

## Gambaran Penyakit Komorbid dan Pola Terapi pada Pasien Skizofrenia

Nurma Suri\*, Lyansaputri Salsabila

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia

Email: [nurma.suri@fk.unila.ac.id](mailto:nurma.suri@fk.unila.ac.id)

### ABSTRAK

Di Indonesia, skizofrenia merupakan penyakit gangguan mental ketiga terbanyak setelah depresi dan gangguan cemas. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh gambaran penyakit komorbid dan pola terapi pada pasien skizofrenia yang dirawat inap di RSJ Daerah Provinsi Lampung. Metode penelitian dilakukan secara *crosssectional*. Pengambilan data dilakukan secara *retrospective* dengan menggunakan data rekam medis pasien yang memperoleh rawat inap selama tahun 2022. Sampel penelitian dipilih dengan metode total sampling. Data yang diperoleh dianalisa secara deskriptif, ditampilkan dalam bentuk tabel dan diagram. Hasil yang diperoleh ada 281 sampel dengan karakteristik 77,9% laki-laki, 77,6% berada pada rentang usia produktif (18-45 tahun), 94,66% didiagnosa skizofrenia paranoid, rerata obat yang diperoleh pasien selama rawat inap 4-5 jenis obat dan 61,6% pasien didiagnosa penyakit komorbid. Risperidone adalah jenis antipsikotik tipikal terbanyak yang digunakan secara tunggal (5,69%) dan penggunaan 2 kombinasi terbanyak yaitu risperidone-chlorpromazine (62,63%) dan risperidone-haloperidol (8,19%). Tifoid (44,07%), leukositosis (16,95%) serta penggunaan zat psikoaktif/alkohol (6,78%) menjadi tiga penyakit komorbid yang paling banyak diderita pasien skizofrenia. Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian adalah 66% pasien memiliki diagnosa komorbid dengan infeksi dan penggunaan zat psikoaktif sebagai komorbid utama dan memperoleh terapi polifarmasi (penggunaan 4-5 jenis obat) yaitu kombinasi 2 antipsikotik dan terapi adjuvant.

**Kata Kunci:** Infeksi, Skizofrenia, Penyakit Komorbid, Polifarmasi, Rawat Inap

### ABSTRACT

*In Indonesia, schizophrenia represents the third most prevalent mental health condition, following depression and anxiety disorders. The objective of this study is to identify the prevalence of comorbid diseases and the patterns of therapeutic intervention among inpatients with schizophrenia at the Mental Health Hospital of Lampung Province. The research method employed a cross-sectional study utilising medical record data from patients who were hospitalised during 2022. The sample was selected using total sampling.*

*The data were subjected to descriptive analysis. The study yielded a total of 281 samples, with the majority (77.9%) comprising male and belonging to the productive age range (18-45 years), 77.6%. The majority (94.66%) of the subjects were diagnosed with paranoid schizophrenia. The average number of drugs received by patients was 4-5 types of drugs. Additionally, 61.6% of patients were diagnosed with comorbid. The most commonly prescribed typical antipsychotic was risperidone, which was used in monotherapy (5.69%) and in two combinations: risperidone-chlorpromazine (62.63%) and risperidone-haloperidol (8.19%). The comorbid diseases most commonly suffered are typhoid (44.07%), leukocytosis (16.95%), and the use of psychoactive substances (6.78%). The findings of the study indicated that patients with schizophrenia 66% patient had comorbidity, with the primary comorbidity an infection and received polypharmacy therapy.*

**Keywords:** *Comorbid Diseases, Inpatients, Infection, Polypharmacy, Schizophrenia*

## I. PENDAHULUAN

Secara global, saat ini kardiovaskular masih merupakan beban besar penyakit dan penyumbang kematian terbanyak. Namun, gangguan mental menempati urutan pertama jika melihat dari kejadian *years live with disability (YLD)* atau tahun hidup dengan kondisi disabilitas (Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI, 2017). *World Health Organization (WHO)* menyatakan penderita gangguan jiwa mencapai 450 juta jiwa. Dilaporkan 1 dari 8 orang didunia menderita gangguan jiwa (World Health Organization, 2022b).

Kondisi di Indonesia tidak berbeda jauh dari kondisi global. Pada tahun 2017, penyebab kematian terbesar di Indonesia adalah penyakit kardiovaskular (36,4%), namun gangguan mental memberikan persentase terbesar dari penyebab kecacatan, yaitu 13,4% (Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI, 2017). Salah satu penyakit gangguan jiwa yang dialami penduduk di Indonesia adalah skizofrenia.

Skizofrenia adalah penyakit gangguan mental ketiga terbanyak di Indonesia setelah depresi dan gangguan cemas (Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI, 2017). Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan yang paling kompleks karena adanya sindrom heterogen dari pikiran yang tidak teratur, delusi, halusinasi, afek yang tidak sesuai, dan gangguan fungsi psikososial (DiPiro *et al.*, 2020). Pengobatan yang baik dapat mengontrol gejala yang timbul dan mengurangi kejadian kekambuhan (American Psychiatric Association, 2020).

Kematian dini secara signifikan lebih tinggi pada orang dengan penyakit mental dibandingkan dengan populasi umum (Goldman *et al.*, 2020; Janssen *et al.*, 2015). Pasien skizofrenia, laki-laki meninggal 20 tahun lebih awal dan wanita meninggal 15 tahun lebih awal dibandingkan pada populasi yang tidak menderita skizofrenia. Meskipun salah satu faktor penyebab kematian adalah bunuh

diri, diketahui bahwa dua pertiga kematian prematur disebabkan adanya kontribusi penyakit komorbid (Goldman *et al.*, 2020; Smith *et al.*, 2013). Selain itu, penyakit komorbid diketahui menjadi faktor resiko peningkat angka kejadian rehospitalisasi pada pasien skizofrenia (Kurnia *et al.*, 2015). Penyakit komorbid yang ditemukan pada pasien gangguan skizofrenia diantaranya obesitas, diabetes, hipertensi, hiperlipidemia, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, penyakit serebrovaskular, penyakit paru, penyakit ginjal serta penyakit infeksi seperti hepatitis dan HIV (Dendiana *et al.*, 2024; Fadilla & Puspitasari, 2016; Janssen *et al.*, 2015; Nielsen *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2013).

Terapi antipsikotik jangka panjang adalah terapi utama pasien skizofrenia. Antipsikotik merupakan golongan obat yang menekan fungsi psikis tertentu tanpa mempengaruhi fungsi umum (Aryani & Sari, 2016). Pemberian terapi jangka panjang bertujuan untuk mencegah terjadinya kekambuhan (DiPiro *et al.*, 2020). Selain terapi antipsikotik, pasien skizofrenia juga memperoleh obat adjuvant. Terapi adjuvant ditujukan untuk menurunkan keparahan penyakit, pencegahan atau pengobatan efek samping serta timbulnya gejala tambahan seperti gangguan tidur, gangguan mood dan nafsu makan berkurang atau adanya penyakit

komorbid (Fleischhacker & Uchida, 2014; Yazici *et al.*, 2017). Beberapa golongan adjuvant diberikan pada pasien skizofrenia yaitu antikonvulsan, antiansietas, antidepresan, antimanik, dan antimuskarinik (NHS Greater Glasgow and Clyde, 2020; Nisa *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2014). Adanya penyakit komorbid juga dapat menambah jumlah terapi yang diberikan pada pasien skizofrenia (Dendiana *et al.*, 2024). Pemberian antipsikotik ditambah dengan terapi adjuvant menjadikan polifarmasi merupakan hal yang banyak ditemukan pada terapi pengobatan pasien skizofrenia (Azorin & Simon, 2020). Beberapa penelitian telah memperlihatkan penggunaan terapi polifarmasi berdampak kepada timbulnya permasalahan terkait obat atau dikenal istilah *drugs related problems* (DRPs) (Depkes RI, 2005; Desy, 2018; Resmiati *et al.*, 2023).

Laporan riset kesehatan dasar (RISKESDAS) menunjukkan peningkatan prevalensi skizofrenia di Indonesia, 1,7 per mil di tahun 2013 menjadi 7 permil di tahun 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013; 2018). Angka kejadian atau prevalensi skizofrenia di Provinsi Lampung 6 per mil yang artinya terdapat 6 orang penderita skizofrenia dalam setiap 1000 penduduk. RSJ Provinsi Lampung adalah rumah sakit rujukan utama untuk pasien skizofrenia yang memperoleh rawat

inap di Provinsi Lampung. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh gambaran penyakit komorbid dan pola terapi pada pasien skizofrenia selama di rawat inap di RSJ Provinsi Lampung.

## II. METODE

### A. Jenis Penelitian

Penelitian mengambil lokasi di RSJ Daerah Provinsi Lampung. Jenis Penelitian menggunakan design deskriptif observasional dengan pendekatan *cross-sectional* retrospektif. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-April 2023 dengan persetujuan etik yang diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Nomor 4275/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

### B. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan meliputi formulir pengumpul data pasien, rekam medis pasien dan aplikasi SPSS.

### C. Pengambilan Data

Populasi pada penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang memperoleh rawat inap tahun 2022. Sampel penelitian dipilih dengan menggunakan metode *total sampling* yaitu teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (Fauziyah, 2019). Pasien rawat inap dengan diagnosa

skizofrenia yang menerima terapi pengobatan pada tahun 2022 dimasukan sebagai kriteria inklusi. Rekam medik yang tidak lengkap menuliskan data sosiodemografi, data pola terapi dan data diagnosa pasien, serta rekam medis yang tidak terbaca atau hilang akan dieksklusi sebagai sampel penelitian.

### D. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisa menggunakan analisa deskriptif dengan menghitung jumlah data dan persentase masing-masing variabel. Variabel pada penelitian ini adalah karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, hasil laboratorium dan lama rawat inap), pola komorbid (diagnosa utama dan diagnosa penyerta) dan pola terapi (jumlah obat, jumlah obat antipsikotik, dan jumlah obat adjuvant).

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Karakteristik Sampel

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian sebanyak 281 pasien dan tidak ada sampel yang dieksklusi, sehingga sampel pada penelitian ini ada sebanyak 281 pasien. Mayoritas pasien skizofrenia yang memperoleh rawat inap di RSJ Provinsi Lampung berjenis kelamin laki-laki (77,9%) dengan usia terbanyak berada pada rentang usia produktif, yaitu 18-45 tahun (77,6%). Rata-rata lama rawat inap pasien 32-33 hari. Hasil laboratorium

pada saat pasien masuk rawat inap adalah kadar leukosit  $13052,48 \pm 1082,20$ , kadar trombosit  $312808,85 \pm 4831,981$  dan kadar SGOT/SGPT  $33,76 \pm 0,951/28,90 \pm 0,777$ . Karakteristik pasien skizofrenia dapat dilihat pada Tabel I.

Hasil serupa yang memperlihatkan usia produktif dan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko pada pasien skizofrenia juga diperoleh pada beberapa penelitian seperti di RSJ Tampan Pekan Baru, RSJ Ernaldi Bahar Palembang, dan RSJ Jambi (Aryani & Sari, 2016) Saharuddin *et al.*, 2021). Faktor genetik merupakan etiologi utama penyebab terjadinya skizofrenia.

**Tabel I.** Data karakteristik pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Provinsi Lampung

Karakteristik Pasien	Jumlah (n=281)	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	219	77,9 %
Perempuan	62	22,1 %
Usia		
12 – 17 tahun	10	3,6 %
18 – 45 tahun	218	77,6 %
> 45 tahun	53	18,9 %
Hasil Laboratorium		
Leukosit	$13052,48 \pm 1082,20$	
Trombosit	$312808,85 \pm 4831,981$	
SGOT	$33,76 \pm 0,951$	
SGPT	$28,90 \pm 0,777$	
LOS	$32,25 \pm 1,196$	

Sebuah studi memperlihatkan kekerabatan tingkat pertama memiliki risiko sebesar 10% dan 3% untuk kekerabatan tingkat kedua, namun faktor

sosiodemografi termasuk diantaranya usia dan jenis kelamin diketahui juga dapat berperan dalam perkembangan skizofrenia terutama pada individu yang rentan (Patel *et al.*, 2014). Gangguan kondisi mental terjadi ketika kerentanan seorang individu berinteraksi dengan pemicu stress (World Health Organization, 2022b). Usia 18-45 tahun dan jenis kelamin pria merupakan faktor risiko dimana seorang individu memiliki kerentanan yang tinggi dan pemicu stress yang besar (World Health Organization, 2022a, 2022b).

Faktor biologis (genetik, perkembangan saraf atau hormonal), faktor psikologis (kerentanan psikologis yang berbeda dan/atau paparan trauma antara kedua jenis kelamin) dan faktor sosial (terutama terkait dengan aspek budaya seperti ekspektasi peran gender yang berbeda) berhubungan dengan adanya perbedaan pemicu stress antara pasien skizofrenia pria dan wanita (Giordano *et al.*, 2021).

Laki-laki jika dibandingkan dengan perempuan memiliki gejala penyakit yang lebih dini, fungsi premorbid yang lebih buruk, tingkat keparahan gejala negatif yang lebih besar, tingkat keparahan gejala afektif dan tingkat penyalahgunaan alkohol/zat komorbiditas yang lebih tinggi (Giordano *et al.*, 2021). Kontrol emosi yang lebih rendah dan tuntutan peran pada laki-laki sebagai penopang utama dalam rumah

tangga juga diketahui menjadi faktor peningkatan prevalensi (Saharuddin *et al.*, 2021). Faktor resiko skizofrenia pada laki-laki jika dibandingkan pada wanita memiliki rasio perbandingan 1,4: 1,3 (Choi *et al.*, 2012).

Onset skizofrenia paling sering timbul pada masa remaja akhir yaitu pada usia dua puluh (American Psychiatric Association, 2020; World Health Organization, 2022b), oleh karena itu, skizofrenia terdiagnosa pada usia dewasa. Hal ini sejalan dengan laporan WHO yang menyatakan bahwa prevalensi kejadian skizofrenia terjadi pada usia dewasa. Masa dewasa awal adalah masa yang dimulai pada umur 18-45 tahun. Orang dewasa awal memiliki kerentanan yang tinggi disebabkan ada dalam masa transisi, baik transisi secara fisik, transisi secara intelektual, serta transisi peran sosial. Masa ini disebut juga dengan periode penyesuaian diri terhadap pola-pola kehidupan. Secara psikologis pada usia ini tidak sedikit diantara mereka yang kurang mampu mencapai kematangan. Adanya pemicu stress, keraguan untuk meminta pertolongan dikarenakan kekhawatiran adanya anggapan belum dewasa menjadi faktor risiko penyebab skizofrenia terjadi pada rentang usia ini (Aryani & Sari, 2016).

Hasil laboratorium memperlihatkan nilai leukositosis pada pasien skizofrenia rata-rata diatas nilai normal yang

ditentukan oleh bagian laboratorium RSJ Provinsi Lampung (leukosit < 10.000/ $\mu$ l darah), sedangkan untuk nilai trombosit dan SGOT/SGOT masih ada dalam rentang normal. Hasil ini memperlihatkan, karakteristik pasien rawat inap skizofrenia menderita leukositosis, yaitu peningkatan kadar sel darah putih (Mank *et al.*, 2024).

## B. Penyakit Komorbid

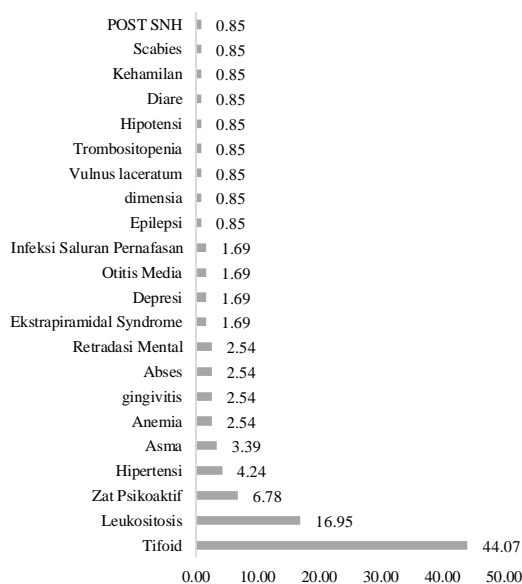
Diagnosa terbanyak pada penelitian ini adalah skizofrenia tipe paranoid (94,66%) dan lebih dari setengah pasien skizofrenia yang memperoleh rawat inap didiagnosa memiliki penyakit komorbid, yaitu 61,6% (Tabel II).

**Tabel II.** Data diagnosa dan komorbid pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Provinsi Lampung

Diagnosa dan Komorbid	Jumlah (n=281)	Persentase
Tipe Skizofrenia		
Skizofrenia Paranoid (F 20.0)	266	94,66%
Skizofrenia Hibefrenik (F20.1)	10	3,56%
Skizofrenia Tak Terinci (F20.3)	5	1,78%
Komorbid		
Ada	173	61,9 %
tidak	108	38,1 %

Gambar 1 memperlihatkan distribusi penyakit komorbid pasien skizofrenia yang dirawat inap di RSJ Provinsi Lampung. Penyakit komorbid terbanyak pada pasien di penelitian ini

adalah tifoid (44,07%) diikuti leukositosis (16,97%), zat psikoaktif (6,78%), hipertensi (4,24%) dan asma (3,39%).



**Gambar 1.** Profil penyakit komorbid pasien skizofrenia yang dirawat inap di RSJ Provinsi Lampung

Beberapa penelitian memperlihatkan hasil yang serupa dimana skizofrenia paranoid merupakan diagnosa terbanyak untuk pasien skizofrenia yang memperoleh rawat inap (Fadilla & Puspitasari, 2016; Aryani & Sari, 2016; Resmiati *et al.*, 2023). Namun, penelitian lain memperlihatkan hasil yang berbeda dimana skizofrenia tak terinci menjadi diagnosa skizofrenia terbanyak pada pasien rawat inap (Maylani *et al.*, 2018; Sulampoko, 2021). Skizofrenia paranoid ditandai dengan gejala positif yang dominan dan gejala negatif yang tidak dominan. Gejala positif yang timbul berupa

waham atau halusinasi auditorik (DiPiro *et al.*, 2020).

Gambaran pola penyakit komorbid pada penelitian ini sejalan dengan hasil karakteristik pasien yang memperlihatkan rata-rata kadar leukosit pada pasien adalah sebesar  $13052,48 \pm 1082,20$ . Akan tetapi kekurangan pada penelitian ini tidak diperolehnya data pemeriksaan laboratorium untuk hasil pemeriksaan tifoid agar dapat menekankan keabsahan dari diagnosa komorbid tifoid.

Sejumlah penelitian mendokumentasikan bahwa skizofrenia dikaitkan dengan berbagai gangguan kejiwaan dan penyakit komorbid medis. Diperkirakan 74,9% pasien dengan gangguan jiwa memiliki setidaknya satu diagnosis medis penyerta (Abdullah *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020).

Penyakit komorbid dapat dikaitkan dengan perilaku tidak sehat (seperti kurang olahraga, pola makan yang buruk, merokok), dukungan sosial yang buruk, atau kurangnya akses terhadap layanan kesehatan, gangguan penilaian atau perawatan diri yang buruk serta efek samping pengobatan psikiatri (Dendiana *et al.*, 2024; Goldman *et al.*, 2020).

Orang yang terdiagnosis skizofrenia memiliki peluang besar terdiagnosa infeksi (Nielsen *et al.*, 2016). Sebuah penelitian kohort di Swedia melaporkan peningkatan

risiko pneumonia pada penderita skizofrenia (Crump *et al.*, 2013) dan penelitian di Finlandia pasien skizofrenia berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi paru-paru dan penyakit pernafasan (Parti *et al.*, 2015). Pasien skizofrenia mengalami peningkatan stressor. Respons fisiologis berupa pemicu stres berdampak besar pada fungsi sistem imun dan respon inflamasi. Hal ini berdampak kepada kerentanan akan terjadinya infeksi selama periode stress atau tingkat keparahan infeksi menjadi lebih buruk selama periode stres. Adanya penurunan kemampuan kognitif untuk menjaga kebersihan diri dan rendahnya status gizi pasien yang disebabkan rendahnya pendapatan berperan untuk berkontribusi terjadinya peningkatan infeksi pada pasien skizofrenia (Fillman *et al.*, 2014; Nielsen *et al.*, 2014).

Sebuah studi literature review memperlihatkan hubungan antara gangguan mental dengan peningkatan variabilitas tekanan darah (Shahimi *et al.*, 2022). Sebuah hipotesis menyatakan bahwa, penyakit hipertensi pada pasien skizofrenia disebabkan oleh rendahnya kesadaran pasien akan risiko kardiovaskular serta rendahnya kemungkinan pasien untuk berkonsultasi dengan dokter umum terhadap gejala hipertensi yang (Smith *et al.*, 2013). Sebuah studi tentang risiko kardiometabolik pasien skizofrenia episode pertama menyebutkan

persentase prehipertensi 39,9% dan hipertensi 10% (Correll *et al.*, 2014; Dania, Barliana, *et al.*, 2019).

Prevalensi ini berhubungan dengan gaya hidup tidak sehat pada pasien dan interaksi obat antipsikotik yang diberikan. Antipsikotik atipikal yang bekerja pada reseptor serotonin dan dopamine memiliki efek samping kardiovaskular seperti aritmia dan peningkatan tekanan darah. Beberapa referensi lain juga menyatakan bahwa jenis antipsikotik atipikal dapat menyebabkan hipotensi ortostatik (Dania *et al.*, 2019). Tingkat merokok pada penderita skizofrenia diperkirakan mencapai 70%. Perilaku ini diketahui berhubungan dengan kejadian risiko hipertensi (Smith *et al.*, 2013).

Sebuah *systematic review* memperlihatkan adanya penyakit komorbid pada pasien skizofrenia berhubungan signifikan dengan lama rawat inap pasien, biaya pengobatan yang lebih tinggi, dan peningkatan penggunaan layanan rawat inap (rehospitalisasi) (Janssen *et al.*, 2015; Kurnia *et al.*, 2015). Selain itu adanya penyakit komorbid akan meningkatkan jumlah obat yang harus dikonsumsi pasien, sehingga meningkatkan terjadinya polifarmasi yang berdampak kepada peningkatan potensi terjadinya permasalahan terkait obat (Resmiati *et al.*, 2023). Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk melihat hubungan antara



penyakit komorbid terhadap lama rawat inap, kejadian rehospitalisasi dan biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh pasien skizofrenia.

Penggunaan zat psikoaktif juga diketahui sebagai salah satu penyakit komorbid pada pasien skizofrenia. Prevalensi penggunaan zat psikoaktif pada pasien skizofrenia 47-70% dan mencapai 80% pada penggunaan tembakau (Khokhar *et al.*, 2018; Ward *et al.*, 2023). Adanya penyalahgunaan zat psikoaktif akan berdampak kepada perjalanan klinis penyakit yang selanjutnya meningkatkan kejadian rehospitalisasi (Khokhar *et al.*, 2018).

### C. Pola Pengobatan : Terapi Psikofarmaka dan Terapi Adjuvant

Hasil penelitian memperlihatkan rata-rata obat yang diperoleh pasien selama rawat inap 4-5 jenis obat dengan jumlah penggunaan antipsikotik 2-3 jenis obat (Tabel III).

**Tabel III.** Data pola terapi pasien skizofrenia rawat inap

Pola Terapi	Jumlah	Persentase
(n=281)		
Jumlah Obat	4,78 ± 0,59	
Jumlah Obat antipsikotik	2,01 ± 0,25	

Penggunaan obat antipsikotik kombinasi 2 antipsikotik merupakan pola terapi terbanyak, yaitu 81,85% diikuti kombinasi 3 jenis antipsikotik 9,61% dan terapi tunggal 8,54%,. Antipsikotik tipikal

lebih banyak digunakan dibandingkan atipikal. Risperidon adalah jenis antipsikotik tipikal terbanyak yang digunakan secara tunggal (5,69%) dan penggunaan 2 kombinasi terbanyak yaitu risperidone-klorpromazin (62,63%) dan risperidone-haloperidol (8,19%). Pola penggunaan antipsikotik pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Provinsi Lampung dapat dilihat pada Gambar 2.

Selain terapi utama obat golongan antipsikotik, pasien skizofrenia memperoleh terapi adjuvant yaitu obat antimuskarinik, *mood stabilizer*, antibiotik, antidepresan, antikonvulsan, hipnotik-sedatif, antihipertensi, dan hepatoprotektor.

Persentase terapi adjuvant tertinggi adalah penggunaan obat antimuskarinik yaitu 100%, diikuti dengan penggunaan *mood stabilizer* 56,70% dan antibiotik 41,28%. Persentase jenis adjuvant yang digunakan pada penelitian ini diperlihatkan pada Gambar 3.

Polifarmasi didefinisikan secara operasional berbeda pada setiap penelitian. Pada penelitian ini, polifarmasi diberikan batasan penggunaan lebih dari tiga jenis obat dan penggunaan dua atau lebih antipsikotik dimasukkan ke dalam polifarmasi antipsikotik (Yazici *et al.*, 2017). Berdasarkan studi di lima belas negara di Asia, prevalensi polifarmasi pada pasien skizofrenia adalah 42,2% dengan angka tertinggi di Vietnam (59,91%) dan

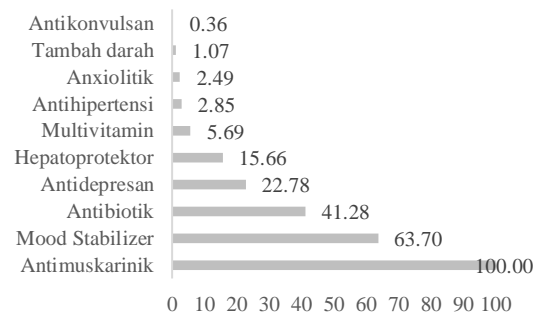
terendah di Myanmar (22,0%) (Yang *et al.*, 2018). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan negara-negara barat. Beberapa penelitian di Indonesia juga

memperlihatkan prevalensi terapi kombinasi antipsikotik yang tinggi (Nisa *et al.*, 2014; Saharuddin *et al.*, 2021).



Keterangan : HLP: Haloperidol, CPZ : Chlorpromazine, RIS : Risperidone, TFP : Trifloperazine, CLZ : Clozapine, ARIP : Aripiprazole

**Gambar 2.** Distribusi penggunaan antipsikotik pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Provinsi Lampung



**Gambar 3.** Distribusi penggunaan obat adjuvant pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Provinsi Lampung

Polifarmasi memiliki potensi yang merugikan, seperti kandungan dosis antipsikotik yang terlalu tinggi, efek samping ekstrapiramidal, gangguan kognitif dan interaksi obat, serta dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi obat, sehingga mengakibatkan pengobatan tidak memadai, peningkatan biaya pengobatan serta peningkatan risiko kematian (Baandrup, 2020; Kukreja *et al.*, 2013; Lin, 2020; Wang *et al.*, 2023). Akan tetapi, beberapa kondisi pasien memerlukan terapi polifarmasi, seperti peningkatan keparahan penyakit, pencegahan atau pengobatan efek samping serta peralihan ke obat lain (Lin, 2020; Yazici *et al.*, 2017).

Berdasarkan algoritma pengobatan untuk pasien skizofrenia, pemberian antipsikotik atipikal merupakan rekomendasi dalam terapi lini pertama (Azorin & Simon, 2020; Grover & Avasthi, 2019; Keepers *et al.*, 2020; Lehman *et al.*, 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013). Namun, jika respon terapi

tidak tercapai atau gejala psikotik masih muncul setelah pemberian monoterapi maka pemberian antipsikotik kombinasi dapat dipilih. Jenis dan kelas antipsikotik yang berbeda akan memiliki afinitas yang berbeda pada reseptor, oleh karena itu pemberian kombinasi antipsikotik diharapkan dapat saling melengkapi untuk reseptor yang berbeda dan dapat memberikan respon terapi yang lebih baik jika dibandingkan pemberian secara tunggal (Azorin & Simon, 2020; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013). Penelitian sistematis review terkait penggunaan polifarmasi antipsikotik dalam rentang tahun 1995-2020 memperlihatkan bukti bahwa penggunaan polifarmasi antipsikotik didasarkan pada studi efikasi dan efektivitas. Kombinasi antipsikotik dapat membantu menargetkan reseptor yang lebih luas (Azorin & Simon, 2020). Pada Tabel IV yang dikutip dari panduan kombinasi dan augmentasi antipsikotik memperlihatkan jenis antipsikotik

berdasarkan afinitasnya pada reseptor target.

Antipsikotik digolongkan menjadi antipsikotik tipikal dan antipsikotik atipikal. Antipsikotik generasi pertama “antipsikotik tipikal” adalah golongan obat yang mempunyai afinitas tinggi dalam menghambat dopamin 2 (D2), sehingga antipsikotik tipikal memiliki efek dalam

menangani gejala positif yang timbul namun secara umum tidak dapat memperbaiki gejala negatif (NHS Greater Glasgow and Clyde, 2020; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013; Wells *et al.*, 2015). Haloperidol dan chlorpromazine adalah dua jenis antipsikotik tipikal yang banyak digunakan.

**Tabel IV.** Jenis antipsikotik berdasarkan afinitasnya pada reseptor (NHS Greater Glasgow and Clyde, 2020)

Nama Obat	D2	5HT2a	M1	$\alpha 1$	H1
Risperidone	+++	+++	∅	+++	++
Aripiprazole	PAg	Antag	∅	∅	∅
Clozapine	++*	+++	+++	+++	+++
Olanzapine	++*	+++	++	++	+++
Quetiapine	++	++	∅	++	+++
Chlorpromazine	+	+++	++	+++	+++
Haloperidol	+++	++	+	++	+

Keterangan : +++ : high affinity; ++ : moderate affinity; + : low affinity; ∅ : very low affinity; PAg - partial agonist with very high affinity; Antag – antagonist

\*olanzapine & clozapine have D2 limbic selectivity

Haloperidol bekerja dengan memblokir reseptor D2 yang pemberiannya diindikasikan untuk mengatasi penderita dengan gejala dominan gaduh, gelisah, hiperaktif dan sulit tidur (DiPiro *et al.*, 2020). Haloperidol berguna untuk menenangkan keadaan mania pasien psikosis atau untuk pasien dengan gejala positif yang dominan (DiPiro *et al.*, 2020). Akan tetapi, efek samping ekstrapiramidal pada penggunaan haloperidol diketahui

timbul pada 80% pasien yang memperoleh terapi (Stroup *et al.*, 2000). Klorpromazine merupakan contoh lain dari antipsikotik tipikal yang termasuk ke dalam golongan fenotizaine. Obat ini bekerja pada beberapa reseptor yaitu norepinephrine, asetilkolin, histamin dan dopamine, namun afinitas pada reseptor dopaminergik D2 lebih lemah dibandingkan haloperidol (DiPiro *et al.*, 2020; NHS Greater Glasgow and Clyde, 2020). Klorpromazin memiliki profil

efektifitas dan keamanan yang diindikasikan untuk mengatasi sindrom psikosis dengan gejala dominan apatis, hipoaktif, waham dan halusinasi (DiPiro *et al.*, 2020; Lehman *et al.*, 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013). Klorpromazin menimbulkan efek sedasi yang disertai acuh tak acuh terhadap rangsangan dari lingkungan. Pada penggunaan chlorpromazine diketahui adanya gejala sisa pada 50% pasien, timbulnya tingkat kekambuhan sebesar 20% pada pasien yang patuh, dan adanya efek samping ekstrapiramidal, termasuk *tardie dyskinesia* sebesar 5% per tahun (Stroup *et al.*, 2000).

Antipsikotik atipikal atau antipsikotik generasi kedua berbeda dengan antipsikotik tipikal. Antipsikotik atipikal mampu mengurangi efek samping dari antipsikotik tipikal dengan cara mengurangi afinitas terhadap reseptor dopamin D2. Namun, antipsikotik ini memiliki afinitas terhadap reseptor dopamin 4, serotonin, histamin, reseptor muskarinik, reseptor alfa adrenergik dan afinitas terhadap neuroreseptor lainnya (DiPiro *et al.*, 2020; NHS Greater Glasgow & Clyde, 2020). Antipsikotik atipikal memiliki efektifitas memperbaiki gejala negatif dan positif dan memiliki efektifitas yang baik pada pasien yang didiagnosa resisten terhadap antipsikotik. Referensi yang ada memperlihatkan bahwa

antipsikotik atipikal memiliki efek samping ekstrapiramidal yang lebih kecil dibandingkan antipsikotik tipikal. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian antipsikotik atipikal adalah timbulnya gejala sindrom metabolik seperti peningkatan berat badan, hiperlipidemia, dan diabetes melitus (DiPiro *et al.*, 2020; NHS Greater Glasgow and Clyde, 2020).

Risperidone adalah salah satu jenis antipsikotik atipikal yang banyak digunakan pada penelitian ini baik secara kombinasi atau tunggal. Risperidone merupakan turunan benzisoksazol yang memiliki afinitas tinggi pada reseptor 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> dan pada reseptor alfa-1 tetapi afinitas obat pada reseptor H<sub>1</sub> dan alfa-2 rendah (DiPiro *et al.*, 2020; NHS Greater Glasgow & Clyde, 2020). Oleh karena itu, obat ini diindikasikan untuk terapi skizofrenia gejala negatif maupun positif. Risperidone umum dikombinasi dengan klorpromazin dan klorpromazin disebabkan afinitas klorpromazin yang tinggi pada reseptor D<sub>2</sub> sehingga efektif untuk pasien yang kurang berespon pada penggunaan risperidone tunggal terutama pada pasien yang memiliki gejala positif disertai gangguan tidur (Keepers *et al.*, 2020; Lehman *et al.*, 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013).

Pemilihan jenis antipsikotik tidak hanya melihat faktor repons yang timbul, namun ada beberapa faktor lain yang

diperhatikan dalam pemilihan jenis antipsikotik. Beberapa faktor yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan jenis antipsikotik adalah respon pengobatan masa lalu, biaya pengobatan, komorbiditas, efek samping, preferensi pasien atau keluarga, rute pemberian yang tepat, obat lain yang digunakan secara bersamaan, ketidakpatuhan penggunaan obat dan adanya resistensi pengobatan (Patel *et al.*, 2014). Di Indonesia, sebagian besar pasien skizofrenia melakukan pembayaran dengan asuransi BPJS (Dania, *et al.*, 2019; Desy, 2018; Laila *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian yang ada di RSJ Provinsi Lampung memperlihatkan 90% pasien di RSJ Provinsi Lampung berobat menggunakan asuransi dari badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) (Suri *et al.*, 2021). Oleh karena itu, faktor *cost-effectiveness* menjadi salah satu faktor yang berpengaruh dalam pemberian terapi pasien skizofrenia.

Pola terapi pada pasien skizofrenia berbeda-beda di masing-masing RSJ. Pada RSJ Ernaldi bahar, pola pengobatan terbanyak pasien skizofrenia menggunakan terapi risperidone-klozapin (Saharuddin *et al.*, 2021). Jika merujuk kepada algoritma pengobatan, klozapin merupakan terapi yang direkomendasikan untuk diberikan baik secara tunggal atau kombinasi (Keepers *et al.*, 2020; Lehman *et al.*, 2010;

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013).

Pada penelitian ini, kombinasi risperidone-klorpromazin merupakan kombinasi yang banyak digunakan. Antipsikotik atipikal lebih mahal jika dibandingkan dengan antipsikotik tipikal (Handayani *et al.*, 2017). Pada manajemen psikososial penggunaan antipsikotik tipikal seperti klorpromazin dipilih untuk dikombinasikan dengan antipsikotik atipikal tidak hanya dikarenakan adanya efek sedasi, akan tetapi harga yang lebih murah menjadi faktor pertimbangan. Namun, pada pemberian kombinasi klorpromazin dengan antipsikotik atipikal perlu mempertimbangkan apakah efek samping yang timbul masih dapat diterima oleh pasien dan perlu selalu dilakukan monitoring tanda-tanda vital pasien (Stroup *et al.*, 2000).

Pemberian terapi adjuvant seperti pada penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian lainnya. Pada beberapa penelitian memperlihatkan penambahan obat golongan antimuskarinik, hipnotik sedatif, *mood stabilizer* (antikovulsan) dan antidepresan umum ditambahkan bersama dengan terapi antipsikotik (NHS Greater Glasgow & Clyde, 2020; Nisa *et al.*, 2014).

Efek samping yang sering muncul dari penggunaan antipsikotik adalah *ekstrapiramidal syndrome* (EPS) yang meliputi parkinson, akatisia, dystonia akut

dan tardif dyskinesia (DiPiro *et al.*, 2020; NHS Greater Glasgow & Clyde, 2020). Penambahan terapi antimuskarinik pada pasien skizofrenia ditujukan untuk menekan gejala EPS yang timbul. Literatur yang ada menyatakan bahwa penggunaan profilaksis antimuskarinik tidak dianjurkan, terapi dianjurkan diberikan ketika pasien dipastikan mengalami efek samping ekstrapiramidal. Jika diperlukan, pemberian dosis rendah dalam waktu singkat perlu dipilih (DiPiro *et al.*, 2020; Natari *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2014). Sebuah studi literatur tentang efek penggunaan antimuskarinik menyatakan bahwa obat tersebut mempunyai efek yang merugikan seperti penurunan fungsi kognitif, perubahan perilaku, dan penurunan fungsi memori (Zulkifli & Febriyana, 2015). Namun, pada penelitian ini dan beberapa penelitian terkait pola pengobatan pasien skizofrenia, persentase penggunaan antimuskarinik, yaitu thriheksifenidil tergolong tinggi (Dania, *et al.*, 2019; Desy, 2018; Aryani & Sari, 2016; Saharuddin *et al.*, 2021). Penggunaan antimuskarinik jangka panjang perlu dilakukan monitoring.

Gejala depresi merupakan domain gejala yang dapat terjadi selama perjalanan penyakit skizofrenia. Prevalensi depresi pada skizofrenia berkisar antara 25%-81%. (Abdullah *et al.*, 2020). Adanya gejala depresi pada pasien skizofrenia berdampak

kepada penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko bunuh diri, dan peningkatan kekambuhan. Penambahan antidepresan dianggap perlu diberikan pada pasien skizofrenia yang digunakan pada depresi pasca-psikotik (DiPiro *et al.*, 2020; Natari *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2014). Golongan antiansietas seperti benzodiazepin memiliki efek meningkatkan tidur dengan cara mempercepat proses tidur, sehingga penambahan terapi pada pasien skizofrenia menargetkan pengelolaan agitasi dan gangguan tidur. Selain itu, obat golongan ini dapat menekan gejala akatisia dan sindrom neuroleptik maligna yang timbul disebabkan pemberian antipsikotik (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013; Stroup *et al.*, 2000).

Asam valporat jika merujuk kepada referensi buku farmakologi dikelompokkan ke dalam golongan antikonvulsan, akan tetapi pada pasien skizofrenia penggunaan obat ini diindikasikan sebagai *mood stabilizer*. Terapi *mood stabilizer* diresepkan pada pasien yang gelisah, terlalu aktif atau pasien yang memiliki gejala afektif yang tidak merespons obat. Terapi ini diketahui dapat mengontrol gejala impulsif dan agresif yang timbul pada pasien skizofrenia (Horowitz *et al.*, 2014).

Penambahan obat hepatoprotektor pada pasien skizofrenia ditujukan untuk menjaga fungsi sel hati dan membantu

mempercepat penyembuhan pada kerusakan hati. Obat golongan psikiatri termasuk ke dalam tiga besar obat yang terlibat dalam hepatotoksisitas, setelah obat neuron dan anti-infeksi. Prevalensi kejadian kerusakan hati yang diinduksi penggunaan obat psikofarmaka sulit ditentukan. Hal ini disebabkan data yang tersedia mengenai toksisitas hati akibat obat sebagian besar berasal dari kasus yang dilaporkan dan dari hasil uji klinis dan penelitian lain (Telles-Correia *et al.*, 2017; Vukotić *et al.*, 2021). Antipsikotik dan antidepresan merupakan obat yang perlu memperoleh perhatian dalam penggunaannya (Vukotić *et al.*, 2021).

Antibiotik pada penelitian ini juga merupakan salah satu obat yang banyak diresepkan pada pasien skizofrenia. Penggunaan antibiotik linear dengan pola penyakit komorbid pada pasien yang diketahui infeksi (leukositosis dan tifoid) menjadi diagnosa komorbid utama. Tifoid adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan pedoman yang ada merekomendasikan antibiotik, terutama golongan cephalosphorine sebagai terapi utama (Bhandari *et al.*, 2024; Kuehn *et al.*, 2022). Berlaku hal yang sama pada leukositosis dimana menandakan adanya infeksi bakteri pada pasien sehingga antibiotik menjadi terapi yang dipilih pada pengobatan (Mank *et al.*, 2024).

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh, penelitian ini menyimpulkan bahwa diagnosa infeksi (tipoid dan leukositosis) dan penggunaan zat psikoaktif merupakan penyakit komorbid utama pada pasien skizofrenia dengan pola terapi berupa polifarmasi (penggunaan 4-5 jenis obat) yaitu kombinasi 2 antipsikotik dan penambahan terapi adjuvant.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, khususnya Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pihak RSJ Provinsi Lampung.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, H. M., Azeb Shahul, H., Hwang, M. Y., & Ferrando, S. (2020). Comorbidity in Schizophrenia: Conceptual Issues and Clinical Management. *FOCUS*, 18(4), 386–390.  
<https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200026>
- American Psychiatric Association. (2020, August). *What is Schizophrenia?* <https://www.psychiatry.org/>
- Aryani, F., & Sari, O. (2016). Gambaran pola penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di ruang rawat inap



- rumah sakit jiwa. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi. Journal of Management and Pharmacy Practice*, 6(1), 35-40. <https://doi.org/10.22146/jmpf.236>
- Azorin, J. M., & Simon, N. (2020). Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 16(12), 1175–1186. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646>
- Baandrup, L. (2020). Polypharmacy in schizophrenia. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 126(3), 183-192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13384>
- Bhandari, J., Thada, P. K., Hashmi, M. F., & DeVos, E. (2024). *Typhoid Fever*. Treasure Island (FL): StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557513/>
- Choi, M. R., Eun, H. J., Yoo, T. P., Yun, Y., Wood, C., Kase, M., Park, J. II, & Yang, J. C. (2012). The effects of sociodemographic factors on psychiatric diagnosis. *Psychiatry Investigation*, 9(3), 199–208. <https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.3.199>
- Correll, C. U., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., Marcy, P., Addington, J., Estroff, S. E., Robinson, J., Penn, D. L., Azrin, S., Goldstein, A., Severe, J., Heinssen, R., & Kane, J. M. (2014). Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1350–1363. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1314>
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *Am J Psychiatry*, 170(3), 324-333. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>
- Dania, H., Barliana, M., Perwitasari, D., & Abdulah, R. (2019). Effect of atypical antipsychotic on blood pressure in inpatients with schizophrenia of Prof. Dr. Soerojo Mental Health Hospital Magelang. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 11(8), S580–S586. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_211\\_19](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_211_19)
- Dania, H., Faridah, I. N., Rahmah, K. F., Abdulah, R., Barliana, M. I., & Perwitasari, D. A. (2019). Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul, Yogyakarta. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(1), 19-30. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.19>
- Dendiana, M. B. K. K., Nasrullah, B. T., & Rakhmawatie, M. D. (2024). Evaluasi Peresepan Obat Pasien Skizofrenia Lanjut Usia di Unit Rawat Inap RSUD dr.R.Seodjati Seomodardjo Purwodadi Indonesia. *Jurnal Medika Malahayati*, 8(3), 690-699. <https://doi.org/10.33024/jmm.v8i3.14531>
- Depkes RI. (2005). Drug Related Problems. *Pharmaceutical Care for Diabetes Mellitus Disease*, 55.
- Ratnasari, I. D. (2018). Analisis Drug Related Problems Penggunaan Antipsikotik Pada Penderita Schizophrenia Dewasa Di Rumah Sakit Jiwa X Surabaya. *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 7(1), 721-735. <https://journal.ubaya.ac.id/index.php/jimus/article/view/1192/965>
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., &



- American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868–872.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Laporan Riskesdas 2013*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Laporan Riskesdas 2018*.
- Khokhar, J. Y., Dwiel, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194, 78–85.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
- Kuehn, R., Stoesser, N., Eyre, D., Darton, T. C., Basnyat, B., & Parry, C. M. (2022). Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010452.pub2>
- Kukreja, S., Kalra, G., Shah, N., & Shrivastava, A. (2013). Polypharmacy in psychiatry: A review. *Mens Sana Monographs*, 11(1), 82–99.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1229.104497>
- Kurnia, F. Y. P., Tyaswati, J. E., & Abrori, C. (2015). Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kekambuhan pada Pasien Skizofrenia di RSD dr. Soebandi Jember. *E-Journal Pustaka Kesehatan*, 3(3), 400–407.  
<https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/2998>
- Laila, N. H., Mahkota, R., Shivalli, S., Bantas, K., & Krianto, T. (2019). Factors associated with pasung (physical restraint and confinement) of schizophrenia patients in Bogor regency, West Java Province, Indonesia 2017. *BMC Psychiatry*, 19(162), 1–8.  
<https://doi.org/10.1186/s12888-019-2138-z>
- Lehman, A. F., Jeffrey Lieberman, C. A., Lisa Dixon, V.-C. B., Thomas McGlashan, M. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Julie Kreyenbuhl, M., McIntyre, J. S., Anzia, D. J., Cook, I. A., Finnerty, M. T., Johnson, B. R., Ninger, J. E., Summergrad, P., Woods, S. M., Yager, J., Pyles, R., Ann Barnovitz, M., Hafter Gray, S., ... Regier, D. A. (2010). *The Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia*.  
<http://www.appi.org/CustomerService/Pages/Permissions.aspx>
- Lin, S. K. (2020). Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(2), 125–131.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
- Mank, V., Azhar, W., & Brown, K. (2024, April 21). *Leukocytosis*. Treasure Island (FL): StatPearls; SAGE Publications Inc.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/>
- Maylani, R. Y., Fadraersada, J., & Ramadhan, A. M. (2018). Studi Pemberian Antipsikotik terhadap Beberapa Jenis Skizofrenia Di RSJD Atma Husada Mahakam Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8, 267–275.  
<https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.333>
- Natari, R. B., Sukandar, E. Y., & Sigit, J. I. (2012). Antipsychotic Use Evaluation on First Episode Schizophrenic Patients at Jambi Psychiatric Hospital. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(4), 159–165.  
<https://doi.org/10.5614/api.v37i4.4624>

- NHS Greater Glasgow and Clyde. (2020). *Combination Antipsychotic Augmentation Guidance*. <https://ggcmedicines.org.uk/>
- Nielsen, P. R., Benros, M. E., & Mortensen, P. B. (2014). Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: A population-based cohort study with linkage of danish national registers. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(6), 1526–1532. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt200>
- Nielsen, P. R., Laursen, T. M., & Agerbo, E. (2016). Comorbidity of schizophrenia and infection: a population-based cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *51*(12), 1581–1589. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1297-1>
- Nisa, A., Yulita Fitriani, V., & Ibrahim, A. (2014). Karakteristik Pasien Dan Pengobatan Penderita Skizofrenia Di RSJD ATMA Husada Mahakam Samarinda. *J. Trop. Pharm. Chem.*, *2*(5), 292-300. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v2i5.78>
- Partti, K., Vasankari, T., Kanervisto, M., Perälä, J., Saarni, S. I., Jousilahti, P., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2015). Lung function and respiratory diseases in people with psychosis: Population-based study. *British Journal of Psychiatry*, *207*(1), 37–45. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.141937>
- Patel, R. K., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*, *39*(9), 638. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4159061/>
- Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI. (2017). *Info Datin Kesehatan Jiwa*.
- Resmiati, W., Arozal, W., & Laksmiawati, D. R. (2023). Identifikasi Drug Related Problems pada Pasien Skizofrenia dengan Komorbid di RSJ dr. H Marzoeki Mahdi. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, *20*(01), 12–19. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v0i0.15486>
- Saharuddin, Ikawati, Z., & Kristanto, C. S. (2021). Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ Dr. Ernaldi Bahar Palembang. *Majalah Farmaseutik*, *17*(2), 206–216. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.58508>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2013). *Management of Schizophrenia: A National Clinical Guideline*. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
- Shahimi, N. H., Lim, R., Mat, S., Goh, C. H., Tan, M. P., & Lim, E. (2022). Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *BioMedical Engineering Online*, *21*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12938-022-00985-w>
- Smith, D. J., Langan, J., McLean, G., Guthrie, B., & Mercer, S. W. (2013). Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: Cross-sectional study. *BMJ Open*, *3*(4), e002808. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002808>
- Stroup, T. S., A. Lieberman, J., S. Swartz, M., & McEvoy, J. P. (2000). Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, *2*(4), 373-379. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2000.2.4/tstroup>
- Sulampoko, P. (2021). *Evaluasi Pola Pengobatan Pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap Di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta*. Universitas Islam Indonesia.

- Suri, N., Natari, R. B., & Putri, G. J. (2021). Polypharmacy and outpatient attendance of people with schizophrenia in Indonesia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 30(S1), 300. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5305>
- Telles-Correia, D., Barbosa, A., Cortez-Pinto, H., Campos, C., Rocha, N. B. F., & Machado, S. (2017). Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(1), 26. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.26>
- Vukotić, T. N., Đorđević, J., Pejić, S., Đorđević, N., & Pajović, S. B. (2021). Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*, 95(3), 767–789. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02963-4>
- Wang, X., Liu, K., Shirai, K., Tang, C., Hu, Y., Wang, Y., Hao, Y., & Dong, J. Y. (2023). Prevalence and trends of polypharmacy in U.S. adults, 1999–2018. *Global Health Research and Policy*, 8(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s41256-023-00311-4>
- Ward, H. B., Nemeroff, C. B., Carpenter, L., Grzenda, A., McDonald, W. M., Rodriguez, C. I., & Kraguljac, N. V. (2023). Substance use disorders in schizophrenia: Prevalence, etiology, biomarkers, and treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 39–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmip.2023.100106>
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy Handbook* (9th ed.). Mc Graw-Hill.
- World Health Organization. (2022a). *Schizophrenia*.
- World Health Organization. (2022b). *Transforming mental health for all*.
- Yang, S. Y., Chen, L. Y., Najooan, E., Kallivayalil, R. A., Viboonma, K., Jamaluddin, R., Javed, A., Hoa, D. T. Q., Iida, H., Sim, K., Swe, T., He, Y. L., Park, Y., Ahmed, H. U., De Alwis, A., Chiu, H. F. K., Sartorius, N., Tan, C. H., Chong, M. Y., ... Lin, S. K. (2018). Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(8), 572–579. <https://doi.org/10.1111/pcn.12676>
- Yazici, E., S. Cilli, A., Yazici, A. B., Baysan, H., Ince, M., Bosgelmez, S., Bilgic, S., Aslan, B., & Erol, A. (2017). Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 13(1), 92–103. <https://doi.org/10.2174/1745017901713010092>
- Zulkifli, A., & Febriyana, N. (2015). *Efek Penggunaan Obat Antikolinergik Pada Pasien Skizofrenia Efek Penggunaan Obat Antikolinergik Pada Pasien Skizofrenia*. Universitas Gajah Mada.