

ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA TERAPI OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN PEDIATRIK DI UNIT RAWAT JALAN RSUD SANJIWANI GIANYAR

Sang Ayu Made Juni Wiranti¹, Putu Prayascittadevi Empuadji², Ni Putu Aryati
Suryaningsih³, Dhiancinantyan Windydaca Brata Putri⁴
sangayujuniwiranti@gmail.com¹
Universitas Bali Internasional

ABSTRAK

Penggunaan obat yang rasional diperlukan pada pasien epilepsi karena obat antiepilepsi digunakan dalam jangka panjang. Terapi epilepsi yang tepat dapat meminimalkan frekuensi kejang dan efek samping, mengatasi kondisi kesehatan dan sosial pasien, meningkatkan kualitas hidup, sebagai upaya menurunkan angka kesakitan dan kematian. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas biaya terapi obat antiepilepsi pada pasien pediatrik di unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar tahun 2023 berdasarkan uji normalitas serta perhitungan ACER & ICER. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan metode deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan tahun 2023 secara purposive sampling yang memenuhi kriteria inklusi yaitu usia pasien ≤ 16 tahun yang terdiagnosa epilepsi dan mempunyai data rekam medik lengkap. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 38 pasien. Terapi yang sering digunakan adalah asam valproat (81,57%). Kelompok terapi asam valproat lebih efektif dengan persentase efektivitas terapi 52% dibandingkan dengan fenitoin (25%) dan phenobarbital (33%) pada pasien pediatri penderita epilepsi di unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Terapi asam valproat lebih cost-effective dengan nilai ACER sebesar Rp. 4.666 dibandingkan dengan terapi fenitoin dengan nilai ACER sebesar Rp. 8.606 dan terapi phenobarbital dengan nilai ACER sebesar Rp. 6.208 pada pasien pediatri penderita epilepsi di unit Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

Kata Kunci: Epilepsi, Pediatri, Efektivitas Biaya & Terapi, Rawat Jalan.

ABSTRACT

Rational drug use is needed in epilepsy patients because antiepileptic drugs are used in the long term. Appropriate epilepsy therapy can minimize the frequency of seizures and side effects, address the health and social conditions of patients, improve quality of life, as an effort to reduce morbidity and mortality. The purpose of this study was to determine the cost effectiveness of antiepileptic drug therapy in pediatric patients in the outpatient unit of the Sanjiwani Gianyar Regional General Hospital in 2023 based on normality tests and ACER & ICER calculations. This study is a non-experimental study with descriptive methods. Data collection was carried out retrospectively using medical record data for pediatric epilepsy patients in outpatient installations in 2023 by purposive sampling which met the inclusion criteria, namely patient age ≤ 16 years diagnosed with epilepsy and having complete medical record data. Samples that met the inclusion criteria were 38 patients. Monotherapy that is often used is valproic acid (81.57%). Valproic acid therapy group is more effective with a percentage of therapeutic effectiveness of 52% compared to phenytoin (25%) and phenobarbital (33%) in pediatric patients with epilepsy in the outpatient unit of Sanjiwani Gianyar Regional General Hospital. Valproic acid therapy is more cost-effective with an ACER value of Rp. 4,666 compared to phenytoin therapy with an ACER value of Rp. 8,606 and phenobarbital therapy with an ACER value of Rp. 6,208 in pediatric patients with epilepsy in the outpatient unit of the Sanjiwani Gianyar Regional General Hospital.

Keywords: Epilepsy, Pediatrics, Cost-Effectiveness & Therapy, Outpatient Care.

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya bangkitan berulang dengan konsekuensi neurologis, kognitif, psikologis, dan sosial (PERDOSSI, 2014). Epilepsi merupakan gangguan saraf paling sering diderita oleh anak (Aaberg, 2017). Ditemukan bahwa prevalensi epilepsi pada anak-anak cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Secara statistik, jenis epilepsi pada masa anak-anak bervariasi, tetapi jenis epilepsi yang secara umum lebih sering terjadi adalah epilepsi umum (Generalized Epilepsy) (Pinzon, 2006).

Epilepsi mempengaruhi 0,5% hingga 1% anak-anak hingga usia 16 tahun. Pada anak-anak dengan cacat perkembangan, kejadian epilepsi meningkat sebesar 30% hingga 50% (Wolf dan McGoldrick, 2006). Diperkirakan 10-15 juta anak usia <15 tahun di dunia mengalami epilepsi. Sebanyak 3-5 juta anak mengalami serangan rutin, 40% di antaranya berusia kurang dari 15 tahun dan 80% anak tersebut hidup di negara berkembang. Prevalensi akibat terjadinya epilepsi banyak terjadi dinegara berkembang diakibatkan faktor penyakit atau pada cedera pada otak dari pada di negara industri (WHO, 2019).

Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40%-50% terjadi pada anak-anak. Di Bali epilepsi termasuk dalam peringkat 10 besar diagnosa rawat jalan tingkat lanjutan pada Fasilitas Kesehatan Tingkat Lanjut dan Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama Program JKN (Dinkes Prov Bali, 2019). Berdasarkan data poliklinik anak salah satu Rumah Sakit di Bali, didapatkan bahwa epilepsi merupakan satu dari 10 penyakit terbesar pada tahun 2017 dengan total 1.375 kasus pada tahun 2017 dan rerata 114 kasus tiap bulannya.

Terapi epilepsi bersifat khas, berbeda dengan terapi terhadap gejala atau penyakit lainnya. Sifat khas ini diwarnai oleh program minum obat dalam jangka waktu yang lama, bertahun-tahun, bahkan mungkin seumur hidup sehingga pendekatan umum untuk manajemen epilepsi melibatkan identifikasi tujuan dan pengembangan rencana perawatan. Secara keseluruhan tujuan terapi antiepilepsi adalah untuk mencegah kejang sepanjang sisa hidup dan menghindari efek samping yang tidak diinginkan dengan rejimen yang nyaman dan mudah diikuti (Harsono, 2009; Angalakuditi, 2011). Pasien epilepsi memperoleh terapi antiepilepsi tunggal (monoterapi) atau kombinasi (politerapi). Monoterapi merupakan lini pertama pengobatan, karena memiliki interaksi obat dan efek samping yang lebih sedikit, biaya lebih rendah, tolerabilitas yang lebih baik, kepatuhan minum obat, dan kualitas hidup (George et al., 2016). Pengobatan epilepsi banyak dilakukan dengan menggunakan obat anti epilepsi (OAE), yaitu seperti fenitoin, valproat, clobazam, dan carbamazepin. Pemilihan OAE didasarkan atas jenis bangkitan epilepsi. Pemilihan OAE yang tidak tepat akan mengakibatkan berlanjutnya bangkitan. Bangkitan yang terjadi berulang kali dapat menyebabkan kerusakan sel otak secara permanen (Lukas et al., 2016).

Sekitar 30% sampai 40% anak penyandang epilepsi akan mengalami kekambuhan dalam 2 tahun setelah bebas kejang. Meskipun mengalami kekambuhan, remisi jangka panjang dapat diperoleh kembali setelah mendapat terapi standar. Beberapa faktor risiko yang dapat memprediksi kekambuhan adalah epilepsi simtomatik, sindrom epilepsi, usia awitan kejang lebih dari 12 tahun, periode bebas kejang kurang dari 6 bulan, dan hasil pemeriksaan EEG abnormal pada saat penghentian obat. Sehingga risiko kekambuhan gejala setelah lebih dari 6 bulan bebas kejang tergolong kecil (Kemenkes RI, 2017).

Frekuensi kejang, jumlah obat antiepilepsi yang diminum, dan durasi penyakit adalah beberapa faktor terkait penyakit yang mempengaruhi biaya Epilepsi. Frekuensi kejang adalah prediktor yang paling sering dilaporkan, dan peningkatan frekuensi kejang berhubungan positif dengan biaya (Melkamu P, 2021). Epilepsi menimbulkan biaya

ekonomi yang tinggi akibat pengobatan, hilangnya produktivitas, dan peningkatan pemanfaatan layanan kesehatan (De Boer, 2008). Tingginya biaya pengobatan penyakit epilepsi mengindikasikan perlunya pengendalian biaya melalui kajian farmakoekonomi. Kajian farmakoekonomi yaitu pengambilan keputusan terapi yang harus mempertimbangkan efektivitas terapi maupun efektivitas biaya bagi pasien.

Salah satu metode dari kajian farmakoekonomi yaitu analisis efektivitas biaya (Cost-Effectiveness Analysis) merupakan suatu metode kajian farmakoekonomi yang digunakan untuk membantu dalam pengambilan suatu keputusan terkait dengan adanya berbagai alternatif pengobatan klinis, yang dimana dalam pengambilan keputusan mempertimbangkan efektivitas terapi dan efektivitas biaya.

Pada penelitian yang dilakukan (Andri Priyoherianto et al., 2021) hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi yang lebih cost-effective antara Asam Valproat, Na Fenitoin, dan kombinasi (Na Fenitoin + Asam Valproat pada pengobatan epilepsi di RSUD Sidoarjo yaitu terapi dengan pemberian obat kombinasi Na Fenitoin + Asam Valproat yang dapat dilihat dari nilai ACER kombinasi Na Fenitoin + Asam Valproat sebesar Rp. 880.854/efektivitas dibandingkan dengan nilai ACER obat Asam Valproat Rp. 977.307/efektivitas dan obat Na Fenitoin Rp. 979.546/efektivitas. Nilai ICER terkecil pada kombinasi Na Fenitoin + Asam Valproat yaitu Rp.-994.290. Obat Asam Valproat memiliki efektivitas sebanyak 5,8 dari 7 pasien, obat Na Fenitoin memiliki efektivitas sebanyak 3,8 dari 6 pasien, sedangkan kombinasi Na Fenitoin memiliki efektivitas 4 dari 17 pasien. Semakin rendah biaya dan semakin tinggi efektivitas maka semakin cost-effective terapi obat anti epilepsi tersebut, sehingga pilihan terapi tersebut merupakan pilihan yang terbaik.

Dalam penelitian yang dilakukan (Pratiwi et al., 2020) dengan judul Analisis efektivitas biaya amitriptyline dan gabapentin menunjukkan rata-rata Cost-Effectiveness Ratio (ACER) sebesar Rp 45.443,08 dan Rp 52.241,52 serta Inkremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) sebesar Rp 72.636,87. Berdasarkan hasil diatas menunjukkan bahwa gabapentin paling hemat biaya dibandingkan amitriptyline dengan skor Rp + 59.078,37.

Dengan dilakukannya studi cost effective analysis penggunaan OAE, diharapkan Rumah Sakit dapat memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya dalam hal manajemen kekambuhan kejang. Pada studi cost effective analysis terdapat dua hal yang diukur yaitu biaya intervensi kesehatan (cost) dan hasil dari intervensi kesehatan (outcome) (Bootman et al., 2005). Berdasarkan perspektif rumah sakit biaya yang dikeluarkan oleh rumah sakit dalam manajemen gejala epilepsi merupakan biaya langsung (direct cost) dan biaya tidak langsung. Total biaya medis langsung yang dianalisis sampai pasien KRS yaitu hasil penjumlahan biaya terapi obat yang didapatkan yang meliputi biaya obat antiepilepsi, biaya obat non- antiepilepsi, biaya administrasi dan biaya pemeriksaan dokter. Pengukuran rasio efektivitas biaya rata-rata (ACER) atau rasio efektivitas biaya tambahan (ICER) yaitu perhitungan nilai ACER dan ICER dipergunakan untuk menganalisis biaya terapi antiepilepsi yang paling efektif. Dalam mengatasi masalah ini, penting untuk mempertimbangkan efektivitas biaya dan memastikan bahwa perawatan yang diberikan efektif dalam mengendalikan serangan epilepsi atau kekambuhan berulang kejang dan meminimalkan dampak negatif pada kehidupan anak.

Rekomendasi terapi yang tepat pada epilepsi harus mempertimbangkan rasio risiko dan biaya obat dengan keuntungan/efek terapinya. Keuntungan terapi berkaitan dengan tingkat kualitas hidup penderita dengan manifestasi adanya penurunan/pengendalian kejang, di samping perbaikan dalam aspek psikis, kognitif, dan sosial. Efek samping dan biaya terapi berhubungan dengan dampak klinik, psikologi, sosial, dan ekonomi akibat penanganan epilepsi yang kurang adekuat (Heaney et al., 2002). Dalam penelitian di salah satu Rumah Sakit di Bali tahun 2016 didapatkan penggunaan monoterapi lebih dominan

daripada politerapi yakni 85,5% dari 59 orang (Chintia NP, 2020). Monoterapi lebih direkomendasikan untuk pasien dengan epilepsi dikarenakan kelebihan monoterapi antara lain efektif sebagai pengobatan awal, tidak terjadi interaksi obat, toksisitas minimum, analisis keberhasilan lebih mudah (Khairani AF, 2020).

Hasil survei di lapangan diketahui populasi pasien epilepsi pada kasus pediatrik yang berobat di RSUD Sanjiwani Gianyar pada tahun 2023 adalah sebanyak 394 pasien. Masih tingginya angka kasus epilepsi di kota Gianyar dan belum adanya penelitian mengenai efektivitas terapi dan efektivitas biaya epilepsi di RSUD Sanjiwani Gianyar sehingga perlu dilakukan penelitian ini. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu untuk dilakukan penelitian mengenai efektivitas biaya dan efektivitas terapi penderita epilepsi pediatrik rawat jalan khususnya di Bali pada Rumah Sakit Umum Daerah Bali Sanjiwani Gianyar yang menjadi salah satu rumah sakit rujukan daerah di Bali sehingga dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dan penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan pada klinisi terkait pengobatan epilepsi pada pediatrik sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan atau acuan dalam penyusunan standar terapi pengobatan epilepsi pada pasien pediatrik.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian *observational analytic*, karena penelitian yang dilakukan tanpa melakukan intervensi terhadap subjek penelitian (*responden*). Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder. Data sekunder diperoleh melalui observasi rekam medis dan *billing system* pasien pediatrik dengan kasus epilepsi periode tahun 2023 yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Data yang dianalisis adalah biaya pengobatan dan efektivitas terapi. Yang termasuk ke dalam biaya pengobatan adalah biaya medis langsung (*direct medical cost*) yang meliputi biaya obat antiepilepsi, biaya administrasi dan biaya pemeriksaan dokter.

Sedangkan efektivitas terapi dianalisis dengan cara mengendalikan kejang sepenuhnya tanpa menimbulkan efek samping pengobatan yang tidak dapat diterima. Data yang diperoleh dianalisis secara kuantitatif. Data rata-rata total biaya medis langsung dan efektivitas terapi yang diperoleh dianalisis efektivitas biayanya. Hasil analisis dinyatakan sebagai rasio efektivitas biaya rata-rata (ACER) atau rasio efektivitas biaya tambahan (ICER). Perhitungan nilai ACER dan ICER dipergunakan untuk menganalisis biaya terapi antiepilepsi yang paling *effective*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian yang mengkaji analisis efektivitas biaya terapi obat antiepilepsi pada pasien pediatri di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Rumah Sakit dengan diberikan keterangan kode layak etik “Nomor : 41/PEPK/ IV/ 2024” yang dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar pada bulan Maret hingga bulan Mei 2024.

Penelitian ini menggunakan pendekatan data retrospektif dengan mengambil data rekam medis pasien pada periode bulan Januari hingga bulan Desember tahun 2023. Subjek dalam penelitian ini adalah pasien pediatri yang terdiagnosa epilepsi berusia ≤ 16 tahun. Komponen biaya medis langsung yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah biaya obat antiepilepsi, biaya jasa pemeriksaan dokter, biaya jasa administrasi dan total biaya rawat jalan pasien epilepsi. Parameter pengukuran efektivitas terapi pada penelitian ini adalah kekambuhan kejang berulang lebih dari 6 bulan atau bebas kejang selama 2 tahun.

1. Karakteristik Demografi Sampel

Data karakteristik sampel yang diambil dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin pasien yang dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1 Karakteristik Data Pasien

Karakteristik Pasien	n (%)
Usia (Tahun)	(50)
1-4	8 (21,05)
5-8	12 (31,57)
9-12	12 (31,57)
13-16	6 (15,78)
Jenis Kelamin	
Perempuan	17 (44,73)
Laki-laki	21 (55,26)

(Sumber Data Sekunder Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, 2023)

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa pasien pediatri yang terdiagnosa epilepsi yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar paling banyak berada pada rentang usia 5-12 tahun yaitu sebanyak 24 orang (63,15%). Usia terendah pasien pediatri dengan diagnosa epilepsi dalam penelitian ini adalah 2 tahun dan usia tertua adalah 16 tahun. Pada penelitian ini menunjukkan pasien pediatri yang terdiagnosa epilepsi paling banyak dialami oleh laki-laki yaitu sebanyak 21 orang (55,26%).

Penggunaan obat antiepilepsi yaitu menggunakan monoterapi (obat tunggal) dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Karakteristik penggunaan obat antiepilepsi pada pasien epilepsi anak di instalasi rawat jalan RSUD Sanjiwani Gianyar

Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%) (n=38)
Asam valproat	31	81,57
Fenitoin	4	10,52
Phenobarbital	3	7,89

(Sumber Data Sekunder Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, 2023)

2. Efektivitas Terapi Obat Antiepilepsi

Data efektivitas terapi pengobatan epilepsi berdasarkan bebas kejang lebih dari 6 bulan dan mencapai target terapi yang dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3 Efektivitas Pengobatan Terapi Antiepilepsi yang Mencapai Target Bebas Kejang

Obat Antiepilepsi	Pasien Mencapai Target	Jumlah Pasien Pengguna Obat	Persentase Efektivitas (%)
Asam valproat	16	31	52
Fenitoin	1	4	25
Phenobarbital	1	3	33

(Sumber Data Sekunder Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, 2023)

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa pasien yang mencapai target terapi untuk pasien yang terdiagnosa epilepsi dengan target terapi bebas kejang > 6 bulan yang paling banyak terdapat pada kelompok pasien yang menggunakan terapi asam valproat sebanyak 16 orang dengan persentase 52% sedangkan fenitoin sebanyak 1 orang dengan persentase 25% dan phenobarbital 1 orang dengan persentase 33%.

3. Analisis Inferensial

Nilai skor rata – rata pada setiap parameter yang telah dikumpulkan, diuji dengan uji statistik Kolmogrov-Smirnov di bawah ini.

Uji Normalitas Data

Uji normalitas ini akan menggunakan uji One Sample Kolmogorov Smirnov. Dasar pengambilan keputusan dalam uji, dapat dilakukan melalui pendekatan probabilitas, signifikansi yang digunakan $\alpha=0,05$. Dasar pengambilan keputusan adalah melihat angka probabilitas, dengan ketentuan sebagai berikut:

- Jika Skor sig. $> 0,05$ maka asumsi normalitas terpenuhi.
- Jika Skor sig. $< 0,05$ maka asumsi normalitas tidak terpenuhi

Uji Normalitas Data Monoterapi

Berdasarkan hasil uji normalitas, diketahui harga sig. untuk data sebesar 0,001, lebih kecil dibandingkan tingkat signifikansi 0,05. Hal ini berarti asumsi normalitas tidak terpenuhi.

Setelah melakukan uji normalitas, untuk data tersebut tidak memenuhi asumsi normalitas data. Dengan demikian uji beda akan dilakukan menggunakan Uji Wilcoxon. Dasar pengambilan keputusan dalam Uji Wilcoxon, dapat dilakukan melalui pendekatan probabilitas, signifikansi yang digunakan $\alpha=0,05$. Dasar pengambilan keputusan adalah melihat angka probabilitas, dengan ketentuan sebagai berikut:

- Jika nilai Sig. $> 0,05$ maka terdapat perbedaan hasil
- Jika nilai Sig. $< 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan hasil

Berdasarkan hasil wilcoxon signed ranks test, diketahui harga Sig. sebesar 0,083, lebih kecil dibandingkan tingkat signifikansi 0,05. Ini artinya adanya perbedaan efektivitas terapi dan efektivitas biaya pada kelompok monoterapi asam valproat, fenitoin dan phenobarbital. Dapat dilihat pada tabel 4 dibawah ini

Tabel 4 Hasil Analisis Inferensial

Analisis inferensial	Nilai sig	Keterangan
Uji normalitas	0,001	Tidak terpenuhi
Uji wilcoxon	0,083	Tidak terpenuhi

4. Analisis Farmakoekonomi

Analisis biaya merupakan salah satu metode dalam studi farmakoekonomi yang mengevaluasi intervensi – intervensi biaya terapi. Dalam penelitian ini peneliti mempergunakan metode evaluasi Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas biaya menggunakan perspektif rumah sakit sebagai penyedia pelayanan kesehatan. Hasil Cost-Effectiveness Analysis (CEA) dipresentasikan dalam bentuk rasio yaitu Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) atau dalam Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER).

Average Cost – Effectiveness Ratio (ACER)

ACER (Average Cost-Effectiveness Ratio) menunjukkan total biaya intervensi alternatif atau pengobatan dibagi outcome klinis (efektivitas) untuk menggambarkan perbandingan biaya dan efektivitas. Nilai ACER diperoleh dari rata – rata total biaya dibagi rata-rata efektivitas. Hasil perhitungan ACER dapat dilihat pada tabel 5.5 di bawah ini.

Tabel 5 Perhitungan Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER)

Obat	Rata-rata direct medical cost (C) (Rp)	Efektivitas (E) (%)	ACER (C/E)
Asam valproat	Rp. 242.671	52	Rp 4.666
Fenitoin	Rp. 215.162	25	Rp 8.606
Phenobarbital	Rp. 204.887	33	Rp.6.208

(Sumber Data Sekunder Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, 2023)

Pada tabel 5.5 di atas dapat dilihat, terapi asam valproat memperoleh efektivitas terapi sebesar 52% dengan rata – rata biaya pengobatan sebesar Rp. 242.671 dengan perhitungan ACER yaitu sebesar Rp.4.666. Sedangkan pada terapi fenitoin memperoleh efektivitas terapi sebesar 25% dengan rata-rata biaya pengobatan sebesar Rp. 215.162 dengan perhitungan ACER yaitu sebesar Rp.8.606. Dan terapi phenobarbital memperoleh efektivitas terapi sebesar 33% dengan rata-rata biaya pengobatan sebesar Rp.204.887 dengan perhitungan ACER yaitu sebesar Rp. 6.208. Maka dapat disimpulkan dari data tabel di atas menunjukkan bahwa kelompok obat yang memiliki efektivitas terapi tinggi dengan biaya yang paling rendah adalah terapi asam valproat.

Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)

ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) dinyatakan sebagai suatu biaya yang harus ditambah untuk memperoleh perubahan untuk setiap outcome terapi. Hasil perhitungan ICER dapat dilihat pada tabel 5.6 di bawah ini.

Tabel 6 Perhitungan Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)

ΔC	ΔE	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
242.671- 204.887	52-33	37.784/19
= 37.784	= 19	= 1.988

(Sumber Data Sekunder Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar,2023)

Keterangan :

ΔC = Biaya obat A - biaya obat B

ΔE = Efektivitas obat A - efektivitas obat B

Pada tabel 6 diatas dapat dilihat dari perhitungan ICER mendapatkan hasil lebih kecil yaitu Rp. 1.988. Jika perhitungan ICER menunjukkan hasil negatif atau semakin kecil, maka suatu alternatif obat dianggap lebih efektif dan lebih murah. Sehingga hal ini dapat dijadikan rekomendasi pemilihan terapi antiepilepsi pada pasien pediatri.

Penelitian ini menganalisis tentang efektivitas biaya dan terapi obat antiepilepsi pada pasien pediatri penderita epilepsi di unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dengan mengambil data rekam medis dan data administrasi pasien yang terdiagnosa epilepsi periode bulan Januari hingga bulan Desember 2023.

Pengambilan Sampel pada penelitian ini menggunakan teknik purposive sampling yang diperoleh dari hasil perhitungan rumus Lameshow dengan jumlah sampel sebanyak 38 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini membandingkan biaya medis langsung dan efektivitas terapi dari asam valproat, fenitoin dan phenobarbital.

Komponen biaya medis langsung yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi biaya obat antiepilepsi, biaya jasa pemeriksaan dokter, dan biaya jasa administrasi. Parameter efektivitas terapi dalam penelitian ini yaitu kekambuhan kejang berulang lebih dari 6 bulan atau bebas kejang selama 2 tahun.

1. Data Karakteristik Demografi Sampel

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 38 sampel yang dimana memperoleh terapi obat antiepilepsi golongan pertama yaitu asam valproat, fenitoin, dan phenobarbital.

Pada tabel 1 karakteristik data sampel, bahwa pasien pediatri penderita epilepsi paling banyak terjadi pada rentang usia 5-12 tahun sebanyak 24 orang (63,14%). Hasil yang sama ditunjukkan oleh 50 penelitian Suwarba (2011) bahwa kasus epilepsi pada anak terbanyak terjadi pada anak 69,9% serta penelitian yang telah dilakukan Raj (2017) yaitu sebanyak 46% dan 38%. Hal yang sama juga dengan penelitian yang telah dilakukan Hasan dalam mengevaluasi penggunaan OAE, kejadian epilepsi terbanyak terjadi pada kanak-kanak (5-

12 tahun) sebanyak 45,7% kemudian diikuti balita 41,4% (Hasan, 2010). Riwayat epilepsi pada salah satu orang tuanya/saudara kandungnya terjadi pada 5% anak, sedangkan bila kedua orang tuanya memiliki riwayat epilepsi dapat terjadi epilepsi pada anak lebih besar yaitu 10% (Almatsier, 2011). Insiden kejang demam terjadi saat usia 6 bulan-5 tahun pada 2-5% anak (IDAI, 2016). Kejang demam merupakan faktor resiko utama terjadinya epilepsi (Lestari and Mudapati, 2014). Demam/kenaikan suhu menyebabkan perubahan kimiawi dalam otak yang mengaktifkan sel-sel otak sehingga menimbulkan serangan/kejang (Almatsier, 2011).

Berdasarkan table 1 jenis kelamin laki-laki sebanyak 21 pasien (55,26%) dan perempuan 17 pasien (44,73%). Angka kejadian pada laki-laki lebih banyak serupa dengan hasil penelitian Suwarba (2011) yakni 56,9% lebih banyak dibandingkan perempuan. Insiden pada pria lebih tinggi daripada wanita tidak menunjukkan data yang signifikan secara statistik, distribusi data pada pasien wanita lebih rendah karena alasan sosial budaya dengan menyembunyikan penyakit yang dialami (WHO, 2016).

2. Karakteristik Terapi

Monoterapi digunakan sebagai terapi awal atau untuk memulai terapi antiepilepsi karena lebih disukai. Tujuan penggunaan obat monoterapi yaitu dapat mengontrol kejang tanpa menimbulkan efek samping. Kekurangan dari monoterapi yaitu jika pasien dengan frekuensi kejang sebelum terapi >10 kali dengan kelainan neurologis sebagai penyerta menjadi faktor prognostik yang menyebabkan pengobatan dengan monoterapi menjadi gagal (Triono and Herini, 2014). Hal yang harus diperhatikan dalam pemilihan OAE adalah keamanan tolerabilitas dari pasien. Obat yang dipilih harus mempertimbangkan beberapa aspek di antaranya usia, jenis kelamin, berat badan, mekanisme obat, efek samping, jenis bangkitan, sindrom epilepsi, riwayat gangguan jiwa, penyakit lain yang diderita, obat lain yang sedang dikonsumsi dan gaya hidup pasien (Kwan, 2004). Hal ini dilakukan dengan harapan pasien dapat bebas bangkitan tanpa toksisitas dan efek samping jangka panjang. Kelebihan monoterapi antara lain efektif sebagai pengobatan awal, tidak terjadi interaksi obat, toksisitas minimum, analisis keberhasilan lebih mudah.

Politerapi harus dipertimbangkan jika kejang tidak terkontrol dengan monoterapi (Nguyen et al., 2017). Politerapi pada beberapa anak dapat mengontrol kejang hingga 10% jika penggunaan obat pertama tidak tercapai. Namun penggunaan obat secara politerapi dapat mengurangi efektifitas masing-masing obat, menimbulkan toksisitas secara kumulatif, meningkatkan resiko alergi, dan sulit menafsirkan efek terapi masing masing obat (Appleton and Cross, 2017). Cara memilih kombinasi OAE salah satunya berdasarkan dari mekanisme kerja obat, karena OAE yang memiliki mekanisme kerja obat sama kemungkinan memiliki efek samping yang sama pula. Deckers et al., meninjau 39 artikel mengenai terapi kombinasi dua obat OAE dengan kesimpulan kombinasi OAE yang disarankan yaitu memiliki mekanisme kerja obat yang berbeda, sebagai contoh OAE yang bekerja sebagai sodium channel blocker dikombinasikan dengan OAE yang bekerja pada GABA-mimetic. Kombinasi ini telah terbukti lebih efektif dibandingkan pemberian kombinasi dua agen GABA-mimetic (Deckers, 1997).

3. Efektivitas Terapi Obat Antiepilepsi

Obat yang paling banyak digunakan di RSUD Sanjiwani Gianyar tahun 2023 adalah asam valproat (81,57%), fenitoin (10,52%), dan phenobarbital (7,89%). Sediaan dari valproat yang digunakan adalah sirup asam valproat (asam valproat 250 mg/5 ml), Ikalep® sirup (asam valproat 250mg/5 ml), dan Depakote ER®(divalproat Naextended release 500 mg) (IAI, 2017 and APhA, 2008).

Divalproat Na merupakan formulasi tablet salut enterik yang dapat meminimalkan efek samping gastrointestinal karena dimetabolisme dalam usus menjadi asam valproat

(Wells et al., 2015). Sediaan asam valproat dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal (AphA,2008). Natrium valproat dan karbamazepin merupakan obat yang paling umum untuk mengobati epilepsi pada anak (Appleton and Cross, 2017). Asam valproat/divalproat Na menjadi obat yang paling dipilih, karena dapat mengatasi semua tipe kejang yaitu kejang umum dan kejang parsial (Wells, 2002). Asam valproat dan derivatnya dapat digunakan sebagai monoterapi dan terapi tambahan pada pasien dengan kejang parsial kompleks atau kejang absence yang sederhana maupun kompleks, sebagai terapi tambahan dalam pengobatan pasien dengan tipe kejang multipel yang tidak termasuk kejang absence, juga dapat digunakan untuk mengobati jenis kejang campuran, kejang mioklonik dan kejang umum atau grand mal (Taketomo et al., 2009). Indeks terapi dari asam valproat dan derivatnya yaitu 50-100 mcg/mL (Wells et al., 2015). Obat dengan indeks terapi sempit memerlukan pengawasan karena kisaran antara efek terapi dengan efek toksis yang sempit, sehingga perlu mempertahankan konsentrasi obat agar tetap dalam rentang terapi yang aman (Basalingappa, 2014). Mekanisme kerja asam valproat dalam pengobatan epilepsi adalah dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na^+ , sehingga menurunkan kemampuan syaraf untuk menghantarkan muatan listrik (Ikawati, 2011).

Fenobarbital meningkatkan durasi waktu terbukanya saluran klorida, sehingga menekan sistem saraf pusat. Tindakan ini terjadi dengan bekerja pada subunit reseptor GABA-A. Ketika fenobarbital berikatan dengan reseptor ini, gerbang ion klorida terbuka dan tetap terbuka, memungkinkan aliran ion-ion ini ke dalam sel saraf (Suddock, 2023). Fenobarbital dapat meningkatkan proses penghambatan dan penurunan transmisi rangsang. Data terbaru menunjukkan bahwa fenobarbital dapat secara selektif menekan neuron abnormal, menghambat penyebaran, dan menekan letupan dari pusatnya (Katzung et al, 2012).

Fenitoin merupakan obat yang memiliki profil farmakokinetik unik. Keragaman profil kelarutan, pengaruh usia, profil absorpsi dari berbagai bentuk sediaan dan rute pemberian, ketersediaan dalam tubuh, ikatan fenitoin dengan protein, induksi enzim pemetabolisme, rentang terapi yang sempit, reaksi obat yang tidak dikehendaki, serta polimorfisme genetik menyebabkan fenitoin menjadi obat antiepilepsi yang perlu diperhatikan secara cermat (Nani & Anita, 2018). Penghentian fenitoin secara mendadak dapat menyebabkan serangan Epilepsi. Pemahaman akan profil farmakokinetika fenitoin sangat bermanfaat dalam menetapkan dosis yang tepat secara individual. Pada pasien anak, kadar protein relatif rendah dibandingkan dengan orang dewasa. Hal ini berarti fenitoin yang dapat terikat dengan protein rendah, akibatnya kadar fenitoin bebas akan meningkat. Apabila kadar fenitoin bebas melampaui batas atas rentang terapinya, maka berisiko akumulasi obat dan toksisitas. Oleh karenanya diperlukan penyesuaian dosis fenitoin (Nani & Anita, 2018).

4. Analisis Inferensial

Dapat dilihat pada lampiran yang memperlihatkan hasil dari uji normalitas data menggunakan uji normalitas Kolmogrov-Smirnov. Dengan memperoleh nilai signifikansi $0,001 < 0,05$ yang berarti data tidak terdistribusi normal.

Berdasarkan hasil uji normalitas, diketahui harga sig. untuk data monoterapi sebesar 0,001, lebih kecil dibandingkan tingkat signifikansi 0,05. Hal ini berarti asumsi normalitas tidak terpenuhi.

Setelah melakukan uji normalitas, untuk data tersebut tidak memenuhi asumsi normalitas data. Dengan demikian uji beda akan dilakukan menggunakan Uji Wilcoxon. Dasar pengambilan keputusan dalam Uji Wilcoxon, dapat dilakukan melalui pendekatan probabilitas, signifikansi yang digunakan $\alpha=0,05$. Dengan hasil data yang tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji non parametrik, uji Wilcoxon, Signed Rank Test yang dapat dilihat pada tabel dengan hasil nilai sig $> 0,083$, yang dapat diartikan terdapatnya perbedaan

signifikan perhitungan ACER dan ICER pada kelompok terapi monoterapi dan politerapi secara statistik.

5. Analisis Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan suatu cara untuk mengidentifikasi dan membandingkan biaya atau konsekuensi dari terapi obat untuk sistem kesehatan dan masyarakat. Analisis farmakoekonomi sering digunakan untuk pengambilan keputusan dalam kebijakan kesehatan modern karena keterbatasan sumber daya keuangan (Kumar and Baldi, 2013). Analisis biaya merupakan salah satu metode dalam studi farmakoekonomi yang mengevaluasi intervensi – intervensi biaya terapi. Dalam penelitian ini peneliti mempergunakan metode evaluasi Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas biaya menggunakan perspektif rumah sakit sebagai penyedia pelayanan kesehatan. Analysis Cost-Effectiveness atau analisis efektivitas biaya adalah tipe analisis yang membandingkan biaya suatu intervensi dengan beberapa ukuran non-moneter, dimana pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Analysis Cost-Effectiveness merupakan salah satu cara untuk memilih dan menilai intervensi yang terbaik jika terdapat beberapa intervensi yang berbeda dengan tujuan yang sama tersedia untuk dipilih (Mutoharoh, 2017).

Hasil Cost-Effectiveness Analysis (CEA) dipresentasikan dalam bentuk rasio yaitu Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) atau dalam Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). Harga ACER diperoleh dari perbandingan antara biaya total terapi rata – rata dengan efektivitas. ACER membandingkan total cost dengan efektifitas. Total cost yang digunakan adalah direct medical cost yaitu seluruh biaya yang telah dikeluarkan pasien terkait dengan pelayanan jasa medis untuk terapi. Sedangkan ICER digunakan untuk mendeterminasikan biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi yang paling baik. Harga ICER diperoleh dari perbandingan antara selisih biaya total terapi rata – rata perbulan dengan % (persen) outcome klinis pada kedua kelompok terapi. Pada analisis efektivitas biaya dapat mempergunakan ICER, dimana pada hasil perhitungan ICER menunjukkan hasil negatif atau semakin kecil, maka suatu intervensi pengobatan dianggap lebih efektif serta lebih murah, sehingga dapat dijadikan rekomendasi pilihan terapi.

Dalam melakukan analisis efektivitas biaya, diperlukan data administrasi biaya serta data efektivitas terapi pengobatan. Biaya pengobatan yang dimaksud ialah biaya medis langsung (direct medical cost) yang dikeluarkan pasien selama menjalani perawatan meliputi biaya obat antiepilepsi, biaya jasa pemeriksaan dokter, dan biaya jasa administrasi.

1) Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)

Analisis efektivitas biaya merupakan suatu perbandingan yang diperoleh melalui perhitungan nilai Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER). ACER menggambarkan perbandingan antara biaya dalam unit mata uang terhadap efektivitas klinis yang diperoleh dengan membagi total biaya alternatif terapi terhadap efektivitas terapi pengobatan. Setelah diketahui hasil efektivitas terapi pengobatannya, selanjutnya analisis efektivitas biaya dapat dilihat pada tabel 5.5 tabel perhitungan nilai ACER.

Pada tabel 5 menunjukkan total biaya rata – rata pada pasien yang diberikan terapi asam valproat lebih kecil dibandingkan dengan total biaya rata – rata pada pasien yang diberikan fenitoin dan phenobarbital. Rata- rata total biaya pada terapi asam valproat yaitu sebesar Rp.242.671 sedangkan rata – rata total biaya pada terapi fenitoin yaitu sebesar Rp.215.162 dan rata – rata total biaya pada terapi phenobarbital adalah sebesar Rp. 204.887. Biaya total terapi yang dimaksud ialah biaya yang dikeluarkan pasien selama menjalankan perawatan rawat jalan di Rumah Sakit Umum Sanjiwani Gianyar yang meliputi biaya obat antiepilepsi, biaya jasa pemeriksaan dokter, dan biaya jasa administrasi.

Selanjutnya pada tabel 5.5 juga menjelaskan hasil efektivitas terapi biaya antiepilepsi berdasarkan nilai ACER (Average Cost-Effectiveness Ratio), bahwa pada terapi asam

valproat memiliki rata – rata total biaya yaitu sebesar Rp. 242.671 dengan persentase efektivitas terapi yaitu 52% serta nilai ACER sebesar Rp. 4.666. Sedangkan pada terapi fenitoin memiliki rata – rata total biaya yaitu sebesar Rp. 215.162 dengan persentase efektivitas terapi yaitu 25% serta nilai ACER sebesar Rp. 8.606. Dan pada terapi phenobarbital memiliki rata – rata total biaya yaitu sebesar Rp.204.887 dengan persentase efektivitas terapi yaitu 33% serta nilai ACER sebesar Rp. 6.208. Maka dapat disimpulkan bahwa terapi asam valproat memiliki rata- rata total biaya dan perolehan nilai ACER yang paling murah (rendah) dengan persentase efektivitas terapi yang tinggi dibandingkan dengan fenitoin dan phenobarbital, maka terapi asam valproat lebih cost-effective. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Fathullah (2019), hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa biaya medik langsung asam valproat (monoterapi) lebih rendah dibandingkan dengan yang lain (Rp.436.012) dan efektivitasnya tinggi (36) meskipun tidak terdapat pengaruh yang signifikan ($p=0,060$), hal ini menyebabkan nilai ACER asam valproat (monoterapi) rendah (Rp.12.111). Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Hasibuan et al. (2016) yang menyatakan bahwa pasien dengan epilepsi lebih banyak menggunakan monoterapi (77,1%) dan penelitian Raj et al. (2017) bahwa monoterapi masih tetap menjadi terapi utama pada kejang pediatrik (83%). Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terapi asam valproat merupakan antiepilepsi yang cost effective.

2) Incremental Cost-Effectiveness Rasio (ICER)

Incremental Cost-Effectiveness Rasio (ICER) dinyatakan sebagai perbandingan perbedaan biaya dengan perbedaan nilai outcome. Apabila nilai ICER bernilai negatif, maka terapi pengobatan lebih efektif dan murah dibandingkan dengan biaya alternatif. ICER dipergunakan untuk menjelaskan besarnya biaya yang dikeluarkan untuk perbaikan terapi pengobatan (Eny, 2019). Berdasarkan tabel 5.6, memperlihatkan nilai ICER bernilai lebih kecil yaitu 1.988 untuk perbandingan biaya terapi obat monoterapi hal ini menunjukkan bahwa nilai ICER bernilai negatif atau semakin kecil, maka suatu alternatif obat dianggap lebih efektif dan lebih murah. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terapi asam valproat merupakan antiepilepsi yang cost effective.

6. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan yang dihadapi peneliti saat melakukan penelitian ini adalah:

- 1) Penelitian ini mempergunakan pendekatan retrospektif dalam proses pengambilan data sehingga mempunyai beberapa keterbatasan untuk memperoleh kelengkapan data rekam medis dan data administrasi pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi.
- 2) Tidak dapatnya melakukan identifikasi mengenai kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, yang nantinya akan berpengaruh pada efektivitas terapi. Hal ini dikarenakan penelitian ini mempergunakan data retrospektif yaitu pengambilan data yang berhubungan dengan masa lalu, sehingga identifikasi kepatuhan terapi hanya dapat dilihat dari tanggal kunjungan (tanggal saat pasien melakukan kontrol ulang) pada rekam medis pasien.
- 3) Dalam penelitian ini hanya menganalisis efektivitas biaya dengan jumlah sampel yang terbatas pada satu periode dan satu rumah sakit saja.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian analisis efektivitas biaya terapi obat antiepilepsi pada pasien pediatri penderita epilepsi di unit rawat jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, diperoleh kesimpulan yaitu:

1. Terapi asam valproat lebih efektif dengan persentase efektivitas terapi 52% dibandingkan dengan terapi fenitoin dengan persentase efektivitas terapi 25% dan terapi phenobarbital dengan persentase efektivitas terapi 33% pada pasien pediatri penderita

epilepsi di unit Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

2. Terapi terapi asam valproat lebih cost-effective dengan nilai ACER sebesar Rp. 4.666 dibandingkan dengan terapi fenitoin dengan nilai ACER sebesar Rp. 8.606 dan terapi phenobarbital dengan nilai ACER sebesar Rp. 6.208 pada pasien pediatri penderita epilepsi di unit Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

Saran

1. Kepada pihak Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan dalam memberikan terapi pada pasien pediatri penderita epilepsi di rawat jalan dari segi efektivitas terapi dan biaya.
2. Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan adanya penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dari beberapa periode serta dapat membandingkan efektivitas biaya terapi obat antiepilepsi pada pasien pediatri antar rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

12. United State : Lange Medical Publications

Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ. 2017. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*; 139(5): e20163908.

Almatsier M., 2011, Pandangan Umum Tentang Epilepsi, Dalam Harsono, eds. Buku Ajar Neurologi Klinis, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, p. 119.

American Pharmacist Association (APhA), 2008, Drug Information Handbook : A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals 17th Edition, Lexicomp, Philadelphia.

Andri Priyohianto, & Ismu Dwi Supangkat. (2021). Cost-Effectiveness Analysis Biaya Pengobatan Epilepsi Jenis Grand Mal Dengan Beberapa Obat Anti Epilepsi di Rawat Inap RSUD Sidoarjo. *AFAMEDIS*, 2(2), 55-62. <https://doi.org/10.61609/afamedis.v2i2.41>

Anonim. 2002. WHO Drug Information, Vol 16, No.3. Geneva: World Health Organization.

Appleton R.E. and Cross J.H., 2017, Drug Treatment of Pediatric Epilepsy, Dalam Rugg-Gunn F.J. and Stapley H.B., eds. *Epilepsy 2017*, International League Against Epilepsy, British, p. 179.

Basalingappa S., Sharma A. dan Amarnath S., 2014. Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 5(4), 70- 75.

Beghi E. 2020. *Epidemiologi Epilepsi (Neuroepidemiologi)*. 54(2):185-19.

Bootman, J. L., Townsend, R. J., and McGhan, W. F. 2015. *Principles of Pharmacoeconomics*. 3rd Ed. 1 18, Harvey Whitney Book Company, USA.

Chintia NP, Wijayanti I A S, Mahalini DS. 2020. Hubungan terapi obat antiepilepsi terhadap fungsi kognitif pada pasien epilepsi anak di rumah sakit umum pusat sanglah periode maret 2016 – november 2016. *Denpasar:VOL. 9 NO.7:6*.

De Boer HM, Mula M, Sander JW. 2008. Beban global dan stigma Epilepsi . *Perilaku Epilepsi*; 12 (4):540–546. doi:10.1016/j.yebeh. 12.019.

Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO. 1997. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia* ;38(5):570-575.

Dinkes Prov Bali. 2019. Profil Kesehatan Provinsi Bali Tahun 2018. Dinas Kesehatan Provinsi Bali

Fathullah Dhya, M. 2019. Analisis Efektivitas Biaya Antiepilepsi Pada Pasien Anak Poli Rawat Jalan Di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau*.

- Fisher R. S, Acevedo C, Arzimanoglou A. 2017. ILAE Official Report : A Practical Clinical Definition of Epilepsia. *Jurnal Internasional*. 55(4):475- 482.
- George J, Jose J, Kulkarni DA, Pol RR, Shalavadi MH, Mangannavar CV. 2016. Evaluation of Drug Utilization and Analysis of Anti-Epileptic Drugs at Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian Journal of Pharmacy Practice*; 9(3).
- Hageman G, Zinke J, Von Oersen TJ. 2016. Status Epileptikus. *The Open Critical Care Medicine Journal*.; 4: 15-23.
- Harsono. (2016). *Buku Ajar Neurologi Klinis (6th ed.)*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Harsono. 2009. *Neurologi (Edisi Kedua)*. Yogyakarta, Indonesia: Gajah Mada University Press;
- Hasibuan MH, Mahama CN, Tumewah R. 2016. Profil penyandang epilepsi di Poliklinik Saraf RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Juli 2015–Juni 2016. *e-CliniC*. 2016;4(2):1–5. doi: 10.35790/ec.1.4.2. 14373.
- Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S. 2002. Socio-economic Variation Incidence of Epilepsy: Prospective Community Based Study in South East England. *British Medical Journal*: 325, 1013-1016.
- Huff JS, Fountain NB. 2011. Pathophysiology and Definitions of Seizures and Status Epilepticus. *Emerg Med Clin N Am*. 29:1-13.
- Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 2017, *Informasi Spesialite Obat (ISO) Indonesia Volume 51*, Isfi Penerbitan, Jakarta.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), 2016, *Rekomendasi Penatalaksanaan Kejang Demam*, Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.
- Ikawati, Z, 2011, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*, Cetakan Ketiga, 85- 102, Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2011. *Basic and clinical pharmacology*. Edisi
- Kemenkes RI. 2017. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Khairani AF, Sejahtera DP, Fauzal IA. 2020. Strategi pengobatan epilepsi: monoterapi dan politerapi. *Berkala NeuroSains*. Mar 24;18(3):115–9.
- Kristanto A. 2017. Epilepsi Bangkitan Umum Tonik Klonik di UGD RSUPSanglah. *Denpasar Bali : Intisari Sains Medis*. 8(1):69-73.
- Kumar, S., and Baldi, A., 2013. *Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Economic Evaluation of Drug Therapies*, Department of Quality Assurance, I. S. F, College of Pharmacy: India
- Kuncoro P. 2019. Pengaruh pemberian edukasi dan leaflet terhadap penurunan frekuensi bangkitan epilepsi anak. *Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman*.
- Kwan P, Brodie MJ. 2004. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use?. *CNS spectrums* ;9(2):110- 119.
- Lestari S.M.P. and Mudapati A., 2014, Faktor-Faktor Yang Terdapat pada Kejadian Epilepsi Anak Usia ≤ 5 Tahun di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2012-2014, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 1 (3).
- Louis EK, Gidal BE, Henry TR, Kaydanova Y, Krumholz A, McCabe PH, Montouris GD, Rosenfeld WE, Smith BJ, Stern JM, Waterhouse EJ. 2007. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy & Behavior*; 11(2):222-234.
- Lukas A, Harsono, Astuti. 2016. Gangguan Kognitif pada Epilepsi. *BIKDW*. 1(2): 144-152.
- Mangunatmadja I. 2016. Penurunan kesadaran pada anak: Evaluasi diagnosis dan tata laksana. Dalam: *Pendidikan kedokteran berkelanjutan lxi: Kegawatan pada bayi dan*

- anak, p. 1–15.
- Melkamu P, Animum Y, Minyihun A, Atnafu A, Yitayal M. 2021. Cost of Illness of Epilepsy and Associated Factors in Patients Attending Adult Outpatient Department of University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *Risk Manag Healthc Policy*. 4;14:2385-2394. doi: 10.2147/RMHP.S289113. PMID: 34113193; PMCID: PMC8187097.
- Merliana, H dan Sjaaf, AC. 2017. Analisis Minimisasi Biaya Amlodipin Bermerk pada Pengobatan Hipertensi di RS X Pekanbaru Tahun Ekonomi Kesehatan Indonesia, Vol. 1, No. 3.
- Musdalipah, 2018. Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Sefotaxime dan Gentamis Penderita Pneumonia Pada Balita Di RSUD Kabupaten Bombana Provin Sulawesi Tenggara. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, Vol. 3. No. 1
- Nani Parfati, Anita Purnamayanti. 2018. Profil Fenitoin Dan Valproat Pada Terapi Epilepsi. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Nguyen V.H.V., Baca C.B., Chen J.J. and Rogers S.J., 2017, Epilepsy, Dalam Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G. and Posey L.M., eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 10th Edition*, McGraw-Hill Companies, USA, p. 2509.
- Nugroho, H. 2011. Definisi Apotek dan Dasar Hukum Apotek. Jakarta: Ilmu Farmasi.
- PERDOSSI, 2014. Pedoman Tatalaksana Epilepsi Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Perdosi). Surabaya Airlangga University Press.
- Pinzon, R. 2006. Karakteristik Epidemiologi Onset Anak-anak. *Telaah Pustaka Terkini*, Dexa Media: 131-133.
- Pratiwi, F., Puspitasari, C. E., Erwinayanti, G. S., & Widiyastuti, R. (2020). Analisis Efektivitas Biaya Amitriptilin dan Gabapentin pada Pasien Stroke dengan Nyeri Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUD Provinsi NTB Tahun 2017. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 373–378.
- Raj HDT, Sylvia A, Chidambaranathan S, Nirmala P. 2017. Monotherapy and polytherapy in Paediatric seizures: A prospective, observational study in a tertiary care teaching hospital. *IAIM*;4(10):97–104.
- Suddock JT, Kent KJ, Kain MD. 2023. StatPearls [Internet]. Penerbitan StatPearls; Treasure Island (FL): 12 Apr 2023.
- Sulistiarini D. and Berliana S.M., 2016, Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Kelahiran Prematur di Indonesia: Analisis Data Riskesdas 2013, *E-Journal Widya Kesehatan Dan Lingkungan*, 1 (2), 109 – 115.
- Suwarba, I. G. 2011. Insidens dan Karakteristik Klinis Epilepsi pada Anak. *Sari Pediatri*. Vol. 13 No. 2(123-128).
- Taketomo C.K., Hodding J.H. and Kraus D.M., 2009, *Pediatric Dosage Handbook 16th Edition*, Lexi-Comp, America
- Taufiqurrohman A., Nuradyo D. dan Harsono, 2019, Manajemen Epilepsi pada Kehamilan, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.
- Tjandrawinata, Raymond R. 2016. "Peranan Farmakoekonomi dalam Penentuan Kebijakan yang Berkaitan dengan Obat-Obatan" :Jakarta. Dexa Laboratories Of Biomolecular Sciences (DLBS) Departement Of Medical Affans dan Business Development Dexa Medica Group.
- Tjay T dan Rahardja K. 2010. Obat-Obat Penting. VI (3). Pt Elex Media Komputindo Kelompok Kompas, Jakarta. Gramedia
- Triono dan Herini, 2014, Faktor Prognostik Kegagalan Terapi Epilepsi pada Anak dengan Monoterapi, *Sari Pediatri*, 16 (4), 248- 253.

- Turdiyanto, T., W. Prastijanti., F. Rukminingsih., S. Wardiyati, dan P. Palupi. 2013. Farmakologi untuk Smk Farmasi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Vera, R, Dewi R. A. 2014. Sindrom Epilepsi Pada Anak. Jurnal Kedokteran. Palembang: Universitas Sriwijaya. 46(1):73-76.
- Wells B.G., 2002, Epilepsy, Dalam Wells B.G., Dipiro J.T., Schwinghammer T.L. and Hamilton., eds. Pharmacotherapy Handbook Second Edition, McGraw-Hill Companies, USA.
- Wells B.G., 2015, Neurologi Disorder, Dalam Wells B.G., Dipiro J.T., Schwinghammer T.L. and Dipiro C.V., eds. Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition, McGraw-Hill Education, USA
- WHO. 2015. World Health Statistic Report 2015. Geneva: World Health Organization;
- WHO. 2016. World Health Statistic Report 2016. Geneva: World Health Organization;
- WHO. 2019. Epilepsy Vol. 2019, WHO (World Health Organisation). Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en>
- Wolf SM, McGoldrick PE. 2006. Recognition and Management of Pediatric Seizures. Pediatric Annals.:(35)5.