

Pemantauan Kadar Fenitoin Melalui Estimasi Kadar Obat Dalam Darah Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Sekayu Periode Januari-Desember 2022

Kiki Amelia^{1*}, Doddy Rusli², Ayu Wandira³

¹Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: ameliakiki64@gmail.com

²Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: doddyrusli24@gmail.com

³Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: awandira186@gmail.com

*Corresponding author email: ameliakiki64@gmail.com

ABSTRAK

Pemantauan kadar obat dalam darah dapat dilakukan secara matematika dengan pendekatan farmakokinetika. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui estimasi kadar obat indeks terapi sempit di dalam darah sesuai dosis yang diberikan pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu. Pemantauan kadar obat dalam darah perlu dilakukan untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup ditempat reseptor melalui dosis yang diberikan, sehingga dapat mencegah terjadinya efek toksik dan mencapai *clinical outcome* pasien. Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan yang mendapat terapi fenitoin per oral (po) poli saraf RSUD Sekayu periode Januari-Desember 2021. Penelitian ini menggunakan metode rancangan deskriptik analitik. Data diperoleh dari rekam medis pasien, kemudian dilakukan perhitungan estimasi kadar tunak dalam darah (Css) dengan pendekatan secara farmakokinetik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada estimasi kadar fenitoin di dalam darah, sebanyak 40 pasien (81,66%) berada di bawah rentang terapi (<10 mg/L) dan 20 pasien (18,34%) berada di dalam rentang terapi (10-20 mg/L) sesuai dosis yang diberikan pada pasien. Kadar obat diluar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas pada pasien.

Kata Kunci: Fenitoin, Pemantauan Kadar Obat Dalam Darah

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 semua lapisan masyarakat termasuk pelayanan farmasi klinik. Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan langsung yang diberikan apoteker kepada pasien dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping karena obat, untuk tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of*

life) terjamin. Salah satu bentuk pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit adalah pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD) (Kemenkes, 2016).

PKOD merupakan interpretasi hasil pemeriksaan kadar obat tertentu atas permintaan dari dokter yang merawat karena indeks terapi yang sempit atau atas usulan dari apoteker kepada dokter. PKOD dilaksanakan untuk mengidentifikasi dan menyelesaikan masalah potensial yang terkait dengan dosis yang tidak sesuai, risiko obat yang tidak diinginkan, interaksi obat-penyakit, ketidakpatuhan dan dugaan toksisitas. Dimana prioritas PKOD

adalah obat dengan indeks terapi sempit (Kemenkes, 2019). Indeks terapi sempit adalah jarak antara dosis terapi dengan dosis toksik pada rentang yang sempit. Penggunaan obat indeks terapi sempit harus dilakukan pemantauan kadar obat 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. Contoh obat indeks terapi sempit seperti teofilin, digoksin, aminoglikosida dan fenitoin (Shargel L, Yu ABC. 2016).

Fenitoin adalah senyawa hidantoin yang terikat dengan barbiturat yang digunakan untuk pengobatan kejang, golongan antikonvulsan yang efektif untuk pengobatan kronis tonik-klonik (*grand mal*) atau kejang parsial dan pengobatan akut status epilepticus umum (Bauer, 2008). Menurut penelitian Tedyanto *et al.*, (2020) pada penggunaan obat fenitoin pada penyakit epilepsi sebesar 31,1% dari 60 sampel.

Penelitian yang dilakukan oleh 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 subterapi yakni sebesar 37,2%, dalam rentang terapi sebesar 41,3%, supratherapi 18,0%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%. Berdasarkan hasil penelitian (Rahmatulla WS *et al.*, 2013) perkiraan kadar fenitoin dalam darah rata-rata adalah 5,30 mg/L. Hasil yang didapat pada kelompok pasien yang mendapat monoterapi sebesar 71,83% memberikan hasil terapi yang baik, dan 28,17% memberikan hasil terapi tidak baik. Rentang terapi yang

diterima secara umum untuk konsentrasi fenitoin total dan tidak terikat adalah 10-20 g/mL dan 1-2 g/mL, masing-masing untuk pengobatan kejang. Konsentrasi tidak terikat mewakili bagian fenitoin yang ada di keseimbangan dengan sistem saraf pusat dan harus paling akurat mencerminkan konsentrasi obat di tempat kerja (Bauer, 2008).

Pada penelitian Suryoputri *et al.*, (2020) jumlah pasien yang estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi adalah 25 pasien (28,7%) dan jumlah pasien memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada diluar rentang terapi adalah 62 pasien (71,3%) sesuai dosis yang diberikan kepada pasien. Khususnya estimasi kadar obat fenitoin di dalam darah, sebanyak 8 pasien (28,1%) berada di dalam rentang terapi (10-20 mg/L) dan 24 pasien (71,9%) berada diluar rentang terapi. Kadar obat diluar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas dan kemungkinan tidak dapat menghasilkan *clinical outcome* yang diinginkan. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan frekuensi pemberian fenitoin yang dapat berpengaruh pada *maintenance dose*.

Kadar obat di dalam darah dapat ditafsirkan dengan melalui pendekatan farmakokinetika klinis agar dapat dilakukan perkiraan secara kuantitatif antara dosis dan efek. Perhitungan kadar obat dalam darah dapat mengasumsikan hubungan yang dapat ditentukan antara dosis dan konsentrasi obat dalam darah pada fase farmakokinetika dan *clinical outcome* fase farmakodinamik (Setiabudy, 2011). Penentuan kadar obat di dalam darah melalui estimasi kadar obat dapat menggunakan

pendekatan farmakokinetika dengan rumus *concentration steady-state* (CSS) (Suryoputri *et al.*, 2020).

Pada penelitian Suryoputri *et al.*, (2020) karakteristik pasien yang menerima fenitoin adalah pasien dengan diagnosis seperti epilepsi. Sehingga peneliti tertarik untuk mengevaluasi gambaran penggunaan obat pada pasien epilepsi dan stroke serta kadar fenitoin melalui estimasi kadar obat dalam darah di RSUD Sekayu.

METODE DAN PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik untuk mengetahui pola penggunaan obat pada pasien epilepsi, dan kadar obat fenitoin melalui estimasi kadar obat didalam darah pada pasien rawat jalan di RSUD Sekayu. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan data sekunder yaitu rekam medis dan pencatatan penggun obat periode Januari-Desember 2021.

Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah semua pasien dengan diagnosis epilepsi di RSUD Sekayu pada bulan Januari-Desember 2021 dengan kriteria inklusi pasien yang memiliki data rekam medis yang lengkap, mendapatkan terapi fenitoin minimal selama 6 bulan, pasien rawat jalan, pasien dewasa dengan fungsi ginjal dan hati normal dan pasien dengan penyakit penyerta.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini menggunakan lembar opservasi yang di susun oleh peneliti terdiri dari lembar karakteristik pasien epilepsi (nama pasien, usia, jenis

kelamin, nama obat) dan lembar penggunaan obat pada pasien epilepsi (nama obat, bentuk sediaan, regimen dosis, lama penggunaan obat).

Pengelolaan Data

Perhitungan estimasi konsentrasi fenitoin dalam serum pada keadaan tunak menggunakan rumus :

$$C_{ss} = \frac{K_m (S.MD)}{V_m \times (S.MD)}$$

Keterangan :

C_{ss} = konsentrasi fenitoin dalam mg/L (yang sama dengan g/mL) V_{max} = laju metabolisme maksimum dalam mg/L (menurut Michaelis menten parameter untuk pasien dewasa V_{max}= 7 mg/kg) K_m = konsentrasi substrat dalam mg/L (K_m= 4 g/mL) S = nilai fraksi fenitoin bentuk garam yaitu fenitoin aktif (0,92 untuk injeksi natrium fenitoin dan kapsul 0,92) MD = dosis pemeliharaan dari garam fenitoin yang terkandung dalam bentuk sediaan dalam mg/hari (Bauer., 2008)

Analisa Data

Data di analisa secara tabulasi berupa gambaran data demografi pasien, data gambaran penggunaan obat pasien epilepsi, serta data estimasi kadar obat dalam darah melalui perhitungan kadar dosis pemeliharaan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar obat fenitoin melalui estimasi kadar obat dalam darah pada pasien epilepsi di Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu Provinsi Sumatera Selatan Periode Januari-Desember 2021. Hasil penelitian yang telah dilakukan pada bulan Maret-April 2022 di Rumah dapat dilihat pada tabel (Tabel 1)

Tabel 1. Data Karakteristik Pasien

Karakteristik	Demografi	Jumlah (=60)	Persentase (%)
Usia	20-35 Tahun	16	26,66
	36-45 Tahun	7	11,67
	46-55 Tahun	24	40
	56-65 Tahun	13	21,67
	Jenis kelamin	Laki-laki	37
	Perempuan	23	38,34
pembayaran	BPJS	56	93,3
	Umum	4	6,66
Lama penggunaan obat	≥ 1 Tahun	9	15
	6 Bulan - 1 Tahun	51	85

Berdasarkan hasil penelitian ini karakteristik pasien yang mendapatkan terapi fenitoin dengan jumlah terbanyak yang berada pada rentang usia 46-55 tahun sejumlah 24 pasien sebesar (40%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Pannem dan Chintia (2019) bahwa insidensi kejang tertinggi terjadi pada pasien berusia 31-55 tahun sejumlah 130 pasien (54,62%). Etiologi kejang pada pasien berusia ≥ 40 tahun disebabkan kejang simtomatik akut. Penyakit serebrovaskular, cedera otak, tumor, neoplasma, dan infeksi sistem saraf pusat merupakan penyebab utama terjadinya kejang simtomatik akut dan memiliki risiko meningkatkan epilepsi (Liu S *et al.*, 2016).

Karakteristik berdasarkan jenis kelamin didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki paling banyak yaitu 37 pasien sebesar (61,66%), sedangkan pada pasien perempuan 23 pasien sebesar (38,34%). Data yang diperoleh sesuai dengan penelitian Putri Ds *et al* (2020) menyatakan

jumlah pasien laki-laki lebih banyak yaitu 17 pasien (54,8%), dibandingkan dengan pasien perempuan 14 pasien (45,2%), hal ini dikarenakan adanya perbedaan morfologi otak, hubungan struktural dan fungsional sehingga membuat laki-laki dan perempuan memiliki risiko yang berbeda terhadap epileptogenic pada pemeriksaan EEG. Laki-laki lebih berisiko terkena kejang epilepsi dikarenakan maturasi serebral pada wanita lebih cepat dari pada laki-laki.

Karakteristik berdasarkan diagnosa didapatkan bahwa pasien dengan diagnosa epilepsi paling banyak yaitu 60 pasien sebesar (100%). Epilepsi adalah suatu sindrom gangguan susunan saraf pusat yang timbul spontan dan berulang dengan episode singkat (disebut bangkitan berulang atau *recurrent seizure*), dimana bangkitan epilepsi merupakan fenomena klinis yang berkaitan dengan letupan listrik atau depolarisasi abnormal yang eksekutif, terjadi di suatu fokus dalam otak yang menyebabkan bangkitan paroksismal. Fokus ini disebut neuron epileptic, dan merupakan neuron-neuron yang sensitive terhadap rangsangan. Neuron inilah yang menjadi sumber (Setiabudy, 2016).

Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu merupakan salah satu Rumah Sakit dikota Sekayu, dan tercatat ke dalam RS Tipe B. Di Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu melayani sejumlah status pembiayaan antaralain; BPJS, UMUM, Asuransi, Perusahaan. Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik status pembiayaan pasien didapatkan bahwa pasien dengan status pembiayaan BPJS paling banyak yaitu 56 pasien sebesar (93,34%). Artinya program pemerintah dalam meningkatkan kesehatan masyarakat melalui BPJS terlaksana dengan baik dapat dilihat dari jumlah peserta yang berobat menggunakan BPJS memperoleh manfaat pemeliharaan kesehatan dan sebagai pelindung dalam

memenuhi kebutuhan dasar kesehatan dan sebagai pelindung dalam memenuhi kebutuhan dasar kesehatan (Heryenzus dan suli.,2018) singkat (disebut bangkitan berulang atau *recurrent seizure*), dimana bangkitan epilepsi merupakan fenomena klinis yang berkaitan dengan letupan listrik atau depolarisasi abnormal yang ekksesif, terjadi di suatu fokus dalam otak yang menyebabkan bangkitan paroksismal. Fokus ini disebut neuron epileptic, dan merupakan neuron-neuron yang sensitive terhadap rangsangan. Neuron inilah yang menjadi sumber (Setiabudy,2016).

Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu merupakan salah satu Rumah Sakit dikota Sekayu, dan tercatat ke dalam RS Tipe B. Di

Rumah Sakit Umum Daerah Sekayu melayani sejumlah status pembiayaan antarlain; BPJS, UMUM, Asuransi, Perusahaan. Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik status pembiayaan pasien didapatkan bahwa pasien dengan status pembiayaan BPJS paling banyak yaitu 56 pasien sebesar (93,34%). Artinya program pemerintah dalam meningkatkan kesehatan masyarakat melalui BPJS terlaksana dengan baik dapat dilihat dari jumlah peserta yang berobat menggunakan BPJS memperoleh manfaat pemeliharaan kesehatan dan sebagai pelindung dalam memenuhi kebutuhan dasar kesehatan dan sebagai pelindung dalam memenuhi kebutuhan dasar kesehatan (Heryenzus dan suli.,2018)

Tabel 2. Data Evaluasi Penggunaan Obat Pada pasien Epilepsi Di RSUD Sekayu

Kelas terapi	Sub Kelas Terapi/Golongan	Nama obat	Jumlah	Persentase (%)
Obat Sistem Saraf Pusat	Antiepilepsi	Fenitoin,	60	100%
		Divalproe xsodium, depakote	10	16,66%
		Benzodiazepin	Clobazam, diazepam	2
Obat Saluran Pencernaan	Analgesik	Paracetamol	6	10%
		Proton pump inhibitor	Lansoprazole, omeprazole	9
Obat yang mempengaruhi darah	Antianemia	Asam folat	36	60%
	Antipsikotik	Risperidone	4	6,66%
Obat Sistem Kardiovaskular	CCBs	Amlodipine	12	20%
	ACE-Inhibitor	Captopril	1	1,66%
	Antihiperlipidemia(Statin)	Atorvastatin, simvastatin	5	8,33%
	ARB	Candesartan	6	10%
	Antiplatelet	Clopidogrel, miniaspin	8	13,33%
	Atimuskarinik	Trihexyphenidy	4	6,66%

		hexymer		
Vitamin	Vitamin (neurotropik)	Megabal, mecobalamin	3	5%
Hormon	Kortikosteroid	Dexametason	2	3,33%
	NSAID	Meloxicam	2	3,33%
			170	100%

Tabel 3. Data Dosis Obat Fenitoin

Fenitoin Per Oral	Jumlah pasien	Persentase (%)
Dosis (Sekali Pakai)		
100 mg	20	33,34
200 mg	40	66,66

Pemantauan obat di dalam darah menjadipenentu keberhasilan terapi pasien, termasuk dalam pemantauan pada ketetapan pemberiandosis yang diberikan pada pasien (Hakim L.,2016). Berdasarkan hasil penelitian ini pada pasien yang menerima fenitoin, pemberian dosis fenitoin oral adalah 100 mg/hari dan 200 mg/hari. Pemberian dosis tersebut telah sesuai dengan dosis pemeliharaan fenitoin oral yang direkomendasikan, yaitu sebesar 300-400 mg/hari (Bauer.,2008). Lama penggunaan fenitoin terbanyak adalah selama minimal 6 bulan. Penggunaan fenitoin jangka pajangdengan tujuan terapi untuk mengurangi frekuensi kejang dan memaksimalkan kualitas hidup dengan efek samping obat yang minimal mungkin. Penggunaan fenitoin jangka panjang harus dipantau untuk efek samping terkait konsentrasi (mengantuk, kelelahan, nystagmus, ataksia, hiperplasia gingiva, dan limfadenopati). Konsentrasi fenitoin juga merupakan alat yang berharga untuk menghindari efek obat yang merugikan, karena fenitoin mengikuti farmakokinetik nonlinier atau jenuh, cukup mudah untuk mencapai konsentrasi toksikdengan sedikit

perubahan dalam dosis obat (Rahamatullah *et al.*,2013).

Berdasarkan hasil penelitian ini, jumlah pasien dengan estimasi kadar fenitoin dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan yang diluarrentang 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%, supratherapi 118,0%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi estimasi kadar obat dalam darah pada penelitian ini salah satunya adalah dosis yang diberikan. Pada pasien baru, dosis awal fenitoin yang diberikan adalah 100 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) (Katzung GB *et al.*, 2012). Faktor lainnya adalah parameter Michaelis dan Menten yaitu nilai V_{max} dan K_m dapat mempengaruhi perubahan kadar fenitoin di dalam plasma (Bauer.,2008).

Tabel 4. Data Estimasi Kadar Responden Yang Menerima Fenitoin

Fenitoin	Jumlah	Persentase
Di bawah rentang (<10 mg/L)	40	81,66
Di dalam rentang (10-20 mg/L)	20	18,34
Di atas rentang (>20 mg/L)	0	0

Pada penelitian ini, estimasi kadar fenitoin dalam darah terbanyak berada di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L) yaitu sebanyak 40 pasien (81,66%) dan 20 pasien (18,34%) yang berada di dalam kisaran rentang terapi (10-20 mg/L). Karena adanya perbedaan frekuensi pemberian fenitoin yang dapat berpengaruh pada *maintenance dose*. *Maintenance dose* penggunaan fenitoin per hari didapatkan yaitu dengan cara mengalihkan frekuensi pemberian obat dengan dosis sekali pakai yang dapat berada tiap individu. 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 di sebabkan tipe kejang, keparahan gangguan yang mendasarinya atau kelainan genetik (Putri DS *et al.*,2020). Wu dan Lim (2013) menyatakan bahwa estimasi kadar obat di bawah rentang terapi tidak dapat memberikan hasil terapi yang baik terhadap penghambatan kejang.

Fenitoin mengikuti Michaelis-Menten atau farmakokinetik jenuh ini adalah jenis farmakokinetik nonlinier yang terjadi ketika jumlah molekul obat melebihi batas atau menjenuhkan kemampuan enzim untuk memetabolisme obat. Ketika ini terjadi, konsentrasi serum obat kondisi mapan

meningkat secara tidak proporsional setelah peningkatan dosis. Implikasi klinis dari farmakokinetik Michaelis-Menten adalah pembersihan fenitoin tidak konstan seperti pada farmakokinetik linier, tetapi bergantung pada konsentrasi dan dosis. Pada fenitoin, proses metabolisme obat dalam tubuh mengalami saturasi enzimaik disebabkan sebagian besar fenitoin (95%) dimetabolisme dihati, terutama melalui sistem enzim sitokrom P450 yaitu CYP2C9 dan CYP2C19 yang jumlahnya dapat bervariasi pada tiap individu (Bauer.,2008).

SIMPULAN

1. Berdasarkan penelitian bahwa penggunaan obat fenitoin pada pasien epilepsi sebanyak 100%, dan dosis yang digunakan 100 mg sebanyak 20 pasien (33,34%) sedangkan untuk dosis 200 mg sebanyak 40 pasien (66,66%).
2. Berdasarkan rancangan aturan dosis yang diberikan kepada pasien rawat jalan Poli Saraf RSUD Sekayu, diperoleh bahwa jumlah pasien dengan estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi sebanyak 20 pasien (18,34%) dan jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di luar rentang terapi sebanyak 40 pasien (81,66%).

SARAN

Dikarenakan 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

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes, R.I. (2019). *Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
2. Kemenkes, R.I. (2016). *Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia;
3. *Bulletin of the Seismological Society of America*, 106(1), 6465–6489.
4. Sharge L Yu ABC. (2016). *Applied biopharmaceutics dan pharmacokinetics*. (7th ed). New York : McGraw-Hill.
5. Bauer, L. (2008). *Clinical Harmacokinetics Handbook*. In *Dapartents of Pharmacy and Laboratory Medicine University Of Washington* (pp. 485–543).
6. Sharma, S., Tabassum, F., Dwivedi, P., Agarwal, R., Kushwaha, S., Bala, K., Grover, S., Baghel, R., Kukreti, R., & Tripathi, C. B. (2015). Critical appraisal of serum phenytoin variation with patient characteristics in a North Indian population. *Neurology India*, 63(2), 202–208
7. Rahmatullah, W. S., Hakim, L., Pramantara. P. D. I. (2013). Perkiraan Kadar Fenitoin Dalam Darah dan Hasil Terapi Pada Pasien Epilepsi. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*.
8. Suryoputri, M. W., Mustikaningias, I., dan Maharani, L. (2020). Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(2), 105.
9. Pannem R. B., Chintia V. K. (2019). Aetiology of new onset seizures in cases admitted to an intensive care unit of tertiary care hospital. (2th ed). *Int J Adv Med*, 6(3):744-9.
10. Liu S., Yu W., Lu Y. (2016). The causes of new onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 12:1425-234.
11. Putri D.S., Pratiwi I. R., Pratiwi S.R. (2020). Gambaran Penggunaan Fenitoin Sebagai Pengobatan Epilepsi di Apotek Saras Sehat. *Jurnal Ilmia Farmasi*
12. Setiabudy, R. (2016). *Farmakologi dan Terapi*. Dapertemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran. (6th ed.). Jakarta : *Universitas indonesia*.
13. Heryenzus, H., & Suali S. (2018). Pengaruh Kinerja Pelayanan Dengan Pendekatan Malcolm Baldrige Terhadap Kepuasan Pasien Bpjs Kesehatan Pada Rumah Sakit Umum Daerah Kota Batam. *Jurnal Niara*, 11(2), 150-158.
14. Hakim L. (2012). *Farmakokinetika kliniks seri farmasi klinik*. (216-9). Yogyakarta: Bursa Ilmu.
15. Wu M.F., Lim W.H. (2013). *Phenytoin A Guide To Therapeutic Drug Monitoring*. *Proceeding Singapore healthc*. 22(3):198-202.