

REVIEW ARTIKEL: ADVERSE DRUG EVENTS ARIPIPRAZOLE PADA PASIEN DENGAN GEJALA PSIKOSIS

Tantie N. Apriliya^{1*}, Irma M. Puspitasari²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Pusat Unggulan Iptek Inovasi Pelayanan Kefarmasian Universitas Padjadjaran

tantie17001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 03/11/2022, diterima 09/01/2023

ABSTRAK

Psikosis merupakan gangguan mental ditandai dengan adanya halusinasi, delusi, perilaku katatonik, perilaku kacau, berbicara kacau dan umumnya disertai dengan kinerja yang buruk. Antipsikotik digunakan untuk mengatasi psikosis dibagi menjadi antipsikotik generasi pertama dan kedua. Kedua generasi antipsikotik memiliki aktivitas farmakologi yang sama, yaitu memblokir reseptor dopamin D2. Efek samping ekstrapiramidal antipsikotik generasi kedua diketahui lebih rendah dibandingkan antipsikotik generasi pertama. Aripiprazole adalah obat antipsikotik generasi kedua golongan kuinolinon dengan mekanisme kerja yang unik di antara antipsikotik generasi kedua lainnya karena merupakan agonis parsial pada reseptor D2 dan 5HT-1a dan antagonis pada 5HT-2a. Penulisan *review artikel* ini bertujuan untuk mengumpulkan data terkait *adverse drug events* (ADE) aripiprazole berdasarkan uji klinis pada pasien dengan gejala psikosis. Pencarian sumber dilakukan secara elektronik melalui situs PubMed dengan menggunakan kata kunci "Adverse drug event" dan "Aripiprazole" didapatkan 307 artikel, sebanyak 12 artikel diantaranya memenuhi kriteria penulisan. ADE yang terjadi pada penggunaan aripiprazole diantaranya gangguan sistem saraf pusat, gangguan gastrointestinal, gangguan metabolisme, gangguan tidur, gangguan pergerakan otot, gangguan ritme jantung, dan gangguan insulin, dimana kejadian efek ekstrapiramidal berupa akathisia merupakan ADE yang paling sering terjadi.

Kata Kunci: Aripiprazole, *adverse drug events*, antipsikosis, psikosis

ABSTRACT

Psychosis is a mental disorder characterized by hallucinations, delusions, catatonic behavior, chaotic behavior, chaotic speech, and is generally accompanied by poor performance. Antipsychotics used to treat psychosis are divided into first and second-generation antipsychotics. The two generations of antipsychotics have the same pharmacological activity to block dopamine D2 receptors. The side effects of extrapyramidal second-generation antipsychotics are known to be lower than first-generation antipsychotics. Aripiprazole is a second-generation antipsychotic drug of quinolinone with a unique mechanism of action among other second-generation antipsychotics because it is a partial agonist at D2 and 5HT-1a receptors and antagonists at 5HT-2a. This review article aims to collect data related to aripiprazole adverse drug events (ADE) based on clinical trials in patients with symptoms of psychosis. A literature search was conducted electronically via the PubMed site using the keywords "Adverse drug event" and "Aripiprazole". It was found 307 articles at initial search and 12 articles met the inclusion criteria. ADE occurs in the use of aripiprazole including central nervous system disorders, gastrointestinal disorders, metabolic disorders, sleep disorders, muscle movement disorders, heart rhythm disorders, and insulin disorders. The incidence of extrapyramidal effects in the form of akathisia is the most common ADE..

Keywords: Aripiprazole, adverse drug events, antipsychosis, psychosis.

PENDAHULUAN

Psikosis adalah gejala gangguan yang umum dan fungsional dari banyak kondisi psikiatrik, perkembangan saraf, neurologis, dan medis serta target penting evaluasi dan pengobatan dalam praktik neurologis dan psikiatrik. Berdasarkan klasifikasi *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) dan kriteria gangguan psikotik primer menekankan bahwa kondisi ini terjadi sepanjang spektrum dengan gangguan skizoid (kepribadian). Psikosis juga diidentifikasi sebagai satu dari beberapa dimensi gangguan neuropsikiatrik, serta yang lainnya meliputi perilaku psikomotorik abnormal, gejala negatif, gangguan kognitif, dan gangguan emosional (Arciniegas, 2015).

Obat antipsikotik bermanfaat untuk mengobati berbagai gangguan kejiwaan. Penggunaannya termasuk pengobatan jangka pendek meliputi gangguan psikotik akut, manik dan psikotik-depresi serta keadaan gelisah dan demensia. Adapun pengobatan jangka panjang meliputi gangguan psikotik kronis termasuk skizofrenia, gangguan skizoafektif dan gangguan delusi. Dalam praktik klinis, obat antipsikotik konvensional (generasi pertama), yang digunakan selama setengah abad telah diganti dengan antipsikotik "atipikal" modern (generasi kedua) hal tersebut terjadi berdasarkan

spesifisitas reseptor yang dapat menimbulkan risiko *Extrapyramidal Syndrome* yang memiliki potensi lebih tinggi terjadi pada antipsikotik generasi pertama (Gardner *et al.*, 2005). Berikut merupakan obat-obatan yang termasuk kedalam golongan antipsikotik (Tabel 1).

Extrapyramidal Syndrome (EPS) atau yang biasa disebut sebagai gangguan gerakan yang diinduksi obat adalah salah satu efek samping obat yang paling umum dialami pasien dari agen penghambat reseptor dopamin. Berbagai fenotipe gerakan EPS diantaranya distonia, akathisia, dan parkinsonisme. Adapun mekanisme terjadinya gejala EPS disebabkan oleh pengikatan antagonis reseptor D2 dopaminergik dalam jalur mesolimbik dan mesokortikal otak (D’Souza & Hooten, 2022).

Hal tersebut sejalan dengan mekanisme kerja obat-obatan antipsikotik generasi pertama maupun kedua. Namun, pada penggunaan aripiprazol yang merupakan antipsikotik generasi kedua golongan kuinolinon memiliki mekanisme kerja yang unik diantara antipsikotik generasi kedua lainnya karena merupakan agonis parsial reseptor D2 dan 5HT-1a serta antagonis 5HT-2a sehingga dapat menekan terjadinya gejala ekstrapiramidal (Tuplin & Holahan, 2017).

Penggunaan agen antipsikotik membutuhkan kehati-hatian pada orang dewasa yang lebih tua karena potensi untuk menyebabkan

Tabel 1. Jenis-Jenis Antipsikotik

Generasi	Mekanisme Kerja	Nama Obat	Pustaka
Generasi Pertama (Tipikal)	Antagonis reseptor dopamin	Phenothiazines (trifluoperazine, perphenazine, prochlorperazine, acetophenazine, triflupromazine, mesoridazine), butyrophenones (haloperidol), thioxanthenes (thiothixene, chlorprothixene), dibenzoxazpine (loxapidine), dihydroindoles (molindone), dan diphenylbutylpiperidines (pimozide).	(Jennings <i>et al.</i> , 2018)
Generasi Kedua (Atipikal)	Antagonis reseptor serotonin-dopamin	Risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, paliperidone, asenapine, lurasidone, iloperidone, cariprazine, brexpiprazole, dan clozapine.	(Haddad & Correll, 2018)

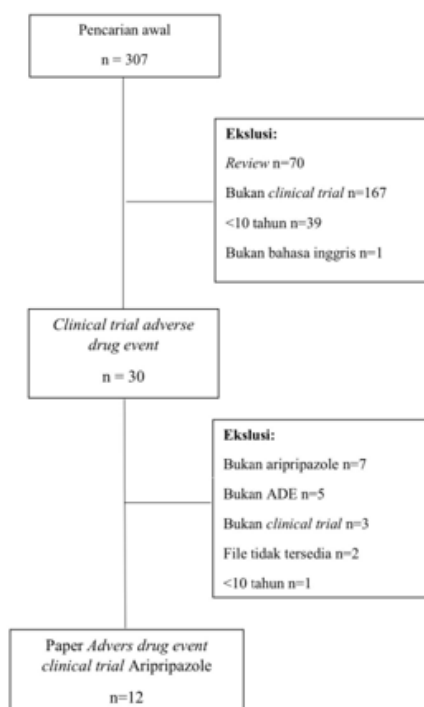
atau memperburuk sindrom sekresi hormon antidiuretik (SIADH) atau hiponatremia yang tidak sesuai sehingga sangat penting untuk memantau kadar natrium selama inisiasi pengobatan dan melakukan penyesuaian dosis. Anak-anak dan remaja lebih rentan daripada pasien yang lebih tua untuk mengalami EPS, penambahan berat badan, dan efek samping metabolisme lainnya (Fick *et al.*, 2019).

Kejadian ADE merupakan konsekuensi obat yang berbahaya dan tidak diinginkan. Pelaporan terkait ADE sangat penting untuk pemantauan dan penelitian keamanan obat. Oleh karena itu, pada *review* ini dilakukan pengumpulan data dari berbagai sumber terkait ADE terhadap penggunaan aripiprazole yang telah dilakukan uji secara klinis.

METODE

Bagan alir mengenai proses pencarian sumber *review* secara singkat dapat dilihat pada Gambar 1. Pencarian sumber dilakukan pada bulan November 2022 secara elektronik

melalui situs *PubMed* dengan menggunakan kata kunci “Adverse drug event” dan “Aripiprazole” didapatkan 307 artikel, sebanyak 12 artikel diantaranya memenuhi kriteria penulisan. Pencarian secara terperinci menggunakan kata kunci (((“*drug related side effects and adverse reactions*”[MeSH Terms] OR (“*drug related*”[All Fields] AND “*side*”[All Fields] AND “*effects*”[All Fields] AND “*adverse*”[All Fields] AND “*reactions*”[All Fields]) OR “*drug related side effects and adverse reactions*”[All Fields] OR (“*adverse*”[All Fields] AND “*drug*”[All Fields] AND “*event*”[All Fields]) OR “*adverse drug event*”[All Fields]) AND (“*aripiprazole*”[MeSH Terms] OR “*aripiprazole*”[All Fields] OR “*aripiprazol*”[All Fields] OR “*aripiprazole s*”[All Fields])) NOT (“*review*”[Publication Type] OR “*review literature as topic*”[MeSH Terms] OR “*review*”[All Fields])) AND (“*clinical trial*”[Publication Type] OR “*clinical trials as topic*”[MeSH Terms] OR “*clinical trial*”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (english[Filter])).



Gambar 1. Bagan alir proses pencarian sumber artikel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pencarian sumber, didapatkan 12 artikel yang memenuhi kriteria penulisan yaitu artikel terkait ADE aripiprazole berdasarkan uji klinis yang telah dipublikasikan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir dan menggunakan bahasa inggris (Tabel 2). Dari

berbagai sumber tersebut, secara umum penggunaan aripiprazole adalah sebagai obat uji (nomor atikel 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, dan 12), namun ada juga yang digunakan sebagai inisiasi pengobatan (nomor artikel 3), obat kombinasi (nomor artikel 12) dan ajuvan (nomor artikel 4 dan 5).

Tabel 2. Uji Klinis Aripiprazole

Nomor Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Partisipan	Jumlah Partisipan	Obat yang Diuji	Peran Aripiprazole
1	(Takekita <i>et al.</i> , 2013)	2013	Jepang	Pasien Jepang dengan skizofrenia	100	Aripiprazole, Perospirone.	Obat Uji
2	(Coffin <i>et al.</i> , 2013)	2013	USA	Orang dewasa ketergantungan metamfetamin	90	Aripiprazole	Obat Uji
3	(Potkin <i>et al.</i> , 2013)	2013	USA	Orang dewasa dengan skizofrenia	60	Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Ziprasidone.	Inisiasi pengobatan
4	(Kamijima <i>et al.</i> , 2013)	2013	Jepang	Pasien Jepang dengan gangguan depresi mayor (MDD)	586	Aripiprazole	Ajuvan
5	(Yatham <i>et al.</i> , 2013)	2013	USA	Pasien gangguan bipolar (BPD) episode manik atau campuran	337	Aripiprazole, Lithium, Valproate.	Ajuvan
6	(Takekita <i>et al.</i> , 2015)	2015	Jerman	Pasien dengan skizofrenia	100	Aripiprazole, Perospirone.	Obat Uji
7	(Citrome <i>et al.</i> , 2016)	2016	USA	Pasien skizofrenia dewasa (18-65 tahun)	97	Aripiprazole, Brexpiprazole.	Obat Uji
8	(Juncal-Ruiz <i>et al.</i> , 2017)	2017	Jerman	Pasien dengan psikosis non-afektif episode pertama	493	Haloperidol, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, Aripiprazole.	Obat Uji
9	(Jensen <i>et al.</i> , 2018)	2018	Jerman	Pasien remaja 12-17 tahun dengan psikosis episode pertama	113	Aripiprazole, Quetiapine.	Obat Uji

Nomor Artikel	Penulis	Tahun	Negara	Partisipan	Jumlah Partisipan	Obat yang Diuji	Peran Aripiprazole
10	(Pagsberg <i>et al.</i> , 2017)	2017	Denmark	Anak-anak dan remaja (12-17 tahun) dengan gangguan spektrum skizofrenia ICD-10, gangguan delusi, atau gangguan psikotik spektrum afektif, dan gejala psikotik	113	Aripiprazole, Quetiapine.	Obat Uji
11	(Nicol <i>et al.</i> , 2018)	2018	USA	Pemuda naif-antipsikotik berusia 6-18 tahun yang didiagnosis dengan 1 atau lebih gangguan kejiwaan dan agresi	144	Aripiprazole, Risperidone, Olanzapine.	Obat Uji
12	(Kamijima <i>et al.</i> , 2018)	2018	Jepang	Pasien gangguan depresi mayor (MDD) dengan respons yang tidak adekuat terhadap sertraline 100 mg / hari	412	Aripiprazole, Sertraline.	Obat Uji (Kombinasi)

Aripiprazole adalah obat golongan antipsikotik atipikal yang telah disetujui FDA digunakan untuk manajemen gejala psikosis pada pasien dengan skizofrenia dan monoterapi atau terapi tambahan untuk pasien dengan episode manik akut terkait dengan gangguan bipolar.

Sesuai dengan indikasi aripiprazole, pada berbagai sumber yang didapatkan dilakukan uji coba pada pasien dengan beragam usia yang mengalami gejala psikosis, diantaranya meliputi skizofrenia, gangguan depresi mayor, gangguan bipolar dan lainnya dengan tujuan untuk mengetahui ADE atau efek samping yang ditimbulkan selama pengobatan menggunakan

aripiprazole atau membandingkan dengan obat golongan antipsikotik lainnya.

Tabel 3 menunjukkan jenis ADE atau efek samping, hasil lain dan kesimpulan dari berbagai penelitian secara klinis yang telah dilakukan terhadap penggunaan aripiprazole dengan karakteristik pasien yang berbeda. Secara umum, akathisia merupakan ADE yang paling sering terjadi pada saat pengobatan menggunakan aripiprazole (kecuali nomor artikel 5, 10, dan 11). ADE atau efek samping dari penggunaan aripiprazole dapat dikelompokkan sebagai berikut:

Tabel 3. *Adverse drug event clinical trial aripiprazole*

Nomor Artikel	Penulis	Obat yang Diuji	Peran Aripiprazole	Adverse Drug Event/Efek Samping	Hasil Lain	Kesimpulan
1	(Takekita <i>et al.</i> , 2013)	Aripiprazole, Perospirone.	Obat Uji	Insomnia, akathisia, agitasi, kecemasan, tremor, mual, mengantuk, bradikinesia, pusing, gangguan gaya berjalan, muntah, pencernaan yg terganggu, sakit kepala, kekakuan otot, konstipasi, asthenia, dyskinesia.	-	Tidak ada pasien dalam kelompok perlakuan yang mengalami efek samping serius. Insomnia, akathisia dan agitasi terjadi lebih sering pada kelompok aripiprazole daripada kelompok perospirone.
2	(Coffin <i>et al.</i> , 2013)	Aripiprazole	Obat Uji	Akathisia, kelelahan dan kantuk	Efek samping yang paling umum akathisia; peningkatan alanine aminotransferase; peningkatan aspartate aminotransferase; infeksi saluran pernapasan atas; infeksi kulit dan jaringan lunak; hiperglikemia; dan sakit gigi. Gelisah merupakan efek samping lain yang diketahui dari aripiprazole.	Tidak ada efek samping serius terkait pengobatan, meskipun pengobatan aripiprazole melaporkan lebih banyak mengalami akathisia, kelelahan dan kantuk.
3	(Potkin <i>et al.</i> , 2013)	Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, dan Ziprasidone	Inisiasi pengobatan	Akathisia, kreatin fosfokinase darah meningkat, distonia, kelelahan, nyeri akibat suntikan, insomnia, kejang otot, gelisah, abses gigi, sakit gigi	-	Pengobatan ditoleransi dengan baik. Efek samping yang muncul akibat pengobatan (TEAE) yang sering dilaporkan adalah nyeri di tempat suntikan dan sakit gigi, diikuti oleh distonia, kelelahan, peningkatan kreatin fosfokinase darah, insomnia dan kegelisahan.
4	(Kamijima <i>et al.</i> , 2013)	Aripiprazole	Ajuvan	Akathisia, tremor, konstipasi, mulut kering, peningkatan alanine aminotransferase, penambahan berat badan, insomnia, peningkatan aspartate aminotransferase, peningkatan kreatin darah phosphokinase	Sebagian besar AE adalah ringan atau sedang. AE serius terjadi pada 3 pasien pada kelompok plasebo, 2 pasien pada kelompok dosis tetap aripiprazole ajuvan, dan 3 pasien pada kelompok dosis fleksibel aripiprazole ajuvan; tidak ada kematian yang dilaporkan.	AE yang paling umum pada kelompok aripiprazole adalah akathisia dan tremor, dan insidensinya lebih tinggi pada kelompok dosis fleksibel vs kelompok dosis tetap
5	Yatham LN, <i>et al</i> (Yatham <i>et al.</i> , 2013)	Aripiprazole, Lithium, dan Valproate	Ajuvan	Sakit kepala, insomnia, tremor	-	Pasien manik yang diobati aripiprazole ajuvan menunjukkan tingkat tremor yang lebih tinggi daripada pasien yang diobati plasebo ajuvan.

Nomor Artikel	Penulis	Obat yang Diuji	Peran Aripirazole	Adverse Drug Event/Efek Samping	Hasil Lain	Kesimpulan
6	(Takekita <i>et al.</i> , 2015)	Aripirazole dan Perospirone	Obat Uji	Insomnia, akathisia, agitasi, kecemasan, tremor, mual, mengantuk, bradikinesia, pusing, gangguan gaya berjalan, muntah, pencernaan yg terganggu, sakit kepala, kekakuan otot, konstipasi, asthenia, dyskinesia.	-	Efek samping yang paling sering adalah insomnia. Tak satu pun dari pasien mengalami efek samping serius yang berkaitan dengan pengobatan.
7	(Citrome <i>et al.</i> , 2016)	Aripirazole dan Brexpiprazole	Obat Uji	Tidak dijelaskan	Pasien yang diobati dengan brexpiprazole atau aripirazole menunjukkan pengurangan gejala skizofrenia yang dinilai dengan skor total Skala Sindrom Positif dan Negatif. Pengurangan impulsif diamati pada brexpiprazole, tetapi tidak aripirazole. Tidak ada perubahan dalam skor Cogstate yang diamati untuk kedua pengobatan.	Brexpiprazole ditoleransi dengan baik, dengan insiden akathisia yang lebih rendah daripada aripirazole.
8	(Juncal-Ruiz <i>et al.</i> , 2017)	Haloperidol, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, dan Aripirazole	Obat Uji	Akathisia	Model prediksi menunjukkan bahwa jenis antipsikotik kebutuhan untuk rawat inap dapat membantu untuk meramalkan munculnya akathisia.	Haloperidol menunjukkan insiden akathisia terbesar. Di antara SGA, risperidone dan aripirazole (pro-akathisia) dikaitkan dengan tingkat akathisia yang lebih tinggi daripada olanzapine dan quetiapine (non-akathisia).
9	(Jensen <i>et al.</i> , 2018)	Aripirazole dan Quetiapine	Obat Uji	QT interval (QTc) menggunakan rumus Hodges (QTcH), QT dispersion (QTd) and heart rate (HR)	Peningkatan QTcH quetiapine ER signifikan, sedangkan pasien yang menerima aripirazole tidak signifikan. HR meningkat secara signifikan dengan quetiapine ER tetapi tidak dengan aripirazole. QTd tidak berubah secara signifikan dengan quetiapine ER atau aripirazole.	Pada remaja yang menderita psikosis dengan memiliki faktor risiko signifikan untuk aritmia jantung, termasuk polifarmasi, aripirazole lebih disukai daripada ER quetiapine. QTcH dan HR meningkat secara signifikan dengan quetiapine ER, meskipun perubahannya kecil dan kemungkinan tidak signifikan secara klinis pada pasien yang sehat. Tidak ada perubahan signifikan dalam QTd.

Nomor Artikel	Penulis	Obat yang Diuji	Peran Aripirazole	Adverse Drug Event/Efek Samping	Hasil Lain	Kesimpulan
10	(Pagsberg <i>et al.</i> , 2017)	Aripirazole dan Quetiapine	Obat Uji	Berat badan, model homoeostatik resistensi insulin (HOMA-IR), akathisia, dan sedasi	Penambahan berat badan lebih cepat dengan quetiapine-ER. Perbedaan kelompok HOMA-IR pada minggu ke 12 dan Akathisia lebih umum terjadi pada pemberian aripirazole. Proporsi sedasi tidak berubah secara signifikan namun lebih tinggi untuk aripirazole dibandingkan quetiapine-ER. Efek samping lain yang paling umum adalah tremor, peningkatan durasi tidur, pusing ortostatik, depresi, ketegangan / keresahan batin, memori gagal, dan penambahan berat badan.	Quetiapine-ER dikaitkan dengan lebih banyak efek samping metabolik sedangkan aripirazole dengan akathisia lebih awal dan tanpa diduga, serta lebih banyak sedasi.
11	(Nicol <i>et al.</i> , 2018)	Aripirazole, Risperidone, dan Olanzapine	Obat Uji	Adipositas dan sensitivitas insulin	-	Perubahan buruk pada adipositas dan sensitivitas insulin diamati selama 12 minggu pengobatan antipsikotik pada remaja, dengan peningkatan lemak terbesar pada olanzapine.
12	(Kamijima <i>et al.</i> , 2018)	Aripirazole dan Sertraline	Obat Uji (Kombinasi)	Nasofaringitis, akathisia, tremor dan sakit kepala	Efek samping akibat pengobatan (TEAEs) yang terjadi pada $\geq 10\%$ pasien dengan ASC versus PSC adalah nasofaringitis dan akathisia. Semua TEAE yang dilaporkan dalam kelompok ASC adalah keparahan ringan atau sedang. Tingkat penghentian karena TEAE rendah. Tidak ada masalah penting dalam penilaian keamanan dalam kelompok ASC dibandingkan dengan kelompok PSC.	ASC berkhasiat dan ditoleransi dengan baik. ASC secara signifikan lebih efektif daripada PSC untuk peningkatan Total skor MADRS-S. ASC secara signifikan lebih efektif daripada PSC untuk peningkatan disabilitas dalam fungsi apatis dan sosial.

Gangguan sistem saraf pusat

Berdasarkan Tabel 3. diketahui bahwa ADE aripiprazole terkait gangguan sistem saraf pusat merupakan kejadian yang paling sering ditemukan, diantaranya adalah akathisia (kecuali nomor artikel 5, 10 dan 11); tremor (nomor artikel 1, 4, 5, 6, 9, 12); sakit kepala (nomor artikel 1, 5, 6, 12); mengantuk (nomor artikel 1, 2, 6, 9); pusing (nomor artikel 1, 6, 9); gelisah (nomor artikel 3, 9); kelelahan (nomor artikel 2, 3); asthenia (nomor artikel 1, 6); agitasi (nomor artikel 1, 6); kecemasan, bradikinesia, gangguan gaya berjalan (disertai gangguan otot) dan dyskinesia (nomor artikel 1 dan 6); efek sedasi (nomor artikel 9); dan depresi (nomor artikel 9).

Efek samping aripiprazole meliputi neurologis dan psikiatrik minor serta terbukti memiliki profil risiko gejala ekstrapiramidal (EPS) yang rendah dalam uji klinis secara randomized double-blind jangka pendek maupun jangka panjang. Rendahnya risiko gejala EPS yang disebabkan oleh aripiprazole dibandingkan dengan antipsikotik lainnya karena aripiprazole memiliki mekanisme kerja yang khas yaitu agonis dopamin parsial dengan menunjukkan antagonisme dopamin fungsional pada neuron dopamin hiperaktif (jalur mesolimbik) dan aksi agonis dalam kondisi hipodopaminergik (jalur mesokortikal). Oleh karena itu aripiprazole merupakan obat lini pertama yang potensial untuk pengobatan gangguan kejiwaan (Burris *et al.*, 2002; Harrison & Perry, 2004; Jakobsen *et al.*, 2016).

Gangguan gastrointestinal

Aripiprazole adalah obat antipsikotik yang digunakan untuk pengobatan skizofrenia dan gangguan bipolar. Efek samping yang umum terjadi pada sistem pencernaan namun mekanisme tidak sepenuhnya dipahami. Berdasarkan hasil

penelitian, menyatakan bahwa efek aripiprazol melibatkan neurotransmisi kolinergik pada otot polos lambung. Hal ini dikonfirmasi oleh kontraksi yang diinduksi aripiprazol pada jaringan yang diobati dengan atropin. Kontraksi otot residual menunjukkan kemungkinan pengaruh obat pada reseptor lain. Faktanya dikonfirmasi oleh efek relaksasi aripiprazole pada asetilkolin, yaitu efek lain dari aripiprazol menjadi lebih menonjol (Stefanova *et al.*, 2015).

Gangguan metabolisme

Kenaikan berat badan (nomor artikel 4, 9) dan kejadian adipositas (nomor artikel 11) adalah salah satu efek samping utama terkait pengobatan farmakologis skizofrenia. Aripiprazole adalah antipsikotik atipikal dengan profil metabolik yang relatif baik, ada beberapa kasus yang dipublikasikan tentang kenaikan berat badan yang diinduksi aripiprazole. Mekanisme yang mendasari kenaikan berat badan yang diinduksi aripiprazole mungkin terkait dengan pengikatannya yang kuat terhadap reseptor serotonin 5-HT_{2C} (Kozłowska & Wysokiński, 2017).

Gangguan tidur

Kejadian gangguan tidur tidak diinginkan berupa insomnia banyak terjadi pada penggunaan aripiprazole (nomor artikel 1, 3, 4, 5, 6). Kejadian insomnia berkaitan dengan aktivasi reseptor 5-HT₂ dan peningkatan neurotransmisi noradrenergik dan dopaminergik (Wichniak *et al.*, 2017).

Menurut sumber lain, insomnia ditandai oleh peningkatan latensi tidur (SL), serta pengurangan waktu tidur total (TST) dan efisiensi tidur (SE). Mengenai arsitektur tidur, *non-rapid-eye-movement* (NREM), *slow wave sleep* (SWS) dan latensi tidur *rapid-eye-movement* (REM) berkurang, sedangkan tidur REM cenderung tetap

tidak berubah. Menurut studi polisomnografi, pemberian clozapine, olanzapine, quetiapine dan ziprasidone meningkatkan TST dan / atau SE pada subyek sehat. Olanzapine dan ziprasidone meningkatkan SWS. Pemberian clozapine, olanzapine dan paliperidone pada pasien dengan skizofrenia mengalami penurunan SL yang signifikan dan peningkatan TST dan SE. Selain itu, olanzapine dan paliperidone menambah SWS dan tidur REM. Sebaliknya, pemberian quetiapine lebih lanjut mengganggu tidur sebagaimana dinilai oleh peningkatan SL, waktu bangun setelah onset tidur (WASO) dan latensi tidur REM, dan pengurangan SWS dan tidur REM. Sampai saat ini, belum ada studi polisomnografis yang dipublikasikan mengenai efek aripiprazole, asenapine, iloperidone, dan lurasidone pada tidur pada subyek sehat atau pasien skizofrenia. Namun secara keseluruhan bukti ini mendukung kesimpulan bahwa antipsikotik generasi kedua termasuk clozapine, olanzapine dan paliperidone dapat memperbaiki insomnia pada pasien dengan skizofrenia (Monti *et al.*, 2016).

Gangguan pergerakan otot

Pada Tabel 3. dilaporkan kejadian ADE penggunaan aripiprazole meliputi gangguan pergerakan otot, diantaranya distonia (nomor artikel 3); kaku dan kesulitan berjalan berhubungan dengan sistem saraf (nomor artikel 1, 6). Risiko gangguan pergerakan akibat aripiprazole sampai saat ini dianggap tidak signifikan karena tidak ada publikasi yang melaporkan (Oommen M.B.B.S. *et al.*, n.d.).

Gangguan ritme jantung

Berdasarkan nomor artikel 10, penelitian yang dilakukan adalah membandingkan perubahan dan dispersi interval QT selama pengobatan dengan pelepasan diperpanjang quetiapine ER

dengan aripiprazole pada anak-anak dan remaja dengan psikosis episode pertama. Disimpulkan QTcH dan denyut jantung (HR) meningkat secara signifikan pada pengobatan menggunakan quetiapine ER, meskipun perubahannya kecil dan kemungkinan tidak signifikan secara klinis pada pasien yang sehat, sedangkan QTcH dan HR tidak berubah dengan aripiprazole, serta tidak ada perubahan signifikan dalam QTd baik untuk quetiapine ER dengan aripiprazole (Jensen *et al.*, 2018).

Gangguan insulin

Gangguan insulin akibat penggunaan aripiprazole berdasarkan Tabel 3 meliputi resistensi insulin (nomor artikel 9) dan sensitivitas insulin (nomor artikel 11). Obat antipsikotik atipikal untuk pengobatan penyakit mental telah menjadi stigma memiliki efek samping metabolik, termasuk obesitas dan diabetes. Namun efek tersebut masih kontroversial disebabkan oleh pengobatan atau terkait penyakit. Meskipun mekanisme yang mendasari efek samping metabolik ini tidak dipahami, diasumsikan bahwa patofisiologinya diawali dengan penambahan berat badan kemudian peningkatan nafsu makan yang dimediasi terpusat. Berdasarkan sumber lain, penelitian menentukan apakah antipsikotik atipikal memiliki efek metabolik yang merugikan terlepas dari penambahan berat badan atau penyakit kejiwaan, dilakukan uji terhadap olanzapine, aripiprazole, dan plasebo. Didapatkan hasil bahwa bahwa olanzapine menginduksi resistensi insulin dan disregulasi metabolik postprandial sebagai respons terhadap stimulus dari konsumsi makanan, sedangkan aripiprazole memiliki efek samping metabolik yang rendah dan efek sederhana pada sensitivitas insulin (Teff *et al.*, 2013).

SIMPULAN

Review artikel ini merangkum beberapa jenis ADE yang terjadi pada penggunaan aripiprazole berdasarkan 12 artikel terkait ADE aripiprazole secara uji klinis. Diketahui ADE yang sering terjadi pada subjek dengan gejala psikosis diantaranya meliputi pasien skizofrenia, gangguan depresi mayor dan gangguan bipolar adalah gangguan sistem saraf pusat, gangguan gastrointestinal, gangguan metabolisme, gangguan tidur, gangguan pergerakan otot, gangguan ritme jantung, dan gangguan insulin. Secara keseluruhan, ADE yang sering terjadi pada penggunaan aripiprazole adalah gangguan sistem saraf pusat terkait gejala ekstrapiramidal yaitu akathisia. Terlepas dari efek yang dialami penderita psikosis, antipsikotik atipikal khususnya aripiprazole masih digunakan dalam pengobatan lini pertama penyakit kejiwaan/mental karena tingkat kejadian yang tidak diinginkan akibat penggunaan obat rendah dan dapat ditoleransi dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. In *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 715–736). *Lippincott Williams and Wilkins*. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>
- Burris, K. D., Molski, T. F., Xu, C., Ryan, E., Tottori, K., Kikuchi, T., Yocca, F. D., & Molinoff, P. B. (2002). Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(1), 381–389. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175>
- Citrome, L., Ota, A., Nagamizu, K., Perry, P., Weiller, E., & Baker, R. A. (2016). The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study. *International Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 192–201. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000123>
- Coffin, P. O., Santos, G. M., Das, M., Santos, D. M., Huffaker, S., Matheson, T., Gasper, J., Vittinghoff, E., & Colfax, G. N. (2013). Aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*, 108(4), 751–761. <https://doi.org/10.1111/add.12073>
- D'Souza, R. S., & Hooten, W. M. (2022). Extrapyramidal Symptoms [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/>
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., DuBeau, C. E., Pezzullo, L., Epplin, J. J., Flanagan, N., Morden, E., Hanlon, J., Hollmann, P., Laird, R., Linnebur, S., & Sandhu, S. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Gardner, D. M., Baldessarini, R. J., & Waraich, P. (2005). Modern antipsychotic drugs: A critical overview. In *CMAJ* (Vol. 172, Issue 13, pp. 1703–1711). *Canadian Medical Association*. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041064>
- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*,

- 8(11), 303–318. <https://doi.org/10.1177/2045125318781475>
- Harrison, T. S., & Perry, C. M. (2004). Aripiprazole: A Review of its Use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Drugs*, 64(15), 1715–1736. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464150-00010>
- Jakobsen, K. D., Bruhn, C. H., Pagsberg, A. K., Fink-Jensen, A., & Nielsen, J. (2016). Neurological, metabolic, and psychiatric adverse events in children and adolescents treated with aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(5), 496–499. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000548>
- Jennings, A. A., Guerin, N., & Foley, T. (2018). Development of a tool for monitoring the prescribing of antipsychotic medications to people with dementia in general practice: a modified eDelphi consensus study. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 2107–2117. <https://doi.org/10.2147/CIA.S178216>
- Jensen, K. G., Gärtner, S., Correll, C. U., Rudå, D., Klauber, D. G., Stentebjerg-Olesen, M., Fagerlund, B., Jepsen, J. R., Fink-Jensen, A., Juul, K., & Pagsberg, A. K. (2018). Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology*, 235(3), 681–693. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4784-5>
- Juncal-Ruiz, M., Ramirez-Bonilla, M., Gomez-Arnau, J., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Suarez-Pinilla, P., Martinez-Garcia, O., Neergaard, K. D., Tabares-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2017). Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology*, 234(17), 2563–2570. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4646-1>
- Kamijima, K., Higuchi, T., Ishigooka, J., Ohmori, T., Ozaki, N., Kanba, S., Kinoshita, T., & Koyama, T. (2013). Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 899–905. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.035>
- Kamijima, K., Kimura, M., Kuwahara, K., Kitayama, Y., & Tadori, Y. (2018). Randomized, double-blind comparison of aripiprazole/sertraline combination and placebo/sertraline combination in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(8), 591–601. <https://doi.org/10.1111/pcn.12663>
- Kozłowska, E., & Wysokiński, A. (2017). Severe weight gain after 4-year treatment with aripiprazole in a young man with schizophrenia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 1, 13–15. <https://doi.org/10.12740/APP/68727>
- Monti, J., Torterolo, P., & Pandi-Perumal, S. R. (2016). The effect of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Medicine Reviews*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.05.002>
- Nicol, G. E., Yingling, M. D., Flavin, K. S., Schweiger, J. A., Patterson, B. W., Schechtman, K. B., & Newcomer, J. W. (2018). Metabolic effects of antipsychotics

- on adiposity and insulin sensitivity in youths a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 75(8), 788–796. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1088>
- Oommen M.B.B.S., E., Chand, Prabhat K. M.D., D. N. B., & Sharma, P.S.V.N, D.P.M., M. D. (n.d.). *Aripiprazole-Induced Tardive Dystonia*. <https://doi.org/10.4088/pcc.v08n0611c>
- Pagsberg, A. K., Jeppesen, P., Klauber, D. G., Jensen, K. G., Rudå, D., Stentebjerg-Olesen, M., Jantzen, P., Rasmussen, S., Saldeen, E. A. S., Lauritsen, M. B. G., Bilenberg, N., Stenstrøm, A. D., Nyvang, L., Madsen, S., Werge, T. M., Lange, T., Gluud, C., Skoog, M., Winkel, P., ... Fink-Jensen, A. (2017). Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The Lancet Psychiatry*, 4(8), 605–618. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30166-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30166-9)
- Potkin, S. G., Raoufinia, A., Mallikaarjun, S., Bricmont, P., Peters-Strickland, T., Kasper, W., Baker, R. A., Eramo, A., Sanchez, R., & McQuade, R. (2013). Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Current Medical Research and Opinion*, 29(10), 1241–1251. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.821973>
- Stefanova, I., Prissadova, N., Topolov, M., Getova, D., Badakov, H., & Kristev, A. (2015). Effects of Aripiprazol On Cholinergic Neurotransmission in Gastric Smooth Muscles. *European Psychiatry*, 30, 831. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(15\)30649-0](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(15)30649-0)
- Takekita, Y., Fabbri, C., Kato, M., Nonen, S., Sakai, S., Sunada, N., Koshikawa, Y., Wakeno, M., Okugawa, G., Kinoshita, T., & Serretti, A. (2015). Antagonist and partial agonist at the dopamine D2 receptors in drug-naïve and non-drug-naïve schizophrenia: a randomized, controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(7), 579–588. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0605-1>
- Takekita, Y., Kato, M., Wakeno, M., Sakai, S., Suwa, A., Nishida, K., Okugawa, G., & Kinoshita, T. (2013). A 12-week randomized, open-label study of perospirone versus aripiprazole in the treatment of Japanese schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40(1), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.010>
- Teff, K. L., Rickels, M. R., Grudziak, J., Fuller, C., Nguyen, H. L., & Rickels, K. (2013). Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes*, 62(9), 3232–3240. <https://doi.org/10.2337/db13-0430>
- Tuplin, E. W., & Holahan, M. R. (2017). Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. *Current Neuropharmacology*, 15(8), 1192. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170413115754>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Walęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>

Yatham, L. N., Fountoulakis, K. N., Rahman, Z., Ammerman, D., Fyans, P., Marler, S. V., Baker, R. A., & Carlson, B. X. (2013). Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), 365–372. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.042>.