

IDENTIFIKASI POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA NAIMATA KUPANG

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS AT NAIMATA PSYCHIATRIC HOSPITAL KUPANG

Aurelia Da Silva S. Fraga^{1*}, Melinda Lape Bessy¹

¹Universitas Citra Bangsa Kupang

*Corresponding Author Email : revafraga@gmail.com

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v9i2.632>

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan salah satu penyakit gangguan jiwa berat dan bersifat kronis sehingga penderita skizofrenia harus menggunakan obat golongan antipsikotik dalam jangka waktu yang panjang bahkan seumur hidup. Pasien skizofrenia biasanya menggunakan > 2 jenis obat, sehingga dapat berisiko menimbulkan interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran interaksi obat pada terapi pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Naimata Kupang. Penelitian ini merupakan penelitian observasional, penyajian data secara deskriptif dan pengambilan data secara retrospektif serta dianalisis secara kuantitatif. Penelitian ini dilakukan dengan menganalisis data rekam medis pasien skizofrenia di RSJ Naimata Kupang Periode Juli-Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah populasi pada penelitian ini sebanyak 500 pasien dengan sampel sebanyak 100 pasien. Hasil analisis menunjukkan adanya potensial interaksi obat pada penggunaan obat antipsikotik dengan antipsikotik seperti pada penggunaan haloperidol dengan klorpromazin (96%). Selain itu, pada interaksi obat antipsikotik dengan non-antipsikotik terjadi potensial interaksi obat pada penggunaan haloperidol dengan triheksifenidil (43%). Penelitian ini menunjukkan berdasarkan analisis tingkat keparahan interaksi sesama obat antipsikotik maupun dengan obat lain pada pasien skizofrenia menunjukkan persentase tertinggi terdapat pada tingkat keparahan sedang sebesar 94% dan tingkat keparahan berat sebesar 6%.

Kata Kunci: Antipsikotik, Interaksi Obat, Skizofrenia, Rumah Sakit Jiwa Naimata

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe and chronic mental disorder that requires people with schizophrenia to use antipsychotic drugs for a long period of time, even for life. Schizophrenic patients usually use > 2 types of drugs, so there can be a risk of drug interactions. This study aims to determine the description of drug interactions in the therapy of schizophrenic patients at the Naimata psychiatric Hospital, Kupang. This research is an observational study with retrospective data collection, descriptive data presentation, and quantitative analysis. This study was conducted by analyzing the medical records of schizophrenic patients at the Naimata psychiatric Hospital Kupang for the July-December 2020 period that met the inclusion criteria. The population in this study was 500 patients with a sample of 100 patients. The results of the analysis showed that there was a potential drug interaction in the use of antipsychotic drugs with antipsychotics such as the use of haloperidol with chlorpromazine (96%). In addition, in the interaction of antipsychotic and non-antipsychotic drugs, there was a potential drug interaction with the use of haloperidol and trihexyphenidyl (43%). This study showed that based on the analysis of the severity of interactions between antipsychotic drugs with other drugs in schizophrenia patients, the highest percentage experienced moderate severity of 94% and a severity level of 6%.

Keywords: Antipsychotics, Drug Interactions, Schizophrenia, Naimata Psychiatric Hospital

PENDAHULUAN

Kesehatan mental merupakan bagian integral dari kesehatan dan kesejahteraan

manusia (WHO, 2014). Kesehatan jiwa adalah kondisi dimana seorang individu dapat

berkembang secara fisik, mental, spiritual, dan sosial sehingga individu tersebut menyadari kemampuan sendiri dalam mengatasi tekanan, dapat bekerja secara produktif, dan mampu memberikan kontribusi untuk komunitasnya (Kemenkes RI, 2014). Kesehatan mental seseorang dan gangguan mental umum dibentuk oleh berbagai faktor seperti lingkungan sosial dan ekonomi (WHO, 2014). Gangguan jiwa terdiri dari berbagai macam seperti depresi, ansietas, skizofrenia, bipolar, autis, dan *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), tetapi yang banyak terjadi di masyarakat adalah skizofrenia (Kemenkes RI, 2011).

Skizofrenia adalah sindrom heterogen kronis dan tidak teratur dengan pikiran yang tidak normal, delusi, halusinasi, pengarah yang tidak tepat, kognitif defisit, dan gangguan fungsi psikososial (Dipiro *et al.*, 2015). Sekitar 450 juta jiwa penduduk di dunia mengalami gangguan jiwa termasuk skizofrenia dan di Asia Tenggara sekitar 5,3 orang per 100.000 jiwa mengalami skizofrenia (WHO, 2019). Skizofrenia merupakan salah satu penyakit gangguan mental ketiga terbanyak di Indonesia, sedangkan di Nusa Tenggara Timur (NTT) prevalensi dengan Anggota Rumah Tangga (ART) yang mengalami skizofrenia sebanyak 2,6 per mil (Riskesmas, 2018).

Seorang individu yang mengalami skizofrenia harus mendapatkan penanganan segera agar kondisinya tidak semakin parah (Krisha, 2014). Penanganan skizofrenia dapat dilakukan dengan terapi non-farmakologi dan farmakologi seperti penggunaan obat antipsikotik. Penderita skizofrenia harus menggunakan obat golongan antipsikotik dalam jangka waktu yang lama bahkan bisa seumur hidup yang mana dalam penggunaan obat dalam jangka yang panjang, secara potensial maupun aktual dapat mempengaruhi terapi pasien dan menyebabkan berbagai masalah terkait obat atau yang biasa disebut dengan *Drug-related problems* (DRPs) (Van *et al.*, 2004). Salah satu DRP yang sering dialami oleh pasien dalam penggunaan obat adalah interaksi obat.

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Naimata Kupang yang merupakan RSJ pertama di Kota Kupang dan satu-satunya RSJ yang ada di Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT). Pasien yang menjalani pengobatan di RSJ Naimata perlu diperhatikan keluhan atau gejala klinis yang ditimbulkan setelah menggunakan obat antipsikotik dalam

jangka waktu lama, sehingga dalam penelitian ini akan dilakukan identifikasi potensi interaksi obat pada pasien skizofrenia untuk mengetahui gambaran interaksi obat pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit jiwa Naimata Kupang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian bersifat deskriptif observasional (non-eksperimental) yang pengumpulan datanya dilakukan secara retrospektif dengan melihat data rekam medis pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Naimata Kupang periode Juli-Desember 2020.

Populasi dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien skizofrenia dengan jumlah 500 pasien yang dirawat inap di rumah sakit jiwa Naimata Periode Juli-Desember 2020 dengan kriteria inklusi yaitu:

1. Pasien skizofrenia yang berusia ≥ 20 tahun serta mendapat terapi ≥ 2 jenis obat (obat antipsikotik dan obat antipsikotik maupun obat antipsikotik dan non antipsikotik) secara bersamaan.
2. Pasien yang sudah melakukan terapi ≥ 1 tahun

Jumlah sampel ditentukan berdasarkan ukuran minimum sampel untuk penelitian deskriptif, yaitu 100 sampel sehingga akan diambil 100 sampel dari populasi tersebut dengan menggunakan teknik *Systematic Sampling*.

Metode

Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan cara mencatat data yang dibutuhkan dari rekam medis pasien ke lembar pengumpulan data. Dari 500 data rekam medis pasien, akan dipilih dengan rentang tiap 5 rekam medis sampai memenuhi 100 data. Data penggunaan obat yang diperoleh dari hasil pencatatan rekam medik akan dianalisis dengan metode analisis dokumen menggunakan website *Drug Interaction Checker* (www.drugs.com) yang kemudian disajikan dalam bentuk persentase dan ditampilkan dalam bentuk tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 100 sampel rekam medis pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi yang dipilih menggunakan *systematic sampling*, berikut

merupakan gambaran mengenai seluruh data pasien Skizofrenia di RSJ Naimata Kupang.

1. Karakteristik Pasien

Berdasarkan karakteristik usia, pasien yang berusia 26-45 tahun merupakan sampel terbanyak pada penelitian ini (57%). penelitian yang dilakukan oleh Erlina (2010) juga menunjukkan bahwa individu yang berusia >25 tahun kemungkinan berisiko 1,8 kali lebih besar menderita skizofrenia dibandingkan dengan kelompok usia 17-24 tahun. Penelitian lain juga menemukan bahwa hal ini dapat terjadi karena pada rentang usia

tersebut merupakan usia yang membutuhkan pekerjaan, menikah, dan memiliki tanggung jawab serta menerima kedudukan didalam masyarakat (Hurclock, 2009). Faktor-faktor diatas dapat memicu terjadinya stres, yang dapat meningkatkan kadar hormon katekolamin. Hormon-hormon katekolamin merupakan kumpulan hormon yang terdiri dari dopamin, epinefrin dan norepinefrin. Jika kadar katekolamin meningkat maka aktivitas dopamin juga akan meningkat sehingga hal ini dapat menyebabkan skizofrenia (Kaplan & Sadock, 2010).

Tabel 1. Tabel Data Karakteristik Pasien Skizofrenia

No	Karakteristik pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Usia			
1	17-25 tahun	19	19
	26-45 tahun	57	57
	46-65 tahun	21	21
	65>	3	3
Total		100	100
Jenis kelamin			
2	Laki-laki	66	66
	Perempuan	34	34
Total		100	100

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin menunjukkan hasil bahwa persentase pasien skizofrenia yang menjalani rawat inap di RSJ Naimata Kupang pasien laki-laki lebih banyak (66%) dibandingkan pasien perempuan (34%). Hasil ini sesuai dengan teori yang mengatakan proporsi skizofrenia terbanyak adalah pasien laki-laki (70%) karena laki-laki berisiko 2,37 kali lebih besar mengalami skizofrenia dibandingkan perempuan (28%) (Depkes RI, 2007). Laki-

laki lebih mudah terkena gangguan jiwa karena lebih banyak laki-laki yang menjadi penopang utama rumah tangga, sehingga lebih besar mengalami tekanan hidup yang dapat menimbulkan stres, sedangkan perempuan berisiko lebih sedikit karena perempuan lebih mampu menerima situasi kehidupan dibanding laki-laki (Kaplan & Sadock, 2010).

2. Data Pasien Berdasarkan Tipe Skizofrenia

Tabel 2. Tabel Data Tipe Skizofrenia Pada Pasien

No	Karakteristik pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
1	Skizofrenia Paranoid	63	63
2	Skizofrenia Hebrefenik	31	31
3	Skizofrenia tidak spesifik	6	6
Total		100	100

Berdasarkan tipe skizofrenia yang didiagnosa oleh dokter, tipe klinis yang

paling dominan pada pasien skizofrenia rawat inap yaitu tipe paranoid (63%).

Pasien dengan tipe skizofrenia paranoid mengalami gejala halusinasi dan delusi yang sangat sering. Pasien akan melawan pendapat yang tidak sesuai dengan delusinya dan bisa menjadi sangat mudah marah kepada setiap orang serta berdebat dengan mereka (Wiramihardja, 2015). Pasien dibawa oleh keluarga ke RSJ rata-rata karena pasien sering berhalusinasi, mengalami delusi, yang tercatat dalam rekam medis pasien. Gejala-gejala yang dialami pasien inilah yang menjadi dasar banyaknya pasien yang di diagnosa skizofrenia tipe paranoid.

Tipe klinis kedua adalah tipe hebrefrenek (31%). Ciri utama dari tipe ini adalah pembicaraan yang kacau, tingkah laku kacau, dan emosi yang tidak stabil (Elvira *et al.*, 2013). Pasien skizofrenia selain mengalami halusinasi dan delusi, pada rekam medis juga menunjukkan bahwa pasien mengalami emosi yang tidak stabil seperti sering marah tanpa alasan yang jelas, tertawa sendiri, berbicara sendiri dan kacau. Keadaan pasien inilah yang menyebabkan pasien didiagnosa tipe hebrefrenek.

3. Identifikasi Potensi Interaksi Obat

Tabel 3. Interaksi potensial obat antipsikotik dengan antipsikotik

Interaksi obat		Jumlah kasus	%
Obat 1	Obat 2		
Haloperidol	Klorpromazin	49	96
Klorpromazin	Risperidon	2	4
Risperidon	Haloperidol	0	0
Total		51	100

Berdasarkan tabel 3, menunjukkan adanya potensial interaksi obat antipsikotik dengan antipsikotik. Interaksi tersebut paling banyak terjadi pada penggunaan obat Haloperidol dan Klorpromazin (96%) dan diikuti interaksi Klorpromazin dan Risperidon (4%). Berdasarkan analisis menggunakan *drugs.com*, pada penggunaan Haloperidol dan Klorpromazin menunjukkan bahwa adanya efek aditif yang ditimbulkan seperti peningkatan risiko aritmia ventrikel sehingga terjadi perpanjangan interval QT yang dapat menyebabkan takikardi dan dapat berakibat fatal pada pasien bila tidak tertangani termasuk kematian mendadak. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme interaksi terjadi secara farmakodinamik. Peningkatan risiko aritmia ventrikel termasuk kematian mendadak yang secara potensial dapat terjadi pada pasien, sehingga diperlukan adanya monitoring penggunaan obat dan pemeriksaan gejala klinis seperti jantung yang selalu berdebar-debar kencang. Namun harus diperhatikan jika hanya mengandalkan gejala klinis saja akan membahayakan pasien karena henti jantung justru sebagian besar terjadi tanpa memiliki gejala apapun (Sieira *et al.*, 2015). Oleh karena itu, pencegahan yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan pemeriksaan *elektrokardiogram* (EKG).

Penggunaan kombinasi Klorpromazin dan Risperidon dapat menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi Risperidon. Klorpromazin adalah penghambat enzim CYP2D6 sehingga dapat meningkatkan konsentrasi plasma Risperidon. Tingginya konsentrasi Risperidon dapat menyebabkan terjadinya efek samping ekstrapiramidal (Setiawati *et al.*, 2010). Untuk mengurangi terjadinya efek samping ekstrapiramidal maka dosis risperidon harus dikurangi.

Berdasarkan tabel 4, menunjukkan adanya potensial interaksi obat antara obat antipsikotik dengan non-antipsikotik yang paling besar adalah interaksi antara obat Haloperidol dan Triheksifenidil (43%) serta Klorpromazin dan Triheksifenidil (32%). Efek dari penggunaan bersama haloperidol dan trihexyfenidil adalah memperburuk gejala skizofrenia, meningkatkan efek trihexyfenidil, dan perkembangan ke arah tardive dyskinesia (Baxter, 2010). Penggunaan haloperidol dan triheksifenidil dapat menurunkan konsentrasi serum haloperidol sehingga akan mengurangi efek terapeutik haloperidol dan memperburuk gejala psikosis (Tatro, 2014). Setelah dianalisis juga menggunakan *drugs.com*, menunjukkan bahwa fase interaksi yang ditimbulkan dapat menyebabkan

peningkatan risiko efek samping seperti depresi sistem saraf pusat dan diskinesia tardif (kondisi yang mempengaruhi sistem saraf). Gejala perifer intoksikasi antikolinergik biasanya meliputi midriasis (pelebaran pupil), penglihatan kabur, wajah memerah, demam, kulit kering dan adanya selaput lendir, takikardia, retensi urin, dan konstipasi. Untuk meminimalisir risiko interaksi yang dapat terjadi pada pasien

maka 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).

Tabel 4. Interaksi Obat Antipsikotik dengan Non-Antipsikotik

No	Interaksi obat		Persentase Kasus	
	Obat 1	Obat 2	Potensial	%
1	Haloperidol	Triheksifenidil	71	43
		Fenitoin	2	1
		Clobazam	1	1
		Cetirizine	1	1
		Klorfeniramin	1	1
		As. Valproat	2	1
		Diazepam	18	11
		Captopril	4	2
		Amlodipine	5	3
2	Klorpromazin	Triheksifenidil	53	32
		Gliseril guaiakolat	1	1
		Cetirizine	0	0
		Amlodipine	1	1
		Captopril	3	2
3	Risperidon	Diazepam	1	1
		Amlodipin	2	1
		Asam valproat	1	1

Interaksi obat antipsikotik dengan non-antipsikotik tertinggi kedua yaitu penggunaan klorpromazin dengan triheksifenidil (32%). Klorpromazin mempunyai khasiat antipsikotik lemah tetapi memiliki efek sedatif kuat. Penggunaan obat antikolinergik seperti triheksifenidil dengan antipsikotik mempunyai resiko cenderung lebih kecil menyebabkan efek samping seperti ekstrapiramidal (Hendra *et al.*, 2020; Dixon & Perkins, 2010). Trihexyphenidyl, juga memiliki efek antimuskarinik, mengurangi efek samping ekstrapiramidal dan umumnya digunakan pada pasien skizofrenia yang diobati dengan obat antipsikotik tipikal (Baxter 2008; Natari *et al.*, 2012). Penggunaan klorpromazin dan trihexifenidil secara bersamaan menyebabkan konstipasi dan Ileus paralitik dengan impaksi feces dan sebagai efek antimuskarinik tambahan dapat menyebabkan stasis usus yang fatal serta dapat terjadi efek psikosis yang disebabkan oleh reaksi antimuskarinik di pusat jaringan

saraf (Baxter, 2008; Natari *et al.*, 2012). Ketika efek antimuskarinik meningkat maka pasien akan mengalami konstipasi dan mulut kering yang merupakan efek antimuskarinik. Efek tersebut telah ditunjukkan oleh gejala klinis pada beberapa pasien yang menggunakan kombinasi 2 obat tersebut, namun belum bisa dipastikan bahwa gejala klinis yang dialami pasien tersebut merupakan hasil interaksi obat karena tidak dicantumkan tanggal penggunaan obat.

4. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Berdasarkan Tabel 5, menunjukkan Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dengan tertinggi adalah pada keparahan sedang (94%). Pada tingkat keparahan dikatakan sedang/*moderata*, jika efek dari interaksi obat dengan obat menyebabkan efek yang biasa namun dapat menurunkan status klinis pasien sehingga membutuhkan perawatan tambahan seperti penggunaan haloperidol dan diazepam. Penggunaan bersamaan

haloperidol dengan diazepam dapat meningkatkan efek sedasi saat ansiolitik dan hipnotik jika diberikan bersamaan dengan antipsikotik. Kombinasi ini menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma haloperidol. Peningkatan konsentrasi ikatan plasma haloperidol ini menyebabkan efek terapeutik haloperidol menurun sehingga diazepam akan menjadi obat bebas yang menyebabkan kadar

diazepam menjadi besar sehingga dapat meningkatkan efek samping seperti pusing, mengantuk, bingung, dan sulit berkonsentrasi, gangguan cara berpikir, dan gangguan koordinasi motorik seperti tremor (Ismail *et al.*, 2012). Hal ini dapat terjadi secara potensial, sehingga perlu dilakukan monitoring kejadian interaksi obat serta menyelidiki gejala klinis pasien.

Tabel 5. Distribusi Tingkat Keparahan Interaksi Obat

No	Tingkat Keparahan	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
1	Ringan (<i>minor</i>)	0	0
2	Sedang (<i>moderate</i>)	29	94
3	Berat (<i>major</i>)	2	6
Total		31	100

Berdasarkan Tabel 5, menunjukkan Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dengan tertinggi adalah pada keparahan sedang (94%). Pada tingkat keparahan dikatakan sedang/*moderata*, jika efek dari interaksi obat dengan obat menyebabkan efek yang biasa namun dapat menurunkan status klinis pasien sehingga membutuhkan perawatan tambahan seperti penggunaan haloperidol dan diazepam. Penggunaan bersamaan haloperidol dengan diazepam dapat meningkatkan efek sedasi saat ansiolitik dan hipnotik jika diberikan bersamaan dengan antipsikotik. Kombinasi ini menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma haloperidol. Peningkatan konsentrasi ikatan plasma haloperidol ini menyebabkan efek terapeutik haloperidol menurun sehingga diazepam akan menjadi obat bebas yang menyebabkan kadar diazepam menjadi besar sehingga dapat meningkatkan efek samping seperti pusing, mengantuk, bingung, dan sulit berkonsentrasi, gangguan cara berpikir, dan gangguan koordinasi motorik seperti tremor (Ismail *et al.*, 2012). Hal ini dapat terjadi secara potensial, sehingga perlu dilakukan monitoring kejadian interaksi obat serta menyelidiki gejala klinis pasien.

Tingkat keparahan dikatakan berat/*major*, jika efek dari interaksi obat dengan obat dapat menyebabkan kerusakan secara permanen seperti pada penggunaan haloperidol dan klorpromazin. Berdasarkan analisis menggunakan *drugs.com*, kombinasi kedua obat tersebut dapat meningkatkan risiko irama jantung

tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa. Risiko irama jantung yang tidak teratur dapat terjadi kapan saja saat menggunakan kedua obat tersebut secara bersamaan, oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan tanda-tanda vital (TTV) pasien oleh petugas secara rutin.

KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini menunjukkan gambaran *Drugs Related Problem* (DRP) kategori interaksi obat pada terapi pasien Skizofrenia di RSJ Naimata Kupang berdasarkan tingkat keparahannya interaksi obat diperoleh interaksi berat/*mayor* sebesar 17%, sedang/*moderate* sebesar 83%, dan ringan/*minor* sebesar 0%.

DAFTAR PUSTAKA

- Baxter, Karen. 2010. *Stockley's Drug Interaction, 9th Edition*. Pharmaceutical Press. London: 833-834.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007. *Kesehatan Jiwa Sebagai Prioritas Global*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: 1-2.
- Dipiro J. T., Wells B. G., Scwinghammer T. L. and Dipiro C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook, ed 9*: McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Dixon, L. B., and Perkins, D. O. 2010. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. *Journal American Psychiatric Association*, 1–184.

- Elvira, Sylvia D dan Gitayanti Hadisukanto. 2013. *Buku Ajar Psikiatri*. Badan Penerbit FK UI. Jakarta: 173-198.
- Erlina. 2010. Hubungan Penyesuaian Diri Terhadap Kesepian Dengan Kebahagiaan pada Lanjut Usia. *Jurnal Kesehatan*, 2:10.
- Hendra, Godeliva Adriani., Martanty Aditya., Wika Indaning Hastati. 2020. Analisis Hubungan Kualitas Hidup Terhadap Penggunaan Kombinasi Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Kesehatan*, 8(2):131-132.
- Hurlock, E.B. 2009. *Psikologi Perkembangan. Suatu Pendekatan Sepanjang Rentang Kehidupan*. Jakarta: 445-447.
- Ismail, M., Iqbal, Z., Khattak, M.B., Javaid, A., Khan, M.I., Khan, T.M., Asim, S.M. 2012. Potential drug-drug interactions in psychiatric ward of a tertiary care hospital: Prevalence, levels and association with risk factors. *Trop. J. Pharm. Res*, 11:289–296.
- Kaplan, H.I and Sadock, B.J. 2010. *Gangguan Pervasif dalam Sinopsis Psikiatri*. Tangerang: Binarupa Aksara.
- Kemendes RI. 2014. Undang-undang No 18 tahun 2014 tentang Kesehatan Jiwa. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: 2.
- Krishna, GS., Mishra A., Sravani A., Kurian J., Ramesh M. 2014. Schizophrenia : overview and Treatment Options. *Journal P&T*, 39(9): 638–645.
- Natari, Rifani Bhakti., Elin Yulinah Sukandar., Joseph Iskendarso Sigit. 2012. Antipsychotic Use Evaluation on First Episode Schizophrenic Patients at Jambi Psychiatric Hospital. *Jurnal Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(4):59.
- Riskesdas. 2018. *Laporan nasional Riset Kesehatan Dasar*. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: 223-225.
- Setiawati, M. Caecilia N., Nanang Munif Yasin., Septiana Laksmi R. 2010. Evaluation of side effect of risperidon on schizophrenic patient in Amino Gondohutomo hospital Semarang. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(2): 77–82.
- Sieira, J., Ciconte G., Conte G., Chierchia GB., Asmundis C., Baltogiannis G. 2015. Asymptomatic Brugada Syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Journal of Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8:44-50.
- Tatro, David S. 2001. *Drug Interaction Fact 6 Edition and Comparison, 6th ed.* a Wolte Kluwers, St Louis: 368.
- Tatro, David S. 2014. *Drug Interaction Facts*. United State of America: Halm 225.
- Van, Mil., Tommy., Hersberger., Schaefer. 2004. Drug Interaction fact. *Journal Annalis Pharmacotherapy*, 38(5):859-67).
- Wiramihardja, Sutardjo. 2015. *Pengantar Psikologi Abnormal*. Bandung: 115.
- World Health Organization. 2014. *Social Determinants of Mental Health*. World Health Organization. Geneva, Switzerland: 7-14.
- World Health Organization. 2019. *Scizophrenia*. World Health Organization. Geneva, Switzerland: 1-2.