

**STUDI PENGGUNAAN FENITOIIN LEBIH DARI TIGA BULAN
TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH KEJANG
PASIEN EPILEPSI DI RSUD Dr. SOETOMO**



INKA ARUM PRASTIWI SULISTYO PUTRI

2443013092

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2017

**STUDI PENGGUNAAN FENITOID LEBIH DARI TIGA BULAN
TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH KEJANG
PASIEN EPILEPSI DI RSUD DR. SOETOMO**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

**INKA ARUM PRASTIWI SULISTYO PUTRI
2443013092**

Telah disetujui pada tanggal 14 Desember 2017 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



Dr. Paulus Sugianto

.dr.Sp.S(K)

NIP. 196401291990031004

Pembimbing II



Elisabeth Kasih,S.Farm.,

M.Farm.Klin.,Apt

NIK. 241.14.0831

Pembimbing III



Dra. Worokarti, SpFRS,Apt

NIK.19680211 199503 2 004

Mengetahui,
Ketua penguji



Prof. Dr. dr. Paulus Liben. M.S.

NIK. 241. LB. 0351

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Studi Penggunaan Fenitoin Lebih Dari Tiga Bulan Terhadap Magnesium Serum Dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi Di RSUD Dr. Soetomo** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 14 Desember 2017



Inka Arum Prastiwi Sulistyopo Putri
2443013092

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 14 Desember 2017



Inka Arum Prastiwi Sulisty Putri
2443013092

ABSTRAK

STUDI PENGGUNAAN FENITOIN LEBIH DARI TIGA BULAN TERHADAP MAGNESIUM SERUM DAN JUMLAH KEJANG PASIEN EPILEPSI DI RSUD Dr. SOETOMO

Inka Arum Prastiwi Sulistyو Putri
2443013092

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai kejang. Salah satu terapinya adalah fenitoin dengan mekanisme menghambat kanal natrium serta mempercepat inaktivasi agar kanal natrium tidak terbuka sehingga dapat mengurangi terjadinya kejang. Hubungan antara Mg dan epilepsi dapat ditinjau dari mekanisme Mg melalui penghambatan eksitasi reseptor *N-metil D-aspartate* (NMDA) termasuk bagian reseptor glutamat ionotropik bersifat neurotransmitter eksitasi yang dapat berbahaya apabila terjadi eksitasi secara berlebihan dan mengakibatkan kejang. Penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan fenitoin terhadap kadar serum magnesium dan jumlah kejang pada pasien epilepsi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Metode Penelitian yang digunakan deskriptif secara prospektif (observasional) yang diamati merupakan data perkembangan subyek penelitian menggunakan kuesioner untuk mengetahui pengaruh antara kadar Mg dan jumlah kejang pada pasien epilepsi. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada periode Juli – September 2017. Pada penelitian ini didapatkan pasien sebanyak 13 orang dengan kadar magnesium tertinggi 2,44 mg/dl dengan dosis fenitoin 300 mg/hari, mengalami jumlah kejang 2 kali dan kadar magnesium terendah 1,79 mg/dl dengan dosis fenitoin 200 mg/hari, mengalami jumlah kejang 1 kali. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat fenitoin tidak mempengaruhi kadar serum magnesium dan mempengaruhi jumlah kejang.

Kata kunci: fenitoin, epilepsi, jumlah kejang, kadar magnesium

ABSTRACT

DRUG UTILIZATION STUDY OF PHENYTOIN OVER THREE MONTHS ON MAGNESIUM LEVEL IN SERUM AND THE FREQUENCY OF SEIZURE OF PATIENTS WITH EPILEPSY IN RSUD DR. SOETOMO

Inka Arum Prastiwi Sulistyo Putri
2443013092

Epilepsy is a brain disorder characterized seizures. One treatment is phenytoin with mechanism inhibit sodium channels and accelerate the inactivation of sodium channels that were not open so as to reduce the occurrence of seizures. Relationship between Mg and epilepsy can be viewed from the mechanism Mg through inhibition of excitatory receptors N-methyl D-aspartate (NMDA) glutamate receptors including part ionotropic neurotransmitter excitation that can be dangerous in the event of excessive excitation and resulting seizures. This study was to determine the pattern of use of phenytoin against serum magnesium levels and the number of seizures in epilepsy patients at the Hospital Dr. Soetomo. Methods used descriptive prospectively observed the development of data research subjects using questionnaires to determine the effect of Mg levels and the number of seizures in patients with epilepsy. Sampling was done by consecutive sampling period from July to September 2017. In this study, the patients were 13 shows that the highest levels of magnesium was 2.44 mg / dl, phenytoin dose used 300 mg/day, experienced twice of seizure and the low magnesium concentration was 1.79 mg/dl, with phenytoin dose of 200 mg/day, experienced of seizures only once. The use of drugs phenytoin did not affect serum levels of magnesium and affect the number of seizures.

Keywords: phenytoin, epilepsy, seizure number, magnesium level

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang elah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Studi Penggunaan Fenitoin Lebih Dari Tiga Bulan Terhadap Magnesium Serum dan Jumlah Kejang Pasien Epilepsi di RSUD dr. Soetomo** dapat terselesaikan Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak – pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini :

1. Dr. Paulus Sugianto,dr,Sp.S(K) selaku pembimbing I, Elisabeth Kasih,S.Farm.,M.Farm. Klin,Apt selaku pembimbing II, serta Dra. Worokarti, SpFRS,Apt, selaku pembimbing III yang telah menyediakan waktu dan tenaga, serta dengan sabar membimbing, mengarahkan, serta memberi dorongan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Paulus Liben, MS dan dr. Endang Retnowati,MS., Sp. PK selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menilai dan memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku Dekan, Lisa Soegianto, S.Si.,M.Sc., Apt., selaku Wakil Dekan II, Henry Kurnia Setiawan, S.Si.,M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I dan Dr. Lanny Hartanti,

S.Si.,M.Si., selaku Ketua Prodi S-1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini

5. Dra.Idajani Hadinoto M.S., Apt selaku penasehat akademik yang telah memberikan bimbingan dari awal hingga akhir selama mengikuti pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bekal ilmu selama kuliah.
7. Pihak RSUD Dr. Soetomo, bagian Litbang yang telah memberikan ijin untuk kesempatan penelitian, semua pihak di Ruang EEG sebagai tempat penelitian, dr. Shobiatus syifak selaku dokter yang membantu lancarnya penelitian, pihak Prodia yang juga membantu untuk pengambilan sampel darah dan pemeriksaan laboratorium.
8. Untuk semua pasien yang sudah rela merelakan waktunya dan kepercayaannya untuk ikut berpartisipasi penelitian ini tanpa pasien hasil penelitian ini menjadi nihil.
9. Joko Sulistiawan, Fitri Herlina, Sri Lestari Pudjiastuti, Sri Hendarti, Rosalinda Ajeng Prameswari dan Linggar Ayu Purwanti serta keluarga besar yang selalu memberikan cinta, kasih sayang, motivasi, doa, dan dukungan baik secara moral maupun material.
10. Teman – teman seperjuangan dalam menyelesaikan skripsi ini yang penuh dengan suka duka yaitu Ayu, Anis, Inka, Siska dan Vonnetth serta semua teman – teman angkatan 2013 yang selalu memberikan semangat.
11. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung membantu terselesaikannya skripsi ini. Tidak ada satupun

kebenaran dan kesempurnaan kecuali milik Tuhan Yang Maha Esa. Akhirnya, tugas akhir yang masih banyak kekurangan ini dipersembahkan kepada almamater Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan harapan semoga bermanfaat bagi kita semua.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan saran yang sifatnya membangun agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan dan bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukannya.

Surabaya, 14 Desember 2017

Penulis

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Nota Dinas.....	78
Lampiran 2 <i>Informed Consent</i>	79
Lampiran 3 Lembar Persetujuan mengikuti Penelitian.....	80
Lampiran 4 Lembar Pengunduran Diri.....	81
Lampiran 5 Kuesioner	82
Lampiran 7 Lembar Pengumpul Data.....	84

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat bagi Farmasis, klinis dan para dokter.....	6
1.5 Manfaat bagi Penderita.....	6
1.6 Hipotesis Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Penyakit Epilepsi	7
2.1.1 Definisi Epilepsi	7
2.1.2 Prevalensi Epilepsi.....	7
2.1.3 Patofisiologi Epilepsi.....	8
2.1.4 Klasifikasi Jenis-Jenis Epilepsi	9
2.1.5 Mekanisme Kerja Obat Anti Epilepsi	13
2.1.6 Penyebab Epilepsi	14
2.1.7 Diagnosis	15
	Halaman

2.2	Terapi Epilepsi.....	17
2.2.1	Fenitoin	17
2.2.2	Interval Penggunaan.....	22
2.2.3	Farmakokinetika.....	22
2.2.4	Efek Samping Obat Antiepilepsi.....	26
2.2.5	Konsentrasi Obat dalam Plasma.....	28
2.2.6	Mekanisme Kerja Obat Antiepilepsi	28
2.3	Magnesium.....	28
2.4	Hubungan Magnesium dengan Epilepsi.....	34
2.5	Hubungan Magnesium dengan Fenitoin.....	36
2.6	Perbedaan Serum dan Plasma.....	38
2.7	Kerangka Konseptual	41
BAB 3 METODE PENELITIAN		43
3.1	Rancangan Penelitian.....	43
3.2	Populasi dan Sampel.....	43
3.2.1	Populasi	43
3.2.2	Sampel	43
3.3	Kriteria Data Inklusi dan Eksklusi.....	43
3.3.1	Kriteria Inklusi	43
3.3.2	Kriteria Eksklusi	44
3.4	Lokasi dan Waktu Penelitian	44
3.5	Metode Pengumpulan Data.....	44
3.6	Teknik Pengambilan Subyek Penelitian	44
3.7	Instrumen Penelitian	44
3.8	Definisi Operasional Penelitian	45
3.9	Prosedur Pengambilan Data.....	45
3.10	Cara Pengambilan dan Pengumpulan Serum.....	46

	Halaman
3.11 Cara Pengolahan	46
3.12 Analisis Data.....	46
3.13 Kerangka Operasional	48
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	49
4.1. Data Karakteristik Pasien	50
4.1.1 Jenis Kelamin...	50
4.1.2 Usia	50
4.1.3 Pekerjaan	51
4.1.4 Pendidikan.....	51
4.1.5 Jumlah Kejang dalam Sebulan	52
4.1.6 Konsumsi Makanan Sayuran Hijau dan kacang kacangan.....	52
4.2 Penggunaan Fenitoin pada Pasien Epilepsi.....	53
4.2.1 Pola Penggunaan fenitoin tunggal	53
4.2.2 Pola Penggunaan fenitoin dengan obat antiepilepsi lain.....	54
4.3 Hubungan Fenitoin Terhadap Jumlah Kejang dan Kadar Mg Serum.....	55
4.4 Interaksi Obat	56
4.5 Pembahasan	59
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	70
5.1 Kesimpulan.....	70
5.2 Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	78

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin trifosfat
Ca ²⁺	: Kalsium
CaMKII	: <i>calmodulin-dependent protein kinase II</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scanner</i>
CYP2C9	: <i>Cytochrome P450 2C9</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
EEG	: <i>Electroencephalogram</i>
GABA	: <i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
GABA-T	: GABA transaminase
MAO	: <i>Monoamine Oxidase</i>
MFS	: <i>Mossy fiber sprouting</i>
Mg ²⁺	: Magnesium
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
Na ⁺	: Natrium
NMDA	: <i>N-metil D-aspartate</i>
PCT	: <i>proximal convoluted tubule</i>
PKC	: protein kinase C
SSP / CNS	: Sistem saraf pusat / <i>Central Nervous System</i>
SUDEP	: <i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Klasifikasi Kejang 12
Gambar 2.2	Mekanisme Kerja Obat-obatan Antiepilepsi..... 14
Gambar 2.3	Struktur Obat Fenitoin 18
Gambar 2.4	Terapi obat – obatan anti epilepsi..... 20
Gambar 2.5	Mekanisme Mg terhadap Penghambatan Reseptor NMDA..... 37
Gambar 2.6	Perbedaan Serum dan Plasma..... 38
Gambar 2.7	Kerangka Konseptual Penelitian..... 31
Gambar 3.1	Kerangka Operasional 48
Gambar 4.1	Skema Inklusi dan Eklusi Penelitian 49
Gambar 4.2	Distribusi Jenis Kelamin Pasien Epilepsi 50

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Mekanisme Kerja Obat-obatan Antiepilepsi 13
Tabel 2.2	Penggunaan Dosis Biasa Obat pada Terapi Epilepsi pada orang dewasa... 21
Tabel 2.3	Parameter Farmakokinetik dan Farmakodinamik..... 23
Tabel 2.4	Interaksi Obat Fenitoin..... 24
Tabel 2.5	Efek samping obat - obatan anti epilepsi..... 26
Tabel 2.6	Tingkat Mg di Serum dan CSF diberbagai gangguan penyakit..... 36
Tabel 2.7	Perbedaan Serum dengan Plasma..... 39
Tabel 2.8	Jumlah Asupan Gizi yang dianjurkan untuk Individu 40
Tabel 4.1	Distribusi Usia Pasien Epilepsi 51
Tabel 4.2	Distribusi Pekerjaan Pasien Epilepsi 51
Tabel 4.3	Distribusi Pendidikan Pasien Epilepsi..... 52
Tabel 4.4	Distribusi Jumlah Kejang Pasien Epilepsi..... 52
Tabel 4.5	Konsumsi Makanan Kacang-kacangan dan sayuran hijau pasien epilepsi... 53
Tabel 4.6	Pola Penggunaan Fenitoin Tunggal..... 54
Tabel 4.7	Pola Penggunaan Fenitoin dengan obat epilepsi lain 54
Tabel 4.8	Terapi Kombinasi Fenitoin dengan obat lainnya..... 55
Tabel 4.9	Hubungan Fenitoin Terhadap Jumlah Kejang dan Kadar Mg Serum..... 55
Tabel 4.10	Interaksi Obat 57

