BAB II

PEMBAHASAN

A. Skizofrenia

1. Definisi

Skizofrenia (*schizophrenia*) adalah gangguan yang mempengaruhi fungsi otak. Penyakit skizofrenia merupakan suatu hal yang mana bisa melibatkan perubahan struktur pada fungsi otak, perubahan struktur pada kimia otak, dan faktor genetik (Adisaputra *et al*., 2024). Penyakit skizofrenia merupakan gangguan kejiwaan, biasanya ditandai dengan terganggunya proses dari berpikir, presepsi, gerakan, dan emosi serta perilaku individu yang menyimpang. Istilah dari skizofrenia berasal dari dua kata, yang dimana"schizo" berarti pecah ataupun rusak, dan "phrenia" yang berarti semangat. Oleh karena itu, penderita skizofrenia mengalami kondisi disosiatif (Putri *et al*., 2022). Skizofrenia ditandai dengan pola berfikir yang tidak stabil, memperlihatkan gangguan komunikasi dengan orang lain dan kognisi, kenyataan yang diwujudkan dengan halusinasi, waham dan menurunya fungsi secara nyata (Adisaputra *et al*., 2024).

2. Klasifikasi

Menurut buku Pedoman Penggolongan dan Diagnosa Gangguan Jiwa (PPDGJ) menetapkan bahwa skizofrenia dapat dibedakan menjadi beberapa kategori, yaitu sebagai berikut:

a. Skizofrenia Paranoid

Memenuhi persyaratan umum untuk diagnosis skizofrenia. Suara halusinasi atau waham yang mengancam pasien atau halusinasi

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

audiotrik tanpa adanya bentuk verbal seperti tawa (*laughing*), pluit (*whistling*), mendengung (*humming*) yang harus menonjol. Hampir semua jenis waham dapat ditemukan, tetapi waham dipengaruhi (*delusion of influence*), dikendalikan (*delusion of control*), ataupun *"passivity"* (*delusion of passivity*) dan keyakinan yang dimana seperti dikejar-kejar yang beraneka ragam (Maslim, 2013).

b. Skizofrenia Hebefrenik

Memenuhi kriteria umum pada diagnosis skizofrenia. Hebefrenia pertama kali didiagnosis pada remaja atau dewasa muda, biasanya antara usia lima belas dan dua puluh lima tahun. Jika seseorang memiliki kepribadian yang premorbid, karakteristik seperti senang hidup sendiri (*solitary*) dan pemalu. Namun, ini tidak harus digunakan untuk menentukan diagnosis (Maslim, 2013).

Untuk mendapatkan diagnosis hebefrenia yang meyakinkan, biasanya diperlukan pengamatan terus menerus selama dua atau tiga bulan untuk memastikan bahwa tanda-tanda berikut ini tidak menghilang: perilaku yang tidak dapat diramalkan dan tidak bertanggung jawab, kecenderungan untuk selalu menyendiri (*solitary*), *mannerisme*, dan perilaku yang menunjukkan perasaan dan tujuan tidak terpenuhi (hampa). Efek pasien tidak wajar dan dangkal, sering disertai oleh perasaan puas diri (*self-satisfied*) atau cikikikan (*giggling*), sikap yang tinggi hati (*lofty manner*), senyum sendiri (*self-absorberd smiling*), dan tertawa yang menyeringai (*grimaces*) (Maslim, 2013).

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

c. Skizofrenia Katatonik

Memenuhi kriteria umum pada diagnosa skizofrenia. Dengan perilaku yang mendominasi sebagai berikut: tidak berbicara (*mutisme)*, gaduh dan gelisah, berkurangnya reaktivitas terhadap lingkungan serta gerakan dan aktivitas spontan (*stupor)*, tampak jelas menentang semua perintah atau upaya untuk menggerakkan, atau pergerakan ke arah yang berlawanan (*negativism)*, dan gejala lainnya yaitu termasuk kepatuhan otomatis terhadap perintah dan perilaku mengulang kata-kata yang sama berulang kali atau "*command automatism"* (Maslim, 2013).

d. Skizofrenia Residual

Untuk mendapatkan suatu diagnosis yang meyakinkan, kriterianya adalah: gejala skizofrenia "negatif" yang menonjol, seperti aktivitas yang menurun, perlambatan psikomotorik, afek yang menumpul, sikap tidak ada inistiatif atau pasif, komunikasi *non-verbal* yang buruk, seperti ekspresi muka, modulasi suara, kontak mata dan posisi tubuh, dan perawatan diri yang buruk, kemiskinan dalam kuantitas atau isi pembicaraan, serta kinerja sosial yang buruk, merupakan kriteria untuk diagnosis yang meyakinkan (Maslim, 2013).

e. Depresi Pasca-skizofrenia

Diagnosis tidak boleh dilakukan kecuali: pasien tersebut memenuhi kriteria umum penyakit skizofrenia dan telah mengalami gejala skizofrenia selama dua belas bulan terakhir, beberapa gejala

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

skizofrenia masih ada (tetapi tidak lagi mendominasi gambaran klinisnya). Gejala-gejala depresi menonjol dan mengganggu (Maslim, 2013).

f. Skizofrenia Tak Terinci (*Undifferentiated*)

Memenuhi kriteria umum untuk diagnosis skizofrenia, tetapi tidak memenuhi kriteria untuk diagnosis skizofrenia katatonik, paranoid ataupun hebefrenik (Maslim, 2013).

g. Skizofrenia *Simpelks*

Pada diagnosis skizofrenia simpleks, bergantung pada pemantapan perkembangan yang berjalan perlahan dan progresif dari penyakit ini, oleh karena itu sulit untuk membuat diagnosis yang tepat: gejala skizofrenia "negatif" yang khas dari skizofrenia residual tanpa adanya riwayat halusinasi atau waham sebelumnya. Disertai dengan terjadinya perubahan signifikan dalam perilaku pribadi, yang ditandai dengan penurunan minat yang jelas, kurangnya tindakan, kurangnya tujuan hidup, dan penarikan diri dari masyarakat (Maslim, 2013).

1. Etiologi Skizofrenia

Menurut Videback (2020) ada dua penyebab skizofrenia, yaitu (Mashudi, 2021):

a. Faktor Predisposis

1) Faktor Biologis

a) Faktor Genetik

Faktor genetic merupakan penyebab utama skizofrenia. Anak-anak yang diadopsi dari keluarga yang tidak memiliki riwayat

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

skizofrenia tetapi memiliki satu orang tua biologis penderita skizofrenia memiliki kemungkinan genetik untuk menderita penyakit tersebut dari orang tua mereka. Studi menunjukkan bahwa anak-anak dengan satu orang tua yang menderita skizofrenia memiliki risiko sebesar 15%, dan risiko meningkat hingga 35% jika kedua orang tua biologisnya juga menderita penyakit skizofrenia.

b) Faktor Neuroanatomi

Penelitian menunjukkan bahwa orang yang menderita skizofrenia itu memiliki jumlah jaringan otak yang lebih sedikit. Ini bisa menunjukkan adanya kehilangan jaringan dan kegagalan dalam perkembangan. Penurunan volume otak dan fungsi tidak normal pada area frontal dan temporal pada penderita skizofrenia juga ditunjukkan oleh pemeriksaan *Positron Emission Tomography* (PET) yang dimana pemeriksaan tersebut menunjukkan terjadinya penurunan kadar metabolisme glukosa di area korteks frontal dan penurunan oksigen.

c) Faktor Neurokimia

Penelitian secara konsisten dalam bidang neurokimia menunjukkan terjadinya perubahan pada sistem neurotransmiter di otak pasien yang menderita skizofrenia. Pada individu yang sehat, sistem pengatur pada otak berfungsi dengan baik, sehingga sinyal persepsi dikirim dengan tepat dan tanpa adanya gangguan, sehingga menghasilkan pemikiran, tindakan dan

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

perasaan yang sesuai dengan kebutuhan. Akan tetapi, pada individu yang menderita skizofrenia, pengiriman sinyalnya terganggu, yang dimana menghalangi sel-sel otak untuk terhubung.

2) Faktor Psikologis

Skizofrenia muncul akibat kegagalan dalam menyelesaikan perkembangan psikososial awal, seperti pada anak yang tidak dapat membangun hubungan yang saling mempercayai satu sama lain, sehingga dapat menyebabkan konflik intrapsikis sepanjang hidup. Gejala parah skizofrenia dilihat ketika terjadinya ketidak mampuan untuk menghadapi masalah yang timbul, adanya gangguan identitas, kesulitan mengelola citra diri, dan ketidakmampuan untuk mengendalikan diri.

3) Faktor Sosial Kultur dan Lingkungan

Faktor-faktor sosial kultur dan lingkungan menunjukkan bahwa individu dari kelas ekonomi yang rendah memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalami gejala skizofrenia dibandingkan dengan individu dari kelas ekonomi yang tinggi. Kepadatan tempat tinggal, ekonomi yang tidak mencukupi, nutrisi yang tidak memadai, kurangnya sumber daya untuk mengatasi stres dan putus asa serta kurangnya perawatan prenatal adalah semua faktor yang berkontribusi pada fenomena ini.

b. Faktor Presipitasi

1) Biologi

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

Gangguan komunikasi dan siklus umpan balik otak, yang mengatur pemrosesan informasi, merupakan *stressor* biologis yang terkait dengan respons neurobiologis maladaptif. Selain itu, terdapat kelainan pada mekanisme pintu masuk otak menyebabkan ketidakmampuan untuk merespons secara selektif terhadap stimulus.

2) Lingkungan

Ambang toleransi terhadap stres secara biologis berinteraksi dengan faktor stress lingkungan, yang dimana untuk menentukan apakah akan terjadinya gangguan pikiran atau tidak.

3) Pemicu Gejala

Pemicu gejala merupakan faktor dan stimulus awal yang dimana sering menyebabkan episode penyakit baru. Pemicu ini biasanya terkait dengan *respons neurobiologis maladaptif* yang dikaitan dengan sikap, lingkungan, kesehatan, dan perilaku individu tersebut.

2. Patofisiologi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan penyakit yang disebakan oleh beberapa factor. Meskipun patofisiologinya belum sepenuhnya dipahami, beberapa hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan kondisi ini, antara lain (Kementrian Kesehatan RI, 2021):

a. Faktor Genetik

Individu yang memiliki anggota keluarga dengan skizofrenia cenderung memiliki risiko lebih besar untuk mengembangkan

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

penyakit tersebut. Diketahui bahwa anak-anak yang memiliki orang tua yang telah mengalami skizofrenia menyebabkan kemungkinan sekitar 5% untuk mengalami kondisi yang sama. Risiko ini meningkat menjadi 10% pada individu yang memiliki saudara kandung atau kembar dizigot yang menderita penyakit skizofrenia. Sedangkan pada kembar monozigot, kemungkinan terjadinya skizofrenia bisa mencapai 40-50%.

b. Gangguan *neurotransmitter*

Menurut hipotesis dopamin, skizofrenia berkaitan dengan adanya peningkatan aktivitas dopamin di otak. Aktivitas dopamin yang berlebihan di sistem limbik berkaitan dengan munculnya gejala yang positif pada penderita skizofrenia. Obat antipsikotik yang menghalangi reseptor dopamin D2 pasca-sinapsis telah terbukti mampu meredakan gejala positif pada penderita skizofrenia.

Sementara itu, hipotesis serotonin mengemukakan bahwa tingginya kadar serotonin dapat menimbulkan gejala skizofrenia, baik yang bersifat positif maupun negatif Selain dopamin dan serotonin, terdapat sejumlah neurotransmiter lain yang juga diduga terlibat dalam mekanisme terjadinya skizofrenia, meliputi norepinefrin, glutamat asetilkolin, minobutryric acid (GABA), dan lainnya.

c. Gangguan morfologi dan fungsional otak

Pasien skizofrenia sering menunjukkan kelainan pada struktur dan fungsi otak, seperti pelebaran ventrikel ketiga dan lateral, penyusutan volume pada lobus temporal dan medial, serta gangguan pada girfus

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

hipokampus, parahipokampus, dan amigdala. Meskipun demikian, perubahan-perubahan ini tidak bersifat spesifik atau khas untuk skizofrenia.

3. Gejala Skizofrenia

Gejala skizofrenia umumnya diklasifikasikan ke dalam empat kategori utama, yaitu:

a. Gejala positif

Gejala positif merupakan manifestasi yang berlebihan dibandingkan fungsi mental normal. Gejala ini meliputi waham (keyakinan yang salah namun tetap diyakini), halusinasi (persepsi tanpa rangsangan nyata), serta perilaku yang tidak terorganisasi (Elvira & Hadisukanto, 2017). Selain itu, gejala positif juga mencakup gangguan dalam proses berpikir, seperti kebingungan atau kekacauan pikiran, perilaku gelisah, agresif, ekspresi emosi yang berlebihan seperti kegembiraan yang tidak terkendali, serta pola bicara yang terlalu cepat atau semangat berlebihan (Putri *et al*., 2022).

1) Delusi atau waham:

Delusi ataupun waham merupakan suatu keyakinan yang keliru terhadap realitas, yang tidak sejalan dengan budaya individu dan norma sosial yang mengalaminya. Meskipun telah ada bukti objektif yang menunjukkan bahwa keyakinan tersebut tidak benar, penderita skizofrenia tetap meyakininya dengan kuat. Waham ini

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

muncul akibat gangguan dalam proses berpikir yang dialami oleh penderita. (Putri *et al*., 2022).

2) Halusinasi:

Halusinasi adalah persepsi sensorik yang muncul tanpa adanya rangsangan (stimulus) dari luar. Contohnya, seseorang dengan skizofrenia mungkin mendengar suara atau bisikan meskipun tidak ada sumber nyata yang menghasilkan suara tersebut. (Putri *et al*., 2022).

3) Kekacauan alam pikir:

Gangguan ini dapat dikenali melalui cara berbicara dan isi pembicaraan yang tidak teratur, sehingga alur pikirnya sulit dipahami atau diikuti oleh orang lain. (Putri *et al*., 2022).

4) Perubahan arus pikir

Adapun pembagian dari perubahan arus pikir menurut Keliat (2012) adalah sebagai berikut (Mashudi, 2021):

a) Arus pikir terputus: Merujuk pada kondisi di mana individu tiba-tiba menghentikan pembicaraan di tengah kalimat dan tidak mampu melanjutkan atau menyelesaikan pemikirannya.

b) Inkohoren: Menunjukkan pola bicara yang tidak teratur dan sulit dipahami, di mana isi pembicaraan tidak selaras atau tidak relevan dengan konteks percakapan, sehingga terdengar kacau bagi lawan bicara.

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

c) Neologisme: Merupakan penggunaan kata atau kalimat yang hanya dimengerti oleh dirinya sendiri tetapi tidak dapat dimengerti oleh orang lain.

b. Gejala negatif

Gejala negatif merupakan kondisi di mana terjadi penurunan fungsi mental dan ekspresi emosional. Gejala ini dapat dikenali melalui beberapa tanda, seperti afek yang tumpul, avolisi, alogia, anhedonia, serta gangguan dalam menjalin interaksi sosial (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

Gejala (*symptom)* negatif lebih dikaitkan dengan skizofrenia bila dibandingkan dengan gangguan psokotik lainnya. Dua simptom negatif yang menonjol pada skizofrenia yaitu berkurangnya ekspresi emosi dan avolisi (Elvira & Hadisukanto, 2017).

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

1) Berkurangnya ekspresi emosi:

Berkurangnya ekspresi emosi pada wajah, intonasi pembicaraan, kontak mata, dan gerakan kepala, tangan, serta wajah yang biasanya menunjukkan emosi saat berbicara (Elvira & Hadisukanto, 2017).

2) Avolisi:

Avolisi merupakan berkurangnya keinginan melakukan aktivitas bertujuan, maksudnya adalah pasien dapat duduk untuk waktu yang lama dan menunjukkan ketidakinginan untuk berpartisipasi dalam aktivitas sosial dan pekerjaan (Elvira &

Hadisukanto, 2017). Simtom negatif lainnya yaitu alogia, anhedonia, dan asosialitas (Elvira & Hadisukanto, 2017).

3) Alogia:

Bermanifestasi (mengubah apa yang ada di pikiran menjadi kenyataan) sebagai berkurangnya produksi pembicaraan (kecenderungan berbicara sedikit) (Elvira & Hadisukanto, 2017).

4) Anhedonia:

Anhedonia merupakan berkurangnya kemampuan untuk merasakan perasaan senang yang berasal dari stimulus positif atau terjadinya degradasi (penurunan kualitas) dalam mengingat kembali pengalaman yang menyenangkan sebelumnya (Elvira & Hadisukanto, 2017).

5) Asosialitas:

Berkurangnya minat dalam berinteraksi sosial dan dikaitkan dengan avolisi (Elvira & Hadisukanto, 2017).

c. Gejala afektif

Adapun gejala afektif yang ditimbulkan seperti cemas dan mood yang depresif (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

d. Gejala kognitif

Gejala kognitif meliputi berbagai gangguan pada fungsi berpikir, seperti kesulitan dalam memori kerja dan memori episodik, gangguan perhatian, serta penurunan kemampuan fungsi eksekutif seperti

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

perencanaan, pengambilan keputusan, dan pengendalian diri (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

B. *Drug Related Problems* (DPRs)

Masalah yang berkaitan dengan penggunaan obat atau *Drug Related Problems* (DRPs), diketahui dapat menyebabkan peningkatan angka morbiditas, bahkan kematian pada beberapa kasus serta meningkatkan lamanya perawatan sehingga menurunkan efesiensi biaya pengobatan atau perawatan (Adiana & Maulina, 2022). DRPs merupakan kondisi yang berkaitan dengan penggunaan obat yang nyata atau berpotensi menimbulkan gangguan terhadap hasil klinis, seperti efek samping (*adverse effects*) atau interaksi antar obat (Wanda Utami *et al*., 2022).

Menurut American Society of Hospital Pharmacists (ASHP), *Drug Related Problems* (DRPs) didefinisikan sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Kategori masalah terkait obat menurut ASHP

No	Jenis DRPs	Penjelasan
01.	Indikasi yang tidak ditangani atau diobati	Permasalahan ini dapat terjadi ketika pasien mengalami kondisi medis yang seharusnya memerlukan pengobatan, namun tidak mendapatkan terapi obat yang dibutuhkan untuk menangani kondisi tersebut.
02.	Pemilihan obat yang tidak sesuai atau tidak tepat	Permasalahan dapat terjadi ketika pasien yang memiliki indikasi terapi tetapi diberikan obat yang tidak tepat untuk kondisi tersebut.
03.	Dosis subterapeutik	Permasalahan dapat terjadi ketika pasien mengalami gangguan kesehatan dan mendapatkan obat yang benar terlalu sedikit.
04.	Gagal menerima obat	Permasalahan dapat terjadi ketika pasien mengalami gangguan kesehatan yang dimana merupakan akibat dari tidak menerima obat-obatan.
05.	Overdosis	Permasalahan terjadi ketika pasien mendapatkan pengobatan dengan dosis obat yang berlebihan sehingga menimbulkan toksisitas.
06.	Reaksi obat yang	Permasalahan terjadi ketika pasien mengalami

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

	merugikan	gangguan kesehatan yang merupakan akibat hasil dari efek negative obat atau reaksi obat yang merugikan.
07.	Interaksi obat	Permasalahan terjadi ketika pasien mengalami gangguan kesehatan yang disebabkan oleh interaksi antara obat dengan obat lain, obat dengan makanan, atau obat dengan bahan yang digunakan dalam pemeriksaan laboratorium.
08.	Penggunaan obat tanpa indikasi	Permasalahan terjadi ketika pasien minum obat tanpa indikasi medis yang benar.

Sumber: (American Society of Hospital Pharmacists, 1996)

C. Interaksi Obat

1. Definisi Interaksi

Interaksi obat adalah salah satu bentuk masalah yang berhubungan dengan penggunaan obat atau *Drug Related Problems* (DRPs) yang paling sering terjadi dan berpotensi memengaruhi keberhasilan terapi pasien. Interaksi ini terjadi ketika efek suatu obat berubah karena dipengaruhi obat lain, minuman ataupun makanan. Akibatnya, dapat muncul berbagai masalah seperti penurunan efektivitas terapeutik, peningkatan risiko toksisitas, atau munculnya efek samping yang tidak diinginkan (Agustin & Fitrianingsih, 2021).

Menurut Pacer dan Valeria (2008), interaksi antara obat antipsikotik dan antidepresan dapat meningkatkan terjadinya risiko penyakit aritmia jantung karena antidepresan memiliki efek menghambat pada sistem kardiovaskular (A. W. Puspitasari & Angeline, 2019). Interaksi obat yang paling umum adalah sinergis, yaitu ketika dua obat bekerja sama pada enzim, sistem, sel, atau organ yang sama untuk memiliki efek

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

farmakologis yang serupa. Sebaliknya, interaksi antagonis dapat terjadi ketika suatu obat memiliki efek farmakologis yang berlawanan, yang dapat menyebabkan kedua obat atau salah satu obat menjadi kurang efektif (Yulyanti & Ramdiani, 2021).

2. Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan mekanismenya, yaitu interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik (Rizkifani et al., 2023) :

a. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi ketika obat-obatan yang bekerja pada reseptor atau sistem fisiologis yang sama. Interaksi ini dapat menghasilkan efek yang sinergis, aditif ataupun antagonistik tanpa mengubah kadar plasma obat atau profil farmakokinetiknya. Interaksi antara obat biasanya dapat diperkirakan dan juga berlaku untuk obat-obat lain dalam golongan yang sama karena obat diklasifikasikan berdasarkan efek farmakodinamiknya. Interaksi farmakodinamik dapat diidentifikasi dan dihindari dengan memahami bagaimana obat bekerja (Gitawati, 2008).

b. Mekanisme Interaksi Farmakodinamik Antidepresan

Antidepresan berfungsi dengan meningkatkan kadar *neurotransmitter serotonin* pada *neuron pascasinaps*. Obat trisiklik dan tetrasiklik bekerja dengan menghambat secara *non-selektif* proses pengambilan kembali *neurotransmitter* yang dilepaskan oleh neuron

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

prasinaps. Akibatnya, jumlah *neurotransmitter* yang tersisa di celah sinaps meningkat dan terus memengaruhi *neuron pascasinaps*, yang dapat menyebabkan munculnya efek samping. (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

SSRI bekerja dengan meningkatkan proses pengambilan kembali *neurotransmitter serotonin*. Sementara itu, MAOI mencegah kerja enzim monoaminase yang bertugas memecah serotonin, sehingga lebih banyak serotonin yang tersedia untuk dilepaskan ke celah sinaptik. Sedangkan SNRI menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin sekaligus, sehingga kadar keduanya tersebut meningkat pada neuron pascasinaps. (Kementrian Kesehatan RI, 2021).

c. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika pada saat suatu obat mempengaruhi cara obat lain diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolismekan, atau dieliminasi (ADME). Pada akhirnya, interaksi ini dapat meningkatkan atau mengurangi efek farmakologis obat tersebut. (Agustin & Fitrianingsih, 2021). Adapun pengertian dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi adalah (Luthfil, 2023):

1) Absorpsi

Absorpsi merupakan sebuah proses masuknya obat dari lokasi pemberian menuju ke dalam sirkulasi sistemik. Untuk melakukan ini, zat tersebut harus melewati membran atau penghalang seperti sel glia di otak, pembuluh darah, sel usus halus, atau sel saraf. Membran ini bersifat semipermeabel, artinya zat-zat tertentu hanya

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

dapat melewatinya dengan mudah, sementara zat lain sulit melewatinya.

Secara umum, obat dapat melewati membran melalui beberapa mekanisme absorpsi, yaitu difusi pasif, difusi terfasilitasi, dan transport aktif, dengan penjelasan sebagai berikut:

a) Difusi pasif

Merupakan perpindahan obat dari kompartmen (kumpulan otot, saraf dan pembuluh darah) yang memiliki konsentrasi tinggi ke area dengan konsentrasi rendah tanpa menggunakan energi. Mekanisme ini merupakan cara utama yang digunakan sebagian besar obat melewati membran.

b) Difusi terfasilitasi

Proses difusi merupakan proses yang dibantu oleh protein pembawa di membran, tetapi tidak membutuhkan energi.

c) Transport aktif

Merupakan perpindahan obat dari daerah yang berkonsentrasi rendah ke daerah berkonsentrasi tinggi dengan bantuan protein pembawa dan energi. Mekanisme ini berlaku untuk beberapa jenis obat tertentu.

2) Distribusi

Distribusi obat merupakan tahap di mana obat berpindah dari aliran darah sistemik menuju jaringan dan cairan tubuh. Proses ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, aliran darah adalaha salah satunya. Pada saat obat didistribusikan, obat yang diminum

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

mengikuti aliran darah menuju jaringan atau organ yang memiliki perfusi darah tinggi, seperti paru-paru, jantung, hati dan ginjal. Kondisi ini memungkinkan tercapainya keseimbangan dengan sirkulasi sistemik secara lebih cepat.

3) Metabolisme

Metabolisme adalah proses perubahan kimia obat menjadi metabolit di dalam tubuh. Hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab atas metabolisme obat. Tujuan utama metabolisme obat adalah mengubah zat aktifnya suatu obat menjadi bentuk tidak aktif serta mengubah zat-zat yang sukar larut dalam air menjadi zat-zat yang larut lebih mudah sehingga dapat dikeluarkan melalui urin.

Adapun faktor yang memengaruhi metabolisme obat diantara lain yaitu fungsi dari hati, fungsi enzim hati (bayi dan manula), yang berhubungan dengan usia, terdapat perbedaan akibat polimorfisme genetik yang memengaruhi kecepatan metabolisme obat, dan penggunaan obat lain. Dalam proses metabolisme obat terjadi 2 reaksi biokimia yaitu:

a) Reaksi Fase I (reaksi perombakan)

Reaksi ini mencakup proses reduksi, hidrolisis, oksidasi, dealkilasi dan alkalisi, di mana suatu obat diubah menjadi metabolit yang umumnya tidak aktif di dalam tubuh. Meskipun demikian, obat tersebut belum dibuang atau dieliminasi sepenuhnya. Enzim utama yang berperan dalam reaksi ini

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

adalah cytochrom P450 (CYP450), yang melakukan perubahan oksidatif pada obat.

b) Reaksi Fase II (reaksi penggabungan)

Pada tahap reaksi fase ini, obat atau metabolit yang terbentuk pada fase I bergabung dengan molekul lain dalam tubuh, sehingga metabolit yang terbentuk biasanya menjadi lebih mudah larut dalam air dan lebih mudah untuk dikeluarkan.

Selain itu, suatu obat dapat menjadi penginduksi atau penghambat enzim CYP450. Sebagai penginduksi, suatu obat meningkatkan aktivitas CYP450, sehingga mempercepat metabolisme dari obat itu sendiri atau obat lainnya yang dimetabolisme pada enzim yang sama. Sebaliknya, sebagai penghambat, suatu obat menghambat aktivitas CYP450, sehingga mengakibatkan penurunan laju metabolisme obat atau obat lainnya yang dimetabolisme pada enzim yang sama.

4) Eksresi

Ekskresi merupakan proses pembuangan obat dari tubuh, yang sebagian besar terjadi melalui ginjal dalam bentuk urine. Selain itu, obat juga dapat dikeluarkan melalui empedu ke saluran pencernaan bersama tinja, serta lewat kulit, keringat, dan air asi. Obat dapat diekskresikan sebagai metabolit atau dalam bentuk aslinya. Mekanisme ekskresi lewat ginjal melibatkan tiga tahap utama, yaitu sekresi aktif tubulus, reabsorpsi di tubulus dan filtrasi glomerulus (Luthfil, 2023).

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

d. Mekanisme Interaksi Farmakokinetik Antidepresan

Pada golongan obat antidepresan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), fluoxetine diabsorpsi secara signifikan setelah pemberian oral. Metabolisme lintas pertama obat Fluoxetine terjadi di hati yang dimana menyebabkan penurunan bioavailabilitas oral hingga dibawah 90%. Kemudian obat lain seperti paroxetine menunjukkan penyerapan yang efektif dari saluran pencernaan, meskipun obat tersebut mengalami metabolisme cepat tetapi selama perjalanannya diawali melalui hati (Zakaraya *et al*., 2024).

Kemudian proses distribusi yang terjadi pada golongan SSRI, fluoxetine menunjukkan volume distribusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan SSRI lainnya. Hipotesis ini menunjukkan bahwa terjadinya penjebakan lisosom mempengaruhi peningkatan distribusi yang terkait dengan fluoxetine. Meskipun volume distribusi lebih besar, mirip dengan antidepresan trisiklik (TCA), akumulasi *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) ini terjadi di otak secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan SSRI lainnya (Zakaraya *et al*., 2024).

Pada proses metabolisme obat antidepresan golongan SSRI, fluoxetine mengalami perubahan dari sistem ke sitem metabolik yang signifikan, yang mengarah pada pembentukan metabolit aktif norfluoxetine dan metabolit lainnya. Fluoxetine telah menunjukkan efikasi penghambatan terhadap CYP2C19, CYP2C9, dan CYP3A4 dalam penyelidikan laboratorium. Masing-masing isoenzim CYP ini

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

memiliki peran dalam pemecahan banyak obat. Akibatnya, fluoxetine dan norfluoxetine berpotensi mempengaruhi distribusi dan pergerakan obat secara bersamaan. Efek penghambatan fluoxetine dan norfluoxetine pada isoenzim CYP2D6 telah ditemukan menyebabkan interaksi obat yang signifikan secara klinis dengan antidepresan trisiklik dan neuroleptik. Kemudian obat golongan SSRI lainnya seperti paroxetine dimetabolisme oleh hati untuk menghasilkan sejumlah metabolit hidrofilik yang ekstensif dapat dikeluarkan dari tubuh. Fluoxetine diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk yang tidak berubah, kemudian obat lain seperti paroksetin diekskresikan melalui urin (Zakaraya *et al*., 2024).

Pada obat antidepresan golongan *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin* (SNRI), durasi waktu paruh obat duloxetine adalah sekitar 12 jam, meskipun duloxetine mengalami metabolisme, metabolit yang dihasilkan bersifat jangka pendek atau tidak memiliki efek biologis yang signifikan. Duloxetine terutama mengalami metabolisme hati yang dimana melalui dua isoenzim sitokrom P450, yaitu CYP2D6 dan CYP1A2. Kemudian proses ekskresi obat ini secara signifikan melalui ekskresi ginjal. Oleh karena itu, pasien dengan penyakit ginjal lebih rentan memerlukan modifilasi dosis dalam pemiberian *inhibitor reuptake serotonina-norepinefrina* (SNRI) (Zakaraya *et al*., 2024).

Pada obat antidepresan golongan *monoamine oxidase inhibitor* (MAOI), terabsorpsi dengan baik setalah pemberian oral. Fenelzin dan Tranilsipromin dalam 2 hingga 3 jam dapat mencapai puncaknya, akan

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

tetapi efek inhibitor enzim MAO baru mencapai puncaknya setelah 5 hingga 10 hari. Metabolisme MAOI golongan hidrazin, seperti fenelzin dan isokarbokasazid, diduga menghasilkan metabolit aktif. Sebagian besar fenelzin dan isokarbokasazid kemudian dikeluarkan melalui urin dalam bentuk metabolitnya (Ulya *et al*., 2023).

a. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik dapat timbul ketika dua obat diberikan bersamaan pada saat sebelum obat dikonsumsi (Agustin & Fitrianingsih, 2021). Interaksi ini menyebabkan reaksi fisik atau kimia langsung, yang bisa terlihat melalui pembentukan endapan, perubahan warna, bau, atau mungkin tidak tampak sama sekali. Karena itu, interaksi seperti ini tidak bisa dideteksi hanya dengan melihat resep obat (Erlisa Mayasari, M. Andrie, 2015).

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

3. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Tingkat keparahan dari interaksi obat dikategorikan berdasarkan analisis interaksi menggunakan aplikasi, salah satunya *Medscape*. Menurut *Medscape*, tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi empat kategori, yaitu:

a. *Minor*

Minor merupakan salah satu kategori interaksi, dimana efek yang ditimbulkan masih dapat ditangani dengan baik (Hari & Maulani, 2023). Interaksi *minor* adalah jenis interaksi obat yang tidak menyebabkan perubahan kondisi klinis pasien. Meski demikian, untuk menghindari kemungkinan efek yang tidak diinginkan, maka perlunya

dilakukan pemantauan terhadap gejala yang mungkin timbul (Ningrum *et al*., 2023). Pada interaksi *minor*, efek yang terjadi biasanya tidak mengganggu atau bahkan tidak terlihat, sehingga perawatan lanjutan tidak diperlukan (Agustin & Fitrianingsih, 2021).

b. *Monitor Closely* atau Moderate

Interaksi *monitor closely* atau moderate merupakan interaksi yang mempunyai efek dengan tingkat keparahan sedang, tetapi dapat menyebabkan kerusakan pada beberapa organ (Hari & Maulani, 2023). Interaksi moderate adalah jenis interaksi obat yang timbul akibat penggunaan dari obat tertentu serta memerlukan tindakan medis. Interaksi ini dapat dihindari dengan memberikan jeda waktu ketika meminum obat, terutama pada obat-obatan yang memiliki resiko tinggi jika dikonsumsi bersamaan karena dapat menimbulkan efek yang berbahaya (Ningrum *et al*., 2023). Interkasi moderate dapat meningkatkan efek samping obat sehingga berpotensi menurunkan kondisi klinis pasien (Agustin & Fitrianingsih, 2021).

c. *Serious-Use Alternative* atau *Mayor*

Interaksi *Serious-use alternative* atau *mayo*r merupakan interaksi yang dapat menimbulkan efek fatal dan perlu penanganan lebih lanjut (Hari & Maulani, 2023). Interaksi mayor adalah jenis interaksi obat yang dapat menyebabkan perubahan klinis yang signifikan. Oleh karena itu, kombinasi obat yang berisiko tinggi sebaiknya dihindari. Namun, jika kombinasi tersebut tetap digunakan demi mencapai efek terapeutik yang diinginkan, maka pasien harus dipantau dengan ketat.

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

Pemantauan yang cermat diperlukan agar tindakan cepat dapat diambil tindakan apabila muncul efek samping atau reaksi yang merugikan (Ningrum *et al*., 2023). Tingkat keparahan interkasi *mayor* dapat berdampak serius yang mana dapat berpotensi menyebabkan kerusakan permanen dan mengancam jiwa (Agustin & Fitrianingsih, 2021). Karena berkemungkinan dapat mengancam nyawa oleh karena itu memerlukan intervensi medis untuk meminimalkan atau mencegah terjadinya ADE (Feinstein *et al*., 2015).

D. Terapi Skizofrenia

1. Tujuan Terapi Skizofrenia

Penanganan skizofrenia bertujuan untuk mengurangi gejala, memperbaiki berbagai gangguan yang muncul, dan meningkatkan fungsi serta kualitas hidup pasien (Bruijnzeel *et al*., 2014). Adapun tujuan utama terapi skizofrenia adalah mencapai pemulihan, baik secara mental maupun fisik. Proses pemulihan dinilai berdasarkan empat aspek, yaitu: berkurangnya gejala, kemampuan untuk bekerja, kemandirian dalam kehidupan sehari-hari, dan kualitas hubungan sosial. Penilaian ini menunjukkan bahwa hilangnya gejala hanyalah salah satu komponen dari pemulihan, sementara tiga aspek lainnya sangat bergantung pada keterlibatan aktif pasien, dukungan dari pengasuh, serta partisipasi dan penerimaan dari lingkungan sosial (Fatihuddin *et al*., 2018).

2. Prinsip Terapi Skizofrenia

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

Terapi skizofrenia terdiri dari tiga tahap fase yaitu, fase akut, stabil, dan pemeliharaan. Penanganan pada fase akut dilakukan ketika pasien mengalami episode psikotik aktif, yang biasanya ditandai dengan gejala seperti halusinasi, delusi, rasa curiga berlebihan (paranoia), serta gangguan dalam proses berpikir. Tujuan utama pengobatan pada tahap ini adalah mengendalikan gejala psikotik agar tidak membahayakan pasien maupun orang di sekitarnya (Ikawati, 2014).

Terapi pada fase stabilitas diberikan setelah berhasilnya dikendalikan gejala psikotik akut, dan biasanya berlangsung selama 6 hingga 8 minggu. Tujuan dari terapi ini adalah untuk mencegah kekambuhan, meredakan sisa gejala, serta membantu pasien mencapai proses pemulihan yang lebih stabil (Ikawati, 2014).

Selanjutnya tahap terapi pemeliharaan yang dimana tahapan ini merupakan bagian dari pemulihan jangka panjang bagi pasien skizofrenia, dengan tujuan mempertahankan stabilitas kondisi, mengendalikan gejala, menurunkan risiko kekambuhan dan rawat inap, serta membekali pasien dengan keterampilan untuk kehidupan sehari-hari. Pada terapi ini biasanya mencakup terapi yang suportif, penggunaan obat-obatan, edukasi bagi keluarga, konseling, serta rehabilitasi sosial dan pekerjaan (Ikawati, 2014).

3. Terapi Farmakologi Skizofrenia

Terapi utama bagi pasien skizofrenia meliputi penggunaan obat antidepresan dan antipsikotik. Penggabunggan atau kombinasi kedua obat ini tidak hanya menangani gejala yang positif dan negatif skizofrenia

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

dengan baik, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup dan kemampuan fungsional pasien.

a. Antipsikotik

Antipsikotik adalah jenis obat yang berfungsi mengurangi aktivitas psikologis tertentu tanpa mengganggu kemampuan berpikir dan berperilaku secara normal. Obat ini dapat menenangkan emosi, mengurangi agresivitas, serta membantu mengatasi gangguan mental seperti mempi buruk, halusinasi, dan menstabilkan perilaku (Putri *et al*., 2022).

Antipsikotik dikelompokkan menjadi dua jenis utama, yakni antipsikotik tipikal (generasi pertama) dan antipsikotik atipikal (generasi kedua) *(Katona et al*., 2012). Antipsikotik generasi pertama biasanya bekerja dengan menghambat dopamin pada reseptor *pasca-sinaps* neuron di otak, terutama pada sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal, melalui mekanisme sebagai antagonis reseptor dopamin D2 (Putri *et al*., 2022). Antipsikotik generasi pertama (tipikal) memiliki keterkaitan yang tinggi terhadap reseptor dopamin D2 dan efektif dalam menghambat aktivitas reseptor di otak. Obat ini mampu mengangani gejala positif skizofrenia, namun biasanya kurang efekti untuk gejala negatif. Penggunaan antipsikotik tipikal juga sering menyebabkan terjadinya efek samping berupa suatu sindrom ekstrapiramidal yang lebih umum terjadi (Yulianty *et al*., 2017).

Sementara itu, antipsikotik generasi kedua (atipikal) mmapu menangani dengan baik gejala positif maupun gejala negatif dari

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

skizofrenia, serta lebih efektif digunakan pada pasien yang mengalami resistensi terhadap pengobatan (Putri *et al*., 2022). Antipsikotik generasi kedua umumnya memiliki keterkaitan yang lebih rendah terhadap reseptor D2, reseptor D4, histamin ,serotonin, alfa-adrenergik dan muskarinik (Jarut *et al*., 2013). Antipsikotik atipikal juga berisiko menimbulkan efek samping, seperti rasa kantuk (sedasi), gangguan ekstrapiramidal, masalah pada sistem otonom, serta gangguan metabolisme (Yulianty *et al*., 2017).

Risiko efek samping ekstrapiramidal pada antipsikotik generasi kedua umumnya lebih rendah dibandingkan dengan antipsikotik generasi pertama (Ellenbroek & Cesura, 2015). Contoh obat antipsikotik golongan Antipsikotik generasi 1 (antipsikotik tipikal) yaitu, klorpromazin, haloperidol, flufenazin, parfenazin, loxapin. Contoh Obat golongan Antopsikotik generasi 2 (antipsikotik atipikal) yaitu, clopazin, risperidone, olanzapin, quentiapin (Putri *et al*., 2022).

b. Antidepresan

Antidepresan merupakan suatu obat yang memiliki fungsi dalam mempertahankan keseimbangan *neurotransmitter* pada otak (Asqiya *et al*., 2023). Antidepresan juga merupakan salah satu obat terapi yang digunakan untuk menangani masalah emosional. Beberapa kondisi emosional yang dapat diobati dengan antidepresan meliputi kecemasan, depresi, insomnia, dan epilepsi (Rekiyanto *et al*., 2018). Obat antidepresan dapat memperbaiki suasana jiwa (*mood*) pada kondisi murung. Salah satu penanganan depresi yaitu dengan

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

menggunaan obat antidepresan, yang dimana tujuan obat antidepresan yaitu untuk menghilangkan atau memperbaiki suasana hati pada penderitanya (Anggraeni & Maulina, 2023). Penggunaan kombinasi obat antidepresan digunakan pada praktik klinis yang umum untuk mengangani gejala resistan pada skizofrenia, seperti gejala negatif, depresi, psikotik dan gangguan obsesif-komplusif komorbid lainnya (Y. M. Mao & Zhang, 2015).

c. Penggolongan Obat Antidepresan

1) *Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI)

SSRI merupakan golongan antidepresan yang berfungsi untuk meningkatkan kadar *serotonin* diotak. *Serotonin* merupakan jenis *neurotransmitter* yang berperan dalam memperbaiki suasana hati, meningkatkan nafsu makan, serta membantu mengatur ritme sirkadian tubuh. Obat golongan SSRI meningkatkan kadar *serotonin* dalam tubuh dengan cara menghalangi sel saraf melakukan *reuptake serotonin* (Levani *et al*., 2017). Pada penelitian sebelumnya golongan obat yang sering direspkan adalah golongan SSRI yang dimana penggunannya sebesar 54,54%. Obat golongan SSRI digunakan sebagai pilihan utama dan dikenal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan jenis antidepresan lainnya (Rizkifani et al., 2023). Contoh obat golongan SSRI yaitu: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoksamin, paroxetine, sertraline, dan vilazodone.

2) *Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI)

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

SNRI merupakan golongan antidepresan yang berfungsi dengan cara mengangkut seratonin dan norepinedrin. Proses pengangkutan norepinefrin memiliki kemiripan struktural dengan pengangkutan serotonin. Meskipun memiliki sedikit keterkaitan terhadap dopamin, mekanisme pengangkutan norepinefrin mirip dengan serotonin. Umumnya, obat-obatan dalam golongan SNRI menunjukkan afinitas yang lebih kuat terhadap reseptor serotonin dibandingkan dengan norepinefrin (Ningtyas *et al*., 2019). Contoh obat golongan SNRI yaitu: desvenlafaxine, duloxetine, levomilnacipran, milnacipran, dan venlafaxine.

3) *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs)

MAOIs merupakan golongan antidepresan yang berfungsi meningkatkan jumlah norepinefrin, 5-HT, dan dopamin di area sinaps saraf dengan cara menghalangi sistem enzim *monoamine oxsidase* (MAO). *Monoamine oxsidase* (MAO) berperan dalam melakukan deaminasi oksidatif terhadap katekolamin di dalam mitokondria. Fungsi ini dapat terganggu oleh inhibitor MAO (MAOI) karena terbentuknya ikatan kompleks antara MAOI dan MAO, yang mengakibatkan peningkatan kadar serotonin, norepinefrin dan epinefrin dalam tubuh. Selain menghambat MAO, MAOI juga dapat memengaruhi enzim lain yang berperan dalam metabolisme obat di hati, sehingga berpotensi menimbulkan gangguan metabolik. Penggunaan MAOI tidak sering terjadi karena

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

toksisitasnya. Efek samping yang paling biasa terjadi adalah hipertensi (tekanan darah tinggi) dan hipotensi (tekanan darah rendah) (Ningtyas *et al*., 2019). Contoh obat golongan MAOIs yaitu: isocarboxazid, phenelzine, selegiline, serta tranylcypromine.

4) Trisiklik (TCA)

Obat antidepresan golongan trisiklik telah terbukti efektif dalam mengatasi depresi serta gangguan kecemasan, namun penggunaannya menurun karena telah tersedia obat lain dengan manfaat yang sama namun dalam dosis yang lebih aman dan lebih baik. Mekanisme kerja obat trisiklik ini adalah dengan menghambat penyerapan norepinefrin dan 5-HT, serta menghalangi reseptor adrenergik, kolinergik, dan histaminergik (Ningtyas *et al*., 2019). Contoh obat golongan trisiklik yaitu: amitriptyline, desipramine, amoksapin dan klomipramin.

5) *Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressants* (NASSAs)

NASSAs merupakan jenis obat golongan antidepresan yang berfungsi pada peningkatan serotonin dan norepinefrin. Hal ini memungkinkan penggunanya untuk memiliki pikiran yang lebih jernih. Ketika kadar *serotonin* dan norepinefrin meningkat, sehingga menyebabkan suasana hati dan emosi dapat diatur. Selain itu, jenis NASSA dapat membuat seratoni dapat mengontrol nafsu makan dan siklus tidur. Obat NASSAs tidak berkhasiat selektif, menghambat reuptake seratonin dan norepinefrin (Y. M. Mao &

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

Zhang, 2015). Beberapa indikasi menunjukkan bahwa obat-obatan ini dapat memberikan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan SSRI. Contoh obat golongan NASSAs yaitu: mirtazapine.

6) Tetrasiklik

Antidepresan tetrasiklik bekerja dengan menghambat reseptor α2-adrenergik presinaptik, baik autoreseptor maupun heteroreseptor, yang berfungsi meningkatkan aktivitas sistem noradrenergik dan serotonergik. Selain itu, obat ini juga bertindak sebagai antagonis terhadap reseptor serotonin 5-HT2 dan 5-HT3, serta menghambat reseptor histamin (DiPiro et al., 2015). Salah satu contoh obat dari kelompok tetrasiklik adalah maproptiline.

d. Efek samping obat antidepresan

Antidepresan bisa menimbulkan berbagai efek samping yang tidak diharapkan. Efek samping dari terapi ini umumnya bersifat sementara dan akan hilang dengan sendirinya setelah beberapa waktu.(Tjay & Rahardja, 2015). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek samping yang ditimbulkan oleh obat antidepresan antara lain mulut kering, gangguan pencernaan (gastrointestinal), toksisitas hati (hepatoksisitas), kejang, dan penambahan berat badan. Beberapa efek samping lainnya yang ditimbulkan seperti disfungsi seksual, pendarahan, dan hyponatremia. Disfungsi seksual banyak dilaporkan sebagai salah satu efek samping penggunaan antidepresan khususnya *selective serotonin reuptake inhibotor* (SSRI) dan *serotonin norepinephrine reiptake inhibitors* (SNRIs). Masalah-masalah ini

Kemenkes Poltekkes Bengkulu

dapat mempengaruhi kualitas hidup, hubungan harga diri, ketidaknyamanan pada pasien dan pemilihan, sehingga dapat menyebabkan ketidak patuhan terapi antidepresan (Manda & Damayanti, 2023).

Kemenkes
Poltekkes Bengkulu