

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan salah satu penyakit di bidang neurologi dengan prevalensi yang tinggi. Prevalensi penyakit epilepsi secara global diperkirakan sekitar 7,6 per 1000 penduduk dan sebagian besar berada di negara-negara dengan tingkat ekonomi rendah sampai dengan menengah, termasuk Indonesia (Beghi, 2020). Data dari World Health Organization (WHO) menunjukkan ada 50 juta kasus epilepsi di seluruh dunia (WHO, 2019). Secara keseluruhan insidensi epilepsi pada Negara maju berkisar antara 40-70 kasus per 100.000 orang per tahun. Di negara berkembang, insiden menjadi lebih tinggi berkisar antara 100-190 kasus per 100.000 orang per tahun. (Gunawan & Stephanie, 2014).

Jumlah kasus epilepsi di Indonesia terbilang cukup tinggi. Rata-rata prevalensi epilepsi aktif sebanyak 8,2 per 1.000 penduduk, sedangkan angka insidensi mencapai 50 per 100.000 penduduk. Jika jumlah penduduk Indonesia sekitar 230 juta, diperkirakan masih ada 1,8 juta pasien epilepsi yang butuh pengobatan. Kelompok Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) mengadakan penelitian jumlah penderita epilepsi pada 18 rumah sakit di 15 kota pada tahun 2013 selama 6 bulan. Didapatkan 2.288 pasien terdiri atas 487 kasus baru dan 1.801 kasus lama (PERDOSSI, 2016).

Obat yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit epilepsi di Indonesia yaitu karbamazepin. Dijelaskan oleh bahwa karbamazepin diindikasikan untuk pengobatan lini pertama pada penyakit epilepsi. Obat karbamazepin ini tersedia di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan tingkat 1 hingga tingkat 3 untuk pelaksanaan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sesuai dengan yang tercantum pada

Formularium Nasional (Kemenkes RI, 2016). Namun demikian, pada Januari 2008 telah mengeluarkan peringatan terkait penggunaan obat karbamazepin dari hasil beberapa uji coba menyebutkan bahwa apabila dibandingkan dengan beberapa obat antiepilepsi lainnya karbamazepin terbukti dapat menyebabkan penurunan tolerabilitas lebih tinggi (Motika and Smith, 2010).

Selain itu karbamazepin merupakan obat indeks terapi sempit. Kemudian terdapat beberapa kasus hepatotoksitas atau cedera hati yang disebabkan oleh paparan obat termasuk karbamazepin. Cedera hati yang diinduksi karbamazepin dapat terjadi sekitar 30-90 hari selama pemberian terapi (Fricke-Galindo, 2018). Selain itu, pada beberapa kasus efek samping obat lainnya karbamazepin ini menunjukkan adanya suatu reaksi obat merugikan yang dapat memicu kegagalan terapi pengobatan sekitar 70% (Koliqi et al., 2015).

Terdapat efek samping merugikan yang dimiliki karbamazepin dari mulai yang paling umum hingga reaksi yang parah. Reaksi yang paling umum adalah mual, muntah, konstipasi, diare, kehilangan nafsu makan, sedasi, pusing, ataksia, dan kebingungan (Ayano, 2016). Reaksi parah lainnya yaitu memiliki reaksi hipersensitivitas dan ruam pada kulit atau steven johnson syndrome, hyponatremia, dan leukopenia (Fricke-Galindo et al., 2018). Selain reaksi obat yang tidak dikehendaki, karbamazepin menunjukkan reaksi interaksi obat yang tidak menguntungkan dengan beberapa obat diantaranya yaitu acetazolamide, klobazam, klonazepam, gabapentin, vigabatrin, lamotrigine, dan levetiracetam (Philip N. Patsalos, 2016).

Berdasarkan kriteria WHO yang menjadi prioritas untuk dilakukan evaluasi penggunaannya yaitu obat dengan indeks terapi sempit dan obat dengan ADR

tinggi. Maka karbamazepin menjadi obat yang perlu dilakukan evaluasi menurut kriteria WHO tersebut. Evaluasi penggunaan obat adalah kegiatan penilaian penggunaan Obat yang tersusun dan berhubungan secara kualitatif dan kuantitatif (World Health Organization, 2003)

Tujuan utama pengobatan epilepsi adalah mengupayakan penyandang epilepsi dapat mencapai kualitas hidup optimal dengan harapan "bebas bangkitan, tanpa efek samping". Untuk tercapainya tujuan tersebut diperlukan beberapa upaya, berupa terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi Pemberian obat dimulai dari dosis rendah dan dinaikan secara bertahap sampai dosis efektif tercapai atau timbul efek samping. Minum obat anti epilepsi (OAE) secara teratur dapat berguna untuk mengendalikan kejang, sehingga pengidapnya dapat melakukan aktivitas sehari-hari dengan normal. Pemberian obat secara tepat dapat menstabilkan aktivitas listrik dalam otak yang dapat mengendalikan kejang. Pemilihan OAE pada pasien epilepsi dapat berbeda tergantung kepada gejala dan kondisi yang dialami. (Bulletin RSPON.,2020)

Pengobatan dikatakan rasional bila pasien menerima obat yang tetap sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dengan dosis yang sesuai, dalam jangka waktu pengobatan yang cukup dan dengan biaya seminimal mungkin bagi pasien dan komunitasnya (Kardela *et al.*,2014). Berdasarkan definisi tersebut, persepan secara rasional harus memenuhi kriteria tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis dan aturan pakai. Menurut WHO pemakaian obat secara rasional bila sesuai dengan indikasi penyakit atau penegakan diagnosis, tersedia setiap saat dengan harga terjangkau, diberikan dengan dosis yang tepat, lama pemberian yang

tepat, dan dosis yang diberik harus efektif, dengan mutu terjamin, dan aman (WHO,2000).

Penggunaan obat yang tidak rasional dapat berakibat pada hal yang tidak diharapkan, yaitu penurunan kualitas terapi yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas, sumber daya yang tersia-sia yang dapat mengurangi ketersediaan obat dan meningkatkan biaya pengobatan, resiko efek yang tidak diinginkan mencetuskan terjadinya reaksi yang tidak diinginkan serta resistensi bakteri, dan dampak psikososial yang mengakibatkan ketergantungan pasien terhadap obat yang tidak diperlukan (WHO,2000).

Pada penelitian Chandra Aliem 2020 evaluasi penggunaan karbamazepin sebagai terapi epilepsi di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2019 diperoleh data yaitu berjumlah 20 pasien rawat jalan dan rawat inap terdiri dari 148 kasus. Diperoleh data yang memenuhi kriteria penelitian yaitu sejumlah 15 pasien yang terdiri dari 139 kasus pada pasien rawat jalan. penelitian penggunaan karbamazepin sebagai terapi epilepsi di RS Bethesda Yogyakarta, kategori efek samping penelitian ini masuk pada kategori tipe A dan tipe C. Menurut Fricke Galindo et al (2018) bahwa efek samping yang muncul pada penggunaan karbamazepin yaitu tipe A yang berkaitan dengan dosis dan mekanisme kerja obat. Efek samping ini bisa diprediksi dan sangat umum terjadi (Fricke Galindo et al 2018).

Evaluasi penggunaan obat karbamazepin pada pasien epilepsi bertujuan untuk mengetahui kerasionalan dari penggunaan obat sehingga dapat 4 meminimalisasi masalah yang timbul akibat penggunaan obat yang tidak tepat, timbulnya reaksi obat yang tidak diinginkan, memperparah penyakit serta kematian. Berdasarkan

uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai evaluasi penggunaan obat karbamazepin pada pasien epilepsi rawat inap di RSUP. M. Djamil Padang untuk meninjau ketepatan indikasi, ketepatan obat, dan ketepatan dosis sehingga dapat diketahui apakah penggunaan obat antiepilepsi sudah rasional atau tidak.

RSUP M. Djamil Padang merupakan rumah sakit pusat yang berlokasi di Kota Padang, Sumatera Barat. Disini juga termasuk rumah sakit rujukan di sumatra barat. RSUP M. Djamil Padang juga merupakan rumah sakit pendidikan yang memiliki pelayanan kesehatan spesialis kepada masyarakat dan RSUP M Djamil Padang juga sebagai pelayanan kesehatan, tempat pendidikan, dan penelitian sama hal dengan visi rumah sakit yaitu menjadi rumah sakit pendidikan dan rujukan nasional.

1.2 Rumus masalah

1. Apakah rasional penggunaan obat karbamazepin pada pasien epilepsi dirumah RSUP. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk Mengetahui kerasionalan penggunaan obat karbamazepin pada pasien epilepsi di RSUP. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat penelitian

1. Menambah pengetahuan, pengalaman, dan informasi yang bermanfaat bagi peneliti, serta diharapkan mampu untuk mengaplikasikan ilmu pengetahuan yang didapat selama penelitian dalam kehidupan sehari-hari.

2. Menjadi masukan bagi dokter, apoteker, perawat dan tenaga kesehatan lainnya dalam meningkatkan ketepatan pemberian obat pada pasien, sehingga dapat meminimalisasi timbulnya masalah pada pasien.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epilepsi

2.1.1 Definisi

Epilepsi adalah gangguan atau kondisi medis kronis, biasanya berupa kejang berulang yang tidak dapat diprediksi, yang memengaruhi berbagai fungsi mental dan fisik. Ini adalah salah satu penyakit neurologis yang paling umum, menyerang lebih dari 3 juta orang di AS dan sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. (Johnson, 2019)

2.1.2 Etiologi

Etiologi sindrom epilepsi yang sejauh ini diketahui adalah masalah pada genetik, metabolisme yang abnormal, kelainan struktural otak, serta beberapa juga masih bersifat idiopatik atau belum diketahui pasti penyebabnya. Masalah genetik disebut sebagai penyebab paling banyak terjadinya epilepsi, misalnya mutasi pada kanal ion yang mengatur masuk keluarnya ion sehingga mengganggu keseimbangan elektrolit di dalam sel saraf. Selain masalah genetik, masalah metabolik yang abnormal juga berperan, misal kelainan mitokondrial dapat menyebabkan sel lebih mudah tereksitasi sehingga lebih mudah terjadi kejang. Selain itu pada beberapa penelitian didapatkan kelainan struktural otak misal adanya trauma atau sklerosis pada jaringan otak dapat mencetuskan terjadinya epilepsi (Raedt et al., 2018)

2.1.3 Klasifikasi Epilepsi

Pada tahun 1981, ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang fokal (parsial) berdasarkan tipe bangkitan (yang diobservasi secara klinis maupun

hasil pemeriksaan elektrofisiologi), yaitu apakah aktivitas kejang dimulai dari satu bagian otak, melibatkan banyak area, atau melibatkan kedua hemisfer otak. ILAE membagi kejang menjadi kejang umum dan kejang parsial dengan definisi sebagai berikut (kemenkes RI.2017) :

- Kejang umum: gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG menunjukkan keterlibatan kedua hemisfer.
- Kejang parsial (fokal): gejala awal kejang dan/atau gambaran EEG

Selain itu ILAE (1989) juga membagi epilepsi berdasarkan etiologi. Menurut etiologi epilepsi dapat dibagi menjadi (kemenkes RI.2017) :

- Epilepsi atau sindrom epilepsi idiopatik yaitu epilepsi tanpa adanya kelainan struktur otak dan tidak ditemukan defisit neurologi. Faktor genetik diduga berperan pada tipe ini dan biasanya khas mengenai usia tertentu.
- Epilepsi atau sindrom epilepsi simtomatik yaitu epilepsi yang disebabkan satu atau lebih kelainan anatomi dan ditemukan defisit neurologi.
- Epilepsi atau sindrom epilepsi kriptogenik yaitu epilepsi atau sindrom epilepsi yang diasumsikan simtomatik tetapi etiologi masih belum diketahui. Dengan kemajuan ilmu pengetahuan (pemeriksaan pencitraan, genetik, metabolik) klasifikasi kriptogenik banyak yang dapat digolongkan sebagai epilepsi simtomatik.

Kejang yang belum dapat diklasifikasi:

1. Kejang umum

Suatu serangan kejang dikatakan kejang umum bila semiologi kejang umum disertai dengan gelombang epileptiform umum. Pada kejang umum terjadi hilang kesadaran yang dapat merupakan gejala awal manifestasi

kejang. Gejala motorik yang tampak bersifat bilateral. Beberapa tipe kejang umum ditandai gejala dan gerakan motorik yang terlihat; tonik, klonik, tonik-klonik, mioklonik, atau atonik.

Kejang tonik adalah kejang yang ditandai dengan kontraksi otot yang berlangsung selama beberapa detik sampai beberapa menit. Ekstremitas dan tubuh dapat terlihat kaku. Kejang tonik lebih sering terjadi saat tidur, bila terjadi saat periode bangun dapat mengakibatkan penderita terjatuh. Karakteristik gambaran EEG adalah adanya perlambatan aktivitas yang bersifat umum, atau tampak gelombang epileptiform dengan voltase tinggi dan frekuensi cepat ($\geq 9-10$ Hz). (kemenkes RI.2017)

Kejang klonik adalah kejang yang ditandai sentakan mioklonik sekelompok otot dengan pengulangan secara teratur lebih kurang 2-3 siklus per detik serta berlangsung lama, biasanya melibatkan kedua sisi tubuh. Gerakan tersebut tampak menyerupai serangan mioklonik, namun kejang klonik bersifat repetitif dengan kecepatan yang lebih rendah dibanding serangan mioklonik. Gambaran EEG tipikal pada kejang klonik adalah adanya kompleks paku-ombak lambat dengan frekuensi tinggi (≥ 10 Hz). (kemenkes RI.2017)

Kejang tonik-klonik merupakan bentuk kejang dengan kombinasi kedua elemen tipe kejang di atas, dapat tonik-klonik atau klonik-tonik-klonik. Termasuk dalam klasifikasi ini adalah kejang tonikklonik umum yang sering disebut grand mal. Kejang tonik-klonik ditandai dengan kontraksi tonik simetris, diikuti dengan kontraksi klonik bilateral otot-otot somatis. Kejang

jenis ini disertai dengan fenomena otonom, termasuk penurunan kesadaran atau apnea. (kemenkes RI.2017)

Kejang absans ditandai hilangnya kesadaran yang bersifat sementara. Subkelas kejang absans terdiri atas absans tipikal, atipikal, dan absans dengan gambaran khusus. Kejang absans tipikal ditandai dua manifestasi utama hilang kesadaran transien dan gambaran EEG khas berupa gelombang paku-ombak atau paku majemuk-ombak dengan frekuensi 2,5-3 Hz. Meskipun umumnya tipe ini muncul tanpa disertai bentuk kejang lain, beberapa penderita dapat memperlihatkan manifestasi motorik, yaitu komponen klonik (kedutan kelopak mata, alis, dan mulut), komponen atonik (hilangnya tonus otot mendadak yang menyebabkan kepala terkulai, kehilangan daya genggam, tapi jarang menyebabkan pasien terjatuh), komponen tonik (mata berputar dan kepala bergerak ke belakang, batang tubuh melengkung), atau automatisasi (gerakan repetitif yang intens misalnya gerakan mengecap-ngecap, menelan, berjalan). Absans atipikal memiliki gambaran motorik yang sama dengan tipikal namun lebih berat (misalnya atonia menyebabkan penderita terjatuh), namun proses kehilangan kesadaran berlangsung lebih perlahan dan progresif, demikian pula pemulihannya memerlukan waktu lebih lama (tidak seperti bentuk tipikal yang terjadi secara cepat dan mendadak). Gambaran EEG memperlihatkan gambaran paku-ombak dengan frekuensi < 2,5 Hz. (kemenkes RI.2017)

Kejang mioklonik adalah kontraksi otot tunggal atau multipel yang terjadi secara tiba-tiba, cepat (ekstremitas proksimal, distal). Kejang mioklonik dapat terjadi unilateral atau bilateral. Gambaran EEG tipikal

memperlihatkan gambaran kompleks paku majemuk-ombak, atau lebih jarang berupa gambaran paku-ombak, atau tajam-ombak. Kejang mioklonik-atonik, sebelumnya disebut kejang mioklonik-astatik, merupakan bentuk kejang atonia yang didahului kejang mioklonik, umumnya menyebabkan penderita terjatuh tiba-tiba (drop attacks). Gambaran EEG memperlihatkan gelombang pakuombak gelombang paku terbentuk saat kejang mioklonik dan gelombang ombak menyertai atonia. (kemenkes RI.2017)

Kejang atonik adalah kejang yang ditandai dengan hilangnya tonus otot tanpa didahului kejang mioklonik atau tonik yang berlangsung $\geq 1-2$ detik, melibatkan kepala, batang tubuh, rahang, atau otot-otot ekstremitas. (kemenkes RI.2017)

2. Kejang parsial

Kejang parsial atau kejang fokal bermula dari struktur kortikal atau subkortikal dari satu hemisfer, namun dapat menyebar ke area lain, baik ipsilateral maupun kontralateral. Kejang parsial dibagi menjadi tiga kategori, yaitu kejang parsial sederhana, kejang parsial kompleks, dan kejang parsial menjadi umum. (kemenkes RI.2017)

Kejang parsial sederhana adalah kejang fokal tanpa disertai gangguan kesadaran. Gambaran EEG iktal akan menunjukkan gelombang epileptiform fokal kontralateral dimulai dari area korteks yang terpengaruh. Kejang parsial sederhana ini dapat menunjukkan kejang disertai gejala motorik, somatosensorik atau sensorik khusus (special sensory), autonom, atau perilaku. (kemenkes RI.2017)

Kejang parsial kompleks adalah kejang fokal disertai hilang atau perubahan kesadaran. Gambaran EEG iktal menunjukkan adanya cetusan unilateral atau terkadang bilateral tidak bersamaan. Kejang parsial kompleks dapat mengambil salah satu dari dua manifestasi di bawah ini (kemenkes RI.2017):

- a. kejang parsial sederhana pada awal serangan diikuti hilang kesadaran
- b. hilang kesadaran dimulai dari saat awal serangan. Kejang parsial menjadi umum ditandai dengan kejang fokal yang diikuti kejang umum. Kejang umum dapat berbentuk tonik, klonik, atau tonik-klonik. Gambaran EEG iktal menunjukkan cetusan lokal dimulai dari korteks yang terpengaruh, diikuti gambaran cetusan umum.

2.1.4 Patofisiologi

Pada keadaan fisiologis penghantaran impuls saraf, sel-sel neuron akan mendapatkan rangsang eksitator dan inhibitor. Neuron tereksitasi dibutuhkan untuk meningkatkan aktivitas kelistrikan dalam sel untuk meningkatkan impuls saraf sedangkan inhibitor bersifat sebaliknya yaitu menghambat impuls saraf. Eksitasi maupun inhibisi sel neuron keduanya dibutuhkan agar penghantaran impuls saraf tidak terhambat dan juga tidak berlebihan. Pada keadaan kejang epilepsi, neuron akan lebih mengalami eksitasi dibanding keadaan neuron normal pada biasanya sedangkan inhibisi neuron tidak mampu untuk menghambat impuls saraf sehingga akibatnya impuls saraf yang dikirim berlebihan dan bermanifestasi pada kontraksi otot yang berlebihan hingga penurunan kesadaran (Raedt *et al.*, 2018).

Gejala kejang awal parsial (iktus) dapat tetap terbatas pada satu daerah atau mungkin menyebar dari daerah yang terkena ke bagian tubuh ipsilateral berdekatan seperti ibu jari kanan ke tangan kanan ke lengan kanan ke sisi kanan wajah yang disebut “Mars Jacksonian” pertama kali diuraikan oleh Hughlings Jackson disebabkan oleh perkembangan perubahan epileptiformis yang diperlihatkan pada korteks motorik kontralateral dapat terjadi beberapa detik dan menit (Dichter, 2000). Manifestasi kejang parsial sederhana gejala sensori seperti parastesia, perasaan vertigo, halusinasi visual, atau pendengaran sederhana terjadi dengan munculnya epileptiformis pada korteks sensori kontralateral dan gejala psikis dan autonomik seperti sensasi dejavu perasaan tidak beralasan atas ketakutan atau kemarahan, ilusi terjadi dengan kemunculan pada lobus frontal dan temporal (Titus, et al., 2008).

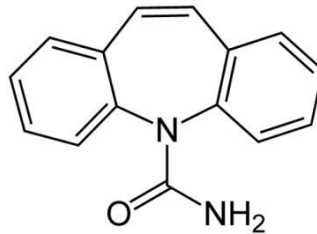
2.1.5 Gejala Epilepsi

Berikut ini beberapa tanda dan gejala epilepsi (Bulletin RSPON.2020):

1. Kebingungan sementara
2. Mata kosong menatap satu titik terlalu lama
3. Gerakan menyentak tak terkendali pada tangan dan kaki
4. Hilang kesadaran sepenuhnya atau sementara
5. Kekakuan otot
6. Gemetar atau kejang, pada sebagian anggota tubuh (wajah, lengan, kaki) atau keseluruhan
7. Kejang yang diikuti oleh tubuh menegang dan hilang kesadaran secara tiba-tiba, yang bisa menyebabkan orang tersebut tiba-tiba terjatuh.

2.2 Karbamazepin

2.2.1 Landasan Teori



Gambar 1. Struktur karbamazepin (kemenkes,2014)

Derivat dari antidepresan trisiklik ini efektif untuk serangan parsial dan general tonik klonik, dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi. Mekanisme kerja obat ini dengan memblokir channel Na selama pelepasan dan mengalirnya muatan listrik sel-sel saraf serta mencegah potensial post tetanik (Wibowo dan Gofir, 2006).

Dosis awal untuk anak <6 tahun 10-20 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi (tablet) atau 4 kali sehari (suspensi), dosis dinaikkan setiap minggu sampai respon optimal dan kadar terapeutik tercapai. Dosis pemeliharaan 3-4 kali sehari dengan dosis maksimum 35mg/kg/hari (Lacy, 2009).

Dosis awal untuk anak 6-12 tahun 200mg/hari dalam 2 dosis terbagi (tablet/tablet lepas lambat) atau 4 dosis terbagi (suspensi). Dosis pemeliharaan 400-800 mg/hari dengan dosis maksimum 1000 mg/hari. Dosis untuk anak >12 tahun seperti pada dosis dewasa yakni dosis awalan 400 mg/hari dalam 2 (tablet atau tablet lepas lambat) atau 4 (suspensi) dosis terbagi, dinaikkan 200mg/hari setiap minggu dengan aturan pakai 2x sehari (tablet lepas lambat) atau 3-4 kali sehari (formula lain) sampai tercapai kadar terapeutik. Dosis maksimal anak 12-

15 tahun 1000 mg/hari dan anak >15 tahun 1200 mg/hari (Lacy, 2009).

Efek samping yang terjadi tergantung kadar obat berupa diplopia (penglihatan kembar), pusing, mengantuk, mual, goyah/tidak bias tegak, *lethargy* (lemah). Idiosinkratik berupa diskrasia darah dan kemerahan pada kulit serta efek samping kronis hiponatremia (Sukandar *et al*, 2008).

Karbamazepin adalah obat golongan antikonvulsan atau golongan antiepilepsi, selain itu juga dapat digunakan untuk penyakit trigeminal neuralgia dan gangguan bipolar. Karbamazepin digunakan untuk pengobatan penyakit kejang parsial, kejang umum, dan kejang campuran untuk golongan dewasa dan anak-anak (Motika dan smith, 2010). Karbamazepin bekerja menstabilkan elektrolit pada sel neuron dengan berikatan dengan kanal natrium serta berinteraksi dengan kanal kalsium dan kalium. Karbamazepin juga dapat berefek pada penghantaran impuls saraf dengan cara meningkatkan aktivitas GABA sebagai inhibitor dan menurunkan aktivitas glutamat (Fricke-Galindo et al, 2018).

Karbamazepin diberikan sesuai dengan kondisi. Secara umum karbamazepin diberikan dosis rendah pada awal pengobatan dan dinaikkan dosisnya secara bertahap untuk mencapai tujuan terapi, sehingga efek samping yang merugikan dapat diminimalkan atau diminimalisir (Motika and Smith, 2010) Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat ini meliputi efek samping umum dan khusus tergantung organ. Efek samping umum seperti mual, muntah, konstipasi, diare, sedasi, dll. Sedangkan efek samping khususnya yakni dapat terjadi Sindrom Steven Johnson yang mengenai kulit. Selain itu, ada beberapa efek samping yang jarang terjadi seperti masalah kardiovaskular, metabolik, serta masalah pada perkemihan dan reproduksi. Karbamazepin juga bersifat teratogenik

pada ibu hamil yaitu dapat menyebabkan masalah pada penutupan neural tube (Ayano, 2016)

Karbamazepin memiliki beberapa efek ketika berinteraksi dengan obat lain. Karbamazepin dapat menurunkan efektivitas dari beberapa obat misalnya ketika diberikan bersamaan dengan obat anti koagulan, steroid, antimikroba, antagonis kalsium, dan antineoplastik (Zaccara and Perucca, 2014). Penggunaan karbamazepin dengan obat lain seperti ferrous sulfat, fenobarbital, rifampisin dan cisplatin dapat menurunkan kadar karbamazepin dalam serum (Perucca and tomson, 2018).

Selain itu, penggunaan karbamazepin bersamaan dengan valproate dan lamotrigin dapat menyebabkan peningkatkan metabolisme aktif karbamazepin sehingga dapat bersifat toksik. Penggunaan karbamazepin bersamaan dengan obat seperti eritromisin, fluoksetin, simetidin, isoniazid, ketokonazol, loratadin dapat menyebabkan peningkatkan kadar karbamazepin dalam serum karena adanya penghambatan dalam proses metabolisme karbamazepin (Ayano, 2016)

2.2.2 Indikasi

Karbamazepin secara umum digunakan untuk pengobatan penyakit kejang parsial, kejang umum, dan kejang campuran untuk golongan dewasa dan anak-anak. Selain itu diindikasikan untuk pengobatan trigeminal neuralgia dan telah menunjukkan beberapa efek menguntungkan pada pengobatan neuralgia glossopharyngeal pada orang dewasa. Formulasi lepas lambat karbamazepin diindikasikan untuk pengobatan manik akut dan gangguan Bipolar I pada orang dewasa (Motika and Smith, 2010).

2.2.3 Mekanisme Aksi

Karbamazepin bekerja mengikat terutama ke saluran natrium, selain mengikat ke saluran natrium karbamazepin juga mengikat atau berinteraksi ke saluran kalsium dan kalium. Selain itu, Karbamazepin meningkatkan efek penghambatan GABA dan mengurangi efek rangsang glutamate (Fricke-Galindo *et al.*, 2018). Karbamazepin merupakan penginduksi enzim yang dapat mengganggu biosintesis ko-enzim asam folat. obat tersebut juga dapat mengurangi jumlah asam folat yang diabsorpsi di saluran pencernaan, yaitu dengan cara mengubah pH saluran cerna sehingga mengganggu sirkulasi enterohepatik asam folat (Anitha *et al.*, 2013)

2.2.4 Bentuk Dan Kekuatan Sediaan

Karbamazepin mempunyai bentuk dan kekuatan sediaan yaitu kapsul tablet salut selaput 200 mg, tablet 200 mg, tablet kunyah 100 mg, sirup 0,02 gram, tablet pelepasan lambat 200 mg. (BPOM RI 2014)

2.2.5 Dosis Dan Cara Pemberian Dosis

Paling umum selama perawatan fase pada pasien berusia 13 tahun ke atas adalah carbamazepine 600 mg / hari dan 16,0 mg / kg per hari pada pasien berusia lanjut 2–12 tahun. Untuk pasien dewasa (kurang-lebih 70 kg) dosis standarnya adalah 10 mg / kg / hari, meskipun dosis klinis yang efektif dapat bervariasi dari 10 hingga 20 mg / kg / hari. Pada dosis anak usia 2-12 tahun dosisnya bervariasi berdasarkan berat dan respon serta efek sampingnya. Dosis tipikalnya adalah 10-20 mg / kg / hari (Motika and Smith, 2010). Karbamazepin diberikan sesuai dengan kondisi dan faktor-faktor yang meliputi jenis dan respon dari sindrom

kejang, efek samping yang muncul, interaksi dengan obat lain, dan farmakokinetik karbamazepin itu sendiri. Secara umum karbamazepin diberikan dosis rendah pada awal pengobatan dan dinaikkan dosisnya secara bertahap untuk mencapai tujuan terapi, sehingga efek samping yang merugikan dapat diminimalkan atau diminimalisir (Motika and Smith, 2010).

Tabel 1. Dosis Obat Antiepilepsi Untuk Dewasa Diambil Dari Pedoman Tatalaksana Epilepsy, Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI, 2012)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis yang paling umum(mg)	Dosis maintenance (mg)
Phenobarbital	50	200	50-200
Clonazepam	1	4	2-8
Clobazam	10	30	10-30
Fanitoin	100-300	300	100-700
karbamazepin	400-600	600	400-1600
Okskarbazepin	600-900	900	900-3000
Lamotrigin	50-100	100	100-400
Valproate	250	500	250-2500
Gabapentine	900	1800	900-3600
Topiramate	100	400	100-400
Zoniamid	100-200	200	20-400
Levetiracetam	1000	3000	1000-3000

Tabel 2. Dosis obat antiepilepsi yang ditetapkan pada anak-anak (ILAE, 2017)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis maintenance (mg)
Phenobarbital	4	4-8
Clonazepam	0.025	0.025-0.1
Fanitoin	5	5-15
karbamazepin	5	10-25
Gabapentine	10	25-35
Topiramate	3	3-6
Valproate	10	15-40

2.2.6 Efek Samping

Seperti obat-obatan pada umumnya, karbamazepin memiliki beberapa efek samping baik yang bersifat sistemik atau lokalis tergantung dari sistem organ yang terkena (Ayano, 2016)

Efek samping OAE kerap terjadi dan merupakan penyebab terbesar penghentian terapi. Beberapa efek samping terkait dengan dosis dan dapat diprediksi. Hal tersebut dapat diminimalkan dengan peningkatan dosis secara bertahap dan penurunan dosis ketika muncul gejala. Reaksi idiosinkrasi OAE Reaksi idiosinkrasi OAE biasanya timbul pada awal terapi, tetapi dapat juga timbul kapanpun dan cukup serius. Rash/ruam adalah efek samping yang sering terjadi pada anak dan berkaitan dengan karbamazepin, fenitoin dan lamotrigin. Sindrom hipersensitivitas berat yang mengancam jiwa dapat terjadi, meskipun jarang (Kemenkes RI.2014)

Kontra indikasi penggunaan karbamazepin sebaiknya tidak dikonsumsi apabila Anda memiliki beberapa kondisi di bawah ini (kemenkes,2014):

- Pernah mengalami reaksi alergi terhadap carbamazepine atau obat untuk kejang lainnya
- Penyakit jantung
- Gangguan pada darah berupa porfiria
- Pernah mengalami permasalahan pada sumsum tulang belakang
- Sedang mengonsumsi obat-obatan golongan monoamine oxidase inhibitors (MAO)

Tabel 3. Efek Samping Penggunaan Obat Karbamazepin

Efek Samping	Gambaran Klinis	Keterangan
General.	Mual Muntah Konstipasi Diare Kehilangan nafsu makan Pusing	Gejala tersebut dapat dicegah atau dikurangi secara signifikan dengan memperlambat peningkatan dosis harian
Hematologis	Trombositopenia yang mengancam jiwa Agranulositosis	Karbamazepin harus dihentikan jika leukosit menurun menjadi kurang dari 3000 mm, jumlah neutrofil absolut < 1500 mm atau platelet jumlah

	Anemia Aplastic Leukositopenia	berkurang menjadi < 100.000 sel per mm Pada fase awal pengobatan, penurunan sementara dan kecil pada indeks sel darah dapat terjadi namun tidak menjadi indikasi penghentian karbamazepin.
Kardiovaskular	Masalah pada aliran konduksi AV jantung Aritmia Gagal jantung kongestif	Jarang terjadi
Urologi dan Reproduksi	Urinary frekuensi Retensi urin Azotemia Gagal ginjal Impotensi	Jarang terjadi
Kehamilan	Dapat bersifat teratogenik dan menyebabkan defek pada penutupan neural tube (Spina bifida)	Penting untuk edukasi penggunaan vitamin B12 saat prekonsepsi, namun efek dari teratogeniknya masih lebih rendah dibanding valproat dan lebih tinggi dibanding lithium

2.2.7 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Evaluasi penggunaan obat (EPO) adalah sistem evaluasi secara terstruktur dan berterusan tentang penggunaan obat untuk memastikan penggunaan obat yang tepat. Berdasarkan PMK RI No 72 Tahun 2016, Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan program evaluasi penggunaan obat yang terstruktur dan berkesinambungan secara kualitatif dan kuantitatif, yang termasuk komponen dalam pelayanan farmasi klinis. Tujuan dari evaluasi penggunaan obat (DUE) yaitu untuk mengoptimalkan terapi pengobatan dan memastikan terapi obat yang digunakan telah memenuhi standar pengobatan.

Tujuan lain dari evaluasi penggunaan obat yaitu sebagai berikut (World Health Organization, 2003) :

- 1) Mengevaluasi efektivitas terapi pengobatan
- 2) Meningkatkan tanggung jawab dalam proses penggunaan obat
- 3) Mengendalikan biaya pengobatan
- 4) Mencegah masalah terkait pengobatan, misalnya reaksi efek samping, kegagalan pengobatan, penggunaan berlebihan, penggunaan tidak tepat, dosis yang salah dan penggunaan obat nonformularium. Sedangkan

Tujuan Evaluasi Penggunaan Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI, 2017) :

- 1) Mendapatkan gambaran keadaan saat ini atas pola penggunaan obat
- 2) Membandingkan pola penggunaan obat pada periode waktu tertentu,
- 3) Memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat, dan
- 4) Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

Kegiatan praktek yang dilakukan dalam Evaluasi Penggunaan Obat Obat menurut PMK RI No 72 Tahun 2016 yaitu (Kemenkes RI, 2017) :

- 1) Mengevaluasi penggunaan Obat secara kualitatif; dan
- 2) Mengevaluasi penggunaan Obat secara kuantitatif.

Adapun langkah-langkah evaluasi obat yang harus dilakukan yaitu (World Health Organization, 2003) :

- 1) Menentukan Penanggung Jawab
- 2) Mengembangkan ruang lingkup kegiatan dan menentukan tujuannya
- 3) Menetapkan kriteria penggunaan obat
- 4) Mengumpulkan data
- 5) Analisis data
- 6) Memberikan tanggapan dan membuat perencanaan
- 7) Follow-up/tindak lanjut

Penggunaan Obat Rasional (Kemenkes RI, 2011)

a. Tepat Diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya

b. Tepat Indikasi penyakit

Kesesuaian pemberian obat antiepilepsi antara indikasi atau kondisi klinis pasien kemudian dilihat sesuai dengan standar/kriteria yang telah ditetapkan.

c. Tepat pemilihan Obat

Kesesuaian pemberian obat antiepilepsi pada pasien epilepsi sesuai dengan standar / kriteria yang telah ditetapkan.

d. Tepat Dosis

Kesesuaian pemberian obat karbamazepin pada pasien epilepsi dengan rentang dosis terapi dan frekuensi pemberian sesuai dengan standar / kriteria yang telah ditetapkan.

e. Tepat Cara Pemberian Obat

Antasida seharusnya dikunyah dulu baru ditelan. Demikian pula karbamazepin tidak boleh dicampur dengan susu, karena akan membentuk ikatan, sehingga menjadi tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

f. Tepat Interval Waktu Pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari (misalnya 4 kali sehari), semakin rendah tingkat ketaatan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

g. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing.. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

h. Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi, tetapi efek samping sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah.

Penggunaan Obat Yang Tidak Rasional : (Kemenkes RI, 2011)

Penggunaan obat yang tidak rasional sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Peresepan obat tanpa indikasi yang jelas; penentuan dosis, cara, dan lama pemberian yang keliru, serta peresepan obat yang mahal merupakan sebagian contoh dari ketidakrasionalan peresepan. Penggunaan suatu obat dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya.

Ciri-ciri Penggunaan Obat yang Tidak Rasional :

a. Peresepan berlebih (overprescribing)

Yaitu jika memberikan obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan.

b. Peresepan kurang (underprescribing), Yaitu jika pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian. Tidak diresepkannya obat yang diperlukan untuk penyakit yang diderita juga termasuk dalam kategori ini

c. Peresepan majemuk (multiple prescribing) Yaitu jika memberikan beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama. Dalam kelompok ini juga termasuk pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang diketahui dapat disembuhkan dengan satu jenis obat.

d. Peresepan salah (incorrect prescribing) Mencakup pemberian obat untuk indikasi yang keliru, untuk kondisi yang sebenarnya merupakan

kontraindikasi pemberian obat, memberikan kemungkinan resiko efek samping yang lebih besar, pemberian informasi yang keliru mengenai obat yang diberikan kepada pasien, dan sebagainya.

2.2.8 Penatalaksanaan

a. Secara Umum

anak dengan epilepsi berhak mendapatkan informasi yang jelas dan akurat tentang kondisi anak, jenis epilepsi, rencana terapi, efek samping dan interaksi OAE, aktivitas yang diperbolehkan serta pengaruh epilepsi dalam kehidupan sehari-hari. Tujuan utama terapi epilepsi tidak hanya menghentikan atau mengurangi frekuensi serangan, tapi juga mencegah timbulnya efek samping dan mencegah komplikasi sehingga tercapai kualitas hidup yang optimal bagi penderita.

Terapi utama pada epilepsi adalah penggunaan obat anti epilepsi (OAE). Beberapa kasus tertentu memerlukan terapi selain OAE. Obat antiepilepsi yang paling sering digunakan adalah golongan benzodiazepine, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin dan asam valproat. Saat ini telah dikenal berbagai OAE terbaru yaitu lamotrigin, vigabatrin, topiramate, gabapentin, levetirasetam dan pregabalin. (Lumbantobing SM. 2007. dan PERDOSSI. 2016.)

Beberapa OAE bekerja pada sistem inhibisi. Fenobarbital dan benzodiazepin bekerja pada reseptor GABAA, mempengaruhi inhibisi dengan cara meningkatkan influks ion Cl⁻ melalui reseptor GABA. Vigabatrin bekerja dengan cara menghambat degradasi enzim GABA transaminase sehingga meningkatkan konsentrasi GABA. Tiagabine mencegah reuptake GABA pada

terminal presinaps. Beberapa OAE memiliki efek eksitasi neuronal. Fenitoin, karbamazepin dan lamotrigin memblok channel sodium dan menurunkan eksitasi neuronal, sementara etosuksimid memblok aliran kalsium (Rang HP. 2005 dan chongtrakul S. 2001.)

Terapi lini kedua harus dimulai saat durasi kejang mencapai 20 menit dan harus diakhiri pada menit ke-40 sekalipun kejang masih berlanjut. Pilihan terapi lini kedua adalah fosfenitoin, asam valproat dan levetirasetam. Tidak ada bukti salah satu pilihan terapi lebih baik dari yang lain.(Gilad R dkk.2008; Misra UK et al.2011; DeToledo J et al. 2000) Fenobarbital IV adalah alternatif pilihan terapi lini kedua jika tidak satu pun dari ketiga terapi yang direkomendasikan tersedia.(Glauser T dkk.2016)

Terapi lini ke-tiga harus dimulai saat durasi kejang masih terjadi hingga menit ke-40. Akan tetapi, terapi lini ketiga tidak lebih efektif dibandingkan terapi lini pertama dan kedua.(Claassen J et al. 2002) Sehingga, jika terapi lini kedua gagal menghentikan kejang, pertimbangan pengobatan harus mencakup pengulangan terapi lini kedua atau menggunakan dosis anestesi tiopental, midazolam, pentobarbital, atau propofol (semua dengan pemantauan EEG terus menerus). (Claassen J et al. 2002)

b. Secara Medikamentosa

Sebelum memulai pemberian OAE, diagnosis epilepsi atau sindrom epilepsi harus pasti. Respons individu terhadap OAE tergantung dari tipe kejang, klasifikasi dan sindrom epilepsi, serta harus dievaluasi setiap kali kunjungan. Pengobatan epilepsi adalah pengobatan jangka panjang. Oleh sebab itu, untuk menjamin keberhasilan terapi diperlukan kerjasama yang

baik antara dokter, pasien, dan keluarga pasien untuk menjamin kepatuhan berobat (peringkat buktiperingkat bukti 3, derajat rekomendasi C). Pemberian OAE harus mempertimbangkan risiko dan manfaat. Pedoman ini mengevaluasi efikasi dan keamanan OAE berdasarkan bukti ilmiah terbaru. Rekomendasi dibuat untuk setiap OAE, tanpa memandang status lisensi masing-masing obat di Indonesia. Faktor akseptabilitas OAE sangat menentukan kepatuhan berobat. (kemenkes RI. 2014)

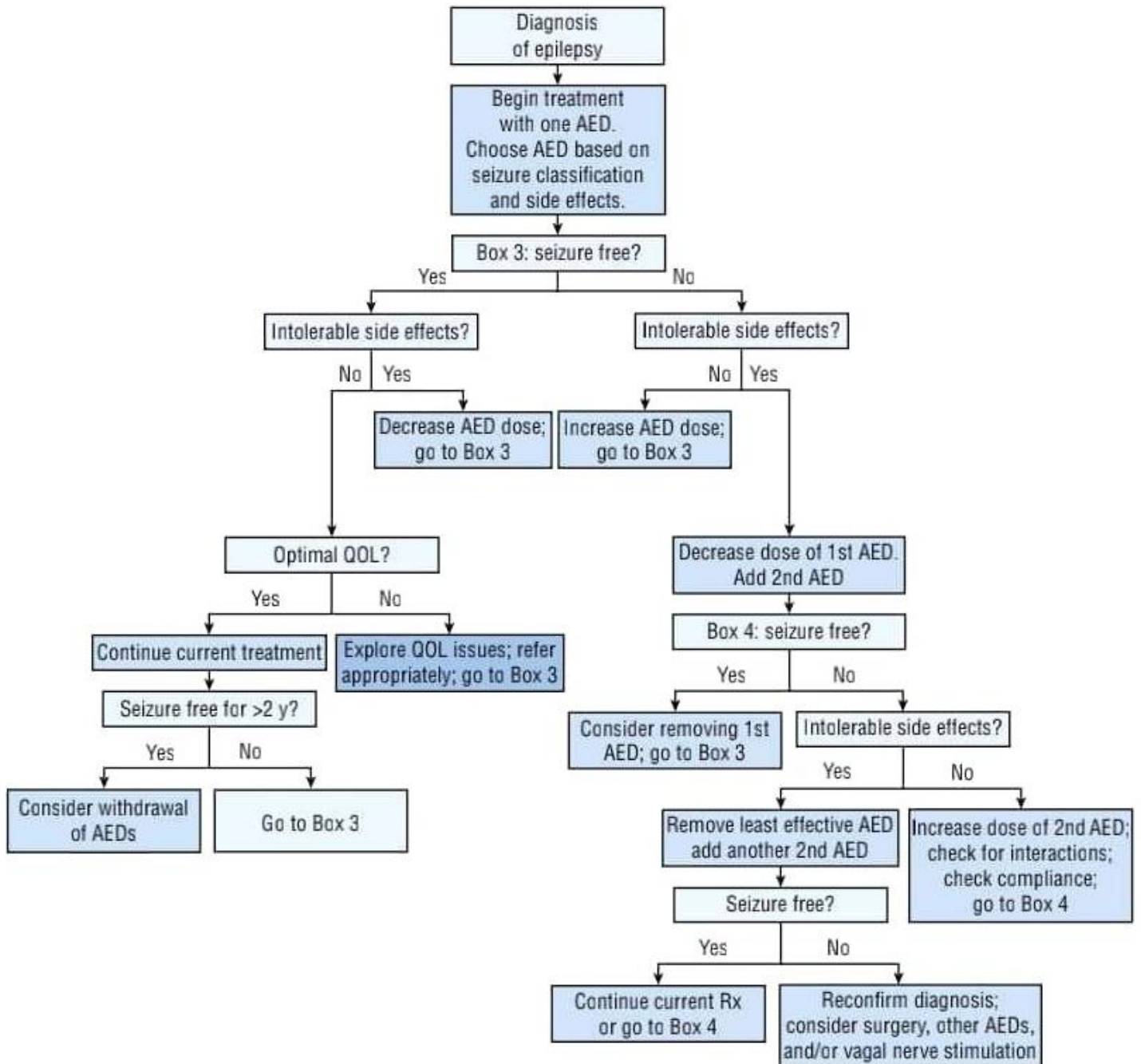
Pemberian obat pada pasien epilepsi berdasarkan jenis kejang diambil dari *NICE (National institute for health and excellence guideline, 2014)*.

Tabel 4. Obat Antiepilepsi Tiap Jenis Kejang

Tipe kejang	Lini pertama	Lini kedua	Alternatif/ obat lain yang dapat dipertimbangkan	Obat yang harus dihindari (mungkin memperburuk kejang)
Tonik- klonik	Fenitoin Valproat Topiramat karbamazepin	Klobazam Levetirasetam okskarbazepin	Asetazolamida Klonazepam Fenobarbital Fenitoina Primidona	Taigabin Vigabatrin

Absans	Etoksuksimi Lamotrigin valproat	Klobazam Klonazepam Topiramat		Karbamazepin Gabapentin Okskarbazepin Taigabin Vigabatrin
Mioklonik	Valproate topiramat	Klobazam Klonazepam Lamotrigin Levetirasetam pirasetam		Karbamazepin Gabapentin Okskarbazepin Taigabin Vigabatrin
Tonik	Lamotrigin Valproate Fenitoin	Klobazam Klonazepam Levetirasetam Topiramat	Asetazolamid Fenobarbital Fanitoin Primidon	Karbamazepin Okskarbazepin
Atonik	Lamotrigin Valproate	Klobazam Klonazepam Levetirasetam Topiramat	Asetazolamid Fenobarbital Primidon	Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin

c. Algoritma terapi epilepsi



Gambar 2. Algoritma terapi epilepsi (Dipiro *et al*, 2009)

BAB. III METODE PENELITIAN

3.1 Waktu Dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP M Djamil Padang bagian rekam medis selama kurang lebih 3 bulan (Juni – September).

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini dilakukan adalah penelitian non experimental dengan rancangan penelitian secara deskriptif. Penelitian dilakukan untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat antiepilepsi, dengan pengambilan data dari catatan rekam medik secara retrospektif pada pasien epilepsi dengan terapi obat karbamazepin yang di rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021

3.3 Populasi Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien epilepsi RSUP M Djamil Padang,pada tahun 2021 dan didapatkan populasi sebanyak 30 orang dan 17 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi

3.3.2 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien epilepsi RSUP M Djamil Padang,pada tahun 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama penelitian berlangsung sesuai periode waktu yang telah ditetapkan.

a. Kriteria Inklusi

1. Data yang diambil adalah data dari januari – desember 2021
2. Pasien Epilepsi yang mendapatkan terapi pengobatan karbamazepin di bangsal rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2021
3. Pasien dengan data rekam medis yang lengkap.

4. Pasien dengan Data dengan penyakit penyerta lainnya
- b. Kriteria Eksklusi
 1. Pasien epilepsi yang telah meninggal sebelum selesai pengobatannya.
 2. Data rekam medik pasien yang tidak ditulis dengan lengkap.
 3. Pasien yang pada saat dirawat inap memaksa pulang

3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling* dengan melihat catatan rekam medis pasien yang terdiagnosis epilepsi di RSUP M Djamil Padang tahun 2021.

3.5 Defenisi Operasional

- a. Tepat Indikasi

Tepat indikasi yang benar adalah kesesuaian pemberian obat antara indikasi dan diagnosa medis.

- b. Tepat Obat

Tepat obat adalah kesesuaian pemberian obat antiepilepsi kepada pasien epilepsi, yang dapat ditimbang terhadap ketepatan kelas pengobatan, jenis, dan kombinasi obat

- c. Tepat Pasien

Tepat pasien adalah ketepatan pemilihan obat dengan mempertimbangkan kondisi pasien agar tidak menimbulkan kontraindikasi pada pasien secara individu.

- d. Tepat Dosis

Tepat dosis adalah kesesuaian dosis obat antiepilepsi terhadap rentang dosis terapeutik berupa dosis per hari berdasarkan kondisi spesifik pasien.

3.6 Metode Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data dari catatan rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi, data rekam medis pasien yang ditulis lengkap seperti umur, nomor rekam medis, jenis kelamin, riwayat penyakit, diagnosa, dan terapi yang diterima pasien rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021.

3.7 Analisis Data

Setelah dipindahkan data rekam medis pasien ke lembar pengumpulan. Data dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui kerasionalan penggunaan karbamazepin, kemudian dikelola data sesuai kriteria pengobatan yang telah ditetapkan dalam standar dan literatur lainnya (ILAE, PERDOSSI, *Pharmacotherapy-Handbook-9th-edition*). Untuk melihat ketepatan terapi karbamazepin dengan perhitungan sebagai berikut:

- a. Persentase tepat indikasi:

$$\frac{\text{jumlah kasus tepat indikasi}}{\text{Banyaknya sampel}} \times 100\%$$

- b. Persentase tepat pasien:

$$\frac{\text{jumlah kasus tepat pasien}}{\text{Banyaknya sampel}} \times 100\%$$

- c. Persentase tepat obat :

$$\frac{\text{jumlah kasus tepat obat}}{\text{Banyaknya sampel}} \times 100\%$$

- d. Persentase tepat dosis :

$$\frac{\text{jumlah kasus tepat dosis}}{\text{Banyaknya sampel}} \times 100\%$$