

Gambaran Lama Rawat Inap Pada Pasien Skizofrenia dengan Terapi Kombinasi Antipsikotik dan Kombinasi Antipsikotik dengan *Mood-stabilizer* Di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung

Dwi Aulia Ramdini^{*1}, Lilik Koernia², Fitri Dwi Antari²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tulang Bawang, Lampung

Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan kesehatan mental kronis dan parah yang terkait dengan masalah kesehatan jangka panjang dan beban ekonomi. Antipsikotik menjadi terapi utama dalam pengobatan skizofrenia, yang biasanya diberikan secara kombinasi. Golongan *mood-stabilizer* merupakan salah satu terapi tambahan pada pasien skizofrenia. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan evaluasi lama rawat inap pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik risperidon-klorpromazin dan kombinasi risperidon-klorpromazin-asam valproat pada pasien rawat inap di rumah sakit jiwa Provinsi Lampung pada tahun 2018-2019. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan menggunakan data retrospektif dari rekam medis pasien skizofrenia, dengan teknik pengambilan *purposive sampling*. Data rata-rata hari lama rawat inap dianalisis dengan uji *chi-square*. Berdasarkan data sosiodemografi pada 71 sampel pasien skizofrenia, rentang usia terbanyak yaitu 20-29 tahun (45%), berpendidikan terakhir yaitu SMA (44%), status tidak bekerja (54%), dan status belum menikah (83%). Rata-rata lama hari rawat terapi kombinasi risperidon- klorpromazin pada fase akut psikotik adalah 4,12 hari dan pasca fase akut psikotik adalah 36,08 hari, sedangkan pada terapi kombinasi risperidon-klorpromazin-asam valproat pada fase akut adalah 3,05 hari dan pada pasca akut psikotik yaitu selama 27,62 hari. Hasil pemeriksaan enzim hati, pada terapi risperidon-klorpromazin terdapat peningkatan SGOT sebanyak 46% pasien, dan peningkatan SGPT sebesar 16% pasien. Pasien yang menerima risperidon-klorpromazin-asam valproat juga mengalami peningkatan enzim SGPT sebanyak 62% dan SGOT 14% pasien. Hasil ini menggambarkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kombinasi antipsikotik *mood-stabilizer* dengan lama hari rawat inap. Diperlukan monitoring fungsi hati serta kemungkinan efek samping lain dari penggunaan obat secara berkala.

Kata Kunci : Antipsikotik, Fungsi hati, Lama rawat, *Mood-stabilizer*, Skizofrenia

Korespondensi : apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm | dwi.aulia@fk.unila.ac.id | Jl. Prof.Dr. Soemantri Brojonegoro, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung.

Description of Length of Hospitalization in Schizophrenic Patients with Antipsychotic Combination Therapy and Antipsychotic Combinations with Mood- Stabilizers at Mental Hospital in Lampung Province

Abstrack

Schizophrenia is a chronic and severe mental health disorder associated with long-term health problems and economic burdens. Antipsychotics are the main therapy in schizophrenia, which is usually given in combination mood-stabilizer group. This study aims to evaluate the length of stay of schizophrenic patients using the antipsychotics risperidone-chlorpromazine and the combination risperidone-chlorpromazine-valproic acid in inpatients at mental hospitals in Lampung Province in 2018-2019. This research is an observational study using retrospective data from the medical records of schizophrenia patients, using a purposive sampling technique. We analyzed data on average days of hospitalization by chi-square test. Based on sociodemographic data on 71 samples of schizophrenia patients, the dominated age range was 20-29 years (45%), last educated was high school (44%), unemployed status (54%), and single status (83%). The average length of stay of risperidone-chlorpromazine combination therapy in the acute psychotic phase was 4.12 days, then after the acute psychotic phase was 36.08 days. Patient with combination therapy of risperidone-chlorpromazine-valproic acid in the acute psychotic it was 3.05 days, and in post-acute psychotic for 27.62 days. The results examination of liver enzyme, on risperidone-clopromazine therapy there was an increase in SGOT in 46% of patients, and an increase in SGPT in 12% patients. Patients who received risperidone-chlorpromazine-valproic acid also experienced an increase in SGPT enzymes by 62% and SGOT by 14% patients. These results demonstrate relationship between the use of a combination of mood-stabilizer antipsychotics and length of stay. Regular monitoring of liver function and other possible side effects from combination drugs are required.

Keywords: Antipsychotics, Liver function, Length of stay, *Mood-stabilizer*, Schizophrenia

Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan kesehatan mental kronis yang kompleks yang ditandai dengan serangkaian gejala, termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, dan gangguan kemampuan kognitif (1). Skizofrenia adalah penyakit mental kompleks yang berdampak signifikan pada individu dan keluarganya. Risiko skizofrenia seumur hidup adalah ~1% dan biasanya bermanifestasi pada masa dewasa awal. Sekitar tiga perempat orang yang telah didiagnosis menderita skizofrenia akan mengalami kekambuhan dan seperlima mengalami gejala dan kecacatan jangka panjang (2).

Manajemen standar skizofrenia diantaranya adalah pemberian obat antipsikotik untuk membantu mengontrol episode psikotik akut, mencegah kekambuhan dan terapi pemeliharaan yang digunakan dalam jangka panjang setelah pasien stabil. Terdapat dua golongan obat antipsikotik yang digunakan dalam pengobatan skizofrenia, yakni antipsikotik generasi pertama atau *First Generation Antipsychotic* (FGA) dan generasi kedua atau *Second Generation Antipsychotic* (SGA) (3). Selain itu terapi lainnya ialah *Electroconvulsive Therapy* (ECT), terapi ajuvan dan intervensi psikososial. Antipsikotik generasi pertama atau generasi kedua merupakan *gold standar* terapi skizofrenia. Terapi ini seringkali diberikan secara kombinasi untuk mendapatkan respon terapi yang baik. Terapi ajuvan ialah termasuk pemberian antikolinergik, antidepresan, benzodiazepin, hipnotik-sedatif, antikonvulsan atau *mood-stabilizer* dan lithium karbonat (4). Salah satu jenis terapi ajuvan atau tambahan pada skizofrenia adalah pemberian *mood-stabilizer*, dimana penggunaan ini tergolong sebagai penggunaan obat secara *off-label*. Penggunaan asam valproat sering dijumpai pada populasi pasien dengan gangguan jiwa yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Valproate digunakan untuk pasien dengan skizofrenia yang memiliki agresivitas,

dan dilaporkan obat ini dapat mengurangi gejala tersebut (5). Berdasarkan studi menunjukkan bahwa untuk pengobatan skizomania, penambahan *mood-stabilizer* untuk obat antipsikotik, yang dapat dianggap sebagai strategi manajemen yang relatif umum, namun memiliki bukti yang sedikit. Pada skizofrenia dengan gangguan afektif penambahan agen *mood-stabilizer* dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan terapi monoterapi (6).

Lama rawat inap merupakan salah satu pengukuran efisiensi perawatan kesehatan dan secara umum digunakan untuk menilai performa perawatan psikiatri. Lama rawat dianggap sebagai indikator penting dari kualitas perawatan pasien rawat inap psikiatri, meskipun ini tidak begitu mencerminkan kualitas dari pengobatan psikiatri itu sendiri. Lama rawat inap juga secara luas digunakan dalam menilai efisiensi penggunaan tempat tidur perawatan yang juga berkaitan dengan beban biaya (7). Disamping itu, lama hari perawatan juga berhubungan dengan beberapa komorbiditas medis dan psikiatri seperti, infeksi nosokomial, depresi yang berdampak pada peningkatan biaya pengobatan, serta memburuknya prognosis (8). Beberapa faktor seperti onset usia dini, dan kondisi komorbiditas mempengaruhi lama rawat inap pada pasien skizofrenia. Selain itu faktor-faktor ini juga berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk, lebih sering masuk rumah sakit untuk rawat inap, dan juga peningkatan biaya pengobatan (9).

Penggunaan terapi kombinasi antipsikotik memungkinkan terjadinya permasalahan terkait pola penggunaan obat, belum lagi durasi penggunaan yang cukup panjang. Berdasarkan laporan penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT pada pasien skizofrenia. Terkait hubungan durasi penggunaan terapi obat psikotropik terhadap risiko peningkatan enzim hati menunjukkan hasil yang bervariasi (10). Terdapat studi melaporkan bahwa adimana

peningkatan ini tidak dipengaruhi oleh durasi lamanya penggunaan antipsikotik (11). Secara farmakokinetik obat-obat antipsikotik banyak di metabolisme oleh enzim hati, hal ini dapat mempengaruhi fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan enzim transaminase. Obat-obat psikotropik termasuk antipsikotik yang memiliki risiko tinggi menyebabkan hepatotoksik, sehingga tidak direkomendasikan pada pasien yang memiliki penyakit gangguan fungsi hati. Monitoring fungsi hati setelah pemberian obat psikotropik perlu dilakukan secara rutin agar risiko toksisitas dapat dihindari (10). Pengaruh hepatotoksik juga dapat ditimbulkan oleh penggunaan obat *Serotonin Selective Reuptake Inhibitor* (SSRI) seperti fluoksetin, duloksetin (12). Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka perlu dilakukan evaluasi lama rawat inap pada penggunaan kombinasi antipsikotik dengan *mood-stabilizer* pada pasien skizofrenia sebagai gambaran efisiensi penggunaan terapi kombinasi.

Metode

Desain penelitian

Studi ini merupakan studi potong lintang dan retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien skizofrenia rawat inap pada periode Juni 2018-Juni 2019 di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung, Indonesia. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis skizofrenia *broad spectrum disorder*, diagnosa pasien skizofrenia ≤ 10 tahun dan pasien yang mendapatkan terapi antipsikotik

kombinasi klorpromazin-risperidon dan klorpromazin-risperidon-asam valproat. Kriteria eksklusi penelitian ini ialah pasien yang tidak mengalami perbaikan, meninggal dunia dan bunuh diri, serta rekam medik tidak ditemukan. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan Komite Etik Penelitian dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati Lampung dengan Nomor 645/EC/KEP-UNMAL/XII/2019.

Pengumpulan Data

Data yang diambil dalam penelitian ini meliputi data usia, pendidikan, status pekerjaan, dan status pernikahan, data pemeriksaan SGOT dan SGPT. Lama rawat inap yang dicatat adalah lama rawat inap pada fase akut psikotik dimana lama rawat inap pasien masih memiliki beberapa gejala psikotik. Kemudian lama rawat inap pasca akut psikotik atau fase tenang dimana pasien sudah dipindahkan ke ruang perawatan. Data pemeriksaan SGOT dan SGPT pasien pada saat awal masuk rumah sakit juga turut dikumpulkan.

Analisis Statistik

Studi ini menggunakan *software* SPSS versi ke-23. Data kontinu dihitung ke dalam mean $\pm$ standar deviasi. Frekuensi dan persentase dihitung sebagai variabel kategori. Lalu, uji *Kolmogorov-Smirnov* dilakukan dengan tujuan mengevaluasi apakah variabel terdistribusi normal atau tidak.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Skizofrenia

Karateristik Sosiodemografi		Frekuensi (n=71)	Persentase
Usia	20-29	32	45,1%
	30-39	27	38%
	40-49	11	15,5%
	>50	1	1,4%
Pendidikan	Tidak Sekolah	2	2,8%
	SD	14	19,4%
	SMP	21	29,6%
	SMA	31	44%
	Perguruan Tinggi	3	4,2%

Pekerjaan	Bekerja	32	45,1%
	Tidak Bekerja	39	54,9%
Status Pernikahan	Menikah	12	16,9%
	Belum Menikah	59	83,1%

Analisis perbandingan lama rawat inap dianalisis dengan uji Chi-square dengan nilai $\alpha < 0.05$.

Hasil

Sebanyak 71 data rekam medik pasien skizofrenia rawat inap dengan didiagnosis Skizofrenia Paranoid pada periode Juni 2018-Juni 2019 telah memenuhi kriteria inklusi penelitian. Sebanyak 50 pasien menggunakan terapi kombinasi antipsikotik Risperidon-Klorpromazin dan 21 pasien menggunakan terapi kombinasi antipsikotik risperidon-klorpromazin ditambah dengan asam valproat (*mood stabilizer*). Berdasarkan data karakteristik pasien (tabel 1) didominasi pada rentang usia 20-29 tahun sebanyak 32 orang (45,1%), pada usia 30-39 sebanyak 27 orang (38%), usia 40-49 tahun sebanyak 11 orang, dan usia > 50 tahun 1 orang. Pasien yang berpendidikan terakhir SMA sebanyak 31 orang (44%), SMP 21 orang (29,6%), SD 14 orang (19,4%), Perguruan tinggi 3 orang (4,2%) dan tidak sekolah 2 orang (2,8%). Berdasarkan status pekerjaan, sebanyak 39 pasien tidak bekerja dan 32 pasien bekerja. Selain itu mayoritas pasien berstatus belum menikah yakni sebanyak 59 orang (83,1%), dan 12 orang (16,9%) lainnya berstatus menikah.

Berdasarkan hasil pemeriksaan enzim hati yakni SGOT dan SGPT terdapat beberapa pasien menunjukkan hasil yang melebihi batas normal.

Hasil SGOT Pada kelompok pasien risperidon-klorpromazin menunjukkan sebanyak 27 pasien dengan hasil normal (≤ 37 U/l), dan 23 lainnya diatas melebihi ambang batas normal. Pemeriksaan SGPT mayoritas pasien kelompok risperidon-klorpromazin menunjukkan hasil normal yakni 44 pasien (≤ 42 U/l), dan 6 pasien melebihi ambang batas normal. Pada kelompok pasien risperidon-klorpromazin-asam valproat, sebanyak 8 pasien menunjukkan hasil normal pada pemeriksaan SGOT, sedangkan 13 pasien lainnya melebihi batas normal. Pada hasil SGPT kelompok ini mayoritas normal yakni 18 orang, dan 3 orang melebihi ambang batas normal.

Rata-rata lama hari dirawat kelompok pasien terapi risperidon-klorpromazin selama fase akut adalah 4,12 hari, sedangkan lama rawat kelompok pasien terapi risperidon-klorpromazin-asam valproat adalah 3,05 hari. Hasil uji statistik *t-test* menunjukkan nilai $p=0,001$ yang artinya terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$). Rata-rata lama rawat inap pasien pasca rawat fase akut psikotik kelompok risperidon-klorpromazin adalah 36,08 hari dan pada kelompok pasien risperidon-klorpromazin-asam valproat adalah 21 hari. Hasil uji statistik *t-test* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0,047$.

Tabel 2. Pemeriksaan SGOT dan SGPT Pasien Skizofrenia Saat Awal Masuk Rumah Sakit

No	Jenis pemeriksaan	Hasil	Nilai Rata-Rata	Jumlah pasien (n)	(%)
Risperidon-Klorpromazin	SGOT	Normal	25,70 U/l	27	54
		Tidak Normal	56,60 U/l	23	46
	SGPT	Normal	28 U/l	44	88
		Tidak Normal	63,8 U/l	6	12
Risperidon-Klorpromazin-Asam Valproat	SGOT	Normal	28,57 U/l	8	38
		Tidak Normal	55,53 U/l	13	62
	SGPT	Normal	29,27 U/l	18	86
		Tidak Normal	68,67 U/l	3	14

Keterangan: SGOT Normal: ≤ 37 U/l; SGPT Normal: ≤ 42 U/l

Tabel 3. Lama Hari Rawat Pasien Skizofrenia Pada Fase Akut Psikotik

Lama Fase Akut	n	Rata-Rata Hari	Min	Maks	SD	<i>p-value</i>
Terapi Kombinasi Antipsikotik Risperidon-Klorpromazin	50	4,12	2	7	1,256	
Terapi Kombinasi Antipsikotik Risperidon-Klorpromazin-Asam Valproat	21	3,05	2	5	0,805	0,001*

Keterangan: (Independen T Test, * signifikan <0,05)

Tabel 4. Lama Hari Rawat Inap Pasien Skizofrenia Pasca Fase Akut Psikotik

Lama Hari Rawat	n	Rata-Rata Hari	Min	Maks	SD	<i>p-value</i>
Terapi Kombinasi Antipsikotik Risperidon-Klorpromazin	50	36,08	10	118	18,664	
Terapi Kombinasi Antipsikotik Risperidon-Klorpromazin-Asam Valproat	21	27,07	19	38	6,257	0,047*

Keterangan: (Independen T Test, * signifikan <0,05)

Pembahasan

Terapi farmakologi memegang peran penting dalam penanganan pasien skizofrenia, di samping terapi non farmakologi lainnya. Berbagai strategi dalam menangani kondisi pasien skizofrenia telah dilakukan dan dievaluasi dalam laporan beberapa penelitian. Salah satu permasalahan dalam pengobatan skizofrenia adalah *Length of stay* atau lama rawat inap, hal ini akan berdampak kepada beban biaya pengobatan bagi pasien dan juga pemerintah. Di Era Jaminan Kesehatan Nasional penyakit skizofrenia juga merupakan salah satu penyakit yang mendapatkan perhatian. Adanya Jaminan kesehatan akan membantu pasien dalam mendapat akses pelayanan pengobatan, namun di sisi lain pula pemerintah harus berupaya untuk mengoptimalkan alokasi sumber daya khususnya dalam penanganan penyakit kronik seperti skizofrenia.

Penggunaan kombinasi antipsikotik terutama kombinasi antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi antipsikotik tunggal (13). Salah satu strategi penanganan agitasi bagi pasien skizofrenia paranoid adalah dengan penambahan asam valproat pada terapi kombinasi digunakan sebagai terapi tambahan dalam memperbaiki suasana hati pasien skizofrenia serta efektivitasnya dalam kontrol agitasi dan perilaku agresif (10). Penstabil suasana hati sangat mungkin ditambahkan ketika pengobatan antipsikotik agresif terbukti tidak adekuat atau respon kurang baik. Berdasarkan hasil penelitian ini, pasien dengan terapi kombinasi antipsikotik Klorpromazin-Risperidon memiliki nilai rata-rata lama rawat pada fase akut sebesar 4,12 hari, sedangkan pada kelompok klorpromazin-risperidon-asam valproat sebesar 3,05 hari. Hasil uji *T test independent* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada kedua kelompok terapi tersebut.

Sebuah *meta-analysis* tentang penambahan asam valproat pada pasien skizofrenia yang diberikan terapi antipsikotik menunjukkan *outcome* yang lebih baik. Khususnya pada skizofrenia subtipe paranoid dan skizoafektif, dan tipe *undifferentiated* (14). Sebanyak 3 *Randomized Controlled Trial* (RCT) studi melaporkan bahwa pada kelompok pasien valproat perilaku agresif lebih minimal dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu valproat juga menimbulkan efek sedasi (15). Valproate secara konvensional digunakan sebagai obat antikonvulsan dan juga digunakan untuk gangguan afektif, terutama untuk pengobatan mania akut. Obat ini dianggap memiliki efek anti-agresif dan dapat mengurangi perilaku impulsif, yang mungkin berguna untuk beberapa pasien skizofrenia (16).

Sebagian besar obat antipsikotik melewati proses metabolisme di hati agar dapat diekskresi melalui ginjal, kemungkinan besar pemakaian obat antipsikotik pada pasien skizofrenia dapat menyebabkan jejas hati dalam penggunaan jangka waktu lama. Tingkat kerusakan pada hati dapat terlihat dari enzim transaminase yang merupakan parameter biokimia hati. Enzim transaminase tersebut adalah *serum glutamic oxaloacetic transaminase/ aspartate transaminase* (SGOT/AST) dan *serum glutamic pyruvic transaminase/ alanine transaminase* (SGPT/ALT). Pemeriksaan enzim-enzim ini dilakukan untuk mengetahui kelainan hati. Interpretasi nilai normal yang dilakukan peneliti menggunakan nilai normal laboratorium RSJ Provinsi Lampung yaitu dengan nilai SGOT ≤ 37 U/L dan nilai SGPT ≤ 42 . Pada penelitian ini hanya diperoleh data awal (baseline) pada saat pasien akan menerima terapi antipsikotik. Umumnya pasien yang menjalani rawat inap akan diperiksa fungsi hati untuk mengetahui fungsi hati sebelum menerima obat antipsikotik. Pasien-pasien skizofrenia pada penelitian ini merupakan pasien yang telah menjalani terapi bertahun-tahun (diagnosis skizofrenia ≤ 10 tahun) dan menggunakan obat antipsikotik dalam jangka waktu yang lama.

Klorpromazin merupakan antipsikotik yang berperan sebagai inhibitor enzim CYP2D6, hal ini dapat mengganggu eliminasi antipsikotik lain yang dimetabolisme oleh enzim tersebut seperti risperidon. Klirens risperidon yang terganggu menyebabkan konsentrasinya meningkat dalam plasma, efek samping yang banyak terjadi yaitu hepatotoksik dan reaksi alergi. Beberapa studi melaporkan bahwa antipsikotik generasi kedua menimbulkan efek toksik pada hati yang ditandai dengan meningkatnya parameter biokimia hati (10,17). Penggunaan beberapa obat atau kombinasi antipsikotik maupun antidepresan dapat menimbulkan peristiwa interaksi obat, dimana hal ini berpotensi meningkatkan munculnya risiko efek samping obat (*adverse drug effect*) (18,19).

Pemilihan antipsikotik pada dasarnya bergantung dengan kondisi-kondisi tertentu antara lain: kemungkinan manfaat dan kemungkinan efek samping dari pilihan terapi dan; respon pasien terhadap pengobatan sebelumnya (termasuk respon gejala dan tolerabilitas); profil efek samping obat; adanya kondisi klinis yang dapat dipengaruhi oleh efek samping obat; dan faktor terkait pengobatan lainnya seperti formulasi sediaan yang tersedia, potensi interaksi obat-obat, profil pengikatan reseptor, dan pertimbangan farmakokinetik obat (20). Tren perawatan pasien skizofrenia di rumah sakit sejak mengalami peningkatan, hal ini disebabkan karena faktor kemudahan akses pasien pada fasilitas kesehatan, keparahan penyakit, pengobatan yang tidak adekuat, ketidakpatuhan yang disebabkan efek samping pengobatan, polifarmasi, persepsi ketidakefektifan pengobatan, finansial kurang mendukung, akses yang buruk ke fasilitas kesehatan mental terdekat, wawasan yang buruk atau dukungan sosial yang buruk (9).

Hasil studi lain juga melaporkan bahwa status marital dan adanya peningkatan TSH berhubungan dengan lama hari rawat inap pasien skizofrenia (21). Pentingnya melakukan evaluasi pengobatan adalah untuk menilai performa dari suatu pelayanan dan perawatan. Lama rawat inap menjadi parameter dari

efisiensi perawatan pasien skizofrenia. Manajemen lama rawat inap diperlukan untuk mencapai keseimbangan antara kualitas pengobatan dan alokasi sumber medis khususnya perawatan pasien psikiatri (21). Perawatan pasien skizofrenia memang bersifat individual oleh karena itu monitoring nya pun sebaiknya bersifat individual pula begitu juga dalam menilai perbaikan pasien juga demikian. Hasil gambaran lama rawat ini menggambarkan terdapat perbedaan signifikan, namun demikian hasil ini tidak dapat diekstrapolasikan, perlu studi dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dilakukan secara prospektif. Lebih lanjut untuk menilai dampak lama rawat inap terhadap biaya pengobatan perlu dilakukan studi evaluasi biaya pengobatan maupun studi efektivitas-biaya pengobatan.

Kesimpulan

tudi ini memberikan gambaran penggunaan kombinasi antipsikotik dengan zat tambahan lain dalam hal ini adalah *mood-stabilizer*. Evaluasi lama rawat inap menunjukkan terdapat perbedaan signifikan baik pada fase akut psikotik dan pasca fase akut psikotik. Hasil ini menggambarkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kombinasi antipsikotik dengan lama rawat inap. Selain terdapat peningkatan enzim hati SGOT dan SGPT pada pasien skizofrenia. Oleh sebab itu diperlukan monitoring efek samping obat secara berkala mengingat terapi kombinasi yang digunakan pasien dapat berpotensi menimbulkan terjadinya interaksi obat.

Daftar Pustaka

1. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Nov 24];39(9):638. Available from: [/pmc/articles/PMC4159061/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159061/)
2. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Dec 2];7(1):e013881. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013881>
3. Correll CU, Martin A, Patel C, Benson C, Goulding R, Kern-Sliwa J, et al. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophrenia* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2022 Nov 29];8(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41537-021-00192-x>
4. Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 25];59(Suppl 1):S19. Available from: [/pmc/articles/PMC5310098/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/310098/)
5. Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvitz I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-Label Use of Sodium Valproate for Schizophrenia. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 24 [cited 2022 Nov 24];9(3):e92573. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092573>
6. Re Barnes T, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier N, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. [cited 2022 Nov 29];(0):0. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
7. Shinjo D, Tachimori H, Sakurai K, Ohnuma T, Fujimori K, Fushimi K. Factors affecting prolonged length of stay in psychiatric patients in Japan: A retrospective observational study.

- Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Nov 29];71(8):542–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcn.12521>
8. Kaggwa MM, Najjuka MS, Kesande C, Nyemara N, Kule M, Mamum MA, et al. Length of stay of hospitalized patients at tertiary psychiatry facilities in Uganda: the role of caregiver's presence. *Discover Mental Health* 2022 2:1 [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2022 Nov 29];2(1):1–15. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s44192-022-00018-x>
9. Chen E, Bazargan-Hejazi S, Ani C, Hindman D, Pan D, Ebrahim G, et al. Schizophrenia hospitalization in the US 2005–2014: Examination of trends in demographics, length of stay, and cost. *Medicine* [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2022 Dec 2];100(15):e25206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348052007/>
10. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NBF, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2022 Nov 29];8(1):26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805292604/>
11. Cahyaningtyas C, Rahmatini R, Sedjahtera K. Hubungan Lama Terapi Antipsikotik dengan Kadar SGOT dan SGPT pada Pasien Skizofrenia di RSJ Prof. H.B Sa'anin, Padang Tahun 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2022 Nov 29];6(1):128–33. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/658>
12. IRECT0180714040462N1, ISRCTN82088636, Brodner DC, Corsino P, Harvey A, Sou  tre E, et al. Effect of blue light from electronic devices on melatonin and sleep/wake rhythms in high school children. *Sleep*. 2020;40(1).
13. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 May [cited 2022 Nov 24];35(2):443. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19659301/>
14. Tseng PT, Chen YW, Chung W, Tu KY, Wang HY, Wu CK, et al. Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Study. *Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 24];95(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2691556/>
15. Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Nov 24 [cited 2022 Nov 24];2016(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2734130/>
16. Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2000 May [cited 2022 Nov 24];51(5):634–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783182/>
17. Lv Q, Yi Z. Antipsychotic Drugs and Liver Injury. *Shanghai Arch Psychiatry* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2022 Dec 3];30(1):47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2925599/>
18. 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. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2018 Dec 29;7(4):280.
19. Todorovi   Vukotii   N, Ðor  evi   J, Peji   S, Ðor  evi   N, Pajovi   SB. Antidepressants and antipsychotics-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology* 2021 95:3 [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2022 Dec 3];95(3):767–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3376789/>

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-020-02963-4>
20. Keepers GA, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, et al. THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia THIRD EDITION Guideline Writing Group Systematic Review Group Committee on Practice Guidelines APA Assembly Liaisons. 2021 [cited 2022 Nov 29]; Available from: www.appi.org
21. Cheng P, Wang L, Xu L, Zhou Y, Zhang L, Li W. Factors Related to the Length of Stay for Patients With Schizophrenia: A Retrospective Study. *Front Psychiatry*. 2022 Jan 24;12:2551.