

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan suatu penyakit kronik dengan gangguan yang bersifat heterogen, multifaset yang dikarakterisasi dengan kejang berulang (2 kali atau lebih), dimana terjadi gerakan involunter yang melibatkan sebagian tubuh (*partial*) atau seluruh tubuh (*generale*), dan seringkali disertai dengan hilangnya kesadaran dan kontrol fungsi saluran cerna atau saluran kemih. Perkiraan prevalensi pasien dengan epilepsi aktif dari populasi umum (kejang berlanjut atau pasien yang membutuhkan terapi) saat ini antara 4-10 per 1000 penduduk. Namun pada beberapa studi yang dilakukan di negara yang berpendapatan rendah dan menengah prevalensinya menjadi lebih tinggi yaitu antara 7-14 per 1000 penduduk (WHO, 2017). Belum terdapat data pasti mengenai prevalensi maupun insidensi pasien epilepsi aktif di Indonesia, namun sebagai suatu negara berkembang yang berpenduduk berkisar 261 juta, maka diperkirakan jumlah orang dengan epilepsi yang masih mengalami bangkitan atau membutuhkan pengobatan berkisar 2,7 juta orang.

OAE (Obat Anti Epilepsi) merupakan terapi utama untuk kebanyakan pasien epilepsi dengan tujuan keseluruhan adalah secara menyeluruh untuk mencegah terjadinya kejang tanpa menyebabkan efek samping, lebih diutamakan monoterapi dengan jadwal minum obat yang mudah untuk diikuti pasien. Penelitian terbaru pada negara berpendapatan rendah dan menengah menunjukkan bahwa sebanyak 70% anak-anak dan dewasa dengan epilepsi berhasil diterapi

(kejang terkontrol) dengan obat antiepilepsi. Lebih lanjut, setelah dua hingga lima tahun dalam terapi yang berhasil dan berada dalam keadaan bebas kejang, OAE dapat dihentikan pada sekitar 70% anak-anak dan 60% dewasa tanpa adanya relaps atau kekambuhan (WHO, 2017). Di seluruh dunia, OAE generasi lama seperti fenitoin, asam valproat, karbamazepin, dan fenobarbital umum digunakan sebagai lini pertama untuk kebanyakan kasus kejang karena sama efektifnya dengan OAE golongan terbaru dan secara signifikan lebih murah (Lowenstein, 2017). Menurut Karthikeyan, *et.al.* (2009), selain dari efektivitasnya yang baik dalam mengontrol bangkitan kejang fenitoin menyebabkan kejadian efek samping obat yang cukup signifikan. Fenitoin sendiri juga termasuk dalam tata laksana terapi medikamentosa epilepsi pada panduan praktik klinik neurologi tahun 2016 (PERDOSSI, 2016). Efek samping yang sering terjadi dari penggunaan fenitoin terbagi atas 2 jenis diantaranya efek samping yang terkait dosis dan efek samping tidak terkait dosis. Efek samping fenitoin yang tidak terkait dosis diantaranya *gingival hyperplasia hirsutism, thickening of facial features*, defisiensi vitamin D, defisiensi asam folat, *osteomalacia*, neuropati perifer. Sedangkan efek samping yang terkait dosis diantaranya efek ke sistem saraf pusat (*somnolence, fatigue, dizziness, confusion*), gangguan visual, nistagmus, *ataxia*), efek ke saluran gastrointestinal (mual dan muntah, anoreksia) (Wu dan Lim, 2013).

Salah satu ukuran manajemen terapi obat pada penyakit epilepsi adalah menurunnya/hilangnya kejang, sehingga perhitungan frekwensi kejang dan durasi menjadi salah satu ukuran pencapaian *end outcome*. Frekwensi dan durasi kejang dapat dipengaruhi oleh kadar fenitoin dalam darah (Widyati *et.al.*, 2013). Selain itu kadar obat dalam darah dari pasien yang menggunakan fenitoin sangat

dipengaruhi oleh kondisi dan keadaan pasien, seperti berat badan pasien, kadar albumin pada pasien, kondisi ginjal pasien dan kepatuhan konsumsi fenitoin oleh pasien (Wu dan Lim, 2013; Rasheva *et.al.*, 2015). Fenitoin juga memiliki indeks terapi yang sempit (10-20 µg/ml). Efek samping dapat muncul dalam kadar fenitoin di atas atau di bawah indeks terapi (Wu dan Lim, 2013). Sehingga monitoring kadar fenitoin sangat penting untuk mengetahui kadar fenitoin dalam darah. Hal ini penting sebagai acuan penentuan dosis maupun untuk mengetahui efektifitas terapi, serta mengetahui kepatuhan pasien (Lertsinudom *et.al.*, 2014).

Terapi fenitoin pada pasien epilepsi tergantung pada kerja sama dan kepatuhan (*adherence*) dari pasien. Data literatur menunjukkan kepatuhan pasien yang buruk dan tingkat kadar serum yang rendah dari OAE pada 20-50% pasien dengan epilepsi (Leppik, 1997). Ditemukan bahwa 20% pasien dengan kadar serum level fenitoin yang rendah memiliki tingkat kejang berulang yang lebih banyak yakni 2 kali perbulan dibanding dengan pasien lain yang kadar serumnya lebih tinggi dan lebih jarang mengalami kejang (Rasheva *et.al.*, 2015). Kepatuhan yang baik dari pasien diharapkan dapat mempertahankan kadar fenitoin dalam darah sehingga kejadian kegagalan terapi dapat dihindarkan. Kepatuhan pasien dalam mengikuti terapi obat yang diberikan, baik berupa kepatuhan jadwal minum obat maupun cara penggunaan yang benar. Dalam meningkatkan kepatuhan pasien dapat dilakukan dengan intervensi perilaku dan edukasi (Al Aqeel *et al.*, 2017).

Layanan farmasi klinik pada epilepsi memiliki berbagai keunikan antara lain pemilihan obat yang sarat dengan kesulitan karena problema klinik yang

beragam, kondisi patologis lain yang menyertai, kehamilan, *adherence* yang kurang, farmakokinetika klinik dan lain-lain. Selain itu terapi epilepsi dengan OAE memiliki tantangan karena baru berkisar 70-75% yang dapat dikontrol dengan terapi tersebut. Hal ini berarti masih berkisar 25-30% pasien epilepsi yang belum terkendalikan oleh antikonvulsan (Cascino, 1994). Salah satu hal yang masih menjadi tantangan dan menjadi penyebab belum terkontrolnya terapi dengan OAE adalah *adherence/* kepatuhan (Widyati, *et.al.*, 2013). Hovinga *et al* (2008), menemukan bahwa ketidakpatuhan menyumbang 29% terhadap kontrol kejang. Hal ini dapat dimengerti karena banyak faktor yang dapat memicu kejang dan ketidakpatuhan adalah salah satunya. *Adherence* dapat diukur dengan metode pengukuran tidak langsung yaitu *Parent/Patient-self report* diukur menggunakan kuesioner ARMS (*Adherence to Refill and Medication Scale*). Penelitian pengukuran kepatuhan menggunakan ARMS memiliki keuntungan dibandingkan kuesioner lain yaitu mudah digunakan, valid dan *reliable* sebagai instrumen untuk mengukur kepatuhan pada populasi dengan penyakit kronis serta sesuai digunakan pada pasien dengan kemampuan baca tulis rendah (Kripalani, *et al.*, 2009; Culig & Leppee, 2014). Selain itu ARMS memiliki dua indikator pengukuran kepatuhan yaitu patuh minum obat dan patuh menebus resep berulang yang secara konsep mampu memperlihatkan masalah penggunaan obat yang berbeda (Kripalani *et al.*, 2009). Penelitian ini didesain untuk mengetahui bagaimana hubungan kepatuhan pasien yang diukur secara tidak langsung menggunakan kuesioner (*indirect methods*) terhadap frekwensi kejang dan kadar fenitoin dalam darah (*direct methods*) pasien epilepsi dari penggunaan OAE fenitoin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan kepatuhan pasien dengan kadar fenitoin dalam serum darah dan frekwensi kejang pada pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RS Universitas Airlangga Surabaya?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisa hubungan kepatuhan pasien (menggunakan kuesioner ARMS) dengan kadar fenitoin dalam serum darah dan frekwensi kejang pada pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RS Universitas Airlangga Surabaya

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisa kepatuhan pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RSUA, Surabaya
2. Menganalisa hubungan kepatuhan pasien dengan kadar fenitoin dalam serum darah pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RS Universitas Airlangga Surabaya
3. Menganalisa hubungan kepatuhan pasien dengan frekwensi kejang pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RS Universitas Airlangga Surabaya

4. Menganalisa hubungan kadar fenitoin dalam serum darah dengan frekwensi kejang pasien epilepsi yang menggunakan monoterapi fenitoin di URJ Neurologi RSUD dr. Soetomo dan IRJ Neurologi RS Universitas Airlangga Surabaya

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat dalam praktik klinik di rumah sakit adalah hasil penelitian dapat menjadi masukan bagi rumah sakit dalam pengembangan kebijakan mengenai pedoman tata laksana untuk melihat kepatuhan pengobatan pasien, dan monitoring kadar obat sebagai acuan penetapan dosis, dan menilai resiko efek samping obat anti epilepsi, khususnya fenitoin.
2. Manfaat secara akademik bahwa hasil penelitian dapat menjadi bahan masukan bagi lembaga pendidikan dalam pengembangan monitoring kadar obat dalam serum khususnya fenitoin dan dapat dikembangkan lebih lanjut untuk penelitian monitoring obat antiepilepsi lain.
3. Manfaat bagi pasien diantaranya dapat memberikan informasi tentang kepatuhan pasien, kadar fenitoin dalam serum darah pasien dan frekwensi kejang sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan oleh klinisi untuk memastikan efektifitas pengobatan khususnya pada penggunaan monoterapi fenitoin pada pasien epilepsi.