

# DAMPAK POSITIF PELAYANAN FARMASI KLINIK PADA PASIEN EPILEPSI

## POSITIVE IMPACT OF CLINICAL PHARMACY SERVICES ON PATIENTS WITH EPILEPSY

Widyati<sup>1)</sup>, Soediatmoko<sup>2)</sup>, Zullies Ikawati<sup>3)</sup>, Lukman Hakim<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> RSAL Dr. Ramelan, Surabaya

<sup>2)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

<sup>3)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

### ABSTRAK

Epilepsi merupakan suatu penyakit kronik dengan gangguan yang bersifat heterogen, multifaset yang menjadikan layanan farmasi kliniknya menjadi kompleks. Tantangannya antara lain adalah masih adanya 25-30% yang belum terkontrol dengan obat, masalah dalam farmakokinetika klinik, dan *adherence* yang kurang baik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi layanan farmasi klinik dengan mengukur pencapaian berbagai *outcome*. Penelitian ini adalah penelitian observasional pada pasien epilepsi dengan kejang umum yang dilaksanakan secara prospektif dengan desain *cross sectional*, yang mengamati *adherence*, kadar obat dalam serum, serta frekuensi kejang. Pasien mendapat layanan farmasi klinik selama 6 bulan berupa asesmen ada tidaknya Drug Related Problem (DRP) pada setiap kunjungan poliklinik yang dilaksanakan 1 bulan sekali, pemberian rekomendasi terapi kepada klinisi, konseling dengan alat bantu, monitoring dengan berbagai metode. Terdapat peningkatan *mean* skor *adherence* antara skor 1 dan 6 bulan dari 3,95 menjadi 4,07 setelah 6 bulan terapi, meskipun tidak signifikan secara Wilcoxon-Sign. Secara umum *adherence* pasien dalam 6 bulan terapi tetap (berkisar 80%). Kadar fenitoin serum rata-rata pada 1 bulan  $6,67 \pm 6,65$  mg/L tidak berubah secara signifikan secara Wilcoxon-Sign pada 6 bulan terapi  $6,07 \pm 5,51$  mg/L. Hasil pengujian korelasi antara kadar fenitoin dengan skor MMAS-8 menunjukkan tidak adanya korelasi  $\rho = -0,051$ ,  $P = 0,73$ . Remisi terminal 6 bulan diperoleh sejumlah 43 pasien atau 86% dan sisanya sebanyak 7 orang masih menunjukkan kejang, sedangkan reduksi kejang  $\geq 50\%$  sebesar 46 pasien (92%). Layanan farmasi klinik memberikan dampak positif dalam meningkatkan pencapaian hasil terapi pasien.

**Kata Kunci:** epilepsi, farmasi Klinik, kepatuhan.

### ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease with heterogenic and multifacet disorders which needs complex clinical pharmacy services. Clinical challenges from drug therapy that left 25%-30% patients uncontrolled, clinical pharmacokinetic, and poor adherence. This research aimed to evaluate clinical pharmacy services by measuring various outcomes. This study was conducted prospectively with cross-sectional design by observing and measuring adherence, seizure frequency, phenytoin level at 1 and 6 months. Patients were receiving clinical pharmacy services for six months. Clinical pharmacy activities applied in this study were drug history interview, prescription review, providing therapy recommendation according to DRP found, counselling and monitoring with various methods such as home visit, phonecall, seeing patients every visit to Neurology Clinic. There was improvement in adherence score mean observed at 1 month and 6 months therapy from 3.95 to 4.07. However it was confirmed not significant by Wilcoxon-Sign. In general, patient adherence within 6 months was approximately 80%. Average phenytoin serum level at 1 month was  $6.67 \pm 6.65$  mg/L and there was no significant difference with level at 6 months ( $6.07 \pm 5.51$  mg/L). Terminal remission at 6 months were attained by 43 patients (86%) and left 7 patients who still have seizure. Meanwhile  $\geq 50\%$  seizure reduction were gained by 46 patients (92%). Clinical pharmacy services to epileptic patients show positive impact for attainment of therapeutic outcomes.

**Keywords:** epilepsy, clinical pharmacy, adherence

### PENDAHULUAN

Ukuran *outcome* praktek farmasi klinik menurut Kaboli dkk. (2006) meliputi mortalitas; identifikasi, pencegahan, dan pengatasan *Adverse Drug Events* (ADE); penggunaan fasilitas kesehatan (contoh: transfer ke ICU); ukuran manajemen terapi; perubahan rejimen obat; ukuran lain (kualitas hidup, kepuasan pasien).

Penelitian ini akan mengukur outcome praktek farmasi klinik pada penyakit epilepsi. Alasan memilih penyakit epilepsi adalah karena epilepsi merupakan suatu penyakit kronik dengan gangguan yang bersifat heterogen, multifaset yang memiliki implikasi

fisik, psikologis, dan sosial. 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, dll. Selain itu terapi epilepsi dengan *Anti Epileptic Drug* (AED) memiliki tantangan karena baru berkisar 70-75% yang dapat dikontrol dengan terapi tersebut. Hal ini berarti masih berkisar 25-30% pasien epilepsi yang belum terkontrol oleh antikonvulsan (Cascino, 1994). Salah satu yang

masih menjadi tantangan dan menjadi penyebab belum terkontrolnya terapi dengan AED adalah *adherence*.

Salah satu ukuran manajemen terapi obat pada penyakit epilepsi adalah menurunnya/hilangnya kejang, sehingga perhitungan frekuensi kejang dan derivatnya menjadi salah satu ukuran pencapaian *end outcome*. *Outcome* lain yang dilaporkan dari penelitian ini adalah *outcome* antara seperti *adherence*, dan kadar obat dalam darah. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi layanan farmasi klinik dengan mengukur pencapaian berbagai *outcome*.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilaksanakan secara prospektif dengan desain *cross sectional*, yang mengamati *adherence*, kadar obat dalam serum, serta frekuensi kejang. Pasien diikuti selama 6 bulan. Layanan farmasi klinik yang diberikan selama 6 bulan meliputi aktivitas-aktivitas yaitu, asesmen ada tidaknya DRP pada setiap kunjungan poliklinik yang dilaksanakan 1 bulan sekali, pemberian rekomendasi terapi kepada klinisi, konseling dengan alat bantu, monitoring dengan berbagai metode (*home visit* satu kali, melalui telepon 3-4 kali).

### Partisipan

Pengamatan dilaksanakan pada pasien epilepsi dengan kejang umum yang berobat ke Poliklinik Saraf RSAL Dr Ramelan, Surabaya selama enam bulan. Kriteria eksklusi yang diterapkan adalah (1) Memiliki Penyakit Hati Kronik (*Chronic Liver Disease*), Diabetes Mellitus, Gastritis. (2) Mengonsumsi alkohol baik akut maupun kronik (3) Pasien yang mendapat terapi obat yang berinteraksi secara signifikan dengan fenitoin yang akan berakibat menurunkan ataupun menaikkan kadar obat-obat (Lacy dkk., 2009) (4) Pasien memiliki penyakit hipertensi, infark miokard baru maupun lama (5) Pasien tidak melaksanakan kunjungan ke Poliklinik Saraf selama 2 bulan berturut-turut.

Pasien (orang tua pasien) menandatangani *Informed Consent* sebelum melaksanakan penelitian ini kemudian diinterview untuk memperoleh data pengobatan

dan *adherence*. Persetujuan etika penelitian diperoleh dari Komite Etik RSAL Dr. Ramelan.

Berbagai upaya dilaksanakan untuk memastikan *adherence* yang baik antara lain dengan metode konseling menggunakan media video, monitoring melalui telepon, kunjungan rumah satu kali selama periode penelitian, pertemuan dengan peneliti setiap kunjungan poliklinik.

### Pengukuran *Adherence*

*Adherence* pada penelitian ini diukur dengan metode pengukuran langsung yaitu penetapan kadar obat pada 1 dan 6 bulan dan metode pengukuran tidak langsung yaitu *Parent/Patient-self report* (diukur menggunakan kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale* MMAS-8. Pengukuran *adherence* dilakukan pada 1 dan 6 bulan terapi bersamaan dengan sampling darah untuk penetapan kadar fenitoin serum. Kuesioner MMAS-8 terdiri dari 8 pertanyaan dengan total skor 5 untuk *adherence* 100%. Kuesioner ini telah diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia atas seijin pembuat instrument Prof Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH. Setelah diterjemahkan kuesioner ini diuji validasinya pada penelitian sebelumnya (Sentat, 2011).

### Penetapan Kadar Fenitoin

Indikator terbaik yang dipercaya dari *adherence* adalah kadar obat dalam serum. Dalam hal ini akan diukur kadar fenitoin serum pada 1 dan 6 bulan terapi dengan metode HPLC menggunakan eluen MeOH (Metanol) : H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> pH 3,0 rasio 65:35.

### Pemantauan Frekuensi Kejang

Pengamatan frekuensi kejang dilakukan dengan wawancara, pelaporan pasien dan atau orang tua. Frekuensi kejang dihitung sebagai jumlah kejang yang dialami setiap bulan selama masa pengamatan. Jumlah kejang yang terjadi pada 24 jam dihitung sebagai 1 dalam frekuensi kejang. Selanjutnya data frekuensi kejang dinyatakan dalam bentuk remisi terminal (pasien tidak mengalami kejang) dan reduksi kejang  $\geq 50\%$  (penurunan frekuensi kejang minimal 50%).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Karakteristik Subyek Penelitian**

Subyek penelitian yang terlibat pada penelitian ini adalah sebanyak 50 pasien epilepsi kejang umum dengan usia onset bayi hingga dewasa (7 bulan sampai dengan 65 tahun). Jumlah subyek laki-laki dan perempuan hampir seimbang (54% vs. 46%). Epilepsi idiopatik didapatkan pada hampir 95% kasus. Sedangkan sisanya adalah dengan kejang umum paska stroke. Tabel I memperlihatkan karakteristik dasar subyek penelitian.

Hasil pengukuran *adherence* pasien dengan metode surveilans menggunakan kuesioner MMAS-8 tertera pada Tabel II. Skor MMAS-8 pada satu bulan terapi menunjukkan variasi yang lebar dari 0,5 yang mengindikasikan *adherence* sangat rendah hingga 5,0 yang mengindikasikan *adherence* 100%, dengan rerata 3,95 ±1,06. Sedangkan setelah 6 bulan terapi, skor MMAS yang diperoleh berkisar pada 1,25 sampai 5,0, dengan rerata 4,07 ± 1,15.

Batas bawah skor MMAS-8 pada 6 bulan terdapat peningkatan menjadi 1,25 yang mengindikasikan adanya peningkatan *adherence*. Sementara itu, juga terdapat peningkatan rerata skor *adherence* antara skor 1 dan 6 bulan dari 3,95

±1.06 menjadi 4,07 ± 1,15 setelah 6 bulan terapi. Setelah dikonfirmasi dengan uji Wilcoxon-Sign, hasilnya menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak bermakna secara signifikan ( $P > 0,05$ ). Secara umum dapat dilihat bahwa 33 pasien memiliki *adherence* >80% pada 1 bulan terapi dan meningkat menjadi 39 pasien pada 6 bulan terapi. Dengan demikian terdapat 6 pasien yang mengalami peningkatan *adherence*. Hasil pengukuran kadar fenitoin serum adalah seperti tertera pada Tabel III.

Setelah melalui uji Wilcoxon-Sign tidak dijumpai adanya perbedaan yang signifikan pada kadar rata-rata pada 1 bulan maupun 6 bulan terapi ( $P > 0,05$ ). Hasil pencatatan frekuensi kejang disajikan pada Tabel IV. Pasien yang berpartisipasi pada penelitian ini sebagian besar memiliki frekuensi kejang 1 kali (76%) dan sisanya bervariasi dari 2-8 kali. Sehingga bila diambil nilai rata-rata, maka frekuensi kejang adalah 1,21 kali. Frekuensi kejang mengalami penurunan yang tajam dari 76% menjadi 10% setelah mendapat terapi selama 6 bulan. Remisi terminal 6 bulan diperoleh sejumlah 43 pasien atau 86% dan sisanya sebanyak 7 (14%) orang masih tetap kejang. Sedangkan reduksi kejang ≥50% sebesar 46 pasien (92%).

**Tabel I. Distribusi Karakteristik Subyek Penelitian**

Karakteristik	Jumlah (org)
Sampel	50
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	27
Perempuan	23
<b>Macam Epilepsi</b>	
Idiopatik	47
Paska-Stroke	3

**Tabel II. Distribusi skor MMAS dan adherence pada pasien epilepsi pada satu dan enam bulan terapi**

Skor MMAS	Adherence	Jumlah pasien yang memiliki skor MMAS dan <i>adherence</i>	
		1 Bulan	6 Bulan
5	100%	16	17
4 – 4,75	80-95%	17	22
2,5 – 3,75	50-75%	15	8
0 – 2,25	0 - 45 %	2	3

Tabel III. Kadar Fenitoin Serum pada subyek penelitian

	Rentang Nilai (ug/mL)	Nilai Rata-Rata (ug/mL)
Kadar fenitoin pada 1 bulan terapi	0,194-27,749	6,67±6,65
Kadar fenitoin pada 6 bulan terapi	0,303-23,511	6,07 ± 5.51

Tabel IV. Distribusi jumlah pasien dengan parameter frekuensi kejang pada 0 dan 6 bulan terapi dengan fenitoin

Parameter Outcome	Jumlah (orang)	
	0 Bulan	6 Bulan
Kejang satu kali sebulan	38 (76%)	5 (10%)
Kejang 2-8 kali sebulan	12 (24%)	2 (4%)
Tetap Kejang		7 (14%)
Mengalami reduksi frekuensi kejang $\geq$ 50%		46 (92%)
Mencapai remisi Terminal 6 bulan		43 (86%)

*Adherence* yang diukur dengan metode tidak langsung (kuesioner) tetap terjaga baik. Sejumlah 33 pasien yang memiliki kepatuhan berkisar 80-100% pada 1 bulan pertama meningkat menjadi 39. Peningkatan ini tentunya sangat menggembirakan meskipun nilai rata-rata hanya meningkat sebesar 1,2 poin. Pengukuran kepatuhan menggunakan metode kuesioner merupakan salah satu metode *self report* pada pengukuran *adherence* secara tidak langsung. Kesalahan dengan metode ini dapat terjadi karena jawaban pasien yang tidak obyektif. *Over estimated patient's compliance* dapat terjadi karena idealisme pemikiran yang tidak sesuai dengan tindakan, meskipun pada kuesioner MMAS-8 hal ini sudah diantisipasi dengan memberikan pertanyaan dengan skor negatif (Hazzard dkk., 1990).

Kadar fenitoin menunjukkan nilai yang tetap antara 1 dan 6 bulan. Fakta ini mengkonfirmasi hasil pengukuran *adherence* yang baik, karena pada masa tunak tidak akan terjadi perubahan kadar kecuali bila ada perubahan dosis (peningkatan, penurunan ataupun penghilangan dosis) (Bauer, 2008). Hal menarik yang dijumpai dalam penetapan kadar

fenitoin adalah bahwa kadar rata-rata fenitoin berada di bawah kadar terapeutik yang disarankan (10-15µg/ml), meskipun *adherence* pada 79,4 % sampel penelitian berkisar >80%. Hal ini dapat disebabkan banyak faktor antara lain absorpsi di saluran cerna yang kurang baik, dosis yang kurang atau polimorfisme gen enzim yang memetabolisme. Selain itu fenitoin dikenal memiliki variasi interindividu yang besar pada parameter farmakokinetikanya. Beberapa faktor menentukan variabilitas yang lebar dalam kadar serum antara lain umur, makanan yang dikonsumsi dan interaksi obat (Paschal, 2008). Lebih jauh lagi kadar serum yang rendah dapat disebabkan tidak hanya oleh ketidakpatuhan tetapi kebutuhan akan dosis yang lebih tinggi, pasien dengan gangguan absorpsi atau metabolisme yang cepat (Gomes dkk., 1998). Hal menarik diungkap oleh Graves (1988) bahwa kadar fenitoin berbeda dari nilai *baseline* sekitar 5 µg/ml pada pasien yang patuh. Variasi interpasien pada kadar fenitoin berkisar 30% (Hazzard dkk., 1990). Meskipun pengukuran kadar fenitoin serum efektif untuk menilai asupan obat pada pasien dengan *adherence* rendah, tetapi beberapa peneliti tidak

mempertimbangkannya sebagai metode yang cukup akurat untuk optimalisasi terapi, khususnya pada pasien yang baru terdiagnosa epilepsi atau mendapat monoterapi (Thorn dkk., 2012).

Data pengukuran frekuensi kejang tidak dapat digunakan langsung sebagai ukuran *outcome* terapi mengingat data tersebut bersifat non-parametrik. Selain itu frekuensi kejang dapat menurun 100%, tetapi dapat pula meningkat menjadi tak terhitung. Oleh karena itu untuk mengukur kejang telah diperbarui parameter yang bersifat non-parametrik antara lain rasio respon (remisi terminal, reduksi kejang  $\geq 50\%$ ). Rasio respon berupa prosentase frekuensi kejang yang akan berkisar dari -100 hingga +100 (Gabapentin Study Group, 1993). Penelitian ini menunjukkan bahwa layanan farmasi klinik menghasilkan remisi terminal yang baik sebesar 86% yang berarti bahwa 43 sampel menjadi tidak kejang selama 6 bulan terapi. Sedangkan ukuran *outcome* kejang lainnya adalah reduksi kejang  $\geq 50\%$  sebesar 92% yang berarti bahwa 46 sampel mengalami penurunan kejang 50-100%. Data *outcome* ini sejalan dengan *adherence* yang baik pada

penelitian ini.

Hasil penelitian ini masih menyisakan 7 (14%) pasien yang tetap kejang. Angka tersebut di bawah prediksi kegagalan farmakoterapi pada epilepsi yakni sebesar 25-30% (Cascino, 1994). Hal ini dapat saja disebabkan oleh *adherence* yang baik pada penelitian ini atau karena masa pengamatan yang hanya 6 bulan. Sebuah studi yang dilakukan oleh Collin dkk. (2008), menemukan bahwa ketidakpatuhan menyumbang hanya 29% terhadap kontrol kejang. Hal ini dapat dimengerti karena banyak faktor yang dapat memicu kejang dan ketidakpatuhan hanyalah salah satunya.

## KESIMPULAN

Layanan farmasi klinik pada penelitian ini menghasilkan *outcome* antara berupa *adherence* yang tetap terjaga baik pada kisaran 80% selama 6 bulan terapi pada 39 (78%) pasien yang dibuktikan dengan kadar fenitoin serum yang stabil selama 6 bulan. *End outcome* terapi yang dinyatakan dengan remisi terminal dan reduksi kejang  $\geq 50\%$  menunjukkan nilai yang tinggi sebesar 86% dan 92%. Kegagalan terapi terjadi pada hanya 14% pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bauer Larry A. 2008, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, The Mac Graw Hill, p485-541.
- Cascino G.D. 1994, "Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment". *Mayo Clinic Proc* **69**: 1199-1211.
- Collin A. H., Miya R.A., Ranjani M, James W.W., Stephanie J.P., Raj D. S., Jesus E. P., Wendy M.Z., Lisa S.H. 2008, Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: Survey of patients with epilepsy and physicians, *Epilepsy & Behavior*, **13**: 316-322.
- Gomes MDM, Maia Filho HDS, Noe RA. 1998, Anti-epileptic drug intake adherence. The value of the blood drug level measurement and the clinical approach. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* **56**: 708-713.
- Graves NM, Holmes GB, Leppik IE. 1988, Compliant populations: variability in serum concentrations. *Epilepsy Res Suppl* **1**: 91-99.
- Hazzard A, Hutchinson SJ, Krawiecki N. 1990, Factors related to adherence to medication regimens in pediatric seizure patients. *J of Ped Psych*, **15**: 543 - 555.
- Kaboli P.J., Hoth A.B., Mc Climon B.J., Schnipper J.L. 2006, Clinical Pharmacist and Inpatient Medical Care A systematic Review, *Arch Intern Med*, **166**: 955-64.
- Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. 2009, Drug Information Handbook, 17<sup>th</sup> edition, Lexi-comp, Ohio.
- Paschal A, Suzanne R. Hawley, Theresa St. Romain, Elizabeth Ablah. 2008, Measures of adherence to epilepsy treatment: Review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia*, **49**(7): 1115-1122.

- Sentat Triswanto. 2011, Pengaruh Edukasi dengan alat bantu video untuk meningkatkan kepatuhan minum obat pada pasien epilepsy di Rumkital dr. Ramelan, Universitas Surabaya.
- Thorn C.F., Whirl-Carrillo M, Leeder J.S., Klein T.E., Altman R.B.2012, "PharmGKB summary: phenytoin pathway" *Pharmacogenetics and genomics*.
- US Gabapentin Study Group.1993, Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Neurology*,**43**: 2292–2298.