

Review: Mekanisme Aksi, Keamanan, Dan Potensi Penggunaan Fenitoin Untuk Terapi Epilepsi Dan Pengobatan Selain Epilepsi

Dian Farida Ismyama¹ and Siti Nurfitri Halizah¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Jl. Pakuan, Tegallega, Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor, 16143

Reception date of the manuscript: 20 April 2024

Acceptance date of the manuscript: 08 Desember 2024

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— The antiepileptic drug phenytoin has been the first choice for the treatment of seizures since its introduction in the 1930s. The primary mechanism of phenytoin is stabilization of nerve cell membranes through inhibition of sodium channels, which reduces excessive neuronal depolarization. A computerized literature search was carried out for relevant scientific articles via Pubmed, ScienceDirect, ResearchGate and Google Scholar. A literature search was also conducted manually from the reference lists of the original articles to find additional appropriate articles. Several clinical studies summarized in this article provide insight into how phenytoin is useful for treating diseases other than epilepsy. Phenytoin is not only beneficial for seizure control, but also has neuroprotective effects in acute optic neuritis, and can be used to treat neuropathic pain, as well as post-traumatic stress disorder. However, phenytoin is a drug with a narrow therapeutic range so it must be used carefully. This understanding is important to increase the effectiveness of therapy and reduce the risks associated with phenytoin use.

Keywords—*antiepileptics; narrow therapeutic index; neuropathic pain; phenytoin; post-traumatic stress disorder*

Abstrak— Obat antiepilepsi fenitoin telah menjadi pilihan pertama untuk pengobatan kejang sejak diluncurkan pada tahun 1930-an. Mekanisme utama fenitoin adalah stabilisasi membran sel saraf melalui penghambatan saluran natrium sehingga mengurangi depolarisasi neuron yang berlebihan. Review ini bertujuan untuk menjelaskan cara kerja, keamanan dan tolerabilitas fenitoin, serta efek samping dan kontraindikasinya. Penelusuran literatur dilakukan secara terkomputerisasi terhadap artikel-artikel ilmiah yang relevan melalui Pubmed, ScienceDirect, ResearchGate dan Google Scholar. Pencarian literatur juga dilakukan secara manual dari daftar referensi artikel asli untuk menemukan artikel tambahan yang sesuai. Beberapa studi klinis yang dirangkum dalam artikel ini memberikan wawasan tentang bagaimana fenitoin bermanfaat untuk mengobati penyakit selain epilepsi. Fenitoin tidak hanya bermanfaat untuk pengendalian kejang, tetapi juga mempunyai efek neuroprotektif pada neuritis optik akut, dan dapat digunakan untuk mengobati nyeri neuropatik, serta gangguan stres pasca-trauma. Meski demikian, fenitoin termasuk dalam obat dengan rentang terapi sempit sehingga pemakaiannya harus hati-hati. Pemahaman ini penting untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan fenitoin.

Kata Kunci—*antiepilepsi; fenitoin; gangguan stres pasca-trauma; indeks terapi sempit; nyeri neuropatik*

1. PENDAHULUAN

Kelainan sistem saraf pusat (SSP) paling umum adalah epilepsi, yang menyerang 0,5% hingga 1% orang di seluruh dunia (Rahim et al., 2021). Fenitoin adalah obat antiepilepsi yang pertama kali disintesis oleh seorang ahli kimia bernama Heinrich Biltz pada tahun 1908. Penelitian lebih lanjut oleh Putnama & Merritt pada tahun 1938 memperkenalkan fenitoin sebagai antikejang. Karena keefektifannya yang tinggi dalam mengobati kejang parsial dan tonik-klonik tergeneralisasi, fenitoin telah menjadi obat antiepilepsi populer selama

beberapa dekade (Brodie et al., 2013). Efek antiepilepsinya dicapai melalui stabilisasi membran sel saraf dengan cara mempertahankan saluran natrium dalam keadaan inaktivasi, yang mencegah depolarisasi berlebihan dari neuron epileptik (Bialer, 2016). Dengan kata lain, fenitoin menghentikan depolarisasi berulang untuk mencegah kegiatan listrik berlebihan yang dapat menyebabkan kejang.

Namun, profil farmakokinetik dan efek samping fenitoin membatasi penggunaan obat tersebut. Efek samping yang dimaksud antara lain hiperplasia gusi, osteomalasia, dan hipokalsemia akibat gangguan metabolisme *vitamin D*, anemia megaloblastik akibat gangguan absorpsi *asam folat*, neuropati perifer, degenerasi otak kecil, penurunan libido, dan reaksi pada kulit. Oleh karena itu, untuk mengurangi risiko efek

Penulis koresponden: Ismyama, dian.ismyama@unpak.ac.id

samping, penggunaan fenitoin harus dipantau dan diawasi dengan hati-hati (Löscher, 2016).

Fenitoin adalah komponen penting dalam pengobatan epilepsi. Namun, penelitian dan pengembangan obat antiepilepsi lainnya terus berlangsung untuk meningkatkan pilihan pengobatan dan mengurangi risiko efek samping (Belete, 2023). Keputusan tentang penggunaan fenitoin atau obat antiepilepsi lainnya tergantung dari kondisi pasien dan jenis kejang yang dialami. Di sisi lain, fenitoin ternyata bermanfaat untuk pengobatan selain epilepsi, misalnya untuk nyeri neuropati dan *post-traumatic stress disorder (PTSD)* atau gangguan stres pasca-trauma. Sejauh apa kemanfaatan dan keamanannya bagi pasien? Apakah fenitoin dapat menggantikan analgesik untuk nyeri neuropati dan bisa menjadi terapi alternatif untuk *PTSD*? Untuk menjawab pertanyaan tersebut, penulis mengkaji literatur sehingga dapat memahami profil fenitoin dan potensi penggunaannya selain sebagai antiepilepsi.

2. BAHAN DAN METODE

Artikel ini akan memberikan *review* menyeluruh terhadap *farmakokinetik*, *farmakologi*, pedoman klinis, efek samping, dan penelitian terbaru tentang fenitoin, baik sebagai anti-epilepsi maupun untuk terapi lainnya. Untuk mencapai tujuan ini, identifikasi referensi yang relevan dilakukan dengan mencari literatur di *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate* dan *Google Scholar* menggunakan berbagai kombinasi kata kunci seperti "*Phenytoin*", "*Therapeutic effect*", "*Antiepileptic*", "*Pharmacokinetic*", "*Pharmacology*", "*Side effect*", "*Neuropathic pain*", dan "*Post-traumatic stress disorder*", baik secara terpisah maupun dalam kombinasi. Pencarian menggunakan jurnal Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Selain itu, penulis juga melakukan pencarian manual terhadap daftar referensi artikel asli untuk menemukan artikel tambahan yang sesuai. Sejumlah 18 artikel didapatkan dan digunakan untuk penyusunan *review* ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Farmakologi dan Mekanisme Kerja

Selain meningkatkan inaktivasi kanal natrium, fenitoin diketahui menghambat pelepasan neurotransmitter pada sinaps, termasuk glutamat dan *asam gamma-aminobutirat (GABA)*. Penghambatan tersebut mengurangi pelepasan glutamat presinaptik, yang menyebabkan neuron pascasinaptik menjadi berkurang eksitabilitasnya. Kedua mekanisme ini berkontribusi pada efek antikonvulsannya.

3.2 Perubahan Farmakokinetik

Perubahan farmakokinetik fenitoin dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanannya. Berdasarkan studi terbaru, terdapat beberapa aspek farmakokinetik fenitoin yang perlu diperhatikan.

Absorpsi

Penelitian menunjukkan bahwa absorpsi fenitoin dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk interaksi dengan makanan dan obat lain. Sebagai contoh, penelitian oleh Tedyanto et al. (2020) menemukan bahwa pemberian fenitoin bersamaan dengan makanan tinggi lemak dapat meningkatkan absorpsinya, sementara beberapa obat seperti antasida dapat mengurangi absorpsinya (Tedyanto et al., 2020).

Metabolisme

Fenitoin dimetabolisme oleh hati melalui enzim *sitokrom P450*. Variabilitas genetik dalam enzim-enzim ini akan mempengaruhi metabolisme fenitoin sehingga dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah. Hasil disertasi K. Fithri & Sutarni (2022) menunjukkan bahwa polimorfisme genetik pada enzim-enzim pemetabolisme berperan terhadap variabilitas respons fenitoin, yaitu kombinasi *SCN1A rs3812718-rs2298771* memiliki hubungan signifikan dengan respons fenitoin, meskipun tidak terdapat hubungan antara masing-masing gen *SCN1A rs3812718* dan *rs2298771* dengan respons fenitoin pada pasien epilepsi.

Ekskresi

Ekskresi utama fenitoin melalui ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan gagal ginjal, dapat terjadi akumulasi fenitoin dan peningkatan risiko toksisitas. Oleh karena itu, penyesuaian dosis fenitoin diperlukan pada pasien-pasien ini. Artikel yang ditulis oleh Vondracek et al. (2021) menyatakan bahwa gangguan fungsi ginjal dapat mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat (termasuk fenitoin) sehingga pasien berisiko mengalami toksisitas jika tidak dilakukan modifikasi terapi. Kondisi hipalbuminemia menyebabkan penurunan ikatan protein pada obat asam seperti fenitoin sehingga konsentrasi obat yang tidak terikat dapat naik secara signifikan. Hal ini mengakibatkan peningkatan paparan dan efek samping jika ekstraksi hati atau metode eliminasi lainnya tidak lebih efektif menghilangkan fraksi yang tidak terikat.

Interaksi Obat

Fenitoin dikenal memiliki potensi interaksi obat yang tinggi. Penggunaan bersamaan dengan obat yang memengaruhi enzim *sitokrom P450* atau memengaruhi protein pengikat plasma dapat mengubah kadar fenitoin dalam darah. Sebagai contoh, penggunaan fenitoin bersama obat antihipertensi, antibiotik, atau antijamur dapat meningkatkan kadar fenitoin dalam darah dan memperbesar risiko toksisitas. Beberapa obat juga dapat meningkatkan kadar fenitoin melalui interaksi farmakokinetik. Obat tuberkulosis, antidepresan *SSRI*, dan obat jantung adalah beberapa contoh obat yang berinteraksi dengan fenitoin (Zaccara & Perucca, 2014). Oleh karena itu, selama pemberian obat-obatan tersebut, kadar obat harus dipantau dan penyesuaian dosis harus dilakukan.

3.3 Pedoman dan Saran

American Academy of Neurology (AAN) merekomendasikan fenitoin sebagai pengobatan utama untuk kejang parsial dan tonik klonik generalisata pada anak dan dewasa. Dosis awal fenitoin untuk kejang parsial dan tonik klonik generalisata pada dewasa adalah 100 mg tiga kali sehari. Sedangkan untuk anak-anak, dosis awal adalah 5 mg/kg/hari. Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan respons klinis pasien, dan kadar obat dalam darah.

Menurut *International League Against Epilepsy (ILAE)*, fenitoin dianggap sebagai pilihan efektif untuk pengobatan epilepsi fokal dan generalisata. *ILAE* merekomendasikan dosis awal fenitoin untuk epilepsi fokal dan generalisata pada dewasa sebesar 100-200 mg tiga kali sehari. Sedangkan dosis awal untuk anak-anak sebesar 5 mg/kg/hari. Sama halnya dengan *AAN*, *ILAE* juga menyarankan penyesuaian dosis berdasarkan respons klinis dan kadar obat dalam darah (Rus-

lami & Bisri, 2016).

Nyeri neuropatik perifer ditandai dengan inflamasi lokal, yang mengakibatkan sensitivitas serabut saraf perifer. Nyeri ini menyebabkan gejala klinis seperti rasa terbakar, kesemutan, rasa seperti tersengat listrik, gatal, hiperalgesia (hipersensitif terhadap rasa nyeri), dan rasa sakit akibat gesekan pada kulit. Antiepilepsi merupakan analgesik sistemik yang efektif untuk nyeri neuropatik, meskipun pregabalin dan gabapentin lebih dikenal untuk efek ini. Sama halnya pada pasien dengan polineuropati diabetes, antinyeri yang dipilih biasanya merupakan antidepresan golongan *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)* (duloxetine atau venlafaxine) dan gabapentinoid (misalnya pregabalin dan gabapentin) (Zaino et al., 2023).

4. KESIMPULAN

Fenitoin adalah pengobatan utama untuk kejang epilepsi dengan mekanisme kerja stabilisasi membran neuron. Meskipun efektif, perhatian pada profil farmakokinetik dan interaksi obat sangat penting untuk mencegah efek samping seperti ataksia dan nistagmus. Fenitoin juga menunjukkan potensi dalam mengatasi nyeri neuropati dan mengurangi gejala PTSD. Variabilitas metabolisme fenitoin terkait dengan polimorfisme genetik, sehingga pemantauan kadar darah dan penyesuaian dosis sangat dianjurkan. Di masa depan, diharapkan terapi fenitoin dapat dipersonalisasi dan penelitian tentang formulasi nano dapat meningkatkan keamanan dan efektivitasnya.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penulisan review naratif ini. Para penulis menyatakan sumber pendanaan penelitian bersifat mandiri.

6. DAFTAR PUSTAKA

Belete, T. M. (2023). Recent Progress in the Development of New Antiepileptic Drugs with Novel Targets. *Annals of Neurosciences*, 30(4), 262-276. <https://doi.org/10.1177/09727531231185991>

Bialer, M. (2016). How did antiepileptic drugs get their names? *Epilepsia*, 57(5), 629-635.

Bremner, J. D., et al. (2005). Effects of phenytoin on memory, cognition and brain structure in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*, 19(2), 159-65. <https://doi.org/10.1177/0269881105048996>

Bremner, J. D., et al. (2004). Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study. *J Clin Psychiatry*, 65(11), 1559-64. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1120>

Brodie, M. J., Dichter, M. A., & Johannessen, S. I. (2013). Antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, 369(17), 1682-1683.

K, Fithri, A., & Sutarni, S. (2022). Hubungan antara antara Polimorfisme SCN1A dengan Respons Terapi pada Pasien Epilepsi dengan Fenitoin. Disertasi.

Kopsky, D. J., & Hesselink, J.M.K. (2017). Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, 10, 469-473. <https://doi.org/10.2147/JPR.S129749>

Löscher, W. (2016). Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel

epilepsy therapies. *Epilepsy Res*, 126, 157-184. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016>

Patsalos, P. N., Berry, D. J., Bourgeois, B. F., Cloyd, J. C., Glauser, T. A., Johannessen, S. I., Tomson, T., & Perucca, P. (2008). Antiepileptic Drugs-Best Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring: Position Paper of the ILAE Therapeutic Strategy Committee Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee. *Epilepsy*, 49(7), 1239-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>

Pires, P. C., Peixoto, D., Teixeira, I., Rodrigues, M., Alves, G., Santos, A. O. (2020). Nanoemulsions and thermosensitive nanoemulsions of phenytoin and fosphenytoin for intranasal administration: Formulation development and in vitro characterization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 141. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105099>

Putri S. D., Pratiwi, R. I., & Prastiwi, R. S. (2020). Gambaran Penggunaan Fenitoin Sebagai Pengobatan Epilepsi di Apotek Saras Sehat. *Karya Tulis Ilmiah*

Raftopoulos, R., Hickman, S. J., Toosy, A., Sharrack, B., Mallik, S., Paling, D., et al. (2016). Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 259-269. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00004-1)

Rahim, F., Azizimalamiri, R., Sayyah, M. & Malayeri, A. (2021). Experimental therapeutic strategies in epilepsies using anti-seizure medications. *Journal of experimental pharmacology*, 265-290.

Ruslami, R., & Bisri, T. (2016). Penggunaan Obat Anti Epilepsi untuk Terapi Profilaksis Bangkitan pada Cedera Otak Traumatik. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 5(1), 77-85

Tedyanto, E. H., Chandra, L., & Adam, O. M. (2020). Gambaran Penggunaan Obat Anti Epilepsi (OAE) pada Penderita Epilepsi Berdasarkan Tipe Kejang di Poli Saraf Rumkital DR. Ramelan Surabaya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(1), 77-84.

Vondracek, S. F., Teitelbaum, I., & Kiser, T. H. (2021). Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 78(3), 442-458. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.02.342>

Zaccara, G., & Perucca, E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 16(4), 409-31. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0714>. PMID: 25515681

Zaino, B., Goel, R., Devaragudi, S., Prakash, A., Vaghamsashi, Y., Sethi, Y., et al. (2023). Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Disease-a-Month*, 69(9). <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2023.101582>