

Kode>Nama Rumpun Ilmu :402/Farmakologi dan Farmasi Klinik

**LAPORAN KEMAJUAN HIBAH PENELITIAN
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS
TAHUN ANGGARAN 2020**



**INTERAKSI FARMAKOKINETIKA ANTARA RISPERIDON DENGAN FLUOXETINE
PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN**

Oleh :

KETUA

Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D

Anggota :

- 1. apt. Fitri Rachmaini, M.Si (Anggota)**
- 2. Hikmah Dian Aljazain (Mahasiswa)**
- 3. Arriska Pawifi Thaitang (Mahasiswa)**

Dibiayai oleh Dana DIPA Fakultas Farmasi Universitas Andalas sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian nomor : 10/un16.10.D/pj.01./2020

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
MARET 2020**

HALAMAN PENGESAHAN

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| Judul Penelitian | : | Interaksi Farmakokinetika Antara Risperidon dengan Fluoxetin Pada Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>) Jantan |
| Kode>Nama Rumpun Ilmu | : | 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik |
| Ketua Peneliti | | |
| a. Nama Lengkap | : | Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D |
| b. NIDN | : | 0013047407 |
| c. Jabatan Fungsional | : | Guru Besar |
| d. Program Studi | : | Farmasi |
| e. Nomor HP | : | 081374024514 |
| f. Alamat e-mail | : | fatmasriwahyuni@gmail.com |
| g. ID Sinta | : | 259369 (Score: 13.19) |
| h. Scopus h-index | : | 5 |
| Anggota Peneliti | | |
| a. Nama Lengkap | : | apt. Fitri Rachmaini, M.Si. |
| b. NIDN | : | 0025039302 |
| c. Program Studi | : | Farmasi |
| d. Nomor HP | : | 082172298286 |
| e. Alamat e-mail | : | f.rachmaini@gmail.com |
| f. ID Sinta | : | 6708335 (Score : 0.06) |
| g. Scopus h-index | : | 1 |
| Anggota Peneliti | | |
| a. Nama Lengkap | : | Hikmah Dian Aljazain |
| b. No BP | : | 1711011027 |
| c. Program Studi | : | Farmasi |
| d. Nomor HP | : | 083180234743 |
| e. Alamat e-mail | : | hikmahaljazain@gmail.com |
| Anggota Peneliti | | |
| a. Nama Lengkap | : | Arriska Pawifi Thaitang |
| b. No BP | : | 1711013031 |
| c. Program Studi | : | Farmasi |
| d. Nomor HP | : | 082252730119 |
| e. Alamat e-mail | : | arriskapawifithaitang@gmail.com |
| Biaya Penelitian | : | Rp. 25.000.000,- (dua puluh lima juta rupiah) |
| | | <p>Padang, 30 November 2020</p> <p>Ketua Peneliti,</p> <p><u>Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D.</u> NIP. 19740413 200604 2 001</p> |

Menyetujui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D.
NIP. 19740413 200604 2 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Andalas

apt. Lili Fitriani, M.Pharm, Sc.
NIP. 19850717 200912 2 003

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Usulan:

INTERAKSI FARMAKOKINETIKA ANTARA RISPERIDON DENGAN FLUOXETIN PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN

2. Tim Peneliti

| No | Nama / NIDN | Instansi Asal | Jabatan | Bidang Ilmu | Alokasi Waktu (jam/minggu) |
|----|---|---------------------|---------|-------------|----------------------------|
| 1 | Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph. D (NIDN 0013047407) | Universitas Andalas | Ketua | Farmasi | 24 |
| 2 | apt. Fitri Rachmaini, M.Si. (NIDN 0025039302) | Universitas Andalas | Anggota | Farmasi | 24 |
| 3 | Hikmah Dian Aljazain | Universitas Andalas | Anggota | Farmasi | 24 |
| 4 | Arriska Pawifi Thaitang | Universitas Andalas | Anggota | Farmasi | 24 |

3. Objek Penelitian

Objek penelitian adalah mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 22,3-31,7 gram sebanyak 45 ekor. Hewan ini belum pernah digunakan untuk percobaan serta menunjukkan perilaku normal. yang menerima terapi kombinasi risperidon dengan fluoksetin. Fluoksetin dan metabolit aktifnya merupakan inhibitor poten CYP2D6 dan inhibitor sedang CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4. Risperidon dimetabolisme oleh 9-hidroksilasi, suatu reaksi yang dimediasi oleh CYP2D6 dan CYP3A4. Hal ini menyebabkan rasio plasma risperidon meningkat jika digunakan bersama dengan fluoksetin, berarti 9- *hydroxylation* dihambat oleh fluoksetin melalui penghambatan CYP2D6. Efek negatif dari meningkatnya rasio plasma risperidone adalah menyebabkan terjadinya tremor, akatisia, dan gejala parkinson.

4. Masa pelaksanaan

Mulai: Mei 2020

Selesai: Mei 2021

5. Lokasi penelitian

Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Andalas

6. Instansi lain yang terlibat

-

7. Temuan yang ditargetkan

Fluoxetin merupakan antidepresan bersifat inhibitor sedangkan fenitoin bersifat induktor. Pada prinsipnya, penggunaan bersamaan antara obat yang dimetabolisme oleh enzim hati dengan obat lain yang bersifat inhibitor atau induktor akan meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat. Fluoxetin menggantikan ikatan antara risperidon dengan protein plasma sehingga metabolisme risperidon terhambat. Kadar risperidon dalam serum menurun sedangkan fraksi bebas risperidon meningkat. Kondisi ini dapat memicu terjadinya toksisitas risperidon dalam serum pada dosis terapeutik sehingga mengakibatkan peningkatan efek farmakologi dari risperidon. Dengan demikian penelitian terkait monitoring fraksi bebas dan kadar risperidon dalam serum menjadi dasar penyesuaian dosis risperidon saat terapi fluoxetin dimulai atau dihentikan.

8. Kontribusi mendasar pada bidang ilmu

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penyesuaian dosis dari kombinasi fluoxetine dengan risperidon pada pasien depresi.

9. Rencana luaran dan publikasi

Luaran dari penelitian ini direncanakan berupa presentasi pada konferensi ilmiah nasional/internasional. Hasil penelitian ini juga direncanakan untuk dapat diterbitkan pada jurnal internasional bereputasi (terindex scopus)

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| Halaman Pengesahan | i |
| Identitas dan Uraian Umum | iii |
| Daftar Isi | v |
| Daftar Tabel | vi |
| Daftar Gambar | vii |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 Interaksi Obat | 4 |
| 2.2 Skizofrenia | 10 |
| 2.3 Antipsikotik | 21 |
| 2.4 Antidepresan | 22 |
| 2.5 Risperidon | 25 |
| 2.6 Fluoxetin | 27 |
| BAB III METODE PENELITIAN | |
| 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian | 30 |
| 3.2 Alat, Bahan, dan Hewan Percobaan | 30 |
| 3.3 Prosedur Kerja | 30 |
| BAB IV KEMAJUAN HASIL PENELITIAN | |
| 4.1 Penyiapan Hewan Uji | 35 |
| DAFTAR PUSTAKA | 37 |
| LAMPIRAN | 41 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Kriteria diagnostik bagi skizofrenia | 15 |
| Tabel 2. Data hasil aklimatisasi hewan uji | 35 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|-------------------------------------|----|
| Gambar 1. Rumus struktur risperidon | 25 |
| Gambar 2. Rumus struktur fluoksetin | 27 |

BAB I PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kesehatan jiwa merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang menjadi perhatian dunia (1). Gangguan jiwa yang sering di temui antara lain gangguan cemas, gangguan depresi, bipolar, skizofrenia dan demensia. Data WHO pada tahun 2016 menunjukkan sekitar 35 juta orang yang mengalami depresi, 60 juta orang dengan gangguan bipolar, 21 juta orang dengan skizofrenia, dan 47,5 juta orang dengan demensia. Dampak dari gangguan jiwa tersebut menimbulkan disabilitas dan menurunkan produktivitas masyarakat sedangkan beban biaya cukup besar (1). Penderita gangguan jiwa di Indonesia meningkat setiap tahunnya (2). Sumatera Barat menempati posisi ke 7 kasus skizofrenia tertinggi di Indonesia dan pasien skizofrenia yang berobat adalah sekitar 9% sedangkan 91% lainnya tidak berobat (3).

Terapi utama pada pasien skizofrenia adalah antipsikotik dan antidepresan (4). Antipsikotik digunakan untuk mengatasi episode psikotik akut serta sebagai terapi rumatan untuk mencegah kekambuhan (5). Salah satu antipsikotik yang digunakan adalah risperidone (6). Risperidon merupakan derivat benzisoxazole dan termasuk ke dalam antipsikotik atipikal yang kemudian menjadi pengobatan lini pertama pada skizofrenia (6). Antidepresan digunakan untuk rasa tenang, rileks, serta hal-hal yang membuat nyaman jika digunakan sesuai dosis (7). Salah satu obat yang digunakan sebagai antidepresan adalah fluoksetin. Fluoksetin merupakan antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) (8).

Penggunaan antipsikotik sering dikombinasikan dengan obat lain sehingga menimbulkan interaksi obat. Pada penelitian Puspita (2019) di salah satu RS Jiwa di Jakarta pada tahun 2016 didapatkan dari 743 resep didapatkan sebanyak 694 lembar resep yang berinteraksi (93,41%) (4). Interaksi obat tersebut dibagi berdasarkan tingkat keparahan interaksi terbagi menjadi interaksi mayor, moderat dan minor (4). Interaksi

mayor didominasi oleh interaksi obat risperidon kombinasi fluoksetin sebanyak 29,24% (4). Penggunaan obat risperidon kombinasi fluoksetin di rumah sakit tersebut adalah 17,81% (4). Sedangkan penelitian tentang potensi interaksi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia yang dilakukan di RS Jiwa HB Saanin Padang menunjukkan adanya potensi interaksi obat sebanyak 75% dengan risperidon-fluoksetin sebanyak 9% (9).

Kombinasi risperidone dengan fluoksetin dipilih pada penelitian ini karena kedua obat tersebut sering digunakan sebagai kombinasi untuk mengobati skizofrenia. Risperidon sebagai antipsikotik atipikal yang memiliki harga terjangkau, efikasi dan manfaat yang lebih baik dalam mengatasi gejala positif dibandingkan antipsikotik tipikal sedangkan fluoksetin merupakan lini pertama terapi antidepresan sehingga kedua obat tersebut menjadi pilihan terapi kombinasi yang sering digunakan (4).

Penelitian internasional di Italia tentang penghambatan metabolisme risperidone oleh fluoksetin pada pasien skizofrenia menunjukkan peningkatan kadar risperidon di dalam darah (10). Sedangkan pada studi farmakokinetika lainnya terjadi peningkatan peningkatan konsentrasi risperidon plasma secara umum yang dapat ditoleransi dengan baik (11). Fluoksetin dan metabolit aktifnya merupakan inhibitor poten CYP2D6 dan inhibitor sedang CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4. Risperidon dimetabolisme oleh 9-hidroksilasi, suatu reaksi yang dimediasi oleh CYP2D6 dan CYP3A4 (10). Hal ini menyebabkan rasio plasma risperidon meningkat jika digunakan bersama dengan fluoksetin, berarti 9- *hydroxylation* dihambat oleh fluoksetin melalui penghambatan CYP2D6 (10). Efek negatif dari meningkatnya rasio plasma risperidone adalah menyebabkan terjadinya tremor, akatisia, dan gejala parkinson (12).

Parameter yang akan diamati di dalam penelitian ini adalah C_{maks} , T_{max} , dan $AUC(0-\infty)$ dengan melakukan pengukuran plasma darah pasien. Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang interaksi farmakokinetika antara risperidon dengan fluoksetin terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian:

1. Bagaimana efek farmakokinetika pemberian risperidon terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan?
2. Bagaimana pengaruh penambahan fluoksetin terhadap kadar risperidone dalam darah mencit putih (*Mus musculus*) jantan?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk menganalisa interaksi farmakokinetika antara obat risperidon dengan obat fluoksetin pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan.
2. Untuk mengetahui pengaruh penambahan fluoksetin terhadap kadar risperidone dalam darah mencit putih (*Mus musculus*) jantan

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1. Sebagai evaluasi dan acuan kebijakan dalam memberikan risperidon bersama fluoksetin.
2. Bagi masyarakat, diharapkan penelitian dapat memberikan manfaat dalam penggunaan kombinasi obat risperidon dengan fluoksetin pada penderita gangguan jiwa terutama pasien skizofrenia.
3. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan dan bahan untuk perbandingan sebagai dasar penelitian selanjutnya agar memperoleh hasil yang lebih baik.
4. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan untuk dapat memberikan kontribusi materi ilmu kefarmasian, khususnya dalam bidang farmasi klinis.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Interaksi Obat

2.1.1. Defenisi

Interaksi obat dapat terjadi jika efek suatu obat (*index drug*) berubah akibat adanya obat lain (*precipitant drugs*), makanan atau minuman (13). Interaksi obat merupakan perubahan suatu efek farmakologi disebabkan penggunaannya bersamaan dengan obat lainnya (14). Interaksi obat merupakan salah satu penyebab terjadinya *medication error* di negara berkembang (15).

Interaksi obat yang memang dikehendaki (*Desirable Drug Interaction*) dan yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interaction*) umumnya menyebabkan terjadinya peningkatan atau penurunan kadar plasma di dalam obat (13). Dampak negatif dari interaksi obat seperti penurunan efektivitas obat, peningkatan efek obat (toksik) hingga timbulnya reaksi obat yang merugikan (14). Peningkatan penggunaan obat merupakan salah satu faktor terjadinya interaksi obat (16).

2.1.2. Mekanisme Interaksi Obat

2.1.2.1. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik atau inkompatibilitas farmasetik bersifat langsung dan dapat dilihat secara fisik atau kimiawi (13). Interaksi ini terjadi sebelum pemberian obat dalam tubuh, ketika dua atau lebih dari obat dicampur sehingga mengalami perubahan organoleptik, aktivitas yang berkurang atau terganggunya aktivitas satu atau kedua obat dan pembentukan senyawa baru (17). Contohnya interaksi karbenisilin dengan gentamisin terjadi inaktivasi dan fenitoin dengan larutan dextrose 5% menyebabkan terjadinya presipitasi (13).

2.1.2.2. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dan dianggap penyebab kegagalan pengobatan atau toksisitas (15). Interaksi farmakokinetik terdiri atas:

1. Absorpsi obat

a. Interaksi secara langsung sebelum obat diabsorpsi

Berbagai interaksi obat dapat terjadi karena perubahan dalam penyerapan obat. Salah satunya adalah pembentukan kompleks tidak larut (khelesi) atau ketika obat berikatan dengan resin asam empedu. Contoh dari interaksi ini adalah interaksi antibiotika yaitu tetrasiklin serta ciprofloksasin dengan Ca, Al, Bi, dan Fe membentuk kelat yang tidak larut sehingga obat antibiotika tidak dapat diabsorpsi (12).

b. Terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal

Perjalanan obat melalui membran mukosa dengan difusi pasif sederhana tergantung kepada sejauh mana obat tersebut berada dalam bentuk lemak larut yang tidak terionisasi. Absorpsi diatur oleh pKa obat, kelarutan lemak, pH usus dan berbagai parameter lain yang berkaitan dengan formulasi farmasetik obat. Perubahan pH lambung yang diinduksi oleh antagonis reseptor H₂, penghambat pompa proton dan antasida yang mengandung Al/Mg telah terbukti secara signifikan mengurangi bioavailabilitas obat. Dengan demikian penyerapan asam salisilat oleh lambung jauh lebih besar pada pH rendah daripada pada pH tinggi (12).

c. Perubahan motilitas saluran cerna

Sebagian besar obat sebagian besar diserap di bagian atas usus kecil. Oleh karena itu, obat yang mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung dapat memengaruhi absorpsi. Contohnya adalah propantheline yang memperlambat pengosongan lambung dan mengurangi absorpsi parasetamol (12).

d. Induksi atau penghambatan protein transporter obat

Induksi atau inhibisi protein transporter obat akan menimbulkan interaksi transporter. Contohnya adalah digoxin merupakan substrat P-glikoprotein. Obat-obatan yang menginduksi protein ini adalah rifampisin yang dapat mengurangi ketersediaan hayati digoxin (12).

e. Malabsorpsi dikarenakan efek makanan

Penyerapan beberapa obat seperti digoxin dan metotreksat dapat terganggu dengan adanya neomisin (12).

2. Distribusi obat

a. Interaksi ikatan protein

Obat setelah diabsorpsi akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Beberapa obat secara total terlarut dalam cairan plasma, yang lainnya diangkut oleh beberapa molekul dalam larutan dan sisanya terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversibel. Hanya molekul tidak terikat yang tetap bebas dan aktif secara farmakologi (12)

b. Induksi atau inhibisi transport protein obat

Protein transporter obat dapat membatasi distribusi obat ke otak dan beberapa organ lain. Contohnya adalah P-glikoprotein. Protein ini secara aktif mengangkut obat keluar dari sel melalui difusi pasif. Oleh karena itu, obat yang merupakan penghambat transporter ini dapat meningkatkan penyerapan obat (12).

3. Metabolisme obat

a. Perubahan pada metabolisme lintas pertama

Beberapa obat meskipun dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk tidak berubah dalam urin, banyak diantaranya menjadi senyawa lipid kurang larut, sehingga lebih mudah diekskresikan oleh ginjal. Jika tidak demikian, banyak obat yang akan bertahan dalam tubuh dan terus memberikan efeknya untuk waktu yang lama. Perubahan ini disebut dengan metabolisme. Ada dua jenis reaksi utama metabolisme obat, yaitu reaksi tahap I (melibatkan oksidasi, reduksi atau hidrolisis) obat-obatan menjadi senyawa yang lebih polar. Sedangkan, reaksi tahap II melibatkan terikatnya obat dengan zat lain (misalnya asam glukuronat, yang dikenal sebagai glukuronidasi) untuk membuat senyawa tidak aktif. Sebagian besar reaksi oksidasi fase I dilakukan oleh enzim sitokrom P-450 (12)

b. Induksi enzim

Induksi obat dalam proses metabolisme obat berlaku terhadap obat-obat dan zat yang merupakan substrat enzim mikrosom hati sitokrom P450 (CYP). Beberapa insoenzim CYP yang penting adalah CYP2D6 (debrisoquin hidrosilase) yang aktivitasnya dihambat oleh obat-obat seperti kuinidin. CYP3A memetabolisme lebih dari 50% obat yang banyak digunakan. Enzim ini dihambat oleh ketokonazol,

eritromisin, itrakonazol, klaritromisin, diltiazem dan nefazodon (13).

Interaksi inhibitor CYP dengan substratnya menyebabkan peningkatan kadar plasma atau peningkatan bioavailabilitas sehingga aktivitas substrat meningkat dan menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Contohnya adalah interaksi triazolam (substrat) dengan ketokonazol (inhibitor) meningkatkan kadar substrat sehingga meningkatkan kadar bioavailabilitas (AUC) sebesar 12 kali yang mengakibatkan efek sedasi (13).

c. Inhibisi enzim

Inhibisi (penghambatan) enzim mengakibatkan penurunan metabolisme obat sehingga kadar obat meningkat. Perbedaannya dengan induksi enzim adalah efek yang ditimbulkannya lebih cepat sehingga toksisitas terjadi sangat cepat. Jalur metabolisme yang paling sering dihambat adalah oksidasi fase I oleh isoenzim sitokrom P450. Contohnya adalah peningkatan kadar sildenafil setelah ritonavir digunakan selama 7 hari. Hal ini terjadi karena ritonavir menghambat metabolisme sildenafil oleh CYP3A4. Selain oksidasi fase I, yang mengalami penghambatan adalah metabolisme konjugatif fase II (18).

d. Faktor genetik dalam metabolisme obat

Polimorfisme genetik dalam metabolisme obat menunjukkan isoenzim sitokrom P450 memiliki varian isoenzim dengan aktivitas yang berbeda. Contohnya adalah CYP2D6, dimana sebagian kecil populasi memiliki varian dengan aktivitas rendah dan digambarkan sebagai pemetabolisme yang buruk atau lambat (sekitar 5 hingga 10% pada ras kulit putih Kaukasia, 0 hingga 2% pada orang Asia dan orang kulit hitam). Kelompok mana yang termasuk dalam individu tertentu ditentukan secara genetik. Mayoritas yang memiliki isoenzim disebut pemetabolisme cepat atau ekstensif (18).

e. Interaksi isoenzim sitokrom P-450 dan obat yang diprediksi

SSRI dimetabolisme secara luas melalui system sitokrom P450. Sitokrom P450 tersusun dari banyak enzim, akan tetapi sebagian besar enzim tersebut dimetabolisme oleh tiga kelompok enzim dalam system ini., yaitu CYP1A2, CYP2D6, dan CYP3A4. Efek hambatan SSRI pada enzim-enzim tersebut memegang peranan penting dalam sebagian besar interaksi obatnya. Fluoksetin dan metabolitnya yakni norfluoksetin

serta parosektin merupakan inhibitor enzim CYP2D6 yang poten sehingga menghambat metabolisme obat antipsikotik. Selain itu, fluoksetin menghambat CYP219 hingga jumlah yang lebih sedikit (19).

4. Ekskresi obat

a. Perubahan pH urin

Reabsorpsi pasif obat bergantung pada sejauh mana obat tersebut berada dalam bentuk larut lemak yang terionisasi. Pada nilai pH tinggi (basa), obat asam lemah (pKa 3 sampai 7,5) sebagian besar berbentuk tidak larut lemak terionisasi sehingga tidak dapat berdifusi ke dalam sel tubulus dan dikeluarkan dari tubuh melalui urin dan sebaliknya untuk basa lemah (pKa 7,5 hingga 10,5). Dengan demikian perubahan pH obat dengan menaikkan pH dalam bentuk terionisasi akan menurunkan kadar obat, sedangkan menurunkan pH obat meningkatkan retensinya (18).

b. Perubahan sekresi aktif tubular ginjal

Perubahan sekresi aktif tubular ginjal karena kompetisi antara obat yang menggunakan sistem transpor aktif yang sama di tubulus ginjal. Misalnya probenesid mengurangi ekskresi penisilin dan obat lain karena probenesid menghambat sekresi ginjal obat anionik lainnya oleh transporter anion organik (OAT) (18).

c. Perubahan aliran darah ginjal

Aliran darah melalui ginjal dikendalikan dengan memproduksi vasodilatasi prostaglandin ginjal. Jika sintesis prostaglandin ini dihambat, ekskresi beberapa obat melalui ginjal akan berkurang (18).

d. Ekskresi bilier dan pintasan entero-hepatik

Sejumlah obat diekskresikan ke dalam empedu untuk membuatnya lebih larut di dalam air. Beberapa konjugat dimetabolisme menjadi senyawa utama yang diserap kembali oleh flora usus. Proses daur ulang ini memperpanjang masa tinggal obat di dalam tubuh, akan tetapi jika flora usus berkurang dengan adanya antibakteri, obat tersebut tidak didaur ulang dan diekskresikan lebih cepat (18).

2.1.2.3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek adiktif, sinergistik atau antagonistik tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetika lainnya (13). Pada interaksi ini, efek satu obat dapat diubah dengan adanya obat lain di tempat kerjanya (18). Umumnya, interaksi farmakodinamik dapat diperkirakan apabila mekanisme obat sudah diketahui sehingga interaksi ini dapat dihindari (13).

1. Interaksi sinergik

Pemberian dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersama maka efek yang ditimbulkan menjadi aditif. Efek aditif ini dapat terjadi dengan efek utama maupun efek samping obat. Contohnya interaksi aditif antara antimuskarinik dengan antiparkinson yang meningkatkan efek utama obat dan mengakibatkan toksisitas antimuskarinik yang serius (18).

2. Interaksi antagonis

Interaksi antagonis adalah interaksi yang terjadi karena obat memiliki aktivitas yang berbeda antara satu dengan lainnya (18).

2.1.3. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Tingkat keparahan interaksi obat terbagi tiga yaitu interaksi mayor, minor dan moderate (20):

1. Mayor

Interaksi ini memiliki risiko kematian dan dapat mengakibatkan kerusakan permanen (20). Interaksi ini memerlukan intervensi medis untuk mencegah atau meminimalkan hasil negatif yang serius (21).

2. Sedang

Interaksi memiliki efek memperburuk kondisi pasien sehingga pasien memerlukan perubahan terapi (21).

3. Kecil

Interaksi memiliki efek yang kecil sehingga tidak mengganggu hasil terapeutik dan tidak memerlukan terapi tambahan (21).

2.2. Skizofrenia

2.2.1. Defenisi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang parah, ditandai dengan banyaknya gangguan dalam berpikir, mempengaruhi bahasa, persepsi, dan rasa kesadaran diri. Seringkali termasuk didalamnya adalah pengalaman psikotik, seperti mendengar suara atau delusi (2). Nama skizofrenia berasal dari pengamatan awal bahwa penyakit itu dikenali dengan “terputusnya atau terpecahnya fungsi-fungsi psikis.” (22). Hal ini mengarah kepada adanya prasangka bahwa penyakit skizofrenia ditandai kepribadian ganda (22).

Skizofrenia adalah sekelompok gangguan psikotik dengan distorsi khas proses pikir, kadang-kadang mempunyai perasaan bahwa dirinya sedang dikendalikan oleh kekuatan dari luar dirinya, waham yang kadang-kadang aneh, gangguan persepsi, afek abnormal yang terpadu dengan situasi nyata atau sebenarnya, dan autism (2). Hampir 1% penduduk dunia menderita penyakit skizofrenia selama hidupnya (2). Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa awal (2).

2.2.2. Patofisiologi Skizofrenia

Abnormalitas dalam neurotransmission telah memberikan dasar untuk teori tentang patofisiologi skizofrenia. Sebagian besar teori ini berpusat pada kelebihan atau kekurangan neurotransmitter, termasuk dopamin, serotonin, dan glutamat. Teori-teori lain melibatkan aspartat, glisin, dan asam gamma-aminobutyric (GABA) sebagai bagian dari ketidakseimbangan neurokimia skizofrenia(23).

Aktivitas abnormal pada situs reseptor dopamin (khususnya D2) diduga berhubungan dengan banyak gejala skizofrenia. Empat jalur dopaminergik telah terlibat. Jalur nigrostriatal berasal dari substantia nigra dan berakhir di nukleus kaudat. Kadar dopamin yang rendah dalam jalur ini diperkirakan memengaruhi sistem ekstrapiramidal, menyebabkan gejala motorik (23).

Jalur mesolimbik, memanjang dari *ventral tegmental area* (VTA) ke area limbik, dapat berperan dalam gejala positif skizofrenia dengan adanya kelebihan dopamin. Jalur mesokortikal memanjang dari VTA ke korteks. Gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia diduga disebabkan oleh tingkat dopamin mesokortikal yang rendah. Jalur tuberoinfundibular memproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis. Penurunan atau blokade dopamin tuberoinfundibular menghasilkan peningkatan kadar prolaktin dan, sebagai akibatnya, galaktorea, amenorea, dan penurunan libido (23).

Hipotesis serotonin untuk pengembangan skizofrenia muncul sebagai hasil dari penemuan bahwa asam lisergat dietilamid (LSD) meningkatkan efek serotoninin otak. Penelitian selanjutnya mengarah pada pengembangan senyawa obat yang menghambat reseptor dopamin dan serotonin. Untuk obat yang lebih tua, yang hanya mempengaruhi reseptor dopamin. Senyawa yang lebih baru ditemukan efektif dalam mengurangi gejala skizofrenia positif dan negatif (23).

Teori lain untuk gejala skizofrenia melibatkan aktivitas glutamat, neurotransmitter rangsang utama di otak. Teori ini muncul sebagai tanggapan terhadap temuan bahwa fenilksid dan ketamin, dua antagonis NMDA / glutamat nonkompetitif, menginduksi gejala mirip skizofrenia. Hal ini, pada gilirannya, menunjukkan bahwa reseptor NMDA tidak aktif dalam regulasi normal neuron dopamin mesokortikal, dan menunjuk ke penjelasan yang mungkin mengapa pasien dengan skizofrenia menunjukkan gejala negatif, afektif, dan kognitif (23).

Jaringan otak itu sendiri tampaknya mengalami perubahan fisik yang terdeteksi pada pasien dengan skizofrenia. Misalnya, selain peningkatan ukuran ventrikel ketiga

dan lateral, individu yang berisiko tinggi mengalami skizofrenia memiliki lobus temporal medial yang lebih kecil (23).

2.2.3. Epidemiologi Skizofrenia

Skizofrenia dapat menyerang siapa saja di seluruh dunia. Hampir 1% penduduk dunia menderita skizofrenia selama hidupnya. Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda (2). Prevalensi gangguan skizofrenia sama antara pria dengan wanita. Timbulnya gejala pada pria terjadi lebih dini daripada wanita. Pria cenderung mengalami episode skizofrenia pertama mereka di usia 20-an awal, sedangkan wanita biasanya mengalami episode pertama di akhir 20-an atau awal 30-an (23).

Di Indonesia, hampir 70% mereka yang dirawat di bagian psikiatri adalah karena skizofrenia (2). Menurut Riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2018, angka skizofrenia di Indonesia berkisar 7%. Prevalensi skizofrenia tertinggi berada di Bali yaitu 11% sedangkan yang terendah berada di Kepulauan Riau yaitu 3% (3).

2.2.4. Etiologi Skizofrenia

Beberapa faktor-faktor yang berperan terhadap timbulnya skizofrenia adalah sebagai berikut:

1. Umur

Umur 25-35 tahun kemungkinan berisiko 1,8 kali lebih besar menderita skizofrenia dibandingkan umur 17-24 tahun (2).

2. Jenis kelamin

Proporsi skizofrenia terbanyak adalah laki-laki (72%) dengan kemungkinan laki-laki berisiko 2,37 kali lebih besar mengalami kejadian skizofrenia dibandingkan perempuan. Kaum pria lebih mudah terkena gangguan jiwa karena kaum pria yang menjadi penopang utama rumah tangga sehingga lebih besar mengalami tekanan hidup, sedangkan perempuan lebih sedikit berisiko menderita gangguan jiwa dibandingkan laki-laki karena perempuan lebih bisa menerima situasi kehidupan dibandingkan dengan laki-laki (2).

3. Pekerjaan

Pada kelompok skizofrenia, jumlah yang tidak bekerja adalah sebesar 85,3% sehingga orang yang tidak bekerja kemungkinan mempunyai risiko 6,2 kali lebih besar menderita skizofrenia dibandingkan yang bekerja. Orang yang tidak bekerja akan lebih mudah menjadi stres yang berhubungan dengan tingginya kadar hormon stres (kadar katekolamin) dan mengakibatkan ketidakberdayaan, karena orang yang bekerja memiliki rasa optimis terhadap masa depan dan lebih memiliki semangat hidup yang lebih besar dibandingkan dengan yang tidak bekerja (2).

4. Status perkawinan

Seseorang yang belum menikah kemungkinan berisiko untuk mengalami gangguan jiwa skizofrenia dibandingkan yang menikah karena status marital perlu untuk pertukaran ego ideal dan identifikasi perilaku antara suami dan istri menuju tercapainya kedamaian. Perhatian dan kasih sayang adalah fundamental bagi pencapaian suatu hidup yang berarti dan memuaskan (2).

5. Konflik keluarga

Konflik keluarga kemungkinan berisiko 1,13 kali untuk mengalami gangguan jiwa skizofrenia dibandingkan tidak ada konflik keluarga (2).

6. Status ekonomi

Status ekonomi rendah mempunyai risiko 6,00 kali untuk mengalami gangguan jiwa skizofrenia dibandingkan status ekonomi tinggi. Status ekonomi rendah sangat mempengaruhi kehidupan seseorang. Beberapa ahli tidak mempertimbangkan kemiskinan (status ekonomi rendah) sebagai faktor risiko, tetapi faktor yang menyertainya bertanggung jawab atas timbulnya gangguan kesehatan. Himpitan ekonomi memicu orang menjadi rentan dan terjadi berbagai peristiwa yang menyebabkan gangguan jiwa. Dapat disimpulkan bahwa penyebab gangguan jiwa bukan sekadar stressor psikososial melainkan juga stressor ekonomi. Dua stressor ini kaitmengait, makin membuat persoalan yang sudah kompleks menjadi lebih kompleks (2).

7. Faktor genetik

Faktor genetik turut menentukan timbulnya skizofrenia. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian tentang keluarga-keluarga penderita skizofrenia dan terutama anak-anak kembar monozigot. Diperkirakan bahwa yang diturunkan adalah potensi untuk mendapatkan skizofrenia melalui gen yang resesif. Potensi ini mungkin kuat, mungkin juga lemah, tetapi selanjutnya tergantung pada lingkungan individu itu apakah akan terjadi manifestasi skizofrenia atau tidak (2).

2.2.5. Gejala Skizofrenia

Gejala skizofrenia ada tiga, yakni gejala positif, negatif dan kognitif. Gejala positif yakni halusinasi, delusi, pemikiran yang tidak terorganisir. Gejala negatif yakni apatis, memori apatis, alioia, avolitasi. Gejala kognitifnya adalah penurunan nilai, pengurangan perhatian dan gangguan fungsi eksekutif otak (24).

Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda (2). Menurut WHO gejala umum yang biasanya terdapat pada penderita skizofrenia adalah (25):

1. Gangguan pikiran

Biasanya dapat disimpulkan dari adanya kelainan dalam bahasa lisan atau tulisan, seperti melonggarnya asosiasi, terus menyimpang dalam berbicara, kemiskinan konten pidato dan penggunaan ekspresi istimewa.

2. Delusi

Keyakinan yang salah berdasarkan kesimpulan yang tidak benar tentang kenyataan, bertentangan dengan latar belakang sosial dan budaya pasien.

3. Halusinasi

Merupakan persepsi sensorik tanpa adanya rangsangan eksternal. Halusinasi pendengaran (terutama suara) dan sensasi fisik yang aneh adalah yang paling umum.

4. Pengaruh abnormal

Pengurangan intensitas atau variasi emosi serta respons afektif yang tidak sesuai atau tidak sesuai dengan konteks komunikasi.

5. Gangguan dalam perilaku motorik

Seperti adopsi untuk posisi aneh yang lama; berulang, pola gerakan tanpa tujuan; aktivitas intens dan tidak terorganisir atau pengurangan gerakan spontan dengan kurangnya kesadaran akan lingkungan (26).

2.2.6. Klasifikasi Skizofrenia

Klasifikasi skizofrenia dapat dilihat dari kriteria ICD-10 dan DSM-14 seperti Tabel 1 dibawah ini (25).

Tabel 1. Kiriteria diagnostik bagi skizofrenia (25)

| ICD-10 | DSM-IV |
|--|--|
| <p>Minimum memiliki salah satu gejala yang sangat jelas dari kelompok yang tercantum di bawah ini seperti (a) sampai (d) atau gejala dari setidaknya dua kelompok yang disebut (e) hingga (i) seharusnya terlihat jelas untuk waktu selama 1 bulan atau lebih.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Gema pikiran, penyisipan atau penarikan pikiran dan penyiaran pemikiran b) Delusi kontrol, pengaruh atau kepasifan, direferensikan pada gerakan tubuh atau anggota tubuh atau pikiran, tindakan atau sensasi tertentu; persepsi delusi c) Suara-suara halusinasi yang memberikan komentar pada perilaku atau berdiskusikan di antara mereka sendiri, atau jenis- | <p>A. Gejala karakteristik: Dua atau lebih dari yang berikut, masing-masing hadir untuk sebagian besar waktu selama periode satu bulan, atau kurang jika berhasil diobati:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delusi 2. Halusinasi 3. Pidato yang tidak terorganisir, mis. sering tergelincir atau tidak koheren, 4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik, 5. Gejala negatif, yaitu perataan afektif, alogia atau avolition. <p>Catatan: Hanya satu kriteria Gejala diperlukan jika delusi aneh atau halusinasi terdiri dari suara yang menjaga komentar berjalan tentang perilaku atau pikiran orang tersebut,</p> |

| | |
|--|---|
| <p>jenis suara halusinasi lainnya yang berasal dari beberapa bagian tubuh</p> <p>d) Delusi terus-menerus dari jenis lain yang secara budaya tidak sesuai dan sama sekali tidak mungkin, seperti sebagai identitas agama atau politik, atau kekuatan dan kemampuan manusia super (misalnya, mampu mengendalikan cuaca atau berkomunikasi dengan alien dari dunia lain)</p> <p>e) Halusinasi yang terus-menerus dalam modalitas apa pun, ketika disertai dengan delusi yang cepat atau lambat tanpa konten afektif yang jelas atau oleh ide-ide yang dinilai terlalu tinggi, atau ketika terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan</p> <p>f) Istirahat atau interpolasi dalam alur pemikiran, menghasilkan inkohorensi atau ucapan yang tidak relevan, atau neologisme</p> <p>g) Perilaku katatonik, seperti kegembiraan, postur atau kelenturan yang fleksibel,</p> | <p>atau dua atau lebih suara yang saling berbicara satu sama lain.</p> <p>B. Disfungsi sosial / pekerjaan. Untuk sebagian besar waktu sejak timbulnya gangguan, satu atau lebih fungsi utama seperti pekerjaan, hubungan antarpribadi, atau perawatan diri jauh di bawah level yang dicapai sebelum onset (atau ketika onsetnya pada masa kanak-kanak) atau remaja, kegagalan untuk mencapai tingkat yang diharapkan dari pencapaian interpersonal, akademik atau pekerjaan).</p> <p>C. Durasi.</p> <p>Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi kriteria A, yaitu gejala fase aktif, dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residual. Selama periode prodromal atau residu ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang tercantum dalam kriteria A hadir dalam bentuk yang lebih lemah</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <p>negativisme, mutisme, dan kebodohan</p> <p>h) Gejala 'negatif' seperti apatis yang ditandai, kurangnya kemampuan berbicara dan tanggapan emosional yang tumpul atau tidak sesuai, biasanya mengakibatkan penarikan sosial dan penurunan kinerja sosial; harus jelas bahwa ini bukan karena depresi atau pengobatan neuroleptik</p> <p>i) Perubahan yang signifikan dan konsisten dalam kualitas keseluruhan dari beberapa aspek perilaku pribadi, bermanifestasi sebagai hilangnya minat, tujuan, kemalasan, sikap mementingkan diri sendiri dan penarikan sosial .</p> | <p>(mis. Keyakinan aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).</p> <p>D. Pengecualian skizoafektif dan gangguan mood.</p> <p>Skizoafektif dan gangguan suasana hati telah dikesampingkan karena</p> <p>(1) tidak ada episode depresi, manik atau campuran utama yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif atau</p> <p>(2) jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, durasi total mereka telah relatif singkat terhadap durasi periode aktif dan residual.</p> <p>E. Zat / pengecualian kondisi medis umum.</p> <p>Gangguan tidak terkait dengan efek fisiologis langsung suatu zat (mis. Obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis umum.</p> <p>F. Hubungan dengan gangguan perkembangan pervasif.</p> <p>Jika ada riwayat gangguan autistik atau gangguan perkembangan pervasif lainnya, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol juga ada setidaknya selama satu bulan (atau kurang jika berhasil diobati).</p> |
|--|---|

2.2.7. Diagnosa Skizofrenia

Diagnosa skizofrenia menggunakan *The International Classification of Diseases version 10* (ICD-10) (25). Untuk membuat diagnostik, harus ada bukti yang jelas dari (24):

1. Salah satu tanda yakininya halusinasi, dilusi dan pengurangan kemampuan berpikir.
2. Dua dari tanda yakininya katatonia, tanda negatif atau berubahnya kebiasaan pribadi secara konsisten.

Tanda-tanda diatas setidaknya berlangsung selama satu bulan periode. Umumnya diagnosa skizofrenia tidak dibuat berdasarkan satu episode psikosis. Hal ini dikarenakan karena psikosis dapat digolongkan sebagai tanda penyakit jiwa atau berdasarkan penyebab lainnya. Kriteria ICD-10 juga digunakan untuk menentukan klasifikasi pasien dengan skizofrenia berdasarkan tanda yang menonjol (24).

Sedangkan menurut WHO, setiap pendekatan untuk diagnosis skizofrenia harus mempertimbangkan hal-hal berikut (25):

1. Sistem diagnostik yang dioperasionalkan saat ini, sementara tidak diragukan lagi sangat andal, meninggalkan pertanyaan tentang validitas yang tidak terjawab dengan tidak adanya kriteria validasi eksternal. Diagnosis skizofrenia karenanya harus dianggap sebagai alat sementara yang mengatur pengetahuan ilmiah yang tersedia saat ini untuk tujuan praktis, tetapi membiarkan pintu terbuka untuk perkembangan di masa depan.
2. Karena batas-batas antara skizofrenia dengan gangguan psikotik lainnya tidak jelas, diagnosis pembanding, terutama pada tahap awal diagnosis bisa sulit. Tidak ada tanda atau gejala spesifik skizofrenia sehingga diagnosis selalu membutuhkan kelompok gejala untuk diakui selama periode waktu tertentu.
3. Diagnosis skizofrenia tidak membawa informasi yang cukup untuk perencanaan perawatan. Gejala sugestif skizofrenia dapat ditemukan di sejumlah gangguan

neurologis dan kejiwaan. Oleh karena itu, diagnosis banding harus mempertimbangkan kondisi berikut:

- a. Epilepsi (terutama epilepsi lobus temporal);
- b. Neoplasma sistem saraf pusat (terutama frontal atau limbik);
- c. Trauma sistem saraf pusat;
- d. Infeksi sistem saraf pusat (terutama malaria dan penyakit parasit lainnya, neurosifilis, herpes ensefalitis);
- e. Kecelakaan serebrovaskular;
- f. Penyakit sistem saraf pusat lainnya (leukodistrofi, penyakit Huntington, penyakit Wilson, lupus erythematosus sistemik, dll.);
- g. Psikosis yang diinduksi oleh obat (terutama terkait dengan penggunaan amfetamin, LSD dan phencyclidine);
- h. Psikosis transien akut;
- i. Gangguan afektif;
- j. Gangguan delusi.

Sebagian besar gangguan neurologis biasanya dapat dikesampingkan dengan adanya tanda-tanda fisik yang khas atau oleh temuan tes laboratorium. Diferensiasi antara skizofrenia dan gangguan mental lainnya membutuhkan pertimbangan riwayat pasien dan pengelompokan gejala, kadang-kadang dilengkapi dengan pengamatan longitudinal terhadap perjalanan penyakit (25).

Menurut DSM V, diagnosa skizofrenia dapat dilakukan apabila (27):

1. Ada dua atau lebih tanda berikut ini yang dirasakan selama kurang lebih satu bulan, yaitu:
 - a. Delusi.
 - b. Halusinasi.
 - c. Bicara tidak teratur (misalnya, sering keluar jalur atau tidak koheren).
 - d. Perilaku katatonik atau sangat tidak teratur.

- e. Gejala negatif (yaitu berkurangnya ekspresi emosional atau penghinaan).
2. Terjadinya porsi gangguan dalam waktu yang signifikan semenjak onset pertama gangguan tingkat fungsi di satu atau lebih bidang utama, seperti pekerjaan, hubungan antarpribadi, atau perawatan diri
 3. Tanda-tanda gangguan terjadi terus menerus setidaknya selama 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria 1 (yaitu, gejala fase aktif) dan dapat mencakup periode gejala prodromal atau residual. Selama periode prodromal atau sisa ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan hanya dengan gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam kriteria 1 hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, keyakinan aneh dan pengalaman persepsi yang tidak biasa).
 4. Gangguan skizoafektif dan gangguan depresi atau bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan karena
 - a. Tidak ada episode depresi atau manik mayor yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau
 - b. Jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk sebagian kecil dari total durasi periode aktif dan sisa penyakit.
 5. Gangguan tersebut tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya penyalahgunaan obat, pengobatan) atau kondisi medis lainnya.
 6. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi awal masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang diperlukan, juga ada setidaknya 1 bulan (atau kurang jika berhasil dirawat) (27).

2.3. Antipsikotik

Antipsikotik merupakan pilihan utama dalam pengobatan psikosis, salah satunya adalah skizofrenia. Antipsikotik terbagi menjadi dua yakni antipsikotik tipikal (generasi pertama) dan antipsikotik atipikal (generasi kedua)(28). Generasi pertama obat antipsikotik ditemukan pada 1960-an dan 1970-an. Obat antipsikotik tipikal bekerja dengan memblokir keluarga D2 dari reseptor dopamin. Sayangnya, aksi obat ini disertai dengan efek samping, yang membatasi penggunaannya seperti parkinsonisme parah dan akatisia (29).

Pada tahun 1990-an, generasi kedua obat antipsikosis dikembangkan. Obat generasi kedua ini masih memiliki kemampuan untuk memblokir reseptor dopamine D2, tetapi memiliki profil afinitas reseptor yang lebih luas, terutama afinitas pada reseptor serotonin-2 (5-hydroxytryptamine-2 [5-HT₂]). Mekanisme aksi antipsikotik dari golongan obat ini melibatkan blokade reseptor dopamin D2 (29). Obat antipsikotik generasi kedua ini dikenal dengan antipsikotik atipikal. Antipsikotik ini menyediakan perbaikan gejala psikosis tanpa masalah pergerakan, mempengaruhi neurotransmitter lain dan memperlihatkan potensial yang lain (19).

Table 2.3. Antipsikotik yang umum diresepkan(19)

| Nama | Nama generik | Nama Kimia | Atipikal/Tradisional |
|-------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Clorazil | Klozapin | Dibenzodiazepin | Atipikal |
| Haloperidol | Haloperidol | Butirofenon | Tipikal |
| Decanoate | Loksapin Molindon | Dibenzoksazepin | Tipikal |
| Loxitane | Ziprasidone | Dihidroindol | Tipikal |
| Moban | Pimozida | Benzisotiazol | Atipikal |
| Geodon | Risperidon | Difenilbutilperidin | Tipikal |
| Orap | Kuetiapin Fumarat | Benzisoksazol | Atipikal |
| Risperidal | Tiotiksen | Dibenzotiazepin | Atipikal |
| Seroquel | | Tioxantin | Tipikal |
| Navane | | | |
| Zyyprexa | Olanzapine | Tienobenzodiazepin | Atipikal |

2.4. Antidepresan

Antidepresan adalah obat yang membantu mengurangi gejala gangguan depresi dengan mengubah ketidakseimbangan kimiawi neurotransmitter di otak. Perubahan suasana hati dan perilaku disebabkan oleh ketidakseimbangan kimia. Neurotransmitter adalah penghubung komunikasi antara neuron di otak. Neurotransmitter terletak di vesikel yang ditemukan di sel-sel saraf. Neurotransmitter seperti serotonin, dopamin dan noradrenalin atau norepinefrin dilepaskan oleh ujung eksonik satu saraf dan diterima oleh yang lain; fenomena yang disebut sebagai reuptake. Antidepresan menghambat pengambilan kembali neurotransmitter melalui reseptor selektif sehingga meningkatkan konsentrasi neurotransmitter spesifik di sekitar saraf di otak (30).

2.4.1. Klasifikasi Antidepressant

2.4.1.1. Generasi 1

2.4.1.1.1. Tricyclic antidepressants (TCAs)

TCA memblokir reuptake norepinefrin (NE) dan serotonin (5HT). Fenomena ini menjadi mekanisme utama aksi antidepresan membawa perubahan dalam perilaku fisiologis neuro-reseptor. TCA juga dilaporkan memblokir reseptor muskarinik, alrenergik, dan histaminik. Namun, molekul-molekul ini dapat menyebabkan terjadinya efek samping yang berbeda pada pasien (31). Contoh obat TCA adalah amitripilin, imipramine, doksepin, dotiepin, dan klomipramin (19)

Efek samping antikolinergik (misalnya, mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, retensi urin, takikardia, gangguan memori, dan delirium) dan sedasi lebih cenderung terjadi dengan TCA amina tersier dibandingkan dengan TCA amina sekunder. Hipotensi ortostatik dan sinkop yang dihasilkan, efek samping TCA yang umum, hasil dari antagonisme α_1 -adrenergik. Efek samping tambahan termasuk keterlambatan konduksi jantung dan blok jantung, terutama pada pasien dengan penyakit konduksi yang sudah ada sebelumnya. Efek samping lain yang dapat

menyebabkan ketidakpatuhan adalah penambahan berat badan dan disfungsi seksual (30).

2.4.1.1.2. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), fenelzin dan tranylcypromine meningkatkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT, dan dopamin dalam sinaps neuron melalui penghambatan monoamine oksidase (MAO). Kedua obat tersebut adalah inhibitor nonselektif dari MAO-A dan MAO-B. Selegilin, tersedia sebagai tambalan transdermal untuk pengobatan depresi berat, menghambat MAO-A dan MAO-B di otak tetapi telah mengurangi efek pada MAO-A di usus (31).

MAOI umumnya diresepkan dalam kasus depresi atipikal atau resistan terhadap obat. Senyawa ini mengandung tingkat toksisitas tertentu. Sebaliknya, moclobemide (manerix) telah dilaporkan sebagai inhibitor reversibel pertama dari monoamine oxidase A (RIMA). Molekul ini ditemukan relatif lebih efektif dan aman (31).

2.4.1.2. Generasi Ke Dua

2.4.1.2.1. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs)

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) telah menggantikan antidepresan trisiklik sebagai obat pilihan dalam pengobatan gangguan depresi, terutama karena peningkatan toleransi dan keamanan jika dikonsumsi secara berlebihan. SSRI memblokir pengambilan kembali serotonin (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, dan 5-HT_{3C}) ke dalam terminal saraf presinaptik, sehingga meningkatkan transmisi neuron serotonin, yang mungkin menghasilkan efek antidepresan mereka. Meskipun ini adalah mekanisme aksi utama dari kelas obat ini, setiap SSRI memiliki profil farmakologis yang sedikit berbeda yang mengarah pada aktivitas klinis, efek samping, dan interaksi obat yang berbeda. Enam SSRI saat ini dipasarkan di Amerika Serikat; lima dari mereka telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) untuk pengobatan depresi (32).

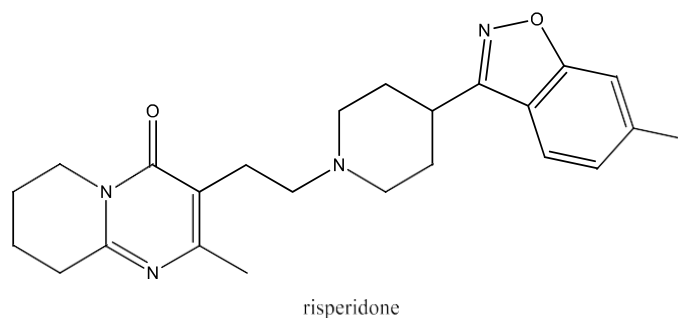
2.4.1.2.2. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) bekerja dengan melakukan pengangkutan serotonin dan norepinefrin. Pengangkutan norepinefrin secara struktur mirip dengan pengangkutan serotonin. Pengangkutan norepinefrin memiliki afinitas ringan terhadap dopamine. Afinitas sebagian besar SNRI cenderung lebih besar untuk pengangkut serotonin daripada norepinefrin. Beberapa contoh obat yang termasuk ke dalam golongan SNRI adalah venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran, levomilnacipran (32).

2.4.1.2.3. Antidepresan Lainnya

Bupropion aminoketone menghambat pengambilan kembali dopamin, dan pada tingkat yang lebih rendah pada norepinefrin (30). Walaupun begitu, efeknya relative lemah dan mekanisme kerjanya belum jelas. Ada tiga bentuk sediaan obat dari bupropion diantaranya *mediated release*, *sustained release* dan *extended release* (33). Obat lainnya yakni vilazodone menghambat reuptake 5-HT dan merupakan agonis parsial 5-HT_{1A}. Mirtazapine meningkatkan aktivitas noradrenergik dan serotonergik sentral dengan cara antagonisasi presinaptik pusat α_2 autoreceptor -adrenergik dan heteroreseptor(30). Trazodone merupakan terapi pengobatan yang paling lama digunakan dan masih digunakan sampai saat ini. Walaupun trazodone merupakan antidepresan yang sangat baik, dalam penggunaannya obat ini lebih banyak digunakan dalam dosis yang rendah sebagai *sedative-hypnotic* (33). Obat lainnya yang digunakan sebagai antidepresan lainnya adalah St. John's wort yang merupakan obat herbal yang mengandung hypericum, mungkin efektif untuk menghambat reseptor 5-HT₂ dan 5-HT₃ dan memblokir reseptor histamine (30).

2.5. Risperidon



Gambar 1 Rumus struktur risperidon ($C_{23}H_{27}FN_4O_2$) (34)

Risperidon memiliki berat molekul 410,48 dengan rumus molekul $C_{23}H_{27}FN_4O_2$. Risperidon memiliki pemerian berupa serbuk putih atau hampir putih. Kelarutan dari obat ini adalah larut dalam metilen klorida, agak larut di dalam etanol dan prektis tidak larut di dalam air (34).

2.5.1. Mekanisme Kerja

Risperidon memiliki efek signifikan pada reseptor dopamin (DA) dan serotonin (5-HT). Sementara profil farmakodinamik dari risperidon paling baik dicirikan sebagai antagonis D2 yang kuat dengan aktivitas antagonis 5-HT2 yang dominan. Selain itu, risperidon juga merupakan alpha -1-adrenergic receptor blocker, yang menghasilkan risiko hipotensi ortostatik, kadang-kadang membutuhkan titrasi dosis yang cermat. Ini juga memiliki afinitas untuk reseptor histaminergik H1 dan alpha-2-adrenergik, dengan penyumbatan H1 berkontribusi terhadap sedasi, peningkatan nafsu makan, dan penambahan berat badan. Risperidon dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) 2D6 dan metabolit utamanya, 9-hydroxyrisperidon, juga merupakan antipsikotik yang efektif (35).

2.5.2. Farmakokinetika Risperidon

2.5.2.1. Absorbsi

Risperidon diserap dengan cepat setelah memasuki jalur oral. Obat ini meraih plasma puncak dalam waktu 2 jam (36). Konsentrasi puncak metabolit utama risperidon yaitu 9-hidroksirisperidon terjadi sekitar 3 jam dalam kondisi metabolisme

yang baik dan 17 jam di dalam kondisi metabolisme yang buruk (37). Pemakaian obat bersama atau tanpa makanan tidak memberikan pengaruh dalam absorpsi obat ini (36).

2.5.2.2. Distribusi

Risperidon didistribusikan dengan cepat di dalam tubuh. Volume distribusi adalah 1-2 L / kg. Di dalam plasma, risperidon terikat dengan albumin dan asam ∞ -1 glikoprotein. Ikatan protein plasma risperidon adalah 90%, sedangkan metabolit utamanya, 9-hydroxyrisperidon adalah 77%. (37).

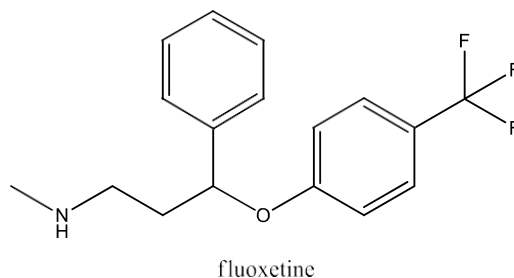
2.5.2.3. Metabolisme

Risperidon dimetabolisme secara luas di hati melalui hidrosilasi risperidon menjadi 9-hydroxyrisperidon oleh enzim CYP2D6. Sedangkan jalur metabolisme minor adalah melalui N-dealkilasi. 9-hydroxyrisperidon memiliki aktivitas farmakologis yang serupa dengan risperidon. CYP2D6 juga disebut debrisoquin hydroxylase merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme neuroleptik, antidepresan, antiaritmia, dan obat-obatan lainnya. CYP 2D6 tunduk pada polimorfisme genetik (sekitar 6% -8% Kaukasia, dan persentase yang sangat rendah dari orang Asia, memiliki sedikit aktivitas atau tidak sama sekali dan “metabolisme buruk”) dan dihambat oleh berbagai substrat dan beberapa non-substrat, terutama quinidine. Metabolisme CYP2D6 yang luas mengubah risperidon dengan cepat menjadi 9-hidroksirisperidon, sedangkan metabolizer CYP2D6 yang buruk mengubahnya jauh lebih lambat (37).

2.5.2.4. Eliminasi

Risperidon dan metabolitnya dikeluarkan melalui urin dan pada konsentrasi yang jauh lebih rendah dikeluarkan melalui tinja. Waktu paruh dari risperidon adalah 3 jam dalam metabolisme yang luas sedangkan pada metabolisme yang lebih buruk adalah 20 jam. Waktu paruh 9-hydroxyrisperidon adalah sekitar 21 jam dalam metabolisme yang luas dan 30 jam pada metabolisme yang buruk (37).

2.6. Fluoksetin



Gambar 2. Rumus struktur fluoksetin (C₁₇H₁₈F₃NO) (38)

Fluoksetin yang di pasaran digunakan dalam bentuk garamnya yakni fluoksetin hidroklorida memiliki berat molekul 345,79 dan memiliki rumus molekul C₁₇H₁₈F₃NO.HCl. Fluoksetin HCl memiliki pemerian berupa serbuk hablur;putih sampai hampir putih. Obat ini memiliki kelarutan agak sukar larut di dalam air dan diklorometan, mudah larut di dalam etanol dan methanol, praktis tidak larut di dalam eter (34).

2.6.1. Mekanisme Kerja Fluoksetin

Fluoksetin adalah selective serotonin reuptake inhibitor. Obat ini bekerja dengan menghambat penyerapan serotonin oleh neuron di otak dan meningkatkan serotin neurotransmisi melalui aksi pada 5HT₂ dan reseptor 5HT_{2c} tertentu. fluoksetin memiliki paruh terpanjang di semua selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs). fluoksetin juga dapat menghasilkan beberapa efeknya melalui mengantagonis 5-HT_{2C10}. Fluoksetin tidak secara signifikan menghambat atau mengambil kembali epinefrin dan dopamine (34).

2.6.2. Farmakokinetika Fluoksetin

2.6.2.1. Absorbsi

Fluoksetin secara perlahan diabsorbsi setelah pemberian oral (38). Pada manusia, setelah dosis tunggal 40 mg oral, konsentrasi puncak fluoksetin plasma dari 15 hingga 55 ng / mL diamati setelah 6 sampai 8 jam. Konsentrasi plasma puncak biasanya terjadi dalam 4-8 jam setelah pemberian dengan waktu paruh 4 hari (22).

Makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas fluoksetin. Dengan demikian, fluoksetin dapat diberikan dengan atau tanpa makanan (39).

2.6.2.2. Distribusi

Fluoksetin termasuk obat yang terikat kuat dengan protein plasma (albumin dan yaitu $\alpha 1$ glikoprotein) yaitu 94,5% (39). SSRI memiliki volume distribusi (Vd) yang relatif besar karena sifat lipofiliknya. Vd yang besar ini memperlihatkan akumulasi yang luas dalam jaringan khususnya jaringan lemak (19).

2.6.2.3. Metabolisme dan Eliminasi

Fluoksetin dimetabolisme dalam tubuh menjadi metabolit desmethyl aktif, norfluoksetin (38). Fluoksetin dimetabolisme secara luas oleh CYP2D6 menjadi metabolit aktifnya (norfluoksetin) dan metabolit lain (19). Satu-satunya metabolit aktif yang teridentifikasi, norfluoksetin, dibentuk oleh demethylation dari fluoksetin. Dalam model hewan, S-norfluoksetin adalah inhibitor serotonin yang kuat dan selektif dan memiliki aktivitas yang pada dasarnya setara dengan R- atau S-fluoksetin. R-norfluoksetin secara signifikan lebih kuat daripada obat induk dalam menghambat serotonin. Rute utama eliminasi adalah metabolisme hati menjadi metabolit tidak aktif yang diekskresikan oleh ginjal (39).

2.6.2.4. Akumulasi dan Eliminasi Lambat

Pada keadaan tertentu dimana eliminasi fluoksetin yang relatif lambat (waktu paruh eliminasi 1 hingga 3 hari setelah pemberian akut dan 4 hingga 6 hari setelah pemberian kronis) dan metabolit aktifnya, norfluoksetin (eliminasi paruh 4 sampai 16 hari setelah pemberian akut dan kronis), mengarah pada akumulasi yang signifikan dari senyawa aktif dalam penggunaan kronis dan tertundanya pencapaian kondisi stabil, bahkan ketika dosis tetap digunakan. Setelah 30 hari pemberian dosis pada 40 mg / hari, konsentrasi plasma fluoksetin dalam kisaran 91 hingga 302 ng/mL dan norfluoksetin dalam kisaran 72 hingga 258 ng / mL telah diamati. Konsentrasi plasma fluoksetin lebih tinggi daripada yang diprediksi oleh studi dosis tunggal, karena metabolisme fluoksetin tidak sebanding dengan dosis. Waktu paruh terminal rata-rata setelah dosis tunggal adalah 8,6 hari dan setelah beberapa dosis adalah 9,3 hari. Tingkat keadaan stabil setelah takaran yang berkepanjangan sama dengan kadar yang terlihat

pada 4 hingga 5 minggu. Waktu paruh eliminasi panjang fluoksetin dan norfluoksetin memastikan bahwa, bahkan ketika dosis dihentikan, zat obat aktif akan bertahan dalam tubuh selama berminggu-minggu (terutama tergantung pada karakteristik masing-masing pasien, rejimen dosis sebelumnya, dan lamanya terapi sebelumnya pada penghentian (39).

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama \pm 4 bulan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

3.2 Alat Bahan dan Hewan Percobaan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan adalah timbangan analitik, timbangan hewan, sonde, kandang mencit, jarum suntik, tempat makan dan minum mencit, *microtube*, spatel, pipet tetes, vortex, tabung reaksi, rak tabung reaksi, *beaker glass*, gunting bedah, almari pembeku (*freezer*), dan analisa menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) merk Shimadzu.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah sediaan tablet risperidon dengan dosis optimal 4 - 6 mg, tablet fluoksetin dengan dosis 10 - 80 mg. Bahan yang diteliti adalah cuplikan serum sampel darah mencit jantan yang telah selesai mendapatkan terapi obat. Menggunakan standart internal Olanzapine, NaOH, NaCl, Metanol PA, Heparin, dan Aquadest. Semua bahan dan reagen kimia yang digunakan yang akan digunakan untuk analisis kadar merupakan *grade pro analysis*.

3.3 Prosedur Kerja

3.3.1 Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) jantan umur \pm 2 - 3 bulan dengan berat badan 22,3 - 31,7 g sebanyak 45 ekor. Hewan ini belum pernah digunakan untuk percobaan serta menunjukkan perilaku normal. Hewan uji

yang digunakan mencit putih jantan diberi makanan dan minuman. Telah diaklimatisasi satu minggu sebelum dipelajari. Perawatan hewan uji yang akan digunakan, disesuaikan dengan pedoman standar. Hewan yang digunakan adalah hewan yang dalam keadaan sehat, mempunyai tingkah laku normal dan tidak mengalami perubahan berat badan lebih dari 10%. (40)

3.3.2 Penyiapan Dosis Sediaan

3.3.2.1 Risperidone

Sediaan risperidone yang tersedia dipasaran berupa sediaan tablet dengan kekuatan 1mg, 2mg, dan 3 mg. Risperidone juga tersedia dalam bentuk sediaan sirup dengan kekuatan 5mg/5ml dengan kemasan botol 30 ml. Khasiat maksimal umumnya terlihat dalam kisaran dosis 4 - 8 mg sehari; dosis > 6mg sehari tidak menghasilkan kemanjuran yang lebih besar, tetapi dikaitkan, tetapi dikaitkan dengan lebih banyak efek samping, misalnya : gejala ekstrapiramidal. Khasiat dipertahankan hingga 2 tahun, tetapi durasi optimal saat ini tidak diketahui. (41)

Tablet risperidone 2 mg digerus dan dilarutkan dengan pelarut yang cocok dengan volume pemberian zat uji 1% dari berat hewan. Dosis didasarkan pada bobot hewan percobaan dengan menggunakan rumus : (42)

$$\text{VAO (ml)} = \frac{\text{Berat badan (BB)} \times \text{Dosis} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kgBB}} \right)}{\text{Konsentrasi} \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right)}$$

3.3.2.2 Fluoksetin

Sediaan fluoksetin yang beredar dipasaran adalah fluoksetin dalam bentuk tablet dengan kekuatan 20 mg. Sebagai kapsul, tablet, atau larutan konvensional : Awalnya, 20 mg 1 kali (pagi hari). Dapat dimulai dengan dosis lebih rendah (mis; 5mg setiap hari, 20 mg setiap 2 – 3 hari). (41)

Tablet fluoksetin 20 mg digerus dan dilarutkan dengan pelarut yang cocok dengan volume pemberian zat uji 1% dari berat hewan. Dosis didasarkan pada bobot hewan percobaan dengan menggunakan rumus VAO. (42)

3.3.3 Pengelompokan Hewan Uji

Perkiraan hewan uji dalam setiap kelompok penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus ferederer, yaitu :

$$(n - 1) (t - 1) = \geq 15$$

$$(n - 1) (3 - 1) = \geq 15$$

$$(n - 1) 2 \geq 15$$

$$2n \geq 15 + 2$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5$$

$n \approx 9$ (dibutuhkan minimal 9 ekor hewan uji dalam setiap kelompok)

Keterangan :

n = Jumlah pengulangan.

t = Jumlah pengelompokkan.

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan yang setiap kelompok terdiri dari 9 ekor dengan 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol, kelompok risperidone, dan kelompok kombinasi risperidone dan fluoksetin.

3.3.4 Pengambilan sampel darah

Obat diberikan secara peroral menggunakan sonde berdasarkan dosis yang telah dihitung untuk masing - masing hewan uji. Pengambilan sampel darah sebanyak 1ml pada waktu yaitu ke - 0 (sesaat sebelum melakukan penyuktikan), 1, 2, 3, dan 4. Sampel darah kemudian dikumpulkan dalam tabung reaksi yang berisi natrium heparin. Setelah dikumpulkan, lakukan sentrifugasi sampel dengan kecepatan 3000

rpm dalam waktu 10 menit untuk pengambilan serum sampel. Sampel serum selanjutnya disimpan dalam keadaan beku pada suhu -20°C sampai analisis kadar risperidone dilakukan.

3.3.5 Analisis Kadar Risperidon Dalam Serum

Pengukuran kadar risperidone dalam serum dilakukan menggunakan HPLC menggunakan. Sebanyak 1,0 mL serum dalam tabung ditambahkan 1,0 mL Natrium Hidroksida 1,5 M, 125 mg Natrium Klorida, dan 50 μl standar internal kemudian aduk selama 1 menit. Tabung yang berisi campuran selanjutnya disentrifus kecepatan 200 rpm selama 5 menit. Selanjutnya lapisan atas dipindahkan ke tabung lain untuk dikeringkan dengan cara diuapkan dengan pemanas air pada suhu $40-50^{\circ}\text{C}$ dan ditiup pelan - pelan dengan gas N_2 hingga kering. Residu yang diperoleh ditambahkan methanol *pro analysis* 100 μl dan diambil 20 μl untuk diinjeksikan ke dalam HPLC.

Metode analisis obat yang direkomendasikan oleh Farmakope Indonesia saat ini didasarkan pada teknik kromatografi. Salah satu metode kromatografi yaitu *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), merupakan teknik kromatografi cair (LC) yang digunakan untuk pemisahan berbagai komponen dalam campuran. HPLC juga digunakan untuk identifikasi dan kuantifikasi senyawa dalam proses pengembangan obat. Tujuan penggunaan HPLC adalah memisahkan molekul dalam waktu minimum, sehingga penting untuk meningkatkan hasil analisis dan mengurangi waktu analisis. (43)

Dari analisis penetapan kadar serum risperidone, dihitung nilai perolehan kembali kadar dan nilai koefisien variasi yang diolah menggunakan metode statistik Analisa Varian (ANOVA) dua arah karena data yang diamati membandingkan lebih dari satu variabel, yaitu pengaruh pemberian risperidone terhadap mencit jantan dan kombinasi risperidone dengan fluoksetin.

3.3.6 Perhitungan Variabel Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika dihitung untuk setiap subjek menggunakan EXCEL secara manual. Parameter farmakokinetika yang dihitung meliputi tetapan

kecepatan absorpsi (K_a), Volume distribusi (V_d), Kadar maksimum (C_{maks}), Waktu untuk mencapai kadar puncak (T_{maks}), luas daerah dibawah kurva ($AUC_{0-\infty}$), waktu paruh ($T_{1/2}$), tetapan kecepatan eliminasi (K_e), dan klirens (Cl).

BAB IV KEMAJUAN HASIL PENELITIAN

4.1 Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji telah diaklimatisasi selama satu minggu sebelum dipelajari. Tabel 2 berikut ini merupakan data hasil kegiatan aklimatisasi hewan uji.

Tabel 2 Data hasil aklimatisasi hewan uji.

| Kelompok | Mencit | Berat badan (g) | | Persen perubahan (%) |
|----------|----------|-----------------|---------|----------------------|
| | | Sebelum | Sesudah | |
| kotak 1 | Angka 1 | 26,5 | 27,7 | 5 |
| | Angka 2 | 28,6 | 31,2 | 9 |
| | Angka 3 | 27,1 | 30,4 | 12 |
| | Angka 4 | 27,6 | 28,3 | 3 |
| | Angka 5 | 27,2 | 31,9 | 17 |
| | Angka 6 | 27,6 | 29,3 | 6 |
| | Angka 7 | 30,9 | 34,6 | 12 |
| | Angka 8 | 29,2 | 30,7 | 5 |
| | Angka 9 | 27 | 28,5 | 6 |
| | tanda 1 | 30,2 | 33,8 | 12 |
| | tanda 2 | 28 | 28,3 | 1 |
| | tanda 3 | 26,7 | 29,2 | 9 |
| | tanda 4 | 28,5 | 30,9 | 8 |
| | tanda 5 | 30 | 33,1 | 10 |
| | tanda 6 | 25,8 | 29,8 | 16 |
| | tanda 7 | 23,1 | 24,1 | 4 |
| | tanda 8 | 28,2 | 31,2 | 11 |
| | tanda 9 | 24,2 | - | mati |
| | tanda 10 | 28,6 | 31,8 | 11 |
| | kotak 2 | tanda 1 | 30,5 | 32,4 |
| tanda 2 | | 28,3 | 30 | 6 |

| | | | |
|--------------|------|------|----|
| tanda 3 | 26,9 | 27,5 | 2 |
| tanda 4 | 28,1 | 31,3 | 11 |
| tanda 5 | 27,9 | 29,6 | 6 |
| tanda 6 | 28,5 | 30,6 | 7 |
| tanda 7 | 22,3 | 23,9 | 7 |
| tanda 8 | 31,7 | 35,9 | 13 |
| tanda 9 | 30,4 | 31,7 | 4 |
| tanda 10 | 27,3 | 28,9 | 6 |
| titik 1 | 30,8 | 33,8 | 10 |
| titik 2 | 25,2 | 29,9 | 19 |
| titik 3 | 24,7 | 26,7 | 8 |
| titik 4 | 31,7 | 33,4 | 5 |
| titik 5 | 22,7 | 23,8 | 5 |
| titik 6 | 22,6 | 25,3 | 12 |
| titik 7 | 26,8 | 29,5 | 10 |
| titik 8 | 28,7 | 31 | 8 |
| titik 9 | 26,1 | 28,3 | 8 |
| titik 10 | 25,5 | 27,8 | 9 |
| garis tengah | 26,9 | 27,4 | 2 |
| garis kanan | 29,8 | 31,4 | 5 |
| garis kiri | 28,4 | 30,8 | 8 |
| tanda ^ | 25,9 | 29,3 | 13 |
| tanda v | 25,4 | 26,1 | 3 |
| tanda II | 29,4 | 29,7 | 1 |
| | | | |
| | | | |

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Indonesia Health Profile 2018]. 2019. 207 p.
- (2) Zahnia S, Sumekar DW, Kedokteran F, Lampung U, Ilmu B, Komunitas K, et al. Kajian Epidemiologis Skizofrenia Epidemiologic Study of Schizophrenia. 2013;
- (3) Riskesdas K. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). *J Phys A Math Theor.* 2018;44(8):1–200.
- (4) Puspitasari AW, Angeline L. Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016. *Pharm Sci Res.* 2019;6(1):13–20.
- (5) Sedjahtera K. Hubungan Lama Terapi Antipsikotik dengan Kadar SGOT dan SGPT pada Pasien Skizofrenia. *J FK Unand.* 2013;6(1):128–33.
- (6) Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Front Pharmacol.* 2020;11(May):1–7.
- (7) Heriza M, Fikri M, Handayani L. Pencarian Hubungan Adverse Event pada Obat Penenang dengan Apriori. *J CoreIT J Has Penelit Ilmu Komput dan Teknol Inf.* 2016;2(2):22.
- (8) Collaborating N, Health M. The Nice Guideline on the Treatment and Management of Depression. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2019.
- (9) Rahmi A. Potensi Interaksi Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia Paranoid Rawat Jalan di RSJ Prof. Dr. HB Saanin Padang Tahun 2015. 2017;
- (10) Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, et al.

Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: A clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(4):419–23.

- (11) Fluoxetine / risperidone interaction. 2018;(2):9954.
- (12) Stockley IH. *Stockley 's Drug Interactions.* Pharm Press. 2008;1801.
- (13) Gitawati R. *Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya.* Media Litbang Kesehatan. 2008;XVIII.
- (14) Ramdini DA, Sumiwi SA, Barliana MI, Destiani DP, Nur IL. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit Jiwa di Provinsi Jawa Barat Potential Drug Interactions on Schizophrenic Patients at a Mental Hospital in West Java , Indonesia. 2018;7(4).
- (15) Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):600–9.
- (16) Id JH, Eiermann B, Kimland E, Mannheimer B. Prevalence of potential drug-drug interactions in Swedish pediatric outpatients. 2019;1–17.
- (17) Martinbiancho J, Zuckermann J, Dos Santos L, Silva MM. Profile of Drug Interactions in Hospitalized Children. *Pharm Pract (Granada).* 2007;5(4):157–61.
- (18) Baxter K. *Stockley ' s Drug Interactions.*
- (19) Mozayani A dan LPR. *Buku Ajar Interaksi Obat Pedoman Klinis dan Forensik.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran; 2014.
- (20) Handayani FW, Muhtadi A, Farmasi F, Padjadjaran U, Dara T, Manis K, et al. Identifikasi Potensi Interaksi antar Obat pada Resep Umum di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung Bulan April 2019. *Farmaka.* 2013;4(April):1–15.
- (21) Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Javaid A, Khan MI, Khan TM, et al. Potential




drug-drug interactions in psychiatric ward of a tertiary care hospital: Prevalence, levels and association with risk factors. Trop J Pharm Res. 2012;11(2):289–96.




- (22) Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. 2007;335(July):91–5.
- (23) Patel KR, Cherian J, Gohil K. Schizophrenia : Overview and Treatment Options. 2014;39(9):638–45.
- (24) Sie M. Schizophrenia clinical features and diagnosis. Clin Pharm. 2011;3(1):41–4.
- (25) Abuse D of MH and P of S, Organization WH. For Mental Health and Schizophrenia and Public Health. Geneva: WHO; 1998.
- (26) Abuse S. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on yhe N National Survey On Drug Use and Health. 2016;(June).
- (27) Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition DSM-5 TM. 5th ed. American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 461–462 p.
- (28) Mousavi SG, Rostami H, Sharbafchi MR, Boroujeni AS. Journal of Research in Pharmacy Practice Onset of action of atypical and typical antipsychotics in the treatment of acute psychosis. 2013;(October).
- (29) Tamminga CA. Pharmacological aspects. 1990;281–6.
- (30) Weells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro C V. Pharmacotherapy Handbook. 9th ed. AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference. US: Mc Graw Hill Education; 2015.
- (31) B S. Antidepressants: Mechanism of Action, Toxicity and Possible Amelioration. J Appl Biotechnol Bioeng. 2017;3(5).
- (32) Ables AZ. Antidepressants : Update. 2015;(March 2003).


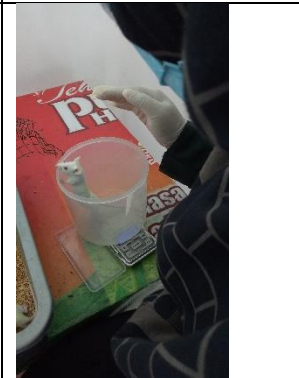
- (33) Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 2010;(May).
- (34) Indonesia KKR. Farmakope Indonesia Edisi 5. Kemenkes RI. 2014.
- (35) Disease N. Clinical Utility of the Risperidone Formulations in the Management of Schizophrenia. 2011;
- (36) Schoenwald RD. Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development. Florida: CRC Press; 2002.
- (37) Janssen Pharmaceutica Product LP. Risperdal® (Risperidone) Tablets/Oral Solution Risperdal®.
- (38) Hydrochloride F. Fluoxetine hydrochloride. (10):1–29.
- (39) Nadeem P, Alam MS, Alam O, Andalip M, Azad B. Fluoxetine : Pharmacological and Computational Study Fluoxetine : Pharmacological and Computational Study Abstract Pharmacokinetics. 2011;2(3):1–7.
- (40) Vogel, H.G., W. H, Vogel , Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assay. Springer VBH; 2002.
- (41) AHFS. AHFS Drug Information, American Society of Health System Pharmacist. Bethesda : American Hospital Formulary Service; 2011.
- (42) Susanty, A., Fernando, A., dan Adelin. Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Tampak Badak (*Voacanga foetida* (BI.) K. Schum Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan. Jurnal Sains Farmasi dan Klinis. Vol. 1, No. 1. Riau : Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau ; 2014.
- (43) Annissa , A., Musfiroh, I., dan Indriati, L. Perbandingan Metode Analisis Instrumen HPLC dan UHPLC : *Article Review*. Jurnal Farmaka. Vol.17, No. 3. Bandung : Universitas Padjajaran ; 2020.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Logbook harian kegiatan aklimatisasi hewan uji

| Hari/Tanggal | Waktu | Kegiatan | Dokumentasi |
|-------------------|--|---|---|
| Kamis/19-11-2020 | 12.30 15.30 | - Diskusi dengan pembimbing - Ke labor menghitung mencit |  |
| Jumat/20-11-2020 | 11.00 | - Memberi tanda pada mencit - Menimbang berat mencit sebelum di aklimatisasi |  |
| Selasa/24-11-2020 | 09.30 - 11.30 12.00 - 14.00 | - Membeli pakan mencit 2 kg Rp.20.000,00 - Mencari sekam mencit - Memberi makan mencit - Membersihkan kandang mencit - Pergi ke Tarandam membeli obat risperidone dan carbamazepine |  |

| | | | |
|----------------|-------|---|---|
| | | |  |
| Rabu/25-112020 | 11.00 | <p>Memberi makan dan minum mencit, 1 mencit di curigai sakit karena tidak banyak bergerak dan terdapat luka di badannya</p> |   |

| | | | |
|------------------|-------|---|--|
| Kamis/26-11-2020 | 11.30 | Memberi makan mencit dan membersihkan kandang mencit, 1 mencit mati (yang sakit di hari sebelumnya) |  |
| Jumat/27-11-2020 | 14.00 | Memberi makan mencit dan menghitung perubahan berat badan mencit setelah di aklimatisasi 7 hari |  |