

Studi Penggunaan Kombinasi Obat Fenitoin dan Natrium Valproat terhadap Serum Magnesium dan Jumlah Kejang pada Pasien Epilepsi di RSUD DR. Soetomo

Vonnetth Glorya Sambono^a, Paulus Sugianto^{b,c}, Elisabeth Kasih^a, Evi Octavia^d

^aFakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia

^bDepartemen Neurologi, Rumah Sakit Umum daerah Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

^cFakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

^dInstalasi Farmasi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Epilepsi merupakan suatu kondisi klinis yang dikenali oleh pola kejang mulai dari status perkembangan saraf sesuai usia, riwayat kejang, dan prognosis. Penelitian secara klinis pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa kekurangan magnesium dapat menyebabkan kejang. Terapi obat pada penderita epilepsi dapat dilakukan dengan cara monoterapi dan politerapi. Salah satu politerapi yang digunakan adalah kombinasi fenitoin dan natrium valproat. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui gambaran kadar serum magnesium dan jumlah kejang pada pasien epilepsi yang memperoleh terapi kombinasi obat fenitoin dan natrium valproat dengan menggunakan metode deskriptif secara prospektif yaitu data yang diamati adalah data perkembangan subjek penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat sebanyak 10 pasien dengan dosis tertinggi yaitu fenitoin 500mg dan natrium valproat 500 mg 2 x 1 po. Kadar magnesium normal tertinggi yaitu 2,21 mg/dL (10%). Jumlah kejang terbanyak yaitu 7 kali dalam sebulan (10%) serta tidak terjadi interaksi obat yang merugikan. Terapi fenitoin dan natrium valproat dapat meminimalkan jumlah kejang tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar magnesium pasien.

Kata Kunci: Kombinasi, Fenitoin, Natrium Valproat, Kadar Magnesium, Jumlah Kejang

A Drug Utilization Study of Phenytoin and Sodium Valproat Combination on Magnesium Level in Serum and the Frequency of Seizure in Epilepsy Patient DR. Soetomo Regional Public Hospital

Epilepsy is a clinical condition that is recognized by the pattern of seizures ranging from neurological development status according to age, history of seizures, and prognosis. Clinical research in humans and animals shows that magnesium deficiency can cause seizures. Drug therapy in epilepsy patients can be done by monotherapy and polytherapy. The combination of phenytoin and sodium valproate can be used as a polytherapy. The purpose of this study was to describe the serum magnesium levels and the number of seizures in epilepsy patients who received phenytoin and sodium valproate using a descriptive method prospectively. The parameters used are the conditions of the patient while receiving treatment. Ten epilepsy patients which treated with combination therapy of phenytoin and sodium valproate were used for this research. The results showed that the highest dose used in polytherapy was phenytoin 500 mg and sodium valproate 500 mg 2 x 1 po. The highest normal magnesium level was 2.21 mg / dL (10%). The highest number of seizures was 7 times a month (10%) and no adverse drug interactions occurred. Phenytoin and sodium valproate therapy can minimize the number of seizures but do not affect the patient's magnesium level.

Keywords: Combination, phenytoin and sodium valproate, Magnesium levels, frequency of seizure

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: onethsambonu@gmail.com

PENDAHULUAN

Menurut Chabolla (2002) Kejang merupakan tanda dan gejala klinis yang terjadi dengan berbagai penyakit dan gangguan yang mengubah fungsi saraf. Perubahan fungsi neuronal menghasilkan aktivitas abnormal yang berlebihan dan sinkron neuron yang terletak terutama di korteks serebral.

Insiden epilepsi di negara maju ditemukan sekitar 50 orang yang menderita epilepsi dari 100000 orang, sementara di negara berkembang mencapai 100 orang penderita epilepsi dari 100000 orang. Pendataan secara global ditemukan 3,5 juta kasus baru per tahun diantaranya 40% pada anak-anak dan sekitar 40% pada orang dewasa serta 20% lainnya ditemukan pada orang dengan usia lanjut (Nurdiana, 2008). Diperkirakan 40 juta orang di seluruh dunia menderita epilepsi. Perkiraan ini didasarkan pada data epidemiologi yang dikumpulkan sebagai bagian dari *Global Burden of Disease (GBD) Study*, sebuah studi yang dipelopori oleh Organisasi Kesehatan Dunia, dan *Harvard School of Public Health*. Data kematian dari GBD menunjukkan bahwa 142000 orang dengan epilepsi meninggal setiap tahun, setara dengan 0,2% dari seluruh kematian di seluruh dunia (Wyllie, 2011). Di Indonesia penelitian epidemiologik tentang epilepsi belum pernah dilakukan, namun epilepsi tidak jarang dijumpai dalam masyarakat. Jika dipakai angka-angka prevalensi dan insiden epilepsi yang didapatkan dari kepustakaan, yakni untuk prevalensi 5-10% dan insiden 0,5%, maka dapat diperkirakan bahwa bila penduduk Indonesia saat ini sekitar 220 juta, sedikitnya terdapat satu sampai dua juta orang penyandang epilepsi (Nurdiana, 2008).

Penelitian secara klinis pada manusia dan pada hewan telah menunjukkan bahwa depleksi magnesium menyebabkan iritabilitas ditandai dari sistem saraf, akhirnya mengakibatkan kejang (Canelas *et al.*, 1965). Pada anak-anak dengan kondisi kekurangan magnesium (hipomagnesemia), kejang dapat terjadi hingga mencapai 16% (Ahsan, Al-swoyan, Hanif, 1998). Kekurangan magnesium dapat menjadi penyebab dalam gangguan kejang sehingga magnesium berfungsi menjaga homeostasis dari elektrolit lainnya seperti kalium, kalsium dan untuk mengatur potensial aksi dalam sistem saraf (Rude, 1998). Menurut Gandaiah *et al.*, (2014) yang mengutip dari penelitian yang dilakukan oleh Hirschfelder-Haury pada tahun 1934-1935 menemukan penurunan magnesium dan peningkatan kalium dalam darah pasien epilepsi, sebanding dengan tingkat keparahan penyakit (Canelas *et al.*, 1965; Gandaiah *et al.*, 2014). Magnesium dapat memodulator potensial aksi kejang yaitu dengan melakukan penghambatan eksitasi melalui reseptor *N*-metil *D*-aspartate (NMDA). Asupan magnesium yang normal diperkirakan 300-350 mg/hari untuk orang

dewasa (Osborn dkk., 2016). Pada penggunaan klinis, magnesium digunakan untuk pencegahan dan pengobatan kejang eklampsia (Francisco dkk., 2011).

Terapi obat yang digunakan pada penderita epilepsi dapat dilakukan baik secara monoterapi maupun politerapi. Alasan untuk politerapi didasarkan pada asumsi bahwa AED (*Anti-Epilepsy Drug*) berinteraksi secara sinergis dan kombinasi obat dapat memberikan perlindungan kejang lebih efektif dari terapi dengan satu obat. Kombinasi fenitoin dan natrium valproat juga tampaknya memiliki beberapa aktivitas sinergis, sehingga kadar obat yang lebih rendah mungkin memberikan efek anti konvulsan yang sama (French and Delanty, 2009). Berdasarkan *International Journal of Pharma and Bio Sciences* yang melakukan penelitian terhadap terapi epilepsi secara monoterapi dan politerapi, dengan politerapi menggunakan kombinasi obat-obat antikonvulsi, salah satu diantaranya adalah kombinasi fenitoin dan natrium valproat, menunjukkan kombinasi ini efektif mengatasi kejang (Naithani, 2012). Fenitoin dan natrium valproat memiliki mekanisme kerja yang sama yaitu penghambatan kanal natrium (Shorvon, 2010).

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui kadar magnesium dalam serum dan jumlah kejang pada pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat di RSUD dr. Soetomo Surabaya dimana diketahui bahwa kadar magnesium berkaitan dengan resiko terjadinya kejang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *deskriptif* secara *prospektif* yaitu data yang diamati adalah data perkembangan subjek penelitian. Data yang diperoleh dianalisis secara *deskriptif*. Penelitian ini dimaksud untuk melihat kadar magnesium dan jumlah kejang pada pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian mengenai studi penggunaan kombinasi fenitoin dan natrium valproat terhadap serum magnesium dan jumlah kejang yang dilakukan dengan metode deskriptif (observasional) secara prospektif dimana data yang diamati merupakan data perkembangan subjek penelitian dengan menggunakan kuisioner dan lembar pengumpul data serta rekam medik kesehatan yang telah dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Juli – 30 September 2017 dengan status epilepsi yang menggunakan terapi kombinasi natrium valproat dan fenitoin. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 10 pasien. Keterbatasan pasien disebabkan karena politerapi pada pasien epilepsi seperti terapi kombinasi fenitoin dan

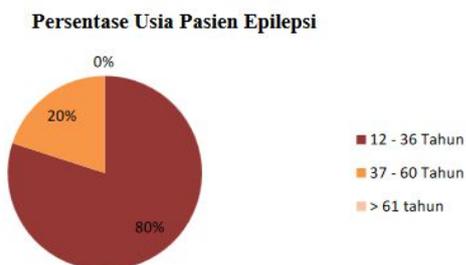
natrium valproat sangat jarang digunakan, sehingga jumlah data yang ditemukan sangat terbatas.

Hasil penelitian data demografi pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1 yang terdiri dari 6 pasien laki-laki (60%) dan 4 perempuan (40%). Pada pasien laki-laki memiliki angka kejadian yang lebih besar dibandingkan dengan pasien perempuan. Menurut penelitian sebelumnya insidensi epilepsi terkait gender, disebutkan bahwa epilepsi lebih banyak dialami oleh laki-laki dibandingkan dengan perempuan (Wijayarti, Ikawati dan Ghofir, 2013).

Tabel 1. Jenis Kelamin Pasien Epilepsi dengan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat.

No.	Jenis Kelamin	Jumlah (n=8)	Persentase (%)
1.	Laki-laki	6	60
2.	Perempuan	4	40
Total		10	100

Data berdasarkan umur pasien dapat dilihat pada Gambar 1 yang terdiri dari 80% (8 orang) pasien berusia 12-36 tahun, 20% (2 orang) pasien berusia 37-60 tahun, dan 0% (0 orang) pasien berusia > 61 tahun. Persentase penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat terbanyak pada rentang pasien 12-36 tahun (80%) diikuti usia 36-60 tahun (20%). Secara geografis umum kejang dapat terjadinya pada bayi muda perinatal hipoksia / asfiksia, trauma intrakranial perinatal, gangguan metabolik, cacat bawaan otak, dan infeksi. Pada anak-anak muda dan remaja, idiopatik (ditentukan secara genetik) epilepsi menjelaskan sebagian dari gangguan kejang. Epilepsi pada tingkat dewasa terjadinya karena pernah mengalami kejang pada masa kanak-kanak. Umumnya pada orang dewasa kejang disebabkan penggunaan alkohol dan cedera kepala. Pada orang dewasa yang lebih tua, tumor otak yang bertanggung jawab untuk epilepsi pada sepertiga pasien antara usia 30 dan 50 tahun (Smithson and Walker, 2012).



Gambar 1. Persentase usia pasien epilepsi yang menggunakan terapi fenitoin dan natrium valproat.

Dari 10 pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat memiliki dosis obat yang berbeda-beda dengan presentase masing-masing 10% (1 orang). Menurut penelitian sebelumnya penggunaan terapi kombinasi (politerapi) ini diharapkan untuk mencapai terapi yang efektif. Kombinasi obat hanya dapat dipakai apabila semua upaya monoterapi telah dicoba. Salah satu pilihan terapi kombinasi obat anti epilepsi konvensional adalah fenitoin dan natrium valproat (Wibowo, 1999). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wijayarti, Ikawati dan Ghofir (2013), presentase penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat hanya 23% dari 100% kasus epilepsi yang menggunakan terapi kombinasi. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi kombinasi dan fenitoin sangat terbatas dengan jumlah pasien yang sangat sedikit. Dari 10 pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat ditemukan 1 pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat 2 x 500 mg yang merupakan dosis tertinggi fenitoin dan natrium valproat yang digunakan. Berdasarkan AHFS (2011), dosis harian optimal fenitoin 300-600 mg setiap hari untuk dewasa. Hal ini menunjukkan bahwa dosis fenitoin 2 x 500 mg melebihi dosis normal dalam sehari yaitu 300-600 mg dalam sehari. Pada penggunaan dosis natrium valproat 2 x 500 mg per hari masih sesuai dimana dosis harian natrium valproat yaitu 500-2500 mg setiap hari (PERDOSSI, 2014).

Pada Tabel 2 dapat dilihat hasil pemeriksaan kadar magnesium dari masing-masing pasien. Pada pasien FTH yang menggunakan fenitoin dan natrium valproat 2 x 500 mg memiliki kadar magnesium yaitu 2,09 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis obat fenitoin dan natrium valproat yang tinggi menunjukkan kadar magnesium yang normal. Pada pasien HRY menggunakan terapi fenitoin 3 x 250 mg dan natrium valproat 3 x 500 mg mempunyai kadar magnesium yang ada pada batas normal yaitu 1,88 mg/dL. Pada pasien Dsi yang menggunakan terapi fenitoin dan natrium valproat pada dosis yang rendah yaitu 100 mg dengan frekuensi 1 kali sehari memiliki kadar magnesium yang normal yaitu 2,04 mg/dL. Nilai normal kadar magnesium dalam tubuh yaitu 1,88-2,21 mg/dL dengan konsentrasi serum magnesium pada orang sehat adalah 0,75-0,95 mmol/L (1,80-2,30 mg/dL (Wang et al., 2011). Umumnya pasien epilepsi memiliki kadar magnesium yang rendah yang dapat memicu terjadinya kejang. Penelitian secara klinis pada manusia dan pada hewan telah menunjukkan bahwa depleksi magnesium menyebabkan iritabilitas ditandai dari sistem saraf, akhirnya mengakibatkan kejang (Canelas et al., 1965). Pada anak-anak dengan kondisi kekurangan magnesium, kejang dapat terjadi hingga mencapai 16% (Ahsan, Al-swoyan, Hanif, 1998).

Pada penelitian yang lain juga dibuktikan bahwa obat antiepilepsi seperti asam valproat yang memiliki kerja sama seperti fenitoin memiliki efek untuk meningkatkan kadar serum dari magnesium (Balbi *et al.*, 1991). Dari 10 pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat pada dosis yang paling

kecil yaitu 1 x 100 mg sampai dosis yang tinggi yaitu 2 x 500 mg memiliki kadar magnesium yang normal dengan kadar normal terendah yaitu 1,88 mg/dL dan kadar normal tertinggi yaitu 2,21 mg/dL. Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan antara terapi fenitoin dan natrium valproat terhadap kadar magnesium pada pasien.

Tabel 2 Pola penggunaan Terapi Kombinasi Fenitoin dan Natrium Valproat dengan hasil pemeriksaan kadar magnesium pada pasien Epilepsi rawat jalan di ruang EEG dan pasien rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 1 Juli – 30 September 2017 sebanyak 10 pasien.

Pasien	Dosis		Rute	Hasil Pemeriksaan Magnesium	Persentase (%)
	Fenitoin	Natrium valproat			
FTH	2 x 500 mg	2 x 500 mg	p.o	2,09 mg/dL	10%
HRY	3 x 250 mg	3x 500 mg	p.o	1,88 mg/dL	10%
BGS	2 x 250 mg	2 x 250 mg	p.o	2,04 mg/dL	10%
AFZ	2 x 110 mg	1 x 500 mg	p.o	2,09 mg/dL	10%
DYH	3 x 100 mg dalam 100 cc/inj	3 x 500 mg	i.v dan p.o	2,04 mg/dL	10%
WLT	1 x 100 mg	2 x 500 mg	p.o	2,13 mg/dL	10%
DMS	1 x 100 mg	2 x 250 mg	p.o	2,03 mg/dL	10%
DSI	1 x 100 mg	2 x 250 mg	p.o	2,04 mg/dL	10%
SCI	2 x 10 mg	3 x 500 mg	p.o	1,93 mg/dL	10%
ARD	Tiap 12 jam 10 mg/kg	2 x 250 mg	i.v dan p.o	2,21 mg/dL	10%
Jumlah					100%

Tabel 3. Penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat dengan terapi obat lain pada pasien epilepsi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Dosis	Rute	Pasien	Persentase (%)
Carbamazepin 2 x 200 mg	p.o	HRY, AFZ	20
Amlodipin 1 x 100 mg	p.o	WLT	10
Asam folat 3 x 1 mg + Vitamin B6 3 x 10 mg	p.o	WLT	30
Asam folat 1 x 1 mcg + Vitamin B6 1 x 10 mg	p.o	SCI	
Asam folat 1 x 1 mg + Vitamin B6 1 x 10 mg	p.o	AFZ	
Asam folat 1 x 1 mg	p.o	DYH, BGS	20
Vitamin B12 1 x 50 mcg	p.o	FTH	10
Tidak menggunakan terapi obat lain selain fenitoin dan natrium valproat	-	DMS, ARD, DSI	10
Jumlah		10	100

Penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat disertai dengan beberapa obat lainnya dijelaskan pada Tabel 3. Dari 10 pasien

yang memenuhi kriteria inklusi ditemukan 2 pasien yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin, natrium valproat, dan carbamazepin. Ditemukan 1 pasien yang menggunakan terapi obat lainnya yaitu amlodipin 10 mg dengan frekuensi pemakaian 1 kali sehari. Persentase pasien yang menggunakan terapi lainnya dengan asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 yaitu 60%. Sementara 10% (1 orang) tidak menggunakan terapi obat lainnya. Asam folat digunakan untuk mencegah terjadinya defisiensi folat pada tubuh yang disebabkan oleh penggunaan obat anti epilepsi (Wahyuliati, Sutayo dan Nurayo, 2008). Vitamin B6 dan Vitamin B12 sebagai terapi tambahan yang digunakan bersama dengan terapi OAE (Obat anti Epilepsi) serta menghindari defisiensi B6 (AHFS, 2011; Cahill dkk, 2017).

Pada Gambar 2 ditemukan jumlah terjadinya kejang sangat sedikit dimana 6 orang (60%) tidak mengalami kejang dalam sebulan. Jumlah kejang yang paling banyak terjadinya yaitu 1- 5 kali dalam sebulan dengan presentase 30%. Ditemukan 1 pasien yang mengalami kejang 6-10 kali dalam sebulan (10%). Pada pasien DMS memiliki jumlah kejang selama sebulan yaitu 1 kali. Pasien DMS menggunakan terapi fenitoin 1 x 100 mg dan natrium valproat 2 x 250 mg memiliki kadar magnesium 2,03 mg/dL. Pasien HRY memiliki jumlah kejang selama sebulan yaitu 2 kali yang menggunakan terapi fenitoin 3 x 250 mg dan natrium valproat 3 x 500mg memiliki kadar magnesium 1,88 mg/dL. Pasien ARD memiliki jumlah kejang selama sebulan yaitu 3 kali menggunakan dosis terapi fenitoin 2 x 10

mg/kg (i.v) dan natrium valproat 2 x 250 mg memiliki kadar magnesium 2,21 mg/dL. Pasien AFZ memiliki jumlah kejang selama sebulan yaitu 7 kali. Pasien DMS menggunakan terapi fenitoin 2 x 110 mg dan natrium valproat 1 x 500 mg memiliki kadar magnesium 2,09 mg/dL. Sementara pada 6 pasien lainnya tidak memiliki kejang yang terjadi dalam sebulan yaitu pasien SCI dengan dosis terapi fenitoin 2 x 10 mg dan natrium valproat 3 x 500 mg dengan hasil pemeriksaan kadar kadar megnesium yaitu 1,93 mg/dL, pasien BGS dengan dosis terapi fenitoin 2 x 250 mg dan natrium valproat 2 x 250 mg dengan hasil pemeriksaan kadar megnesium yaitu 2,04 mg/dL, pasien DSI dengan dosis terapi fenitoin 1 x 100 mg dan natrium valproat 1 x 100 mg dengan hasil pemeriksaan kadar

megnesium yaitu 2,04 mg/dL, pasien DYH dengan dosis terapi fenitoin 3 x 100 mg dalam 100 cc/inj dan natrium valproat 3 x 500 mg dengan hasil pemeriksaan kadar megnesium yaitu 2,04 mg/dL, pasien FTH dengan dosis terapi fenitoin 2 x 500 mg dan natrium valproat 2 x 500 mg dengan hasil pemeriksaan kadar megnesium yaitu 2,09 mg/dL dan pasien WLT dengan dosis terapi fenitoin 1 x 100 mg dan natrium valproat 2 x 500 mg dengan hasil pemeriksaan kadar megnesium yaitu 2,13 mg/dL. Berdasarkan data jumlah kejang dari 10 pasien, 60% tidak mengalami kejang. Hal ini membuktikan bahwa terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat efektif untuk mengurangi resiko kejang.

Tabel 4. Persentase jumlah kejang dalam sebulan dengan hasil pemeriksaan kadar magnesium pada pasien epilepsi yang menggunakan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat.

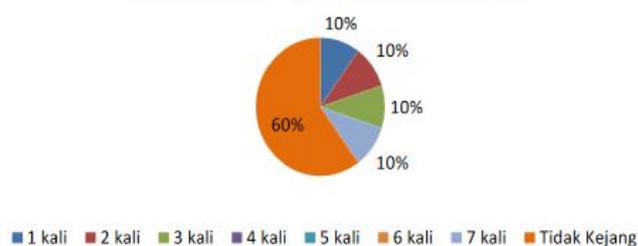
No.	Pasien	Jumlah Kejang	Jumlah Pasien	Kadar	Persentase (%)
1.	DMS	1 kali	1	2,03 mg/dL	10
2.	HRY	2 kali	1	1,88 mg/dL	10
3.	ARD	3 kali	1	2,21 mg/dL	10
4.	AFZ	7 kali	1	2,09 mg/dL	10
5.	SCI			1,93 mg/dL	
6.	BGS			2,04 mg/dL	
7.	DSI	Tidak kejang	6	2,04 mg/dL	60
8.	DYH			2,04 mg/dL	
9.	FTH			2,09 mg/dL	
10.	WLT			2,13 mg/dL	
	Jumlah		10		100

Tabel 5. Persentase konsumsi sayur-sayuran dan kacang-kacangan pada pasien yang menggunakan terapi obat kombinasi fenitoin dan natrium valproat.

No.	Konsumsi sayur-sayuran dan kacang-kacangan	Jumlah pasien	Persentase (%)
1.	Sering	6	60
2.	Kadang-kadang	2	20
3.	Tidak mengkonsumsi	2	20
	Jumlah	10	100

Tabel 4 menguraikan jumlah kejang dengan hasil pemeriksaan magnesium hasil pemeriksaan kadar magnesium dari 10 pasien. Kadar magnesium ditemukan berada pada nilai normal pada pasien yang mengalami kejang. Pada penelitian sebelumnya ditemukan konsentrasi magnesium yang rendah dapat memicu terjadinya kejang (Yuena and Sander, 2012). Data yang diperoleh tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya.

Persentase Jumlah Kejang dalam sebulan



Gambar 2. Persentase terjadinya kejang

Persentase Konsumsi Sayur-Sayuran dan Kacang-kacangan



Gambar 3. Persentase konsumsi sayur-sayuran dan kacang-kacangan.

Dari 10 pasien, ditemukan persentase yang sering mengkonsumsi sayur - sayuran dan kacang-kacangan yaitu 60%, 20 % kadang-kadang mengkonsumsi dan 20% lainnya tidak mengkonsumsi sama sekali (Tabel 5 dan Gambar 3). Pada penelitian sebelumnya, seseorang yang menderita epilepsi memiliki kadar magnesium yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak menderita epilepsi, penelitian ini menggunakan 45 orang epilepsi dan 35 orang sehat sebagai kontrol. Ditemukan konsentrasi magnesium dalam plasma rendah pada pasien yang menderita epilepsi (Oladipo *et al.*, 2003). Dari data penelitian dapat diketahui bahwa jumlah kejang yang terjadi sangat sedikit karena 60% dari pasien epilepsi sering mengkonsumsi sayur-sayuran dan kacang - kacang. Secara tidak langsung pasien tersebut sedang memenuhi kebutuhan magnesium pada otak melalui makanan yang mengandung magnesium.

Tabel 6 menunjukkan interaksi obat antara fenitoin dan natrium valproat, fenitoin dan asam folat dan natrium valproat dengan carbamazepin yang memiliki klasifikasi interaksi *moderat*, dimana interaksi tersebut dicurigai dapat terjadi. Interaksi obat terjadi jika efek suatu obat berubah akibat adanya obat lain, makanan, atau minuman. Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang tidak dikehendaki yang

lazimnya menyebabkan efek samping atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat di dalam plasma, atau sebaliknya menurunkan kadar obat di dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi tidak optimal. Interaksi ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu interaksi secara farmasetik, farmakokinetik, dan secara farmakodinamik. Fenitoin dan natrium valproat memiliki interaksi jika digunakan secara bersama. Kadar natrium valproat dalam darah dapat menurun sementara kadar fenitoin dalam darah dapat meningkat sehingga dapat menyebabkan toksisitas. Dari 10 pasien yang menggunakan terapi fenitoin dan natrium valproat belum ditemukan adanya interaksi atau efek samping obat selama penggunaan terapi.

KESIMPULAN

Dari hasil pembahasan, diketahui penggunaan terapi kombinasi fenitoin dan natrium valproat dapat meminimalkan resiko terjadinya kejang tetapi tidak berpengaruh terhadap kadar magnesium pada pasien epilepsi serta tidak ditemukan permasalahan terkait obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mengijinkan untuk melakukan penelitian ini.

Tabel 6. Interaksi obat

No.	Obat	Klasifikasi Interaksi	Manifestasi Klinik	Jumlah Pasien	Rekomendasi	DRPs
1.	Fenitoin + Natrium Valproat	Moderat	Kadar fenitoin dalam plasma akan meningkat sementara kadar natrium valproate akan menurun. Fenitoin dapat bersifat toksisitas dalam kadar plasma total	Tidak ada	Pemantauan terhadap tingkat konsentrasi fenitoin yang bebas dalam plasma dan natrium valproat. Meninjau kadar plasma total fenitoin. Memonitoring pasien jika fenitoin bersifat toksisitas atau hilangnya efek terapi dan menyesuaikan kedua dosis obat yang diperlukan memonitoring kadar fenitoin dalam serum dan mengamati penurunan aktivitas atau peningkatan toksisitas jika asam folat mulai atau berhenti digunakan. Menyesuaikan dosis fenitoin yang diperlukan	Belum terjadi
2.	Fenitoin + Asam Folat	Moderat	Kemungkinan konsentrasi fenitoin dalam serum dapat menurun mengakibatkan berkurangnya efek farmakologis	Tidak ada	Monitoring kadar fenitoin dalam serum dan mengamati penurunan aktivitas atau peningkatan toksisitas jika asam folat mulai atau berhenti digunakan. Menyesuaikan dosis fenitoin yang diperlukan	Belum terjadi
3.	Natrium Valproat + Carbamazepin	Moderat	Penurunan kadar natrium valproat dengan kemungkinan kehilangan kontrol kejang. Perubahan variable carbamazepin	Tidak ada	Monitoring kadar serum dan mengamati aktivitas kejang pada pasien dan toksisitas kurang lebih satu bulan setelah obat mulai atau berhenti digunakan. Mengubah dosis yang diperlukan	Belum terjadi

DAFTAR PUSTAKA

- AHFS *Drug Information*. 2011. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists.
- Ahsan, S.K, Al-swoyan, S., Hanif, M. 1998. Hypomagnesemia and clinical implications in children and neonates. *Indian J Med Sci*. 52(12):541-547.
- Canelas, Horacio, M., Marquesdeassis, Luf. S., De Jorge, dan Francisco, B. 1965. Disorders of magnesium metabolism in epilepsy, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. (28): 378-381.
- Balbi, A., Sottofattori, E., Mazzei, M., and Sannita, W., G.1991. Study of bioequivalence of magnesium and sodium valproates, 9 (4): 317-332.
- Cahill, V., Mccorry, D., Soryal, I., and Rajabally, Y.A. 2017. Newer anti-epileptic drugs, vitamin status, and neuropathy: A cross-sectional analysis, *Revue Neurologique*, 173 : 62-66.
- Chabolla, D. R. 2002. Characteristics of Epilepsies, *Mayo Clinic Proceedings*, Vol : 77, 9, Public Health Database, 981.
- Wyllie E., Gregory, D., Cascino, Barry, E., Gidal, Howard, P., Goodkin-Wyllie's. 2010. Treatment of Epilepsy Principles and Practice (*Wyllie, Treatment of Epilepsy*) ; Lippincott Williams & Wilkins
- Francisco, J. B., Bernardete, H., Rodrigo, B.A., Irineia, P.B., Boerngen-Lacerda, R., Roberto, A. 2011. Magnesium sulfate and sodium valproate block methylphenidate-induced hyperlocomotion, an animal model of mania, *J.Pharmacol*, 63(1): 64-70.
- French, J.A. and Delanty, N. 2009. *Therapeutic Strategies in Epilepsy*. Clinical Publishing: Oxford, 218.
- Gandaiah, P., Venkateshwarlu, N., Ramakrishna, S., Indira, G., Joshi, K.P. 2014. "Role of Magnesium in Convulsive Disorders", *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 5(1):60-63.
- Naithani, M. 2012. The Conventional Antiepileptic Drug use when compared to a Combination Therapy Regime in a Teaching Hospital in India, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3 : 194.
- Nurdiana, F. 2010. Evaluasi penggunaan Karbama-zepin pada pasien epilepsi di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, *Skripsi*, Sarjana Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Oladipo, O.O., Ajala, M.O., Okubadejo, N., Danesi, M.A., and Afonja, A.O. 2003. Plasma Magnesium in adult Nigerian Patients with Epilepsy, *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 10(4): 234-237.
- Osborn, E. Katie, M.A., Shytle, R.D., Frontera, A.D., Soble, J.R., and Schoenberg, M.R. 2016. Addressing Potential Role Of Magnesium Dyshomeostatis To Improve Treatment Efficacy For Epilepsy: A Reexamination Of The Literature, *The Am.College of Clin.Pharmacol*. 56(3): 260-265.
- [PERDOSSI] Persatuan Dokter Saraf Indonesia, *Penegakan Diagnosis Pada Pasien Epilepsi*, Jakarta: PERDOSSI.
- Rude, R.K. 1998. Magnesium deficiency: a cause of heterogenous disease in humans, *J Bone Miner Res*. 13(4): 749-758.
- Shorvon D. S.2010. *Handbook of Epilepsy Treatment* ; Wiley-Blackwell.
- Smithson, H. S. and Matthew C. W. 2012."ABC of Epilepsy" Wiley- Blackwell: Inddia,1-3.
- Wahyuliati, T., Sutayo, S., dan Nurayo,D. 2008. Peran asam folat dalam pencegahan teratogenik Obat anti epilepsi lini pertama, Fakultas Kedokteran, UGM, UMY.
- Wang, Jui-Line *et al* . 2011. "Trends and Nutritional Status for Magnesium in Taiwan from NAHSIT 1993 to 2008", *Article Asia Pac J Clin Nutr* 20 (2): 266-274.
- Wibowo, S. 1999. Politerapi dalam manajemen Epilepsi, *Berkala Ilmu Kedokteran*, UGM: Yogyakarta, 29 (4).
- Wijayarti, R., Ikawati, Z., dan Ghofir, A. 2013. Perbandingan Monoterapi dengan Politerapi pada Pasien Epilepsi Jenis Idiopathic General Tonic-Clonic, *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, Yogyakarta, 3(2): 93-98.
- Yuena, W.C., dan Josemir W. S. 2012, Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis, *Epilepsy Research*, 100: 152-156.