

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Epilepsi merupakan gangguan yang umum terjadi dan seringkali berbahaya, diderita hampir sekitar 2,5 juta orang di Amerika Serikat. Bangkitan epileptik sering menyebabkan gangguan kesadaran sementara, menyebabkan penderita berisiko mengalami kerusakan tubuh dan sering mengganggu pendidikan dan pekerjaan. Terapi untuk kondisi ini bersifat simptomatik, dalam arti obat-obat yang tersedia bekerja menghambat bangkitan, tetapi tidak tersedia obat-obat yang efektif untuk mencegah atau menyembuhkan gangguan ini (Goodman & Gilman, 2014). Baker & Jacoby (2010), mengemukakan bahwa gangguan epilepsi ini dapat menyerang siapapun, anak-anak, orang dewasa, orang tua, bahkan bayi yang baru lahir.

Serangan kejang berulang paling sering dijumpai pada penyakit epilepsi. Data *World Health Organization* tahun 2014 menunjukkan bahwa penyakit epilepsi diderita oleh 50 juta penduduk dunia mengidap epilepsi, dimana sekitar 80% tinggal di negara-negara berkembang. Jumlah total kasus epilepsi pada kebanyakan negara di dunia adalah 4 sampai 10 per 1000 penduduk. Di negara maju, rentang usia penderita epilepsi adalah 20-70 tahun per 100.000 orang, jumlah kasus baru per tahun antara 24-53 kasus sekitar 100.000 penduduk, sedangkan di negara berkembang, jumlah kasus baru per tahun antara 49-190 kasus per 100.000 penduduk dan proporsinya 6-10 per 1000 penduduk (Satyanegara, 2014). Epilepsi merupakan masalah kesehatan yang 75% belum diketahui penyebabnya. Sebelum tahun 1857 tidak didapatkan terapi medis yang efektif untuk epilepsi. Diperkirakan 60-65% pasien epilepsi menjadi bebas bangkitan dengan obat anti-epilepsi.

Sisa 35% resisten terhadap terapi (Klein dkk, 2014). Sebanyak 90% penderita epilepsi ditemukan pada negara berkembang, dan sebagian besar penderita epilepsi belum mendapatkan perlakuan sesuai yang dibutuhkan (Primadi & Hadjam, 2010).

Epilepsi adalah penyakit saraf yang ditandai oleh kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus-menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis dan sosial (ILAE, 2005). Anak-anak lebih tinggi risikonya mendapat serangan yang lebih ringan, yang lazimnya hilang ketika mencapai akhir usia remaja. Orang-orang dewasa lebih rawan terhadap serangan berat, yang berlangsung seumur hidup. Epilepsi menimbulkan pengucilan sosial, karena orang yang menderitanya kerap kali menarik diri. Mereka kecewa, marah dan terkucilkan (William dan Matthew, 1996).

Obat-obat umum untuk kejang tonik-klonik generalisata dan parsial adalah fenitoin (dan turunannya), karbamazepin, valproate dan olongan barbiturat (Goodman & Gilman, 2008). Karbamazepin dan fenitoin merupakan pilihan pertama. Obat-obat lain yang populer adalah klonazepam. Setiap obat ini memiliki efek samping. Efek samping yang paling umum adalah kelambatan berfikir, kesulitan memusatkan perhatian, kehilangan ingatan, mengantuk dan vertigo, semua ini berkaitan dengan dosis dan dapat dikoreksi dengan menurunkan dosisnya (William dan Matthew, 1996).

Fenitoin adalah obat anti kejang non-sedatif yang paling tua, dan mulai diperkenalkan pada tahun 1938. Fenitoin efektif untuk kejang parsial dan kejang tonik-klonik generalisata. Pada kejang tonik-klonik, obat ini tampak efektif untuk serangan yang primer atau sekunder yang diakibatkan karena tipe kejang lain. Absorpsi fenitoin sangat bergantung pada formulasi sediaan. Ukuran partikel dan zat-zat tambahan farmasetikal mempengaruhi

kecepatan dan tingkat absorpsi. Penyerapan natrium fenitoin dari saluran cerna hampir sempurna pada sebagian besar pasien, meskipun waktu untuk mencapai puncak dapat berkisar dari 3 sampai 12 jam (Goodman & Gilman, 2008).

Batasan waktu terapi selama tiga bulan akan memberikan dosis yang maksimal pada penderita penyakit epilepsi dikarenakan dosis dapat dinaikkan sampai kejang yang terjadi dapat berhenti dan dilakukan peningkatan dosis setiap minggu (Alan, 2012). Magnesium hingga saat ini merupakan terapi farmakologis yang efektif untuk eklamsia yang diterima secara luas sejak pertama dilaporkan pada tahun 1925 oleh Lazard (Chien dkk, 1996). Magnesium merupakan kation yang banyak berada di intrasel (Altura, 1994) dan merupakan antagonis kalsium fisiologis (Cotton dkk, 1993) dan terhadap reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) (Hallak, 1998). Dikatakan bahwa serum magnesium pada hewan coba akan turun dengan adanya bangkitan motorik (Spasov dkk, 2007). Pada pasien yang mengalami bangkitan motorik juga diamati adanya penurunan kadar magnesium serum dan plasma (Sinert dkk, 2007), baik pada bayi maupun dewasa (Fagan dan Phelan, 2001, Weisleder dkk, 2002).

Pada pasien kejang juga diamati adanya penurunan kadar magnesium dalam serum dan plasma (Sinert dkk, 2007), baik pada bayi maupun dewasa (Fagan dan Phelan, 2001, Weisleder dkk, 2002). Penurunan ini terjadi pula pada kadar magnesium cairan serebro-spinal (Sood dkk, 1993). Pemberian suplemen magnesium berguna untuk menurunkan frekuensi bangkitan motorik yang resisten obat (Abdelmalik dkk, 2012, Yuen dan Sander, 2012). Pada penelitian tentang pemberian preparat magnesium peroral, magnesium dikatakan efektif untuk menurunkan frekuensi bangkitan motorik: 32% mengalami penurunan 75% atau lebih, sementara 41% mengalami penurunan 50% atau lebih. Namun belum banyak penelitian

tentang efikasi magnesium dalam terapi bangkitan motorik yang terulang pada epilepsi (Abdelmalik dkk, 2012).

Magnesium adalah modulator potensi aktivitas kejang karena kemampuannya untuk menghambat eksitasi melalui reseptor N-metil-D-aspartate(NMDA). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa orang dengan epilepsi memiliki tingkat magnesium yang lebih rendah. Ada laporan kasus kejang dikendalikan dengan suplemen magnesium pada orang dengan kondisi tertentu (Alan dkk, 2012). N-metil-D-aspartate (NMDA) merupakan bagian reseptor glutamat ionotropik bersifat neurotransmitter eksitasi yang dapat berbahaya apabila terjadi eksitasi secara berlebihan dan mengakibatkan kejang, sehingga dalam hal ini magnesium bertanggung jawab dalam menjaga homeostasis dari elektrolit lainnya seperti kalium, kalsium dan untuk mengatur potensial aksi dalam sistem saraf. Kekurangan magnesium harus dapat menjadi faktor dalam banyak gangguan kejang karena bertanggung jawab untuk menjaga homeostasis dari elektrolit lainnya seperti kalium dan kalsium dan untuk mengatur potensial aksi dalam sistem saraf (Rude, 1998). Misalnya, ion magnesium ekstra seluler mempengaruhi tegangan aktivasi tergantung dari reseptor N-metil-D-aspartate(NMDA) (Cotton,1993). Magnesium merupakan antagonis kompetitif N-metil-D-aspartat (NMDA) dan mengubah C aktivitas protein kinase serta mengurangi pelepasan glutamat dan mengubah serotonin neurotransmisi. Fungsi klinis penggunaan magnesium adalah untuk pencegahan dan pengobatan kejang eklampsia (Barbosa & Francisco,2011).

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kadar serum magnesium pasien epilepsi yang memperoleh terapi fenitoin di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan masa terapi lebih dari tiga bulan, dimana diketahui bahwa kadar magnesium berkaitan erat dengan risiko terjadinya kejang. Penelitian ini menggunakan batasan waktu lebih dari tiga bulan

($\pm 3,5$ bulan) agar mendapatkan dosis yang mencapai efek terapeutik yang tepat dan efektif bila digunakan pada pasien epilepsi dan untuk memonitoring kejang pasien yang semakin menurun.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian obat fenitoin terhadap kadar magnesium serum pasien epilepsi dengan masa perawatan lebih dari tiga bulan?
2. Bagaimana pengaruh terapifenitoin terhadap jumlah kejang pada pasien epilepsi di RSUD dr. Soetomo Surabaya ?
3. Apakah terdapat DRP (*Drug Related Problem*) terkait dosis, interval pemberian dan interaksi obat fenitoin yang dihubungkan dengan kadar magnesium dalam serum dan jumlah kejang.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui pengaruh pemberian terapi fenitoin terhadap kadar magnesium dalam serum pada pasien epilepsi dengan masa perawatan lebih dari tiga bulan.
2. Mengetahui pengaruh terapi fenitoin terhadap jumlah kejang pada pasien epilepsi di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi DRP (*Drug Related Problem*) terkait dosis, interval pemberian dan interaksi obat fenitoin yang dihubungkan dengan kadar magnesium dalam serum dan jumlah kejang.

1.4. Manfaat bagi farmasis, klinisi dan para dokter

Menambah wawasan informasi untuk memberikan gambaran dan informasi terkait kadar magnesium dalam serum dengan terapi obat fenitoin sebagai dasar untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam memilih terapi yang efektif, aman dan penggunaan obat yang tepat pada pasien epilepsi bagi farmasis, klinisi, maupun institusi terkait.

1.5 Manfaat bagi penderita

- Mengetahui kadar magnesium dalam serum yang akan membantu dalam proses terapi obat anti epilepsi dan meningkatkan kadar magnesium yang digunakan untuk menunjukkan jumlah kejang yang semakin berkurang.
- Pemeriksaan yang dilakukan tanpa dipungut biaya dan hasilnya akan diberitahu melalui telepon serta dikirim ke rumah penderita.

1.6 Hipotesis

Fenitoin mempengaruhi kadar magnesium serum dan jumlah kejang pada pasien epilepsi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.