

**Hubungan Jumlah Obat dengan Potensial Kejadian Interaksi Obat  
pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit  
di Kulon Progo, Yogyakarta**

**The Correlation of Drug Quantity with the Potential Drug Interaction  
Occurrences on Schizophrenic Patients in One of The Hospitals  
in Kulon Progo, Yogyakarta**

Khoirunnisa M. Jannah, Haafizah Dania\*, Imaniar N. Faridah

Faculty of Pharmacy, University of Ahmad Dahlan  
Prof. Dr. Soepomo st., Janturan, Yogyakarta 55164, Indonesia

\*Corresponding author email: haafizah@pharm.uad.ac.id

Received 24-12-2020 Accepted 02-08-2021 Available online 31-12-2021

**ABSTRAK**

Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) merupakan propinsi kedua tertinggi untuk proporsi skizofrenia di Indonesia. Terapi utama skizofrenia dengan antipsikotik tipikal maupun atipikal. Terapi kombinasi antipsikotik banyak digunakan terutama pada pasien yang kurang respon dengan monoterapi antipsikotik. Kecenderungan praktik polifarmasi, memungkinkan terjadinya potensi interaksi yang dapat meningkatkan atau menurunkan efek obat sehingga dapat merugikan pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme, keparahan, onset, dokumentasi klinis, level signifikansi, dan hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat. Penelitian ini merupakan observasional analitik *cross sectional* yang bersifat retrospektif. Sampel sebanyak 87 pasien skizofrenia periode Januari-Desember 2017. Analisis data interaksi obat berpedoman buku Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, Stockley's Drug Interactions tahun 2010, dan digunakan situs internet Medscape.com. Analisis data yang digunakan adalah uji *chi square* dan *odds ratio* untuk mengetahui seberapa besar potensi interaksi obat pada pasien yang memperoleh jumlah obat  $\geq 3$ . Potensi interaksi obat yang paling banyak adalah haloperidol-trihexyfenidil sebanyak 56 kejadian (43,07%). Potensi interaksi paling banyak berdasarkan monografi interaksi obat yaitu, berdasarkan mekanisme farmakodinamik 110 kejadian (84,52%), tingkat keparahan moderat 100 kejadian (76,93%), onset kejadian delayed sebanyak 113 kejadian (86,92%), dokumentasi klinis suspected sebanyak 81 kejadian (62,31%), dan level signifikansi 2 sebanyak 71 kejadian (54,62%). Hasil uji chi square menunjukkan p-value 0,000 dan nilai *odds ratio* sebesar 14,857. Hasil penelitian disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat, dengan pasien yang menerima jumlah obat  $\geq 3$  obat memiliki kemungkinan 14,857 kali lebih besar berpotensi mengalami interaksi obat.

**Kata kunci:** interaksi obat, jumlah obat, skizofrenia

### ABSTRACT

*Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) is the second highest province for the proportion of schizophrenia in Indonesia. The main therapy of schizophrenia is using typical and atypical antipsychotics. Antipsychotic combination therapy is widely used, especially in patients who do not respond to antipsychotic monotherapy. The tendency of polypharmacy, practices is likely to have potential interactions that can increase or decrease the effects of drugs so that it can be dangerous for the patients. The purpose of this study was to determine the potential for drug interactions based on the mechanism, severity, onset, clinical documentation, level of significance, and to know the correlation of drug quantity with the occurrence of potential drug interactions. This research was a retrospective observational using cross sectional analytic study. There were 87 schizophrenic patients in the period January-December 2017. Analysis of drug interaction data was based on the 2012 Drug Interaction Facts by Tatro, Stockley's Drug Interactions in 2010, and Medscape.com internet site. The data analysis used was the chi square test and the odds ratio to determine the potential for drug interactions in patients who received a drug amount of  $\geq 3$ . The most potential drug interactions is haloperidol-trihexyphenidyl as much as 56 events (43,07%). The most potential interactions were based on drug interaction monographs, which is based on the pharmacodynamic mechanism was 110 events (84,52%), moderate severity was 100 events (76,93%), delayed onset of 113 events (86,92%), clinical documentation of suspected 81 events (62,31%), and significance level 2 of 71 events (54,62%). The result of the chi square test showed a p-value of 0.000 and the odds ratio is 14,857. The results showed that there was correlation between quantity of drugs and potential drug interactions, which patients receiving the quantity of drugs  $\geq 3$  has 14,857 times higher risk rather than patients receiving the quantity of drugs  $< 3$ .*

**Keywords:** drug interactions, quantity of drugs, schizophrenia

### Pendahuluan

Skizofrenia merupakan penyakit gangguan jiwa yang paling banyak terjadi dan dialami oleh penduduk dunia hampir 1% (Elvira & Hadisukanto, 2010). Skizofrenia merupakan salah satu gangguan jiwa berat yang ditandai oleh dua atau lebih tanda waham, halusinasi, pembicaraan tidak teratur, dan emosi negatif (Anonim, 2013).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar, proporsi skizofrenia

penduduk Indonesia dari tahun 2013 hingga 2018 mengalami peningkatan dari 1,7 permil menjadi 7 permil. Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) memiliki angka prevalensi skizofrenia tertinggi kedua setelah Bali di Indonesia sebesar 10 permil. Kulon Progo merupakan salah satu kabupaten di DIY yang mengalami peningkatan proporsi orang dengan gangguan jiwa yaitu dari 4,7 permil pada tahun 2013 menjadi 19,3 permil pada tahun 2018 (Kemenkes, 2018).

Skizofrenia dapat diterapi secara medikamentosa yaitu dengan antipsikotik tipikal dan atipikal (Sadock & Sadock, 2010). Antipsikotik merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan gejala-gejala psikotik dari beberapa gangguan neurodegeneratif dan psikiatrik terutama skizofrenia (Mamo & Kapur, 2008).

Kombinasi antipsikotik merupakan terapi yang paling banyak digunakan pada penderita skizofrenia (90,6%), dengan obat yang paling banyak digunakan adalah kombinasi haloperidol-clozapin (26,6%) (Yulianty dkk., 2017). Penelitian lain mengemukakan bahwa obat yang paling banyak dikombinasikan dengan antipsikotik adalah obat golongan antikolinergik yaitu triheksifenidil dan obat golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) (Manggalawati, 2016; Fitriono, 2018). Triheksifenidil merupakan obat golongan antikolinergik yang dapat digunakan bersama dengan antipsikotik bertujuan untuk meniadakan efek samping ekstrapiramidal dari obat antipsikotik (Baxter, 2010). Penggunaan obat antidepresan dapat digunakan sebagai terapi tambahan bersamaan dengan antipsikotik untuk mengobati gejala resisten pada skizofrenia, termasuk gejala depresi, gejala negatif, gejala kompulsif komorbid, dan manifestasi psikotik lainnya (Mao & Zhang, 2015).

Meningkatnya kompleksitas jumlah obat yang digunakan dalam pengobatan dan kecenderungan terjadinya praktik polifarmasi maka kemungkinan terjadinya potensi

interaksi obat semakin besar (Setiawan, 2011). Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang tidak dikehendaki yang dapat menyebabkan hasil terapi tidak optimal, sehingga dapat merugikan pasien (Gitawati, 2008).

Pasien skizofrenia yang diberikan terapi menggunakan kombinasi antipsikotik kemungkinan dapat meningkatkan potensi interaksi obat. Misalnya penggunaan kombinasi haloperidol-clozapin dapat menyebabkan peningkatan efek samping karena haloperidol dimana pada laporan kasus menyebutkan bahwa terdapatnya pasien skizofrenia yang mengalami lesu, pingsan, demam, dan takikardi yang merupakan gejala neuroleptic malignant syndrome dan dalam hal tersebut dapat memperburuk kondisi pasien (Tatro, 2012).

### **Metode Penelitian**

Penelitian ini telah melalui proses *review* dari Komite Etik Penelitian (KEP) Universitas Ahmad Dahlan dan telah disetujui dengan nomor surat keputusan *ethical clearance* 011804070.

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan lembar pengumpul data (LPD), buku acuan utama Stockley's Drug Interactions tahun 2010, Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, dan situs internet [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

Bahan yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah *database* rumah sakit, meliputi data rekam medis dan

catatan pengobatan pasien skizofrenia rawat jalan periode Januari-Desember 2017.

#### *Jenis dan Rancangan Penelitian*

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*) yaitu jenis pendekatan penelitian dengan pengumpulan data (observasi) dalam satu waktu. Data yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data retrospektif dengan pengambilan data rekam medis terdahulu pasien skizofrenia.

#### *Tempat dan Waktu Penelitian*

Penelitian dilakukan di bagian rekam medis di salah satu Rumah Sakit di daerah Kulon Progo Yogyakarta selama periode September – November 2018.

#### *Populasi dan Sampel*

Populasi penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang melakukan pengobatan rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di daerah Kulon Progo Yogyakarta selama periode Januari – Desember 2017 dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut. Kriteria inklusi berupa (1) pasien dengan diagnosis skizofrenia rawat jalan kode ICD-10 F20 (Skizofrenia) dan (2) pasien dengan terapi  $\geq 2$  obat yang meliputi antipsikotik tunggal maupun kombinasi dan/atau obat golongan lain. Kriteria eksklusi meliputi (1) pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap

dan/atau tidak terbaca (Data rekam medis tersebut meliputi identitas pasien, diagnosis, dan terapi pengobatan) dan (2) pasien dengan komplikasi penyakit lain yang tidak berhubungan dengan skizofrenia.

Penentuan minimal jumlah sampel menggunakan aplikasi openepi.com, dimana populasi pasien skizofrenia pada bulan Januari-Desember 2017 adalah 199 pasien dengan persentase proporsi pada penelitian sebelumnya sebesar 91,07% (7). Berdasarkan hasil perhitungan aplikasi tersebut diperoleh jumlah minimal sampel yang dibutuhkan adalah 87 pasien. Teknik penentuan jumlah sampel tiap bulannya menggunakan *quota sampling* dan *simple random sampling*.

#### *Prosedur Penelitian*

Proses pengambilan data penelitian dari data rekam medis pasien skizofrenia rawat jalan periode Januari 2017-Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data pasien dicatat dalam Lembar Pengumpul Data (LPD) antara lain identitas pasien meliputi umur, jenis kelamin, dan pendidikan terakhir; tipe skizofrenia dan data penggunaan obat pasien berupa jenis obat dan rute pemberian.

Kajian interaksi obat yang dilakukan meliputi interaksi antipsikotik dengan antipsikotik, antipsikotik dengan obat golongan lain, maupun obat golongan lain dengan obat golongan lain yang terdapat dalam data rekam medis pasien berdasarkan 5 monografi interaksi obat berdasarkan pustaka buku

Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, Stockley's Drug Interactions tahun 2010, dan Medscape. Obat satu dengan yang lain dikatakan memiliki interaksi jika kombinasi obat yang digunakan pasien memenuhi 5 monografi interaksi meliputi (1) interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik yakni dikaji berdasarkan pustaka Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, Stockley's Drug Interactions tahun 2010, dan situs internet [www.medscape.com](http://www.medscape.com), (2) interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yang terdiri atas mayor, moderat dan minor yang dikaji berdasarkan pustaka Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, dan dilengkapi dengan pembahasan dari situs internet [www.medscape.com](http://www.medscape.com), (3) interaksi obat berdasarkan level signifikansi yang terdiri dari tingkat signifikansi 1, 2, 3, 4, dan 5 berdasarkan pustaka Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, (4) interaksi obat berdasarkan onset kejadian terdiri dari rapid dan delayed berdasarkan Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012, dan (5) interaksi obat berdasarkan dokumentasi klinis yang terdiri dari *established*, *probable*, *suspected*, *possible*, dan *unlikely* berdasarkan Tatro Drug Interaction Facts tahun 2012.

#### Analisis Data

Analisis data yang dilakukan yaitu analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan masing-masing variabel yang diteliti antara lain karakteristik demografi pasien (usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir dan tipe skizofrenia); penggunaan obat meliputi

pengelompokan berdasarkan antipsikotik tunggal maupun kombinasi dan/atau obat golongan lain; persentase distribusi kejadian interaksi berdasarkan mekanisme, tingkat keparahan, level signifikansi, onset kejadian, dan dokumentasi klinik. Selain itu, juga dilakukan analisis bivariat untuk melihat hubungan jumlah obat dengan potensi kejadian interaksi obat menggunakan uji chi square dan odds ratio untuk menunjukkan seberapa besar potensi interaksi yang terjadi

#### Hasil dan Pembahasan

##### Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh sejumlah 87 data rekam medik pasien skizofrenia rawat jalan yang dikaji mengenai potensi kejadian interaksi obat. Karakteristik subyek penelitian disajikan pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa pasien skizofrenia lebih banyak berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 46 pasien (52.9%) dibandingkan perempuan yaitu 41 pasien (47.1%). Hasil tersebut sejalan dengan teori bahwa laki-laki lebih mudah terkena skizofrenia karena laki-laki menjadi penopang utama dalam rumah tangga sehingga lebih besar mengalami tekanan hidup, sedangkan perempuan lebih sedikit memiliki resiko terkena skizofrenia karena perempuan lebih bisa menerima situasi kehidupan dibandingkan laki-laki. Meskipun demikian, wanita juga rentan terkena skizofrenia karena mempunyai resiko stres psikologik dan relatif lebih rentan terhadap trauma (Anonim, 2004). Teori

lain mengungkapkan bahwa wanita lebih cenderung memiliki kemampuan fungsi sosial yang lebih baik daripada pria sebelum permulaan penyakit (Sadock dkk., 2015).

Karakteristik usia didominasi pada kelompok dewasa akhir 36-45 tahun yaitu sebanyak 28 pasien (32.2%). Pada kelompok usia 36-45 tahun merupakan usia produktif yang cenderung terkena skizofrenia. Pada kelompok usia tersebut gejala sudah dapat terlihat walaupun beberapa tahun sebelumnya sudah muncul namun belum terlihat jelas, hal tersebut dapat disebabkan pula pada usia muda terdapat faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi perkembangan emosional, sedangkan pada usia tua

dipengaruhi oleh faktor biologik (Irmansyah, 2005). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa usia 36-45 tahun merupakan usia yang paling banyak dan cenderung terkena skizofrenia (Fitriono, 2018; Jarut, 2013).

Tingkat pendidikan akhir pada pasien paling banyak pada tingkat SMA yaitu sejumlah 29 pasien (33.3%) kemudian diikuti pada tingkat tidak sekolah sebanyak 20 pasien (23.0%). Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan terakhir pada pasien skizofrenia paling banyak adalah pada tingkat SLTA atau SMA (Julaeha dkk., 2016).

**Tabel 1.** Karakteristik pasien skizofrenia rawat jalan

Karakteristik demografi	N=87	
	Jumlah pasien	Persentase (100%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Perempuan	41	47.1
Laki-laki	46	52.9
<b>Usia</b>		
Remaja akhir (17-25 tahun)	4	4.6
Dewasa awal (26-35 tahun)	19	21.8
Dewasa akhir (36-45 tahun)	28	32.2
Lansia awal (46-55 tahun)	22	25.3
Lansia akhir (56-65 tahun)	10	11.5
Manula (>65 tahun)	4	4.6
<b>Pendidikan</b>		
Tidak sekolah	20	23.0
Sekolah Dasar	15	17.2
Sekolah Menengah Pertama	18	20.7
Sekolah Menengah Atas	29	33.3
Sarjana	5	5.8
<b>Tipe skizofrenia</b>		
Skizofrenia paranoid	15	17.3
Skizofrenia tak terdeferensiasi	53	60.9
Skizofrenia residual	19	21.8

Tipe skizofrenia yang paling banyak adalah tipe F20.3 (skizofrenia tak terdeferensiasi) yaitu berjumlah 53 pasien (60,92%). Tipe skizofrenia tak terdeferensiasi menunjukkan yang paling banyak ditemukan dimana tipe tersebut adalah tipe dari skizofrenia yang menunjukkan perubahan pola gejala yang cepat menyangkut semua indikator skizofrenia (Anonim, 2006). Dimana dalam penelitian ini rata-rata penggunaan obat pada pasien skizofrenia tak terdiferensiasi adalah 3 obat paling banyak digunakan yaitu sebanyak 20 pasien yang terdiri dari obat antipsikotik, antidepresan, antiansietas, antimania, dan antikolinergik sehingga terdapatnya kemungkinan besar potensi interaksi obat banyak terjadi pada pasien dengan tipe skizofrenia tak terdiferensiasi disamping jumlah penderita skizofrenia tipe tak terdiferensiasi yang paling banyak dibandingkan dengan tipe skizofrenia paranoid dan skizofrenia residual. Sehingga dalam hal ini perlu adanya pemantauan oleh praktisi kesehatan terhadap potensi kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia agar tidak terjadi efek yang dapat merugikan bagi pasien dan agar didapatkan tujuan terapi yang maksimal (Fitriyono, 2018).

#### *Pola Penggunaan Obat*

Pola penggunaan obat yang diamati pada penelitian ini adalah terapi antipsikotik serta obat golongan lain yang meliputi antiansietas, antidepresan, antimania, dan antikolinergik. Distribusi penggunaan antipsikotik pada pasien

skizofrenia rawat jalan periode Januari-Desember 2017 di salah satu Rumah Sakit di daerah Kulon Progo tersaji pada Tabel 2.

Antipsikotik tunggal yang digunakan oleh pasien skizofrenia sebanyak 44 pasien (50,58%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 43 pasien (49,42%). Penggunaan antipsikotik tipikal yang paling banyak digunakan yaitu haloperidol sebanyak 56 pasien (64,36%). Haloperidol merupakan derivat butirofenon termasuk kedalam antipsikotik generasi pertama. Mekanisme kerja obat ini memblok reseptor dopamin D1 dan D2 sehingga mengurangi gejala positif, agresif, dan perilaku hiperaktif (Stahl, 2005). Haloperidol merupakan antipsikotik yang dapat digunakan oleh pasien skizofrenia dikarenakan memiliki toleransi yang baik untuk mengobati gejala agitasi akut (Anonim, 2011). Selain itu, haloperidol berguna untuk menenangkan keadaan mania pada pasien psikosis. Namun reaksi sindrom ekstrapiramidal dapat timbul pada 80% pasien yang diobati menggunakan haloperidol sehingga diperlukan kewaspadaan dan monitoring respon klinis pasien dalam penggunaan haloperidol (Jarut dkk., 2013).

Penggunaan obat antipsikotik atipikal yakni risperidon juga banyak digunakan yaitu sebanyak 27 pasien (31,03%). Risperidon merupakan derivat dari benzisoksazol yang diindikasikan untuk terapi pada pengobatan skizofrenia baik untuk gejala negatif maupun gejala positif.

**Tabel 2.** Distribusi penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat jalan

Jumlah obat	Nama obat	Jumlah penggunaan	Persentase (%)
<b>Tunggal</b>			
Tipikal	Haloperidol	24	27,60
	Trifluoperazin	1	1,15
Atipikal	Risperidon	18	20,68
	Clozapin	1	1,15
<b>Sub total</b>		<b>44</b>	<b>50,58</b>
<b>Kombinasi</b>			
Tipikal-tipikal	Haloperidol-Klorpromazin	7	8,04
	Haloperidol-Trifluoperazin	1	1,15
Atipikal-atipikal	Clozapin-Risperidon	7	8,04
	Olanzapin-Risperidon	1	1,15
Tipikal-atipikal	Haloperidol-Clozapin	18	20,68
	Haloperidol-Risperidon	3	1,15
	Klorpromazin-Risperidon	1	3,46
Tipikal-atipikal-atipikal	Haloperidol-Risperidon-Clozapin	2	2,30
	Haloperidol-Klorpromazin-Risperidon	2	2,30
Tipikal-tipikal-atipikal	Haloperidol-Trifluoperazin-Clozapin	1	1,15
<b>Sub total</b>		<b>43</b>	<b>49,42</b>
<b>Total</b>		<b>87</b>	<b>100</b>

Selain itu, efek samping ekstrapiramidal yang ditimbulkan umumnya lebih ringan dibandingkan dengan antipsikotik tipikal (Tjay & Raharja, 2007).

Clozapin merupakan senyawa dibenzodazepin golongan antipsikotik atipikal yang memiliki khasiat antipsikotik dan bekerja sebagai noradrenolitik, antikolinergik dan antihistamin yang kuat. Obat ini memiliki keefektifan lebih baik terhadap gejala positif dan negatif psikosis akut dibandingkan dengan obat lain. Selain itu tidak menimbulkan gejala ekstrapiramidal dan *dyskenisia*, jarang menimbulkan *akathisia* dan *dystonia* (Tjay & Raharja, 2007). Algoritma terapi skizofrenia untuk penggunaan clozapin dapat diberikan pada tahap 3 apabila

pasien skizofrenia tidak menunjukkan respon yang baik setelah pemberian obat antipsikotik lain (DiPiro dkk., 2015).

Penggunaan obat antipsikotik kombinasi yang paling banyak digunakan yaitu haloperidol-clozapin sebanyak 18 pasien (20,68%). Pemberian terapi antipsikotik dapat diberikan tunggal atau kombinasi bergantung pada kondisi pasien. Terapi penderita skizofrenia sekitar 20-50 % tidak akan merespon obat antipsikotik tunggal (Dold & Leucht, 2014). Oleh karena itu, penggunaan obat antipsikotik *multiple* adalah yang bisa digunakan pada terapi skizofrenia ketika pemberian obat tunggal tidak dapat meringankan gejala secara memuaskan (Ballon & Stroup, 2013). Penggunaan antipsikotik secara kombinasi diperlukan ketika pasien skizofrenia sudah

mengalami resistensi terhadap penggunaan antipsikotik selain clozapin. Pasien skizofrenia dapat diberikan terapi kombinasi antipsikotik ketika berada pada tahap 4 berdasarkan algoritma pengobatan skizofrenia yang belum memberikan respon yang baik terhadap pengobatan tunggal dengan clozapin, oleh karenanya direkomendasikan menggunakan kombinasi antipsikotik (DiPiro dkk., 2015).

Tabel 3 menunjukkan bahwa penggunaan obat golongan lain paling banyak adalah triheksifenidil (THP) sebanyak 86 pasien (98,85%). Penggunaan obat THP dengan tujuan untuk mengurangi efek samping dari pemberian obat antipsikotik generasi pertama yang menyebabkan efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal, dimana efek samping yang di timbulkan dari obat golongan tersebut cukup serius (Maslim, 2013).

THP memiliki daya antikolinergik dan efek sentralnya mirip atropin namun lebih lemah. Mekanisme kerjanya yaitu dengan cara mengurangi aktivitas kolinergik di kaudatus dan puntamen dengan cara memblok reseptor asetilkolin (Sulistia & Vincent, 2007). Berdasarkan alasan itulah diberikannya obat THP dengan tujuan untuk mengurangi efek samping dari pemberian obat antipsikotik konvensional atau generasi pertama. Klorpromazin dan haloperidol merupakan antipsikotik yang mempunyai efek samping ekstrapiramidal sindrom, dimana efek samping yang di timbulkan dari obat

golongan tersebut cukup serius. Hasil pada penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain dimana 249 pasien (94,32 %) dari total 264 pasien skizofrenia mendapatkan terapi THP (Rahaya & Cahaya, 2016).

Penggunaan obat golongan lain yang terbanyak setelah THP digunakan adalah fluoksetin yang merupakan golongan antidepresan *SSRI- Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*. Selain gejala positif, negatif, dan kognitif yang merupakan ciri khas penyakit psikotik, pasien skizofrenia sangat mungkin memiliki komorbid medis lain seperti gangguan depresi dan kecemasan (Sokal dkk., 2004; Goff dkk., 2005). Oleh karena dapat dilakukan pemberian antipsikotik dan non-anti psikotik (Zink dkk., 2010). Penggunaan obat-obat antidepresan SSRI merupakan lini pertama untuk pengobatan depresi karena memiliki keamanan dan toleransi yang sangat tinggi (Teter dkk., 2015). Penggunaan obat fluoksetin merupakan obat golongan SSRI yang paling banyak digunakan, karena obat sedikit menyebabkan antikolinergik, cukup diberikan satu kali sehari, dan hampir tidak menimbulkan efek sedasi (Katzung dkk., 2012).

#### *Penggunaan Obat pada Pasien Skizofrenia Berdasarkan Jumlah Obat*

Distribusi jumlah obat yang digunakan pasien skizofrenia disajikan pada Tabel 4, yang dikelompokkan berdasarkan jumlah obat terbagi menjadi 2, yaitu < 3 obat dan ≥ 3 obat.

**Tabel 3.** Distribusi penggunaan obat golongan lain pada pasien skizofrenia rawat jalan

Kelas terapi	Golongan	Nama obat	Jumlah penggunaan
Antiansietas	Benzodiazepin	Alprazolam	1 (1,15 %)
Antidepresan	Trisiklik	Amitriptilin	3 (3,45 %)
	SSRI	Fluoksetin	13 (14,94 %)
Antimania	Golongan Lain	Natrium Divalproat	4 (4,60 %)
Antikolinergik		Trihexyfenidil	86 (98,85 %)

Pengelompokan ini berdasarkan nilai median penggunaan obat yang diberikan kepada pasien yaitu 3 obat dan berdasarkan pada teori polifarmasi minor. Polifarmasi minor yaitu penggunaan obat yang berkisar 2 sampai 4 jenis obat dalam setiap lembar resep (Bushardt dkk., 2008). Penggunaan obat pada pasien skizofrenia dapat meliputi obat antipsikotik dengan antipsikotik maupun antipsikotik dengan obat golongan lain yang meliputi obat antiansietas, antidepresan, antimania, dan antikolinergik.

Pada Tabel 5 dapat dilihat bahwa penggunaan < 3 obat paling banyak adalah haloperidol-trihexyfenidil sebanyak 20 pasien (22,98%) dimana haloperidol dapat digunakan oleh pasien skizofrenia karena memiliki toleransi yang baik untuk mengobati gejala agitasi akut (Anonim, 2011). Namun reaksi efek samping sindrom ekstrapiramidal dapat timbul, sehingga dalam hal ini penggunaan haloperidol di kombinasikan dengan antikolinergik yaitu trihexyfenidil karena memiliki mekanisme kerja dengan cara mengurangi aktivitas kolinergik dengan cara memblok reseptor asetilkolin (Sulistia & Vincent, 2007).

Penggunaan  $\geq 3$  obat paling banyak adalah haloperidol-clozapin-

trihexyfenidil sebanyak 17 pasien (19,54%). Penggunaan kombinasi obat ini dapat digunakan berdasarkan tahap 4 algoritma terapi pengobatan skizofrenia yang menyatakan bahwa kombinasi antipsikotik dapat diberikan apabila pasien skizofrenia belum memberikan respon yang baik terhadap pengobatan tunggal dengan clozapin (DiPiro dkk., 2015), oleh karenanya direkomendasikan menggunakan kombinasi antipsikotik dan pemberian obat tambahan seperti trihexyfenidil dapat digunakan untuk mengurangi efek samping dari pemberian obat antipsikotik generasi pertama seperti gejala ekstrapiramidal (Maslim, 2013).

#### *Potensi Kejadian Interaksi Obat*

Hasil analisis terhadap 87 pasien skizofrenia menunjukkan bahwa tidak semua pasien mengalami potensi interaksi obat. Sebanyak 73 pasien mengalami potensi interaksi obat dengan 130 potensi interaksi obat dimana 1 pasien dapat mengalami > 1 macam potensi interaksi obat, dan sebanyak 14 pasien tidak mengalaminya. Dimana interaksi obat dapat diartikan obat mengubah tindakan atau efek obat lain, menyebabkan perubahan respon pasien terhadap terapi (Ussai dkk., 2015; Neto dkk., 2015).

**Tabel 4.** Jumlah penggunaan obat pada pasien skizofrenia rawat jalan

Jumlah obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
< 3	33	37,93
≥ 3	54	62,07
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

**Tabel 5.** Distribusi penggunaan obat berdasarkan jumlah pada pasien skizofrenia rawat jalan

Jumlah obat	Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
<b>&lt; 3 obat</b>	CLZ-THP	1	1,14
	HLP-THP	20	22,98
	RPD-THP	11	12,64
	RPD-CLZ	1	1,14
<b>≥ 3 obat</b>	HLP-CLZ-THP	17	19,54
	HLP-FLU-THP	1	1,14
	HLP-KLP-THP	6	6,89
	HLP-NA-THP	2	2,29
	HLP-TFP-THP	1	1,14
	RPD-AMI-THP	2	2,29
	RPD-CLZ-THP	5	5,75
	RPD-FLU-THP	5	5,75
	RPD-KLP-THP	1	1,14
	TFP-FLU-THP	1	1,14
	HLP-ALP-FLU-THP	1	1,14
	HLP-CLZ-FLU-THP	2	2,29
	HLP-CLZ-RPD-THP	2	2,29
	HLP-KLP-RPD-THP	2	2,29
	HLP-KLP-NA-THP	1	1,14
	HLP-RPD-FLU-THP	1	1,14
	HLP-TFP-KLP-THP	1	1,14
	RPD-KLP-NA-THP	1	1,14
	RPD-KLP-AMI-THP	1	1,14
RPD-OLZ-FLU-THP	1	1,14	
<b>Total</b>		<b>87</b>	<b>100</b>

Keterangan: ALP = Alprazolam, AMI = Amitriptilin, CLZ = Clozapin, FLU = Fluoksetin, HLP = Haloperidol, KLP = Klorpromazin, NA= Natrium divalproat, OLZ = Olanzapin, RPD = Risperidon, TFP = Trifluoperazin, THP = Trihexyfenidil

Sebanyak 130 potensi interaksi obat diperoleh dari penggunaan obat yang diterima oleh pasien yang dapat meliputi obat antipsikotik, antidepresan, antiansietas, antimania, dan antikolinergik. Potensi kejadian ada atau tidaknya interaksi obat dikaji berdasarkan literatur.

Pada Tabel 6 menunjukkan bahwa potensi interaksi obat paling banyak terjadi yaitu haloperidol-triheksifenidil sebanyak 56 kejadian (43,07 %) dan obat haloperidol-clozapin sebanyak 21 kejadian (16,15 %). Hasil pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia dapat terjadi antar

sesama golongan obat maupun dengan obat golongan lain.

Potensi interaksi obat dapat di evaluasi dengan mengetahui signifikansi klinis dari obat-obat tersebut. Faktor utama yang menentukan signifikansi klinis adalah level signifikansi yang berdasarkan mekanisme interaksi, tingkat keparahan, onset terjadinya interaksi, dan dokumentasi klinis interaksi obat (Tatro, 2012).

Mekanisme interaksi obat terbagi menjadi 2 yaitu secara farmakokinetik dan farmakodinamik. Mekanisme interaksi obat farmakokinetik adalah dimana suatu obat dapat mengubah tingkat proses absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi. Obat pada mekanisme secara farmakokinetik paling sering diukur dengan perubahan parameter kinetik seperti konsentrasi serum maksimum, konsentarsi waktu area dibawah kurva, waktu paruh, jumlah total obat yang

diekskresikan dalam urin. Mekanisme interaksi secara farmakodinamik adalah dimana satu obat menginduksi perubahan dalam respon pasien terhadap obat yang diberikan, seperti adanya peningkatan toksisitas, efek samping dan adanya interaksi antar obat yang memiliki aksi farmakologis yang sama dapat berupa sinergis maupun antagonis yang dapat menimbulkan efek kerugian pada pasien (Tatro, 2012).

Pada Tabel 7 dan 8 dapat dilihat bahwa interaksi berdasarkan mekanisme farmakodinamik lebih banyak terjadi dibandingkan mekanisme farmakokinetik yaitu sebesar 110 kejadian (84,52%) dengan 20 kejadian (15,24%). Potensi interaksi paling banyak pada mekanisme farmakodinamik adalah haloperidol-triheksifenidil sebanyak 56 kejadian dengan mekanisme haloperidol meningkatkan efek triheksifenidil oleh sinergisme farmakodinamik (Medscape, 2018).

**Tabel 6.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia rawat jalan

Obat yang berinteraksi	Jumlah potensi interaksi	Persentase (%)
Alprazolam – Fluoksetin	1	0,77
Clozapin – Fluoksetin	2	1,54
Haloperidol – Trihexyfenidil	56	43,07
Haloperidol – Clozapin	21	16,15
Haloperidol – Fluoksetin	5	3,85
Haloperidol – Klorpromazin	9	6,92
Klorpromazin – Trihexyfenidil	12	9,23
Klorpromazin - Natrium divalproat	2	1,54
Klorpromazin – Amitriptilin	1	0,77
Olanzapin – Fluoksetin	1	0,77
Risperidon – Fluoksetin	7	5,40
Risperidon – Clozapin	9	6,92
Risperidon - Natrium divalproat	1	0,77
Trifluoperazin – Trihexyfenidil	3	2,30
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

Pada mekanisme farmakokinetik yang paling banyak yaitu obat risperidon-fluoksetin sebanyak 7 kejadian dengan mekanisme fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga penghambatan ini berdampak pada peningkatan kadar risperidon (Tatro, 2012). Gambaran dan distribusi potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan tingkat keparahan dapat dilihat pada Tabel 9. Penilaian tingkat keparahan pada potensi interaksi obat ini bertujuan untuk melihat seberapa besar keparahan yang terjadi antara obat A dan B sebagai acuan untuk melakukan suatu penanganan (Tatro, 2012). Hasil penelitian potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan didapatkan hasil paling banyak pada interaksi moderat sebanyak 100 kejadian (76,93 %), kemudian mayor 27 kejadian (20,77 %), dan minor 3 kejadian (2,30 %).

Tingkat keparahan moderat paling banyak terjadi dimana memiliki efek yang dapat menyebabkan kemunduran pada status klinis pasien, membutuhkan perawatan tambahan yaitu dengan contoh kombinasi haloperidol-THP sebanyak 56 kejadian yang menyebabkan peningkatan efek THP (Medscape, 2018).

Penggunaan obat-obat yang memiliki tingkat interaksi mayor ataupun moderat sebaiknya dihindari dalam pengobatan secara bersamaan untuk meningkatkan kualitas pengobatan yang tepat dan aman bagi pasien. Hal tersebut dimungkinkan terjadi resiko interaksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan manfaat yang diberikan serta diharapkan dapat meminimalisasi terjadinya interaksi obat yang tidak diinginkan sehingga tujuan pengobatan dapat tercapai (Herdaningsih dkk., 2016).

**Tabel 7.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan mekanisme interaksi farmakodinamik (Medscape, 2018)

Interaksi antar obat	Interaksi yang terjadi	Jumlah potensi interaksi
<b>Haloperidol - Trihexyfenidil</b>	Haloperidol meningkatkan efek trihexyfenidil dengan sinergisme farmakodinamik	56
<b>Haloperidol - Clozapin</b>	Kedua obat meningkatkan efek antidopaminergik	21
<b>Haloperidol - Klorpromazin</b>	Kedua obat sinergisme farmakodinamik (Tatro,2012) dan meningkatkan efek antidopaminergik	9
<b>Klorpromazin – Trihexyfenidil</b>	Trihexyfenidil menurunkan level klorpromazin dengan antagonisme farmakodinamik	12
<b>Risperidon – Clozapin</b>	Kedua obat meningkatkan efek antidopaminergik	9
<b>Trifluoperazin - Trihexyfenidil</b>	Trihexyfenidil menurunkan level trifluoperazin dengan antagonisme farmakodinamik	3
<b>Total</b>		110 (84,52 %)

**Tabel 8.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan mekanisme interaksi farmakokinetik

Interaksi antar obat	Interaksi yang terjadi	Jumlah potensi interaksi
Alprazolam-Fluoksetin	Memperpanjang waktu paruh dan mengurangi <i>clearance</i> alprazolam (Tatro,2012)	1
Clozapin-Fluoksetin	Fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga penghambatan ini berdampak pada peningkatan kadar clozapin (Baxter, 2010).	2
Haloperidol-Fluoksetin	Meningkatkan kadar plasma haloperidol dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2D6 di hati (Medscape, 2018)	5
Klorpromazin-Natrium divalproat	Menurunkan <i>clearance</i> natrium divalproat dan waktu paruh serta meningkatkan kadar klorpromazin (Tatro,2012)	2
Klorpromazin-Amitriptilin	Meningkatkan konsentrasi serum dari amitriptilin karena penghambatan metabolisme oleh klorpromazin (Tatro,2012).	1
Olanzapin-Fluoksetin	Fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga dapat meningkatkan kadar serum dan AUC olanzapin (Tatro, 2012).	1
Risperidon-Fluoksetin	Fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga penghambatan ini berdampak pada peningkatan risperidon (Tatro,2012).	7
Risperidon-Natrium divalproat	Meningkatkan konsentrasi natrium divalproat (Tatro,2012).	1
<b>Total</b>		<b>20 (15,38 %)</b>

Pada Tabel 10 dapat dilihat bahwa interaksi dengan onset delayed paling banyak terjadi sebesar 113 kejadian (86,92%) dengan penggunaan obat haloperidol-trihexyfenidil sebanyak 56 kejadian. Interaksi delayed dapat terjadi dalam kurun waktu beberapa hari hingga minggu (Tatro, 2012), sehingga dalam hal ini tetap diperlukan pemantauan dalam waktu yang lebih lama (Drug, 2018). Interaksi obat dengan onset rapid yang paling banyak terjadi yaitu penggunaan obat haloperidol-

klorpromazin sebanyak 9 kejadian. Interaksi ini dapat terjadi dalam kurun waktu 24 jam sehingga dalam hal ini diperlukan pemantauan dalam waktu 24 jam. Terdapatnya potensi interaksi antar obat berdasarkan onset kejadian dapat menjadi perhatian bagi praktisi kesehatan agar dapat melakukan pemantauan pada pasien untuk mencegah potensi interaksi antar obat yang dapat menimbulkan efek merugikan bagi pasien (Tatro, 2012).

**Tabel 9.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan tingkat keparahan

Tingkat keparahan (Tatro, 2012)	Interaksi antar obat	Dampak interaksi yang terjadi (Medscape, 2018)	Jumlah kejadian	Total	(%)
<b>Mayor</b>	Haloperidol-Klorpromazin	Peningkatan irama jantung	9	27	20,77
	Risperidon-Clozapin	Gejala ekstrapiramidal dan <i>neuroleptic malignant syndrome</i>	9		
	Risperidon-Fluoksetin	Peningkatan irama jantung	7		
	Clozapin-Fluoksetin	Peningkatan irama jantung	2		
<b>Moderate</b>	Haloperidol-Clozapin	Peningkatan irama jantung, Gejala ekstrapiramidal dan <i>neuroleptic malignant syndrome</i>	21	100	76,93
	Haloperidol-Fluoksetin	Peningkatan irama jantung	5		
	Haloperidol-Trihexyfenidil	Efek samping berupa gangguan kognitif	56		
	Klorpromazin-Trihexyfenidil	Efek samping berupa gangguan kognitif	12		
	Klorpromazin-Na divalproat	Efek samping berupa gejala ekstrapiramidal	2		
	Risperidon-Na divalproat	Efek samping berupa tremor dan pencernaan	1		
	Trifluoperazin-Trihexyfenidil	Efek samping gangguan kognitif dan <i>adynamic ileus</i>	3		
	Alprazolam-Fluoksetin	Efek sedasi	1		
<b>Minor</b>	Klorpromazin-Amitriptilin	Efek sedasi	1	3	2,30
	Olanzapin-Fluoksetin	Efek samping pusing, mual	1		
	<b>Total</b>		130		

Berdasarkan data dokumentasi klinis interaksi obat pada Tabel 11, menunjukkan bahwa dokumentasi interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu pada interaksi suspected sebanyak

81 kejadian (62,31%). Dokumentasi klinis yang mendominasi dalam penelitian ini yaitu dokumentasi *suspected* yang berarti bahwa interaksi obat yang masih diduga dapat terjadi (Tatro, 2012).

**Tabel 10.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan onset kejadian

Onset	Interaksi antar obat	Jumlah kejadian	Total	Persentase (%)
<b>Delayed</b>	Clozapin – Fluoksetin	2	113	86,92
	Haloperidol – Trihexyfenidil	56		
	Haloperidol – Clozapin	21		
	Haloperidol – Fluoksetin	5		
	Klorpromazin – Trihexyfenidil	12		
	Klorpromazin - Natrium divalproat	2		
	Klorpromazin – Amitriptilin	1		
	Olanzapin – Fluoksetin	1		
	Risperidon – Clozapin	9		
	Risperidon - Natrium divalproat	1		
<b>Rapid</b>	Trifluoperazin –Trihexyfenidil	3	17	13,08
	Alprazolam – Fluoksetin	1		
	Haloperidol – Klorpromazin	9		
	Risperidon – Fluoksetin	7		
<b>Total</b>		130		100

**Tabel 11.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan dokumentasi klinis

Dokumentasi	Interaksi obat	Jumlah kejadian	Total	Persentase (%)
<b>Established</b>	Clozapin – Fluoksetin	2	2	1,54
<b>Probable</b>	Risperidon – Fluoksetin	7	8	6,15
	Klorpromazin – Amitriptilin	1		
<b>Suspected</b>	Haloperidol – Trihexyfenidil	56	81	62,31
	Klorpromazin – Trihexyfenidil	12		
	Olanzapin – Fluoksetin	1		
	Risperidon – Clozapin	9		
	Trifluoperazin – Trihexyfenidil	3		
<b>Possible</b>	Alprazolam – Fluoksetin	1	39	30,0
	Haloperidol-Clozapin	21		
	Haloperidol – Fluoksetin	5		
	Haloperidol – Klorpromazin	9		
	Klorpromazin - Natrium divalproat	2		
	Risperidon - Natrium divalproat	1		
<b>Total</b>		130		100

Dokumentasi interaksi *established* menunjukkan bahwa interaksi obat yang sangat jelas terjadi dan terbukti secara klinis atau pada suatu penelitian, dimana pada penelitian ini terjadi pada penggunaan klozapin-fluoksetin terdapat 2 kejadian. Hal ini perlu mendapat perhatian khusus terkait penggunaan kombinasi kedua obat tersebut, fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga penghambatan ini

berdampak pada peningkatan kadar clozapin (Baxter, 2010).

Pada dokumentasi *probable* menunjukkan bahwa interaksi obat memiliki kemungkinan terjadi namun belum terbukti secara klinis atau melalui penelitian, dokumentasi *suspected* menunjukkan interaksi obat yang masih diduga dapat terjadi dengan beberapa data yang mendukung, namun masih diperlukan penelitian yang lebih lanjut.

Dokumentasi possible menunjukkan bahwa interaksi obat dapat terjadi namun data yang ada masih sangat terbatas (Tatro, 2012).

Pada Tabel 12, menunjukkan bahwa interaksi obat paling banyak terjadi pada level signifikansi 2 sebanyak 71 kejadian (54,62 %), dengan penggunaan obat paling banyak adalah haloperidol-THP sebanyak 56 kejadian. Penggunaan obat haloperidol dan trihexyfenidil secara bersamaan dimana haloperidol dapat meningkatkan efek trihexyfenidil dengan sinergisme farmakodinamik sehingga berpotensi meningkatkan efek antikolinergik (Medscape, 2018). Selain itu dapat menurunkan konsentrasi serum dari antipsikotik sehingga dapat memperburuk gejala skizofrenia, oleh karenanya penggunaan obat antikolinergik yaitu trihexyfenidil hanya

digunakan apabila sudah jelas dibutuhkan oleh pasien dan tetap diperlukan pengamatan respon klinis pasien terhadap gejala skizofrenia (Tatro, 2012).

Pada level signifikansi 2 memiliki tingkat keparahan moderat dengan dokumentasi klinis dapat meliputi *suspected*, *probable*, atau *established*. Penggunaan kedua obat ini secara bersamaan tetap dapat digunakan dan diperlukan kehati-hatian dalam membedakan peningkatan maupun penurunan gejala psikosis dari antikolinergik maupun gejala psikosis dari skizofrenia. Pengendalian dan pengurangan potensi interaksi dari kedua obat tersebut yaitu dengan penarikan obat, pengurangan dosis dan/ atau sesuai dengan pengobatan simtomatik pasien (Baxter, 2010).

**Tabel 12.** Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia berdasarkan level signifikansi

Level signifikansi	Interaksi antar obat	Jumlah kejadian	Total	Persentase (%)
1	Risperidon-Fluoksetin	7	9	6,92
	Clozapin-Fluoksetin	2		
2	Haloperidol-Trihexyfenidil	56	71	54,62
	Klorpromazin-Trihexyfenidil	12		
	Trifluoperazin-Trihexyfenidil	3		
3	Olanzapin-Fluoksetin	1	2	1,54
	Klorpromazin-Amitriptilin	1		
4	Haloperidol-Clozapin	21	47	36,15
	Haloperidol-Fluoksetin	5		
	Haloperidol-Klorpromazin	9		
	Klorpromazin-Natrium	2		
	Divalproat			
	Risperidon-Clozapin	9		
	Risperidon-Natrium divalproat	1		
5	Alprazolam-Fluoksetin	1	1	0,77
<b>Total</b>		<b>130</b>		<b>100</b>

Interaksi obat dengan level signifikansi 1 memiliki tingkat keparahan *mayor* dan terdokumentasi *suspected*, *probable*, atau *established*, berarti efek yang dihasilkan dapat mengancam jiwa disertai dengan data pendukung berupa kejadian interaksi obat (Tatro, 2012). Hasil pada penelitian ini diperoleh sebanyak 2 jenis potensi interaksi pada level signifikansi 1 yaitu pada penggunaan klozapin-fluoksetin dan risperidon-fluoksetin.

Penggunaan klozapin dan fluoksetin secara bersamaan dapat meningkatkan serum klozapin dan dimungkinkan dapat menghasilkan efek toksik. Mekanisme potensi interaksi ini adalah fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga penghambatan ini berdampak pada peningkatan kadar klozapin (Baxter, 2010) Berdasarkan laporan kasus dan studi klinis terkontrol menunjukkan bahwa fluoksetin dapat meningkatkan level serum klozapin, dimana pada percobaan 6 pasien menghasilkan rata-rata peningkatan serum klozapin sebesar 76% pada penambahan fluoksetin yang digunakan untuk menstabilkan pengobatan dengan klozapin dan tidak terdapat bukti efek samping dan efek toksik yang tercatat (Tatro, 2012).

Maka dalam hal ini diperlukan pemantauan pada level serum klozapin dan perlu adanya pengamatan terhadap respon klinis pasien apabila timbul efek samping pada penggunaan klozapin seperti takikardi (25%), pusing (19-27%) dan pada obat fluoksetin seperti insomnia (10-33%), sakit kepala (21%)

(Anonim, 2013b), maupun efek toksik maka diperlukan penyesuaian dosis klozapin (Tatro, 2012). Penggunaan kedua obat ini secara bersama tidak harus dihindari, namun tetap adanya pemantauan pada kedua obat tersebut dan diperlukan penyesuaian dosis klozapin (Baxter, 2010).

Penggunaan fluoksetin dan risperidon secara bersamaan dapat meningkatkan efek risperidon dalam konsentrasi plasma. Mekanisme yang terjadi dari interaksi ini adalah fluoksetin merupakan inhibitor CYP2D6 sehingga dapat meningkatkan konsentrasi plasma risperidon (Tatro, 2012).

Hasil penelitian menunjukkan peningkatan level risperidon dari 12 menjadi 56 ng/ml pada pasien yang telah stabil dengan risperidon dosis 4-6 mg/hari selama 4 minggu bersamaan dengan pemberian terapi fluoksetin 20 mg/hari. Selain itu, terdapat laporan kasus pada seorang laki-laki usia 22 tahun yang mengalami pendarahan hidung setelah pemberian fluoksetin 20 mg/hari yang ditambahkan pada regimen risperidonnya (Tatro, 2012).

Maka dalam hal ini perlu dilakukan pengamatan respon klinis pasien berupa kadar plasma terhadap obat risperidon ketika pemberian fluoksetin dimulai, dihentikan maupun diubah dan apakah terdapat reaksi yang merugikan meliputi pendarahan hidung seperti pada laporan kasus yang telah terjadi. Apabila hal tersebut terjadi maka perlu mempertimbangkan obat alternatif maupun penyesuaian dosis risperidon (Tatro, 2012).

*Hubungan Jumlah Obat dengan Potensial Kejadian Interaksi Obat*

Penggunaan jumlah obat yang diterima oleh pasien telah dikelompokkan berdasarkan potensi interaksi obat yang dapat dilihat pada Tabel 13. Berdasarkan hasil analisis interaksi obat terhadap jumlah obat yang diterima pasien, 73 pasien (83,90 %) berpotensi mengalami interaksi obat dan sebanyak 14 pasien (16,10 %) tidak berpotensi mengalami interaksi obat.

Semakin banyak jumlah obat yang dikonsumsi sering dikaitkan dengan meningkatnya potensi terjadinya interaksi dan efek samping. Interaksi obat merupakan penyebab 15%-20% insidensi *adverse drug reaction* yang (Restuadhi, 2011). Tabel 13 menunjukkan bahwa potensi interaksi obat lebih banyak terjadi pada pasien yang menerima  $\geq 3$  obat yaitu sebanyak 52 pasien (96,30 %) dari 54 pasien, yang berarti hampir semua pasien menerima  $\geq 3$  obat berpotensi mengalami interaksi obat, sedangkan pasien yang menerima  $< 3$  obat memiliki potensi interaksi obat

sebanyak 21 pasien (63,63 %) dari 33 pasien.

Polifarmasi merupakan pemakaian beberapa macam obat oleh seorang pasien yaitu terdiri atas polifarmasi minor dengan penggunaan 2-4 jenis obat dan polifarmasi mayor dengan penggunaan  $\geq 5$  jenis obat. Kejadian polifarmasi dapat meningkatkan resiko interaksi obat dengan obat lain (Sari, 2015). Hasil analisis yang diperoleh antara jumlah obat yang diterima pasien dengan potensi kejadian interaksi obat menggunakan uji *chi square* dan *odds ratio* disajikan pada Tabel 14. Nilai signifikansi didapatkan sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang diterima pasien dengan potensi kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia. Sedangkan untuk hasil besarnya potensi interaksi obat yang terjadi berdasarkan nilai *odds ratio* yaitu pasien yang menerima jumlah  $\geq 3$  memiliki kemungkinan 14,857 kali lebih besar berpotensi mengalami interaksi obat.

**Tabel 13.** Jumlah penggunaan obat pada pasien skizofrenia rawat jalan berdasarkan potensi interaksi obat

Jumlah obat	Potensi interaksi obat		Total
	Tidak ada	Ada	
<b>&lt; 3</b>	N	12	33
	(%)	36,37 %	37,93 %
<b><math>\geq 3</math></b>	N	52	54
	(%)	96,30 %	62,07 %
<b>Total</b>	N	73	87
	(%)	83,90 %	100 %

**Tabel 14.** Hubungan jumlah obat dengan potensial kejadian interaksi obat pada pasien skizofrenia rawat jalan

Kategori	Tidak berpotensi interaksi (N)	Ada potensi interaksi (N)	Total	<i>p</i> -value	OR 95% CI
< 3 Obat	12 (36,37 %)	21 (63,63 %)	33 (100%)	0,000	14,857 (3,059-72,159)
≥ 3 Obat	2 (3,70 %)	52 (96,30 %)	54 (100%)		

Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian lain menunjukkan bahwa jumlah obat mempengaruhi terjadinya interaksi obat, dimana kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar dengan meningkatnya kompleksitas obat yang digunakan dalam pengobatan dan terdapat kecenderungan terjadinya praktik polifarmasi (Sari, 2015). Hal tersebut membuktikan bahwa interaksi obat yang terjadi dapat meningkat secara bermakna seiring dengan bertambahnya jumlah obat yang digunakan oleh pasien secara bersamaan (Gitawati, 2008).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian ini bersifat *retrospektif* sehingga dalam hal ini tidak dapat memonitoring pasien untuk melihat akibat adanya interaksi obat yang terjadi pada pasien dan tidak dapat mengetahui apakah pasien menggunakan obat lain diluar resep obat yang diberikan.

### Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa potensi interaksi obat paling banyak pada pasien skizofrenia adalah kombinasi haloperidol-

trihexyfenidil sebanyak 56 kejadian (43,07%). Jumlah keseluruhan potensi interaksi obat adalah 130 potensi interaksi obat pada 73 pasien (83,90%). Potensi interaksi obat paling banyak berdasarkan monografi interaksi obat yaitu, berdasarkan mekanisme interaksi farmakodinamik sebanyak 110 kejadian (84,52%), berdasarkan tingkat keparahan moderat sebanyak 100 kejadian (76,93%), berdasarkan onset kejadian delayed sebanyak 113 kejadian (86,92%), berdasarkan dokumentasi klinis suspected sebanyak 81 kejadian (62,31%), dan berdasarkan level sinifikasi 2 sebanyak 71 kejadian (54,62%). Pasien yang menerima ≥ 3 obat memiliki kemungkinan 14,857 kali lebih besar berpotensi mengalami interaksi obat dibandingkan pasien yang menerima < 3 obat (*p*-value = 0,000; OR= 14,857).

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak terkait yang telah membantu dan berkontribusi atas terlaksananya penelitian ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Universitas Ahmad Dahlan

atas pendanaan untuk penelitian ini dari dana hibah penelitian internal Universitas Ahmad Dahlan tahun 2018

#### Daftar Pustaka

- Anonim. 2004. Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia III. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim. 2006. Evidence-Based Treatments for Schizophrenia: Information for Families and Other Supporters, Arlington VA American Psychiatric Association, New York.
- Anonim. 2011. Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia, Jakarta.
- Anonim. 2013. American Psychiatric Association, Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorder Edition "DSM-5", American Psychiatric Publishing, Washinton DC.
- Ballon, J, & Stroup, T.S. 2013. Polypharmacy for schizophrenia, Current Opinion in Psychiatry, 26(2): 208–213.
- Baxter, K. 2010. Stockley's Drug Interaction Ed 9th, UK : Pharmaceuticals Press, London, Chicago, p. 831-899.
- Bushardt, R., Massey, E.B., Simpson, E.W., Ariail, J.C., & Simpson, K.N. 2008. Polypharmacy: misleading but manageable, Clin Interv Aging, 3(2): 383-389.
- D. C. Goff, C. Cather, A. E. Evins, 2005. "Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists," Journal of Clinical Psychiatry, vol. 66, no. 2, pp. 183–273.
- DiPiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., and DiPiro, C. V. 2015. Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edition, McGraw-Hill Education Companies, Inggris, p. 731-738.
- Dold, M., & Leucht, S. 2014. Pharmacotherapy of Treatment-Resistant Schizophrenia: a Clinical Perspective Review. Evidence Based Mental Health, 17(2): 33–37.
- Drug.com. 2018. Drug Interaction Checker, (online) ([http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)), diakses pada tanggal 20 Desember 2018.
- Elvira, S. D., & Hadisukanto, G. 2010. Buku Ajar Psikiatri. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hal. 230-234.
- Fitriyono, I. 2018. Hubungan Jumlah Obat dengan Kejadian Potensial Interaksi Obat Antidepresan terhadap Pasien Skizofrenia Undifferentiated di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Grhasia Yogyakarta, Skripsi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya, Media Litbangkes, 18(4): 175-184.

- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestar, K., & Anisa, N. 2016. Potensi Interaksi Obat-Obat pada Resep Polifarmasi: Studi Retrospektif Pada Salah Satu Apotek di Kota Bandung. *Farmasi Klinik Indonesia*, 4(5): 288-292.
- Irmansyah M. 2005. Skizofrenia Bisa Mengenai Siapa Saja, *Majalah Kesehatan Jiwa* No. 3, Jakarta.
- J. Sokal, E. Messias, F. B. Dickerson, 2004, "Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services," *Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 192, no. 6, pp. 421-427.
- Jarut, Y.M., Fatimali, Wiyono, W.I. 2013. Tinjauan Penggunaan Antipsikotik pada Pengobatan Skizofrenia di Rumah Sakit Prof. Dr. V. L. Ratumbusang Manado Periode Januari 2013-Maret 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi Pharmacon*. 2(03): 2302 – 2493.
- Julaeha, Ananda, V.D., Pradana, D.A. 2016. Gambaran Efek Samping Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia pada Bangsal Rawat Inap di RS. Grhasia Yogyakarta, *Jurnal Farmasains*, 3(1): 35-41.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*, Eddition 12, Mc Grow-Hill Medical, New York, p. 184-195.
- Kemenkes. 2018. Riset Kesehatan Dasar 2018, Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- M. Zink, S. Englisch, and A. Meyer-Lindenberg, 2010, "Polypharmacy in schizophrenia," *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 103-111.
- Mamo, D.C., and Kapur, S., Antipsychotic. In: Offermanns S, Rosenthal W. 2008. editors. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. 2 ed., Springer-Verlag, Berlin, p. 180-184.
- Mangalawati, P. 2016. Potensi Interaksi Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia Dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Daerah "X" Periode Oktober-Desember 2015, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Mao, Y.-M., & Zhang, M.-D. 2015. Augmentation with Antidepressants in Schizophrenia Treatment: Benefit or Risk. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15(11): 701-713.
- Maslim, R. 2013. Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas dari PPDGJ-III dan DSM-5, PT. Nuh Jaya, Jakarta, Hal. 48-51.
- Medscape. 2018. Drug Interaction Checker, <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, diakses pada tanggal 27 Desember, 2018.
- Obreli Neto PRNA, de Lyra Jr DP, Pilger D, 2015, Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug

- interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 15(2): 33.
- Rahaya, A., & Cahaya, N. 2016. Studi Retrospektif Penggunaan Trihexyfenidil pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap yang Medapat Terapi Antipsikotik di Rumah Sakit Jiwa Sumbang Lihum, *Galenika Journal of Pharmacy*, 2(2): 124-131.
- Restuadhi, S. 2011. Insidensi Interaksi Obat pada Lansia dengan Terapi Polifarmasi di Puskesmas Pamulang Periode Januari 2011-Maret 2011, Skripsi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Sadock, B.J., and Sadock V.A. 2010. Kaplan and Sadock's, *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry*, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, p. 10-12, 471-504.
- Sadock, B.J., Sadock, V.A., and Ruiz, P. 2015. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry*. 11th Edition, Hal. 101-113, Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Sari, D. P. 2015. Interaksi Obat Antipsikotik pada Pengobatan Pasien Skizofrenia Rawat Jalan di RSUP H. Adam Malik Medan. Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara.
- Setiawan, T. 2011. Studi Retrospektif Interaksi Obat pada Pasien Jamkesmas di RSUD Hasanuddin Damrah Manna Bengkulu Selatan, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Stahl, S. 2005. *Essential Psychopharmacological, The Prescriber's Guide*, Hal. 58, 213, 366, 411, 481, Cambridge University Press, New York.
- Sulistia, G., & Vincent, H.S. 2007. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Tatro, D.S. 2012. *Drug Interaction Facts, The Authority on Drug Interactions*, Wolters Kluwer Health, California.
- Teter, C. J., Kando, J. C., Wells, B. G., and Hayes, P. E. 2015. Depressive disorder, in DiPiro (eds): *pharmachotherapy, A Phatopisiological Approach*, 9 edition, Mc Graw Hill, New York, p. 730.
- Tjay, T.H., & Raharja, K. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya Edisi ke-6*, Media Komputindo, Jakarta, Hal. 447-459.
- Ussai S, Petelin R, Giordano A, Malinconico M, Cirillo D, Pentimalli F. 2015, A pilot study on the impact of known drug-drug interactions in cancer patients. *J Exp Clin Canc Res*. p: 34:89.
- Yulianty, M.D., Cahaya, N., Srikartika, V.M. 2017. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di

- Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan, *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 3(2): 153-164..
- Teter, C. J., Kando, J. C., Wells, B. G., and Hayes, P. E. 2015. Depressive disorder, in DiPiro (eds): *pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach*, 9 edition, Mc Graw Hill, New York, p. 730.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*, Eddition 12, Mc Grow-Hill Medical, New York, p. 184-195.
- Bushardt, R., Massey, E.B., Simpson, E.W., Ariail, J.C., & Simpson, K.N. 2008. Polypharmacy: misleading but manageable, *Clin Interv Aging*, 3(2): 383-389.
- Medscape. 2018. Drug Interaction Checker, <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, diakses pada tanggal 27 Desember, 2018.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestar, K., & Anisa, N. 2016. Potensi Interaksi Obat-Obat pada Resep Polifarmasi: Studi Retrospektif Pada Salah Satu Apotek di Kota Bandung. *Farmasi Klinik Indonesia*, 4(5): 288-292.
- Drug.com. 2018. Drug Interaction Checker, (online) ([http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)), diakses pada tanggal 20 Desember 2018.
- Restuadhi, S. 2011. Insidensi Interaksi Obat pada Lansia dengan Terapi Polifarmasi di Puskesmas Pamulang Periode Januari 2011-Maret 2011, Skripsi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Sari, D. P. 2015. Interaksi Obat Antipsikotik pada Pengobatan Pasien Skizofrenia Rawat Jalan di RSUP H. Adam Malik Medan. Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara.
- J. Sokal, E. Messias, F. B. Dickerson, 2004, "Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services," *Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 192, no. 6, pp. 421–427.
- D. C. Goff, C. Cather, A. E. Evins, 2005. "Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 66, no. 2, pp. 183–273.
- M. Zink, S. Englisch, and A. Meyer-Lindenberg, 2010, "Polypharmacy in schizophrenia," *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 103–111.
- Ussai S, Petelin R, Giordano A, Malinconico M, Cirillo D, Pentimalli F. 2015, A pilot study on the impact of known drug-drug interactions in cancer

patients. J Exp Clin Canc Res. p:  
34:89.

Obreli Neto PRNA, de Lyra Jr DP, Pilger  
D, 2015, Incidence and  
predictors of adverse drug

reactions caused by drug-drug  
interactions in elderly  
outpatients: a prospective  
cohort study. J Pharm  
Pharmaceut Sci, 15(2): 33.