

## **Analisis Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara**

**Sunandar Ihsan<sup>1\*</sup>, Sabarudin<sup>1</sup>, Wa Ode Asriani<sup>1</sup> dan Andi Nurwati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Farmakologi-Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A Mokodompit, Anduonuhu, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia, 93232.

<sup>2</sup>Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara, Jl. Dr. Sutomo No.29, Tobuaha, Kec. Puuwatu, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia, 93112.

\*email korespondensi: [sunandarihsan@uho.ac.id](mailto:sunandarihsan@uho.ac.id)

*Diterima 10 Februari 2023, Disetujui 25 Juli 2023, Dipublikasi 28 Juli 2023*

**Abstrak:** Terapi kombinasi antipsikotik digunakan pada pasien skizofrenia untuk meningkatkan efikasi namun berpotensi untuk terjadinya masalah terkait terapi obat akibat dari interaksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi terjadinya interaksi obat antipsikotik dan hubungannya dengan karakteristik pasien skizofrenia. Penelitian potong lintang dan deskriptif analitik ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien rawat inap tahun 2021 di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara. Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi terjadi pada 92% pasien dengan tingkat interaksi mayor 54%, moderate 30% dan minor 16%. Potensi interaksi secara farmakodinamik mendominasi dengan 84% dibanding interaksi secara farmakokinetik hanya 16%. Sebagian besar antipsikotik yang digunakan adalah risperidon 33,5%, lalu klorpromazin 23,7% dan haloperidol 20,4%. Kombinasi antipsikotik yang terbesar adalah dua kombinasi yaitu risperidon dan klorpromazin (34,09%) lalu tiga kombinasi yaitu haloperidol, klorpromazin dan risperidon (20,45%). Analisis fisher menunjukkan hubungan signifikan antara jumlah obat dengan potensi interaksi dengan nilai  $p < 0,039$  namun tidak berhubungan dengan umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta ( $p > 0,05$ ). Potensi interaksi berhubungan dengan jumlah obat yang diterima dan perlu diperhatikan karena berpotensi menyebabkan efek samping serius seperti sindrom ekstrapiramidal, sindrom neuroleptic malignan dan peningkatan interval QTC yang dapat mempengaruhi outcome pasien.

**Kata kunci:** Antipsikotik; interaksi obat; rawat inap; Rumah Sakit Jiwa; skizofrenia

**Abstract. Analysis of Potential Antipsychotic Drug Interaction in Schizophrenic Patient at a Mental Health Hospital in Southeast Sulawesi Province.** Antipsychotic combination therapy is used in schizophrenic patients to increase efficacy but might lead to potential drug interactions and adverse effect. This study aimed to determine and identify factors associated with the potential drug interaction of antipsychotics in schizophrenic patients. This cross-sectional and descriptive analytics study was conducted on schizophrenic patient using secondary data from the medical records of inpatients in 2021 from the Mental Hospital of Southeast Sulawesi Province. The results showed that drug interaction potential occurred in 92% of patients with a major interaction rate of 54%, moderate 30% and minor 16%. Potential pharmacodynamic interactions dominate with 84% compared to 16% for pharmacokinetic interactions. Most of the antipsychotics used were 33.5% risperidon, then 23.7% chlorpromazine, and 20.4% haloperidol. The most common combinations were two combinations, namely risperidon and clozapine (34.09%), and three combinations, namely haloperidol, chlorpromazine, and risperidon (20.45%). Fisher's analysis showed a significant relationship between the number of drugs and potential interactions with a p-value of 0.039 but not related to age, sex and co-morbidities ( $p > 0.05$ ). Potential interactions were related to the number of drugs received and need to be considered because they cause serious side effects

such as extrapyramidal syndrome, malignant neuroleptic syndrome and increased QTC interval which can affect patient outcomes.

**Keywords:** Antipsychotic; drug interaction; inpatient; mental health hospital; schizophrenia

---

## 1. Pendahuluan

Skizofrenia adalah penyakit gangguan mental yang ditandai dengan delusi dan halusinasi serta emosi tak wajar. Laporan dari *Global Burden of Disease* tahun 2017 yang dikutip oleh (He *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa prevalensi skizofrenia didunia adalah 1% (0,3%-0,7%) atau 19,78 juta jiwa meningkat 62,74% dari tahun 1990. Laporan dari *World Health Organization* pada awal tahun 2022 menyatakan bahwa terdapat 24 juta orang atau 1 dari 300 (0,32%) yang menderita skizofrenia (World Health Organization, 2022) Studi metaanalisis terkait Studi meta analisis terkait prevalensi skizofrenia dari 188 studi di 46 negara ditemukan sekitar 4 dari 1000 populasi manusia berisiko terkena skizofrenia, angka ini lebih tinggi pada negara-negara kategori maju dibanding negara berkembang dimana jika di asia lebih banyak di Asia Timur dan Asia Selatan (Charlson *et al.*, 2018). Satu koma enam juta penduduk Indonesia ditemukan mengidap skizofrenia atau 6,7 dari 1000 penduduk dimana Sulawesi tenggara ada 5,6 orang untuk setiap 1000 penduduk (RISKESDAS, 2018).

Klasifikasi gejala skizofrenia dibagi menjadi gejala positif dan gejala negatif serta yang terkait dengan fungsi kognitif. Gejala positif terkait dengan efek psikosis yaitu delusi dan halusinasi serta efek disorganisasi seperti agitasi dan ketidakteraturan pembicaraan. Gejala negatif ditandai dengan retardasi psikomotor, anti sosial, efek datar, kehilangan inisiatif dan kehilangan fungsi eksekutif dan alogia (Kelly *et al.*, 2016). Status klinik yang berubah dari gejala positif dan negatif dapat dilihat dari perubahan fungsional dan sosial pasien yaitu ukuran efektifitas terapi skizofrenia yang menjadi tujuan dari terapi skizofrenia (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Terapi yang dipilih pada pasien skizofrenia tersebut didasarkan atas gejala pasien, faktor risiko dan faktor obat yaitu efek samping, farmakokinetik-toksisitas dan interaksi obat yang menjadi pertimbangan pemilihan obat selain faktor ekonomi (Remington *et al.*, 2017). Terapi kombinasi yang digunakan berisiko pada kejadian *Drug Related Problems* (DRP) yang disebabkan interaksi obat sehingga menimbulkan *Adverse Drug Reaction* (ADR). Studi di Jepang menemukan polifarmasi antipsikotik yang mengancam jiwa lebih tinggi dibanding antipsikotik yang non polifarmasi yaitu 5,8% dibanding 1,8% (Ayani *et al.*, 2021). Kejadian DRP akibat interaksi obat dilaporkan terjadi di Thailand dimana 50% obat yang tidak dibutuhkan dalam penanganan akibat efek samping ekstrapiramidal serta kombinasi injeksi aksi panjang dan oral antipsikotik (Suansanae & Sathienluckana, 2016). Mortalitas meningkat 2,46 kali dengan penggunaan kombinasi antipsikotik meskipun hubungan kematian antara

penggunaan monoterapi dan kombinasi hanya 1,48 kali namun penggunaan kombinasi perlu dihindari untuk mengurangi kejadian yang tidak diinginkan dari adanya interaksi obat tersebut (Yasui-Furukori & Shimoda, 2020).

DRP berpotensi besar pada penggunaan dua antipsikotik secara bersamaan atau lebih termasuk kombinasi dengan antidepresan, ansiolitik, atau hipnotik dengan *single* antipsikotik yang didefinisikan sebagai polifarmasi (Lin, 2021). Polifarmasi ini berpotensi meningkatkan efek samping akibat interaksi obat yang berefek buruk pada kualitas hidup pasien sehingga penggunaan monoterapi lebih dipilih (Tandon *et al.*, 2020). Antipsikotik tunggal yang digunakan juga tidak luput dari efek samping seperti laporan penggunaan klopazin pada kondisi akut yang terbukti meningkatkan kadar prolaktin sehingga menjadi risiko gangguan menstruasi pada pasien perempuan (Huhn *et al.*, 2019). Penelitian Doménech-Matamoros (2020). mendapatkan kejadian sindrom metabolik yang terbukti terjadi dari penggunaan antipsikotik atipikal baik tunggal maupun kombinasi Efikasi antipsikotik yang sering dikombinasikan dengan obat lain, namun penggunaan kombinasi antipsikotik termasuk penggunaan bersama obat lainnya ini berpotensi besar untuk terjadinya interaksi obat yang dapat menurunkan efikasi obat dan meningkatkan kejadian efek samping obat yang tidak diinginkan sehingga berakibat buruk pada kondisi pasien. Evaluasi kejadian interaksi obat perlu dilakukan khususnya di RSJ Prov Sultra karena penelitian sejenis belum pernah dilakukan untuk meminimalkan kejadian yang tidak diinginkan terkait terapi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian *Drug Related Problems* yaitu potensi interaksi obat dari penggunaan kombinasi antipsikotik maupun dengan obat lain.

## **2. Bahan dan Metode**

### **2.1. Rancangan penelitian**

Penelitian ini adalah studi potong lintang dimana data disajikan secara deskriptif. Data diambil secara retrospektif dari rekam medik pasien skizofrenia di rawat inap Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020.

### **2.2. Kriteria pasien**

#### **2.2.1. Kriteria inklusi penelitian**

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu (a) pasien rawat inap yang terdiagnosa skizofrenia umur 17-60 tahun dan mendapatkan terapi obat, (b) pasien dengan data rekam medis lengkap (nama pasien jenis kelamin, usia (tahun), pekerjaan, status pernikahan, diagnosis, tanda-tanda vital, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, hasil laboratorium, dan regimen terapi), (c) kriteria obat yang digunakan adalah obat-obat yang digunakan pasien skizofrenia yang terdapat dalam rekam medik.

### 2.2.2. Kriteria eksklusi penelitian

Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien yang dinyatakan meninggal dan pasien dengan pulang paksa.

### 2.3. Populasi dan sampel

Populasi adalah seluruh pasien yang didiagnosis skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Sampel diambil secara purposif berdasarkan kriteria. Hasil perhitungan rumus besar sampel dari Lemeshow idapatkan 88 orang sampel dari populasi 960 pasien dengan derajat koefisien konfidensi 95% dan proporsi 0,5 (Ogston *et al.*, 1991).

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P \cdot Q}{d^2 (N - 1) + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

$$n = \frac{960 \times (1,96)^2 \times 0,5 \times (1 - 0,5)}{(0,1)^2 \times (960 - 1) + (1,96)^2 \times 0,5 \times (1 - 0,5)}$$

**Persamaan 1.** Rumus perhitungan sampel Lemeshow yang diambil secara purposif di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020 (Lemeshow *et al.*, 1997).

### 2.4. Pengumpulan dan analisis data

Data pasien tahun 2020 diambil di bagian rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara yang meliputi data pasien dan data pengobatan. Data pasien terdiri dari jenis kelamin, umur, pekerjaan, tingkat pendidikan dan status pernikahan, tipe skizofrenia serta penyakit penyerta. Data pengobatan terdiri dari jenis dan golongan obat, rute dan bentuk sediaan obat, jenis obat kombinasi termasuk penggunaan obat selain antipsikotik.

### 2.5. Identifikasi potensi interaksi antar obat dan analisis hubungan antar variabel

Identifikasi kejadian interaksi antar obat menggunakan *software drug interaction checker* dari WebMD dan *medscape online* serta *stockley drug interactions*. Interaksi obat diklasifikasi menjadi beberapa kategori. Kategori “*major*” jika mengancam kehidupan/nyawa pasien atau membutuhkan terapi tambahan untuk meminimalkan atau mencegah efek samping serius. Kategori “*moderate*” jika interaksi dapat menyebabkan gangguan langsung pada pasien dimana kemungkinan besar terjadinya efek tersebut yang membutuhkan perubahan regimen terapi. Kategori “*minor*” jika interaksi menyebabkan efek klinik yang tidak signifikan yang dapat dimasukkan dalam kategori efek samping dimana tidak memerlukan perubahan terapi.

Penggolongan jenis interaksi “farmakodinamik” adalah jika hasil interaksi menunjukkan perubahan pada efek obat baik efek terapi maupun efek samping. Interaksi “farmakokinetika” mengakibatkan perubahan kadar obat pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi yang termanifestasi dalam perubahan efek. Hubungan kejadian interaksi dengan berbagai variabel pasien digunakan analisis komparatif kategorik tidak berpasangan yaitu uji *fisher* sebagai alternatif uji *chi-square* yang menyatakan adanya hubungan jika nilai  $p < 0,05$ .

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### 3.1. Karakteristik subyek penelitian

Jumlah pasien seperti pada Tabel 1 menunjukkan sebagian besar pasien adalah laki-laki 80% dengan kebanyakan terjadi pada tingkat usia muda yaitu antara 25-33 tahun (48,9%). Data pada penelitian ini juga ditemukan oleh He *et al.*, (2020) bahwa insidensi skizofrenia terjadi di usia muda 20-29 tahun dan 25-33 tahun dimana tahun yang hilang akibat kematian dini dan penyakit atau DALYS juga ada di umur 30-34 dan 35-39 tahun. Tingkat pendidikan pasien sebagian besar adalah SMA (47,7%) dan tidak bekerja (37%) namun yang berwiraswasta juga cukup tinggi (28,9%). Dari status pernikahan sebagian besar belum menikah (59%) disusul yang sudah menikah (33%). Data epidemiologi global menemukan hal yang mirip bahwa pasien skizofrenia umumnya tidak bekerja dan tunawisma dan hidup dalam kemiskinan dengan tidak mampu merawat diri sendiri, menjadi hal yang menyebabkan skizofrenia banyak terjadi di usia muda dan belum menikah (Charlson *et al.*, 2018).

**Tabel 1.** Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, pekerjaan dan status pernikahan. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara (2020).

Karakteristik Pasien	Klasifikasi	Jumlah Pasien	Persentase (%)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	71	80,7	
	Perempuan	17	19,3	
Usia	17-24 tahun	20	22,7	
	25-33 tahun	43	48,9	
	34-42 tahun	18	20,4	
	43-51 tahun	5	5,7	
	52-60 tahun	2	2,3	
	Tingkat Pendidikan	SD	12	13,6
SMP		19	21,6	
SMA		42	47,7	
SMK		4	4,5	
D3		2	2,3	
D4		1	1,1	
S1		8	9,2	
Pekerjaan		Tidak bekerja	33	37,5
	Petani	11	12,5	
	Nelayan	3	3,4	
	Pedagang	2	2,3	
	Pelajar	1	1,1	
	PNS	4	4,5	
	IRT	9	10,3	
	Wiraswasta	25	28,4	
	Status Pernikahan	Kawin	29	32,9
		Belum kawin	52	59,1
Janda		2	2,3	
Duda		5	5,7	
Total		88	100	

**Tabel 2.** Distribusi jenis dan penggolongan obat pada pasien skizofrenia rawat inap Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Keterangan: p.o = per oral, i.v = intravena.

Golongan Obat	Jenis Obat	Dosis (mg) / rute	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Benzodiapin	Diazepam	10/p.o; 2/i.v	5	2,3
Butirofenom (Antipsikotik I)	Haloperidol	1,5/p.p; 5/i.v	44	20,4
Phenothiazin (Antipsikotik I)	Klorpromazin	50; 100/p.o	51	23,7
Fenotiazin (Antipsikotik I)	Trifluoperazin	20/p.o	3	1,4
Dibenzodiazepin (Antipsikotik II)	Klozapin	25/p.o	30	14
Benzisoksazol (Antipsikotik II)	Risperidon	2/p.o	72	33,5
Antikolinergik	Triheksifenidil	2,5/p.o	10	4,7
Total			215	100

**Tabel 3.** Distribusi penggunaan obat antipsikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik PSJ Prov. Sulawesi Tenggara (2020). Keterangan: HLP = Haloperidol, CPZ = Klorpromazin, RSP = Risperidon, TFP = Trifluoperazin, DZ = Diazepam, dan Inj = Injeksi.

Kelompok Terapi	Nama Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Tunggal	RSP	7	8
Kombinasi	RSP + Klozapin	31	35,3
	RSP + CPZ	15	17
	CPZ + HLP + Triheksifenidil	5	5,7
	DZ + Triheksifenidil + CPZ	1	1,1
	(Inj HLP + HLP) + CPZ	3	3,4
	Inj HLP + CPZ + TFP	3	3,4
	Inj HLP + RSP + CPZ	17	19,3
	(Inj HLP + HLP) + RSP + CPZ	2	2,3
	(Inj HLP + HLP) CPZ + Triheksifenidil	4	4,5
	Total		88

Profil penggunaan obat pada Tabel 2, golongan obat yang paling banyak diresepkan pada 88 pasien adalah benzisoksazol yaitu antipsikotik generasi 2 risperidon (33,5%) dan di ikuti oleh fenotiazin yaitu klorpromazin (22,7%) antipsikotik generasi 1 serta butirofenon yaitu haloperidol (20,4%), sebagian besar obat yang diberikan pada pasien adalah kombinasi (92%) dan hanya 8% penggunaan tunggal seperti ditunjukkan pada Tabel 3. Kombinasi 3 macam obat adalah yang paling banyak yaitu 73,4% dan sisanya (18,7%) kombinasi 2 obat. Jenis kombinasi yang paling banyak pada tabel 3 adalah adalah risperidon dan klozapin lalu 3 kombinasi yaitu klorpromazin, risperidon dan haloperidol. Kombinasi yang paling sedikit hanya satu yaitu diazepam, triheksifenidil dan haloperidol. Penggunaan obat antipsikotik kombinasi ini termasuk kategori polifarmasi yang didefinisikan sebagai penggunaan 2 obat atau lebih antipsikotik secara bersamaan (Kasteridis *et al.*, 2019) yang berpotensi besar tidak rasional akibat potensi interaksi yang dapat menyebabkan adverse event sehingga termasuk karegori

Drug Related Problems (DRP). Penggunaan antipsikotik polifarmasi di Asia yaitu China dan Jepang ditemukan tinggi yaitu 12,7% dan 19,9% (Qiu *et al.*, 2018). Penggunaan polifarmasi ini akan berpotensi besar untuk terjadinya interaksi obat yang dapat menyebabkan tingginya mortalitas dan morbiditas pada pasien (Edinoff *et al.*, 2022).

**Tabel 4.** Jenis kombinasi dengan potensi interaksi melalui mekanisme farmakodinamik dan berdasarkan tingkat keparahan obat antipsikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2020. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara (2020). Keterangan: NMS = *Neuroleptic Malignant Syndrome*; QTC = *QT corrected*.

Obat A	Obat B	Tingkat Keparahan	Frekuensi (n)	Potensi Wujud Interaksi
Risperidon	Haloperidol	Mayor	19	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan NMS 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek sedasi
	Klozapin		31	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan neuroleptic malignant syndrome
Haloperidol	Klorpromazin		34	1. Peningkatan interval QTC 2. Keduanya meningkatkan efek antidopaminergik termasuk simtom ekstrapiramidal dan NMS 3. Keduanya meningkatkan efek sedasi
	Trifluoperazin		3	Peningkatan interval QTC
Klorpromazin	Trifluoperazin		3	Peningkatan interval QTC
	Triheksifenidil		10	Peningkatan efek triheksifenidil
Risperidon	Klorpromazin	Moderate	34	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan NMS
Haloperidol	Trifluoperazin		3	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan neuroleptic malignant syndrome
	Triheksifenidil		9	Meningkatkan efek THP, potensi efek aditif antiklonergik
Klorpromazin	Triheksifenidil		10	1. Peningkatan efek THP, potensi meningkat efek antikolinergik 2. Menurunkan efek klorpromazin dengan antagonisme
	Diazepam		1	Meningkatkan efek sedasi
	Total		157	

Penelitian Jayaram *et al.*, (2006) ditemukan bahwa penggunaan risperidon adalah yang paling banyak digunakan baik pada dua kombinasi maupun tiga kombinasi. Risperidon mengatasi gejala positif dan negatif namun risperidon memiliki tingkat kejadian efek samping 75% dimana 20% adalah efek antikolinergik dan pada penelitian (Komossa *et al.*, 2011) menyatakan bahwa dibanding antipsikotik lain risperidon lebih menonjol pada efek samping sindrom ekstrapiramidal. Efek samping risperidon berhubungan dengan dosis, dimana dosis 100 mg lebih banyak kejadian efek samping dibanding dosis 75 mg, dengan efek samping yang sering muncul adalah sakit kepala, hiperprolaktinemia peningkatan berat badan dan insomnia meski secara umum aman dan efektif (Filts *et al.*, 2022). Penggunaan risperidon perlu dilakukan monitoring efek samping obat terutama jika dikombinasikan dengan antipsikotik lain.

Antikolinergik dalam penelitian ini digunakan untuk tujuan mengatasi efek samping ekstrapiramidal. Antipsikotik dapat menginduksi sindrom ekstrapiramidal, namun dalam beberapa penelitian ditemukan penggunaan antikolinergik justru dapat memperburuk efek samping antikolinergik dari antipsikotik yang digunakan (Pereira & Albert, 2017). Penelitian ini antikolinergik triheksifenidil dikombinasikan dengan klorpromazin dan haloperidol. Potensi interaksi dari dua jenis kombinasi adalah kategori *moderate*, penggunaan dua macam kombinasi tersebut dapat meningkatkan efek samping ekstrapiramidal sehingga perlu dimonitoring efek samping obatnya. Studi di China menemukan kombinasi risperidon dengan aripiprazol dan antikolinergik memiliki waktu rerata penghentian terapi lebih banyak atau *time to discontinuation* (TTD 7 bulan) dan *time discontinuation rate* (TDR 6,8 bulan) dibanding antipsikotik lain selama pengamatan 3 tahun (Zhang *et al.*, 2022). TTD dan TRD yang tinggi ini berhubungan dengan rendahnya efektivitas.

### 3.2. Interaksi obat antipsikotik

Tingkat keparahan pada Tabel 4 dan Tabel 5, interaksi banyak berpotensi terjadi dalam kategori *mayor* yaitu 43,30% dan di susul dengan kategori *minor* 32,03% lalu *moderate* 24,67%. Potensi interaksi secara keseluruhan melalui mekanisme farmakokinetika terjadi di kategori minor, sedangkan melalui mekanisme farmakodinamik sebagian besar pada kategori mayor (63,70%) dan sisanya kategori moderate 36,30%. Interaksi kategori *mayor* ini memberikan efek sindrom ekstrapiramidal dan sindrom neuroleptik malignan (SNM), peningkatan efek sedasi dan perpanjangan interval QTC, hal ini memerlukan pertimbangan pemberian obatnya dan monitoring karena dapat membahayakan jiwa pasien terutama SNM yang ditandai dengan kekuan otot, demam bahkan perubahan status mental akibat terblokirnya reseptor dopamin (Jia *et al.*, 2022). Faktor risiko SNM lebih sering terjadi pada laki-laki dengan kondisi bingung, dehidrasi dan delirium, polifarmasi antipsikotik, peningkatan dosis antipsikotik dan kombinasi dengan aripiprazol (Sarkar & Gupta, 2017). Penelitian lain juga

menemukan kategori mayor yang terbanyak dengan jenis antipsikotik risperidon (Sunny *et al.*, 2022). Klozapin juga menyebabkan SNM yang ditandai dengan takikardi, takipnea, diaphoresis karena mekanismenya yang aktif terhadap reseptor muskarinik dan adrenergik sehingga data laboratorium yang perlu diperiksa adalah peningkatan kadar kreatinin kinase (CK) dan leukositosis (Belvederi *et al.*, 2015). Efek sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang ditandai dengan tremor, bradykinesia, kekakuan otot, disforia dan apatis serta gangguan kognitif berhubungan dengan penggunaan risperidon termasuk olanzapin yang linier dengan peningkatan dosis selain haloperidol (Musco *et al.*, 2019).

**Tabel 5.** Jenis kombinasi obat dengan potensi interaksi melalui mekanisme farmakokinetika dan tingkat keparahan anti psikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2020. Keterangan: CYP2D6 = enzim sitokrom 2D6.

Jenis Kombinasi		Tingkat Keparahan	Frekuensi (n)	Potensi Wujud Interaksi
Haloperidol	Klorpromazin	Minor	44	Meningkatkan kadar klorpromazin melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
	Risperidon		17	Meningkatkan kadar risperidon melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
	Trifluoperazin		3	Meningkatkan kadar trifluoperazin melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
Triheksifenidil	klorpromazin	Minor	10	Menurunkan kadar klorpromazin (tidak pasti)
Total			74	

Penelitian ini ditemukan haloperidol yaitu antipsikotik tipikal atau generasi pertama yang juga terbanyak digunakan. Haloperidol dikombinasikan dengan sesama antipsikotik tipikal yaitu klorpromazin dan risperidon yaitu antipsikotik atipikal atau generasi 2. Efek potensi interaksi haloperidol sebagian besar kategori mayor yang berhubungan dengan perpanjangan interval QTC. Efek interaksi ini perlu dimonitoring karena perpanjangan QTC menyebabkan risiko tinggi kematian mendadak dari penyakit jantung terutama jika diberikan secara intravena (Edinoff *et al.*, 2022), hal ini perlu perhatian klinisi karena dalam penelitian ini sebagian besar haloperidol digunakan secara injeksi dan juga kombinasi dengan risperidon yang sama-sama berefek pada perpanjangan interval QTC jantung, namun penelitian terbaru menemukan gangguan jantung lebih tepat dengan melihat penurunan kapasitas deselerasi (DC) denyut jantung (*Heart Rate (HR)*) dibanding pelebaran QT pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik meski penurunan DC tidak berhubungan dengan dosis pada klorpromazin dan klozapin (Okayasu *et al.*, 2023).

### 3.3. Hubungan interaksi dengan karakteristik pasien

Hubungan interaksi dengan berbagai variabel karakteristik pasien di gunakan uji *chi-square* namun tidak memenuhi syarat karena sel yang nilai *expected*-nya kurang dari 5 ada 50% sehingga digunakan uji alternatifnya yaitu uji *fisher*. Hasil uji *fisher* dapat dilihat pada Tabel 6 yang menunjukkan jumlah obat yang diterima pasien berhubungan dengan potensi terjadinya interaksi dengan nilai  $p$  0,039. Penelitian ini ditemukan potensi interaksi yang terjadi pada kombinasi 2 obat lebih banyak (56,8%) dibanding kombinasi 3 obat (43,2%), namun itu karena jumlah penggunaan dua kombinasi yang lebih banyak dibanding tiga kombinasi. Penggunaan yang polifarmasi pada pasien skizofrenia tetap perlu diperhatikan karena akan berpotensi menyebabkan kejadian efek samping baik NMS maupun EPS (Edinoff *et al.*, 2022; Musco *et al.*, 2019). Hubungan interaksi dengan penyakit penyerta tidak ditemukan keterkaitan signifikan dengan nilai  $p$  1,0 yang sama seperti faktor kelompok umur dan jenis kelamin ( $p > 0,05$ ). Pasien dengan penyakit penyerta lebih banyak berpotensi untuk terjadi interaksi (88,9%) dibanding yang tidak memiliki penyakit penyerta (11,1%). Kelompok umur, kejadian interaksi lebih banyak terjadi pada umur <40 tahun (90%) dibanding >40 tahun (10%) meski potensi tidak terjadi interaksi lebih banyak di kelompok umur <40 tahun. Kelompok jenis kelamin dapat dilihat bahwa laki-laki lebih banyak mengalami kejadian potensi interaksi (77,8%) dibanding perempuan (22,2%) termasuk potensi untuk tidak terjadinya interaksi. Kejadian interaksi yang lebih besar pada laki-laki dibanding perempuan dalam penelitian ini dikarenakan jumlah penderita yang lebih banyak pada laki-laki, sama seperti yang dilaporkan He *et al.*, (2021) dimana penderita skizofrenia pada laki-laki 6,51 juta (95% UI = 4.86 sampai 8.02 juta) dan perempuan hanya 6,14 juta jiwa (95% UI = 4.61 sampai 7.54 juta), hal ini juga juga menyebabkan jumlah insidensi tahun yang hilang karena kematian dini, dan penyakit atau DALYs juga lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan meskipun sama di umur diatas 75 tahun (He *et al.*, 2021). Penelitian Musco *et al.*, (2019) terdapat hubungan positif antara umur dengan efek samping EPS khususnya tardive dyskinesia namun berhubungan negatif dengan aktsia dan distonia.

Polifarmasi antipsikotik akan mengganggu *outcome* klinis yang diharapkan pada pasien terutama potensi interaksi itu kategori *mayor* dan ini perlu diperhatikan terutama pada pasien skizofrenia yang lebih banyak menggunakan kombinasi obat. Farmasis berperan lebih banyak untuk mencegah DRP potensial yang dapat menyebabkan *adverse drug reactions*/ADRs dengan komunikasi yang baik dengan dokter pemberi resep, hal ini penting karena pencegahan DRP dari potensi interaksi ini selain untuk mencapai *outcome* klinis yang diharapkan juga akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Monitoring terapi terutama monitoring efek samping perlu

dilakukan secara berkala untuk mengurangi dampak dari ADRs, karena laporan dari beberapa rumah sakit di Surabaya, apoteker yang melaporkan ADR masih kurang (Musdar T.A, dkk 2021). Selain itu keterlibatan apoteker secara interpersonal dapat meningkatkan pelaporan ADRs melalui komunikasi yang baik dengan pasien (Amalia *et al.*, 2022). Keterbatasan penelitian ini ada pada sumber data yang digunakan adalah data sekunder dari rekam medis serta penilaian wujud interaksi secara teoritis. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan secara langsung berupa monitoring efek samping sebagai wujud interaksi untuk memberi gambaran yang lengkap dan faktual akibat dari interaksi obat.

**Tabel 6.** Analisis *fisher* hubungan interaksi dengan berbagai factor sesuai dengan karakteristik pasien. Keterangan: (\*) = signifikan ( $p < 0,05$ ).

Faktor	Klasifikasi	Potensi Interaksi		Nilai p
		Ya	Tidak	
Jenis Kelamin	Laki-laki	63	7	0,337
	Perempuan	18	0	
Kelompok umur	<40	73	6	0,543
	>40	8	1	
Penyakit penyerta	Dengan penyerta	72	7	1,0
	Tanpa penyerta	9	0	
Jumlah obat	$\leq 2$	46	7	0,039*
	$\geq 3$	35	0	

#### 4. Kesimpulan

Pasien dengan total 88 persepsian terdapat potensi interaksi obat sebanyak 92%. Sebagian besar memiliki signifikansi mayor (54%) pada fase farmakodinamik (84%). Kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah risperidon dan klopazin (34,09%) lalu haloperidol, klorpromazin dan risperidon (20,45%). Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah obat yang diterima dengan kejadian interaksi ( $p = 0,039$ ).

#### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada seluruh staf rekam medis dan bagian Diklat Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara atas kerjasamanya dalam proses pengambilan data dan terlaksananya penelitian ini.

#### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

#### Daftar Pustaka

- Amalia, M.A., Pribadi, P., dan Hapsari, W.S. (2022). Empirical Test of Pharmacy Staff-Patient Relationship Quality Model in Public Health Center: Structural Equation Modeling-Partial Least Square Approach. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(02), 122-131. DOI: 10.20961/jpscr.v7i2.52010
- Ayani, N., Morimoto, T., Sakuma, M., Kikuchi, T., Watanabe, K., dan Narumoto, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy Is Associated with Adverse Drug Events in Psychiatric Inpatients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(4), 397-402.
- Belvederi, M. M., Guaglianone, A., Bugliani, M., Calcagno, P., Respino, M., Serafini, G.,

- Innamorati, M., Pompili, M., dan Amore, M. (2015). Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R&D*, 15(1), 45–62. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., dan Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chisholm-Burns, M. A., Schwinghammer, T. L., Wells, B. G., Malone, P. M., Kolesar, J. M., dan DiPiro, J. T. (2016). *Pharmacotherapy Principles & Practice (4th ed.)*. McGraw-Hill Education.
- Doménech-Matamoros, P. (2020). Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 22(2), 80–86.
- Edinoff, A. N., Ellis, E. D., Nussdorf, L. M., Hill, T. W., Cornett, E. M., Kaye, A. M., dan Kaye, A. D. (2022). Antipsychotic Polypharmacy-Related Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Comprehensive Review. *Neurology International*, 14(1), 294–309.
- Filts, Y., Litman, R. E., Martínez, J., Anta, L., Naber, D., dan Correll, C. U. (2022). Long-Term Efficacy and Safety of Once-Monthly Risperidon ISM® in The Treatment of Schizophrenia: Results from a 12-Month Open-Label Extension Study. *Schizophrenia Research*, 239, 83–91. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2021.11.030>
- He, H., Liu, Q., Li, N., Guo, L., Gao, F., Bai, L., Gao, F., dan Lyu, J. (2021). Trends in The Incidence and DALYs of Schizophrenia at the Global, Regional and National Levels: Results from The Global Burden of Disease Study 2017 – CORRIGENDUM. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 30, e30.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., dan Leucht, S. (2019). Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for The Acute Treatment of Adults with Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet*, 394(10202).
- Jayaram, M. B., Hosalli, P., dan Stroup, T. S. (2006). Risperidon Versus Olanzapine for Schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005237.pub2>
- Jia, N., Li, Z., Li, X., Jin, M., Liu, Y., Cui, X., Hu, G., Liu, Y., He, Y., dan Yu, Q. (2022). Long-Term Effects of Antipsychotics on Mortality in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44(6), 664–673. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2306>
- Kasteridis, P., Ride, J., Gutacker, N., Aylott, L., Dare, C., Doran, T., Gilbody, S., Goddard, M., Gravelle, H., Kendrick, T., Mason, A., Rice, N., Siddiqi, N., Williams, R., dan Jacobs, R. (2019). Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People With Serious Mental Illness in England. *Psychiatric Services*, 70(8), 650–656. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
- Kelly, D. L., Rowland, L. M., Patchan, K. M., Sullivan, K., Earl, A., Raley, H., Liu, F., Feldman, S., dan McMahon, R. P. (2016). Schizophrenia Clinical Symptom Differences in Women vs. Men with and without a History of Childhood Physical Abuse. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/S13034-016-0092-9>
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., dan Leucht, S. (2011). Risperidon Versus Other Atypical Antipsychotics for Schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006626.pub2>
- Lemeshow S., Klar J., Lwanga SK., dan Hosmer DW., (1997). *Adequacy Of Sample Size In Health Studie*, diterjemahkan oleh Pramono D., Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Lin, S. K. (2021). Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or A Fashion? In

- International *Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(2),125-131.
- Musco, S., Ruekert, L., Myers, J., Anderson, D., Welling, M., dan Cunningham, E. A. (2019). Characteristics of Patients Experiencing Extrapyramidal Symptoms or Other Movement Disorders Related to Dopamine Receptor Blocking Agent Therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(4), 336–343. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001061>
- Musdar, T.A., Nadhafi, M.T., Lestiono, Lichijati, Athiyah U., dan Nita Y. (2021). Faktor yang Mempengaruhi Praktik Pelaporan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) oleh Apoteker di Beberapa Rumah Sakit di Surabaya. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(02), 96-110. DOI: 10.20961/jpscr.v6i2.49794
- Ogston, S. A., Lemeshow, S., Hosmer, D. W., Klar, J., dan Lwanga, S. K. (1991). Adequacy of Sample Size in Health Studies. *Biometrics*, 47(1). <https://doi.org/10.2307/2532527>
- Okayasu, H., Shinozaki, T., Takano, Y., Sugawara, N., Fujii, K., Yasui-Furukouri, N., Ozeki, Y., dan Shimoda, K. (2023). Effect of Antipsychotic Use by Patients with Schizophrenia on Deceleration Capacity and its Relation to The Corrected QT Interval. *General Hospital Psychiatry*, 81, 15-21. <https://doi.org/10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2023.01.005>
- Pereira, S. R., dan Albert, M. (2017). Anticholinergic Discontinuation for Antipsychotic-Induced Extra-Pyramidal Symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Qiu, H., He, Y., Zhang, Y., He, M., Liu, J., Chi, R., Si, T., Wang, H., dan Dong, W. (2018). Antipsychotic Polypharmacy in The Treatment of Schizophrenia in China and Japan. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(12), 1202–1212.
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., dan Teehan, M. (2017). Canadian Schizophrenia Guidelines Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 604–616.
- RISKESDAS. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sarkar, S., dan Gupta, N. (2017). Drug Information Update. Atypical Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Nuances and Pragmatics of The Association. *BJPsych Bulletin*, 41(4), 211–216. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.116.053736>
- Suansanae, T., dan Sathienluckana, T. (2016). A Study on Drug-Related Problems In Schizophrenia Patients at Outpatient Department. *Journal of Pharmacy Practice*, 29(3).
- Sunny, S., Prabhu, S., Chand, S., UP, N., Chacko, C. S., dan Joel, J. J. (2022). Assessment of Drug-Drug Interactions among Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Pharmacist-Led Study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 13, 100930.
- Tandon, R., Lenderking, W. R., Weiss, C., Shalhoub, H., Barbosa, C. D., Chen, J., Greene, M., Meehan, S. R., Duvold, L. B., Arango, C., Agid, O., dan Castle, D. (2020). The Impact on Functioning of Second-Generation Antipsychotic Medication Side Effects for Patients with Schizophrenia: A Worldwide, Cross-Sectional, Web-Based Survey. *Annals of General Psychiatry*, 19(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00292-5>
- World Health Organization (2022). Schizophrenia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (Accessed 09th February 2023).
- Yasui-Furukori, N., dan Shimoda, K. (2020). Recent Trends in Antipsychotic Polypharmacy in The Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reports*, 40(3).
- Zhang, L., He, S., He, L., Yu, W., He, S., Li, Y., Yu, Y., Zheng, Q., Huang, J., Shen, Y., dan Li, H. (2022). Long-Term Antipsychotic Effectiveness and Comparison of the Efficacy of Monotherapy and Polypharmacy in Schizophrenia: A 3-Years Follow-Up “Real World” Study in China. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860713>

