melebar dan beresiko menjadi kejang umum. Kejang parsial pada awalnya terjadi gangguan aura pada saat tertentu dimana akan menjadi kejang umum. Pada kondisi kejang ini cenderung ditemukan tipe tonik-klonik (Shorvon, 2010).

2.3 Kejang Yang tak Terklasifikasi. Kejang yang tak terklasifikasi adalah manifestasi kejang tak sesuai dengan pola klinik dan EEG yang telah diklasifikasikan ILAE. Sepertiga kejang pada penderita epilepsi adalah *unclassified seizure* (Shorvon, 2010). *Unclassified seizure* dapat terjadi akibat menghilangnya hasil diagnosa penting serta jenis kejang yang tidak diketahui penyebab letak fokusnya (Harijono dan Saleh, 2012).

3. Epidemiologi Epilepsi.

Epilepsi adalah salah satu penyakit syaraf gangguan saraf yang banyak diderita orang di seluruh dunia. Menurut WHO (2016) seseorang di segala usia, wilayah maupun tingkat ekonomi sosial dapat menderita epilepsi. Perbedaan kelompok tidak berpengaruh besar pada penyakit ini, tetapi pria diketahui lebih rentan terkena epilepsi dibanding dengan wanita. Insiden penyakit ini diketahui 80 kasus per 100.000 orang/tahun diseluruh dunia. Studi yang lain menyatakan bahwa adanya perbedaan dengan prevalensi sebelumnya yakni epilepsi terjadi antara 50 dan 120 penderita per 100.000 orang per tahun. Detail prevalensi yang dapat ditunjukkan saat ini yakni berkisar 4-10 kasus per 100 orang atau 40% dari pasien epilepsi berumur kurang dari 16 tahun dan 20% dari pasien geriatri (lebih dari 65 tahun) (Shorvon, 2010).

Kasus epilepsi cenderung ditemukan lebih banyak pada negara berkembang. Beberapa hal yang dinilai mempengaruhi jumlah penderita epilepsi pada negara berkembang adalah kurangnya asupan gizi, perawatan dan fasilitas kesehatan yang tak sesuai standar. Jumlah penderita epilepsi ditemukan lebih tinggi persentasenya pada masyarakat dengan ekonomi dan sosial yang rendah serta beberapa hal

berpengaruh terhadap kondisi tersebut yakni *habitual* dan rendahnya kesadaran akan kesehatan. Salah satu faktor resiko epilepsi adalah cedera otak, infeksi otak atau penyakit otak lainnya (Shorvon, 2010).

Jumlah kasus di Indonesia sulit diperkirakan karena dengan tidak adanya kejang, pasien tampak normal dan semua data laboratorium normal. Seseorang dengan menderita epilepsi memiliki stigma tertentu dan dapat menimbulkan perasaan minder malu ataupun tak mau mengakuinya. Namun penelitian telah menyebutkan bahwa prevalensi epilepsi pada negara Indonesia berkisar antara 0,5% -2% populasi masyarakat Indonesia (Ikawati, 2011).

Sekitar 60% orang dengan penderita epilepsi biasanya berhenti mengalami kejang pada waktu 5 tahun pasca diagnosis dan 50% sisanya cenderung melakukan penghentian pengobatan. Sekitar 20% kasus epilepsi telah diobati, tetapi penderita dinilai rendahnya kepatuhan penderita terhadap terapi yang dilakukan, 20% yang lain menjalani terapi tetapi terdapat fase kambuh. Penderita yang tak patuh akan terapi tetap mengalami penurunan jumlah episod kekambuhan kejadian kejang dan keparahan kejang yang dialami karena konsumsi obat antikonvulsan (Shorvon, 2010).

4. Etiologis Epilepsi

Epilepsi bukanlah penyakit menular. Etiologi epilepsi dibagi menjadi 2 macam yakni idiopatik dan simptomatik. Idiopatik disebut sebagai etiologi primer, dimana etiologi epilepsi tidak diketahui atau belum ditentukan dan merupakan tanda gangguan otak (Ropper, 2001).

Epilepsi simptomatik dengan penyebab yang diketahui disebut etiologi sekunder. Malformasi kongenital saat lahir dapat mengakibatkan jaringan otak yang abnormal, dan cedera pada saat lahir atau selama perkembangan dapat mengakibatkan jaringan otak yang abnormal (Raharjo, 2007). Cedera kepala berat, stroke yang berakibat pada menurunnya asupan O₂ ke otak, infeksi otak, tumor otak, sindrom genetik tertentu merupakan penyebab lain yang dapat menimbulkan epilepsi (WHO, 2016).

5. Patofisiologis

Kejang merupakan manifestasi paroksismal dari sifat listrik pada korteks serebral. Kejang terjadi secara mendadak saat ketidakseimbangan antara kekuatan pemicu (*excitatory*) dan penghambatan (*inhibitor*) pada jaringan neuron kortikal (Ikawati, 2011). Dalam kondisi normal, impuls saraf yang berasal pada otak

kemudian diperantarai oleh neurotransmitter (GABA) melewati sel saraf ke organ lain ditubuh. Jika arus listrik pada neuron tidak seimbang dan menyebabkan kejang, maka sistem tersebut tidak bekerja dengan baik (Astuti, 2008). Ketidakseimbangan arus karena kurangnya transmisi penghambatan, yang terjadi setelah pemberian antagonis GABA atau selama penghentian pemberian GABA (alkohol, benzodiazepin), atau ketika rangsangan meningkat, seperti glutamat atau peningkatan efek asam aspartat (Ikawati, 2011).

C. Obat Antikonvulsan

Antikonvulsan adalah golongan obat yang biasa digunakan untuk kasus kejang. Mekanisme kerja obat antikonvulsan yang paling penting adalah untuk mencegah depolarisasi neuron dan fokus epilepsi yang berlebihan, dan untuk mencegah depolarisasi neuron normal akibat pengaruh fokus epilepsi (Gunawan *et al.*, 2016). Obat antiepilepsi bekerja dengan menghambat timbulnya dan penyebaran kejang. Namun, biasanya obat antiepilepsi lebih cenderung membatasi penyebaran kejang dari pada menghentikan proses kejang. Oleh karena itu, secara umum ada dua mekanisme aksi, peningkatan inhibisi GABA ergik dan penurunan rangsang, diikuti oleh perubahan konduksi ion: Na^+ , Ca^{2+} , K^+ dan Cl^- atau aktivitas neurotransmitter (Porter, 2001).

1. Golongan Hidantoin

Antikonvulsan golongan ini contohnya adalah fenitoin, melfenitoin, dan etitoin. Fenitoin merupakan obat andalan pengobatan sebagian besar jenis epilepsi. Fenitoin merupakan obat epilepsi pertama dan ditemukan pada tahun 1938 (Porter dan Meldrum, 2002). Obat ini memiliki efektivitas terhadap kejang parsial dan kejang tonik-klonik namun kurang cocok bila digunakan pada kejang absen (Ortinski dan Meador, 2004). Fenitoin bekerja dengan menghambat saluran natrium yang tidak aktif dan menghambat durasi pemulihan. Fenitoin dalam konsentrasi yang sangat tinggi memiliki kemampuan untuk memblokir saluran kalsium yang kemudian menimbulkan gangguan pada pelepasan neurotransmitter monoamin (Williams dan Wilkins, 2009).

Fenitoin diindikasikan untuk pengobatan kejang tonik-klonik umum dan kejang parsial seperti epilepsi. Ini juga digunakan untuk mengobati status epileptikus dan kejang yang berkepanjangan. Dosis fenitoin perlu disesuaikan dengan usia pasien. Kontraindikasi terhadap fenitoin adalah hipersensitivitas terhadap fenitoin atau riwayat

hepatotoksisitas dari fenitoin. Fenitoin harus digunakan dengan hati-hati dalam kondisi khusus seperti penyakit kardiovaskular, hipotiroidisme, dan diabetes. Efek samping yang paling umum adalah ruam atau hipersensitivitas, *Stevens Johnson syndrome*, demam, pengerasan kulit wajah, dan ataksia (Porter dan Meldrum, 2002). *Emesis*, pusing, tremor, pandangan kabur, *diplopia*, nistagmus, ataksia, vertigo, dan letargi merupakan ESO lain penggunaan fenitoin (Wibowo dan Gofir, 2011). Dosis yang terlalu tinggi dalam penggunaannya dan digunakan pada waktu yang lama akan menimbulkan toksisitas, meningkatkan frekuensi kejang, gangguan GI seperti sembelit, mual dan muntah, perilaku yang berubah, *hyperplasia* (terjadi pada 20% pengguna fenitoin), kelainan tulang menjadi lunak (Osteomalasia) dan anemia megaloblastik (McNamara, 2003).

2. Golongan Barbiturat

Barbiturat efektif sebagai antikonvulsan yang dimanfaatkan untuk hipnotik dan sedatif. Lazimnya golongan barbiturat kerja lama yang sering digunakan untuk terapi. Barbiturat bekerja dengan cara menghambat oksidasi mitokondria yang berefek pada penurunan sintesis fosfat yang berguna menghasilkan neurotransmitter ACh dan juga guna repolarisasi membran sel saraf (Gunawan *et al.*, 2016).

3. Golongan Oksazolidindion

Indikasi utama untuk trimetadone adalah serangan tiba-tiba murni atau gangguan kesadaran. Trimethadion memiliki kemampuan untuk memberikan gambaran normal pada EEG dan menghilangkan kesalahan EEG yang disebabkan oleh hiperventilasi, namun setelah etosuksimid banyak digunakan, Trimetadion tidak lagi tersedia di Indonesia. Obat antiepilepsi suksinimida yang digunakan secara klinis termasuk etosuksimid, metsuksimid, dan fensuksimid. (Gunawan *et al.*, 2016).

4. Golongan Sukasinimid

Obat antiepilepsi suksinimida yang digunakan secara klinis termasuk etosuksimid, metsuksimid dan fensuksimid. Etosuksimid, memiliki sifat antipentazol terkuat serta selektif pada bangkitan lena. Etosuksimid efektif digunakan pada kejang mioklonik dan bangkitan akinetik. Etosuksimid tidak berpengaruh pada kejang tonik-klonik parsial dan umum kompleks atau kejang pada pasien dengan cedera otak yang parah (Gunawan *et al.*, 2016).

5. Karbamazepin

Karbamazepin saat ini merupakan pengobatan lini pertama untuk beberapa episode di Amerika Serikat dan Eropa. Karbamazepin juga telah terbukti mempotensiasi reseptor *gamma aminobutyric acid* (GABA). (Hidayati, 2020). Mekanisme karbamazepin dalam menghasilkan efek antiepilepsi yaitu dengan inaktivasi kanal ion natrium sehingga menurunkan kemampuan saraf untuk menghantarkan muatan listrik. Dosis yang digunakan adalah 200-2400 mg/hari. Mekanisme kerjanya yakni menurunkan transmisi impuls yang tidak normal pada otak yang berguna untuk melakukan blokir saluran ion natrium kemudian akan terjadi penghabatan potensi kerja berulang pada pasien (Mycek et al., 2001). Manfaat lain obat ini dapat berguna untuk meredakan depresi dan menaikkan tingkat kewaspadaan. ESO yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan karbamazepin antara lain emesis, pusing, vertigo, ataksia, penglihatan kabur, dan *Stevens Johnson syndrome* bila digunakan dalam waktu yang lama (Utama dan Ganiswarna, 2009). Obat ini sering diberikan pada penderita dengan kejang parsial dan tonik-klonik umum.

6. Golongan Benzodiazepin

Golongan benzodiazepine bertindak sebagai agonis reseptor GABA, meningkatkan pengiriman inhibitor dengan mengaktifkan aksi reseptor GABA. Kelas benzodiazepin tertentu digunakan sebagai antikonvulsan, terutama dalam pengobatan epilepsi (Gunawan *et al.*, 2016).

7. Asam Valproat

Valproat merupakan obat yang terdaftar dalam Formularium Nasional. Asam Valproat dijelaskan dalam Formularium Nasional dapat digunakan untuk epilepsi umum (*Epilepsy General*) (Kementerian Kesehatan, 2016). Mekanisme kerja obat valproat dapat mengubah sintesis dan menyebabkan degradasi asam gamma-aminobutyric (GABA) dan hiperpolarisasi potensi istirahat dari neuromembran karena peningkatan konduktivitas membran kalium (K⁺). Efek antikonvulsan valproat bergantung pada meningkatnya kadar GABA di otak dan penghambatan neurotransmitter pada SSP (Gunawan *et al.*, 2016). Indikasi dan kontraindikasi asam valproat terlihat pada wanita hamil, reaksi hipersensitivitas, insufisiensi hati, dan riwayat keluarga. Sehingga peringatan penggunaan asam valproat perlu diperhatikan. ESO penggunaan asam valproat dapat

menimbulkan mual, muntah, pusing, vertigo, ataksia, pandangan kabur dan *Stevens Johnson syndrome* pada penggunaan jangka panjang (Utama dan Ganiswarna, 2009). ESO asam valproat dapat diklasifikasikan menurut rentang umur, ciri khas ESO itu sendiri, dan banyaknya kasus epilepsi (Diederich *et al.*, 2010).

8. Golongan Pyrrolidine

Pyrrolidine bekerja untuk mengobati epilepsi dengan memperlambat arus listrik antar saraf. Obat ini digunakan sebagai terapi tambahan. Obat levetiracetam adalah contoh obat pyrrolidine. Levetiracetam adalah obat antiepilepsi pilihan terbaik untuk pasien sakit kritis karena memiliki efek samping yang dapat diterima dan interaksi minimal dengan obat lain. Saat ini levetiracetam belum tersedia di berbagai tempat layaknya fenitoin, hal ini juga berkaitan dengan biaya per pemakaian levetiracetam yang lebih tinggi (Caballero *et al.*, 2013). Obat ini dapat diberikan menggunakan strategi dosis muatan untuk mencapai efek terapeutik dengan cepat. berat. Levetiracetam memiliki komplikasi yang lebih rendah dan lebih aman karena penggunaan levetiracetam tidak memengaruhi fungsi keseimbangan dan dapat ditoleransi oleh tubuh dalam jangka waktu yang cepat sehingga levetiracetam dapat digunakan sebagai terapi tunggal dan dapat direkomendasikan untuk pasien yang lebih tua namun dalam kategori penggunaan jangka panjang, levetiracetam dapat menimbulkan komplikasi neuropsikiatri (Harris *et al.*, 2020).

9. Antiepilepsi Lain

Obat antiepilepsi lain seperti fenasemid adalah turunan fenitoin dan kurang efektif dibandingkan fenitoin. Obat ini memiliki sifat yang toksik hingga menimbulkan reaksi idiosinkrasi, kerusakan organ hati, kerusakan organ ginjal, dan anemia aplastik; hanya digunakan pada kejang parsial refrakter (Gunawan *et al.*, 2016).

D. Landasan Teori

Pemantauan efek samping obat merupakan pemantauan reaksi obat yang tidak dikehendaki yang digunakan sesuai rentang dosis lazim guna tujuan profilaksis, diagnostik, dan terapeutik. ESO merupakan reaksi yang cenderung merugikan dan tidak dikehendaki pada penggunaan obat dalam range dosis lazim digunakan pada manusia untuk mencegah, mendiagnosa, ataupun mengobati penyakit dan mengubah fungsi fisiologis (Badan POM RI, 2006).

Dalam meminimalkan risiko ESO, penting untuk memantau ESO dan reaksi yang tidak dikehendaki dari penggunaan obat khususnya dalam penelitian ini adalah obat antikonvulsan. Pemberian obat antikonvulsan bersifat individual. Khasiat khusus ini berpotensi menimbulkan efek samping karena siklus terapi panjang dan tidak jarang membutuhkan lebih dari satu obat. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa efek gangguan memori bersifat reversible dan kumulatif timbul pada penderita epilepsi kemungkinan besar diakibatkan oleh penggunaan antikonvulsan dalam jangka waktu yang lama memiliki efek negatif dan positif pada kemampuan kognitif pasien epilepsi dan mampu meningkatkan kemampuan kognitif pada perilaku pasien dengan mengurangi bangkitan kejang, efek modulasi pada neurotransmitter dan efek psikotropika. Obat paling mempengaruhi fungsi kognitif dan memori yaitu fenobarbital dan fenitoin (Mustarsid *et al.*, 2016).

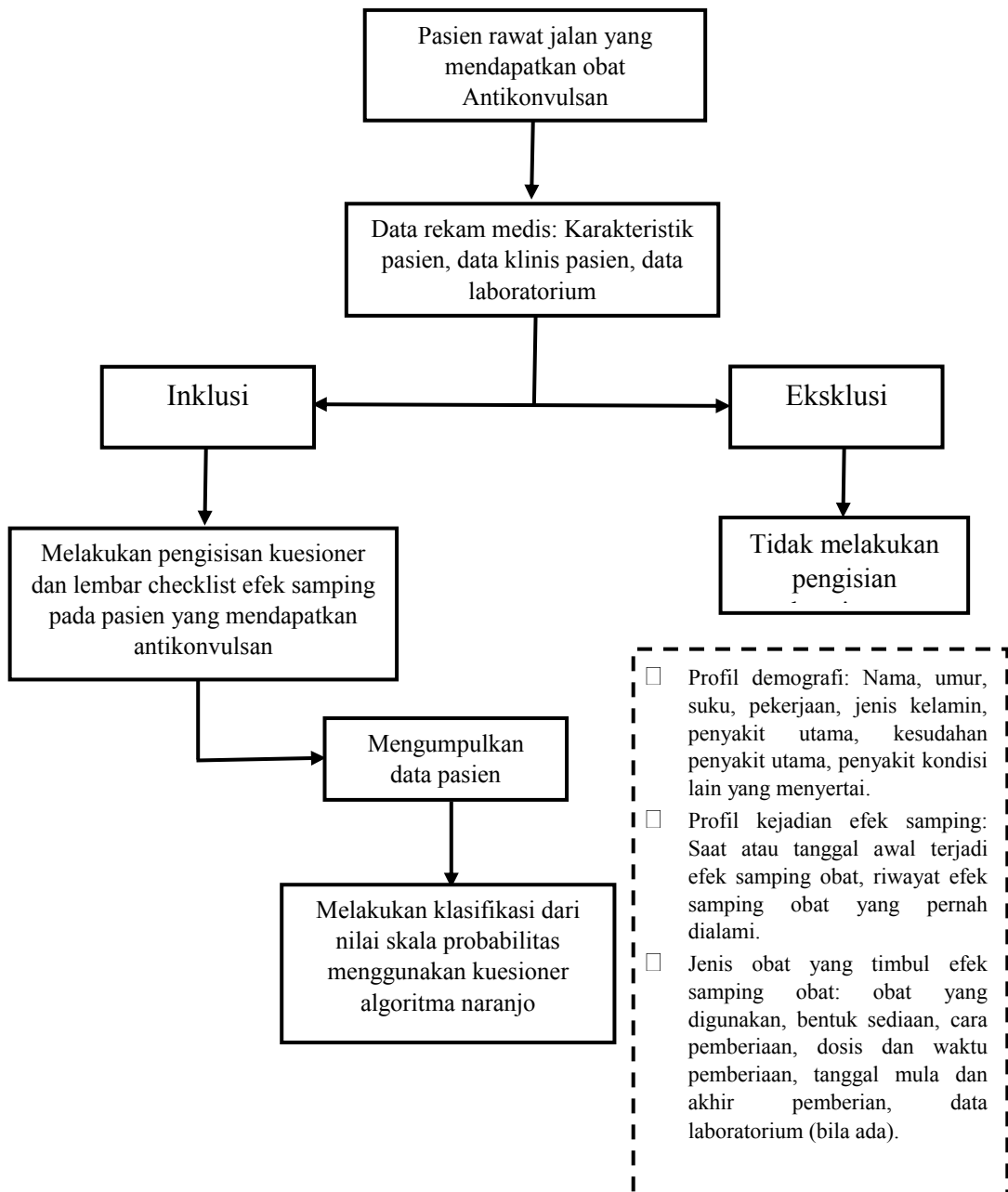
Terapi epilepsi yang sering diberikan menggunakan antikonvulsan antara lain fenitoin, valproat, klobazam, dan karbamazepin. Menurut Sari *et al.*, (2018) pada penelitian yang berjudul pemantauan efek samping obat antikonvulsan pada pasien epilepsi rawat jalan di RSUP Fatmawati periode Maret sampai Mei 2017 menunjukkan bahwa pada 76 responden mengkonsumsi karbamazepin, fenitoin, asam valproat, atau kombinasi obat-obatan tersebut. Efek samping karbamazepin yang paling sering adalah kantuk pada 6 subjek (15,79%). Fenitoin menyebabkan kelelahan pada 5 subjek (13,16%), sedangkan asam valproat menyebabkan tremor pada 6 pasien (15,79%) sebagai efek samping.

Menurut Aprilianti *et al.*, (2019) pada penelitian yang berjudul pemantauan respon klinis penderita epilepsi gran mal pada lansia yang mendapat terapi fenitoin di apotek rawat jalan rumah sakit Malang menyatakan bahwa 19 responden, dimana 8 responden (42%) adalah laki-laki dan 11 responden (58%) berasal dari penelitian. Hasil kurang lebih 27,06% Responden menjawab ya menggunakan fenitoin memiliki efek samping, sedangkan yang menjawab tidak atau tidak mengalami efek samping sesuai kuesioner yaitu (78,94%). Efek samping yang paling umum di antara responden adalah pusing, yang dilaporkan oleh 7 responden, dan efek samping lainnya semboyongan, berputarnya bola mata, sukar bicara.

Menurut Ortinskia *et al.*, (2004), menyatakan bahwa obat antiepilepsi merupakan pertimbangan pengobatan utama bagi pasien epilepsi. Obat antiepilepsi dapat menimbulkan efek samping positif maupun negatif yaitu efek pada suasana hati. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.1 Dokumen No. 72 tahun 2016 menyarankan agar pemantauan efek samping obat menjadi standar pelayanan farmasi rumah sakit. Para peneliti ingin mengetahui potensi efek samping seperti karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat, dan antikonvulsan lainnya dengan indeks terapi sempit dan telah diketahui efek sampingnya.

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar 1 dibawah.



Gambar 1. Kerangka Konsep

F. Keterangan Empiris

Berdasarkan dari latar belakang di atas, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian meliputi:

Pertama, adanya bentuk manifestasi efek samping obat antikonvulsan pada pasien epilepsi yang muncul seperti mual, muntah, vertigo, gangguan keseimbangan, kantuk, pusing dan kelelahan.

Kedua, efek samping obat antikonvulsan pada pasien epilepsi dari nilai skala probabilitas diperoleh hasil mungkin "*probable*" dan meragukan "*possible*" yang artinya efek samping yang dialami pasien merupakan *adverse drug reaction*. berdasarkan kategori skor dari algoritma Naranjo.