

Identifikasi *Drug Related Problems* pada Pasien Skizofrenia dengan Komorbid di RSJ dr. H Marzoeki Mahdi Bogor

Identification of Drug-Related Problems in Schizophrenic Patients with Comorbidities at RSJ dr. H Marzoeki Mahdi Bogor

Witri Resmiati^{*1}, Wawaimuli Arozal², Dian Ratih Laksmiawati³

¹ Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

² Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

³ Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

*Corresponding author email: witriresmi@gmail.com

ABSTRAK

Pada pasien skizofrenia, penyakit fisik atau komorbid merupakan salah satu penyebab yang potensial untuk mengurangi harapan hidup penderitanya. Penggunaan psikofarmaka bersamaan dengan obat untuk terapi komorbid memiliki risiko terhadap kejadian masalah terkait obat (*Drug Related Problems*). Identifikasi kasus masalah terkait obat (DRP) pada penelitian ini dilakukan terhadap obat yang digunakan oleh pasien yang dirawat di ruang stabilisasi RSJ dr. H Marzoeki Mahdi Bogor selama periode Agustus – Oktober tahun 2021. Metode penelitian menggunakan desain *cohort* dengan pendekatan prospektif dan data dianalisis secara deskriptif. Klasifikasi kejadian DRP dilakukan sesuai dengan klasifikasi PCNE versi 9.0 yang ditetapkan oleh *Pharmaceutical Care Network Europe Association*. Dari 125 pasien skizofrenia yang diamati, diperoleh data demografi pasien skizofrenia disertai komorbid adalah sebagian besar dengan jenis kelamin pria sebanyak 74 pasien (59,2 %), 59 pasien (47,2 %) tergolong kelompok usia 41 – 60 tahun, dan jenis penyakit penyerta tertinggi yang ditemukan adalah hipertensi berjumlah 77 pasien (61,6 %). Kasus DRP yang telah diidentifikasi sebanyak 56 kasus DRP pada 44 pasien, dengan kasus terbanyak pada domain P2.1 yaitu efek obat yang merugikan (yang dapat terjadi) sebanyak 32 kasus (57,14%). Penyebab terjadinya DRP berkaitan dengan pemilihan obat (C1) yaitu C1.3 : Tidak ada indikasi untuk obat 15 kasus (26,79%), C1.4 : Kombinasi yang tidak tepat 7 kasus (12,50%), dan C1.7: banyak obat untuk satu indikasi 10 kasus (17,85%). Jumlah obat yang digunakan pasien, dan komorbiditas berpengaruh terhadap kasus DRP yang ditemukan pada pasien ($p < 0,05$).

Kata kunci: *Drug Related Problems*, komorbid, Skizofrenia

ABSTRACT

In schizophrenic patients, physical or comorbid illness is one of the potential causes to reduce the life expectancy of the patients. The use of psychopharmaceuticals together with drugs for comorbid therapy has a risk of drug-related problems cases. Identification of Drug Related Problems (DRP) in this study was conducted on the use of inpatient drugs at the stabilization room of RSJ dr. H Marzoeki Mahdi Bogor in period August – October 2021. The research method used a cohort design with a prospective approach and the data were analyzed descriptively. The classification of DRP events was carried out based on the PCNE Classification Version 9.0 developed by Pharmaceutical Care Network Europe Association. From the 125 schizophrenic patients who met the inclusion criteria, demographic data of schizophrenic patients with comorbidities were mostly male with 74 patients (59.2%), with 59 patients (47.2%) were the age group 41-60 years, and the most common type of comorbidity were hypertension in 77 patients (61.6%). There were 56 cases of DRP identified in 44 patients, with the highest frequency was in the P2.1 of problem domain (patient suffers or could suffers from an adverse drug events) observed 32 cases (57.14%). The most common cause of DRP is related to drug selection (C1) domain, with the causes of C1.3 (No indication for medication) 15 cases (26.79%), C1.4 (drug combination inappropriately) 7 cases (12.50%), and C1.7 (Too many drugs were used) 10 cases (17.85%). The amount of drugs used by the patient, and comorbidities affected the event of DRP ($p < 0.05$).

Keywords: *Drug Related Problems*, comorbid, Schizophrenia

Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan yang kompleks yang memiliki gejala heterogen seperti pikiran yang disorganisasi serta aneh, waham, halusinasi, afek yang tidak sesuai, dan gangguan

fungsi psikososial (Dipiro, 2020). Lamanya penyakit dan durasi pengobatan berkaitan dengan risiko tinggi yang secara signifikan terhadap berkembangnya penyakit fisik. Obat-obatan antipsikotik telah menjadi dasar dalam penatalaksanaan skizofrenia,

tetapi terdapat faktor risiko yang dapat mengurangi kepatuhan dan keberlanjutan terhadap penggunaan obat-obat tersebut (Abouzaid, 2014). Salah satu dari faktor risiko itu adalah adanya kejadian/reaksi yang tidak diharapkan antara lain ekstrapiramidal sindrom (EPS) seperti akatisia, yaitu gangguan gerak yang diinduksi oleh antipsikotik (Salem, 2017). Gejala motorik ekstrapiramidal lainnya yang merugikan adalah distonia akut dan gejala parkinson seperti bradikinesia tremor (Sykes, 2017). Berdasarkan penelitian (Malik, 2019) tentang Pola Peresepan Psikotropika Asia Timur (*Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern*) pada tahun 2017, ditemukan adanya tren peresepan polifarmasi antipsikotik yang dikombinasikan dengan anxiolitik, antidepresan dan antiparkinson. Pada penelitian (Arozal, 2019) di Indonesia, ditemukan adanya pola pengobatan antipsikotik yang kurang baik pada pasien skizofrenia yaitu pengobatan kombinasi antipsikotik yang memiliki risiko tinggi terhadap kejadian interaksi obat yang relevan secara klinis dan lebih dari 40% pemberian antipsikotik tanpa indikasi yang sesuai serta lebih dari 50 % pasien menerima dua atau lebih antipsikotik secara bersamaan. Pajanan dalam jangka waktu lama terhadap pengobatan antipsikotik, terutama antipsikotik generasi kedua, merupakan faktor risiko terhadap diabetes mellitus (DM), hipertensi dan CAD (De Hert, et.al. 2011). Penelitian terhadap perkembangan penyakit pada pasien skizofrenia menunjukkan bahwa pada 70% pasien yang diamati, berdasarkan riwayat penyakit dan penilaian fisik, dideteksi adanya penyakit fisik komorbid. Komorbiditas yang umum adalah hipertensi (21%), diabetes mellitus (15%), anemia (12%), TBC (7%), obesitas (6%) dan gangguan menstruasi (5%) (Nishanth, 2017). Sedangkan pada suatu penelitian mengenai masalah terkait obat pada pasien yang dirawat di departemen psikiatri di rumah sakit India, ditemukan bahwa kasus DRP yang paling umum adalah interaksi yang potensial terjadi dari obat-obat yang digunakan (*potential drug-drug interaction*) dan diikuti oleh reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reaction*) (Jayakumar, 2021).

RSJ dr. H Marzoeki Mahdi (RSJMM) Bogor merupakan rumah sakit jiwa tertua di Indonesia, dan bertugas memberikan pelayanan kesehatan dengan kekhususan di bidang penyakit jiwa. Pelayanan kesehatan berfokus pada pasien, baik pelayanan medis maupun pelayan penunjang medis, memerlukan kerjasama profesional yang terlibat di dalamnya untuk mencapai hasil terapi yang optimal. Penggunaan psikofarmaka bersama dengan obat-obat penyakit komorbid berpotensi terhadap penggunaan obat secara polifarmasi. Sedangkan polifarmasi dan penggunaan obat yang tidak tepat dapat menimbulkan permasalahan terkait obat. Belum adanya penelitian yang memaparkan penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia dengan komorbid di RSJMM, menjadi dasar dilakukannya penelitian untuk memperoleh

gambaran penggunaan obat pasien skizofrenia dengan komorbid di RSJMM. Selain itu, diperlukan identifikasi permasalahan terkait obat di dalam memantau penggunaan obat pasien dan analisis pengaruh dari faktor-faktor yang mempengaruhi terhadap kasus DRP yang ditemukan pada pasien skizofrenia dengan komorbid di ruang rawat inap stabilisasi di RSJMM. Sehingga informasi ini dapat digunakan sebagai rekomendasi apoteker klinis agar dapat menyelesaikan kasus DRP di dalam memantau penggunaan obat pasien skizofrenia dengan komorbid.

Metode Penelitian

Penelitian dilaksanakan dengan mengevaluasi penggunaan obat dan jumlah kasus DRP yang diamati pada pasien skizofrenia di ruang rawat inap stabilisasi RSJMM, menggunakan desain *cohort* dengan pendekatan prospektif. Data diperoleh dari rekam medik pasien yang terdiri dari data demografi, data penggunaan obat dan permasalahan terkait obat serta penyebabnya. Kemudian data dianalisis dengan statistik deskriptif dan dilakukan analisis hubungan pengaruh faktor-faktor yang mempengaruhinya terhadap kasus DRP.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan meliputi form pengumpul data pasien, *software* interaksi obat, dan Aplikasi SPSS versi 22. Adapun bahan yang digunakan adalah rekam medik pasien dan panduan praktek klinik.

Jalannya Penelitian

Tempat dilaksanakannya penelitian adalah di RSJMM Bogor selama periode Agustus – Oktober 2021 dengan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan RSJMM Bogor. Pada penelitian ini, populasi adalah semua pasien rawat inap skizofrenia. Sedangkan sampel adalah pasien skizofrenia dengan komorbid di ruang rawat inap stabilisasi. Pengambilan data dari sampel dilakukan secara prospektif, dengan teknik *purposive sampling* yaitu semua pasien rawat inap skizofrenia dengan kriteria inklusi.

Kriteria inklusi mencakup pasien dewasa yang didiagnosa skizofrenia disertai komorbid hipertensi, diabetes mellitus, TBC, dan Epilepsi di ruang rawat inap stabilisasi Psikiatri. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi pasien dewasa dengan diagnosa skizofrenia dengan komorbid yang mengalami penurunan kesadaran, dan kehamilan serta pasien skizofrenia dengan komorbid yang dirawat < 3 hari rawat.

Pengumpulan data dimulai dari penentuan pasien sesuai dengan kriteria inklusi kemudian mendokumentasikan data dari rekam medik pasien. Data yang dibutuhkan meliputi : data demografi, lamanya pasien sakit, tipe skizofrenia, penyakit komorbid, jumlah dan jenis obat yang digunakan, riwayat penggunaan obat, serta masalah terkait obat meliputi domain masalah dan penyebabnya yang diidentifikasi sesuai dengan klasifikasi DRP PCNE

versi 9. Interaksi obat dianalisis menggunakan *software interaction checker*.

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan metode statistika deskriptif, yaitu dengan menghitung jumlah data dan persentase masing-masing kategori yang mencakup variabel usia, jenis kelamin, lamanya sakit, tipe skizofrenia, penyakit komorbid yang diderita pasien, obat psikofarmaka dan non psikofarmaka yang digunakan pasien.

Pada klasifikasi DRP PCNE versi 9, kategori masalah mencakup P1 (efektivitas terapi) dan P2 (keamanan pengobatan) dan kategori penyebab mencakup C1 sampai dengan C8. Analisis dilakukan dengan menghitung jumlah kasus DRP dan persentase masing-masing kategori masalah dan penyebabnya.

Uji statistic yang digunakan adalah uji *Chi Square* yaitu untuk melihat hubungan antara kasus DRP pada pasien dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya, menggunakan aplikasi SPSS versi 22. Variabel yang dianalisis mencakup karakteristik demografi pasien, jumlah obat yang digunakan, dan tipe skizofrenia dengan kasus DRP yang ditemukan. Adanya pengaruh dari variabel yang dianalisis terhadap kasus DRP yang ditemukan adalah apabila hasil perhitungan *P Value* lebih kecil dari taraf nyata ($\alpha = 0,05$).

Hasil dan Pembahasan

Populasi dan Sampel

Selama penelitian periode Agustus – Oktober 2021 populasi pasien rawat inap skizofrenia di RSJ dr. H Marzoeqi Mahdi Bogor berjumlah 714 orang. Pasien skizofrenia dengan komorbid yang memenuhi syarat inklusi adalah semua pasien dewasa skizofrenia disertai komorbiditas Hipertensi, Diabetes Melitus, TBC dan Epilepsi, sampel yang diperoleh sebanyak 125 orang. Sedangkan pasien yang hamil dan pasien yang dirawat kurang dari 3 hari dikeluarkan dari sampel sebanyak 15 orang.

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinis

No	Karakteristik (N=125)	Jumlah Sampel	Frekuensi (%)
1	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	74	59,2
	Perempuan	51	40,8
	Total	125	
2	Umur (tahun)		
	18-40	48	38,4
	41-60	59	47,2
	>60	18	14,4
	Total	125	
3	Penyakit Komorbid		
	Diabetes Melitus (DM)	4	3,2
	Hipertensi	77	61,6
	Epilepsi	25	20,0
	DM + Hipertensi	13	10,4
	TBC	6	4,8
	Total	125	
4	Lamanya Menderita		

	Skizofrenia (tahun)		
	≤ 5	104	83,2
	>5	21	17,8
	Total	125	
5	Lamanya Dirawat di RS (hari)		
	≤ 20	57	45,6
	21-30	60	48,0
	31-40	8	6,4
	Total	125	
6	Tipe Skizofrenia		
	Paranoid	73	58,4
	Hebrefenik	10	8,0
	Tidak Spesifik	14	11,2
	Skizoafektif	28	22,4
	Total	125	

Karakteristik subjek penelitian pada tabel 1 menunjukkan pasien skizofrenia dengan komorbid yang dirawat di RSJMM selama periode penelitian terdiri dari pasien laki-laki yang lebih banyak (59,2%) dibandingkan pasien perempuan (40,8%). Hal ini dapat disebabkan oleh estrogen yang terdapat di dalam tubuh perempuan yang memiliki pengaruh antidopaminergik. Estrogen dapat menghambat pelepasan dopamin di nucleus akumben, di mana hiperaktivitas dopamin merupakan penyebab terjadinya skizofrenia (Hany, 2021). Sehingga secara tidak langsung efek yang ditimbulkan oleh hormon estrogen tersebut, akan menimbulkan penundaan onset dan riwayat kesembuhan skizofrenia menjadi lebih baik pada perempuan (Mueser, 2008).

Pada penelitian ini ditemukan paling banyak pasien skizofrenia pada rentang usia 41– 60 tahun (47,2%). Usia pada rentang tersebut adalah usia dewasa madya yang produktif, memiliki rasa tanggung jawab yang besar terhadap pekerjaan, rekan kerja, dan ekonomi keluarga sehingga menjadi faktor pencetus terhadap gangguan di dalam perkembangan emosional seseorang (Dipiro, 2020; Perwitasari, 2008; Jarut, 2013). Kondisi tersebut dapat menjadi penyebab meningkatnya jumlah neurotransmitter glutamat (senyawa prekursor GABA) di sistem limbik dan akibatnya menimbulkan gangguan keseimbangan jumlah neurotransmitter, yang menyebabkan terjadinya skizofrenia (Dipro, 2020; Kaplan, 2010). Sedangkan penyakit penyerta pada pasien skizofrenia banyak ditemukan pada pasien-pasien berusia >40 tahun disebabkan oleh menurunnya fungsi organ di dalam tubuh pasien. Distribusi lamanya pasien menderita skizofrenia disertai komorbiditas paling banyak ditemukan pada pasien yang dirawat ≤ 5 tahun. Hal ini dapat menjadi indikasi adanya peningkatan kasus skizofrenia yang disertai komorbiditas.

Berdasarkan hasil diagnosa dokter, tipe skizofrenia terbanyak yang ditemukan pada pasien yang dirawat adalah skizofrenia paranoid (56,3%). Skizofrenia paranoid memiliki gejala positif yang lebih dominan, berupa satu atau beberapa waham ataupun sering adanya halusinasi dengar (auditorik), sedangkan gejala negatif tidak dominan (Kaplan, 2010).

Profil Penggunaan Obat pada Pasien Skizofrenia dengan Komorbid

1. Psikofarmaka

Penggunaan obat dievaluasi untuk mengetahui sebaran dan jumlah obat terbanyak yang digunakan oleh subjek penelitian. Jumlah penggunaan obat dihitung berdasarkan frekuensi obat yang digunakan subjek penelitian.

Haloperidol (47,2 %) merupakan antipsikotik yang paling sering digunakan pada penelitian ini, baik dalam pemberian tunggal maupun kombinasi dengan jenis antipsikotik lainnya (Tabel 2). Haloperidol merupakan antipsikotik generasi pertama (FGA), yang bekerja dengan menghambat reseptor dopamine (D2 antagonis) pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak. Efektivitas Haloperidol sangat baik untuk mengatasi gejala positif yang dialami pasien skizofrenia seperti halusinasi adanya suara-suara, halusinasi melihat sesuatu yang sebenarnya tidak nyata dan waham yang salah yang tidak sesuai dengan fakta (Maslim,2014). Selain itu, manfaat haloperidol adalah untuk menenangkan pasien psikosis dengan kondisi mania sehingga efektif untuk mengatasi gejala yang muncul seperti gaduh, gelisah, hiperaktif dan sulit tidur (Tardy et.al, 2014).

Tabel 2. Penggunaan Psikofarmaka pada Pasien

No	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Psikofarmaka		
a.	Antipsikotik		
	• Haloperidol	59	47,2
	• Risperidon	47	37,6
	• Klozapin	41	32,8
	• Olanzapin	29	23,2
	• Aripiprazol	28	22,4
	• Quetiapin	16	12,8
	• Klorpromazin	11	8,8
	• Trifluoperazin	5	4,0
b.	Antiansietas		
	• Lorazepam	77	61,6
	• Clobazam	5	4,0
c.	Antidepresan		
	• Fluoksetin	6	4,8
	• Sertraline	3	2,4
d.	Antimanik		
	• Litium	3	2,4
	• Valproat	20	16,0
2	Obat Lainnya :		
	Antikolinergik		
	• Triheksifenidil	91	72,8

Selain itu, di dalam penatalaksanaan skizofrenia penggunaan antiansietas lorazepam memiliki frekuensi pemakaian yang cukup tinggi mencapai 61,60%. Antiansietas terutama digunakan pada fase akut untuk mengatasi pasien gaduh gelisah sedang sampai berat dan mengalami gangguan tidur. Sedangkan penggunaan antikolinergik triheksifenidil yang cukup tinggi (72,8 %) bertujuan untuk mencegah kejadian yang tidak diharapkan dari penggunaan antipsikotik lebih dari satu jenis yang berpotensi

berinteraksi dan menimbulkan ekstrapiramidal sindrom (Dipiro, 2020). Pada pasien skizoafektif penggunaan antidepresan diperlukan untuk mengatasi depresi atau kelainan perilaku, tetapi penggunaan antidepresan tersebut tidak dianjurkan untuk jangka waktu panjang (Kemenkes, 2015).

2. Kombinasi Antipsikotik

Pemilihan antipsikotik ditentukan oleh pengalaman pasien dalam penggunaan antipsikotik seperti respon gejala, profil efek samping, dan cara pemberian obat (Kemenkes,2015). Pada penelitian ini, penggunaan antipsikotik tidak hanya dalam pemberian tunggal tetapi ditemukan pula penggunaan kombinasi antipsikotik baik dari generasi obat yang sama ataupun kombinasi dengan generasi berbeda.

Penggunaan SGA tunggal secara keseluruhan dalam penelitian ini menunjukkan angka yang relatif lebih tinggi dibandingkan FGA. Antipsikotik SGA yang banyak digunakan dalam pemberian tunggal adalah risperidon (10,4%), aripiprazol dan olanzapin masing-masing 6,4%. Penggunaan antipsikotik generasi kedua (SGA) selama episode akut pertama menghasilkan retensi pengobatan yang lebih besar dan lebih efektif dalam mencegah episode kedua dibandingkan antipsikotik generasi pertama (FGA) (Dipiro, 2020). Di samping itu, SGA memiliki risiko sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang lebih sedikit dibandingkan FGA.

Kombinasi antipsikotik yang terbanyak adalah kombinasi SGA dan FGA (36,80%), karena diperlukan antipsikotik generasi pertama (FGA) untuk mengatasi gejala positif pasien skizofrenia, tetapi antipsikotik FGA tidak mengatasi gejala negatif. Sedangkan antipsikotik generasi kedua (SGA) mampu mengatasi gejala positif dan negatif yang dialami penderita skizofrenia dan terutama pada penderita yang sudah resisten terhadap obat FGA (Cherrie,G.et.al.2016). Pada Tabel 3, secara keseluruhan penggunaan kombinasi antipsikotik lebih dari 2 jenis pada penelitian ini relatif lebih tinggi (62,40%) dibandingkan antipsikotik tunggal. Sedangkan pedoman farmakoterapi menekankan monoterapi antipsikotik yang mengoptimalkan rasio efikasi terhadap efek samping sebelum melanjutkan pengobatan dengan risiko efek samping yang lebih besar. Regimen kombinasi hanya boleh digunakan pada pasien yang resisten terhadap pengobatan (Dipiro,2020). Dalam penelitian ini, kelompok terapi antipsikotik memiliki jenis dan variasi obat yang cukup banyak dalam penatalaksanaan skizofrenia. Variasi dari Antipsikotik yang digunakan mencapai 9 variasi kombinasi obat (Tabel 3).

Tabel 3. Profil Penggunaan Antipsikotik Berdasarkan Generasi Obat dan Kombinasi

Kategori Obat	Nama Obat	Frekuensi pemakaian	Persentase (%)
Tunggal			
1. FGA	● Halop	18	14,4
2. SGA	● Risper	13	10,4
	● Arip	8	6,4
	● Olan	8	6,4
Kombinasi			
1. FGA+FGA	● Halop+CPZ	3	2,4
2. SGA+FGA	● Arip+Halop		
	● Cloz+Halop	11	8,00
	● Quet+Halop	9	7,20
	● Risper+Halop	1	0,80
	● Risper+CPZ	2	1,60
	● Cloz+TFP	1	0,80
	● Cloz+Halop-CPZ	2	1,60
	● Cloz+	3	
	Risper+Halop		2,40
	● Olan+Risper+Halop	2	1,60
	● Cloz+Risper+CPZ	2	1,60
	● Arip+Cloz+Halop	2	1,60
	● Cloz+Olan+Halop	1	0,80
	● Arip+Olan+Halop	1	0,80
	● Cloz+Risper+TFP	1	0,80
	● Olan+Quet+Halop	1	0,80
	● Olan+Risper+CPZ	1	0,80
	● Cloz+Olan+Risper+Halop	2	4,00
	● Cloz+Quet+Risper+Halop	1	0,80
	● Quet+Risper+Halop+CPZ	1	1,60
	● Arip+Cloz+Risper+Olan+Quet+Halop	1	0,80
3. SGA+SGA	● Cloz+Risper	7	5,60
	● Arip+Olan	1	0,80
	● Cloz+Quet	2	1,60
	● Olan+Quet	3	2,40
	● Olan+Risper	4	2,40
	● Arip+Cloz	3	3,20
	● Arip+Olan	2	1,60
	● Quet+Risper	1	0,80
	● Arip+Quet	1	0,80
	● Cloz+Olan+Quet	1	0,80
	● Cloz+Quet+Risper	2	1,60
	● Arip+Olan+Risper	1	0,80
	● Arip+Olan+Cloz	1	0,80

Keterangan :

SGA : *Second Generation Antipsychotic*; FGA : *First Generation Antipsychotic*; Cloz : Clozapin; Risper : Risperidon; Arip : Aripiprazol; Olan : Olanzapin; Quet : Quetiapin; Halop: Haloperidol; CPZ :

Chlorpromazin; TFP : Trifluoperazin. Persentase (%) : dihitung terhadap jumlah pasien

3. Obat Non Psikofarmaka

Penggunaan obat dievaluasi dan dihitung berdasarkan frekuensi pemberian obat mencakup pengobatan skizofrenia dan penyakit komorbid pasien. Penatalaksanaan Skizofrenia dan penyakit komorbid pasien mengacu kepada Panduan Praktik Klinik RSJMM untuk masing-masing penyakit.

Tabel 4. Profil Penggunaan Obat Penyakit Komorbid pada Pasien

No	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Antihipertensi		
	● Amlodipine	89	98,89
	● Ramipril	3	3,33
	● Captopril	1	1,11
	● Valsaltran	4	4,44
	● Candesartan	5	5,56
	● Bisoprolol	3	3,33
2	Antidiabetik		
	● Metformin	14	82,35
	● Glimpiride	10	58,82
	● Insulin short acting	3	17,65
	● Furosemide	2	2,22
3	Antiepilepsi		
	● Fenitoin	25	100,00
	● Valproate	16	64,00
	● Karbamazepin	1	4,00
4	Antituberculosis		
	● Rifampisin	6	100,00
	● Isoniazid	6	100,00
	● Etambutol	4	66,67
	● Pirazinamid	5	83,33

Pada penatalaksanaan hipertensi pasien skizofrenia yang diamati selama penelitian adalah paling banyak menggunakan antihipertensi CCB, yaitu amlodipine, dalam pemberian tunggal (87,01%) sedangkan kombinasi CCB dengan ARB atau ACEi sebanyak 12,99%. Tetapi pada pasien skizofrenia dengan hipertensi memerlukan pengamatan lebih cermat terhadap tekanan darah pasien, karena adanya pengaruh antipsikotik terhadap inhibisi dopamine yang berperan di dalam pengaturan tekanan darah (Dipiro,2020; Alves et.al, 2019).

Penggunaan antipsikotik generasi kedua pada penderita skizofrenia memiliki tingkat diabetes lebih tinggi sehingga disarankan memantau secara rutin kadar gula dalam darah (Holt,2006). Pada suatu penelitian meta analisis yang melibatkan 438.245 subjek dengan penyakit mental berat ditemukan adanya peningkatan terjadinya diabetes tipe 2 pada penggunaan antipsikotik (Vancampfort et.al, 2016). Kombinasi obat antiepilepsi dengan antipsikotik memiliki potensi interaksi farmakokinetika yang dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Di samping itu pada pasien yang menggunakan antipsikotik untuk periode waktu lama, akan

meningkatkan risiko kejadian efek obat yang tidak diharapkan karena obat antiepilepsi yang menginduksi enzim hati yang terlibat di dalam metabolisme antipsikotik (Bosak, 2019; Zaccara, 2014; Bosak 2018). Sehingga diperlukan pemantauan secara ketat terhadap kejadian kejang pada pasien dan/atau perburukan gejala psikotik pasien.

Antituberkulosis yang digunakan pada pasien skizofrenia dengan penyakit penyerta TBC memiliki potensi terjadinya interaksi farmakokinetika dengan antipsikotik yang digunakannya (Spina et.al, 2020). Rifampisin merupakan induktor enzim CYP3A4 yang berperan di dalam proses metabolisme antipsikotik, sehingga dapat mengurangi efek antipsikotik. Sedangkan isoniazid merupakan inhibitor enzim CYP3A4 sehingga dapat menghambat proses metabolisme antipsikotik. Pemantauan terapi obat sangat diperlukan selama pemakaian obat antituberkulosis yang bersamaan dengan antipsikotik (Spina et.al,2020)

Tabel 5. Total Obat yang Digunakan Pasien

Jumlah Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
< 5	37	29,6
≥ 5	88	70,4

Penggunaan obat pasien pada tabel 5, menunjukkan total obat pasien skizofrenia dengan komorbid sebagian besar memiliki kombinasi obat ≥ 5 jenis obat (70,4%). Hal ini disebabkan tambahan obat yang digunakan pasien dalam terapi penyakit penyertanya. Dengan bertambahnya kombinasi obat yang digunakan dapat meningkatkan potensi terjadinya

permasalahan penggunaan obat dari interaksi obat yang digunakan (Dipiro,2020). Adapun interaksi obat yang berpotensi terjadi pada pemakaian kombinasi obat ≥ 5 jenis obat secara bersamaan adalah sebagai berikut :

- Antipsikotik dengan Antidiabetik Oral : Interaksi Clozapin, olanzapin, ataupun quetiapin pada pasien DM yang menggunakan metformin ataupun glimepirid, bersifat moderat. Antipsikotik berpotensi terhadap gangguan pengendalian gula darah oleh antidiabetes.
- Antipsikotik dengan Antiepilepsi Fenitoin dapat menurunkan efek risperidon, clozapin, haloperidol, quetiapin dan aripiprazol, (bersifat moderat).
- Antipsikotik dengan antipsikotik : Penggunaan kombinasi 3 jenis SGA berpotensi berinteraksi sehingga menimbulkan efek obat yang tidak diharapkan (EPS), bersifat moderat.
- Fluoxetine dengan risperidon, clozapin, olanzapin, quetiapin dan aripiprazol berpotensi menimbulkan aritmia, yang bersifat moderat.

Identifikasi DRP Menggunakan Klasifikasi DRP PCNE versi 9.0

Masalah penggunaan obat yang dapat terjadi mencakup efek terapi obat yang tidak optimal serta masalah terkait efek obat yang merugikan termasuk reaksi obat yang berpotensi terjadi.

Berdasarkan tabel 6, diamati sebanyak 56 kasus DRP pada pasien, dengan jumlah kasus sebanyak adalah pada domain P2.1 yaitu efek obat yang merugikan (mungkin terjadi) sebanyak 57,14%.

Tabel 6 Masalah Terkait Obat Sesuai Klasifikasi DRP PCNE versi 9.0

No	Kategori PCNE		Jumlah kasus	Keterangan Masalah	Kejadian DRP
	Masalah	Penyebab			
1	P1.2 Efek terapi obat tidak Optimal	C1.4 Kombinasi yang tidak tepat	8	Clozapin/ Olanzapin/ Quetiapin + Metformin/ Glimepirid;	Potensial
2	P1.2 Efek terapi obat tidak Optimal	C1.4 Kombinasi yang tidak tepat	7	Fenitoin + Risperidon/ haloperidol/ clozapin	Potensial
3	P1.2 Efek terapi obat tidak Optimal	C1.7 Banyak obat untuk satu indikasi	9	Kombinasi obat ≥5 item, mempengaruhi pengendalian tekanan darah	Aktual
Sub Total P1.2			24	(42,86 %)	
4	P2.1 Efek obat yang merugikan (mungkin terjadi)	C1.3 Tidak ada indikasi untuk obat	15	Clozapin digunakan pada pasien baru	Potensial
5	P2.1 Efek obat yang merugikan (mungkin terjadi)	C1.4 Kombinasi yang tidak tepat	4	Interaksi Fluoxetine + SGA berpotensi menimbulkan aritmia.	Potensial
6	P2.1 Efek obat yang merugikan (mungkin terjadi)	C1.4 Kombinasi yang tidak tepat	3	Kombinasi 3 jenis SGA tanpa disertai antikolinergik	Potensial
7	P2.1 Efek obat yang merugikan (mungkin terjadi)	C1.7 Banyak obat untuk satu indikasi	10	Kombinasi FGA+SGA, SGA+SGA tanpa Triheksifenidil dan risiko EPS	Potensial
Subtotal P2.1			32	(57,14 %)	

	Grand total	56			
Adapun penyebab dari permasalahan dalam penggunaan obat tersebut adalah berkaitan dengan pemilihan obat, yaitu :					
a. C1.3 Tidak ada indikasi untuk obat (26,79%), ditemukan pada penggunaan clozapin pada pasien baru dan tidak ada indikasi perilaku bunuh diri. Literatur menunjukkan bahwa sekitar 2,7% dari pasien yang menerima clozapin dapat mengalami neutropenia, dengan < 1% mengalami kasus agranulositosis. Sekitar 50% - 80% kasus terjadi dalam 18 minggu setelah memulai obat (Suraweera, 2014). Granulosit yang rendah dapat meningkatkan risiko infeksi karena penurunan kekebalan sehingga pasien dapat terinfeksi <i>K. pneumonia</i> selama dirawat (Abhijeet et.al, 2018).	Epilepsi	13	12	25	0,024
	DM+HT	8	5	13	
	TBC	1	5	6	
	DM	2	2	4	
	Lama sakit (tahun)				
	≤ 5	38	66	104	0,333
	>5	6	15	21	
	Lama rawat (hari)				
	≤ 20	18	39	57	0,522
	21-30	24	36	60	
	31-40	2	6	8	
	Tipe Skizofrenia				
	Paranoid	21	52	73	0,120
	Hebrefenik	4	6	10	
	Tidak spesifik	4	10	14	
	Skizoefektif	15	13	28	

Keterangan : *Uji Chi-square

- b. C1.4 Kombinasi yang tidak tepat (12,50%) pada penggunaan fluoxetine dengan antipsikotik yang berpotensi menimbulkan aritmia (Medscape). Selain itu, Kombinasi yang tidak tepat, ditemukan pada penggunaan kombinasi 3 jenis SGA sehingga berpotensi menimbulkan interaksi obat secara farmakodinamik dan dapat mengakibatkan efek obat yang tidak diharapkan yaitu gejala ekstrapiramidal (EPS) karena meningkatnya hambatan oleh antipsikotik terhadap dopamine pada jalur nigrostriatal (Dipiro, 2020; Medscape), dengan sifat interaksi yang moderat.
- c. C1.7 Banyak obat untuk satu indikasi (17,85%) pada antipsikotik sebanyak ≥ 2 jenis dan berpotensi menimbulkan EPS, ditemukan pada penggunaan FGA+SGA atau SGA+SGA yang mencapai 5 jenis obat tanpa pemberian triheksifenidil.

Analisis Hubungan Jumlah Obat yang Digunakan, Karakteristik Demografi, dan Klinis Pasien dengan Kasus DRP

Uji Statistik *Chi Square* dilakukan untuk melihat adanyapengaruh faktor-faktor yang dapat menimbulkan DRP terhadap kasus DRP yang ditemukan. Analisis dilakukan menggunakan aplikasi SPSS versi 22.

Tabel 7 Hasil Uji Statistik

Variabel	DRP			P Value*
	Ada	Tidak Ada	Total	
Jumlah Obat				
< 5	8	29	37	0,030
≥ 5	36	52	88	
Jenis Kelamin				
Laki-laki	26	48	74	0,567
Perempuan	18	33	51	
Umur (tahun)				
18-40	20	28	48	0,198
41-60	16	43	59	
> 60	8	10	18	
Komorbid				
Hipertensi	20	57	77	

Berdasarkan data Tabel 7, jumlah obat yang digunakan memiliki pengaruh pada kasus DRP yang ditemukan ($Pvalue < 0,05$). Dengan demikian, menggunakan obat dengan polifarmasi pada pasien dengan multimorbiditas akan meningkatkan risiko ditemukannya kasus DRP. Hal ini dapat disebabkan oleh terjadinya interaksi di antara obat-obat yang digunakan, bahkan dapat mengakibatkan kurang optimalnya kepatuhan pasien dan penurunan kualitas hidup (WHO, 2016). Untuk itu diperlukan pemantauan yang ketat di dalam penggunaan obat-obatan dalam jumlah banyak (Greeshma et.al, 2018).

Faktor lainnya yang mempengaruhi adanya kasus DRP adalah komorbiditas pasien dengan $p\ value < 0,024$. Pada suatu penelitian (Greeshma et.al, 2018) ditemukan bahwa pasien dengan komorbiditas memiliki peluang lebih besar teridentifikasi adanya kasus DRP. Selain itu penyakit komorbid kronis dapat menyebabkan pasien mengalami terapi jangka panjang untuk waktu yang bersamaan dengan penyakit lebih dari satu. Sehingga diperlukan pemantauan terhadap Kasus DRP yang mungkin dialami pasien.

Keterbatasan Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini jumlahnya relative masih terbatas, terutama untuk pasien Diabetes dan TBC. Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian dalam durasi waktu pengamatan yang lebih panjang.

Kesimpulan

Penggunaan antipsikotik SGA tunggal pada penatalaksanaan skizofrenia, secara keseluruhan menunjukkan angka yang relatif lebih tinggi dibandingkan FGA. Antipsikotik generasi kedua yang banyak digunakan dalam pemberian tunggal adalah risperidon (10,4%), kemudian aripiprazol dan olanzapin masing-masing 6,4%.

Ditemukan adanya 56 kasus DRP, dengan kasus terbanyak pada domain P2.1 yaitu efek obat yang merugikan (mungkin terjadi) sebanyak 32 kasus (57,14%). Penyebab terjadinya DRP berkaitan dengan pemilihan obat (CI) yaitu C1.3 Tidak ada indikasi untuk obat 15 kasus (26,79%), C1.4 :

Kombinasi yang tidak tepat 7 kasus (12,50%), dan C1.7 Banyak obat untuk satu indikasi 10 kasus (17,85%).

Hasil uji statistik *Chi Square* menunjukkan jumlah obat yang digunakan pasien, dan komorbiditas berpengaruh terhadap kasus DRP yang ditemukan pada pasien.

Daftar Pustaka

- Abhijeet D. F. et.al. 2018. Clozapine-induced bicytopenia: An unusual Side Effect, *Indian J Pharmacol.* Mar-Apr; 50(2): 88–90 Diakses dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6044127/> 1 Mei 2022.
- Abouzaid S, et.al. 2014. Economic burden associated with extrapyramidal symptoms in a medicaid population with schizophrenia. *Community Ment Health J*,50(1):51–8.
- Alves, B.B et.al. 2019. Use of Atypical Antipsychotics and Risk of Hypertension: A Case Report and Review Literature, *Sage Open Medical Case Reports*, Vol 7: 1–6.
- Arozal W, et.al. 2019. Treatment patterns of antipsychotics and clinical features for treating patients with schizophrenia at the teaching hospital in Jakarta. Indonesia. *J Appl Pharm Sci*,9(2):57–63.
- Bosak M, et.al. 2018. Psychiatric Comedication in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 83:207–1.→ 41
- Bosak, M, Slowik, A., Iwanska, A. 2019.Co-medication and Potential Drug Interactions Among Patients with Epilepsy. *Seizure : European Journal of Epilepsy*, 66: 47-52.
- Cherrie,G. et.al. 2016. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(5) : 410-472
- De Hert M, et. al. 2011. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10(1):52–77.
- Dipiro, J. T. et al. 2020.*Pharmacotherapy (A Pathophysiologic Approach)*. 11th Edition. USA: McGraw-Hill Company.
- Greeshma, M.et.al. 2018. Identification of drug related problems by clinical pharmacist in prescriptions with polypharmacy : A prospective interventional study. *Journal of Young Pharmacists*, 10(4) : 460–465.
- Hany M, et al. 2021. Schizophrenia. USA: StatPearls Publishing. Diakses dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
- Holt R, Peveler R. 2006. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes,Obes Metab*. 8:125–35.
- Jarut, Y.M., Fatimawali, Weny, I. W. 2013. Tinjauan Penggunaan Antipsikotik Pada Pengobatan Skizofrenia di rumah sakit prof. dr. V. I. Ratumbuang Manado Periode Januari 2013-maret 2013. *Pharmacon*, 2: 2302-2493
- Jayakumar, A. et.al.2021. Critical Analysis of Drug Related Problems Among Inpatients in the Psychiatry Departement of a Tertiary Care Teaching Hospital : A Pharmacist led initiative. *J Clinical Epidemiology and Global Health*,11 : 100743.
- Kaplan H.I., Sadock B.J., Greb Jack. 2010. *Sinopsis Psikiatri*. Jilid satu. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Malik M, et.al. 2019. Changing trends in anti-psychotic prescription pattern in Pakistan. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(3).
- Maslim. 2014. *Panduan Praktis Penggunaan Klinis Obat Psikotropik*. Jakarta: PT. Nuh Jaya.
- Medscape, Drug Interaction Checker, diakses tanggal 20 April 2022. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2015). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/ 73/2015 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Mueser, K.T., Dilip, V.J. 2008. *Clinical Handbook Of Schizophrenia*. The Guilford Press, New York.
- Nishanth, K.N., et.al. 2017. Physical comorbidity in schizophrenia & its correlates. *Indian J Med Res*, 146 (2)(11):281–4.
- Perwitasari, D. A. 2008. Kajian Penggunaan Atypical Antipsychotic dan Conventional Antipsychotic pada Pasien Skizoprenia di Rumah Sakit Grhasia Yogyakarta. *Prosiding: Lembaga Penelitian Dan Pengembangan Univ. Ahmad Dahlan, Yogyakarta*.
- Salem, H.et.al. 2017. Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia : Current Issues and Prospective Challenges. *Curr Neuropharmacol*,15(5):789–98.
- Spina, E, et.al. 2020. Clinically Relevant Interactions between Atypical Antipsychotics and Anti-Infective Agents, *Pharmaceutical*, 13, 439.
- Suraweera, C. Hanwella R. de Silva V. 2014. Use of Lithium in Clozapine-induced Neutropenia : A case report . *BMC Res Notes*, 4;7:635..
- Sykes, DA.et al. 2017. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D2 receptors. *Nat Commun [Internet]*. 2017; 8(1):–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00716-z>
- Tardy,M. et.al. 2014. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7: 1-87.
- Vancampfort, D. et.al. 2016. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*,15(2):166–74.
- WHO. 2016. Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; diakses 28 Juni 2022 dari <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252274/9789241511643eng.pdf?sequence=1>,
- Zaccara G, Perucca E. 2014. Interactions between Antiepileptic drugs, and between Antiepileptic Drugs and Other Drugs. *Epileptic Disorder*. 16:409–32