

**ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA
DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG**

(Skripsi)

**Oleh:
LYANSAPUTRI SALSABILA
1918031014**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN
POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA
DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh
Lyansaputri Salsabila**

**Skripsi
Sebagai Salah Satu untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi : **ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : Lyansaputri Salsabila

No. Pokok Mahasiswa : 1918031014

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


apt. Nurmasuri, M.Biomed., Sc., M.KM
NIP 198603102009022002


Andi Nafisah T.A.M, S.Farm, M.Sc
NIP 198902232020122015

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyan Wulan S.R.W, S.K.M, M.Kes
NIP 197206281997022001

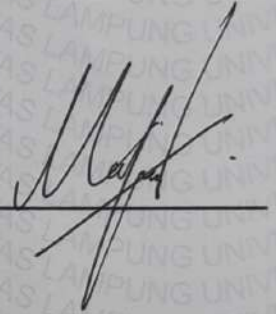
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : apt. Nurmasuri, M.Biomed., Sc., M.KM

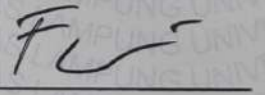


Sekretaris : Andi Nafisah T.A.M, S.Farm, M.Sc



Penguji

Bukan Pembimbing: dr. Oktafany, S.Ked., M. Pd Ked



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S.R.W, S.K.M., M.Kes

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 06 April 2023

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul **“ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarism. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Maret 2023

Pembuat Pernyataan



Lyansaputri Salsabila

NPM. 1918031014

RIWAYAT HIDUP

Lyansaputri Salsabila lahir di Baturaja Sumatera Selatan pada 30 Desember 2001. Penulis lahir dari pasangan Bapak Sugianto dan Ibu Elly Meriyati dan merupakan anak pertama dari tiga bersaudara yakni Lanira Shabrina Nasifah dan M. Yusra Alhadi. Penulis memiliki riwayat Pendidikan sebagai berikut: SDN 4 Ogan Komerling Ulu sejak tahun 2007 kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 2 Ogan Komerling Ulu pada tahun 2013 dan lulus pada tahun 2016. Di tahun yang sama, penulis melanjutkan Sekolah Menengah Atas di SMAN 4 Ogan Komerling Ulu dan lulus tiga tahun berikutnya. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan dan diterima menjadi mahasiswa baru di Fakultas Kedokteran Jurusan Farmasi Program Studi Farmasi Universitas Lampung pada tahun 2019.

Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif dalam beberapa perlombaan dan organisasi. Pada tahun 2021, Penulis berkesempatan menjadi juara 2 perlombaan poster publik Pharmacie yang diadakan oleh Institut Teknologi Sumatera dan juara 2 perlombaan film pendek Pharmalation yang diadakan oleh Farmasi Universitas Lampung, kemudian pada tahun 2022 menjadi juara 1 dalam lomba *drug packaging design* yang diadakan oleh PITDA IAI Lampung. Penulis juga berkesempatan untuk dapat bergabung di organisasi intra kampus yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila selama 2 tahun sebagai staff dan staff khusus dinas pendidikan dan profesi. Penulis juga menjadi bagian di organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Unila selama 2 tahun sebagai kepala departemen media komunikasi dan informasi. Banyak berbagai pengalaman yang diperoleh selama bergabung di kedua organisasi.

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung**”.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D. E. A. IPM. sebagai Rektor Universitas Lampung;
2. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S. K. M., M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Oktafany, S. Ked., M. Pd. Ked selaku Kepala Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. apt. Nurmasuri, M.Biomed., Sc., M.KM selaku Pembimbing Utama dan Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan motivasi kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, masukan serta nasihat dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Andi Nafisah T.A.M, S.Farm, M.Sc selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan

dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

6. apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Farm selaku Pembimbing Akademik yang telah banyak memberikan saran akademik dan nasihat dalam kehidupan di fakultas kedokteran hingga akhir semester ini;
7. dr. Tendry Septa, Sp.KJ (K) selaku Dosen Pembimbing Lapangan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung yang telah memberikan banyak masukan serta saran selama proses penelitian;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, bimbingan serta menjadi wadah untuk mengembangkan kreativitas baik secara akademik maupun non akademik yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
9. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi ini;
10. Seluruh staf bidang Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) dan Kepegawaian Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung yang telah membantu proses administratif perizinan selama melakukan penelitian;
11. Seluruh staf Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung yang telah membantu proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung;
12. Ibu dan Bapak tercinta atas doa, dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menguatkan dan menjadi orang tua yang sangat baik, perhatian, selalu siap siaga dalam memenuhi kebutuhan penulis serta menjadi *support system* terbaik bagi penulis;
13. Adek Yaya, Adek Bama, Wak Nadia, Wak Mama, Yuk Asih, Kak Rian, Om Emil, Kak Icha, Kak Yudhi, Yuk Nadia, Adek Amar, Adek Lifi, dan Adek Nadif yang senantiasa membantu, mengarahkan, memberikan semangat, perhatian dan selalu ada dalam proses penyusunan skripsi ini;

14. Seluruh keluarga besar Darjo dan HM Zamzam yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk tidak menyerah terhadap susahny pendidikan tinggi;
15. Kepada Ferdika yang selalu ada dan memberikan arahan, bantuan, semangat dan menjadi pendengar yang baik dalam segala keluh kesah yang harus dilewati dalam proses penyusunan skripsi ini;
16. Sahabat – sahabat sejawat farmasi kalbe, Nanda, Farras, Era, Cindi, Acol, Muti, Ayu, dan Fredison yang selalu memberikan motivasi, bantuan kepada penulis dan telah menjadi sahabat terbaik sekaligus keluarga selama di sini. Terimakasih telah menjadi teman curhat, teman main, teman belajar dan teman terbaik hingga kita bersama-sama berada sampai di tahap ini;
17. Tim bbbears (Nasya, Asrid, dan Nabila) serta Vero karena telah menjadi teman yang memotivasi, menguatkan satu sama lain dan yang selalu siap untuk dihubungi ketika penulis butuhkan, selalu siap untuk menemani penulis dalam masa pengerjaan skripsi hingga selesai, selalu memberikan kontribusi terbaik dari segi doa, perhatian, dan dukungan kepada penulis. Terimakasih telah menjadi sahabat sekaligus keluarga terbaik selama ini;
18. Teman seperbimbingan Farras, Regi, Afna, Ayu, Vira, dan Luhut karena telah menjadi teman yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan berkontribusi banyak untuk menyelesaikan skripsi ini;
19. Teman-teman KKN Batu Putih, Dhinda, Minda, Ayu, dan Risna yang telah menambahkan cerita yang seru dan menarik selama 40 hari di perjalanan studi, serta menjadi teman yang selalu ada apabila dibutuhkan;
20. DPA Alveoli, terimakasih sudah menjadi keluarga kecil pertama di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan memberikan banyak arah serta pembelajaran untuk bertahan selama perkuliahan;
21. Keluarga Liganmentum-Ligand, Angkatan 2019, terimakasih untuk setiap tahun yang kita jalani bersama dan akan terkenang oleh penulis, semoga kita sukses bersama;
22. HIMAFARSI Unila, BEM FK, dan FSI Ibnu Sina FK Unila yang telah memberikan ilmu dalam organisasi dan kenangan indah dalam perjuangan mahasiswa;

23. Departemen MEDKOMINFO yang selalu memberikan banyak arahan serta pembelajaran dan pengalaman sampai di titik ini;
24. Dinas Pendidikan dan Profesi terimakasih untuk *support system* dan semangat yang selalu diberikan;
25. Seluruh kakak tingkat, adik tingkat dan teman-teman yang menjadi teman baik dalam membantu penulis selama di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta memberikan dukungan dan motivasi;
26. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian ini;

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca

Bandar Lampung, Maret 2023
Penulis,

Lyansaputri Salsabila

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

-Bismillahirrahmanirrahiim-

﴿١٣﴾ فَبِأَيِّ آلَاءِ رَبِّكُمَا تُكَذِّبِينَ

Maka nikmat Tuhan kamu yang manakah yang kamu dustakan?

QS. Ar-Rahman 55 : 13

*Dengan segala kerendahan hati,
ku persembahkan sebuah karya sederhana ini
untuk garda terdepan di kehidupanku;
Ibu, Bapak, dan Adek*

ABSTRACT

ANALYSIS OF FACTORS RELATED TO POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS AT LAMPUNG PROVINCE MENTAL HOSPITAL

Oleh

LYANSAPUTRI SALSABILA

Background: Schizophrenia is the complex psychiatric disorders. Most cases of schizophrenia are given antipsychotic combination therapy and additional therapy can be in the form of anticholinergics, antidepressants, and anticonvulsants. This combination has a risk of drug interactions. The aim of the study was to describe the potential for drug interactions that occur along with the factors that influence them.

Methods: This type of research was quantitative analytic observational with a cross sectional approach. 265 schizophrenia patients obtained by total sampling method. Drug interactions were assessed and categorized using the Lexicomp software. Bivariate and multivariate data analysis was performed on drug interaction potential for severity rating D using Chi-Square and logistic regression.

Results: From 265 patients (344 treatment profiles), a total of 1349 drugs were obtained, then 1786 potential drug interactions were obtained at the severity level A (0%), B (0.8%), C (80.2%), D (19%), and X (0%). The highest potential for drug interactions with severity D (major) was the combination of chlorpromazine with risperidone (68.4%). The results showed that there was a significant relationship between gender, length of treatment, and the number of drugs on the potential for drug interactions with severity rating D. The number of drugs had the strongest relationship ($p = 0.000$ OR = 8,233).

Conclusion: There was a significant relationship between gender, length of stay, and number of drugs on the potential for drug interactions with severity rating D. The number of drugs had the strongest with the potential for drug interactions in schizophrenia inpatients at the Lampung Province Mental Hospital in 2022.

Keywords: Antipsychotics, Drug Interactions, Lexicomp, Schizophrenia

ABSTRAK

ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUMAHSAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG

Oleh

LYANSAPUTRI SALSABILA

Latar Belakang: Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan kompleks. Sebagian besar skizofrenia diberikan terapi kombinasi antipsikotik dan terapi tambahan dapat berupa antikolinergik, antidepresan, dan antikonvulsan. Kombinasi tersebut memiliki risiko terjadinya interaksi obat. Tujuan penelitian untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat yang terjadi beserta faktor-faktor yang memengaruhinya.

Metode: Jenis penelitian kuantitatif analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. 265 pasien skizofrenia diperoleh dengan metode *total sampling*. Interaksi obat dinilai dan dikategorikan menggunakan perangkat lunak Lexicomp. Analisis data bivariat dan multivariat dilakukan pada potensi interaksi obat tingkat keparahan D menggunakan *Chi-Square* dan regresi logistik.

Hasil: Dari 265 pasien (344 profil pengobatan), total obat yang digunakan 1349 obat, kemudian didapatkan 1786 potensi interaksi obat tingkat keparahan A (0%), B (0,8%), C (80,2%), D (19%), dan X (0%). Potensi interaksi obat tingkat keparahan D (major) paling banyak pada kombinasi klorpromazin dengan risperidon (68,4%). Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin, lama perawatan, dan jumlah obat ($p < 0,05$) terhadap potensi interaksi obat tingkat keparahan D. Jumlah obat memiliki hubungan paling kuat ($p = 0,000$ OR=8,233).

Kesimpulan: Ada hubungan bermakna antara jenis kelamin, lama perawatan, dan jumlah obat terhadap potensi interaksi obat tingkat keparahan D. Jumlah obat memiliki hubungan paling kuat dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung tahun 2022.

Kata Kunci: Antipsikotik, Interaksi Obat, Lexicomp, Skizofrenia

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Institusi Kesehatan.....	5
1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.4.4 Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Skizofrenia	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	8
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Klasifikasi	11
2.1.6 Gejala	14
2.2 Tatalaksana Skizofrenia	15
2.2.1 Terapi Tunggal (Monoterapi).....	16
2.2.2 Terapi Kombinasi.....	18
2.2.3 Algoritma Terapi.....	20
2.3 Polifarmasi	24
2.4 Interaksi Obat.....	26
2.4.1 Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Interaksi Obat.....	27

2.4.2	Lexicomp	29
2.5	Kerangka Penelitian	32
2.5.1	Kerangka Teori	32
2.5.2	Kerangka Konsep.....	32
2.6	Hipotesis.....	33
BAB III	METODE PENELITIAN	34
3.1	Jenis Penelitian.....	34
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.2.1	Waktu	34
3.2.2	Lokasi.....	35
3.3	Subjek Penelitian.....	35
3.3.1	Populasi Penelitian.....	35
3.3.2	Sampel Penelitian.....	35
3.3.3	Teknik Pengambilan Sampel	36
3.4	Identifikasi Variabel Penelitian.....	36
3.4.1	Variabel Bebas (Independen).....	36
3.4.2	Variabel Terikat (Dependen).....	36
3.5	Definisi Operasional.....	37
3.6	Instrumen dan Teknik Pengambilan Data.....	38
3.6.1	Instrumen Penelitian	38
3.6.2	Teknik Pengambilan Data.....	38
3.6.3	Prosedur Penelitian	38
3.7	Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.7.1	Pengolahan Data	39
3.7.2	Analisis Data.....	40
3.8	Alur Penelitian	42
3.9	Etika Penelitian	43
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1	Hasil Penelitian	44
4.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	44
4.1.2	Profil Penggunaan Obat Pada Pasien Skizofrenia.....	45
4.1.3	Gambaran Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	46
4.1.4	Hubungan Faktor Jenis Kelamin Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	47
4.1.5	Hubungan Faktor Usia Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia.....	48
4.1.6	Hubungan Faktor Jumlah Obat Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	49

4.1.7	Hubungan Faktor Lama Perawatan Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	49
4.1.8	Analisis Faktor Yang Berhubungan dengan Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	50
4.2	Pembahasan.....	51
4.2.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
4.2.2	Profil Penggunaan Obat Pada Pasien Skizofrenia.....	54
4.2.3	Gambaran Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	57
4.2.4	Hubungan Faktor Jenis Kelamin Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	62
4.2.5	Hubungan Faktor Usia Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia.....	63
4.2.6	Hubungan Faktor Jumlah Obat Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	64
4.2.7	Hubungan Faktor Lama Perawatan Terhadap Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	65
4.2.8	Analisis Faktor Yang Berhubungan dengan Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia	66
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	67
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....		69
5.1	Simpulan	69
5.2	Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....		71

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Obat Antipsikotik dan Dosisnya	17
Tabel 2. Keuntungan dan Kerugian Terapi Kombinasi Antipsikotik.....	18
Tabel 3. Daftar obat untuk Mengatasi Efek Samping Antipsikotik	19
Tabel 4. Dampak Negatif Polifarmasi	25
Tabel 5. Tingkat bukti (evidence), keparahan, dan risiko dalam Lexicomp	30
Tabel 6. Definisi Operasional.....	37
Tabel 7. Karakteristik Subjek Penelitian	45
Tabel 8. Profil Penggunaan Obat	46
Tabel 9. Pasangan Obat, Reabilitas, Mekanisme, dan Rekomendasi untuk Interaksi Major (D)	47
Tabel 10. Hubungan Faktor Jenis Kelamin Terhadap Potensi Interaksi Obat	48
Tabel 11. Hubungan Faktor Usia Terhadap Potensi Interaksi Obat.....	48
Tabel 12. Hubungan Faktor Jumlah Obat Terhadap Potensi Interaksi Obat.....	49
Tabel 13. Hubungan Faktor Lama Perawatan Terhadap Potensi Interaksi Obat .	50
Tabel 14. Hasil Uji Multivariat	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Skizofrenia	10
Gambar 2. Algoritma Pengobatan Skizofrenia 2019.....	22
Gambar 3. Algoritma Farmakoterapi Skizofrenia	23
Gambar 4. Kerangka Teori.	32
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	32
Gambar 6. Diagram Alur Penelitian	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Years Lived with Disability (YLD) adalah suatu ukuran yang menggambarkan dampak penyakit terhadap kualitas hidup sebelum sembuh atau yang menyebabkan kematian, satu nilai YLD setara dengan satu tahun penuh kehidupan sehat yang hilang karena kecacatan atau kesehatan yang buruk (WHO, 2022c). Secara global, berdasarkan angka kejadian YLD atau tahun hidup dengan kondisi disabilitas, gangguan mental menempati urutan pertama dengan nilai 14,4% (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Skizofrenia sendiri merupakan penyakit gangguan mental ketiga terbanyak di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Skizofrenia adalah salah satu gangguan kejiwaan yang paling kompleks karena merupakan sindrom heterogen dari pikiran yang tidak teratur dan aneh, delusi, halusinasi, afek yang tidak sesuai, dan gangguan fungsi psikososial. Skizofrenia ditandai dengan gangguan persepsi dan perubahan tingkah laku, gejala yang mungkin berupa sering halusinasi, delusi, pola pikir yang terganggu, dan perilaku yang tidak biasa. Orang yang mengidap skizofrenia memiliki harapan hidup 10-20 tahun di bawah populasi umum (WHO, 2022a).

Terapi utama yang digunakan untuk mengobati pasien skizofrenia adalah obat golongan antipsikotik (Wells *et al.*, 2015). Terapi antipsikotik jangka panjang sangat diperlukan untuk sebagian besar pasien skizofrenia dengan tujuan untuk mencegah terjadinya kekambuhan (DiPiro *et al.*, 2020). Pasien skizofrenia

umumnya menggunakan terapi kombinasi antipsikotik, karena setidaknya 20% dari pasien skizofrenia ketika diberikan terapi tunggal tidak menunjukkan hasil luaran klinis yang signifikan (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Sebuah penelitian pada pasien skizofrenia di salah satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat memperlihatkan adanya penggunaan obat-obatan selain antipsikotik diantaranya antidepresan, antikolinergik, dan antikonvulsan dalam terapi pasien skizofrenia (Ramdini *et al.*, 2018). Selain itu, pada rekomendasi terapi pasien skizofrenia juga menunjukkan adanya terapi kombinasi antipsikotik dengan obat golongan lain seperti *mood stabilizer* dan antidepresan (Lee *et al.*, 2020).

Penggunaan empat obat atau lebih secara bersamaan oleh pasien didefinisikan sebagai polifarmasi (García *et al.*, 2015; McMahon *et al.*, 2014). Selain meningkatkan efikasi dan efektivitas, juga akan meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat yang mana dapat memengaruhi keberhasilan terapi pada pasien skizofrenia (Kennedy *et al.*, 2013). Secara global, polifarmasi antipsikotik pada skizofrenia diperkirakan telah digunakan pada 10-20% pasien rawat jalan dan hingga 40% pasien rawat inap. Di Asia sendiri polifarmasi antipsikotik lebih umum terjadi mencapai 32%. Polifarmasi antipsikotik tidak meningkatkan mortalitas tetapi dapat meningkatkan prevalensi efek samping terkait pengobatan, meskipun beberapa kombinasi juga dapat mengurangi efek samping (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Polifarmasi memiliki implikasi berbahaya bagi pasien seperti peningkatan risiko efek samping, kesalahan pengobatan (*medication errors*), interaksi obat-obat, serta penurunan kepatuhan dan kualitas hidup pasien sehingga diperlukan perhatian khusus akan dampak yang terjadi (WHO, 2019). Polifarmasi secara signifikan dapat meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat yang mana merupakan salah satu faktor penting dalam *drug related problems (DRPs)* yang dapat memengaruhi luaran atau *outcome* klinis terapi (Parulian *et al.*, 2019).

Suatu interaksi obat dikatakan terjadi bila efek suatu obat berubah dengan adanya obat lain, herbal, makanan, minuman, atau oleh zat kimia lain. Interaksi yang terjadi dapat menimbulkan efek menguntungkan maupun merugikan. Akan sangat berbahaya jika suatu interaksi obat menimbulkan efek yang tidak

diinginkan karena dapat menyebabkan peningkatan toksisitas obat (Baxter & Stockley, 2010). Frekuensi dan prevalensi terjadinya interaksi tergantung pada jumlah obat yang dikonsumsi bersamaan dan kompleksitas rejimen (Bailie *et al.*, 2004). Selain jumlah obat yang dikonsumsi pasien, salah satu penelitian menyatakan faktor lain penyebab terjadinya interaksi obat lebih sering terjadi pada pasien yang berusia lanjut, dirawat di rumah sakit untuk jangka waktu yang lebih lama, dan memiliki penyakit penyerta yang parah (Janković *et al.*, 2018). Penelitian lain juga menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, polifarmasi, lama rawat di rumah sakit, dan kondisi komorbiditas menjadi faktor risiko umum terjadinya interaksi obat (Zhelyazkova-Savova *et al.*, 2018).

Pada suatu penelitian tentang potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia, dari 109 rekam medis ditemukan 359 kasus interaksi obat dimana 87 kasus (24,2%) dengan tingkat keparahan mayor, sedangkan pada kasus moderat sebanyak 259 kasus (72,1%) dan 13 kasus (3,6%) dengan tingkat keparahan minor (Utami *et al.*, 2022). Penelitian lain menunjukkan interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yang paling sering terjadi adalah pada keparahan sedang (94%). Pada tingkat keparahan dikatakan sedang/moderat, jika efek dari interaksi obat dengan obat menyebabkan efek yang biasa namun dapat menurunkan status klinis pasien sehingga membutuhkan monitoring dan perawatan tambahan (Fraga & Bessy, 2022). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari dan Angeline (2019) tentang Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016 dengan menggunakan perangkat lunak Micromedex *Drug Interaction Checker* menunjukkan tingkat keparahan interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu mayor sebanyak 96,89% kasus (Puspitasari & Angeline, 2019).

Kejadian skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 1,7 per mil lalu pada tahun 2018 meningkat tajam menjadi 6,7 per mil. Sedangkan angka kejadian atau prevalensi gangguan mental tertinggi di Lampung yaitu skizofrenia 6 per mil yang artinya terdapat 6 orang penderita skizofrenia dalam setiap 1000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2018). RSJD Provinsi

Lampung adalah rumah sakit jiwa daerah provinsi lampung yang melayani pasien jiwa dan non jiwa. Hingga saat penelitian ini dilakukan, belum ada penelitian terkait analisis faktor yang berhubungan dengan interaksi obat. Berdasarkan hal tersebut mendorong peneliti untuk menganalisis faktor yang berhubungan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.

1.2 Perumusan Masalah

- a. Bagaimana gambaran kejadian potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia?
- b. Faktor apa saja yang berhubungan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor apa saja yang berhubungan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran kejadian potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia serta mengidentifikasi potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan, tingkat risiko, dan tingkat reliabilitas.
- b. Mengidentifikasi potensi interaksi obat berdasarkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti sendiri yaitu untuk menambah pengetahuan mengenai faktor yang berhubungan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.

1.4.2 Bagi Institusi Kesehatan

Manfaat penelitian ini bagi institusi kesehatan khususnya rumah sakit adalah untuk menjadi bahan referensi terkait faktor yang berhubungan dengan interaksi obat pada pasien skizofrenia dan rekomendasi manajemen terapi pada interaksi obat yang signifikan secara klinis sehingga dari data yang diperoleh dapat dijadikan sebagai tolak ukur serta upaya rumah sakit dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Manfaat penelitian ini bagi institusi pendidikan adalah untuk memberikan informasi terkait kombinasi obat, profil farmakodinamik dan farmakokinetik interaksi obat, potensi interaksi obat, faktor yang berhubungan dengan interaksi obat pada pasien skizofrenia yang mana dari hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan salah satu sumber informasi serta dapat menjadi bahan acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya khususnya mahasiswa jurusan farmasi.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat adalah untuk memberikan informasi terkait faktor yang berhubungan dengan interaksi obat pada pasien skizofrenia dan sebagai upaya untuk meningkatkan mutu kesehatan masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Skizofrenia adalah salah satu gangguan kejiwaan yang paling kompleks karena merupakan sindrom heterogen dari pikiran yang tidak teratur dan aneh, delusi, halusinasi, afek yang tidak sesuai, dan gangguan fungsi psikososial (DiPiro *et al.*, 2020). Skizofrenia sering dikaitkan dengan penderitaan yang signifikan dan gangguan dalam pribadi, keluarga, sosial, pendidikan, pekerjaan, dan bidang kehidupan penting lainnya. Orang dengan skizofrenia 2 hingga 3 kali lebih mungkin meninggal lebih awal daripada populasi umum (WHO, 2022b).

Skizofrenia merupakan gangguan mental dengan kumpulan gejala psikotik yang dipengaruhi berbagai faktor individual, termasuk area berpikir dan komunikasi, menerima dan menginterpretasi kenyataan, merasakan dan menunjukkan emosi serta tingkah laku sesuai norma sosial. Skizofrenia ialah gangguan yang terjadi pada fungsi dari otak dan menyebabkan timbulnya pemikiran, persepsi, emosi, gerakan, dan perilaku yang terganggu (Arniamantha, 2022).

2.1.2 Epidemiologi

Menurut *World Health Organization*, skizofrenia mempengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia. Kemudian 1 dari 222 orang (0,45%) di antara orang dewasa. Onset

paling sering selama masa remaja akhir dan dua puluhan, dan onset cenderung terjadi lebih awal di antara pria daripada di antara wanita (WHO, 2022b).

Skizofrenia adalah gangguan mental yang umum dan kompleks dengan prevalensi di seluruh dunia sekitar 1%, dimana skizofrenia ini menciptakan tantangan perawatan kesehatan yang substansial di dunia (Sun *et al.*, 2013). Skizofrenia merupakan salah satu gangguan mental yang serius dengan perkiraan prevalensi rata-rata seumur hidup sekitar 0,6%, dengan beberapa variasi populasi tertentu (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Prevalensi skizofrenia seumur hidup berkisar antara 0,28% hingga 0,6% dengan prevalensi di seluruh dunia serupa di antara sebagian besar budaya. Skizofrenia paling sering terjadi pada akhir masa remaja atau awal masa dewasa dan jarang terjadi sebelum masa remaja atau setelah usia 40 tahun. Meskipun prevalensi skizofrenia sama pada pria dan wanita, onset penyakit cenderung lebih awal pada pria karena mereka cenderung mengalami episode pertama pada awal usia 20-an, sedangkan pada wanita biasanya pada akhir usia 20-an (DiPiro *et al.*, 2020).

Kejadian skizofrenia pada pria lebih tinggi daripada wanita. Kejadian tahunan adalah 15,2% per 100.000 penduduk, dengan insiden sekitar 4,7% di antara imigran dibandingkan dengan penduduk asli, dan kejadian 1,4% lebih tinggi di antara laki-laki daripada di antara perempuan. Hampir 70% orang yang dirawat di rumah sakit jiwa di Indonesia menderita skizofrenia. Sejumlah komunitas 1-2% dari populasi umum akan mengalami skizofrenia dalam hidupnya (Zahnia & Sumekar, 2016).

Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) prevalensi kejadian Skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 1,7 per mil lalu pada tahun 2018 meningkat tajam menjadi 6,7 per mil. Sedangkan angka kejadian atau prevalensi gangguan mental

tertinggi di Lampung yaitu skizofrenia 6 per mil yang artinya terdapat 6 orang penderita skizofrenia dalam setiap 1000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

2.1.3 Etiologi

Meskipun penyebab skizofrenia masih belum diketahui secara jelas. Namun banyak penelitian menunjukkan adanya kelainan pada struktur dan fungsi otak pada pasien skizofrenia (DiPiro *et al.*, 2020). Beberapa penelitian mengemukakan bahwa perkembangan skizofrenia dihasilkan dari kelainan pada beberapa neurotransmitter, seperti hiperaktivitas dopaminergik, serotonergik, dan alfa-adrenergik atau hipoaktivitas glutaminergik dan GABA (Hany *et al.*, 2022). Penelitian lain menunjukkan kombinasi faktor fisik, genetik, psikologis, dan lingkungan dapat membuat seseorang lebih mungkin untuk mengembangkan kondisi skizofrenia (National Health Service UK, 2019).

Faktor lingkungan dapat memberikan dampak risiko penyakit yang cukup tinggi seperti adanya stresor lingkungan, termasuk komplikasi kehamilan, gangguan perkembangan dan nutrisi, dan juga kemungkinan infeksi *Toxoplasma gondii* dan berbagai virus lainnya dapat menjadi faktor risiko skizofrenia. Pasien dengan skizofrenia memiliki kebiasaan yang dapat memicu timbulnya infeksi seperti kebiasaan menjaga higienitas yang tidak bisa dilakukan sendiri. Selain itu, aktivitas di luar juga menyebabkan pasien tidak dapat membedakan makanan dan minuman yang bersih untuk dikonsumsi (Arniamantha, 2022). Ada juga beberapa faktor lingkungan lain yang terkait dengan peningkatan risiko terkena penyakit ini diantaranya perkembangan janin yang tidak normal dan berat badan lahir rendah, diabetes gestasional, preeklamsia, operasi caesar darurat dan komplikasi persalinan lainnya, malnutrisi ibu dan defisiensi vitamin D, serta tempat tinggal perkotaan - meningkatkan

risiko pengembangan skizofrenia sebesar 2 hingga 4% (Hany *et al.*, 2022).

Faktor genetik memainkan peran mendasar terhadap perkembangan penyakit skizofrenia, sekitar 3% jika kerabat tingkat kedua menderita penyakit tersebut dan 10% jika ada kerabat tingkat pertama. Jika kedua orang tua menderita skizofrenia, risiko menghasilkan keturunan dengan skizofrenia meningkat menjadi sekitar 40%. Kembar dizigotik memiliki risiko 12% hingga 14% jika salah satu kembar menderita penyakit, dan meningkat menjadi 48% untuk kembar monozigot (DiPiro *et al.*, 2020).

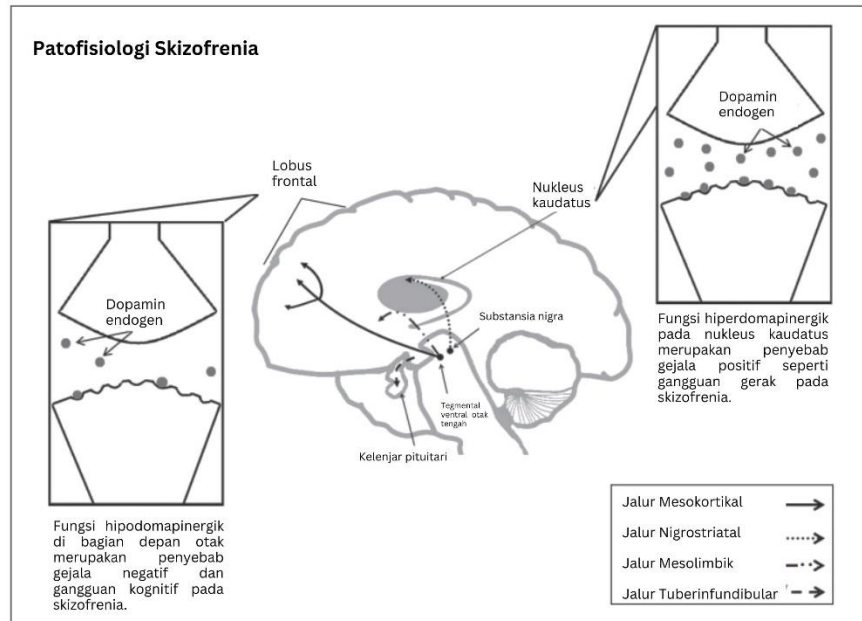
2.1.4 Patofisiologi

Teori penyebab skizofrenia meliputi predisposisi genetik, komplikasi obstetrik, peningkatan pruning neuronal, abnormalitas sistem imun, gangguan perkembangan saraf, teori neurodegeneratif, defek reseptor dopamin, dan abnormalitas otak regional termasuk hiper atau hipoaktivitas proses dopaminergik di daerah tertentu pada otak (Wells *et al.*, 2015).

Terdapat tiga hipotesis utama terkait perkembangan penyakit skizofrenia :

a. Hipotesis kelainan neurokimia

Adanya abnormalitas pada neurotransmisi memberikan dasar bagi teori patofisiologi skizofrenia (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Teori ini berpusat pada kelebihan atau kekurangan neurotransmitter termasuk dopamin, serotonin, dan glutamat. Teori lain mengimplikasikan aspartat, glisin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) sebagai bagian dari ketidakseimbangan neurokimia skizofrenia (Patel *et al.*, 2014).



Gambar 1. Patofisiologi Skizofrenia (Patel *et al.*, 2014).

Aktivitas tidak normal di situs reseptor dopamin (khususnya D2) dianggap berkaitan dengan gejala skizofrenia. Ada empat jalur dopaminergik yang terlibat (Hany *et al.*, 2022; Patel *et al.*, 2014), yaitu :

- Jalur nigrostriatal berasal dari substansia nigra dan berakhir di nukleus kaudatus. Tingkat dopamin yang rendah dalam jalur ini diperkirakan mempengaruhi sistem ekstrapiramidal, yang menyebabkan gejala motorik (Hany *et al.*, 2022).
- Jalur mesolimbik, membentang dari area tegmental ventral (VTA) ke area limbik, berperan dalam gejala positif skizofrenia dengan adanya kelebihan dopamin (Patel *et al.*, 2014).
- Jalur mesokortikal memanjang dari VTA ke korteks. Gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia diperkirakan disebabkan oleh kadar dopamin mesokortikal yang rendah (Patel *et al.*, 2014).
- Jalur tuberoinfundibular memproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis/pituitari. Penurunan atau blokade tuberoinfundibular dopamin menyebabkan peningkatan kadar

prolaktin dan sebagai akibatnya muncul gejala lain seperti galaktorea, ammenore, dan penurunan libido (Patel *et al.*, 2014).

b. Hipotesis *neurodevelopmental*

Hipotesis *neurodevelopmental* merupakan argumen yang menyatakan bahwa skizofrenia adalah gangguan perkembangan saraf berdasarkan kelainan yang ada pada struktur otak (Hany *et al.*, 2022). Abnormalitas perkembangan saraf ini dimulai pada janin didalam rahim sejak akhir pertama atau trimester kedua awal (Fatemi & Clayton, 2016).

c. Hipotesis neuroanatomi

Hipotesis ini berfokus pada perubahan neuroanatomi yang terlihat pada pemindaian *Positron Emission Tomography* (PET) dan *Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI), ada pengurangan volume otak pada pasien skizofrenia, tidak hanya di lobus temporal tetapi juga di lobus parietal. Perbedaan lobus frontal dan hippocampus juga terlihat, berpotensi berkontribusi pada berbagai gangguan kognitif dan memori yang terkait dengan penyakit ini (DiPiro *et al.*, 2020). Jaringan otak mengalami perubahan fisik yang dapat dideteksi pada pasien dengan skizofrenia. Selain peningkatan ukuran ventrikel ketiga dan lateral, individu yang berisiko tinggi mengalami episode skizofrenia memiliki lobus temporal medial yang lebih kecil (Patel *et al.*, 2014).

2.1.5 Klasifikasi

Skizofrenia dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Edition* (ICD 10) sebagai berikut :

a. Skizofrenia Paranoid

Ciri utama skizofrenia paranoid adalah waham yang relatif konstan, seringkali paranoid, yang sering disertai dengan halusinasi, terutama pendengaran, dan masalah persepsi. Gangguan afektif, kemauan, dan gangguan bicara, serta gejala katatonik, tidak ada atau hampir tidak terlihat (WHO, 2016).

b. Skizofrenia Hebefrenik

Jenis skizofrenia di mana perubahan afektif menonjol, delusi dan halusinasi cepat berlalu dan terpisah-pisah, perilaku yang tidak bertanggung jawab dan tidak dapat diprediksi, dan tingkah laku yang umum. Suasana hati dangkal dan tidak sesuai, pikiran tidak teratur, dan ucapan tidak koheren. Ada kecenderungan untuk isolasi sosial. Biasanya prognosisnya buruk karena perkembangan gejala "negatif" yang cepat, terutama pendataran afek dan hilangnya kemauan. Hebefrenia biasanya didiagnosis hanya pada remaja atau dewasa muda (WHO, 2016). Skizofrenia hebefrenik adalah gangguan kepribadian yang ditandai dengan kemunduran perilaku dan prognosis buruk. Onset skizofrenia hebefrenik cenderung lebih awal dibandingkan subtype lain dan perkembangan penyakitnya tersembunyi (Eddy *et al.*, 2017). Skizofrenia hebefrenik dianggap sebagai bentuk skizofrenia yang paling parah karena penderitanya merasa sulit untuk melakukan aktivitas sehari-hari seperti mandi dan makan, kemudian pengobatan untuk skizofrenia hebefrenik ini lebih sulit daripada tipe skizofrenia lainnya (Lukitasari, 2022).

c. Skizofrenia Katatonik

Skizofrenia katatonik didominasi oleh gangguan psikomotor yang menonjol yang dapat bergantian antara ekstrem seperti hiperkinesia dan pingsan, atau kepatuhan otomatis dan negativisme. Sikap dan postur yang dibatasi dapat

dipertahankan untuk waktu yang lama. Episode manik yang hebat mungkin merupakan ciri yang mencolok dari kondisi tersebut. Fenomena katatonik dapat dikombinasikan dengan keadaan seperti mimpi (*oneiroid*) dengan halusinasi pemandangan yang jelas (WHO, 2016).

d. Skizofrenia Tak Terdiferensiasi

Kondisi psikotik yang memenuhi kriteria diagnostik umum untuk skizofrenia tetapi tidak sesuai dengan salah satu subtipe dalam a-c, atau menunjukkan fitur lebih dari satu dari mereka tanpa dominasi yang jelas dari serangkaian karakteristik diagnostik tertentu (WHO, 2016).

e. Depresi Pasca-Skizofrenik

Sebuah episode depresi, yang mungkin berkepanjangan, timbul setelah penyakit skizofrenia. Beberapa gejala skizofrenia, baik "positif" atau "negatif", harus tetap ada tetapi tidak lagi mendominasi gambaran klinis. Keadaan depresi ini dikaitkan dengan peningkatan risiko bunuh diri. Jika pasien tidak lagi memiliki gejala skizofrenia, episode depresi harus didiagnosis. Jika gejala skizofrenia masih jelas dan menonjol, diagnosis harus tetap dari subtipe skizofrenia yang sesuai (a-d) (WHO, 2016).

f. Skizofrenia Residual

Tahap kronis dalam perkembangan penyakit skizofrenia di mana telah ada perkembangan yang jelas dari tahap awal ke tahap selanjutnya yang ditandai dengan gejala "negatif" jangka panjang, meskipun tidak selalu ireversibel, mis. perlambatan psikomotor; kurang aktivitas; menumpulkan pengaruh; kepasifan dan kurangnya inisiatif; kemiskinan kuantitas atau isi pidato; komunikasi nonverbal yang buruk melalui ekspresi

wajah, kontak mata, modulasi suara dan postur; perawatan diri dan kinerja sosial yang buruk (WHO, 2016).

g. Skizofrenia Sederhana

Suatu gangguan di mana terdapat perkembangan keanehan perilaku yang berbahaya tetapi progresif, ketidakmampuan untuk memenuhi tuntutan masyarakat, dan penurunan kinerja total. Ciri-ciri negatif yang khas dari skizofrenia residual (misalnya afek yang tumpul dan hilangnya kemauan) berkembang tanpa didahului oleh gejala psikotik yang jelas (WHO, 2016).

h. Skizofrenia Lainnya (WHO, 2016).

i. Schizophrenia Tak Tergolongkan (WHO, 2016).

2.1.6 Gejala

Gejala skizofrenia dikategorikan sebagai gejala positif, gejala negatif, serta gejala kognitif (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021). Setiap gejala sangat penting sebagai upaya klinis untuk membedakan skizofrenia dari gangguan psikotik lainnya (Patel *et al.*, 2014).

Gejala positif merupakan gejala yang paling mudah diidentifikasi, diartikan sebagai perilaku psikotik yang tidak terlihat pada orang sehat (Lähteenvuo & Tiihonen, 2021; Patel *et al.*, 2014). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku tidak teratur serta perilaku motorik abnormal dalam berbagai tingkat keparahan (DiPiro *et al.*, 2020; Habtewold *et al.*, 2020).

Gejala negatif lebih sulit untuk didiagnosis tetapi berhubungan dengan morbiditas yang tinggi karena mengganggu emosi dan perilaku pasien skizofrenia (Patel *et al.*, 2014). Gejala negatif yang paling umum adalah berkurangnya ekspresi emosional dan avolisi (penurunan minat untuk beraktivitas seperti biasa), mungkin juga

mengalami alogia (minim komunikasi) dan anhedonia (sulit mengalami kesenangan) (DiPiro *et al.*, 2020; Habtewold *et al.*, 2020). Perlu dipahami bahwa gejala negatif dapat menjadi penyebab utama diagnosis skizofrenia atau sekunder akibat diagnosis psikotik, pengobatan, atau faktor lingkungan (Patel *et al.*, 2014).

Gejala kognitif merupakan salah satu manifestasi khas skizofrenia yang terjadi pada 75-80% pasien dan sering dikaitkan dengan fungsi dan kualitas hidup sehari-hari yang buruk (Habtewold *et al.*, 2020). Gangguan kognitif pada skizofrenia paling umum terjadi penurunan pada fungsi eksekutif, kecepatan pemrosesan, memori (episodik, verbal dan bekerja), fokus, kelancaran verbal, pemecahan masalah dan kognisi sosial (DiPiro *et al.*, 2020; Habtewold *et al.*, 2020).

2.2 Tatalaksana Skizofrenia

Tatalaksana skizofrenia bertujuan untuk mengurangi gejala, menghindari efek samping, meningkatkan fungsi psikososial dan produktivitas, mencapai kepatuhan dan tujuan terapi yang ditetapkan, mencegah kekambuhan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien sehingga dapat kembali ke masyarakat (Wells *et al.*, 2015).

Terapi farmakologis yang diberikan pada pasien skizofrenia adalah obat antipsikotik yang ditujukan pada perubahan neurotransmitter di otak seperti dopamin, serotonin, norepinefrin, dan glutamat. Agen antipsikotik yang digunakan sebagai pengobatan lini pertama adalah kelompok atipikal, sedangkan agen antipsikotik tipikal digunakan jika tidak ada efek yang signifikan (Wilianto & Yulistiani, 2019). Meskipun antipsikotik adalah pengobatan lini pertama dalam manajemen skizofrenia, antipsikotik hanyalah salah satu bagian dari rangkaian perawatan skizofrenia untuk mencapai tujuan terapinya (Whittlesea & Hodson, 2019).

2.2.1 Terapi Tunggal (Monoterapi)

Terapi lini pertama pada pasien skizofrenia adalah menggunakan obat golongan antipsikotik. Antipsikotik dapat membantu mengobati gejala akut dan mempertahankan remisi dari penyakit skizofrenia, tujuan utama terapi ini adalah untuk mencegah kekambuhan akut dan membantu menjaga pasien tetap sehat dan stabil (Whittlesea & Hodson, 2019).

Baik antipsikotik generasi pertama (FGA) atau disebut tipikal dan antipsikotik generasi kedua (SGA) atau disebut atipikal digunakan dalam pengobatan skizofrenia. Faktor utama yang digunakan dalam praktek ketika membedakan antara antipsikotik adalah efek samping. Adanya informasi mengenai profil efek samping yang berbeda di antara antipsikotik digunakan dalam menentukan kombinasi terapi obat pada pasien sesuai dengan karakteristik individu (DiPiro *et al.*, 2020).

Mekanisme kerja FGA yaitu memblokir reseptor D2 di jalur mesolimbik yang melawan dopamin. Selain itu, FGA memblokir tindakan noradrenergik, kolinergik, dan histaminergik. FGA efektif dalam mengobati gejala positif tetapi tidak berpengaruh pada gejala negatif. Efek samping yang paling umum dari FGA adalah gejala ekstrapiramidal yang berhubungan dengan antagonisme reseptor D2 di jalur nigrostriatal. Gejala ekstrapiramidal akut termasuk distonia akut, akatisia, dan parkinsonisme, sementara penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan diskinesia tardive (Luvsannyam *et al.*, 2022).

Antipsikotik generasi kedua (SGA) digunakan untuk pengelolaan gejala positif dan negatif skizofrenia. SGA memiliki efek tambahan antagonis reseptor serotonin 5HT bersama dengan reseptor D2 menyebabkan gejala ekstrapiramidal lebih sedikit dibandingkan dengan FGA (Luvsannyam *et al.*, 2022). SGA juga memiliki risiko

efek samping neurologis yang lebih rendah, terutama efek pada gerakan. Namun, SGA meningkatkan risiko efek samping metabolik termasuk penambahan berat badan, hiperlipidemia, dan diabetes melitus (DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 1. Daftar Obat Antipsikotik dan Dosisnya

Obat Antipsikotropika	Rentang Dosis Anjuran (mg/hari)
Antipsikotropika Generasi 1	
Klorpromazin	300 – 1000
Flupenazin	5 – 20
Haloperidol	2 – 20
Loxapin	50 – 150
Loxapin hirup	10
Perpenazin	16 – 64
Tiodazin	100 – 800
Tiotixen	4 – 50
Trifluoperazin	5 – 40
Antipsikotik Generasi 2	
Aripiprazol	15 – 30
Asenapin	10 – 20
Brexpiprazol	2 – 4
Cariprazin	1.5 – 6
Clozapin	100 – 800
Iloperidon	6 – 24
Lurasidon	40 – 120
Olanzapin	10 – 20
Paliperidon	3 – 12
Quetiapin	300 – 800
Risperidon	2 – 8
Ziprasidon	80 – 160

Sumber : (DiPiro *et al.*, 2020; Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2015).

Selain mempertimbangkan efek samping, riwayat respon terapi pasien atau keluarga sebelumnya terhadap antipsikotik sangat membantu dalam pemilihan agen terapi, dan pertimbangan terakhir

dalam pemilihan antipsikotik adalah biaya. Biaya perolehan bervariasi secara signifikan antara antipsikotik dan bentuk sediaan yang berbeda, dan harus dipertimbangkan dalam konteks keuntungan potensial dari suatu agen (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2.2 Terapi Kombinasi

Terapi obat kombinasi adalah pendekatan alternatif monoterapi untuk meningkatkan kemanjuran terapi dalam pengobatan berbagai penyakit. Dalam terapi ini, kombinasi dari dua atau lebih senyawa molekuler digunakan yang memiliki mekanisme aksi yang berbeda atau yang menargetkan berbagai jenis penyakit. Terapi obat kombinasi menjadi umum saat ini untuk pengobatan berbagai penyakit termasuk skizofrenia karena efek obat yang sinergis; meningkatkan kemanjuran terapi obat, dan mengurangi toksisitas obat (Annu *et al.*, 2021).

Tabel 2. Keuntungan dan Kerugian Terapi Kombinasi Antipsikotik

Keuntungan	Kerugian
Menghindari gejala berulang setelah penghentian antipsikotik pertama	Dosis tinggi yang tidak perlu dan peningkatan efek samping
Pencapaian respon klinis pada pasien yang tidak responsif terhadap antipsikotik awal	Interaksi merugikan farmakokinetik dan farmakodinamik
Tidak perlu mengatasi agen pengganti untuk mendapatkan hasil terapi yang lebih baik	Biaya lebih tinggi, Peningkatan risiko kematian
Penambahan obat kedua dapat menambah efek yang menguntungkan memulihkan manfaat obat pertama	Penyebab dan efek dari beberapa obat sulit ditentukan
Peralihan dari satu antipsikotik ke antipsikotik lainnya diminimalkan dan juga perawatan dan pengawasan tambahan.	Risiko dan manfaat terapi kombinasi yang terdokumentasi dan berbasis bukti masih sangat sedikit.

Sumber : (Annu *et al.*, 2021)

Terapi kombinasi direkomendasikan hanya pada tahap akhir dari algoritma pengobatan. Resep rutin dua atau lebih antipsikotik tidak

dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko interaksi obat, ketidakpatuhan, dan kesalahan pengobatan (Patel *et al.*, 2014).

Apabila efek samping seperti sindrom ekstrapiramidal (distonia akut atau parkinsonisme) terjadi, langkah pertama adalah mengurangi dosis antipsikotik. Jika tetap tidak terkontrol, dapat dikombinasikan dengan antikolinergik, seperti triheksifenidil, benztropin, sulfas atropin atau difenhidramin secara intramuskular atau injeksi intravena (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2015).

Tabel 3. Daftar obat untuk Mengatasi Efek Samping Antipsikotik

Nama Generik	Dosis (mg/hari)	Target efek samping ekstrapiramidal
Triheksifenidil	1 – 15	Akatsia, distonia, parkinsonisme
Amantadin	100 – 300	Akatsia, parkinsonisme
Propranolol	30 – 90	Akatsia
Lorazepam	1 – 6	Akatsia
Difenhidramin	25 – 50	Akatsia, distonia, parkinsonisme
Sulfas Atropin	0.5 – 0.75	Distonia akut

Sumber : (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2015)

Untuk efek samping diskinesia tardive, kurangi dosis antipsikotik. Jika tidak kunjung membaik atau bahkan memburuk, ganti dengan antipsikotik generasi kedua, terutama clozapine (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2015).

Tercatat 40% hingga 50% pasien yang memakai antipsikotik tunggal tidak mencapai respons terapi yang diinginkan. Sehingga harus menggunakan terapi kombinasi (Bighelli *et al.*, 2022). Baik terapi augmentasi (dengan ECT atau *mood stabilizer*) dan terapi kombinasi (dengan antipsikotik) dapat dipertimbangkan untuk pasien yang gagal menunjukkan respons yang memadai terhadap clozapine (Patel *et al.*, 2014). Penggunaan terapi kombinasi yaitu menggabungkan antipsikotik yang berbeda karena perbedaannya di situs reseptor yang ditargetkan atau menggabungkan antipsikotik

lain yang berbeda untuk meminimalkan efek samping (Bighelli *et al.*, 2022).

Salain itu, pasien yang sakit akut sering diobati dengan dosis tinggi atau kombinasi antipsikotik; hal ini disebabkan oleh berbagai tekanan, seperti risiko bunuh diri atau perilaku agresif, kurangnya tempat tidur di rumah sakit dan masalah biaya yang menyebabkan durasi rawat inap yang lebih pendek dan tingkat non-respon yang tinggi (Bighelli *et al.*, 2022).

2.2.3 Algoritma Terapi

Berdasarkan KMAP-SPR (*Korean Medication Algorithm Project for Schizophrenia*) 2019, pengobatan untuk gejala psikotik pada pasien skizofrenia terdiri dari lima tahap, yaitu :

a. Tahap 1

Terapi tunggal antipsikotik generasi kedua sebagai pengobatan lini pertama untuk gejala psikotik (Lee *et al.*, 2020).

b. Tahap 2

Jika tidak ada respons terhadap antipsikotik generasi kedua yang dipilih pada Tahap 1, monoterapi antipsikotik generasi kedua atau antipsikotik generasi pertama lain dapat (Lee *et al.*, 2020).

c. Tahap 3

Monoterapi clozapine sebagai pengobatan pilihan (Lee *et al.*, 2020).

d. Tahap 4

Ketika pasien tidak menunjukkan respons yang memadai terhadap clozapine, dapat dilakukan terapi kombinasi dengan clozapine ditambah pengobatan lain. Agen lainnya adalah antipsikotik generasi pertama, antipsikotik generasi kedua,

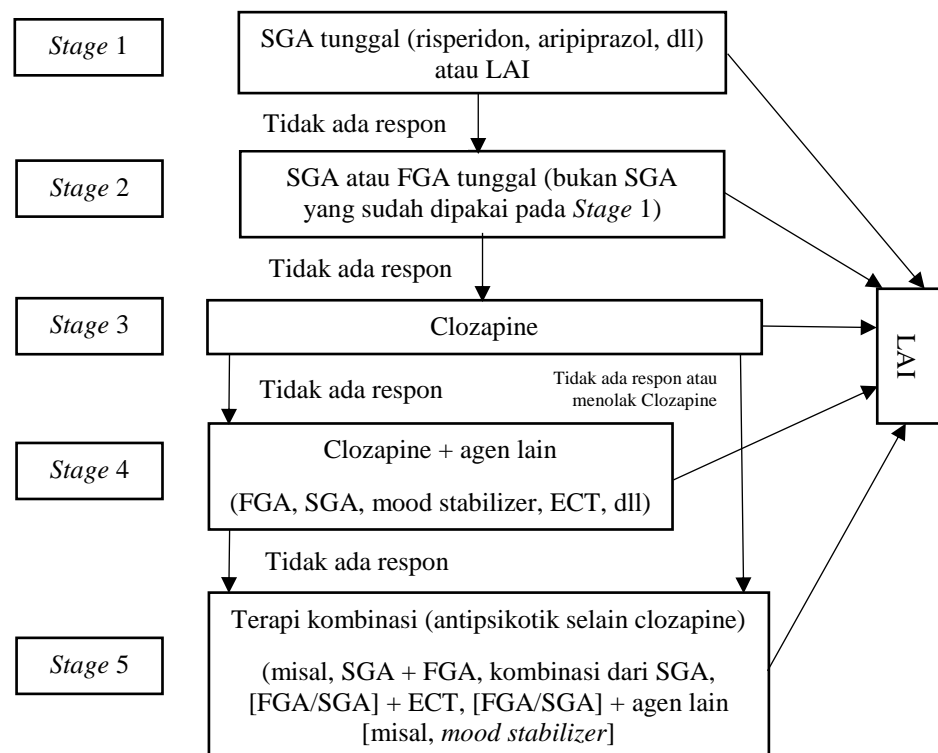
mood stabilizer, antidepresan, atau perawatan non farmakologis seperti ECT (*electroconvulsive therapy*) (Lee *et al.*, 2020).

e. Tahap 5

Tidak ada pengobatan pilihan untuk pasien yang resisten terhadap pengobatan dan yang menolak untuk menggunakan clozapine atau yang tidak menanggapi clozapine. Oleh karena itu, pada Tahap 5, berbagai terapi kombinasi termasuk antipsikotik generasi kedua (SGA) yang dikombinasikan dengan antipsikotik generasi pertama (FGA), kombinasi SGA, FGA/SGA dengan ECT, atau FGA/SGA yang dikombinasikan dengan agen lain (misalnya, penstabil mood, antidepresan) dapat dilakukan (Lee *et al.*, 2020).

Antipsikotik injeksi kerja panjang atau *Long Acting Injectable* (LAI) direkomendasikan hanya dalam kasus jika tidak ada respon pengobatan karena ketidakpatuhan obat. LAI dapat diresepkan ketika toleransi terhadap obat oral telah diverifikasi. LAI dapat dipertimbangkan pada tahap apa pun, tergantung pada situasi klinis (Lee *et al.*, 2020).

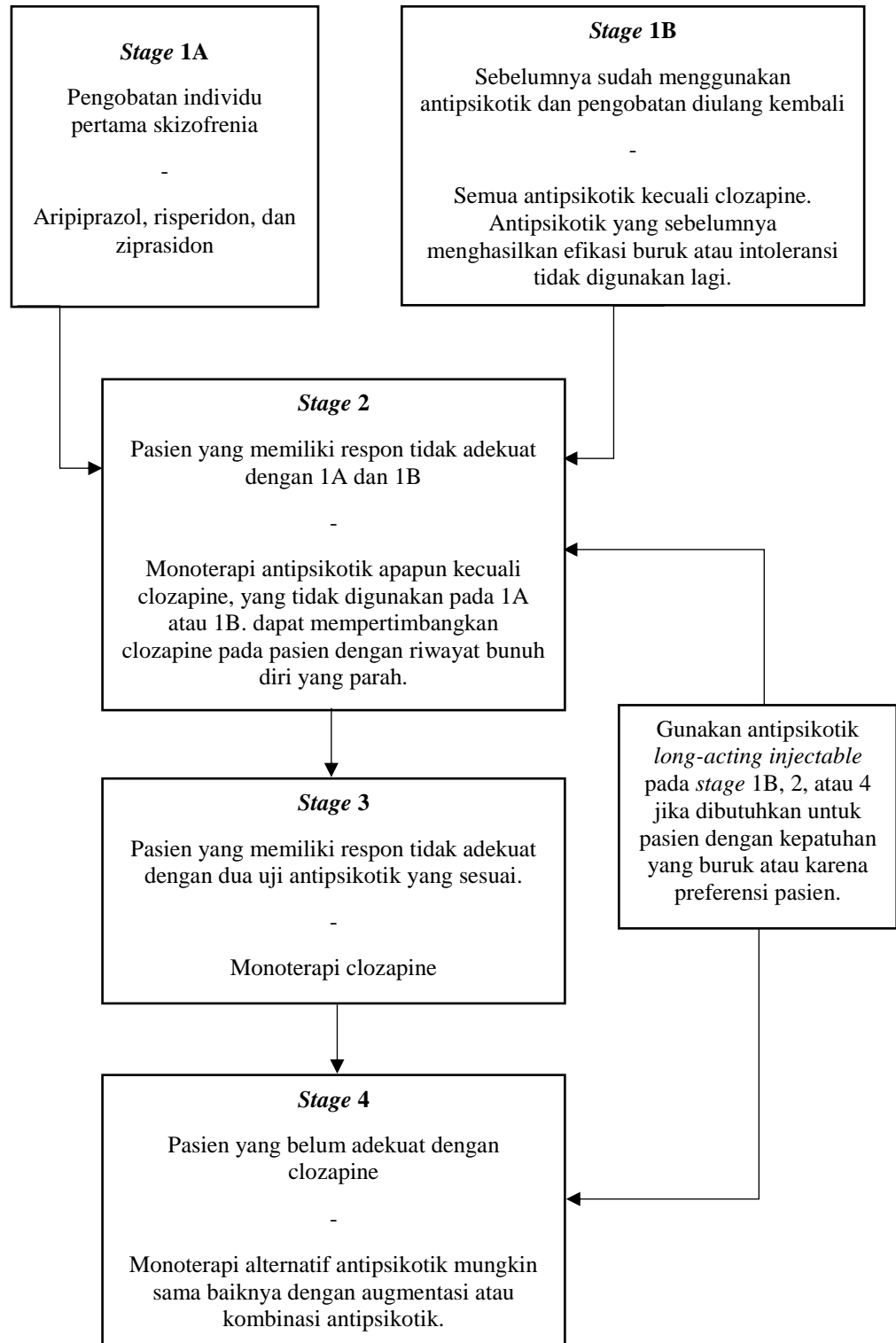
Terapi elektrokonvulsif (ECT) adalah pengobatan yang aman dan efektif untuk penyakit kejiwaan berat. Pasien dapat menggunakan ECT ketika respons cepat diperlukan (misalnya, bunuh diri yang parah, defisiensi nutrisi, gejala katatonik), risiko perawatan lain lebih besar daripada manfaat potensial, riwayat gejala yang refrakter terhadap dua uji coba antidepresan atau riwayat respons yang baik terhadap ECT, dan pasien mengungkapkan preferensi untuk ECT (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 2. Algoritma Pengobatan Skizofrenia 2019(Lee *et al.*, 2020).

Sebelum agen antipsikotik baru mulai digunakan, riwayat pengobatan lengkap pasien harus diperoleh. Apakah pasien telah menunjukkan respon yang baik atau tidak baik terhadap pengobatan antipsikotik sebelumnya akan membantu dalam pemilihan obat atau terapi baru (Patel *et al.*, 2014).

Algoritma terapi lainnya yang disarankan untuk pengobatan skizofrenia adalah sebagai berikut:



Gambar 3. Algoritma Farmakoterapi Skizofrenia(DiPiro *et al.*, 2020).

2.3 Polifarmasi

Polifarmasi adalah penggunaan beberapa obat secara bersamaan, sering didefinisikan sebagai penggunaan rutin empat atau lebih termasuk obat bebas, resep dan/atau obat tradisional dan komplementer yang digunakan bersamaan oleh pasien (García *et al.*, 2015; McMahon *et al.*, 2014; WHO, 2019). Penggunaan beberapa obat secara bersamaan sering dibutuhkan untuk menangani kondisi kesehatan akut dan kronis, namun polifarmasi yang tidak tepat dapat menjadi masalah yang serius dikemudian hari (Delara *et al.*, 2022).

Polifarmasi dibagi menjadi dua jenis, yaitu :

- a. Polifarmasi tepat, ketika:
 - Semua obat yang diresepkan untuk mencapai tujuan terapeutik tertentu dan telah disepakati oleh pasien.
 - Tujuan terapeutik benar-benar tercapai atau ada kemungkinan tercapai dimasa mendatang.
 - Terapi obat telah diminimalkan dari risiko kejadian merugikan atau *Adverse Drug Reaction* (ADR).
 - Pasien mampu meminum semua obat sesuai peruntukannya (WHO, 2019).

- b. Polifarmasi tidak tepat, apabila satu atau lebih obat yang diresepkan tidak atau tidak lagi diperlukan, baik karena:
 - Tidak ada indikasi, indikasi telah kadaluarsa, atau dosis terlalu tinggi.
 - Satu atau lebih obat gagal mencapai tujuan terapeutik.
 - Satu atau lebih obat menimbulkan ADR, atau menempatkan pasien pada risiko ADR yang tinggi.
 - Pasien tidak mau atau tidak mampu meminum satu atau lebih obat sebagaimana harusnya (WHO, 2019).

Tabel 4. Dampak Negatif Polifarmasi

Bagi Pasien
Kualitas hidup menurun
Meningkatkan masalah mobilitas
Meningkatkan risiko kematian
Meningkatkan risiko ADR
Disabilitas
Penggunaan obat tidak tepat
Ketidakpatuhan obat
Perawatan jangka panjang
Meningkatkan penggunaan sistem pelayanan kesehatan
Bagi Sistem Pelayanan Kesehatan
Peningkatan beban pada sistem pelayanan kesehatan
Peningkatan kesalahan penggunaan obat
Sumber : (Halli-Tierney <i>et al.</i> , 2019)

Polifarmasi umum terjadi pada pasien yang lebih tua dengan multimorbiditas, karena satu atau lebih obat dapat digunakan untuk mengobati setiap kondisi. Polifarmasi yang tidak tepat dikaitkan dengan hasil yang merugikan termasuk kematian, reaksi obat yang merugikan, peningkatan lama tinggal di rumah sakit dan masuk kembali ke rumah sakit segera setelah keluar. Risiko efek samping dan bahaya terapi meningkat dengan adanya penambahan jumlah obat. Bahaya dapat terjadi karena banyak faktor termasuk interaksi obat-obat dan interaksi obat-penyakit. Pasien yang lebih tua memiliki risiko efek samping yang lebih besar karena penurunan fungsi ginjal dan hati, penurunan pendengaran, penglihatan, kognisi, dan mobilitas (Masnoon *et al.*, 2017).

Pasien yang mendapatkan polifarmasi perlu diprioritaskan untuk pelayanan farmasi klinis khususnya dalam pemantauan terapi obat, konseling, atau pelayanan kefarmasian di rumah (*Home Pharmacy Care*) (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2021).

2.4 Interaksi Obat

Suatu interaksi obat dikatakan terjadi bila efek suatu obat berubah dengan adanya obat lain, herbal, makanan, minuman, atau oleh zat kimia lain. Interaksi yang terjadi dapat menimbulkan efek menguntungkan maupun merugikan. Akan sangat berbahaya jika suatu interaksi obat menimbulkan efek yang tidak diinginkan karena dapat menyebabkan peningkatan toksisitas obat (Baxter & Stockley, 2010). Interaksi obat-obat dapat didefinisikan sebagai respons farmakologis atau klinis terhadap pemberian kombinasi obat yang berbeda dari prediksi efek yang diketahui dari 2 agen ketika diberikan sendiri (Tatro, 2011). Frekuensi dan prevalensi terjadinya interaksi tergantung pada jumlah obat yang dikonsumsi bersamaan dan kompleksitas rejimen. Prevalensi juga tergantung pada variabel lain, seperti kepatuhan pasien, hidrasi dan status gizi, tingkat kerusakan ginjal atau hati, merokok dan penggunaan alkohol, genetika dan dosis obat (Bailie *et al.*, 2004).

Interaksi obat dapat mengubah farmakokinetik dan/atau farmakodinamik obat, juga dapat berdampak negatif pada morbiditas, mortalitas, lama rawat inap, biaya perawatan kesehatan, dan kualitas hidup. Faktor risiko terjadinya dapat berupa usia dan jenis kelamin pasien, perubahan parameter farmakokinetik, polifarmasi, kesalahan pengobatan, dan kondisi komorbiditas. Oleh karena itu interaksi obat merupakan sumber *medication errors* yang penting dan diakui secara luas (Sunny *et al.*, 2022).

Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (ADME) (Baxter & Stockley, 2010). Interaksi ini melibatkan induksi atau penghambatan enzim metabolisme di hati atau di tempat lain, perpindahan obat dari situs pengikatan protein plasma, perubahan penyerapan gastrointestinal, atau kompetisi untuk sekresi ginjal aktif (Bailie *et al.*, 2004).

Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh adanya obat lain pada tempat kerjanya. Kadang-kadang obat

secara langsung bersaing untuk reseptor tertentu (misalnya agonis beta2 seperti salbutamol, dan beta bloker seperti propranolol) tetapi seringkali reaksinya lebih tidak langsung dan melibatkan gangguan pada mekanisme fisiologis. Interaksi farmakodinamik menghasilkan efek aditif atau antagonis (Baxter & Stockley, 2010).

Potensi keparahan interaksi obat sangat penting dalam menilai risiko dan manfaat dari suatu terapi. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal pemberian, efek negatif dari sebagian besar interaksi obat dapat dihindari. Ada tiga tipe interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu:

- *Major* : Efek dari interaksi yang terjadi berpotensi mengancam jiwa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen. Obat harus dihentikan atau diganti.
- *Moderate* : Efek dari interaksi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Perlu adanya monitoring lebih lanjut, mungkin membutuhkan perawatan tambahan, rawat inap, atau perpanjangan masa tinggal di rumah sakit.
- *Minor* : Efek dari interaksi biasanya ringan. Efeknya mungkin mengganggu dan tidak menyenangkan, tetapi tidak mempengaruhi hasil terapi secara signifikan. Perawatan tambahan biasanya tidak diperlukan (Díaz-Carrasco *et al.*, 2018; Tatro, 2011).

2.4.1 Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Interaksi Obat

Beberapa faktor yang diketahui dapat memengaruhi potensi terjadinya interaksi obat yaitu:

a. Jenis Kelamin

Onset terjadinya skizofrenia pada laki-laki 1,4% lebih sering dibandingkan perempuan (Zahnia & Sumekar, 2016). Gangguan psikosis pada perempuan lebih ringan dibanding laki laki dikarenakan antara laki-laki dan perempuan memiliki struktur dan fungsi anatomi dan fisiologi yang berbeda, termasuk neurotransmitter, neuroendokrin, dan ritme sirkadian serta faktor

genetik dan fungsi reproduksi. Akitivitas dopaminergik, norefinefrin, dan serotonin pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, sehingga ketika mendapatkan stresor cenderung menampilkannya dengan cara stress berlebih dan tidak terkendalinya amarah (Saputra *et al.*, 2020). Jenis kelamin menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya interaksi obat pada pasien psikiatri (Zhelyazkova-Savova *et al.*, 2018).

b. Usia

Usia puncak onset kejadian skizofrenia pada laki-laki adalah awal usia 20-an atau 10-25 tahun dan pada perempuan pada akhir usia 20-an atau 25-35 tahun (Saddock *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Sari (2015) menyatakan ada hubungan antara usia dengan potensi interaksi obat. Pada pasien usia ≥ 35 tahun interaksi obat yang terjadi kemungkinan merupakan interaksi farmakodinamik, seperti perubahan pada saluran cerna yang diduga mempengaruhi proses absorpsi obat, misalnya meningkatnya pH lambung, menurunnya aliran darah ke usus akibat penurunan curah jantung dan perubahan waktu pengosongan lambung dan gerak saluran cerna (Sari, 2015).

c. Jumlah obat

Salah satu penelitian tentang interaksi obat pada pasien skizofrenia menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang dikonsumsi pasien dengan potensi interaksi obat (Puspitasari & Angeline, 2019). Frekuensi dan prevalensi terjadinya potensi interaksi obat tergantung pada jumlah obat yang dikonsumsi bersamaan dan kompleksitas rejimen. Kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar dengan meningkatnya jumlah obat yang digunakan dan kecenderungan praktik polifarmasi (Bailie *et al.*, 2004).

d. Lama Perawatan

Suatu hasil studi menyatakan lama rawat inap pada pasien skizofrenia bervariasi dari 2 sampai 74 hari, dengan rata-rata lama rawat 15 hari dan terdapat hubungan antara lama rawat inap dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia (Aburamadan *et al.*, 2021). Kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap dapat terjadi karena adanya penyakit yang parah, penyakit penyerta, penyakit kronis, polifarmasi, regimen terapi yang kompleks, dan modifikasi yang sering dalam terapi (Adondis *et al.*, 2019).

2.4.2 Lexicomp

Lexicomp atau Lexi-Interact merupakan sebuah database yang digunakan sebagai alat untuk menganalisis interaksi, dapat mengidentifikasi kemungkinan interaksi antara pasangan obat pada pasien. Hasil analisis meliputi skala penilaian risiko dan reliabilitas. Output dari database juga merekomendasikan manajemen pasien dan membahas kemungkinan mekanisme interaksi (Mahboobipour & Baniasadi, 2021).

Lexicomp merupakan perangkat lunak yang mengidentifikasi obat yang berinteraksi, mekanisme, tingkat keparahan, tingkat bukti atau dokumentasi klinis (reliabilitas), potensi hasil, dan manajemen klinis (Baniasadi *et al.*, 2015). Tingkat risiko mencerminkan tingkat urgensi dan sifat tindakan yang diperlukan untuk merespons suatu interaksi (Mahboobipour & Baniasadi, 2021). Berdasarkan program *Drug Interaction Checker* Lexicomp, tingkat keparahan interaksi obat dikategorikan pada skala A (*unknown*), B (minor), C (moderate), D (major), dan E (kontraindikasi). Tingkat reabilitas diskalakan sebagai excellent (E, interaksi telah ditunjukkan dengan jelas dalam studi terkontrol dengan baik), Good (G, studi menyatakan ada interaksi namun dukungan studi kontrol masih kurang), atau Fair (F, kurangnya bukti yang mendukung, namun

dicurigai interaksi atas dasar pertimbangan farmakologis; atau bukti yang baik untuk interaksi obat yang mirip secara farmakologis) (Hassanzad *et al.*, 2017).

Tabel 5. Tingkat bukti (*evidence*), keparahan, dan risiko dalam Lexicomp

Tingkat Keparahan
<ul style="list-style-type: none"> • Minor: Efek interaksi dianggap dapat ditoleransi dalam banyak kasus dan tidak memerlukan intervensi medis. • Moderate: Efek interaksi mungkin memerlukan intervensi medis. • Major: Efek interaksi dapat mengakibatkan kematian, rawat inap, cedera permanen atau kegagalan terapi.
Tingkat Reliabilitas
<ul style="list-style-type: none"> • Excellent: Didokumentasikan dalam beberapa investigasi terkontrol dengan baik (misalnya, uji coba terkontrol secara acak [RCTs]). Bukti kontradiktif bersifat anekdotal atau tidak ada sama sekali. • Good: Didokumentasikan dalam setidaknya satu investigasi yang terkontrol dengan baik (misalnya, RCT) atau interaksi yang masuk akal dengan bukti pendukung yang signifikan dari non-RCT. Bukti interaksi jauh lebih besar daripada bukti tidak adanya interaksi. • Fair : Interaksi yang masuk akal berdasarkan farmakologi agen yang diketahui, memenuhi salah satu kriteria berikut: <ul style="list-style-type: none"> - Tidak dipelajari secara formal tetapi dilaporkan dalam satu atau lebih dari: studi kasus/seri; ulasan retrospektif; investigasi percontohan dengan ukuran sampel rendah atau kontrol variabel asing; data pemantauan keamanan; pelabelan obat; sumber lain yang serupa dan tidak definitif secara ilmiah. - Dipelajari / didokumentasikan tetapi hanya dijelaskan dalam pelabelan obat. - Interaksi yang masuk akal di mana studi atau kasus telah menghasilkan hasil yang tidak konsisten. - Interaksi yang diprediksi berdasarkan sifat PK/PD yang diketahui dan/atau data hewan/in vitro. • Poor: Interaksi potensial yang memenuhi satu atau lebih kriteria berikut: <ul style="list-style-type: none"> - Sebuah laporan kasus tunggal dengan dasar mekanistik yang dipertanyakan. - Teoretis tanpa dukungan mekanistik atau klinis yang baik. - Bukti tidak adanya interaksi jauh melebihi bukti yang mendukung interaksi.
Tingkat Risiko
<ul style="list-style-type: none"> • <i>A: No known interaction</i> Tidak ada bukti yang mendukung interaksi farmakodinamik atau farmakokinetik. • <i>B: No Action Needed</i> Bukti menunjukkan bahwa dua obat dapat berinteraksi satu sama lain, tetapi hanya ada sedikit atau tidak ada data klinis yang mendukungnya. • <i>C: Monitor Therapy</i> Bukti menunjukkan bahwa kedua obat dapat berinteraksi satu sama lain dalam cara yang signifikan secara klinis. Manfaat penggunaan bersamaan kedua obat ini biasanya lebih besar daripada risikonya. Rencana pemantauan yang tepat harus diterapkan untuk menghindari potensi hasil negatif. • <i>D: Consider Therapy Modification</i>

Bukti menunjukkan bahwa kedua obat dapat berinteraksi satu sama lain dalam cara yang signifikan secara klinis. Tindakan khusus harus diambil untuk meminimalkan toksisitas akibat penggunaan obat secara bersamaan.

- *X: Avoid Combination*

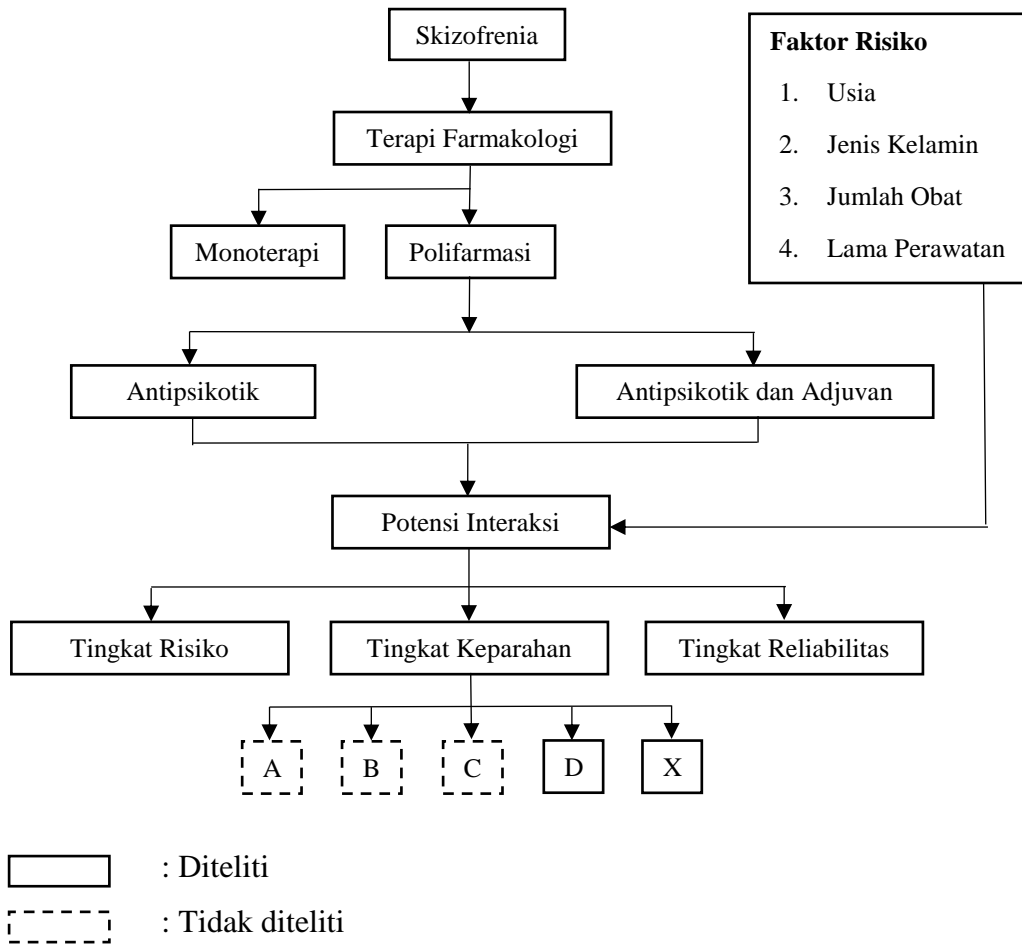
Interaksi kedua obat ini memiliki signifikansi klinis. Risiko penggunaan obat ini secara bersamaan biasanya lebih besar daripada manfaatnya dan umumnya dikontraindikasikan

Sumber : (Díaz-Carrasco *et al.*, 2018).

Lexicomp digunakan dalam penelitian ini, karena memenuhi kriteria minimum yang ditetapkan oleh Rodriguez-Terol *et al* dalam penelitiannya tentang kualitas sistem manajemen database interaksi obat bahwa lexicomp ini relevan secara klinis dan merupakan database internasional yang dapat diakses publik, yang dikenal oleh para profesional kesehatan dan telah dikutip didalam berbagai penelitian (Díaz-Carrasco *et al.*, 2018).

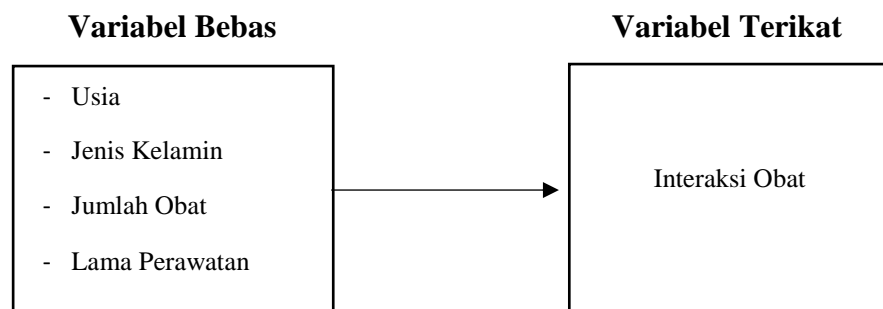
2.5 Kerangka Penelitian

2.5.1 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori (Díaz-Carrasco *et al.*, 2018; DiPiro *et al.*, 2020; Masnoon *et al.*, 2017; National Health Service UK, 2019; Patel *et al.*, 2014; Tatro, 2011; WHO, 2016).

2.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. H0 : Tidak terdapat hubungan antara faktor usia dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
H1 : Terdapat hubungan antara faktor usia dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
2. H0 : Tidak terdapat hubungan antara faktor jenis kelamin dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
H1 : Terdapat hubungan antara faktor jenis kelamin dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
3. H0 : Tidak terdapat hubungan antara faktor jumlah obat dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
H1 : Terdapat hubungan antara faktor jumlah obat dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
4. H0 : Tidak terdapat hubungan antara faktor lama rawat inap dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.
H1 : Terdapat hubungan antara faktor lama rawat inap dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 265 pasien dengan 344 profil pengobatan pasien skizofrenia yang telah memenuhi kriteria inklusi di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung tahun 2022 dapat disimpulkan bahwa :

1. Gambaran kejadian potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung tahun 2022 dari total 1349 penggunaan obat didapatkan 1786 potensi interaksi obat, ada 339 (19%) potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan D (major) dan pada tingkat keparahan A, B, C, dan X masing-masing 0%, 0,8%, 80,2%, dan 0%. Analisis data dilakukan pada interaksi obat dengan tingkat keparahan D (major) dan X (kontraindikasi).
2. Berdasarkan mekanismenya, potensi interaksi obat pada tingkat keparahan D (major) yang paling banyak adalah interaksi farmakodinamik yaitu ada 300 potensi interaksi (88,5%) diikuti interaksi farmakokinetik sebanyak 39 potensi interaksi (11,5%). Interaksi farmakodinamik yang paling sering ditemukan adalah kombinasi klorpromazin dengan risperidon (68,4%), klorpromazin dengan haloperidol (7,4%), dan clozapin dengan risperidon (5,3%). Interaksi farmakokinetik yang ditemukan adalah kombinasi obat fluoksetin dengan risperidon (9,2%), lorazepam dengan asam valproat (1,2%), fenitoin dengan risperidon (0,9%), dan aripiprazol dengan fenitoin (0,3%).

3. Dari semua variabel yang diteliti yaitu usia, jenis kelamin, jumlah obat, dan lama perawatan diperoleh hasil bahwa faktor jenis kelamin, jumlah obat, dan lama perawatan yang memiliki hubungan signifikan ($p < 0,05$) dengan potensi interaksi obat. Kemudian dari semua faktor tersebut didapatkan bahwa faktor jumlah obat yang memiliki hubungan paling kuat ($p = 0,000$ OR = 8,233) dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung tahun 2022.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran bagi beberapa pihak melalui penelitian ini. Adapun saran sebagai berikut:

1. Bagi Tenaga Kesehatan dan Instansi Kesehatan

Monitoring dan evaluasi penggunaan obat pada pasien skizofrenia secara sistematis telah dilakukan, oleh karena itu diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi masukan terkait golongan obat-obatan yang memiliki potensi interaksi obat untuk ditekankan *monitoring* dan evaluasinya agar dapat mencegah dan mengatasi *Adverse Drug Reactions* (ADRs) terkait interaksi obat sehingga dapat meningkatkan luaran klinis pasien.

2. Bagi Peneliti Lain

Peneliti berikutnya kiranya dapat meneliti secara prospektif untuk dapat melihat efek yang ditimbulkan dari obat-obatan yang memiliki potensi interaksi obat pada pasien secara langsung saat di rawat di rumah sakit, untuk mengetahui pandangan atau perspektif tenaga kesehatan di lapangan, dan mempermudah dalam menganalisis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg JA, Lacy C, Armstrong L., Goldman M., & Lance LL. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. American Pharmacist Association.
- Aburamadan H, Sridhar S, & Tadross T. 2021. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 12(1), 45–51.
- Adiputra IMS, Trisnadewi NW, Oktaviani, NPW, Munthe SA, Hulu VT, Budiastutik I, Faridi A, Ramdany R, Fitriani RJ, Tania POA, Rahmiati BF, Lusiana SA, Susilawaty A, Sianturi E, & Suryana. 2021. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Yayasan Kita Menulis.
- Adondis J, Mongi J, Tiwon G, & Palandi R. 2019. Studi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Advent Manado. *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, 2 (2), 124-135.
- Annu, Baboota S, & Ali J. 2021. Combination antipsychotics therapy for schizophrenia and related psychotic disorders interventions: Emergence to nanotechnology and herbal drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 1–10.
- Arniamantha D. 2022. Skizofrenia dan Toksoplasmosis. *Jurnal Medika Hutama*, 3(3), 2585–2591.
- Bačar Bole C, Nagode K., Pišlar M., Mrhar A, Grabnar I, & Vovk T. 2023. Potential Drug-Drug Interactions among Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders: Prevalence, Association with Risk Factors, and Replicate Analysis in 2021. *Medicina (Lithuania)*, 59(2).
- Bailie GR, Johnson CA, Mason NA, & St Peter WL. 2004. *Medfacts Pocket Guide of Drug Interaction (Second Edition)*. Bone Care International.
- Baniasadi S, Farzanegan B, & Alehashem M. 2015. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Annals of Intensive Care*, 5(44), 1–8.
- Baxter K & Stockley IH. 2008. *Stockley's drug interactions* (8th Edition). Pharmaceutical Press.

- Baxter K & Stockley IH. 2010. *Stockley's Drug Interaction* (9th Edition). Pharmaceutical Press.
- Bighelli I, Rodolico A, Siafis S, Samara MT, Hansen WP, Salomone S, Aguglia E, Cutrufelli P, Bauer I, Baeckers L, & Leucht S. 2022. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8.
- Brunton LL, Hilal-Dandan R, & Knollmann BC. 2018. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th edition).
- Cheng P, Wang L, Xu L, Zhou Y, Zhang L, & Li W. 2022. Factors Related to the Length of Stay for Patients With Schizophrenia: A Retrospective Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12.
- Dagneu EM, Ergena AE, Wondm SA, & Sendekie AK. 2022. Potential drug-drug interactions and associated factors among admitted patients with psychiatric disorders at selected hospitals in Northwest Ethiopia. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(88), 1–9.
- Dahlan MS. (2011). *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan* (Edisi 5). Salemba Medika.
- Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, Chowdhury Z, & Seitz DP. 2022. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 22(601), 1–12.
- Díaz-Carrasco M S, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, & Fernández-Ávila JJ. 2018. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farmacia Hospitalaria*, 42(1), 10–15.
- DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, & Ellingrod V. 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (Eleventh Edition). McGraw Hill.
- Eugene AR, Eugene B, Masiak M, & Masiak JS. 2021. Head-to-Head Comparison of Sedation and Somnolence Among 37 Antipsychotics in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, Autism Spectrum Disorders, Delirium, and Repurposed in COVID-19, Infectious Diseases, and Oncology From the FAERS 2004–2020. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- Fatemi SH, & Clayton PJ. 2016. *The Medical Basis of Psychiatry* (Fourth Edition). Springer.
- Fraga ADSS, & Bessy ML. 2022. Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Naimata Kupang. *Jurnal Farmagazine*, 9(2), 40–46.
- García J, Vaz M, & Poggi M. 2015. Estimated Prevalence of Contraindicated, Severe and Moderate Interactions In Ambulatory Patients With Polypharmacy In A Healthcare Provider In Uruguay. *Clinical Therapeutics*, 37(8).

- Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ, Sidorenkov G, Boezen HM, Bruggeman R, & Alizadeh BZ. 2020. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1–24.
- Halli-Tierney AD, Scarbrough C, & Carroll D. 2019. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *American Academy of Family Physicians*, 100(1), 32–38.
- Hany M, Rehman B, Azhar Y, & Chapman J. 2022. *Schizophrenia*. [Updated 2022 May 22]. In: StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Hassanzad M, Arenas-Lopez S, & Baniyasi S. 2017. Potential Drug–Drug Interactions Among Critically Ill Pediatric Patients in a Tertiary Pulmonary Center. *Journal of Clinical Pharmacology*, 00(0), 1–7.
- Hughes AM, Lynch P, Rhodes J, Ervine CM, & Yates RA. 1999. Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers Introduction Methods. *Br J Clin Pharmacol*, 48, 323–330.
- Isnena I. 2022. Pattern of Antipsychotics in Schizophrenia Outpatients at Lampung Province Mental Hospital. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(1), 31–39.
- Janković SM, Pejčić Av, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić Nv, Nedeljković TT, & Babić GM. 2018. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*, 43, 1–6.
- Jannah KM, Dania H, & Faridah IN. 2021. Hubungan Jumlah Obat dengan Potensial Kejadian Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit di Kulon Progo, Yogyakarta. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 18(02), 267–291.
- Katzung BG. 2018. *Basic & clinical pharmacology* (14th edition). McGraw-Hill Education.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. *InfoDATIN: Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia*.
- Kennedy WK, Jann MW, & Kutscher EC. 2013. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *In CNS Drugs*, 27(12), 1021–1048.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI. 2015. *Pedoman Nasional Kedokteran Jiwa Nomor HK.02.02/MENKES/73/2015*. Departemen Kesehatan.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI. 2021. *Standar Pelayanan Kefarmasian di Klinik Nomor 34 Tahun 2021*. Departemen Kesehatan.
- Lähteenvuo, M., & Tiihonen, J. 2021. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *In Drugs*, 81(11), 1273-1284.

- Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam B, Lee SH, Chung YC, & Kim CH. 2020. Korean medication algorithm for schizophrenia 2019, second revision: Treatment of psychotic symptoms. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(3), 386–394.
- Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, & Poprawski T. 2022. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*, 14(4), 1–7.
- Mahboobipour AA, & Baniyasi S. 2021. Clinically important drug-drug interactions in patients admitted to hospital with COVID-19: drug pairs, risk factors, and management. *Drug Metabol Pers Ther*, 36(1), 9–16.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, & Caughey GE. 2017. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17(1), 1–10.
- Masturoh I, Anggita TN. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Kementerian Kesehatan RI.
- Mcmahon CG, Cahir CA, Kenny RA, & Bennett K. 2014. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age and Ageing*, 43(1), 44–50.
- Murri MB, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, & Amore M. 2015. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R and D*, 15(1), 45–62.
- National Health Service UK. 2019. *Causes - Schizophrenia*. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/schizophrenia/causes/>
- Novita NF, & Destiani DP. 2020. Interaksi Obat Terhadap Perpanjangan Interval QT. *Farmaka*, 18(1), 110–118.
- Ocaña-Zurita MC, Juárez-Rojop IE, Genis A, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Lilia López-Narváez M, & Nicolini H. 2016. Potential drug–drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 20(4), 249–253.
- Parulian L, Listyanti E, Hati AK, & Sunnah I. 2019. Analisis Hubungan Polifarmasi Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Yang Mendapat Obat Hipertensi di Rsp. Dr. Ario Wirawan Periode Januari-Maret 2019. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 2(2), 79–86.
- Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, & Nobili A. 2014. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs and Aging*, 31(4), 283–289.
- Patel KR, Cherian J, Gohil K, & Atkinson D. 2014. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *P&T*, 39(9), 638–645.

- Pu C, Huang B, Zhou T, Cheng Z, Wang Y, Shi C, & Yu X. 2020. Gender differences in the first-year antipsychotic treatment for chinese first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 3145–3152.
- Puspitasari AW, & Angeline L. 2019. Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016 Analysis of Potential Antidepressant Drug Interactions in Schizophrenic Patients at Dr. Soeharto Heerdjan 2016. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(1), 13–20.
- Putri AN, Susanto Y, & Intannia D. 2017. Interaksi Obat Terhadap Peresepan Antipsikotik Pasien Skizofrenia Dirumah Sakit Jiwa Sambanglihum Kalimantan Selatan Tahun 2011. *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, 01(01), 47–56.
- Ram dini DA, Sumiwi SA, Barliana MI, Destiani DP, & Nur IL. 2018. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 7(4), 280–293.
- Rumagit P, Tampa'I R, Pareta D, & Tombuku J. 2021. Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia Paranoid di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr.V.L Ratumbusang. *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, 4(1), 88–96.
- Sadock BJ, Sadock VA, & Ruiz P. 2015. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (11th Edition). Wolters Kluwer.
- Saharuddin, Ikawati Z, & Kristanto CS. 2021. Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ Dr. Ernaldi Bahar Palembang. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 206–216.
- Saputra DR, Mayasari D, & Rusli R. 2020. Analisis Interaksi Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap RSJD Atma Husada Mahakam Samarinda Periode Tahun 2019. *Mulawarman Pharmaceutical Conference*, 111-116.
- Sari DP. 2015. Interaksi obat antipsikotik pada pengobatan pasien skizofrenia rawat jalan di RSUP H. Adam Malik Medan. Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara.
- Setiawati MCN, Yasin NM, Laksmi SR. 2010. Evaluation of side effect of risperidon on schizophrenic patient in Amino Gondohutomo hospital Semarang. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(2), 2010.
- Siyoto S, & Sodik A. 2015. *Dasar Metodologi Penelitian*. Literasi Media Publishing.
- Steeds H, Carhart-Harris RL, & Stone JM. 2015. Drug models of schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 5(1), 43–58.
- Stepnicki P, Kondej M, & Kaczor AA. 2018. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23(8).
- Sastroasmoro S, & Ismael S. 2011. *Dasar - Dasar Metodologi Penelitian Klinis* (Edisi 4). Sagung Seto.

- Sun J, Zhao M, Fanous AH, & Zhao Z. 2013. Characterization of schizophrenia adverse drug interactions through a network approach and drug classification. *BioMed Research International*, 1–10.
- Sunny S, Prabhu S, Chand SUPN, Chacko CS, & Joel JJ. 2022. Assessment of drug-drug interactions among patients with psychiatric disorders: A clinical pharmacist-led study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 13.
- Surahman, Rachmat M, & Supardi S. 2016. *Metodologi Penelitian*. Kementerian Kesehatan RI.
- Tatro DS. 2011. *Drug Interaction Facts*. Wolters Kluwer Health.
- Todorova-Nenova K, Zhelyazkova-Savova M, Gancheva S, & Stoychev E. 2022. Potential drug-drug interactions in psychiatric patients during hospitalization and at hospital discharge. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 28(1), 4223–4228.
- Utami VW, Darajati M, & Puspitasari CE. 2022. Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Mutiara Sukma tahun 2020. *Sasambo Journal of Pharmacy (SJP)*, 3(1), 36–42.
- Velelekou A, Papathanasiou IV, Alikari V, Papagiannis D, Tsaras K, & Fradelos EC. 2022. Factors influencing the duration of hospitalization of patients with schizophrenia. *Medicine and Pharmacy Reports*, 95(3), 290–299.
- Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, & DiPiro Cv. 2015. *Pharmacotherapy Handbook* (9th Edition). McGraw-Hill Education.
- Whittlesea C, & Hodson K. 2019. *Clinical Pharmacy and Therapeutics* (6th Edition). Elsevier.
- WHO. 2016. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version*. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F20-F29>
- WHO. 2019. *Medication Safety in Polypharmacy*. Medication Without Harm. <http://apps.who.int/bookorders>.
- WHO. 2022a. *Mental Disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- WHO. 2022b. *Schizophrenia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- WHO. 2022c. *Years Lived with Disability (YLD)*. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/160>
- Wilianto YR, & Yulistiani. 2019. Side Effects of Antipsychotics on Schizophrenia Patients : A Literature Review. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 4(2), 35–44.
- Zahnia S, & Sumekar DW. 2016. Kajian Epidemiologis Skizofrenia. *Majority*, 5(4), 160–166.

Zhelyazkova-Savova M, Todorova-Nenova K, Gancheva S, & Karadjova D. 2018. Evaluation Of Potential Drug-Drug Interactions In Psychiatric Patients: A Pilot Study. *Scripta Scientifica Medica*, 50(3), 34–40.