

INTERAKSI OBAT PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA

DRUG INTERACTIONS of ANTIPSYCHOTICS in SCHIZOPHRENIA TREATMENT

Julaeha^{1*}, Vitarani Dwi AN², Dimas Adhi P²

¹Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

²Departemen Farmasi Universitas Islam Indonesia

julaihaqosim@yahoo.com

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan suatu penyakit psikiatrik kronis yang paling banyak menimbulkan masalah secara psikologis maupun sosial. Penyakit ini memerlukan terapi pemberian antipsikotik dalam waktu yang cukup lama yang diberikan secara tunggal maupun kombinasi, sehingga sangat mungkin dalam proses pengobatan dapat ditemukan interaksi obat dalam penggunaan antipsikotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil demografi pasien, profil penggunaan antipsikotik, dan untuk menganalisa interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RS X. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional* deskriptif. Pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah pasien skizofrenia di Rumah Sakit X periode 2007-2009 yang memenuhi kriteria inklusi, jumlah pasien yang diambil dalam penelitian ini adalah sebanyak 300 pasien dengan metode *stratified sampling*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif melalui rekam medik meliputi karakteristik pasien dan data penggunaan obat. Dari data yang ada didapatkan mengenai profil pasien, profil penggunaan antipsikotik (jenis, dosis, cara pemberian) yang diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian kombinasi klorpromazin dan haloperidol, merupakan antipsikotik yang paling banyak digunakan untuk pengobatan skizofrenia dengan persentase selama periode 2007, 2008, dan 2009 yaitu 60 %, 70 %, dan 47 %. Persentase interaksi obat penggunaan antipsikotik pada periode 2007, 2008, dan 2009 yaitu 100 %, 99 % dan 96.97 % interaksi obat.

Kata kunci: Skizofrenia, Antipsikotik, Interaksi Obat

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disease that causes the most psychological and social problems. This disease requires antipsychotic therapy for a long time given in a single or combination, so it is possible in the treatment process to find drug interactions in the use of antipsychotics. This study aims to determine the patient's demographic profile, antipsychotic use profile, and to analyze drug interactions with antipsychotic use in schizophrenic patients in RS X. This study was an observational study with a descriptive cross sectional design. Patients included in this study were schizophrenic patients at Hospital X 2007-2009 period who met the inclusion criteria, the number of patients taken in this study were 300 patients with stratified sampling method. Data collection was carried out retrospectively through medical records including patient characteristics and

drug use data. From the available data, it is obtained about the patient's profile, antipsychotic use profile (type, dosage, method of administration) given singly or in combination. The results showed that the combination of chlorpromazine and haloperidol was the most widely used antipsychotic for the treatment of schizophrenia with percentages during the period 2007,2008, and 2009, namely 60%, 70%, and 47%. The percentage of drug interactions using antipsychotics in the 2007, 2008 and 2009 periods were 100%, 99% and 96.97% drug interactions.

Keywords: *Schizophrenia, Antipsychotics, Drug Interactions*

PENDAHULUAN

Penyakit kejiwaan menempati 1% dari total penduduk Indonesia dan dunia, bahkan untuk beberapa provinsi di Indonesia jumlah penderita penyakit kejiwaan melebihi dari persentase nasional. Jumlah penderita penyakit kejiwaan di Jakarta dengan usia diatas 15 tahun berkisar 2,03% dari total penduduk Jakarta. Dari kelompok gangguan kejiwaan, gangguan skizofrenia merupakan gangguan terbanyak yang ditemukan di masyarakat. Menurut WHO, skizofrenia memberikan kontribusi sekitar 2,6% dari beban penyakit di negara maju dan 0,8% di negara berkembang. Prevalensi penyebaran skizofrenia di seluruh dunia sebesar 0,6 – 1,9% (Abdullah et al, 2017).

Skizofrenia merupakan penyakit kejiwaan berat dan kronis yang memiliki tanda – tanda setidaknya dua dari gejala berikut: halusinasi, delusi, bicara tidak teratur atau gejala negative yang terjadi dalam jangka waktu yang signifikan selama satu bulan dan terdapat permasalahan terus menerus selama setidaknya enam bulan (Purwandityo, AG et al, 2018). Jumlah pasien skizofrenia yang di rawat di RS Jiwa sebesar 99% dari jumlah total pasien kejiwaan yang dirawat. Berdasarkan hasil penelitian Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi skizofrenia tertinggi di Indonesia yaitu di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta dan Aceh masing – masing 2,7%.

Farmakoterapi merupakan pilihan utama untuk mengobati skizofrenia. Pemberian antipsikotik secara kombinasi baik berupa kombinasi tipikal – atipikal, tipikal – tipikal, dan atipikal – atipikal mengalami peningkatan di kalangan psikiatri klinis (Ih et al, 2016). Meningkatnya persepsian antipsikotik secara kombinasi dibarengi juga dengan resiko peningkatan efek samping obat dan interaksi obat yang akan dirasakan oleh pasien skizofrenia yang dapat berpengaruh terhadap kepatuhan pasien dalam terapi antipsikotik. Tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan analisa terhadap kejadian interaksi obat yang bersifat potensial pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan desain *cross – sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif. Data diperoleh dari catatan rekam medik pasien skizofrenia yang menjalani rawat inap periode Januari 2007 sampai dengan Desember 2009. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret sampai dengan Mei 2010 di Rumah Sakit Pemerintah Khusus Jiwa di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

Pasien Skizofrenia yang dilibatkan dalam penelitian ini merupakan pasien skizofrenia dengan diagnose utama skizofrenia dan mendapatkan terapi antipsikotik. Total jumlah pasien skizofrenia rawat inap periode januari 2007 hingga desember 2009 adalah 2.472 pasien. Menurut pendapat Gay banyaknya sampel yang dapat diterima berdasarkan pada desain penelitian. Pada penelitian yang bersifat deskriptif minimal jumlah sampel adalah 10 % dari jumlah populasi, maka banyak jumlah sampel yang diambil berdasarkan pendapat Gay adalah : $2.472 \times 10 \% = 247.2$ (Sari, 2004). Pengambilan sampel dari total jumlah pasien skizofrenia periode 2007-2009 dilakukan dengan metode *stratified sampling*. Dalam tiap tahunnya diambil 100 pasien, total pasien yang diambil selama 3 tahun yaitu 300 pasien.

Tabel I. Jumlah pasien dan jumlah sampel hasil penelitian tahun 2007

Bulan	Jumlah pasien	Proporsi*	Jumlah sampel**
1	75	0,09	9
2	62	0,08	8
3	59	0,07	7
4	85	0,1	10
5	51	0,07	7
6	57	0,07	7
7	65	0,08	8
8	81	0,1	10
9	72	0,09	9
10	61	0,07	7
11	84	0,1	10
12	62	0,08	8
Total	814	1	100

Tabel II. Jumlah pasien dan jumlah sampel hasil penelitian tahun 2008

Bulan	Jumlah pasien	Proporsi*	Jumlah sampel**
1	79	0,1	10
2	73	0,09	9
3	63	0,08	8
4	60	0,07	7
5	78	0,09	9
6	61	0,07	7
7	56	0,07	7
8	54	0,07	7

9	81	0,1	10
10	60	0,07	7
11	88	0,11	11
12	69	0,08	8
Total	822	1	100

Tabel III. Jumlah pasien dan jumlah sampel hasil penelitian tahun 2009

Bulan	Jumlah pasien	Proporsi*	Jumlah sampel**
1	72	0,09	9
2	68	0,08	8
3	71	0,08	8
4	73	0,09	9
5	72	0,09	9
6	68	0,08	8
7	62	0,07	7
8	76	0,09	9
9	61	0,07	7
10	65	0,08	8
11	65	0,08	8
12	83	0,1	10
Total	836	1	100

Sumber : data rekam medik RS Grhasia.

*jumlah pasien tiap bulan

**proporsi X 100

Total jumlah pasien

Pengumpulan data dilakukan dengan penelusuran rekam medik pasien skizofrenia dengan diagnosa utama skizofrenia yang di rawat di Rumah Sakit X Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta periode 2007 – 2009. Data yang dikumpulkan meliputi :

1. Karakteristik demografi pasien meliputi : Jenis kelamin, umur, pendidikan, status marital, dan status marital.
2. Profil penggunaan antipsikotik meliputi: Jenis, cara pemberian, golongan antipsikotik, dan jenis kombinasi antipsikotik.
3. Interaksi obat antipsikotik

Analisa data dilakukan secara deskriptif dengan perhitungan dan persentase yang disajikan dalam bentuk tabulasi dan diagram.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Demografi Pasien Skizofrenia

Demografi pasien skizofrenia rawat inap periode Januari 2007 – Desember 2009 meliputi: jenis kelamin, umur, pendidikan, status pasien, dan status marital.

a. Jenis Kelamin

Pengelompokan pasien berdasarkan jenis kelamin dimaksudkan untuk mengetahui distribusi pasien skizofrenia berdasarkan jenis kelamin. Secara rinci persentase distribusi pasien skizofrenia tersaji pada tabel IV.

Tabel IV. Distribusi pasien skizofrenia di RS X berdasarkan jenis kelamin

Tahun	Jumlah pasien		Total
	Perempuan (%)	laki-laki (%)	
2007	42	58	100
2008	44	56	100
2009	36	64	100

Dari data pada tabel IV dapat diketahui bahwa pasien skizofrenia laki-laki lebih banyak daripada pasien skizofrenia perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang disampaikan oleh Jeffrey yang menunjukkan bahwa laki-laki cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk mengalami skizofrenia daripada perempuan dengan usia awal kemunculan gejala terjadi paling banyak antara usia 25 sampai pertengahan 30 tahun untuk perempuan dan usia 15 sampai 25 tahun pada laki-laki (Jeffrey *et al*, 2005). Menurut penelitian yang disampaikan oleh Kaplan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik jika dibandingkan dengan laki-laki, sehingga menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia. Pada umumnya, hasil terapi pasien skizofrenik perempuan adalah lebih baik daripada hasil terapi pasien skizofrenik laki-laki (Kaplan *et al*, 2001).

b. Usia

Distribusi usia pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok usia yaitu antara usia 10-30 tahun, usia 31-50 tahun, dan usia 51-80 tahun. Secara rinci distribusi pasien skizofrenia berdasarkan kelompok usia tersaji pada tabel V.

Tabel V. Distribusi pasien skizofrenia di RS X berdasarkan kelompok usia

Kelompok usia (tahun)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)
10-30	44	41	41
31-50	47	50	46
51-80	9	9	13
Total	100	100	100

Kelompok terbanyak penyakit skizofrenia pada tahun 2007, 2008, dan 2009 berusia antara 31-50 tahun, mencapai 50 persen. Pasien berusia 51-80 tahun, merupakan kelompok usia yang paling sedikit mengalami skizofrenia dengan persentase 9 %. Menurut penelitian yang disampaikan oleh Jeffrey, onset kejadian skizofrenia umumnya terjadi pada usia remaja, skizofrenia biasanya terdiagnosa pada masa remaja akhir atau dewasa awal, tepat saat orang mulai keluar dari keluarga. Skizofrenia jarang terjadi pada

masa kanak-kanak. Gangguan ini umumnya terjadi pada akhir masa remaja atau awal usia 20 tahun-an pada masa dimana otak sudah mencapai kematangan yang penuh (Jefrey *et al*, 2005). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia 31-50 tahun merupakan jumlah terbanyak pasien skizofrenia di RSUD Grhasia. (tabel 2) Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90 persen pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun (Kaplan *et al*, 2001).

c. Pendidikan

Pada penelitian ini pendidikan pasien skizofrenia dikategorikan menjadi : tidak sekolah (TS), SD, SLTP, SLTA, dan Universitas (Perguruan Tinggi). Persentase pasien skizofrenia berdasarkan distribusi pendidikan dapat dilihat pada tabel VI. Kelompok terbanyak pasien skizofrenia pada tahun 2007,2008, dan 2009 menurut kategori pendidikan adalah pada tingkat SLTA, sedangkan jumlah kelompok terendah pada tahun 2007 adalah ketegori yang tidak sekolah (TS). Pada tahun 2008 dan 2009 jumlah kelompok terendah adalah kategori pendidikan tingkat Universitas. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan Videbeck yang menunjukkan bahwa pasien skizofrenia memiliki jaringan otak yang relatif lebih sedikit yang akan mempengaruhi perkembangan selanjutnya, dimana berhubungan pada usia pertumbuhan atau remaja yang berpengaruh pada tingkat daya pikir pasien terutama ketika menuju lingkungan pendidikan (Videbeck, 2008). Oleh karena itu pendidikan pasien skizofrenia paling banyak pada penelitian ini adalah SLTA.

Tabel VI. Distribusi pasien skizofrenia di RS X berdasarkan tingkat pendidikan

Pendidikan	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)
Tidak sekolah (TS)	1	9	6
SD	25	23	17
SLTP	24	17	32
SLTA	46	45	45
Universitas	4	6	0
Total	100	100	100

d. Status marital

Berdasarkan status marital, pasien skizofrenia dikategorikan menjadi : menikah, tidak menikah, janda, dan duda. Persentase pasien skizofrenia berdasarkan status marital dapat dilihat pada tabel VII.

Tabel VII. Distribusi pasien skizofrenia di RS X berdasarkan status marital

Status marital	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)
Menikah	32	31	27
Tidak menikah	64	63	70
Janda	3	3	3
Duda	1	3	0
Total	100	100	100

Dari hasil penelitian persentase pasien skizofrenia dengan status marital tidak menikah, merupakan persentase terbanyak. Hal ini menunjukkan kesesuaian antara hasil peneliti dengan pernyataan Durand dan Barlow yang memaparkan bahwa pasien skizofrenia cenderung tidak membangun atau mempertahankan hubungan signifikan. Kebanyakan orang dengan gangguan ini mengalami kesulitan untuk berfungsi di masyarakat. Kesulitan ini terutama berlaku bagi kemampuan mereka berhubungan dengan orang lain sehingga banyak dari pasien skizofrenia tidak pernah menikah atau mempunyai anak (Durand, 2006).

e. Status pasien

Pengelompokan pasien berdasarkan status pasien dimaksudkan untuk mengetahui jumlah pasien skizofrenia berdasarkan dominasi status ekonomi pasien. Persentase jumlah pasien skizofrenia berdasarkan status pasien dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Distribusi pasien skizofrenia di RS X berdasarkan status pasien

Tahun	UMUM (%)	ASKES KIN (%)	ASKES (%)	Total
2007	44	53	3	100
2008	56	43	1	100
2009	43	52	5	100

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pasien skizofrenia dengan status ASKESKIN mempunyai persentase terbesar bila dibandingkan dengan pasien skizofrenia dengan status UMUM dan ASKES. Berdasarkan data epidemiologi secara umum memperlihatkan bahwa sebagian besar pasien skizofrenia berasal dari kelompok sosioekonomi yang rendah. Pengamatan tersebut telah dijelaskan oleh hipotesis pergeseran ke bawah (*downward drift hypothesis*), yang menyatakan bahwa orang yang terkena pergeseran ke kelompok sosioekonomi yang lebih rendah atau gagal keluar dari kelompok sosioekonomi rendah karena penyakitnya. Suatu penjelasan alternatif adalah hipotesis akibat sosial (*social causation hypothesis*), yang menyatakan bahwa stres yang dialami oleh anggota kelompok sosioekonomi rendah berperan dalam terjadinya skizofrenia (Kaplan *et al*, 2001). Dari kedua hipotesis tersebut dapat disimpulkan bahwa prevalensi skizofrenia karena faktor ekonomi tampaknya meningkat di antara populasi negara ketiga (negara berkembang).

2. Profil penggunaan antipsikotik

Antipsikotik yang digunakan untuk terapi skizofrenia periode Januari 2007 hingga Desember 2009 meliputi: Haloperidol, Klorpromazin, Trifluperazin, Klozapin, dan Risperidon. Antipsikotik diberikan secara tunggal maupun kombinasi dengan rute pemberian secara oral maupun non oral. Secara detail profil penggunaan antipsikotik untuk terapi skizofrenia periode Januari 2007 hingga Desember 2009 dapat dilihat pada tabel IX, X, dan XI

Tabel IX. Deskripsi penggunaan antipsikotik di RS X periode 2007

Tunggal/ kombinasi	Golongan	Jenis	Cara pemberian	Jumlah pasien	Persentase (%)
Tunggal	Tipikal	Haloperidol	Oral	2	2
Kombinasi	Tipikal + tipikal	Klorpromazin + haloperidol	Oral + oral Oral + i.m	60	60
	Tipikal + tipikal	Klorpromazin + trifluperazin	Oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin	Oral + oral + oral	9	9
	Tipikal + tipikal + atipikal	klorpromazin +haloperidol + risperidon	Oral + oral + oral	3	3
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + klozapin	Oral + oral + oral	12	12
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + trifluperazin + risperidon	Oral + oral + oral	2	2
	Tipikal + tipikal+ atipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + risperidon+ klozapin	Oral + oral + oral + oral	3	3
	Tipikal + tipikal + atipikal + atipikal	Klorpromazin + trifluperazin + risperidon + klozapin	Oral + oral + oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + risperidon + klozapin	Oral + oral + oral + oral + oral	2	2
	Atipikal + atipikal	Klozapin + risperidon	Oral + oral	1	1
Kombinasi	Atipikal + tipikal	Klozapin + trifluperazin	Oral + oral	1	1
	Atipikal + atipikal + tipikal	Klozapin + risperidon + trifluperazin	Oral + oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + klozapin	Oral + oral + oral +oral i.m + oral + oral +oral + oral	2	2

Tabel XIV. Deskripsi penggunaan antipsikotik di RS X periode 2008

Tunggal / kombinasi	Golongan	Jenis	Cara pemberian	Jumlah pasien	Persentase (%)
Tunggal	Tipikal	Haloperidol	Oral	2	2
	Atipikal	Klozapin	Oral	1	1
Kombinasi	Tipikal + tipikal	Klorpromazin + haloperidol	Oral + oral Oral + i.m	70	70
	Tipikal + tipikal	Klorpromazin + trifluperazin	Oral + oral	1	1
	Tipikal + atipikal	Klorpromazin + klozapin	Oral + oral	1	1
	Tipikal + atipikal	Klorpromazin + risperidon	Oral + oral	1	1
	Tipikal + atipikal	Haloperidol + klozapin	Oral + oral	3	3
	Tipikal + tipikal + tipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin	Oral + oral + oral	4	4
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + klozapin	Oral + oral + oral	3	3
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + risperidon	Oral + oral + oral	4	4
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + trifluperazin + risperidon	Oral + oral + oral	3	3
	Tipikal + atipikal + atipikal	Klorpromazin + klozapin + risperidon	Oral + oral + oral	1	1
	Atipikal + tipikal + tipikal	Klozapin + haloperidol + trifluperazin	Oral + oral + oral	2	2
	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + klozapin	Oral + oral + oral + oral	3	3
Kombinasi	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + risperidon	Oral + oral + oral + oral	1	1

Tabel XV. Deskripsi penggunaan antipsikotik di RS X periode 2009

Tunggal / kombinasi	Golongan	Jenis	Cara pemberian	Jumlah pasien	Persentase (%)
Tunggal	Tipikal	Klorpromazin	Oral	1	1
	Tipikal	Haloperidol	Oral	1	1
	Atipikal	Risperidon	Oral	1	1
Kombinasi	Tipikal + tipikal	Klorpromazin +	Oral + oral	47	47

		haloperidol			
	Tipikal + tipikal	Klorpromazin + trifluperazin	Oral + oral	4	4
	Tipikal + atipikal	Klorpromazin + risperidon	Oral + oral	2	2
	Tipikal + atipikal	Haloperidol + klozapin	Oral + oral i.m + oral	8	8
	Tipikal + atipikal	Haloperidol + risperidon	Oral + oral	1	1
	Tipikal + atipikal	Trifluperazin + klozapin	Oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin	Oral + oral + oral	5	5
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + klozapin	Oral + oral + oral	11	11
	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + risperidon	Oral + oral + oral	9	9
	Tipikal + atipikal + atipikal	Haloperidol + klozapin + risperidon	Oral + oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + klozapin	Oral + oral + oral + oral	1	1
	Tipikal + tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + trifluperazin + risperidon	Oral + oral + oral + oral	3	3
	Tipikal + tipikal + atipikal + atipikal	Klorpromazin + haloperidol + klozapin + risperidon	Oral + oral + oral + oral	2	2
Kombinasi	Tipikal + tipikal + atipikal	Klorpromazin + trifluperazin + risperidon	Oral + oral + oral	1	1

Kombinasi klorpromazin dan haloperidol merupakan antipsikotik yang paling banyak digunakan pada periode 2007-2009. Klorpromazin merupakan salah satu antipsikotik golongan tipikal yang mempunyai efek samping sedatif yang kuat yang diresepkan untuk penderita skizofrenia yang mengalami gejala psikosis berupa gaduh gelisah, hiperaktif, sulit tidur, kekacauan pikiran, perasaan, dan perilaku. Selain itu klorpromazin diresepkan untuk mengatasi efek samping antipsikotik yang berupa insomnia (Maslim, 2007). Haloperidol dan trifluperazin merupakan antipsikotik yang mempunyai efek sedatif lemah digunakan untuk mengatasi gejala apatis, menarik diri, perasaan tumpul, hipoaktif, waham, dan halusinasi.

3. Interaksi Obat

Kajian interaksi obat pada penelitian ini mencakup interaksi obat yang sifatnya potensial (teoritis) antara antipsikotik dengan antipsikotik dan antipsikotik dengan obat lain. Interaksi obat yang terjadi dapat diperkirakan tingkat resikonya dengan klasifikasi dalam level signifikansi dibagi dari tingkat yang paling berbahaya ke tingkat yang kurang berbahaya, dimulai dari level 1,2,3,4, dan 5. Signifikansi interaksi obat ditinjau dari 3 faktor, yaitu onset (waktu yang dibutuhkan sehingga efek interaksi obat muncul), dokumentasi (jumlah dan kualitas literatur atau penelitian yang menerangkan interaksi tersebut), dan keparahan yang ditimbulkan oleh interaksi tersebut. Interaksi yang mempunyai level signifikansi 1,2, atau 3 adalah kejadian interaksi yang perlu diwaspadai (Fradgley, 2003). Secara rinci interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizorenia di RS X periode Januari 2007 – Desember 2009 berdasarkan level signifikansi disajikan pada tabel XII, XIII, dan XIV.

Tabel XXI. Uraian interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RS X periode 2007

No	Obat yang berinteraksi	Jenis interaksi	Level	Keterangan
1	Litium karbonat + Haloperidol	F. Dinamik	1	Meningkat resiko demam, enselopati, dan EPS.
2	THP + Klorpromazin	F. Dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik klorpromazin.
3	THP + Haloperidol	F. Kinetik	2	Menurunkan konsentrasi haloperidol, memperburuk gejala skizofrenia.
4	THP + Trifluoperazin	F. Dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik trifluoperazin.

Tabel XXII. Uraian interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RS X periode 2008

No	Obat yang berinteraksi	Jenis interaksi	Level	Keterangan
1	THP + Klorpromazin	F. Dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik klorpromazin.
2	THP + Haloperidol	F. Kinetik	2	Menurunkan konsentrasi haloperidol, memperburuk gejala skizofrenia.
3	THP + Trifluoperazin	F. Dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik trifluoperazin.

Tabel XXIII. Uraian interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia

di RS X periode 2009

No	Obat yang berinteraksi	Jenis interaksi	Level	Keterangan
1	THP + Klorpromazin	F . dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik klorpromazin.
2	THP + Haloperidol	F . Kinetik	2	Menurunkan konsentrasi haloperidol, memperburuk gejala skizofrenia.
3	THP + Trifluoperazin	F . Dinamik	2	Menurunkan efek terapeutik trifluoperazin.

Interaksi farmakokinetik berhubungan dengan nasib perjalanan obat dalam tubuh yang meliputi tahap absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Interaksi farmakodinamik berhubungan dengan kerja obat pada organ target atau tempat aksi yang sama. Mekanisme interaksi bersifat sinergisme, antagonisme, efek reseptor tidak langsung, gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit (Fradgley, 2003). *Object drugs (OD)* adalah obat yang dipengaruhi obat lain sehingga muncul interaksi obat. *Precipitant drugs (PD)* adalah obat yang mempengaruhi obat lain sehingga muncul interaksi obat. Uraian mekanisme kejadian interaksi obat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia sebagai berikut :

a. Triheksifenidil (THP) dan Trifluoperazin (TFP)

Triheksifenidil (THP) merupakan golongan antikolinergik penghambat asetilkolin yang bekerja sentral dengan menghambat kerja parasimpatetik pada sistem saraf pusat. Efek triheksifenidil pada sistem saraf pusat bersifat antagonis terhadap efek antipsikotik tipikal (klorpromazin dan trifluoperazin) pada sistem saraf pusat, karena pada sistem saraf pusat triheksifenidil dapat menimbulkan terjadinya gelisah, agitasi, delusi, halusi, dan perubahan – perubahan pikiran (Tatro, 2001). Secara umum penggunaan obat antikolinergik tidak boleh melebihi dari 3 bulan, tidak dianjurkan pemberian “ antikolinergik profilaksis” karena dapat mempengaruhi penyerapan atau absorpsi antipsikotik sehingga kadarnya dalam plasma rendah, dan dapat menghalangi manifestasi gejala psikopatologis yang dibutuhkan untuk penyesuaian dosis antipsikotik agar tercapainya dosis efektif (Maslim, 2007).

b. Triheksifenidil (THP) dan Klorpromazin

Triheksifenidil merupakan golongan antikolinergik penghambat asetilkolin yang bekerja sentral. Triheksifenidil bersifat antagonis terhadap antipsikotik tipikal golongan fenotiazin (klorpromazin dan trifluoperazin). Klorpromazin dan triheksifenidil mempunyai target kerja pada sistem saraf pusat, tetapi efek yang ditimbulkan bersifat antagonis, efek

triheksifenidil pada sistem saraf pusat menyebabkan terjadinya gelisah, agitasi, delusi, halusi, dan perubahan – perubahan pikiran (Stockley, 2009). Secara umum penggunaan obat antikolinergik tidak boleh melebihi dari 3 bulan, tidak dianjurkan pemberian “ antikolinergik profilaksis” karena dapat mempengaruhi penyerapan atau absorpsi antipsikotik sehingga kadarnya dalam plasma rendah, dan dapat menghalangi manifestasi gejala psikopatologis yang dibutuhkan untuk penyesuaian dosis antipsikotik agar tercapainya dosis efektif (Maslim, 2007). Efek samping ekstrapiramidal pada pasien tidak hanya diatasi dengan pemberian antikolinergik, tetapi dapat juga diatasi dengan pengurangan dosis antipsikotik atau dengan mengganti antipsikotik klorpromazin dengan antipsikotik atipikal yang mempunyai efek samping ekstrapiramidal lebih kecil daripada klorpromazin seperti risperidon (Anonim, 2009).

c. THP dan Haloperidol

Pemberian triheksifenidil bersamaan dengan haloperidol dapat menurunkan konsentrasi haloperidol dalam serum, sehingga akan mengurangi efek terapeutik haloperidol dan memperburuk gejala psikosis (Tatro, 2001). Haloperidol mengalami metabolisme menjadi bentuk inaktif di hati dengan melibatkan aktifitas enzim CYP 3A4. Obat antikolinergik merupakan *inducers* yang bersifat efektif terhadap enzim CYP 3A4, sehingga meningkatkan kerja enzim CYP 3A4 dalam memetabolisme haloperidol menjadi inaktif. Meningkatnya konsentrasi haloperidol dalam bentuk inaktif dapat menyebabkan penurunan efek farmakologi haloperidol (Lacy, 2008).

Secara umum penggunaan obat antikolinergik tidak boleh melebihi dari 3 bulan, tidak dianjurkan pemberian “ antikolinergik profilaksis” karena dapat mempengaruhi penyerapan atau absorpsi antipsikotik sehingga kadarnya dalam plasma rendah, dan dapat menghalangi manifestasi gejala psikopatologis yang dibutuhkan untuk penyesuaian dosis antipsikotik agar tercapainya dosis efektif (Maslim, 2007). Ketika haloperidol dikombinasikan dengan triheksifenidil, maka harus dilakukan penyesuaian dosis dan monitoring perkembangan gejala psikosis pasien. Jika terjadi peningkatan gejala psikosis maka sebaiknya pemberian triheksifenidil dihentikan atau digantikan dengan antikolinergik lain yang tidak mempunyai profil interaksi obat dengan haloperidol (Tatro, 2001), antikolinergik yang tidak menyebabkan interaksi obat dengan haloperidol adalah difenhidramin. Difenhidramin merupakan antikolinergik golongan antihistamin yang cukup efektif mengatasi gejala akut ekstrapiramidal dengan rute pemberian secara intramuskular (Dipiro, 2005). Secara farmakoekonomi harga dipenhidramin relatif lebih mahal jika dibandingkan dengan triheksifenidil. Karena alasan farmakoekonomi dipenhidramin jarang diberikan pada pasien skizofrenia di RS Grhasia, hal ini dikarenakan mayoritas pasien skizofrenia berasal dari kalangan ekonomi bawah. Dipenhidramin biasanya diberikan pada pasien skizofrenia jika pasien mengalami reaksi alergi yang berat.

d. Litium karbonat dan Haloperidol

Litium merupakan obat dengan indeks terapeutik sempit, biasanya dindikasikan untuk mengatasi gejala akut mania. Selain itu litium merupakan salah satu jenis obat yang dikombinasikan dengan antipsikotik untuk mengatasi gejala psikosis yang tidak teratasi hanya dengan pemberian antipsikotik (Berry, 2009). Pemberian antipsikotik dan litum secara bersamaan dapat memperparah gejala ekstrapiramidal dan meningkatkan resiko neurotoksisitas, karena litium dan antipsikotik bekerja dengan meningkatkan kerja serotonin dan menghambat perkembangan supersensitifitas reseptor dopamin pada sistem saraf pusat, kedua obat tersebut bersifat sinergis sehingga akan meningkatkan resiko neurotoksisitas (Stockley, 2009).

Selain mempunyai mekanisme kerja meningkatkan kerja serotonin dan penghambatan supersensitifitas reseptor dopamin, litium juga mempunyai efek kolinergik sehingga dapat memperparah gejala ekstrapiramidal akibat penggunaan antipsikotik. Haloperidol merupakan antipsikotik yang mempunyai efek samping ekstrapiramidal paling tinggi dibandingkan dengan jenis antipsikotik lainnya (Katzung, 1998). Ketika litum diberikan bersamaan dengan antipsikotik, dosis awal pemberian litum harus dimulai dari dosis terkecil dari dosis standar dan lakukan monitoring perkembangan klinis pasien dan keparahan gejala ekstrapiramidal yang dialami pasien. Jika pasien mengalami perburukan gejala maka lakukan penghentian salah satu dari kedua obat tersebut (Setiawati, 1995).

Keterbatasan Penelitian

Pengambilan data dalam penelitian ini dilakukan secara retrospektif, sehingga efek dari interaksi obat bersifat potensial. Sehingga, diperlukan penelitian interaksi obat penggunaan antipsikotik secara prospektif untuk melihat efek interaksi obat penggunaan antipsikotik secara aktual.

KESIMPULAN

Antipsikotik Generasi Pertama (Haloperidol, Klorpromazin dan Trifluoperazin) paling banyak mengalami interaksi obat dengan antikolinergik (Triheksifenidil) pada fase farmakokinetik dan fase farmakodinamik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, Rizki, *et al*, Maret 2017. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Kombinasi Antipsikotik pada Pasien Rawat Inap Skizofrenia. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 6 (1) : 61-66
- Purwandityo, A.G., *et al*, Maret 2018. Pengaruh Antipsikotik terhadap Penurunan Skor *The Positive and Negative Syndrom Scale – Exited Component*. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 7 (1) :19-29

- Ih, Hariyanto, *et al*, Juni 2016. Perbedaan Jenis Terapi Antipsikotik Terhadap Lama Rawat Inap Pasien Skizofrenia Fase Akut di RSJD Sungai Bangkong Pontianak. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5 (2) :115-122
- Sari, I.P., 2004. *Penelitian Farmasi Klinis dan Komunitas*, Penerbit Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 46-47
- Jefrey, S.N., Rathus, S.A., Greene, B., 2005, *Psikologi Abnormal*, Edisi Kelima, Jilid Kedua, Erlangga, Jakarta, 105.
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Grebb, J.A., 2001, *Sinopsis Psikiatri*, Edisi Ketujuh, Jilid Satu, Binarupa Aksara, Jakarta
- Videbeck, S.L., 2008, *Buku Ajar Keperawatan Jiwa*, Edisi Pertama, Penerbit EGC, Jakarta, 340-360.
- Durand, V.M., dan Boerlow, D.H., 2006, *Intisari Psikologi Abnormal*, Edisi Keempat, Jilid Kedua, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 270
- Maslim, Rusdi, 2007, *Penggunaan Klinis Obat Psikotropik*, Edisi Ketiga, Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atmajaya, Jakarta,
- Fradgley, S., 2003, *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) : Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT Elex Media, Jakarta Komputindo, Jakarta, 119.
- Tatro, D., 2001, *Drug Interaction Facts*, A Walter Kluwer Company, St. Louis, Missouri.
- Stockley, 2009, *Drug Interaction*, Eighth Editon, Pharmaceutical Press, London,
- Anonim, 2009, *Pedoman Terapi Psikofarmaka*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 16-22.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2008, *Drug Information Handbook*, 17th Edition, Lexi Comp, American, .
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., N Yee, G.C., Maztke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., 2005, *Phamacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, Mc. Graw-Hill Medical Publishing Division, New York, 1209-1210; 1213-1217; 1221.
- Berry, T.M., Cohen BS, Victor., Cooper, J.S., Danish, M.A., Farr, G.E., 2009, *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy*, 3rd Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 329-330.
- Katjung, Bertram G., 1998, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi Keenan, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 463.
- Setiawati, A., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi Keempat, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 801