

## Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto

**Masita W. Suryoputri, Ika Mustikaningtias, Laksmi Maharani**  
Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman,  
Banyumas, Indonesia

### Abstrak

Pemantauan kadar obat dalam darah dapat dilakukan secara matematika dengan pendekatan farmakokinetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui estimasi kadar obat indeks terapi sempit di dalam darah sesuai dosis yang diberikan pada pasien rawat inap di rumah sakit. Pemantauan kadar obat dalam darah perlu dilakukan untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor melalui aturan dosis yang diberikan, sehingga dapat mencegah timbulnya efek toksik dan mencapai *clinical outcome* pasien. Penelitian ini menggunakan metode rancangan observasional. Data mengenai dosis dan frekuensi pemberian obat diperoleh dari data rekam medik pasien, kemudian dilakukan perhitungan estimasi kadar tunak dalam darah (Css) dengan pendekatan secara farmakokinetik. Data diolah secara deskriptif analitik. Subjek penelitian adalah pasien rawat inap yang mendapatkan terapi aminofilin intravena (iv), fenitoin iv dan digoxin per oral (po) di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof Dr. Margono Soekardjo Purwokerto selama bulan Juni–Agustus 2019. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada estimasi kadar aminofilin di dalam darah, sebanyak 13 pasien (61,9%) berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 8 pasien (38,1%) di luar rentang terapi; pada estimasi kadar fenitoin di dalam darah, sebanyak 8 pasien (28,1%) berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 24 pasien (71,9%) berada di luar rentang terapi; dan pada estimasi kadar digoxin di dalam darah, sebanyak 4 pasien (11,8%) berada di dalam rentang terapi (0,50–0,90 ng/mL) dan 30 pasien (88,2%) berada di luar rentang terapi. Jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi adalah 25 pasien (28,7%) dan jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di luar rentang terapi adalah 62 pasien (71,3%) sesuai dosis yang diberikan kepada pasien. Kadar obat di luar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas dan kemungkinan tidak dapat menghasilkan *clinical outcome* yang diinginkan.

**Kata kunci:** Aminofilin, digoxin, estimasi kadar obat, fenitoin

## Monitoring the Levels of Drugs with Narrow Therapeutic Index through Blood Estimations of Patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital, Purwokerto

### Abstract

The blood drug levels is possibly monitored mathematically, using a pharmacokinetic approach. This study is aimed to determine the estimations for drugs with narrow therapeutic index in the blood according to the draft dosage rules provided to hospital inpatients. In addition, an observational design was employed, and data related to dose and frequency of administration was obtained from medical records. Therefore the blood concentration steady state levels (Css) was estimated using a pharmacokinetic approach, and descriptive-analytical method was used for analysis. The research subjects include inpatients receiving aminophylline intravenous (iv), phenytoin iv and digoxin per oral (po) at the Pulmonary, Nerve and Heart Wards (Internal Medicine) of Prof. Dr. Margono Soekardjo Hospital, Purwokerto, from June–August, 2019. The results showed a total of 13 patients (61.9%) to be in the therapeutic range (10–20 mg/L) for estimated aminophylline levels, while 8 (38.1%) were not. In addition, 8 patients (28.1%) were within the therapeutic range (10–20 mg/L) for phenytoin, while 24 (71.9%) were not, and 4 patients (11.8%) were in the therapeutic range (0.50–0.90 ng/mL) of digoxin, while 30 (88.2%) were not. In conclusion, a total of 25 individuals (28.7%) had estimated blood drug levels within the therapeutic range, while 62 (71.3%) were outside the expected values, according to the administered dose. These unsuitable levels possibly cause toxicity events, and are forecasted to not produce the desired clinical outcome.

**Keywords:** Aminofilin, digoxin, estimation of concentration drug, fenitoin

**Korespondensi:** apt. Masita W. Suryoputri, M.Sc., Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia, email: masitawulandarisuryoputri@gmail.com  
**Naskah diterima:** 17 September 2019, **Diterima untuk diterbitkan:** 5 Mei 2020, **Diterbitkan:** 29 Juni 2020

## Pendahuluan

Pelayanan kefarmasian di rumah sakit merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan rumah sakit yang berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai yang bermutu dan terjangkau bagi peserta pelayanan farmasi klinik. Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan secara langsung yang diberikan apoteker kepada pasien dalam meningkatkan keberhasilan terapi (*clinical outcome*) dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping karena obat untuk tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin.<sup>1</sup> Kegiatan pelayanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien di antaranya adalah pemantauan kadar obat dalam darah, terutama penggunaan obat-obat indeks terapi sempit. Penggunaan obat indeks terapi sempit harus dilakukan pemantauan kadar karena dapat berpengaruh terhadap proses absorpsi, distribusi, eliminasi (ekskresi dan metabolisme) obat di dalam tubuh, sehingga akan meningkatkan risiko efek toksik yang dapat membahayakan keamanan pasien.<sup>2</sup> Penelitian mengenai estimasi kadar obat menggunakan pendekatan farmakokinetika dengan rumus *concentration steady-state* dapat melihat kesesuaian respon klinis yang terjadi pada pasien.<sup>3</sup> Sebuah studi mengenai pemantauan kadar obat dalam darah yang dilakukan oleh Tatlisu (2015) menyatakan bahwa nilai rata-rata kadar digoksin dalam darah sebesar  $3,34 \pm 1,23$  ng/mL menyebabkan kematian sebanyak 16 pasien dari 99 pasien yang datang ke rumah sakit.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan Sharma, *et al.* (2015) menyatakan bahwa dari pemberian rata-rata dosis fenitoin 227 mg/hari pada anak-anak, orang dewasa, dan lansia didapatkan hasil konsentrasi pada kadar subterapeutik yakni sebesar 37,2%, dalam rentang terapi sebesar 41,3%, supraterapeutik 18%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%.<sup>5</sup>

Penelitian Rugelj, *et al.* (2014) mengenai pemantauan kadar aminofilin menggunakan model farmakokinetika menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kadar subterapeutik sebesar 65% dan rata-rata pasien memiliki kadar di bawah kisaran terapeutik.<sup>6</sup>

Pemantauan kadar obat dalam darah di Indonesia belum dapat dilakukan secara ideal yaitu dengan pengambilan sampel darah secara langsung karena biaya yang relatif mahal dan keterbatasan alat yang digunakan serta waktu pengambilan sampel darah yang tepat. Oleh karena itu, pemantauan kadar obat di dalam darah dapat dilakukan dengan peninjauan secara farmakokinetika, yaitu dengan cara menghitung estimasi kadar obat di dalam darah melalui dosis dan frekuensi pemberian obat yang diberikan pada pasien, sehingga dapat diperoleh gambaran/estimasi kadar obat dalam darah pada pasien untuk menghindari efek toksik dan meningkatkan *patient safety* serta ketepatan dosis yang diberikan kepada pasien.

## Metode

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan observasional. Data rekam medis pasien yang diambil meliputi: nama obat, dosis, frekuensi dan pemberian obat, lalu dilakukan perhitungan pada estimasi kadar tunak dalam darah (Css) menggunakan pendekatan farmakokinetika. Data diolah secara deskriptif analitik.

Subjek penelitian ini adalah pasien berusia 18–65 tahun yang mendapatkan aminofilin intravena (iv), fenitoin iv dan digoksin per oral (po) selama dirawat inap di Bangsal Paru, Saraf, Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama bulan Juni–Agustus 2019. Pasien yang menjadi subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini antara lain pasien berusia 18–65 tahun yang menerima aminofilin iv, fenitoin iv dan digoksin po; memiliki data rekam medis

yang lengkap (berat badan, usia, tanda vital, riwayat penyakit dan pengobatan, dosis dan frekuensi pemberian obat); bersedia menjadi responden penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria ekslusi penelitian antara lain pasien dengan usia  $\geq 65$  tahun, pasien tidak bersedia menjadi responden penelitian.

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari pihak RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Selain itu, penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan *ethical approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto (no. 420/075 079/IV/2019).

## Hasil

### Karakteristik responden

Pada penelitian ini, terdapat tiga kelompok responden yang menggunakan obat indeks terapi sempit, yaitu aminofilin, fenitoin dan digoksin. Data penelitian diambil dari rekam medis dan hasil wawancara pasien rawat inap di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Jumlah responden yang memenuhi kriteria inklusi pada kelompok responden penerima aminofilin, fenitoin dan digoksin masing-masing sebanyak 19 pasien, 30 pasien, dan 34 pasien; dan kriteria eksklusi sebanyak 5 pasien, 26 pasien, dan 34 pasien. Alasan terbesar responden dieksklusi adalah pasien berusia  $\geq 65$  tahun (55,38%) dan tidak bersedia menjadi responden penelitian ini (18,46%). Karakteristik responden yang mendapatkan terapi aminofilin dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, diagnosis, dan kondisi penyerta lain dan dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik responden yang mendapatkan terapi fenitoin dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan diagnosis dapat dilihat pada Tabel 2. Karakteristik responden yang mendapatkan terapi digoksin dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, kondisi serum kreatinin dan diagnosis utama dan dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2, data karakteristik responden yang mendapatkan aminofilin dan digoksin menunjukkan bahwa jumlah pasien berjenis kelamin perempuan (52,60% dan 52,90% berturut-turut) lebih banyak dibandingkan pasien berjenis kelamin laki-laki (47,4% dan 47,10% berturut-turut).

**Tabel 1 Karakteristik Responden yang Menerima Aminofilin**

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=19)	Percentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	9	47,4
Perempuan	10	52,6
<b>Usia (tahun)</b>		
18–25	1	5,3
26–35	1	5,3
36–45	2	10,5
46–55	6	31,6
56–65	9	47,4
<b>Diagnosis</b>		
Bronkiktasis	1	5,3
Efusi pleura	1	5,3
Massa paru	1	5,3
Dispnea	2	10,5
Asma	6	31,6
Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK)	8	42,1

**Tabel 3 Karakteristik Responden yang Menerima Digoksin**

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=34)	Percentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	16	47,1
Perempuan	18	52,9
<b>Usia (tahun)</b>		
18–25	1	2,9
26–35	1	2,9
36–45	3	8,8
46–55	15	44,1
56–65	13	38,3
<b>Diagnosis</b>		
AF	1	2,9
CHF	9	26,5
AF dan CHF	20	58,8
Lainnya	4	11,8

Keterangan: AF=Atrial fibrillatio; CHF=Congestive heart failure

Responden yang menerima fenitoin pasien berjenis kelamin laki-laki (53,33%) lebih besar dibandingkan dengan pasien perempuan (46,67%) (Tabel 3).

Dosis obat yang diberikan pada pasien Dosis aminofilin iv *drip*, digoksin po dan fenitoin iv yang diberikan pada pasien dapat dilihat pada Tabel 4. Jumlah pasien yang menerima aminofilin iv *drip* dosis 240 mg/hari adalah 19 pasien (100%), di antaranya 12 pasien (63,2%) memiliki durasi pemberian

<5 hari dan 7 pasien (38,8%) memiliki durasi pemberian 5–10 hari. Jumlah pasien yang menerima digoksin po dengan dosis 0,125 mg/hari adalah 19 pasien (55,9%) dan dosis 0,250 mg/hari adalah 15 pasien (41,1%). Sebanyak 21 pasien (61,8%) memiliki durasi pemberian digoksin po 5–10 hari dan 13 pasien (38,2%) memiliki durasi <5 hari selama di rawat inap. Jumlah pasien rawat inap yang menggunakan dosis fenitoin iv dengan dosis 100 mg adalah 28 pasien (93,3%) dan dosis 200 mg adalah 2 pasien (6,7%), dan terdapat 27 pasien (90%)

**Tabel 3 Karakteristik Responden yang Menerima Fenitoin**

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=30)	Percentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	16	53,3
Perempuan	14	46,7
<b>Usia (tahun)</b>		
18–25	3	10,0
26–35	5	16,7
36–45	5	16,7
46–55	12	40,0
56–65	5	16,7
<b>Diagnosis</b>		
Epilepsi	12	40,0
Stroke	10	33,3
Encephalitis	3	10,0
<i>Human immunodeficiency virus</i> (HIV)	3	10,0
Tetanus	2	6,7

**Tabel 4 Dosis Obat yang Diberikan Kepada Responden**

Penggunaan Obat	Jumlah Pasien	Percentase (%)
<b>Aminofilin Intravena (iv) Drip (n=19)</b>		
Dosis (sekali pakai)		
240 mg	19	100
480 mg	0	0
Durasi Pemberian		
<5 hari	12	63,2
5–10 hari	7	38,8
<b>Digoksin Per Oral (po) (n=34)</b>		
Dosis (mg/hari)		
0,125 mg	19	55,9
0,250 mg	15	41,1
Durasi Pemberian		
<5 hari	13	38,2
5–10 hari	21	61,8
<b>Fenitoin Intravena (iv) Bolus (n=30)</b>		
Dosis (sekali pakai)		
100 mg	28	93,3
200 mg	2	6,7
Durasi Pemberian		
<5 hari	27	90
5–10 hari	3	10

dengan durasi pemberian <5 hari dan 3 pasien (10%) dengan durasi pemberian 5–10 hari selama di rawat inap.

Estimasi kadar obat dalam darah

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rancangan aturan dosis yang diberikan pada pasien memiliki estimasi kadar obat di dalam darah yang sangat bervariasi. Beberapa pasien memiliki estimasi kadar obat berada di dalam rentang terapi dan di luar rentang terapi. Estimasi kadar obat di dalam darah pasien dihitung dengan menggunakan rumus farmakokinetika. Hasil perhitungan estimasi kadar obat di dalam darah yang didapat akan memengaruhi *clinical outcome* yang dicapai oleh pasien. Aminofilin, digoksin dan fenitoin merupakan obat-obat yang termasuk dalam golongan obat indeks terapi sempit sehingga diperlukan pemantauan kadar obat di dalam darah untuk meningkatkan *clinical outcome* pasien serta mencegah kejadian efek toksik

yang mungkin terjadi akibat kadar obat dalam darah pasien berada di luar rentang terapi. Pada kelompok responden yang menerima aminofilin, terdapat 13 pasien (61,9%) yang berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 8 pasien di luar rentang terapi, dengan 5 pasien (23,8%) di bawah rentang terapi (<10 mg/L) dan 3 pasien (14,3%) di atas rentang terapi (>20 mg/L) (Tabel 5). Pada kelompok responden yang menerima fenitoin, terdapat 8 pasien (28,125%) yang berada di dalam rentang terapi dan 24 pasien berada di luar rentang terapi, dengan 23 pasien (68,75%) berada di bawah rentang terapi (<10 mg/L) dan 1 pasien (3,125%) berada di atas rentang terapi (>20 mg/L) (Tabel 5). Hasil tersebut menunjukkan bahwa estimasi kadar fenitoin dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan dengan yang di luar rentang terapi. Pada estimasi kadar digoksin dalam darah, yang berada di dalam rentang terapi (0,50–0,90 ng/mL) sebanyak 4

**Tabel 5 Estimasi Kadar Responden yang Menerima Aminofilin, Fenitoin, dan Digoxin**

Estimasi Kadar	Jumlah	Percentase (%)
<b>Aminofilin (n=21)</b>		
Di bawah rentang (<10 mg/L)	5	23,8
Di dalam rentang (10–20 mg/L)	13	61,9
Di atas rentang (>20 mg/L)	3	14,3
<b>Fenitoin (n=32)</b>		
Di bawah rentang (<10 mg/L)	23	68,7
Di dalam rentang (10–20 mg/L)	8	28,1
Di atas rentang (>20 mg/L)	1	3,2
<b>Digoxin (n=34)</b>		
Di bawah rentang (<0,5 ng/mL)	0	0
Di dalam rentang (0,5–0,9 ng/mL)	4	11,8
Di atas rentang (1,0–2,0 ng/mL)	17	50,0
>2,0 ng/mL	13	38,2

pasien (11,8%) sedangkan yang berada di luar rentang terapi sebanyak 30 pasien, dengan 17 pasien (50%) berada pada rentang terapi 1,0–2,0 ng/mL dan 13 pasien berada pada rentang terapi >2,0 ng/mL (Tabel 5).

## Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada kategori jenis kelamin pasien yang mendapatkan terapi aminofilin dan digoksin, dapat diketahui bahwa pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan secara gender, keseimbangan hormonal, komposisi tubuh dan aktivitas dari enzim tertentu memberikan manifestasi yang berbeda pada suatu individu, sehingga akan terdapat perbedaan antara laki-laki dan perempuan meskipun menggunakan obat dengan dosis dan jalur pemberian yang sama.<sup>7</sup> Penyebab jumlah pasien perempuan lebih besar dibandingkan pasien laki-laki pada kelompok responden yang mendapatkan digoksin disebabkan perempuan memiliki risiko menderita penyakit jantung 0,3% lebih tinggi dibanding laki-laki.<sup>8</sup> Jumlah responden laki-laki yang mendapat fenitoin lebih besar dibandingkan perempuan disebabkan adanya faktor risiko cedera kepala dua kali lipat lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan sehingga dapat menyebabkan kejang.<sup>9</sup>

Pada kelompok pasien yang mendapatkan aminofilin, jika berdasarkan usianya, jumlah pasien terbanyak merupakan pasien berusia 56–65 tahun dengan diagnosis penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian Sihombing, *et al.* (2010) dan Indreswari, *et al.* (2014) yang menyatakan bahwa kejadian asma dan PPOK paling banyak terjadi pada pasien berusia >60 tahun.<sup>10,11</sup> Usia di atas 60 tahun merupakan faktor risiko independen eksaserbasi asma dan PPOK. Meningkatnya usia pasien sejalan dengan meningkatnya kejadian gangguan pernafasan. Penuaan pada sistem pernafasan dikaitkan dengan perubahan pada kelainan inflamasi paru-paru, penurunan anatomi serta fungsional paru-paru, dan perubahan lainnya yang dapat memperburuk prognosis.<sup>12</sup> Pada kelompok pasien yang menggunakan fenitoin, jumlah tebanyak berada pada rentang usia 46–55 tahun dengan diagnosis terbanyak epilepsi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Pannem dan Chintia (2019) bahwa insidensi kejang tertinggi terjadi pada pasien berusia <60 tahun.<sup>13</sup> Etiologi kejang pada pasien berusia >40 tahun disebabkan kejang simptomatis akut. Penyakit serebrovaskular, cedera otak, tumor, neoplasma, dan infeksi sistem saraf pusat merupakan penyebab utama terjadinya kejang simptomatis akut

dan memiliki risiko meningkatkan epilepsi.<sup>14</sup> Angka epilepsi juga meningkat pada pasien dewasa hingga geriatri disebabkan oleh faktor sosial-ekonomi sehingga penderita epilepsi menjadi enggan untuk berobat.<sup>15</sup> Kelompok usia pasien terbanyak yang menggunakan digoksin adalah kelompok pasien berusia 46–55 tahun dengan diagnosis *atrial fibrillation* (AF) dan *congestive heart failure* (CHF). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Ragab, *et al.* (2012) bahwa usia penderita CHF dan AF terjadi pada rentang usia 44–82 tahun.<sup>16</sup>

Pemantauan terapi obat perlu dilakukan guna memperoleh terapi yang efektif melalui aturan dosis untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor. Kadar obat di dalam darah didasarkan pada konsep bahwa efek farmakologi berkorelasi secara nyata dengan kadar obat di dalam reseptor.<sup>17</sup> Obat-obat yang termasuk indeks terapi sempit adalah aminofilin, fenitoin dan digoksin. Aminofilin dapat digunakan untuk atasi keluhan sesak nafas pada pasien asma dan PPOK. Aminofilin merupakan salah satu obat dengan indeks terapi yang sempit (10–20 mg/L) yang memiliki potensi yang tinggi untuk menginduksi *adverse drug reaction* (ADR).<sup>18</sup> Fenitoin merupakan agen anti epilepsi yang efektif digunakan untuk menangani kejang parsial dan kejang tonik klonik. Hal ini juga diperkuat oleh the *United States Federal Drug Authority* (US FDA) yang telah menyetujui bahwa fenitoin dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati kejang yang terjadi selama ataupun sesudah dilakukannya bedah saraf.<sup>19</sup> Fenitoin memiliki indeks terapi sempit dengan kisaran terapi 10–20 mg/L (40–80 µmol/L) dan memiliki profil farmakokinetika yang nonlinear. Hal ini disebabkan sistem enzim yang terlibat dalam metabolisme fenitoin secara bertahap ikut menjadi jenuh, sehingga menyebabkan eliminasi fenitoin menjadi menurun dan dosis obat dalam darah meningkat.<sup>20</sup> Digoksin yang

dapat digunakan untuk terapi gagal jantung memiliki indeks terapi sempit dengan kisaran terapi 0,5–0,9 ng/mL.<sup>21</sup>

Kadar obat di dalam darah dapat ditafsirkan dengan melalui pendekatan farmakokinetika klinis agar dapat dilakukan perkiraan secara kuantitatif antara dosis dan efek.<sup>10</sup> Perhitungan kadar obat dalam darah dapat mengasumsikan hubungan yang dapat ditentukan antara dosis dan konsentrasi obat dalam darah pada fase farmakokinetika dan *clinical outcome* pada fase farmakodinamik.<sup>22</sup> Kadar obat dalam keadaan tunak (*concentration steady state*; Css) terjadi ketika jumlah obat yang diberikan (dalam periode waktu tertentu) sama dengan jumlah obat yang dihilangkan (Cl) dalam periode yang sama. Waktu untuk mencapai kadar tunak tergantung pada waktu paruh obat. Untuk menghitung estimasi kadar obat dalam keadaan tunak atau *steady state* (Css) dapat menggunakan rumus Bauer dan Winter untuk kadar aminofilin, rumus Michaelis-Menton untuk kadar fenitoin dan rumus Mosadegh dan Bafghi.<sup>23,24,17</sup>

Pemantauan kadar obat di dalam darah menjadi penentu keberhasilan terapi pasien, termasuk dalam pemantauan pada ketepatan pemberian dosis yang diberikan pada pasien.<sup>25</sup> Dalam penelitian ini, kelompok responden menerima aminofilin melalui rute pemberian iv *drip*. Pemberian aminofilin iv *drip* dapat mengurangi fluktuasi antara palung dan puncak kadar obat dalam darah.<sup>17</sup> Aminofilin *drip* diberikan secara lambat selama 20–40 menit, karena pemberian iv bolus dengan tekanan dapat menimbulkan *cardiac arrest*, hipertensi dan meningkatkan risiko kejadian toksisitas.<sup>26,27</sup> Dosis pemeliharaan pada orang dewasa normal dari penggunaan aminofilin iv *drip* yang dilarutkan oleh cairan infus RL yakni sebesar 0,5–1 mg/kgBB/jam.<sup>28</sup> Durasi dari penggunaan aminofilin terbanyak yaitu selama <5 hari. Penggunaan aminofilin iv selama 4 hari dapat memperlihatkan perbaikan gejala sesak nafas dengan kondisi membaik.<sup>29</sup>

Pada kelompok responden yang menerima digoksin, pemberian dosis digoksin adalah sebesar 0,125 mg/hari dan 0,250 mg/hari. Dosis harian digoksin yang direkomendasikan untuk penderita CHF adalah 0,0625–0,125 mg/hari dan untuk penderita AF adalah 0,125–0,250 mg/hari.<sup>30</sup> Durasi penggunaan digoksin po pada pasien terbanyak adalah 5–10 hari. Penggunaan digoksin tidak hanya digunakan selama rawat inap di rumah sakit, akan tetapi penggunaannya tetap dilanjutkan meskipun sudah pulang dari rumah sakit. Penggunaan digoksin yang dilakukan secara rutin dapat menurunkan angka rawat inap pasien CHF dan AF melalui penurunan risiko fraksi ejeksi, peningkatan curah jantung dan mengurangi tekanan kapiler paru tanpa menyebabkan peningkatan detak jantung atau penurunan tekanan darah.<sup>31</sup> Kelompok responden yang menerima fenitoin, pemberian dosis fenitoin iv adalah sebesar 100 mg/hari dan 200 mg/hari. Pemberian dosis tersebut telah sesuai dengan dosis pemeliharaan fenitoin iv yang direkomendasikan, yaitu sebesar 200–400 mg/hari.<sup>32</sup> Durasi dari penggunaan fenitoin iv terbanyak adalah selama <5 hari. Hal ini disebabkan penggunaan fenitoin iv jangka pendek merupakan terapi yang digunakan untuk mencegah terjadinya kejang, dan untuk menghindari efek yang tidak diinginkan.<sup>33</sup> Penggunaan fenitoin iv jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal (mual, diare, konstipasi dan disfagia), ruam kulit yang muncul 2–8 minggu awal penggunaan, abnormalitas vit D (osteoporosis), hiperplasia gingiva.<sup>34,27,35</sup>

Pada kelompok responden yang menerima aminofilin, jumlah pasien dengan estimasi kadar aminofilin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih banyak dibandingkan yang di luar rentang terapi. Pemberian aminofilin pada dosis terukur dapat menghasilkan perbedaan kadar obat di dalam darah pada tiap-tiap individu.<sup>6,23</sup> Perbedaan kadar obat di dalam darah dapat

menunjukkan perbedaan respon klinis. Kadar obat dalam darah yang berada di bawah kadar rentang terapi dapat memungkinkan adanya respon terapi yang ditimbulkan tidak efektif dan juga memungkinkan adanya perbaikan gejala.<sup>27</sup> Namun berdasarkan hasil penelitian Lorensia, *et al.* (2018), pasien dengan kadar aminofilin di bawah rentang terapi dapat memberikan perbaikan gejala asma.<sup>24</sup> Hal ini menunjukkan bahwa respon klinis bersifat individual, seperti pada perubahan kepekaan reseptor dan perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk dalam metabolisme dan eliminasi obat.<sup>17</sup> Variasi kondisi individu seperti tingkat keparahan penyakit, gangguan fungsi hati, pasien gagal jantung, orang tua dengan kormobiditas, dan kombinasi dalam regimen terapi dapat memengaruhi secara signifikan dalam penetapan kadar obat dalam darah.<sup>36</sup> Pasien dengan gangguan jantung dan gangguan hati akan berpengaruh pada nilai waktu paruh (T<sub>1/2</sub>) dan klirens (Cl) yang merupakan parameter farmakokinetika primer yang nilainya tergantung pada faktor fisiologis tubuh.<sup>17</sup> Gangguan hati akan memperpanjang waktu paruh dan mengurangi nilai klirens sampai dengan 50%. Gangguan jantung menyebabkan berkurangnya klirens aminofilin karena adanya penurunan aliran darah hati sekunder akibat gangguan curah jantung.

Pada kelompok responden yang menerima fenitoin, jumlah pasien dengan estimasi kadar fenitoin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan yang di luar rentang terapi. Hasil tersebut didukung oleh hasil penelitian Sharma, *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa kadar fenitoin berada dalam rentang terapi sebesar 41,3%, subterapi sebesar 37,2%, supraterapi 18,0%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%.<sup>5</sup> Beberapa faktor yang dapat memengaruhi estimasi kadar fenitoin dalam darah pada penelitian ini salah satunya adalah dosis yang diberikan. Pada pasien baru, dosis awal

fenitoin yang diberikan adalah 300 mg/hari tanpa memperhatikan berat badan pasien. Pemberian dosis awal pada pasien baru dapat diterima oleh beberapa pasien, namun dapat menimbulkan estimasi kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L).<sup>27</sup> Faktor lainnya adalah parameter Michaelis dan Menten yaitu nilai Vmax dan Km dapat memengaruhi perubahan kadar fenitoin di dalam plasma.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini, estimasi kadar fenitoin dalam darah terbanyak berada di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L) yaitu sebanyak 23 pasien (68,75%) dan 1 pasien (3,2%) memiliki nilai estimasi kadar di atas rentang terapi (>20 mg/L). Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan frekuensi pemberian fenitoin yang dapat berpengaruh pada *maintenance dose*. *Maintenance dose* penggunaan fenitoin per hari didapatkan yaitu dengan cara mengalikan frekuensi pemberian obat dengan dosis sekali pakai yang dapat berbeda pada tiap-tiap individu.<sup>17</sup> Perbedaan kadar obat dalam darah dapat memberikan respon klinis yang berbeda antarindividu. Respon klinis bersifat individual, dan referensi kisaran rentang terapi fenitoin mungkin tidak berlaku untuk semua pasien yang perbedaannya dapat disebabkan tipe kejang, keparahan gangguan yang mendasarinya atau kelainan genetik.<sup>37</sup> Berdasarkan hasil penelitian Rahmatullah, *et al.* (2013), pasien yang memiliki estimasi kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi dapat memberikan hasil terapi yang baik dilihat dari durasi bebas kejang.<sup>38</sup> Namun, Wu dan Lim (2013) menyatakan bahwa estimasi kadar obat di bawah rentang terapi tidak dapat memberikan hasil terapi yang baik terhadap penghambatan kejang.<sup>19</sup> Beberapa pasien dengan kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L) dapat mencapai hasil terapi yang baik, namun pasien yang lain dengan kadar fenitoin dalam darah di atas kisaran rentang terapi (> 20 mg/L) dapat mencapai hasil terapi tanpa

disertai adanya efek samping.

Pada fenitoin, proses metabolisme obat dalam tubuh mengalami saturasi enzimatik disebabkan sebagian besar fenitoin (95%) dimetabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 yaitu CYP2C9 dan CYP2C19 yang jumlahnya dapat bervariasi pada tiap individu. Selain itu, waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) fenitoin memiliki kisaran antara 7–80 jam tergantung dari kadar obat di dalam darah (rata-rata waktu paruh fenitoin 20 jam pada dosis 10–20 mg/L).<sup>27</sup> Pada kadar darah yang sangat rendah, metabolisme fenitoin mengikuti prinsip kinetika orde pertama. Namun seiring peningkatan kadar fenitoin dalam darah, terjadi perpanjangan eliminasi obat dan lama tinggal obat dalam tubuh, sehingga meski estimasi kadar yang didapatkan berada di bawah kisaran rentang terapi tetap dapat menghasilkan respon terapi.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada kelompok responden yang menerima digoksin diketahui pasien dengan estimasi kadar digoksin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan dengan yang berada di luar rentang terapi. Menurut Benmouden dan Billaud (2016), rentang terapi yang direkomendasikan untuk kadar digoksin dalam darah yaitu berkisar antara 0,5–0,9 ng/mL sebab kadar digoksin  $\geq 1,0$  ng/mL meningkatkan resiko terjadinya toksisitas digoksin dan mortalitas pada pasien.<sup>39</sup> Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Maury, *et al.* (2014) juga dinyatakan hal yang sama bahwa kadar digoksin dalam darah  $\geq 1$  ng/mL meningkatkan mortalitas.<sup>40</sup> Namun, kadar digoksin dalam darah 1,00–2,00 ng/mL bukan termasuk dalam kadar rentang toksik. Rentang ini hanya menyebabkan tingginya risiko ADR.<sup>21</sup> Faktor yang memengaruhi tingginya kadar digoksin dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh penggunaan dosis digoksin serta kondisi ginjal pasien yang tidak normal terlihat dari tingginya nilai serum kreatinin pasien. Fungsi ginjal adalah faktor utama yang memengaruhi konsentrasi

digoksin.<sup>41</sup>

Hasil perhitungan dari estimasi kadar obat di dalam darah yang diperoleh dapat menunjukkan respon yang berbeda-beda, baik respon klinik maupun respon toksik. Menurut Ye, *et al.* (2019), kadar aminofilin di dalam darah berkorelasi dengan kejadian ADR yang terjadi sebagai efek dari pengobatan.<sup>42</sup> Kadar digoksin di dalam darah sebesar  $>2$  ng/mL tidak menunjukkan adanya tanda toksisitas.<sup>30</sup> Namun, perlu adanya kewaspadaan apabila kadar digoksin di dalam darah mencapai  $>2$  ng/mL, hal ini disebabkan kadar digoksin di dalam darah yang mencapai  $>3$  ng/mL dapat menyebabkan toksisitas pada pasien.<sup>16</sup> Kadar fenitoin di dalam darah yang memiliki rentang kadar terapi (10–20 mg/L) dapat menimbulkan ADR seperti mual yang dapat terjadi selama menggunakan fenitoin.<sup>34</sup>

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah hasil estimasi kadar obat dalam darah belum dapat dipastikan merupakan kadar obat dalam darah yang sesungguhnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kadar obat dalam darah secara aktual dengan mengambil sampel darah pasien secara langsung.

## Simpulan

Berdasarkan rancangan aturan dosis yang diberikan kepada pasien rawat inap di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto, diperoleh bahwa jumlah pasien dengan estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi sebanyak 25 pasien (28,7%) dan jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di luar rentang terapi sebanyak 62 pasien (71,3%). Kadar obat di luar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas dan kemungkinan tidak dapat menghasilkan *clinical outcome* yang diharapkan. Oleh karena itu, perlu adanya

peran dari apoteker di rumah sakit dalam melakukan pemantauan kadar obat dalam darah dengan pendekatan farmakokinetika untuk mendapatkan estimasi kadar obat di dalam darah terutama pada pasien yang menggunakan obat indeks terapi sempit. Hal ini dilakukan untuk memperkirakan kadar obat serta menjamin kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor sehingga *clinical outcome* dapat tercapai dan kejadian toksisitas yang tidak diinginkan dapat dihindari.

## Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto atas dana penelitian yang diberikan, dan pihak RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto atas izin, kesempatan, waktu dan tempat yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

## Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana Badan Layanan Umum (BLU) Universitas Jenderal Soedirman tahun anggaran 2018.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
2. Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics, 7<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill; 2016.

3. Endriastuti NE, Wahyono D, Sukarno R. Evaluasi pendosisan gentamisin pada pasien anak pneumonia berat. *J Manag Pharm Pract.* 2015;5(1):27–32. doi: 10.22146/jmpf.25
4. Tatlisu MA, Ozcan KS, Gungor B, Zengin A, Karatas MB, Nurkalem B. Inappropriate use of digoxin in patient presenting with digoxin toxicity. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(2):143–146. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.007
5. Sharma S, Tabassum F, Dwivedi P, Agarwal R, Kushwaha S, Bala K, et al. Critical appraisal of serum phenytoin variation with patient characteristics in a North Indian population. *Neurol India.* 2015;63(2):202–8. doi: 10.4103/0028-386.156281
6. Rugelj N, Trobec KV, Pišlar M, Brguljan PM, Košnik M, Mrhar A. Evaluation of theophylline therapeutic drug monitoring service. *Zdrav Vestn.* 2015;84(3):191–202. doi: 10.6016/ZdravVestn.1174
7. Tozer TN, Rowland M. Clinic Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
9. Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: A meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):154–9. doi: 10.1159/000343275
10. Sihombing M, Alwi Q, Nainggolan O. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit asma pada usia ≥10 tahun di Indonesia. *J Respir Indo.* 2010;30(2):85–91.
11. Indreswari YS, Rumende CS, Pitoyo. Faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Indones J Chest Crit Emerg Med.* 2014;1(4):160–6.
12. Hasan H, Maranatha RA. Perubahan fungsi paru pada usia tua. *J Respirasi.* 2017;3(2):52–7. doi: 10.20473/jr.v3-I.2.2017.52-57
13. Pannem RB, Chinthra VK. Aetiology of new onset seizures in cases admitted to an intensive care unit of tertiary care hospital: A two year study. *Int J Adv Med.* 2019;6(3):744–9. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20192085
14. Liu S, Yu W, Lu Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1425–34. doi: 10.2147/NDT.S107905
15. Listiana SA, Setiawan D, Susanti. Identifikasi permasalahan dosis dan interaksi obat pada pasien askes dan umum penderita epilepsi di RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Pharmaceut J Indones.* 2012;2(9):58–73. doi: 10.30595/pji.v9i2.700
16. Ragab AR, Al-Mazroua MK, Abdel-Rahman RH. Clinical utility of serum digoxin level in cardiac patients for diagnosis of chronic digitalis toxicity. *J Clinic Toxicol.* 2012;2(9):150. doi: 10.4172/2161-0495.1000150
17. Wahyono D. Farmakokinetika klinik konsep dasar dan terapan dalam farmasi klinik. Yogyakarta: UGM Press; 2013.
18. Lal D, Manocha S, Ray A, Vijayan VK, Kumar R. Comparative study of the efficacy and safety of theophylline and doxophylline in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2015;26(5):443–51. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0006
19. Wu MF, Lim WH. Phenytoin: A guide to therapeutic drug monitoring. *Proceedings Singapore Healthc.* 2013;22(3):198–202. doi: 10.1177/201010581302200307
20. Tobler A, Hösli R, Mühlbach A, Huber A. Free phenytoin assessment in patients:

- measured versus calculated blood serum levels. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):303–9. doi: 10.1007/s11096-015-0241-x
21. Pincus M. Digoxin toxicity. *Aust Prescr.* 2016;39(1):18–20. doi: 10.18773/austprescr.2016.006
22. Setiabudy R. Therapeutic drug monitoring: Focus on conditions in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):208–11.
23. Cooney L, McBride A, Lilley A, Sinha I, Johnson TN, Hawcutt DB. Using pharmacokinetic modelling to improve prescribing practices of intravenous aminophylline in childhood asthma exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43(4):6–11. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.007
24. Lorensia A, Zullies I, Andayani TM, Rivan VS, Hantoro KAA, Firanita LD. Efektivitas dan risiko toksisitas aminofilin intravena pada pengobatan awal serangan asma. *Indones J Clin Pharm.* 2018;7(2):78–88. doi: 10.15416/ijcp.2018.7.2.78
25. Hakim L. Optimasi dosis: Aplikasi farmakokinetik dalam penemuan obat dan pengobatan. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2016.
26. Fong N. Aminophylline/theophylline: Loading and maintenance dose. NHS Trust: East Lancashire Hospitals; 2011.
27. Katzung BG, Susan BM, Anthony JT. Basic & clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Lange; 2012.
28. Gillani SW, Sarriff A, Nejati, M. Clinical case reports. *Int J Pharm Teach Pract.* 2014;5(3):1145.
29. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Keamanan penggunaan aminofilin pada pengobatan asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. *Indones J Clin Pharm.* 2012;1(4):154–61.
30. Bajraktarevic A. Safety and efficacy of digoxin therapy where are we now?. *J Pharm Pharmacol.* 2016;4(3):128–34. doi: 10.17265/2328-2150/2016.03.004
31. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;351. doi: 10.1136/bmj.h4451
32. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. *P&T.* 2010; 35 (7):392-415.
33. AHRQ. Evaluation of effectiveness and safety of antiepileptic medications in patients with epilepsy. USA: Agency Health Research and Quality; 2010.
34. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki AH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure.* 2011;20(4):343–6. doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.011
35. Allison G, Coulson A. Phenytoin prescribing and monitoring guidelines. NHS Tayside: Medicines Advisory Group; 2017.
36. Hakim L. Farmakokinetika klinik seri farmasi klinik. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2012.
37. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239–76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
38. Rahmatullah WS, Hakim L, Pramantara IDP. Perkiraan kadar fenitoin dalam darah dan hasil terapi pada pasien epilepsi. *J Manag Pharm Pract.* 2013;3(2):132–6. doi: 10.22146/jmpf.111
39. Benlmouden A, Billaud EM. Evidence based digoxin therapeutic monitoringA lower and narrower therapeutic range. *Int J Med Surg.* 2018;3(1):19–22. doi: 10.15

- 342/ijms.v3i1.87
40. Maury P, Rollin A, Galinier M, Juilli  re Y. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: A systematic review and a rethinking. *Res Rep Clin Cardiol.* 2014;5:93–101. doi: 10.2147/RRCC.S44919
41. Oncu S, Gelal A, Aslan O, Ucku RS. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. *Biochem Med.* 2018;28(1):010901. doi: 10.11613/BM.2018.010901
42. Ye C, Miao C, Yu L, Dong Z, Zhang J, Mao Y, et al. Factors affecting the efficacy and safety of aminophylline in treatment of apnea, pediatrics and neonatology. 2019; 60(1):43–9. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.008