

IDENTIFIKASI PERMASALAHAN DOSIS DAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN ASKES DAN UMUM PENDERITA EPILEPSI DI RSUD Prof. Dr. MARGONO SOEKARDJO PURWOKERTO

Siska Anggita Listiana, Didik Setiawan, Susanti

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Puwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh,
PO BOX 202, Purwokerto 53182

ABSTRAK

Epilepsi merupakan masalah kesehatan yang menonjol di masyarakat, karena permasalahan tidak hanya dari segi medik tetapi juga sosial dan ekonomi yang menimpa penderita maupun keluarganya. Pengobatan epilepsi banyak digunakan untuk mengatasi kejang juga keluhan lain sehingga obat yang dibutuhkan banyak dan kemungkinan besar ada permasalahan dosis dan interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi permasalahan dosis dan interaksi obat pada pasien Askes dan Umum penderita Epilepsi di Rumah Sakit Prof Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* dan metode pengambilan data secara retrospektif dari rekam medik pasien. Dari 88 sampel pasien yang masuk dalam penelitian yaitu 44 pasien umum dan 44 pasien askes. Rata-rata usia pasien epilepsi pada kelompok umum dan askes selama penelitian adalah 31,81 & 33,50 tahun. Jenis kelamin laki-laki pasien epilepsi dari kelompok umum dan askes lebih banyak (47/53,3%). Pasien epilepsi kelompok umum yang mendapatkan dosis kurang yaitu 4(9,1%) dan kelompok askes sebanyak 3(6,8%) kasus. Sedangkan pasien yang mendapatkan dosis berlebih hanya terdapat pada kelompok umum yaitu 1(2,3%). Kejadian interaksi obat pada pasien umum sebesar 17(38,6%) dan pasien askes 15(34,1%) kasus. Dari hasil statistik menunjukkan ($p>0,05$) bahwa permasalahan dosis dan kejadian interaksi obat tidak ada perbedaan yang bermakna antara pasien umum dan askes penderita epilepsi. Pasien yang mengalami permasalahan dosis kurang, dosis lebih dan kejadian interaksi obat pada pasien askes dan umum tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Kata kunci: *epilepsi*, dosis, interaksi obat, pasien umum dan askes

ABSTRACT

Epilepsy is one of common illness that occurs in society, not only in the matter of medical side but also social and economy to the patients or family. Treatment of epilepsy is used for long period to overcome catalepsy and other complains, therefore, and there is possibility to encounter dosage problem and drug interaction. This research was done to identify dosage problem and drug interaction to Health Insurance (Askes) and regular patients in Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Public Hospital. The method of this research was analytic observational through "Cross Sectional design" and retrospective data memory from patient medical record. There were 88 patients as samples, 44 regular and 44 "Askes" patients. In average of patient ages of regular and Askes patients were 31,81 & 33,50 years old. Male were more dominant in regular and Askes groups

(47/53.3%). *Epilepsy patients experience the lack of dosage was 4(9.1%) in regular and 3(6.8%) in Askes patients. Patients received excessive dosage we of regular patient 1(2.3%). Drugs interaction on the other hand, genesis to regular patients was 17(38.6%) and 15(34.1%) of Askes patients. Of statistically showed ($p>0.05$) that there was no significant difference in interaction and dosage problem in regular and Askes epilepsy patients. It can be concluded that there was no significant difference in the lack of dosage, over dosage and interaction between regular and Askes patients.*

Keyword: *epilepsy, dosage, drugs interaction, regular patients and Askes patients.*

Pendahuluan

Dalam kehidupan sehari-hari, Epilepsi merupakan salah satu masalah kesehatan yang menonjol di masyarakat, karena permasalahan tidak hanya dari segi medik tetapi juga sosial dan ekonomi yang menimpa penderita maupun keluarganya. Epilepsi merupakan salah satu penyakit saraf yang sering dijumpai, terdapat pada semua bangsa, segala usia yaitu 1 - 3% dimana laki-laki sedikit lebih banyak dari wanita (Djoenaidi, 2000).

Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita, tanpa memandang umur dan ras. Secara umum jumlah penderita epilepsi meliputi 1 - 2% populasi, puncak insiden terdapat pada golongan anak dan lanjut usia. Para peneliti umumnya mendapatkan insidens 20 - 70 per 100.000 per tahun dan prevalensi sekitar 0,5 - 2 per 100.000 pada populasi umum. Sedangkan pada populasi anak

diperkirakan 0,3 - 0,4% di antaranya menderita epilepsi (Baker *et al.*, 1999).

Peneliti dari Afrika telah banyak melakukan penelitian epidemiologi epilepsi yang menunjukkan berbagai tingkat prevalensi yaitu 2,1 - 58 per 1000 populasi. Prevalensi yang menduduki angka tertinggi telah dilaporkan di Kamerun, Liberia, Nigeria dan Ethiopia, sedangkan tingkat yang terendah berada di Afrika Utara dan di Afrika Selatan (Amadou *et al.*, 2003).

Peneliti dari India yang bernama Sridharan dan Murthy bahwa pada tahun 1999 jumlah penderita epilepsi mengalami peningkatan menjadi 5,5 juta berdasarkan studi populasi. Sedangkan jumlah kasus baru pada epilepsi mendekati angka 0,5 juta, dikarenakan 75% di India masyarakat hidup di pedesaan. Tingkat prevalensi di daerah perkotaan dan pedesaan masing-masing adalah 5,27 dan 5,38 per 1000 dari jumlah populasi. Di Indonesia penelitian epidemiologik tentang epilepsi belum

pernah dilakukan, namun bila dipakai angka prevalensi yang dikemukakan, maka dapat diperkirakan bahwa bila penduduk Indonesia saat ini sekitar 220 juta akan ditemukan antara 1,1 sampai 4,4 juta penderita penyandang epilepsi. Pada penelitian sebelumnya pada tahun 1998 di RS Hasan Sadikin, Bandung dari 1.320 pasien epilepsi yang menunjukkan bahwa 42,6% mengalami keterkaitan epilepsi lokal (Suryani, 2007).

Pengobatan epilepsi banyak dilakukan dengan menggunakan obat antiepilepsi (OAE) yaitu seperti fenitoin, valproat, clobazam, dan carbamazepin. Dari penelitian yang dilakukan dari 79 pasien didapat 54,43% pasien memiliki etiologi primer yaitu 40 pasien, 51% mengalami kejang sekunder, 81% mengalami kejang tonik-klonik umum, 17,7% kejang parsial dan 1,3% kejang mioklonik. Sehingga didapat persentase penggunaan obat seperti fenitoin 86,08%, asam valproat 30,38%, clobazam 26,58% dan carbamazepin 10,13% baik digunakan tunggal ataupun kombinasi (Manjula *et al.*, 2002). Berdasarkan studi populasi mengenai pemanfaatan OAE menunjukkan bahwa 19,24% pasien epilepsi menggunakan politerapi dengan obat OAE. Dan dalam studi terbaru pada pasien anak-anak

maupun dewasa, menunjukkan bahwa 64% menggunakan politerapi dengan dua jenis obat atau lebih obat anti epilepsi, dan 35% pasien dewasa menderita gangguan SSP (sistem saraf pusat) terkait kondisi komorbiditas. Sehingga dalam hal ini penggunaan secara politerapi pada OAE memiliki resiko yang besar terjadinya interaksi obat yang dapat mengakibatkan gangguan pada sistem saraf pusat (Johannessen *et al.*, 2007).

Di dalam permasalahan dosis pada OAE, telah dilaporkan bahwa sebanyak 20% pasien epilepsi khususnya pada anak-anak mengalami hiperplasia ginggiva yaitu pertumbuhan gigi yang berlebih dengan ditandai gusi yang membesar dan terjadi pendarahan akibat penggunaan fenitoin dengan dosis berlebih. Selain itu juga dari 79 pasien telah dilaporkan 15 kasus pasien mengalami muntah, 5 pasien mengalami takikardia dan ada juga pasien yang mengalami kematian mendadak akibat menggunakan asam valproat dengan dosis tinggi dalam jangka panjang (Whyte *et al.*, 2002).

Sistem perlindungan sosial yang ada saat ini adalah sistem asuransi kesehatan yang salah satunya diselenggarakan oleh PT Askes yang

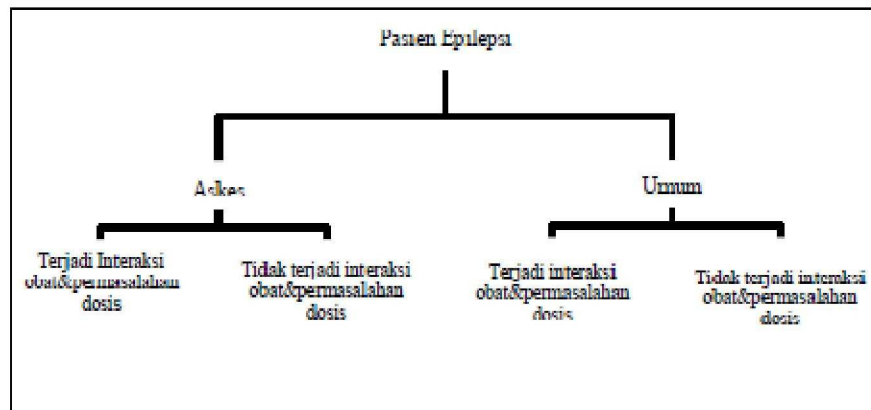
tersebar di beberapa rumah sakit di Indonesia, dalam usaha meningkatkan kualitas pengobatan. Penelitian mengenai tingkat kepuasan pasien Askes dan umum dengan biaya sendiri, dilihat dari 25 responden yang menggunakan fasilitas Askes ternyata prosentase terbesar mereka mengatakan bahwa pelayanan dalam pemberian obat kurang memuaskan (80%), sedangkan untuk mereka yang menggunakan pelayanan pada pasien umum ternyata prosentase terbesar (60%). Kurang memuaskannya pelayanan pengobatan dalam hal ini sering terjadi tidak tepatnya waktu pemberian obat kepada pasien dan obat yang diberikan rata-rata obat generik dengan jumlah obat seadanya dan harganya cukup terjangkau, namun masyarakat (pasien) cenderung ingin sembuh dengan cepat (Yuniningsih, 2002). Untuk itu perlu dilakukan penelitian terkait permasalahan dosis dan interaksi obat pada pasien Askes dan

Umum penderita Epilepsi di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto.

Metode Penelitian

Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik yaitu, penelitian diarahkan untuk menjelaskan suatu keadaan atau situasi. Penelitian ini menggunakan pendekatan analitik dengan rancangan penelitian secara *cross sectional* mengenai permasalahan dosis dan interaksi obat pada penyakit Epilepsi pasien Askes dan Umum. Penelitian ini untuk mempelajari faktor-faktor risiko dengan efek, dengan cara pendekatan, observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat (*point time approach*). Artinya, tiap subjek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan pengukuran dilakukan terhadap status karakter atau variabel subjek pada saat pemeriksaan. Hal ini tidak berarti bahwa semua subjek penelitian diamati pada waktu yang sama (Notoatmodjo, 2002).



Gambar 1. Skema Rancangan Penelitian *Cross Sectional*

Variabel Penelitian

Variabel adalah sesuatu yang digunakan sebagai ciri, sifat, atau ukuran yang dimiliki atau didapatkan oleh satuan penelitian tentang sesuatu konsep pengertian tertentu. Variabel-variabel penelitian yang akan diteliti dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Variabel bebas (*independent variable*): Sumber pembiayaan pada pasien Askes dan Umum
2. Variabel tergantung (*dependent variable*): Adanya permasalahan dosis dan interaksi obat

Definisi Variabel Operasional

1. Pasien adalah pasien askes dan umum pada penderita yang mengalami penyakit epilepsi yang menjalani rawat jalan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto.

2. Rumah Sakit adalah tempat untuk memperoleh data penelitian pada pasien Askes dan Umum di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo.

3. Pasien askes adalah peserta wajib Askes atau keluarganya yang dijamin biaya perawatannya oleh PT Askes.

4. Pasien umum adalah pasien yang biaya perawatannya ditanggung sendiri (biaya sendiri).

5. Permasalahan dosis adalah apabila pasien tidak mendapatkan dosis yang sesuai, meliputi dosis berlebih dan dosis kurang

6. Dosis berlebih adalah dosis obat yang terlalu besar atau frekuensi pemberiannya melebihi dosis standar pada guideline epilepsi tahun 2010 dan jurnal berdasarkan FDA (*Food and Drugs Assosiation*).

7. Dosis kurang adalah dosis obat yang terlalu kecil atau frekuensi pemberiannya lebih kecil dari dosis standar guideline epilepsi tahun 2010 dan jurnal berdasarkan FDA (*Food and Drugs Assosiation*).

8. Interaksi obat adalah interaksi antara obat satu dengan obat lain yang menimbulkan efek yang tidak diharapkan dengan mengambil data pengobatan pada rekam medik pasien epilepsi kemudian diolah dengan melihat literatur pada buku *Stockley's Drug Interaction* dan *www.drugs.com*

Bahan dan Alat

Penelitian ini dilakukan pada pasien yang menderita penyakit epilepsi

yang dirawat jalan pada pasien Askes dan Umum di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo.

Data rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi:

1. Pasien yang dirawat jalan
2. Pasien yang didiagnosa epilepsi
3. Pasien epilepsi yang memiliki data pengobatan lengkap

Data rekam medik yang memenuhi kriteria eksklusi:

1. Pasien peserta asuransi kesehatan lain diluar dari PT Askes

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik kategorik tidak berpasangan (Sopiyudin, 2005).

Rumus :

$$N_1 = N_2 = \left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Z_{α} = kesalahan tipe I yaitu 5% = 1,64

Z_{β} = kesalahan tipe II yaitu 20% = 0,84

P_2 = persentase pasien epilepsi yang mengalami permasalahan dosis = 8%

$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,08 = 0,92$

$P_1 - P_2$ = selisih proporsi pasien epilepsi yang mengalami permasalahan dosis minimal yang dianggap bermakna ditetapkan 0,2

Jadi :

$$P_1 = P_2 + 0,2 = 0,08 + 0,2 = 0,28$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,28 = 0,72$$

$$P = \frac{P_1 - P_2}{2} = \frac{0,28 - 0,08}{2} = 0,18$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,18 = 0,82$$

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai studi deskriptif dan intervensi farmakoterapi pada pasien epilepsi di Swedia Selatan mengenai *Drug Related Problems* (DRPs) pada tingkat kejadian epilepsi yang mengalami permasalahan dosis (dosis

berlebih) sebesar 8% (Patrik, 2002). Kesalahan tipe I sebesar 5% sehingga $Z\alpha=1,64$. Kesalahan tipe II sebesar 20% sehingga $Z\beta=0,84$ dengan perbedaan rerata minimal yang dianggap bermakna sebesar 0,2. Maka didapat jumlah sampel sebesar:

$$\begin{aligned}
 N_1 = N_2 &= \left(\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2 \\
 &= \left(\frac{1,64\sqrt{2 \times 0,18} + 0,84\sqrt{0,28 \times 0,72 + 0,08 \times 0,92}}{(0,28 - 0,08)^2} \right)^2 \\
 &= \left(\frac{1,64\sqrt{0,2952} + 0,84\sqrt{0,24 + 0,2752}}{0,04} \right)^2 \\
 &= 44,33
 \end{aligned}$$

Dengan demikian, besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 44 pasien (kelompok interaksi obat dan permasalahan dosis pasien Askes 44, pasien umum 44). Jadi total sampel yang diambil adalah 88 sampel.

Cara Penelitian

Peneliti mengajukan surat ijin permohonan untuk melaksanakan penelitian di Rumah Sakit, kepada Kepala RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Peneliti mendapatkan ijin melakukan penelitian di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Peneliti melakukan penelitian di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Penelitian dimulai dengan observasi ke

unit rekam medik dan poli saraf secara retrospektif untuk kasus Epilepsi. Pengambilan data yang dilakukan mencakup nomor kasus, jenis kelamin, umur, jenis obat yang diresepkan bersama regimen dosis, aturan pakai, cara pemberian, status pasien pemeriksa dan hasil pemeriksaan dari pasien Epilepsi. Selanjutnya dilakukan pengolahan data dan menganalisa data untuk memperoleh informasi tentang presentase jenis kelamin dan usia pasien yang menderita Epilepsi serta mengetahui persentase interaksi obat dan permasalahan dosis yang terjadi pada setiap jenisnya. Kemudian tahap

selanjutnya membahas hasil yang diperoleh dan menarik kesimpulan.

Analisis Hasil

Pada penelitian ini proses penelitian data dilakukan dengan tahapan analisis Bivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan tujuan untuk melihat keamanan dan besarnya hubungan variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen pada penelitian ini adalah interaksi obat dan permasalahan dosis pada sumber pembiayaan pada pasien Askes dan Umum, sedangkan yang merupakan variabel dependennya (Sopiyudin, 2011).

Hipotesis pada penelitian ini menggunakan komparatif independent, yaitu dengan menguji kemampuan generalisasi rata-rata data dua sampel yang tidak berkorelasi. Teknik statistik yang digunakan untuk menguji hipotesis komparatif menggunakan teknik statistik Chi-square, yaitu teknik statistik parametris yang digunakan untuk menguji komparasi data kategorik (persentase).

Data yang dianalisis adalah data rekam medik yang mempunyai data cukup lengkap baik berupa dosis berlebih dan dosis kurang juga interaksi obat, kemudian data diolah menggunakan metode statistik uji Chi-

square tidak berpasangan (uji hipotesis komparatif variabel kategorik berdistribusi normal dua kelompok tidak berpasangan) dengan SPSS. Nilai P alpha yang digunakan dalam penelitian ini adalah $< 0,05$ yang berarti secara statistik bermakna (Sopiyudin, 2011).

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto melalui rekam medik secara retrospektif terhadap pasien epilepsi yang menjalani rawat jalan. Berdasarkan penelitian terdapat total kasus 88 pasien yang mengalami epilepsi diantaranya 44 pasien umum atau biaya sendiri dan 44 pasien asuransi kesehatan dari PT. ASKES. Proses pengambilan data dilakukan dengan mengamati data pada dokumen rekam medik.

Gambaran Subjek Penelitian

Pada penelitian ini subjek penelitian adalah pasien askes dan umum penderita epilepsi yang menjalani rawat jalan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo. Penderita epilepsi dapat dikelompokkan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Pengelompokan ini bertujuan untuk mengetahui banyaknya pasien askes dan umum yang menderita

epilepsi untuk mengetahui perbandingannya.

Tabel 1. Karakteristik pasien askes dan umum penderita epilepsi ditinjau dari jenis kelamin dan usia di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

Karakteristik Pasien	Total Pasien N = 88	Pasien Umum N = 44	Pasien Askes N = 44	P value
USIA (mean \pm SD)				
Range : 20-73 tahun	32.66 \pm 12.59	31.82 \pm 10.82	33.50 \pm 14.21	0,829
JENIS KELAMIN				
1. Laki-Laki (%)	47 (53,3)	23 (52,3)	24 (54,5)	
2. Perempuan (%)	41 (46,6)	21 (47,8)	20 (45,4)	0,831

Dari tabel 1 dapat diketahui karakteristik penderita epilepsi yang ditinjau dari segi usia bahwa rata-rata usia penderita epilepsi kelompok umum yaitu berusia 31 tahun dan untuk kelompok askes rata-rata usia penderita epilepsi berusia 33 tahun. Dilihat pada angka p value pada kedua kelompok tersebut tidak ada perbedaan antara pasien umum dan pasien askes ($p > 0,05$), sehingga dari aspek usia kelompok ini dapat diasumsikan sama. Data penelitian menunjukkan penderita epilepsi yang dirawat jalan RS Prof. Dr. Margono Soekardjo didominasi oleh pasien dewasa dan geriatri. Hal ini dapat diperkuat dengan adanya literatur yang membuktikan bahwa angka kejadian epilepsi meningkat pada kelompok onset usia dewasa hingga geriatri dengan rentang usia 31 – 65 tahun yang disebabkan karena faktor-faktor sosial

ekonomi yang menyebabkan penderita epilepsi enggan untuk berobat (Sperber *et al.*, 1999).

Selain itu juga dilihat dari karakteristik yang ditinjau dari jenis kelamin. Untuk jenis kelamin laki-laki pada pasien umum berjumlah 23 pasien (52,3%) dan untuk pasien askes berjumlah 24 pasien (54,5%) menderita epilepsi. Sedangkan untuk jenis kelamin perempuan pada pasien umum berjumlah 21 pasien (47,8%) dan untuk pasien askes berjumlah 20 pasien (45,4%). Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa pada jenis kelamin laki-laki menunjukkan jumlah dan persentase yang lebih besar dibandingkan dengan perempuan. Hal ini sejalan dengan data epidemiologis dari WHO, bahwa pria (60,6%) lebih banyak dibandingkan wanita (39,4%) (WHO, 2001).

Identifikasi Permasalahan Dosis dan Interaksi Obat

Dalam penelitian yang termasuk dalam permasalahan dosis yaitu dosis kurang dan dosis lebih pada pasien askes dan umum penderita epilepsi. Kemudian

interaksi obat juga termasuk dalam penelitian yaitu dengan melihat adanya interaksi obat satu dengan obat lain yang menimbulkan efek tidak diharapkan pada pengobatan epilepsi.

Tabel 2. Dosis kurang dan dosis berlebih pada pasien umum dan askes penderita epilepsi di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

Dosis	Total Pasien N (%)	Pasien Umum N(%)	Pasien Askes N(%)	P value
Dosis Tepat	80(90,9)	39(88,8)	41(93,2)	0,551
Dosis Kurang	7(7,9)	4(9,1)	3(6,8)	
Dosis Lebih	1(1,1)	1(2,3)	0(0)	

Berdasarkan tabel 2. mengenai permasalahan dosis yang ditinjau dari dosis kurang dan dosis berlebih dapat dilihat bahwa dari total 88 pasien penderita epilepsi di RS Prof. Dr. Margono Soekardjo bahwa persentase pasien yang menerima dosis kurang lebih banyak 7 pasien (7,9%) dari pada pasien yang menerima dosis lebih. Namun dari hubungan kelompok pada pasien umum dan askes secara statistik tidak bermakna ($P>0,05$) maksudnya bahwa dari kedua kelompok tersebut pasien umum dan askes tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Dosis Kurang

Dosis kurang yang dimaksudkan disini yaitu dosis obat yang terlalu kecil atau frekuensi pemberiannya kurang. Fenobarbital, fenitoin dan asam valproat merupakan obat antiepilepsi (OAE) yang termasuk dalam dosis kurang. Dosis yang diberikan tidak sesuai standar karena pertimbangan keadaan pasien atau bisa juga karena pertimbangan interaksi dengan obat lain. Selain itu juga pada pemberian obat dengan dosis kurang dapat menyebabkan kegagalan dalam terapi. Pemberian dengan dosis kurang juga dapat menyebabkan obat dalam keadaan subterapeutik sehingga obat tidak dapat memberikan efek terapi.

Tabel 3. Jumlah kasus dosis kurang pada pasien umum dan askes penderita epilepsi di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

NO	NAMA OBAT	DOSIS	ATURAN PAKAI	DOSIS STANDAR	JUMLAH KASUS	
					Pasien Umum	Pasien Askes
1	Fenobarbital	25 mg	1x1 /hari	30 -180 mg/hari	4	0
2	Fenitoin	100 mg	1x1 /hari	200-400 mg/hari	3	1
3	Asam Valproat	250 mg	2x1/2/hari	500-1000mg/hari	0	1
			1x1 /hari		0	1

Dari hasil analisis diketahui obat yang paling banyak digunakan dengan dosis kurang adalah fenobarbital sebanyak 4 kasus. Kemudian fenitoin 4 kasus dan asam valproat 2 kasus, bahwa pada 3 pasien yang mendapatkan 2 obat dengan dosis kurang. Obat tersebut merupakan golongan OAE. Jika dosis OAE digunakan dalam pengobatan dengan dosis yang tidak memenuhi standar akibatnya obat tidak dapat memberikan efek terapi.

Dosis Lebih

Dosis berlebih disini maksudnya dosis obat yang terlalu besar atau frekuensi pemberiannya melebihi standar pengobatan epilepsi. Fenobarbital merupakan OAE yang termasuk dalam dosis lebih apabila pasien terus menerus diberikan terapi obat tersebut dengan dosis yang berlebih maka akan menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma dan mencapai dosis toksik.

Tabel 4. Jumlah kasus dosis berlebih pada pasien umum dan askes penderita epilepsi di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

NO	NAMA OBAT	DOSIS	ATURAN PAKAI	DOSIS STANDAR	JUMLAH KASUS	
					Pasien Umum	Pasien Askes
1	Fenobarbital	200 mg	1x1 /hari	30 -180 mg/hari	1	0

Pada pasien umum yang mengalami dosis berlebih. Yakni pasien dewasa dengan usia 27 dan 40 tahun. Bahwa pasien yang memperoleh dosis fenobarbital 195 mg/hari sudah

dikatakan tinggi karena sebagian dari pasien berkembang mengalami hipotensi (Somsak *et al.*, 2007). Sehingga pada tabel 4 pasien bisa diasumsikan

menerima dosis berlebih karena melebihi dosis standar.

Pada penelitian yang sudah dilakukan oleh (Sulistiyono & Soedomo 1998) bahwa penggunaan fenobarbital pada dosis tinggi dapat mengakibatkan terjadinya gangguan koordinasi motorik

(ataksi) dan nistagmus yang merupakan gangguan pada mata mengenai gerakan mata kekanan dan kekiri secara cepat. Juga pada pasien geriatri dapat terjadi agitasi (kegelisahan atau keresahan) dan *convulse* (kebingungan).

Tabel 5. Interaksi obat pada pasien askes dan umum penderita epilepsi ditinjau dari jenis kelamin dan usia di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

Interaksi Obat	Total Pasien N (%)	Pasien Umum N (%)	Pasien Askes N (%)	P value
Tidak Ada Interaksi obat	56(63,6)	27(61,4)	29(65,9)	0,658
Ada Interaksi Obat	32(36,4)	17(38,6)	15(34,1)	

Pada tabel 5. persentase total pada 88 pasien yang mengalami interaksi obat sebanyak 32 pasien (36,4%). Yaitu pasien umum diperoleh 17 pasien (38,6%) dan 15 pasien (34,1%) pada pasien askes. Selain itu berdasarkan perbandingan 2 kelompok bahwa p value yang diperoleh menunjukan ($P>0,05$) yang berarti dari kedua kelompok tersebut tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai data interaksi obat.

Berdasarkan data yang diperoleh, terjadinya interaksi obat pada pasien umum dan askes penderita epilepsi rawat jalan di RS Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto sangat besar. Hal

ini disebabkan karena banyaknya jumlah obat yang diberikan pada masing-masing pasien dan juga penggunaan OAE yang lebih dari satu macam obat. Menurut Johannessen (2007) dalam studi terbaru pada pasien dewasa menunjukan bahwa 64% menggunakan politerapi dengan dua atau lebih jenis OAE sehingga terjadi interaksi obat dan 35% pasien menderita gangguan SSP.

Interaksi Obat

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian

rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu bersamaan dapat memberikan efek tanpa saling mempengaruhi, atas bisa jadi saling berinteraksi. Interaksi tersebut dapat berupa potensiasi atau antagonisme satu obat oleh obat lainnya, atau kadang efek yang lain (Fradgley, 2003).

Interaksi obat yang terjadi pada penderita epilepsi dapat terjadi pada interaksi antara OAE dengan OAE lainnya, atau OAE dengan obat lain yang digunakan dalam waktu bersamaan dalam kurun waktu 24 jam. Interaksi obat yang tergolong berat pada tabel 6 diatas hanya ada 1 kasus akan tetapi memang memerlukan perhatian khusus karena interaksi berat. Hal ini dilihat dari segi tingkat keparahan interaksi pada penggunaan kedua obat sehingga mampu mengakibatkan hal yang tidak diinginkan. Interaksi obat ini merupakan interaksi farmakodinamik karena sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem dan organ dengan efek farmakologi yang sama seperti kombinasi dua antidepresan (Fradgley, 2003). Interaksi ini masuk pada kelompok askes yang memang memiliki perbedaan dengan pasien umum

berdasarkan sumber biaya. Interaksi ini terjadi pada obat Risperidon yang bekerja menghambat reseptor-D2 dan -5HT₂, juga dari reseptor- α ₁, α ₂, dan -H₁. Blokade α ₁ dan α ₂ dapat menimbulkan hipotensi dan depresi sedangkan blokade H₁ berkaitan dengan sedasi. Dengan Haloperidol yang bekerja memblok reseptor dopaminergik D₁ dan D₂ di postsinaptik mesolimbik otak dan apabila obat ini digunakan secara bersamaan dapat mengakibatkan efek aditif yang apabila dikombinasi antara kedua obat tersebut akan saling menguatkan sehingga terjadi peningkatan resiko aritmia ventrikular dengan hilangnya ritme jantung pada bagian ventrikular dan mengakibatkan kematian mendadak (Baxter Karen, 2006).

Kasus terbanyak interaksi obat adalah pada interaksi antara OAE dengan OAE. Pada tabel 6. pasien umum yang mengalami interaksi ini sebanyak 23 kasus dan pada pasien askes sebanyak 12 kasus. Penggunaan secara bersamaan antara OAE dengan OAE dapat mengakibatkan induksi enzim sehingga dapat mengurangi metabolisme satu sama lain namun interaksi ini masih masuk dalam kategori interaksi sedang (Lakeha, *et al.*, 2002).

Selain interaksi antara OAE dan OAE, ada juga interaksi OAE dengan obat lainnya pada penderita epilepsi dikarenakan banyaknya obat yang diterima pasien dengan penyakit penyerta. Interaksi ini juga termasuk pada interaksi pada kategori sedang. Yaitu pada interaksi antara OAE dengan Antidepresan, OAE dengan parasetamol, OAE dengan H2 Bloker, OAE dengan Antikolinergik dan interaksi antara obat Antidepresan dengan Antikolinergik.

Interaksi yang terjadi antara OAE dengan antidepresan yaitu OAE dapat menurunkan konsentrasi serum butyrophenone yang berhubungan dengan induksi metabolisme CYP450 dari butyrophenones yang berfungsi sebagai efek sedatif. Kasus yang pernah terjadi adalah hiperpireksia (peningkatan suhu tubuh) akibat penggunaan obat tersebut secara bersamaan (Jann MW *et al*, 2001).

Penggunaan OAE secara bersamaan dengan parasetamol dapat meningkatkan potensi hepatotoksitas dan mengurangi efek farmakologis pada parasetamol. Mekanisme ini berhubungan dengan induksi metabolisme parasetamol dengan peningkatan konsekuensi dalam

metabolit hepatotoksik (Bray GP *et al*, 1992).

Pemberian bersamaan antara OAE dengan H2-Bloker dapat meningkatkan konsentrasi plasma seperti pada penggunaan fenitoin, sehingga menyebabkan toksisitas. Fenitoin dengan ranitidine telah terbukti dapat menghambat CYP450. Sehingga pada pasien lanjut usia memiliki resiko toksisitas (misalnya, disfungsi ginjal, hipoalbuminemia) (Ted Tse CS *et al*, 1993). OAE dengan Antikolinergik seperti Triheksifenidil/THP memiliki pengaruh aditif pada sistem saraf pusat (SSP). Secara individual THP dapat menyebabkan gangguan kognitif dan psikomotor, mengantuk, dan pusing. Apabila digunakan bersamaan dapat mengakibatkan efek yang lebih kuat. Interaksi Antidepresan dengan antikolinergik memiliki pengaruh yang sama yaitu pada SSP seperti interaksi OAE dengan antikolinergik (Westlake RJ & Rastegar A, 1973). Penggunaan secara bersamaan antara golongan benzodiazepin dan antidepresan berpengaruh SSP dan pernapasan efek yang timbul berupa efek aditif yang mengakibatkan kondisi tubuh semakin lemah pada pasien lanjut usia (Silverman G & Braithwaite RA, 1973).

Tabel 6. Jumlah kasus interaksi obat pada pasien askes dan umum penderita epilepsi ditinjau dari jenis kelamin dan usia di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekardjo

NO	INTERAKSI OBAT	JUMLAH KASUS		KATEGORI
		Pasien Umum	Pasien Askes	
1	ANTIDEPRESAN(haloperidol, risperidon, chlorpromazin) ><	0	1	Berat
2	ANTIDEPRESAN(haloperidol, risperidon, chlorpromazin) ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam valproat, Asam Valproat, clonazepam) ><	23	12	Sedang
3	ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam valproat, divalproex sodium, clonazepam) ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam Valproat, clonazepam) ><	2	7	Sedang
4	ANTIDEPRESAN(haloperidol, risperidon, chlorpromazin, amitriptilin) ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam Valproat, clonazepam) ><	1	1	Sedang
5	Parasetamol ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam Valproat, clonazepam) ><	2	3	Sedang
6	BENZODIAZEPIN(diazepam, alprazolam) ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam valproat, clonazepam) ><	1	0	Sedang
7	H2-Blocker(Ranitidin) ANTIPILEPSI(fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, clobazam, topiramate, asam Valproat, clonazepam) ><	0	5	Sedang
8	ANTIKOLINERGIK(THP/Trihexilperidyl) ANTIDEPRESAN(haloperidol, risperidon, chlorpromazin) ><	0	4	Sedang
9	ANTIKOLINERGIK(THP/Trihexilperidyl) ANTIDEPRESAN(haloperidol, risperidon, chlorpromazin, amitriptilin) ><	0	1	Sedang
	BENZODIAZEPIN(diazepam, alprazolam)			

Kesimpulan

Dari hasil yang diperoleh pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa hasil dari identifikasi permasalahan dosis baik dosis kurang, dosis berlebih dan interaksi obat pasien umum dan pasien askes penderita epilepsi rawat jalan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo tidak ada perbedaan yang signifikan.

Daftar Pustaka

- Amadou Gallo Diop., Hanneke M., De Boer., Custodia Mandlhate., Leonid Prilipko., Harry Meinardi., 2003, The global campaign against epilepsy in Africa, *Acta Tropica* (87) : 149-159
- Baker G.A, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The Stigma of Epilepsy a European Perspective. *Epilepsia* 1999; 41(1): 98-104.

- Bray G.P, Harrison P.M, O'Grady J.G, Tredger J.M, Williams JM, Williams R, Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* (1992) 11, 265-70.
- Djoenadi, Benyamin. Diagnosis of Seizure and Epilepsy Syndromes. *Epilepsia*. 2000, 5 (1): 1 - 17
- Fradgley, S., Aslam, M., Tan, C.K., Prayitno, A., 2003, Interaksi Obat dalam Farmasi Klinis Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien, Universitas Surabaya, Elex Media Komputindo, Jakarta, 120-130.
- Jann M.W, Chang W.H, Lane H.Y., 2001, Differences in haloperidol epidemiologic pharmacokinetic studies. *J Clin Psychopharmacol*. 21, 628-30.
- Johannessen Landmark, C.; Rytter, E.; Johannessen, S.I., 2007, Clinical use of antiepileptic drugs at a referral center for epilepsy. *Seizure* 16, 356- 364.
- Baxter Karen. 2006. *Stockley's Drug Interactions*. Eighth edition. Pharmaceutical Press. London.
- Lakehal F, Wurden C.J, Kalhorn T.F, Levy R.H., 2002 Carbamazepine and Oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19, *Epilepsy Res* 52, 79-83
- Manjula D, David J, Kulkarni C., 2002, Prescribing pattern of anti-seizure medications (ASMs): An evaluation of xanthine co-medication. *Pol J Pharmacol*;54:285-91
- Notoatmodjo, Soekidjo., 2002. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta
- Silverman G, Braithwaite R.A., 1973, Benzodiazepines and tricyclic antidepressant plasma levels. *BMJ* 3, 18-20.
- Somsak Tiamkao M.D, Nattakarn Mayurasakorn M.D, Panit Suko M.D, Suthipun Jitpimolmard M.D., 2007, Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus. *J Med Assoc Thai* 90 (12): 2597-600
- Sopiyudin. Dahlan. 2005. *Besaran Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Arkans
- Sopiyudin. Dahlan. 2011. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Sulistiyono dan Soedomo, H., Fenobarbital Sebagai Obat Abti Epilepsi, *Epilepsi*, 1998; 3: 55
- Suryani Gunadharma., 2007, The need for epilepsy surgery services in Indonesia, *Neurology Asia* 12 (Supplement 2) : 35 – 37
- Ted Tse C.S, Akinwande K.I, Biallowons K., 1993, Phenytoin concentration elevation subsequent to ranitidine administration. *Ann Pharmacother* 27, 1448-51.
- Westlake R.J, Rastegar A., 1973, Hyperpyrexia from drug combination. *JAMA* 225, 1250
- Whyte I.M, Buckley N.A, Dawson A.H., 2002, Data collection in clinical toxicology: are there too many variables? *J Toxicol Clin Toxicol* 40: 223-230.
- Yuniningsih, Tri. 2002. *Studi Komparatif Tingkat Kepuasan Pelayanan Publik antara Peserta Askes dan Non Askes di RSUP. Dr. KARIADI Semarang*. Tesis Magister Administrasi Publik Universitas Diponegoro Semarang.