

Analisis Drug Related Problems Pasien Depresi di Rumah Sakit Jiwa Marzoeki Mahdi Bogor Triwulan I 2024

Analysis of Drug Related Problems in Depression Patients at Marzoeki Mahdi Psychiatric Hospital, Bogor, First Quarter of 2024

Laora Ratna Anantaningtyas*¹, Yati Sumiyati², Hesty Utami R.², Prasetyawan³

¹Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12640, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12640, Indonesia

³Rumah Sakit Jiwa Marzoeki Mahdi Bogor, Jawa Barat 16111, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata Kunci:

Antidepresan, drug related problems, depresi

Keywords:

Antidepressants, drug-related problems, depression

ABSTRAK

Masalah terkait obat lazim terjadi pada pengobatan jiwa termasuk depresi yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pasien. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis kejadian DRP pada pasien depresi. Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif. Subyek penelitian adalah seluruh pasien depresi di poliklinik Cemas & Depresi periode Januari sampai Maret 2024 yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini dilakukan analisis faktor yang diprediksi berpotensi menyebabkan DRP terdiri dari karakteristik demografi dan klinis menggunakan uji regresi logistik. Analisis DRP menggunakan *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) V9.1. Jumlah sampel penelitian sebanyak 173 pasien. Pada penelitian ini pasien jenis kelamin terbanyak yaitu perempuan (68,2%); rata-rata usia 38,4 tahun; dengan pendidikan tinggi (72,8%) dan tidak bekerja (57,2%). Lama pengobatan rata-rata 22 bulan; jumlah obat rata-rata 3 item; dan tanpa penyakit penyerta (86,1%). Antidepresan yang paling sering diresepkan adalah sertraline (62,9%) dan sebanyak 91% merupakan terapi kombinasi dengan kombinasi terbanyak adalah sertraline-clobazam-lorazepam (22%). Terdapat 655 DRP dengan 194 DRP aktual (29,6%) dan 461 DRP Potensial (70,4%). Secara keseluruhan DRP paling banyak terkait potensi interaksi obat sebanyak 59%; durasi pengobatan terlalu lama sebanyak 21,2%; terkait kepatuhan minum obat sebanyak 8,4%; dosis obat terlalu rendah sebanyak 6,1% dan penyebab lain sebanyak 5,3%. Antidepresan yang sering menyebabkan DRP adalah amitriptyline 35,7%. Obat yang sering menyebabkan DRP adalah lorazepam sebanyak 36,4% dan clobazam 33,8%. Karakteristik pasien yang berpengaruh signifikan (p value < 0,05) terhadap kejadian DRP adalah usia (p value 0,035; *odds ratio* 1,044; 95% CI 1,003-1,087); jumlah obat (p value 0,000; *odds ratio* 3,206; 95% CI 1,951-5,268) dan lama pengobatan (p value 0,007; *odds ratio* 1,035; 95% CI 1,009-1,061).

ABSTRACT

Drug-related problems (DRPs) are common in psychiatric treatment, including depression, and can lead to patient morbidity and mortality. This study aims to analyze the incidence of DRPs in patients with depression. The study is a cross-sectional study with prospective data collection. The research subjects were all depression patients in the Anxiety & Depression clinic from January to March 2024 who met the inclusion criteria. In this study, an analysis of factors predicted to potentially cause DRPs, including demographic and clinical characteristics, was conducted using logistic regression analysis. DRP analysis used the *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) V9.1. The total sample size was 173 patients. In this study, the majority of patients were female (68.2%); the average age was 38.4 years; most had a higher education level (72.8%) and were unemployed (57.2%). The average treatment duration was 22 months; the average number of medications was 3 items, and most patients had no comorbidities (86.1%). The most frequently prescribed antidepressant was sertraline (62.9%), and 91% of patients received combination therapy, with the most common combination being sertraline-clobazam-lorazepam (22%). There were 655 DRPs identified, consisting of 194 actual DRPs (29.6%) and 461 potential DRPs (70.4%). Overall, the most common DRPs were related to potential drug interactions (59%); excessively long treatment duration (21.2%); medication adherence issues (8.4%); underdosing (6.1%); and other causes (5.3%). The antidepressant most frequently associated with DRPs was amitriptyline (35.7%). The drugs most often causing DRPs were lorazepam (36.4%) and clobazam (33.8%). Patient characteristics significantly associated with the occurrence of DRPs (p -value < 0.05) included age (p -value 0.035; *odds ratio* 1.044; 95% CI 1.003-1.087); the number of medications (p -value 0.000; *odds ratio* 3.206; 95% CI 1.951-5.268); and treatment duration (p -value 0.007; *odds ratio* 1.035; 95% CI 1.009-1.061).

1. Pendahuluan

Depresi merupakan gangguan kejiwaan yang ditandai dengan perasaan tertekan, sedih, iritabilitas, retardasi psikomotor dan dalam kasus yang berat disertai dengan ide bunuh diri (Kaplan & Sadocks, 2019). Pada tahun 2020, WHO memprediksi depresi menjadi penyebab kecacatan tertinggi peringkat kedua di dunia dan menurut prediksi menjadi penyebab utama kecacatan pada 2030 (WHO, 2008). Secara global di tahun 2023 diperkirakan sekitar 280 juta jiwa mengalami depresi termasuk 5% dewasa dan 5,7% populasi di atas 60 tahun dan lebih dari 700.000 jiwa meninggal karena kasus bunuh diri setiap tahunnya (Risikesdas, 2004). Bunuh diri merupakan penyebab kematian keempat di dunia yang terjadi pada usia 15-29 tahun (Risikesdas, 2004).

Di Indonesia, depresi merupakan penyakit peringkat pertama yang berkontribusi sebagai beban penyakit dalam tiga dekade terakhir sebesar 46,7%, dimulai pada usia remaja (15-24 tahun) dan prevalensinya meningkat seiring peningkatan usia (Risikesdas, 2004). Jumlah kasus depresi yang terus meningkat memerlukan perhatian yang lebih optimal terutama dalam terapi depresi menggunakan antidepresan.

Antidepresan merupakan terapi lini utama dalam tata laksana depresi. Terapi antidepresan bertujuan untuk mengurangi gejala depresi dengan mengubah ketidakseimbangan kimiawi neurotransmitter norepinefrin, dopamin dan serotonin di otak (Khushboo, 2017). Penggunaan antidepresan harus mempertimbangkan gejala yang muncul, respon individual, adanya komorbid, potensi efek samping yang dihasilkan, dan interaksi obat yang mungkin terjadi serta biaya (Treuer, 2013).

Permasalahan terkait obat atau *Drug related problems* (DRP) didefinisikan sebagai keadaan yang berhubungan dengan terapi obat yang menyebabkan atau menimbulkan potensi mengganggu hasil kesehatan yang diinginkan. DRP merupakan masalah kesehatan global dan umum terjadi pada rumah sakit jiwa dengan prevalensi 21,3% (Alshakhmubarak, 2023). DRP sering terjadi dalam praktek medis modern, meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan biaya perawatan (Nagappa, 2015). Prevalensi kejadian DRP berdasarkan jenis kelamin pada penggunaan antidepresan adalah 15,83% (perempuan 10% dan laki-laki 5,83%) namun sebanyak 76,9% kejadian DRP dapat dicegah (Nagappa, 2015). Usia, jenis kelamin, polifarmasi, lama pengobatan, penyakit penyerta/komorbid merupakan faktor resiko terjadinya DRP pada penggunaan antipsikotik termasuk antidepresan (Nagappa, 2015).

Rumah Sakit Jiwa Marzoeki Mahdi (RSJMM) Bogor merupakan rumah sakit jiwa pertama di Indonesia yang melaksanakan tugas dibidang pelayanan kesehatan dengan kekhususan pada penyakit jiwa dan merupakan satu-satunya pusat kesehatan jiwa rujukan nasional. Di RSJMM, jumlah pasien baru dengan depresi pada poliklinik Cemas dan Depresi prevalensinya naik sekitar 34% pada tahun 2021 dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Jumlah pasien depresi yang berobat ke poliklinik Cemas dan Depresi RSJMM pada tahun 2022 sebanyak 786 pasien dengan 2493 kunjungan dan depresi merupakan gangguan kejiwaan sepuluh terbesar di RSJMM. Jumlah kasus depresi yang terus meningkat memerlukan perhatian yang lebih optimal terutama dalam terapi depresi menggunakan antidepresan. Berdasarkan latar belakang tersebut maka diperlukan sebuah kajian mengenai analisis DRP antidepresan pada pasien depresi di poliklinik Cemas dan Depresi RSJMM Bogor.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan penelitian dengan cara mengobservasi data rekam medis untuk menganalisis kejadian DRP pada pasien depresi dan menjawab hipotesis mengenai 38ingka yang memengaruhi kejadian DRP menggunakan metode analitik observasional. Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk mengetahui bagaimana profil DRP pada pasien depresi, obat yang paling sering menyebabkan DRP, tingkat kejadian DRP, dan karakteristik pasien yang

paling sering mengalami DRP. Penelitian ini membuktikan hipotesis adanya hubungan antara karakteristik demografi dan klinis pasien depresi dengan kejadian DRP. Penelitian ini menggunakan data rekam medis dan telah lolos kaji etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Jiwa Dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor dengan nomor LB.03.02/5.6/030/2023 pada 16 Oktober 2023 dan ijin penelitian di RSJMM Bogor dengan nomor PP.03.03/D.XXXV/4000/2023 pada 17 November 2023.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain formulir DRP, aplikasi SIMRS RSJMM, aplikasi SPSS (*Statistic Packages for Social Science*) for Windows, literatur pustaka. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data rekam medis pasien rawat jalan Poliklinik Cemas dan Depresi di Rumah Sakit Jiwa Marzoeki Mahdi Bogor periode Triwulan I tahun 2024.

Jalannya penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Cemas dan Depresi PKJN RSJMM pada periode triwulan pertama tahun 2024 dengan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan RSJMM Bogor. Pada penelitian ini, populasi adalah seluruh pasien yang berobat ke Poliklinik pasien Cemas dan Depresi. Sedangkan sampel dalam penelitian ini adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien dengan diagnosa depresi dan menjalani terapi rawat jalan di poliklinik Cemas dan Depresi (F32); pasien depresi dengan gangguan kejiwaan lain yaitu depresi dengan kecemasan (F41.2); pasien yang menggunakan obat antidepresan. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu: pasien yang memiliki data rekam medis tidak lengkap dan pasien depresi dengan kehamilan.

Teknik *sampling* yang digunakan adalah *consecutive sampling* yaitu anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel secara berurutan. Data yang dikumpulkan antara lain data demografi yaitu usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan pendidikan; diagnosa, hasil laboratorium (jika ada), SOAP (*Subject-Object-Assesment-Planning*) dokter penulis resep dan tenaga kesehatan lain, jumlah obat antidepresan dan obat gangguan kejiwaan lain dan lama pengobatan. Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk mengetahui bagaimana profil DRP pada pasien depresi, obat yang paling sering menyebabkan DRP, tingkat kejadian DRP, dan karakteristik pasien yang paling sering mengalami DRP.

Analisis data

Analisis dilakukan pada data yang diperoleh dari rekam medis pasien depresi. Untuk mengetahui faktor yang berpengaruh pada variabel penelitian dilakukan uji statistik menggunakan uji regresi logistik. Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen sebagai faktor prediktor yang berpengaruh terhadap kejadian DRP meliputi obat antidepresan, obat augmentasi dan obat penyakit penyerta, karakteristik demografi pasien yaitu jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan; karakteristik klinis pasien meliputi jumlah obat yang diresepkan, lama pengobatan dan adanya penyakit penyerta.

3. Hasil dan Pembahasan

Populasi dan sampel

Penelitian dilakukan di RSJMM pada periode Januari sampai dengan Maret 2024 di Poliklinik Cemas dan Depresi secara prospektif terhadap 173 sampel dengan diagnosa depresi yang memenuhi kriteria inklusi. Total kunjungan pada bulan Januari sampai dengan Maret 2024 di Poliklinik Cemas & Depresi sebanyak 652 pasien; populasi untuk penelitian ini sebanyak 374 pasien. Total pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 243 pasien. Sebanyak 65 pasien memiliki data yang tidak lengkap dan 5 pasien hamil sehingga total kriteria eksklusi sebanyak 70 pasien. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

sebanyak 173 sampel.

Karakteristik demografi pasien

Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah pasien perempuan dengan depresi lebih banyak daripada laki-laki yaitu dengan perbandingan 2:1 (68,2% dan 31,8%). Hal tersebut berhubungan dengan faktor biologis seperti hormonal dan faktor sosial (Parker, 2010). Pada penelitian ini ditemukan rata-rata usia pasien depresi adalah 38.4 tahun. Prevalensi depresi yang meningkat seiring dengan usia berhubungan dengan perubahan faktor fisik dan hormonal terutama pada perempuan usia 45-54 tahun. Pada usia tersebut perempuan mulai mengalami menopause, adanya penyakit fisik yang mulai muncul pada usia dewasa, dan faktor sosial ekonomi yang menjadi pemicu terjadinya depresi (Regan, 2013).

Pasien dengan tingkat pendidikan tinggi atau setara dengan sekolah menengah atas dan perguruan tinggi menduduki peringkat tertinggi sebanyak 72,8%. Pasien dengan tingkat pendidikan dibawah level perguruan tinggi memiliki prognosis depresi yang buruk dibandingkan dengan pasien dengan gelar perguruan tinggi (Buckman, 2022). Menurut Badan Pusat Statistik tahun 2023 tingkat pendidikan terbanyak yaitu sekolah menengah atas sebanyak 30,22% dan perguruan tinggi sebanyak 10,15% sehingga sesuai dengan jumlah tingkat pendidikan terbanyak pada penelitian ini yaitu pada tingkat pendidikan tinggi (Badan Pusat Statistik, 2023).

Hasil dari penelitian ini, jenis pekerjaan paling banyak dari pasien depresi yaitu tidak bekerja dengan presentase 57,2%. Faktor sosial ekonomi seperti pendidikan, status sosial, kekayaan dan status pekerjaan berpengaruh signifikan pada seseorang mengalami gejala depresi. Status sosial ekonomi yang lebih rendah dikaitkan dengan patogenesis depresi yang menyebabkan individu lebih mudah mengalami depresi (Yustika, 2020).

Karakteristik klinis pasien

Karakteristik klinis dalam penelitian ini meliputi lama pengobatan, jumlah obat yang diresepkan dan adanya penyakit penyerta. Lama pengobatan pada penelitian ini adalah durasi penggunaan obat dimulai dari pasien mulai menggunakan antidepresan sampai saat pengambilan data. Rata-rata lama pengobatan pada penelitian ini yaitu 22 bulan. Kondisi yang berkaitan dengan lama pengobatan di atas 6 bulan antara lain pasien dalam fasa lanjutan akhir untuk mencegah relaps, pasien dalam fasa pemeliharaan untuk mengurangi resiko rekuren. Pasien yang telah mengalami tiga atau lebih episode depresi atau dengan depresi kronis harus menjalani fasa pemeliharaan setelah selesai fasa lanjutan, pasien dengan faktor resiko rekuren seperti masih mengalami tekanan/ stressor psikososial, masih terdapat gejala residual, usia dini, dan adanya histori keluarga yang mengalami gangguan kesehatan mental, pasien dengan severe depression dan pasien dengan resiko bunuh diri, dan pasien yang tidak cocok dengan antidepresan atau mengalami efek samping sehingga harus diubah terapi atau dilakukan monitoring.

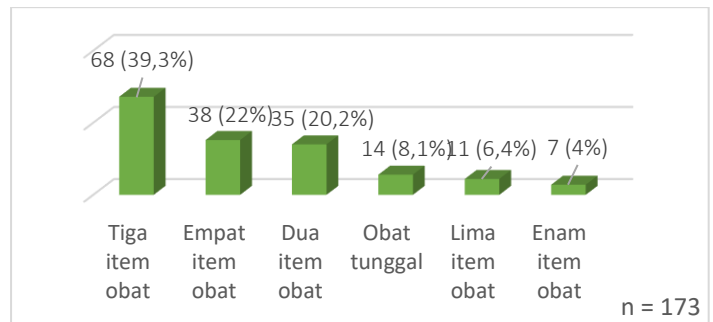
Jumlah obat pada penelitian ini adalah jumlah obat yang digunakan oleh pasien depresi meliputi antidepresan dan obat simptomatis atau kronis lainnya. Profil jumlah obat pada terapi depresi dapat dilihat pada gambar 1.

Jumlah obat paling banyak pada penelitian ini yaitu tiga item obat. Pada awal terapi dokter meresepkan kombinasi antidepresan dengan benzodiazepin atau agen anti-anxiety lain seperti buspiron. Terapi kombinasi antidepresan-benzodiazepin sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ogawa et al tahun 2019, yang menyebutkan bahwa kombinasi antidepresan dengan benzodiazepin lebih efektif dibandingkan dengan pemberian hanya antidepresan dalam mengurangi gejala depresi pada fase awal terapi.

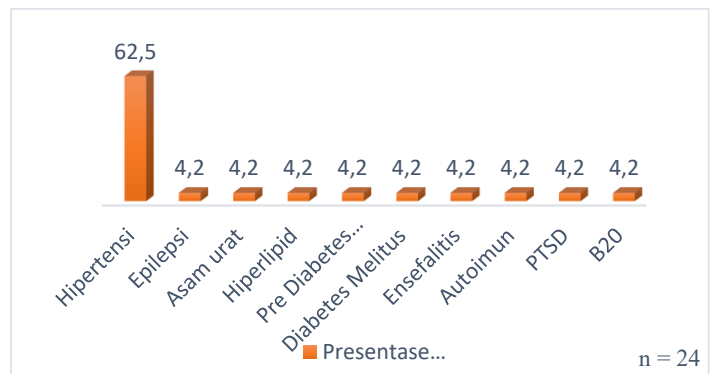
Pada pasien depresi, penting untuk mengetahui adanya penyakit kronis lain karena akan memengaruhi jenis terapi dan resiko adanya interaksi obat yang berpotensi menimbulkan efek samping. Pada penelitian ini kategori penyakit penyerta dibagi menjadi depresi tanpa penyakit penyerta dan depresi dengan penyakit penyerta.

Tabel 1. Karakteristik demografi pasien

Karakteristik	Jumlah pasien	Persen (%)
<i>Jenis kelamin</i>		
Laki-laki	55	31,8
Perempuan	118	68,2
Total	173	100,0
<i>Usia</i>		
Rata-rata usia	38,4 tahun	
<i>Pendidikan</i>		
Pendidikan rendah	43	24,9
Pendidikan tinggi	126	72,8
Tidak sekolah	4	2,3
Total	173	100,0
<i>Pekerjaan</i>		
Pekerja formal	52	30,1
Pekerja informal	22	12,7
Tidak bekerja	99	57,2
Total	173	100,0



Gambar 1. Profil jumlah obat pada terapi depresi



Gambar 2. Profil jenis penyakit penyerta

Presentase pasien depresi tanpa penyakit penyerta pada penelitian ini lebih banyak yaitu sebesar 86.1% karena pasien depresi dengan penyakit penyerta yang dominan berobat di poliklinik komorbid sehingga hasil yang diperoleh pada penelitian ini tidak cukup menggambarkan kategori tersebut. Pada penelitian ini diperoleh hasil diagnosa depresi dengan peringkat tertinggi adalah F41.2 *Mixed Anxiety and Depressive Disorder* dengan nilai sebesar 48,6%. Peringkat selanjutnya yaitu F32.1 *Moderate depressive episode* (20,2%) dan F32.3 *Severe Depressive Episode with Psychotic Symptoms* (19,7%).

Penggunaan obat

Dalam penelitian ini penggunaan obat oleh pasien dibagi menjadi antidepresan, obat augmentasi, obat kronis lain dan obat simptomatis. Pembahasan mengenai penggunaan obat akan dibatasi pada antidepresan dan agen augmentasi.

1. Antidepresan

Antidepresan pada penelitian ini hanya terdapat golongan SSRI dan TCA. Hal ini dikarenakan antidepresan yang ada di Formularium Nasional

(Fornas) hanya dari golongan SSRI dan TCA yaitu sertraline, fluoksetin, amitriptilin dan maprotilin (Kemenkes, 2021). Mengingat pasien paling banyak adalah pengguna JKN, maka penggunaan obatnya mengikuti Fornas. Maprotilin tidak digunakan karena tidak tersedia. Dalam Fornas terbaru tahun 2023 terdapat tambahan obat yang masuk ke dalam antidepresan yaitu escitalopram dan fluvoxamin namun saat penelitian ini dilakukan, obat tersebut belum bisa digunakan untuk pasien BPJS karena terkait klaim BPJS yang belum tersedia untuk obat tersebut (Kemenkes, 2023).

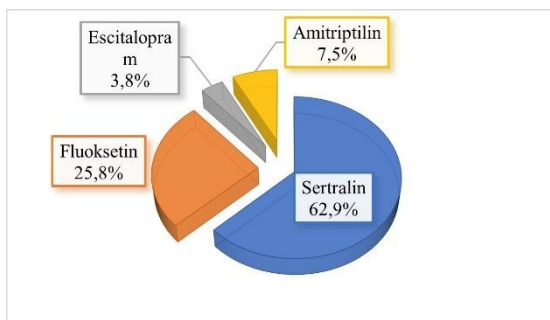
Antidepresan yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah SSRI yaitu sebesar 92,5%. Hal ini sesuai dengan tata laksana depresi berdasarkan APA yang menyatakan lini pertama untuk terapi depresi adalah dari golongan SSRI (Gelenberg, 2010). SSRI yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah sertraline (62,9%), selanjutnya fluoksetin (25,8%); dan escitalopram (3,8%). TCA yang digunakan dalam penelitian ini hanya amitriptilin (7,5%). TCA paling minimum digunakan pada penelitian ini karena pertimbangan keamanan pengobatan. TCA tidak hanya bekerja dengan menghambat reuptake norepinefrin dan serotonin, namun juga memblokir reseptor muskarinik, alfa 1 dan 2 adrenergik dan reseptor histamin (Khushboo, 2017). Efek samping antikolinergik TCA antara lain mulut kering, konstipasi, retensi urin, pandangan kabur, bingung dan delirium (Santarsieri, 2015). Blokade reseptor norepinefrin dapat menimbulkan efek samping seperti takikardia dan tremor (Gillman, 2007).

2. Agen Augmentasi

Terapi augmentasi yaitu pemberian antidepresan yang dikombinasikan dengan non-antidepresan yang berdasarkan uji klinis menunjukkan kemanjuran yang lebih baik daripada terapi hanya dengan antidepresan (Pandarakalam, 2018). Agen augmentasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah anti ansietas dan antipsikotik.

Antiansietas yang digunakan dalam penelitian ini adalah benzodiazepin (lorazepam, clobazam, diazepam) dan buspiron. Lorazepam menduduki peringkat tertinggi yaitu 56,8%, diikuti oleh clobazam (38,3%) dan buspiron (3,8%); sedangkan diazepam hanya 1,1%. Antiansietas digunakan dalam terapi depresi selain untuk mengatasi kecemasan juga untuk mengurangi gejala selama antidepresan belum menimbulkan efek pada awal terapi.

Pada penelitian ini antipsikotik yang digunakan paling banyak adalah olanzapin 45,3%; risperidon 19,8% dan clozapin 17,4%. Antipsikotik digunakan secara luas pada terapi *Major Depression Disorder* (MDD) terutama antipsikotik generasi kedua seperti olanzapin, risperidon dan quetiapin (Kishimoto, 2023). Antipsikotik selain berperan dalam regulasi serotonin dan norepinefrin, namun juga dapat meningkatkan kadar dopamin yang berperan penting dalam pengobatan MDD (Rogos, 2013). Penggunaan antipsikotik pada depresi sesuai dengan pedoman *American Psychiatric Association*. Olanzapin lebih banyak digunakan dibandingkan risperidon dan clozapin karena mempunyai efek samping seperti ekstrapiramidal sindrom lebih minimal (Matthew, 2007). Selain itu penggunaan olanzapin lebih mudah karena hanya digunakan sekali sehari yaitu pada malam hari karena juga dapat digunakan untuk mengatasi insomnia pada pasien depresi (Matthew, 2007).



Gambar 3. Profil antidepresan

3. Kombinasi antidepresan & augmentasi

Pada penelitian ini sebagian besar terapi yang digunakan untuk depresi mayor adalah terapi kombinasi. Hasil dari penelitian ini, penggunaan terapi kombinasi lebih banyak dibandingkan penggunaan monoterapi antidepresan untuk mengatasi depresi yaitu 91% dan 9%. Kombinasi obat pada penelitian ini paling banyak adalah sertraline-clobazam (22%); sertraline-clobazam; dan sertraline-lorazepam; masing-masing sebanyak 6%. Kombinasi antidepresan-benzodiazepin berdasarkan penelitian lebih efektif untuk terapi MDD dibandingkan dengan antidepresan monoterapi (Duan, 2019).

Analisis DRP pada pasien depresi

Drug related problems (DRP) pada pasien depresi pada penelitian ini sebanyak 655 kasus dari 173 profil pengobatan. Dari 655 DRP terdapat 194 DRP aktual (29,6%) dan 461 DRP Potensial (70,4%). Pada penelitian ini dilakukan pengkajian DRP berdasarkan PCNE V9.1.

1. Domain DRP

Domain DRP berdasarkan PCNE V9.1 dibagi menjadi Efektivitas Pengobatan (P1); Keamanan Pengobatan (P2) dan Domain Lainnya (P3). Pada penelitian ini, domain DRP dengan presentase paling banyak terkait keamanan pengobatan sebanyak 67,2%; selanjutnya terkait efektivitas pengobatan sebanyak 16,9% dan domain lainnya sebanyak 15,9%.

2. Domain DRP efektivitas pengobatan

Domain efektivitas pengobatan (P1) terdiri dari 3 sub domain yaitu tidak ada efek dari terapi obat (P1.1); efek terapi obat tidak optimal (P1.2); dan gejala atau indikasi yang tidak diobati (P1.3). Pada penelitian ini tidak ada DRP terkait sub domain tidak ada efek dari terapi obat baik aktual maupun potensial. Pada sub domain efek terapi obat tidak optimal, sub domain penyebab DRP terbanyak pada DRP aktual adalah C3.1 dosis obat terlalu rendah (52,6%) diikuti oleh sub domain C7.1 terkait kepatuhan pasien dalam terapi (35,1%). Pada DRP potensial, subdomain terbanyak adalah C7.1 (70,4%) dan C3.1 (25,9%).

3. Domain DRP keamanan pengobatan

Pada sub domain P2.1 (kejadian obat yang merugikan yang mungkin terjadi), sub domain penyebab terbanyak pada DRP aktual terkait penyebab lain (C9.2). Penyebab lain DRP dalam penelitian ini yaitu adanya efek samping obat antara lain ekstrapiramidal sindrom dari haloperidol (antipsikotik), gangguan gastrointestinal dari sertraline dan sakit kepala akibat fluoksetin serta sedasi berlebihan karena penggunaan benzodiazepin. Sedangkan pada DRP potensial, penyebab terbanyak terkait P2.1 adalah adanya kombinasi tidak tepat dari obat/obat (C1.3) berupa potensi interaksi obat (85%).

4. Domain DRP lainnya

Pada domain lainnya (P3) terdapat 2 sub domain, namun pada penelitian ini hanya ditemukan satu sub domain DRP yaitu P3.1 terapi obat yang tidak perlu pada DRP aktual yaitu penggunaan *long term* benzodiazepin (92,3%). Penggunaan benzodiazepin tidak direkomendasikan untuk terapi jangka panjang karena potensi adiksi, efek negatif terhadap kognitif, meningkatkan resiko jatuh dan demensia dan berdasarkan konsensus internasional dibatasi untuk terapi jangka pendek (Gelenberg, 2010).

5. Subdomain DRP

Peringkat terbanyak sub domain penyebab DRP dapat dilihat pada Tabel 2. Pembahasan selanjutnya berfokus pada lima peringkat teratas sub domain penyebab DRP.

- Kombinasi tidak tepat dari obat/obat, obat/herbal atau obat dengan suplemen

Kombinasi yang tidak tepat dari obat dalam penelitian ini berkaitan dengan adanya interaksi obat yang menyebabkan atau berpotensi menimbulkan efek samping yang tidak dikehendaki. Jumlah interaksi obat pada penelitian ini sebanyak 364 kombinasi dengan jumlah interaksi paling banyak yaitu kombinasi clobazam-lorazepam dan sertraline-clobazam. Interaksi clobazam-lorazepam bersifat moderat, interaksi keduanya dapat meningkatkan efek samping pada sistem syaraf pusat sehingga diperlukan monitoring terapi terkait efek samping pada SSP seperti sedasi berlebihan dan depresi pernafasan.

Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obatnya, dalam penelitian ini diperoleh data interaksi obat mayor sebanyak 71 kasus (20%) dan moderat sebanyak 293 kasus (80%). Interaksi obat mayor terbanyak yaitu kombinasi fluoksetin-olanzapin yang dapat meningkatkan interval QTc sebanyak 14 kasus. Perpanjangan interval QTc berhubungan dengan peningkatan resiko kardiak aritmia yang bersifat fatal yang juga disebut TdP (*torsade de pointes*) (Wolff, 2021). Interaksi obat yang bersifat moderat terbanyak yaitu kombinasi sertraline-clobazam dan clobazam-lorazepam sebanyak masing-masing 54 kasus.

b. Durasi pengobatan terlalu lama

Pada penelitian ini terdapat 98 kasus DRP aktual dan 33 kasus DRP potensial terkait durasi pengobatan terlalu lama. Penggunaan obat yang terlalu lama dapat menimbulkan masalah terkait obat karena dapat berpotensi menimbulkan efek samping jangka panjang. Pada penelitian ini durasi pengobatan terlalu lama terkait dengan penggunaan benzodiazepin.

c. Pasien menggunakan obat lebih sedikit atau tidak sama sekali

Penyebab DRP peringkat ketiga dalam penelitian ini adalah pasien menggunakan obat lebih sedikit atau tidak menggunakan sama sekali. Hal ini berhubungan dengan kepatuhan pasien dalam meminum obat. Pada penelitian ini terdapat 28 kasus DRP aktual dan 24 kasus DRP potensial yang berkaitan dengan kepatuhan minum obat pasien. Ketidakepatuhan minum obat pasien depresi merupakan salah satu DRP yang paling sering terjadi.

Tabel 2. Peringkat sub domain penyebab DRP

Peringkat sub domain penyebab DRP	Aktual	Potensial	Total	Persen (%)
C1.3 Kombinasi tidak tepat dari obat/obat, obat/herbal atau obat dengan suplemen	1	364	365	55,6
C4.2 Durasi pengobatan terlalu lama	98	33	131	19,9
C7.1 Pasien menggunakan obat lebih sedikit atau tidak menggunakan sama sekali	28	24	52	7,9
C3.1 Dosis obat terlalu rendah	31	7	38	5,8
C9.2 Penyebab lain	4	29	33	5,0
C1.5 Tidak ada atau obat tidak lengkap namun ada indikasi	19	2	21	3,2
C1.2 Tidak ada indikasi untuk obat	8	-	8	1,2
C3.2 Dosis obat terlalu tinggi	3	1	4	0,6
C7.2 Pasien menggunakan obat lebih banyak	2	-	2	0,3
C1.1 Obat yang tidak sesuai dengan pedoman/ formularium	1	-	1	0,2
C1.6 Terlalu banyak obat untuk satu indikasi	-	1	1	0,2
C9.3 Tidak ada penyebab yang jelas	1	-	1	0,2
Total	196	461	657	100,0

d. Dosis terlalu rendah

Pada penelitian ini terdapat 38 kasus DRP terkait dosis terlalu rendah, terdiri dari 31 kasus DRP aktual dan 7 kasus DRP potensial. Pada DRP aktual terdapat dosis amitriptilin terlalu rendah sebanyak 5 kasus, dosis sertraline terlalu rendah sebanyak 4 kasus, dosis fluoksetin, haloperidol, triheksipenidil dan olanzapin terlalu rendah masing-masing 1 kasus. Amitriptilin digunakan dengan dosis rendah untuk mencegah adanya efek samping. Pada penelitian ini dosis sertraline digunakan dosis rendah untuk mengurangi efek samping gastrointestinal dan berdasarkan diagnosa dokter, pasien sudah mengalami perbaikan gejala.

e. Penyebab lain

Pada penelitian ini terdapat 4 kasus DRP aktual terkait penyebab lain yaitu adanya reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) seperti terlihat pada Tabel 3.

6. Obat yang sering menyebabkan DRP

Pada penelitian ini, diperoleh data obat yang sering menyebabkan DRP yang dapat dilihat pada Tabel 4. Pembahasan pada penelitian ini fokus pada obat yang sering menyebabkan DRP pada fasa aktual. Profil obat yang paling sering menyebabkan DRP dalam penelitian ini yaitu lorazepam (36,4%) dan peringkat selanjutnya clobazam (33,8%). Keduanya merupakan golongan benzodiazepin yang digunakan sebagai antiansietas pada terapi MDD. Penggunaan benzodiazepin pada sub domain DRP aktual paling banyak masuk ke dalam kategori P3.1 yaitu terapi obat yang tidak perlu dengan sub domain penyebab DRP C4.2 durasi pengobatan terlalu lama. Berdasarkan literatur dan penelitian, penggunaan benzodiazepin dapat menimbulkan efek jangka panjang terutama efek ketergantungan sehingga disarankan hanya untuk terapi jangka pendek (Zitman, 2001).

7. Antidepresan yang paling sering menyebabkan DRP

Pada DRP aktual, antidepresan yang paling sering menyebabkan DRP adalah sertraline sebesar 7,8% seperti terlihat pada Tabel 4. Fluoksetin menyebabkan DRP sebesar 3,9%, diikuti oleh amitriptilin 3,3% dan escitalopram 1,3%. Sertraline menyebabkan DRP paling banyak dibandingkan antidepresan lainnya karena penggunaan sertraline jauh lebih banyak dibandingkan antidepresan lain.

Tabel 3. Profil reaksi obat yang tidak dikehendaki

Jenis ROTD	Penyebab ROTD	Tindak lanjut
Ekstrapiramidal sindrom	Haloperidol	Obat dihentikan
Lemas & tidak semangat	Clobazam	Obat diganti dengan buspiron
Sakit kepala	Escitalopram	Obat diganti dengan fluoksetin
Sedasi berlebihan	Clobazam	Saran <i>tapering down</i> clobazam
Mual	Sertraline	Dosis obat diturunkan
Pusing	Lorazepam	Dosis obat diturunkan
Sakit kepala	Fluoksetin	Saran ganti terapi

Tabel 4. Profil obat yang sering menyebabkan DRP aktual

Nama obat	Jumlah obat	DRP aktual	Persen (%)
Lorazepam	104	56	36,4
Clobazam	70	52	33,8
Sertraline	117	12	7,8
Olanzapin	39	8	5,2
Fluoksetin	48	6	3,9
Amlodipin	12	5	3,3
Amitriptilin	14	5	3,3
Haloperidol	6	3	2,0
Escitalopram	7	2	1,3
THP	16	2	1,3
Diazepam	2	1	0,7
Buspiron	7	1	0,7
Risperidon	17	1	0,7
Total	459	154	100,0

Tabel 5. Presentase DRP antidepresan

Nama obat	Jumlah DRP	Jumlah obat	Presentase (%)
Sertralain	12	117	10.3
Amitriptilin	5	14	35.7
Escitalopram	2	7	28.6
Fluoksetin	6	48	12.5

Tabel 6. Hasil analisis uji *chi square* variabel independen

Variabel independen	Sig.
Jenis kelamin	0,449
Usia	0,125
Pendidikan	0,217
Pekerjaan	0,184
Jumlah obat	0,000
Lama pengobatan	0,002
Penyakit penyerta	0,028

Tabel 7. Hasil uji regresi logistik faktor prediktor kejadian DRP

Faktor prediktor	B	Sig.	Exp (B)	95% C.I for Exp (B)
Usia	0,043	0,035	1,044	1,003 – 1,087
Pendidikan tinggi		0,758		
Pendidikan (1) rendah	-0,658	0,717	0,518	0,015 – 18,060
Pendidikan (2) tidak sekolah	-0,384	0,493	0,681	0,227 – 2,040
Pekerjaan – pekerja informal		0,451		
Pekerjaan (1) – pekerja formal	0,727	0,273	2,068	0,565 – 7,571
Pekerjaan (2) – tidak bekerja	0,297	0,662	1,345	0,356 – 5,087
Jumlah obat	1,165	0,000	3,206	1,951 – 5,268
Lama pengobatan	0,034	0,007	1,035	1,009 – 1,061
Penyakit penyerta (1) – Tidak ada	-0,429	0,640	0,651	0,108 – 3,920
Constant	-4,622	0,004	0,010	

Keterangan:

- Variable (s) entered on step 1: Usia, Pendidikan, Pekerjaan, Jumlah Obat, lama pengobatan, penyakit penyerta
- B: koefisien regresi
- Sig.: *p value*
- Exp (B): Odds ratio
- C.I: Confidence interval

Namun jika persentase dihitung berdasarkan jumlah DRP dibandingkan dengan jumlah masing-masing antidepresan, DRP paling banyak adalah amitriptilin sebesar 35,7%, seperti terlihat pada Tabel 5. Pada penelitian ini, dokter juga menggunakan SSRI sebagai lini pertama dengan sertralain sebagai antidepresan golongan SSRI terbanyak. Amitriptilin digunakan dengan dosis rendah untuk mencegah adanya efek samping yang tidak diinginkan. Dokter juga mempertimbangkan riwayat penyakit kardiovaskular dan usia pasien sebelum memberikan terapi amitriptilin. Sebagian besar amitriptilin digunakan sebagai kombinasi dengan SSRI karena SSRI hanya memberikan respon parsial. DRP amitriptilin dalam penelitian ini terkait penggunaannya dengan dosis rendah.

Analisis karakteristik pasien yang memengaruhi kejadian DRP

Pada penelitian ini, faktor karakteristik pasien yang memengaruhi kejadian DRP dianalisis dengan analisis regresi logistik. Sebelum melakukan uji regresi logistik, dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui masing-masing variabel independen yang mempunyai hubungan dengan variabel dependen dengan nilai signifikansi < 0,25 untuk dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi Square*. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa karakteristik demografi yang memiliki hubungan signifikan (*p value* < 0,25) adalah usia, pendidikan dan pekerjaan. Pemodelan regresi logistik adalah sebagai berikut:

$$\text{Log (p/1-p)} = 0,043 * \text{Usia} + 1,165 * \text{Jumlah obat} + 0,034 * \text{Lama pengobatan} - 4,662$$

Berdasarkan penelitian ini, karakteristik klinis yang berpengaruh signifikan terhadap kejadian DRP adalah jumlah obat dan lama pengobatan. Jumlah obat dapat menjadi faktor yang memengaruhi kejadian DRP karena semakin banyak obat yang diresepkan (polifarmasi) maka semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi obat yang dapat menimbulkan efek samping atau mengurangi efektivitas obat. Selain itu meningkatnya jumlah obat dan kompleksitas regimen pengobatan, dapat menyebabkan pasien kurang patuh dalam pengobatan yang dapat meningkatkan resiko DRP. Semakin banyak obat yang dikonsumsi oleh pasien, semakin besar kemungkinan pasien mengalami kesulitan dalam mengelola obatnya sehingga beresiko meningkatkan resiko kesalahan pengobatan dan efek samping. Lama pengobatan berkorelasi positif terhadap kejadian DRP pada pasien depresi karena dapat meningkatkan resiko akumulasi efek samping dan toksisitas obat.

4. Kesimpulan

DRP pada pasien depresi pada penelitian ini sebanyak 655 kasus dari 173 profil pengobatan, terdiri dari 194 DRP aktual dan 461 DRP potensial. DRP paling banyak terkait potensi interaksi obat sebanyak 59%. Antidepresan yang sering menyebabkan DRP adalah amitriptilin sebanyak 35,7%. Obat augmentasi yang sering menyebabkan DRP adalah lorazepam sebanyak 36,4% dan clobazam 33,8%. Berdasarkan uji regresi logistik, karakteristik pasien yang berpengaruh signifikan (*p value* < 0,05) terhadap kejadian DRP adalah usia (*p value* 0,035; *odds ratio* 1,044; 95% CI 1,003-1,087); jumlah obat (*p value* 0,000; *odds ratio* 3,206; 95% CI 1,951-5,268) dan lama pengobatan (*p value* 0,007; *odds ratio* 1,035; 95% CI 1,009-1,061).

8. Daftar Pustaka

- Alshaikhmubarak FQ, Keers RN, Lewis PJ. 2023. Potential risk factors of drug-related problems in hospital-based mental health units: A systematic review, *Drug Safety*, 46, 19–37.
- BPS. 2023. Statistik Pendidikan 2023. Jakarta, Badan Pusat Statistik.
- Buckman JEJ, Saunders R, Stott J, Cohen ZD, Arundell LL, Eley TC. 2022. Socioeconomic indicators of treatment prognosis for adults with depression: A systematic review and individual patient data meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, 79, 406–416.
- Duan Y, Wei J, Geng W, Jiang J, Zhao X, Li T. 2019. The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants, *Journal of Affective Disorders*, 256, 1–7.
- Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH. 2010. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder, *The American Journal of Psychiatry*, 167, 9–118.
- Gillman PK. 2007. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated, *British Journal of Pharmacology*, 151, 737–748.
- Kemendes RI. 2019. Infodatin Kesehatan Jiwa: Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia. Jakarta, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 1-8.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/2197/2023 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2023.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/6485/2021 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2021.
- Khushboo BS. 2017. Antidepressants: Mechanism of action, toxicity and possible amelioration, *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*, 3(5).
- Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. 2023. Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult

- patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis, *Psychological Medicine*, 53(9),4064–4082.
- Matthew AF, Martha S. 2007. *Drug Information Handbook for Psychiatry*. 6th Edition. Texas, Lexi-Comp Inc.
- Nagappa A, Verupaksha D, Balkrishnan R, Bhandary P, Lalwani T, Mateti U. 2015. Assessment of drug-related problems in depressive patients, *Perspectives in Clinical Research*, 6(1), 58.
- Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, 2019. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD001026.
- Pandarakalam JP. 2018. Challenges of treatment-resistant depression, *Psychiatria Danubina Medicinska Naklada Zagreb*, 30, 273–84.
- Parker G, Brotchie H. 2010. Gender differences in depression, *International Review of Psychiatry*, 22, 429–436.
- PCNE. 2020. *Pharmaceutical Care Network Europe Association Classification for Drug Related Problems V9.1*. 2020.
- Regan CO, Kearney PM, Savva GM, Cronin H, Kenny RA. 2013. Age and sex differences in prevalence and clinical correlates of depression: First results from the Irish Longitudinal Study on ageing, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1280–1287.
- Rogóz Z. 2013. Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: Preclinical and clinical efficacy, *Pharmacological Reports*, 65(6), 1535–1544.
- Sadock BJ, Samoon A, Sadock VA. 2019. *Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Clinical Psychiatry*. Sixth edition. Philadelphia, Wolters Kluwer, 823-84.
- Santarsieri D, Schwartz TL. 2015. Antidepressant efficacy and side-effect burden: A quick guide for clinicians, *Drugs in Context*, 4, 212290.
- Treuer T, Liu CY, Salazar G, Kongsakon R, Jia F, Habil H, 2013. Use of antidepressants in the treatment of depression in Asia: Guidelines, clinical evidence, and experience revisited, *Asia-Pacific Psychiatry*, 5, 219–230.
- WHO. 2008. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, World Health Organization, 43.
- Wolff J, Reißner P, Hefner G, Normann C, Kaier K, Binder H. 2021. Pharmacotherapy, drug-drug interactions and potentially inappropriate medication in depressive disorders, *PLoS One*, 16(7).
- Yustika D, Riki R, Adiatma YMS. 2020. Analisis faktor socioeconomic status (SES) terhadap kesehatan mental: Gejala depresi di Indonesia, *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. 5(2).
- Zitman FG, Couvée JE. 2001. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: An evaluation of controlled treatment and taper-off - Report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group, *British Journal of Psychiatry*, 178(APR.), 317–324.