

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia

Lyansaputri Salsabila¹, Nurma suri², Andi Nafisah Tendri Adjeng³, Oktafany³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

² Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung, Lampung

³ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pada terapi skizofrenia, antipsikotik sebagai terapi utama umumnya dikombinasikan dengan terapi tambahan. Pemberian terapi kombinasi memiliki risiko terjadinya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor yang memengaruhi terjadinya interaksi obat. Penelitian dilakukan dengan metode kuantitatif analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* retrospektif. Sampel dipilih dengan teknik *total sampling* pada rekam medis pasien rawat inap di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung periode Januari-Desember tahun 2022. Perangkat lunak Lexicomp digunakan untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat. Pada 265 sampel yang dianalisis diperoleh 344 profil pengobatan dengan total obat yang digunakan 1349 obat. Analisis interaksi obat didapatkan ada 1786 potensi interaksi obat dengan tingkat risiko A (0%), B (0,8%), C (80,2%), D (19%), dan X (0%). Analisis bivariate menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin, lama perawatan, dan jumlah obat ($p < 0,05$) terhadap potensi interaksi obat tingkat risiko D (mayor). Analisis multivariat memperlihatkan jumlah obat memiliki hubungan paling kuat ($p = 0,000$ OR=8,233) terhadap kejadian interaksi obat. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa jenis kelamin, lama perawatan, dan jumlah obat merupakan faktor yang berhubungan dengan potensi interaksi obat tingkat risiko D dengan jumlah obat memiliki hubungan paling kuat dengan potensi interaksi obat

Kata Kunci : Antipsikotik, Interaksi Obat, Lexicomp, Skizofrenia

Potential Drug Interaction in Patients with Schizophrenia

Abstract

In the treatment of schizophrenia, antipsychotics as the main therapy are generally combined with additional therapy. Combination therapy has a risk of drug interactions. The aim of the study was to describe the potential factors that influence drug interactions. The study was conducted using observational quantitative analytic methods with a retrospective cross-sectional approach. The sample was selected by total sampling method in the medical records of inpatients at the Lampung Mental Hospital from January-December 2022. The Lexicomp software was used to identify potential drug interactions. In the 265 samples, 344 treatment profiles were obtained with a total of 1349 drugs used. Then, 1786 potential drug interactions were classified as level of risk A (0%), B (0.8%), C (80.2%), D (19%), and X (0%). There was a significant relationship between gender, length of stay, and number of drugs ($p < 0.05$) on potential drug interaction level D (major). Multivariate analysis showed the number of drugs had the strongest relationship ($p = 0.000$ OR=8.233) to potential drug interactions. There was a significant relationship between gender, length of stay, and number of drugs with potential drug interactions level D. The number of drugs had the strongest with potential drug interactions.

Keywords: Antipsychotics, Drug Interactions, Lexicomp, Schizophrenia

Korespondensi: nurma suri | Jl. Soemantri Brodjonegoro No.1 Bandar Lampung | HP 08562242991
e-mail: nurma.suri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Skizofrenia digambarkan sebagai sindrom heterogen dari pikiran yang tidak teratur dan aneh, delusi, halusinasi, afek yang tidak sesuai, dan gangguan fungsi psikososial. Kondisi ini ditandai dengan gangguan persepsi dan perubahan tingkah laku, gejala yang mungkin berupa sering halusinasi, delusi, pola pikir yang terganggu, dan perilaku yang tidak biasa. Orang yang mengidap skizofrenia memiliki harapan hidup 10-20 tahun di bawah populasi umum.¹

Terapi utama yang digunakan untuk mengobati pasien skizofrenia adalah obat golongan antipsikotik.² Terapi antipsikotik jangka panjang sangat diperlukan untuk sebagian besar pasien skizofrenia dengan tujuan untuk mencegah terjadinya kekambuhan.³ Sekitar 20% dari pasien skizofrenia yang diberikan terapi tunggal tidak menunjukkan hasil luaran klinis yang signifikan, oleh karena itu umumnya pasien juga memperoleh terapi kombinasi.⁴ Pemberian terapi kombinasi antipsikotik dengan obat

golongan lain seperti antikolinergik, antidepresan, dan antikonvulsan juga direkomendasikan untuk pasien skizofrenia.⁵

Penggunaan empat obat atau lebih secara bersamaan oleh pasien didefinisikan sebagai polifarmasi.^{6,7} Polifarmasi selain meningkatkan efikasi dan efektivitas, juga akan meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat yang mana dapat memengaruhi keberhasilan terapi pada pasien skizofrenia.⁸ Secara global, polifarmasi antipsikotik pada skizofrenia diperkirakan telah digunakan pada 10-20% pasien rawat jalan dan hingga 40% pasien rawat inap. Di Asia sendiri polifarmasi antipsikotik lebih umum terjadi mencapai 32%.⁴ Polifarmasi yang kurang tepat memiliki implikasi berbahaya bagi pasien seperti peningkatan risiko efek samping, kesalahan pengobatan (*medication errors*), interaksi obat-obat, serta penurunan kepatuhan dan kualitas hidup pasien sehingga diperlukan perhatian khusus akan dampak yang terjadi.⁹

Suatu interaksi obat dikatakan terjadi bila efek suatu obat berubah dengan adanya obat lain, herbal, makanan, minuman, atau oleh zat kimia. Interaksi yang terjadi dapat menimbulkan efek menguntungkan maupun merugikan. Akan sangat berbahaya jika suatu interaksi obat menimbulkan efek yang tidak diinginkan karena dapat menyebabkan peningkatan toksisitas obat.¹⁰ Frekuensi dan prevalensi terjadinya interaksi tergantung pada jumlah obat yang dikonsumsi bersamaan dan kompleksitas rejimen.¹¹ Faktor lain penyebab terjadinya interaksi obat lebih sering terjadi pada pasien yang berusia lanjut, dirawat di rumah sakit untuk jangka waktu yang lebih lama, dan memiliki penyakit penyerta yang parah.¹² Penelitian lain juga menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, polifarmasi, lama rawat di rumah sakit, dan kondisi komorbiditas menjadi faktor risiko umum terjadinya interaksi obat.¹³

Pada suatu penelitian tentang potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia, dari 109 rekam medis ditemukan 359 kasus interaksi obat dimana 87 kasus (24,2%) dengan tingkat keparahan mayor, sedangkan pada kasus moderat sebanyak 259 kasus (72,1%) dan 13 kasus (3,6%) dengan tingkat keparahan minor.¹⁴ Penelitian lain menunjukkan interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yang paling

sering terjadi adalah pada keparahan sedang (94%). Pada tingkat keparahan dikatakan sedang/moderat, jika efek dari interaksi obat dengan obat menyebabkan efek yang biasa namun dapat menurunkan status klinis pasien sehingga membutuhkan monitoring dan perawatan tambahan.¹⁵ Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari dan Angeline (2019) tentang Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016 dengan menggunakan tools *Micromedex Drug Interaction Checker* menunjukkan tingkat keparahan interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu mayor sebanyak 96,89% kasus.¹⁶

Kejadian skizofrenia di Indonesia pada pada tahun 2018 adalah 6,7 per mil. Sedangkan angka kejadian atau prevalensi skizofrenia di Lampung adalah 6 per mil yang artinya terdapat 6 orang penderita skizofrenia dalam setiap 1000 penduduk.¹⁷ Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis faktor yang berhubungan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.

Metode

Desain penelitian dilakukan menggunakan kuantitatif analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Data diperoleh dari rekam medik pasien skizofrenia rawat inap di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung periode Januari sampai Desember tahun 2022 dan dipilih dengan teknik *total sampling*. Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini yaitu rekam medik pasien rawat inap dengan diagnosa skizofrenia yang menerima terapi antipsikotik dan profil pengobatan diperoleh dari riwayat terakhir pasien dirawat inap. Rekam medik yang tidak lengkap, tidak terbaca, atau hilang dieksklusi. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 4275/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

Data yang diambil diantaranya usia, jenis kelamin, jumlah obat, lama perawatan, dan profil pengobatan pasien. Potensi interaksi obat yang dianalisis yaitu interaksi antara obat antipsikotik dengan obat antipsikotik maupun antara obat antipsikotik dan non-antipsikotik,

yaitu obat antidepresan, antikolinergik, dan antikonvulsan. Analisis dan pengkategorian potensi interaksi obat menggunakan *tools Drug Interaction Checker* yaitu Lexicomp (*online*). Interaksi obat diidentifikasi berdasarkan tingkat risiko, tingkat keparahan, tingkat rehabilitas, dan mekanisme kerjanya (Tabel 1). Interaksi obat berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi dua yaitu interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Analisis data bivariat dan multivariat dilakukan pada potensi interaksi obat tingkat risiko D menggunakan *Chi-Square* dan regresi logistik dengan *software* SPSS versi 23.

Hasil

Berdasarkan hasil penelitian terhadap potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung tahun 2022 dari 381 total populasi didapatkan 265 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diperoleh 344 profil pengobatan.

Hasil analisis karakteristik sampel pada Tabel 1 memperlihatkan kasus skizofrenia cenderung terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 165 pasien (62,3%) dibandingkan dengan pasien perempuan sebanyak 100 pasien (37,7%). Pada kelompok usia, didapatkan hasil bahwa kasus skizofrenia paling banyak terjadi pada pasien dengan kelompok usia ≥ 35 tahun sebanyak 134 pasien (50,6%) diikuti dengan kelompok pasien < 35 tahun sebanyak 131 pasien (49,4%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi (F)	Persentase (%)	Total (N)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	165	62,3%	265
Perempuan	100	37,7%	
Usia			
≥ 35 tahun	134	50,6%	265
< 35 tahun	131	49,4%	
Jumlah Obat			
> 3 obat	271	78,8%	344
≤ 3 obat	73	21,2%	
Lama Perawatan			
≥ 15 hari	107	31,1%	344
< 15 hari	237	68,9%	

Berdasarkan jumlah obat yang digunakan, diperoleh hasil 271 diantaranya (78,8%) menggunakan jumlah obat > 3 dan 73 lainnya (21,2%) jumlah obat ≤ 3 . Lama

perawatan dalam setiap pengobatan pasien skizofrenia terbanyak pada kelompok < 15 hari yakni sebanyak 237 pasien (68,9%) diikuti dengan kelompok lama perawatan ≥ 15 hari sebanyak 107 pasien (31,1%).

Dalam penelitian ini diperoleh 1349 total penggunaan obat, dimana obat yang paling banyak digunakan adalah obat triheksifenidil yang terdapat pada 340 peresepan (25,2%), diikuti oleh penggunaan risperidon sebanyak 325 peresepan (24,5%) dan klorpromazin pada 238 peresepan (17,6%). Profil penggunaan obat disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Profil Penggunaan Obat

Nama Obat	Jenis	Frekuensi (F)	Persentase (%)
Triheksifenidil	Antikolinergik	340	25,2%
Risperidon	Antipsikotik	325	24,1%
Klorpromazin	Antipsikotik	238	17,6%
Asam Valproat	Antikonvulsan	226	16,8%
Haloperidol	Antipsikotik	66	4,9%
Sertralin	Antidepresan	44	3,3%
Fluoxetin	Antidepresan	32	2,4%
Aripiprazol	Antipsikotik	23	1,7%
Clozapin	Antipsikotik	19	1,4%
Lorazepam	Antikonvulsan	10	0,7%
Olanzapin	Antipsikotik	8	0,6%
Trifluoperazin	Antipsikotik	7	0,5%
Diazepam	Antikonvulsan	5	0,4%
Fenitoin	Antikonvulsan	3	0,2%
Clobazam	Antikonvulsan	1	0,1%
Piracetam	Antikonvulsan	1	0,1%
Quetiapine	Antipsikotik	1	0,1%
Total		1349	100%

Berdasarkan analisis dengan *software* Lexicomp didapatkan 1786 potensi interaksi obat, 339 (19%) diantaranya berada pada tingkat risiko D (major) dan pada tingkat risiko A, B, C, dan X masing-masing 0%, 0,8%, 80,2%, dan 0%. Dalam penelitian ini hanya dianalisis interaksi pada tingkat risiko D dan X, karena pada tingkat A, B, dan C signifikansi klinisnya rendah. Berdasarkan mekanisme kerjanya, interaksi yang paling banyak adalah interaksi farmakodinamik yaitu ada 300 potensi interaksi (88,5%) diikuti interaksi farmakokinetik sebanyak 39 potensi interaksi

(11,5%). Data pasien dan potensi interaksi obat disajikan pada Tabel 3.

dan diperoleh hasil bahwa variabel yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia adalah jumlah obat dengan nilai *p-value* 0,000 dan nilai OR nya sebesar 8,233

Tabel 3. Pasangan Obat, Reabilitas, Mekanisme, dan Efek yang ditimbulkan interaksi tingkat risiko D

Kombinasi Obat	F	K	R	Mekanisme/Efek	
Klorpromazin + Risperidon	232	3	F	FD	Pemanjangan interval QTc. Meningkatkan efek sedasi, dan efek antidopaminergik (EPS dan SNM).
Fluoxetin + Risperidon	31	2	G	FK	Kadar risperidon akan meningkat
Klorpromazin + Haloperidol	25	3	F	FD	Pemanjangan interval QTc. Meningkatkan efek sedasi, dan efek antidopaminergik (EPS dan SNM).
Clozapin + Triheksifenidil	19	3	F	FD	Meningkatkan efek konstipasi (peningkatan efek antikolinergik).
Clozapin + Risperidon	18	3	F	FD	Meningkatkan efek sedasi, dan efek antidopaminergik (EPS dan SNM).
Clozapin + Haloperidol	4	3	F	FD	Pemanjangan interval QTc. Meningkatkan efek sedasi, dan efek antidopaminergik (EPS dan SNM).
Lorazepam + As. Valproat	4	3	E	FK	Kadar lorazepam akan meningkat
Fenitoin + Risperidon	3	3	G	FK	Kadar risperidon akan menurun
Aripiprazol + Fenitoin	1	3	G	FK	Kadar aripiprazol akan menurun
Clozapin + Trifluoperazin	1	3	F	FD	Meningkatkan efek konstipasi (peningkatan efek antikolinergik).
Klorpromazin + Olanzapin	1	3	F	FD	Pemanjangan interval QTc. Meningkatkan efek sedasi, EPS dan SNM (antidopaminergik).

*Keterangan

F, frekuensi. K, keparahan, diskalakan sebagai minor (1), moderate (2), major (3).

R, reabilitas, diskalakan sebagai *excellent* (E), *good* (G), and *fair* (F).

FK, farmakokinetik; FD, farmakodinamik; QTc, *rate-corrected* QT; EPS, ekstrapiramidal sindrom; SNM, sindrom neuroleptik maligna.

Analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat ($p=0,000$). Variabel lain seperti jenis kelamin ($p=0,004$) dan lama perawatan ($p=0,001$) juga berhubungan signifikan dengan potensi interaksi obat (Tabel 4).

Variabel usia ($p=0,103$) tidak berhubungan signifikan terhadap potensi interaksi obat.

Hasil ini diperkuat dengan hasil dari analisis regresi logistik yang menunjukkan bahwa faktor jenis kelamin ($p=0,003$ OR=2,455 95% CI 1,243-3,896), jumlah obat ($p=0,000$ OR=8,233 95% CI 4,355-14,445), dan lama perawatan ($p=0,014$ OR=2,412 95% CI 1,184-4,776) memiliki hubungan yang signifikan dengan potensi interaksi obat.

Tabel 4. Hasil Analisis Bivariat

Variabel		Potensi Interaksi Obat				P-Value	OR	95% CI
		Ada		Tidak Ada				
		F	%	F	%			
Jenis Kelamin	Laki - Laki	166	48,2%	35	10,2%	0,004*	2,108	1,267-3,507
	Perempuan	99	28,7%	44	12,8%			
Usia	≥ 35 tahun	135	39,2%	32	9,3%	0,103	1,525	0,916-2,539
	< 35 tahun	130	37,8%	47	13,7%			
Jumlah Obat	> 3 Obat	233	67,7%	38	11,1%	0,000*	7,856	4,418-13,970
	≤ 3 Obat	32	9,3%	41	11,9%			
Lama Perawatan	≥ 15 Hari	94	27,3%	13	3,8%	0,001*	2,791	1,463-5,323
	< 15 Hari	171	49,7%	66	19,2%			

*signifikan ($p<0,05$), OR= *Odds Ratio*

Analisis multivariat pada penelitian ini dilakukan menggunakan uji regresi logistik

Hasil analisis multivariate ini mengindikasikan pasien yang menerima pengobatan dengan

jumlah obat lebih dari tiga obat memiliki potensi 8,2 kali lebih tinggi mengalami interaksi obat daripada pasien yang hanya menerima pengobatan dengan jumlah obat satu sampai tiga obat saja (Tabel 5)

Tabel 5. Hasil Uji Multivariat

	<i>P-Value</i>	OR	95% CI
Jenis Kelamin	0,003	2,455	1,243-3,896
Jumlah Obat	0,000	8,233	4,355-14,445
Lama Perawatan	0,014	2,412	1,184-4,776

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh 1786 potensi interaksi obat, 19% berada pada tingkat risiko D (mayor), dan pada tingkat risiko A, B, C, dan X masing-masing 0%, 0,8%, 80,2%, dan 0%. Jenis interaksi yang terjadi termasuk ke dalam interaksi farmakodinamik yaitu 88,5% diikuti interaksi farmakokinetik sebanyak 11,5%.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Ramdini *et al.* dari 295 profil pengobatan pasien skizofrenia di salah satu rumah sakit jiwa di Jawa Barat, ditemukan interaksi farmakodinamik 85% dan farmakokinetik 15%.¹⁸ Hasil serupa juga diperoleh pada penelitian Nevova *et al.* dengan menggunakan *drug interaction checker* berupa Lexicomp pada pasien psikiatri bahwa potensi interaksi obat lebih banyak terjadi interaksi farmakodinamik (77,7%) dibandingkan farmakokinetik (21,9%).¹⁹

Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi dimana efek dari suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain di tempat kerjanya, atau dua obat yang diberikan bekerja di reseptor yang sama.²⁰ Namun, seringkali reaksinya tidak langsung dan melibatkan gangguan pada mekanisme fisiologis.¹⁰ Interaksi farmakodinamik yang paling sering ditemukan dalam penelitian ini adalah kombinasi klorpromazin dengan risperidon (68,4%), klorpromazin dengan haloperidol (7,4%), dan clozapin dengan risperidon (5,3%).

Potensi interaksi obat tersebut menunjukkan efek-efek seperti pemanjangan interval QTc, efek sedasi, gejala ekstrapiramidal, dan sindrom neuroleptik malignan (SNM).²¹ SNM, yang merupakan

respons idiosinkratik terhadap antipsikotik dan dapat mengancam jiwa, dicirikan oleh kaku otot, tremor, demam, leukositosis, perubahan status mental, hiperaktivitas sistem saraf simpatis yang tidak terkontrol, dan peningkatan kreatinin kinase. SNM hampir terkait dengan semua antipsikotik, termasuk antipsikotik yang baru dipasarkan.²² Antipsikotik tipikal seperti klorpromazin, haloperidol, dan klozapin mempunyai efek samping berupa gejala ekstrapiramidal, sehingga jika obat tersebut dikonsumsi secara bersamaan akan meningkatkan risiko gejala ekstrapiramidal.²³ Gejala ekstrapiramidal termasuk distonia akut, akatsia, dan parkinsonisme, serta penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan diskinesia tardive.²⁴ Gejala ekstrapiramidal ini dapat diminimalisir dengan pemberian terapi tambahan berupa pemberian triheksifenidil.²⁵ Selain itu efek yang ditemukan adalah pemanjangan interval QTc yang dapat menyebabkan aritmia.²⁶ Pemanjangan interval QTc (waktu yang dibutuhkan jantung untuk repolarisasi setelah depolarisasi) pada antipsikotik tunggal dan kombinasi memiliki potensi yang sama, sehingga risiko ini perlu dilakukan monitoring.¹⁸ Kombinasi obat-obatan yang memiliki mekanisme mengurangi aktivitas sistem saraf pusat (obat depresan SSP) seperti obat antipsikotik dan antidepresan dapat meningkatkan efek sedatif.²⁷

Interaksi paling banyak dalam penelitian ini yaitu klorpromazin dengan risperidon (68,4%), sejalan dengan penelitian Setiawati *et al.* bahwa ditemukan interaksi paling tinggi pada kombinasi risperidon dengan klorpromazin (73,33%).²⁸ Penelitian oleh Saharuddin *et al.* juga memperoleh pola regimen kombinasi antipsikotik terbanyak adalah risperidon dengan klorpromazin terdapat pada 92 dari 451 resep (20,40%).²⁹ Kombinasi kedua obat ini bertujuan untuk meningkatkan khasiat antipsikotik dan efek sedatif. Klorpromazin (tipikal) memiliki khasiat antipsikotik lemah tetapi efek sedatifnya kuat, sedangkan risperidon (atipikal) memiliki efek antipsikotik kuat dan efek sedasi lemah.³⁰ Dalam psikiatri, disregulasi tidur sering terjadi pada pasien

yang mengalami psikosis, mania, depresi, delirium, ide bunuh diri, delusi, agitasi, dan gangguan kesehatan mental lainnya. Sedasi dan kantuk yang mengarah ke tidur yang nyenyak bersifat neuroprotektif, dengan tidur yang cukup seseorang mengalami peningkatan kognisi ditambah dengan daya ingat yang efisien yang mengarah pada peningkatan kinerja akademik.³¹ Oleh karena itu, klorpromazin biasanya diberikan pada malam hari. Kombinasi risperidon dan klorpromazin ini tetap bisa diberikan kepada pasien skizofrenia dengan pertimbangan karena efek sedasi yang terjadi memang diharapkan namun tetap melakukan monitoring terkait efek pemanjangan interval QTc dengan memantau tanda-tanda vital pasien.³²

Kombinasi obat clozapin dengan triheksifenidil (5,6%) dan kombinasi clozapin dengan trifluoperazin (0,3%) diketahui menimbulkan potensi peningkatan efek antikolinergik yaitu efek konstipasi. Mekanisme interaksi ini kemungkinan merupakan hasil dari efek antikolinergik aditif yang menyebabkan hipomotilitas gastrointestinal. Clozapine memiliki efek antikolinergik muskarinik yang kuat, yang dapat mengurangi motilitas gastrointestinal.³³ Kombinasi obat ini dapat dipertimbangkan dengan melakukan pemantauan tanda dan gejala hipomotilitas gastrointestinal (misalnya, konstipasi, mual, distensi atau nyeri perut, muntah).^{10,20}

Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (disebut interaksi ADME).¹⁰ Efek yang ditimbulkan dari interaksi ini adalah peningkatan atau penurunan kadar obat dalam darah.²⁰ Interaksi farmakokinetik yang ditemukan dalam penelitian ini adalah kombinasi obat fluoxetin dengan risperidon (9,2%), lorazepam dengan asam valproat (1,2%), fenitoin dengan risperidon (0,9%), dan aripiprazol dengan fenitoin (0,3%).

Obat antipsikotik dimetabolisme terutama oleh isoenzim CYP2D6 dan pada tingkat lebih rendah oleh CYP3A4. Penggunaan obat fenitoin diketahui berperan sebagai *strong inducer* dari isoenzim CYP3A4

yang dapat menyebabkan penurunan kadar obat antipsikotik sehingga menurunnya efek farmakologi obat antipsikotik. Selain itu, interaksi farmakokinetik juga sering dijumpai pada penggunaan fluoxetin dan asam valproat yang diketahui berperan sebagai inhibitor isoenzim CYP2D6 sehingga berdampak pada peningkatan kadar obat antipsikotik yang mana berpotensi meningkatkan efek farmakologi, efek samping, hingga menyebabkan toksisitas.¹⁰ Efek samping dari antipsikotik yang dapat terjadi berupa sindrom metabolik dan gejala ekstrapiramidal berat.^{3,24}

Pada hasil penelitian ini didapatkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara faktor jenis kelamin dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bole *et al.* pada 311 pasien skizofrenia yang melaporkan ada hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan potensi interaksi obat (OR= 0,37; p= 0,037).³⁴ Laki-laki memiliki penyerapan gastrointestinal yang lebih cepat, kandungan lemak yang lebih rendah, dan aktivitas enzim metabolik yang lebih tinggi daripada perempuan. Oleh karena itu, laki-laki membutuhkan dosis obat antipsikotik dosis yang lebih tinggi untuk mencapai konsentrasi darah yang stabil, yang mana dapat meningkatkan risiko efek samping terkait obat.³⁵ Aktivitas dopaminergik pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, sehingga ketika mendapatkan stresor cenderung menampilkannya dengan cara stress berlebih dan tidak terkendalinya amarah. Selain itu neurotransmitter norepinefrin dan serotonin yang tinggi juga mempengaruhi ledakan emosi. Mekanisme depensif yang sering terjadi yaitu agresif pasif atau *acting out*, sehingga pada laki-laki cenderung mengalami gangguan jiwa berat karena tidak bisa menahan ledakan emosi dan dapat mengganggu orang disekitarnya.²⁵

Pada kelompok usia kurang dari 35 tahun dengan usia lebih dari 35 tahun ditemukan jumlah potensi interaksi yang tidak jauh berbeda, sehingga hasil analisis hubungan antara usia dengan potensi

interaksi obat diperoleh nilai *p-value* 0,103 yang menunjukkan bahwa usia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan potensi interaksi obat. Hasil yang sama ditemukan oleh Savova *et al.* bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara potensi interaksi obat dengan usia pasien ($p > 0,05$).¹³ Tidak adanya hubungan signifikan yang ditemukan antara faktor usia dengan potensi interaksi obat disebabkan karena tidak adanya perbedaan jenis obat yang diterima antara pasien kurang dari 35 tahun dan lebih dari 35 tahun. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa pada pasien usia lebih dari 35 tahun interaksi dapat terjadi karena berkaitan dengan adanya multimorbiditas³⁶ serta fungsi fisiologis pasien yang mulai menurun seperti perubahan pada saluran cerna yang diduga mempengaruhi proses absorpsi obat, misalnya meningkatnya pH lambung, menurunnya aliran darah ke usus akibat penurunan curah jantung, perubahan waktu pengosongan lambung dan gerak saluran cerna.³⁷ Pasien yang lebih tua memiliki risiko efek samping yang lebih besar karena penurunan fungsi ginjal dan hati, penurunan massa tubuh tanpa lemak, penurunan pendengaran, penglihatan, kognisi dan mobilitas.³⁸

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara faktor jumlah obat dengan potensi interaksi obat ($p = 0,000$) pada pasien skizofrenia. Penelitian lain dilakukan Puspitasari dan Angeline pada 743 resep pasien skizofrenia juga menunjukkan hasil yang sama, yaitu terdapat hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat dengan nilai $p = 0,000$.¹⁶ Penggunaan beberapa obat secara bersamaan sering dibutuhkan untuk menangani kondisi kesehatan akut dan kronis, namun penggunaan yang kurang tepat dapat menjadi masalah yang serius dikemudian hari³⁹ salah satunya dapat meningkatkan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) termasuk interaksi obat.⁹ Frekuensi serta prevalensi terjadinya potensi interaksi obat pada pasien tergantung pada jumlah obat yang dikonsumsi bersamaan dan kompleksitas rejimen. Potensi interaksi obat semakin besar dengan meningkatnya jumlah

obat yang digunakan dan kecenderungan praktik polifarmasi.^{11,16}

Faktor lama perawatan memiliki hubungan yang signifikan dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia dibuktikan dengan hasil analisis bivariat menggunakan Chi-Square yang mendapatkan nilai *p-value* sebesar 0,001 dan nilai OR 2,791. Sejalan dengan penelitian oleh Aburamadan *et al* (2021) tentang interaksi obat pada 110 pasien psikiatri yang menerima terapi antipsikotik bahwa terdapat hubungan antara lama perawatan di rumah sakit dengan kejadian interaksi obat dilihat dari nilai *p-value* 0,021 (OR= 0,440).⁴⁰ Beberapa pasien dengan skizofrenia membutuhkan durasi pengobatan lebih lama dikarenakan adanya faktor klinis seperti kondisi komorbiditas, usia, dan tingkat keparahan penyakitnya.⁴¹ Pasien dengan perawatan di rumah sakit yang lebih lama ditemukan lebih mungkin memiliki potensi interaksi obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan lama perawatan yang lebih pendek dikarenakan pasien dengan durasi perawatan yang lebih lama dapat berulang kali terpapar dengan obat yang berbeda, yang mana dapat meningkatkan potensi interaksi obat.³⁶

Analisis multivariat pada penelitian ini dilakukan menggunakan uji regresi logistik dan diperoleh hasil bahwa variabel yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia adalah jumlah obat. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ramdini *et al.* (2018) tentang potensi interaksi obat pada 295 profil pengobatan pasien skizofrenia di salah satu rumah sakit jiwa di Jawa Barat, pada analisis multivariat regresi logistik diperoleh faktor yang paling berhubungan signifikan dengan potensi interaksi obat yaitu faktor jumlah obat yang diresepkan ($p = 0,000$) dengan nilai OR 14,139 (95% CI 5,887–33,957).¹⁸ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Dagnew *et al.* (2022) pada analisis multivariat didapatkan bahwa pasien yang menerima jumlah obat yang lebih banyak lebih berpotensi terjadinya interaksi obat (AOR=2.75, 95% CI (1.56–7.31); $p = 0,035$).³⁶ Penggunaan empat obat atau lebih didefinisikan sebagai polifarmasi.^{6,7}

Polifarmasi yang kurang tepat dikaitkan dengan luaran klinis yang merugikan termasuk reaksi obat yang merugikan, peningkatan lama tinggal di rumah sakit dan rehospitalisasi, serta kematian. Risiko efek samping dan bahayanya meningkat dengan meningkatnya jumlah obat. Kerusakan dapat terjadi karena banyak faktor termasuk interaksi obat-obat.³⁸ Selain berkaitan dengan pemberian obat yang kurang tepat, efek samping obat, dan potensi interaksi obat-obat, polifarmasi juga berkaitan erat dengan kepatuhan pasien. Dengan meningkatnya jumlah obat yang diketahui lebih banyak manfaatnya daripada bahaya jika diminum sesuai resep dan aturannya.⁴² Oleh karena itu, kepatuhan pasien terutama pada pasien yang menerima terapi lebih dari tiga obat harus selalu dipantau karena dapat berakibat serius terhadap luaran klinis pasien.

Pasien yang menderita skizofrenia mengalami kondisi medis yang bersifat kronis, tidak dapat disembuhkan, dan membutuhkan pengobatan seumur hidup untuk mengurangi risiko kekambuhan klinis dan penurunan fungsi. Namun, ketika obat-obatan dikombinasikan, potensi interaksi obat meningkat, menyebabkan peningkatan efek samping selain peningkatan kemanjuran dan efektivitas yang diantisipasi. Jika peningkatan efek samping terjadi pada pasien, hal ini dapat menyebabkan penurunan kepatuhan pengobatan di pihak pasien, selanjutnya memperumit farmakoterapi dan manajemen penyakit.⁸ Baik dokter maupun farmasis ditugaskan dengan posisi yang sulit untuk memaksimalkan manfaat antipsikotik terapeutik sambil meminimalkan efek samping dan interaksi obat. Pemahaman yang baik tentang interaksi obat yang signifikan secara klinis, pemantauan pasien yang cermat, titrasi dan rejimen obat individual dengan tindak lanjut teratur sangat penting untuk hasil terapi yang positif.

Pada Penelitian ini ditemukan keterbatasan yaitu penelitian ini bersifat retrospektif sehingga dalam hal ini tidak dapat memonitoring pasien secara langsung untuk melihat akibat adanya interaksi obat yang terjadi pada pasien. Selain itu, pasien yang termasuk dalam penelitian ini tidak dilihat

penggunaan obat lainnya yang berkaitan dengan komorbiditas pasien. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian secara prospektif untuk dapat melihat efek yang ditimbulkan dari obat-obatan yang memiliki potensi interaksi obat pada pasien secara langsung saat di rawat di rumah sakit, untuk mengetahui pandangan atau perspektif tenaga kesehatan di lapangan, dan mempermudah dalam menganalisis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran terkait golongan obat-obatan yang memiliki potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 265 pasien dengan 344 profil pengobatan, dari total 1349 penggunaan obat didapatkan 1786 potensi interaksi obat, ada 339 (19%) potensi interaksi obat dengan tingkat risiko D (major) dan pada tingkat risiko A (0%), B (0,8%), C (80,2%), X (0%). Berdasarkan mekanismenya, potensi interaksi obat pada tingkat risiko D (major) yang paling banyak adalah interaksi farmakodinamik yaitu ada 300 potensi interaksi (88,5%) diikuti interaksi farmakokinetik sebanyak 39 potensi interaksi (11,5%). Dari semua variabel yang diperoleh hasil bahwa faktor jenis kelamin, jumlah obat, dan lama perawatan yang memiliki hubungan signifikan ($p < 0,05$) dengan potensi interaksi obat. Kemudian dari semua faktor tersebut didapatkan bahwa faktor jumlah obat yang memiliki hubungan paling kuat ($p = 0,000$ OR = 8,233) dengan potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia. Oleh karena itu monitoring dan evaluasi efek obat harus ditekankan agar dapat mencegah dan mengatasi *Adverse Drug Reactions* (ADRs) terkait interaksi obat sehingga dapat meningkatkan luaran klinis pasien.

Daftar Pustaka

1. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F20-F29>

2. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro C V. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edition. McGraw-Hill Education; 2015. 731–746 p.
3. DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Eleventh Edition. McGraw Hill; 2020. 84–85 p.
4. Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 1273–84.
5. Lee JS, Yun JY, Kang SH, Lee SJ, Choi JH, Nam B, et al. Korean medication algorithm for schizophrenia 2019, second revision: Treatment of psychotic symptoms. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2020 May 1;18(3):386–94.
6. García J, Vaz M, Poggi M. Estimated Prevalence of Contraindicated, Severe and Moderate Interactions In Ambulatory Patients With Polypharmacy In A Healthcare Provider In Uruguay. *Clin Ther*. 2015 Aug;37(8):e145.
7. McMahan CG, Cahir CA, Kenny RA, Bennett K. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age Ageing*. 2014 Jan;43(1):44–50.
8. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. Vol. 27, *CNS Drugs*. 2013. p. 1021–48.
9. WHO. Medication Safety in Polypharmacy [Internet]. Switzerland: Medication Without Harm; 2019. 11–15 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. Baxter Karen, Stockley IH. *Stockley's Drug Interaction*. Ninth Edition. Baxter K, editor. United States of American: Pharmaceutical Press; 2010. 1–833 p.
11. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA, St Peter WL. *Medfacts Pocket Guide of Drug Interaction*. Second Edition. Middleton: Bone Care International; 2004. 3–51 p.
12. Janković SM, Pejčić A V., Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić N V., Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018 Feb 1;43:1–6.
13. Zhelyazkova-Savova M, Todorova-Nenova K, Gancheva S, Karadjova D. Evaluation Of Potential Drug-Drug Interactions In Psychiatric Patients: A Pilot Study. *Scripta Scientifica Medica*. 2018;50(3):34–40.
14. Utami VW, Darajati M, Puspitasari CE. Potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Mutiara Sukma tahun 2020. *Sasambo Journal of Pharmacy (SJP)* [Internet]. 2022;3(1):36–42. Available from: <https://jffk.unram.ac.id/index.php/sjp>
15. Fraga ADSS, Bessy ML. Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Naimata Kupang. *Jurnal Farmagazine* [Internet]. 2022;9(2):40–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v9i2.632>
16. Puspitasari AW, Angeline L. Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016 Analysis of Potential Antidepressant Drug Interactions in Schizophrenic Patients at Dr. Soeharto Heerdjan 2016. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;6(1):13–20.
17. Kementerian Kesehatan RI. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta; 2018. 223–225 p.
18. Ramdini DA, Sumiwi SA, Barliana MI, Destiani DP, Nur IL. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2018 Dec 29;7(4):280–93.
19. Todorova-Nenova K, Zhelyazkova-Savova M, Gancheva S, Stoychev E. Potential drug-drug interactions in psychiatric patients during hospitalization and at hospital discharge. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* [Internet]. 2022 Feb 9;28(1):4223–8. Available from: <https://www.journal-imab-bg.org/issues-2022/issue1/vol28issue1p4223-4228.html>
20. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. USA: Wolters Kluwer Health; 2011.
21. Baxter Karen, Stockley IH. *Stockley's drug interactions*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
22. Murri MB, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al.

- Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R and D*. 2015 Mar 14;15(1):45–62.
23. Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM. Drug models of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5(1):43–58.
 24. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Apr 8;14(4):1–7.
 25. Saputra DR, Mayasari D, Rusli R. Analisis Interaksi Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap RSJD Atma Husada Mahakam Samarinda Periode Tahun 2019. *Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* [Internet]. 2020;111–6. Available from: <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.430>
 26. Novita NF, Destiani DP. INTERKASI OBAT TERHADAP PERPANJANGAN INTERVAL QT. *Farmaka*. 2020;18(1):110–8.
 27. Aberg, J.A., Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M., and Lance LL. *Drug Information Handbook 17th Edition*. American Pharmacist Association; 2009.
 28. Setiawati MCN, Munif Yasin N, Laksmi SR, Tinggi Ilmu Farmasi S, Pharmasi Y, jend Sarwo Edie Wibowo Km L, et al. Evaluation of side effect of risperidon on schizophrenic patient in Amino Gondohutomo hospital Semarang. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2010;21(2):2010.
 29. Saharuddin, Ikawati Z, Kristanto CS. Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ Dr. Ernaldi Bahar Palembang. *Majalah Farmaseutik*. 2021;17(2):206–16.
 30. Hughes AM, Lynch P, Rhodes J, Ervine CM, Yates RA. Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers *Introduction Methods*. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:323–30.
 31. Eugene AR, Eugene B, Masiak M, Masiak JS. Head-to-Head Comparison of Sedation and Somnolence Among 37 Antipsychotics in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, Autism Spectrum Disorders, Delirium, and Repurposed in COVID-19, Infectious Diseases, and Oncology From the FAERS, 2004–2020. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 25;12.
 32. Suri N, Natari RB, Putri GJ. Polypharmacy and outpatient attendance of people with schizophrenia in Indonesia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jan 1];130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431155/>
 33. Chen HK, Hsieh CJ. Risk of gastrointestinal Hypomotility in schizophrenia and schizoaffective disorder treated with antipsychotics: A retrospective cohort study. *Schizophr Res*. 2018 May 1;195:237–44.
 34. Bačar Bole C, Nagode K, Pišlar M, Mrhar A, Grabnar I, Vovk T. Potential Drug-Drug Interactions among Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders: Prevalence, Association with Risk Factors, and Replicate Analysis in 2021. *Medicina (Lithuania)*. 2023 Feb 1;59(2).
 35. Pu C, Huang B, Zhou T, Cheng Z, Wang Y, Shi C, et al. Gender differences in the first-year antipsychotic treatment for chinese first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:3145–52.
 36. Dagneu EM, Ergena AE, Wondm SA, Sendekie AK. Potential drug-drug interactions and associated factors among admitted patients with psychiatric disorders at selected hospitals in Northwest Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022 Dec 1;23(88):1–9.
 37. Sari DP. *Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pengobatan Pasien Skizofrenia Rawat Jalan di RSUP H. Adam Malik Medan (Skripsi)*. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2015.
 38. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 10;17(1):1–10.
 39. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 1;22(601):1–12.
 40. Aburamadan H, Sridhar S, Tadross T. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care

- hospital, United Arab Emirates. *J Adv Pharm Technol Res*. 2021 Jan 1;12(1):45–51.
41. Veleleku A, Papathanasiou I V., Alikari V, Papagiannis D, Tsaras K, Fradelos EC. Factors influencing the duration of hospitalization of patients with schizophrenia. *Med Pharm Rep*. 2022;95(3):290–9.
42. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014 Apr 1;31(4):283–9.