

## Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul, Yogyakarta

Haafizah Dania<sup>1,2</sup>, Imaniar N. Faridah<sup>1</sup>, Khansa F. Rahmah<sup>1</sup>, Rizky Abdulah<sup>2,4</sup>,  
Melisa I. Barliana<sup>3,4</sup>, Dyah A. Perwitasari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Sumedang, Indonesia, <sup>3</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Sumedang, Indonesia, <sup>4</sup>Pusat Unggulan Riset Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjajaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Skizofrenia merupakan penyakit gangguan jiwa terbanyak yang memiliki prognosis yang buruk, dengan remisi total hanya dialami oleh sekitar 20% penderitanya, sedangkan sisanya akan mengalami berbagai tingkat kesulitan dan kemunduran secara klinis dan sosial. Antipsikotik merupakan terapi utama pada skizofrenia, namun pemberian terapi ini terkadang dapat menimbulkan efek samping, salah satunya adalah sindrom ekstrapiramidal yang dapat menyebabkan pasien enggan untuk minum obat secara rutin, akibatnya frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan terapi antipsikotik terhadap kejadian sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat jalan di salah satu rumah sakit di wilayah Bantul, Yogyakarta. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif menggunakan data rekam medis pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di salah satu rumah sakit di wilayah Bantul, Yogyakarta pada periode Januari–Desember 2017. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 100 orang pasien dengan kriteria inklusi yaitu pasien skizofrenia dengan usia >15 tahun dan mendapatkan terapi antipsikotik selama minimal 4 minggu, sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien yang mendapatkan terapi metoklopramid dan mempunyai riwayat sindrom ekstrapiramidal sebelumnya. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan menggunakan program SPSS versi 16.0. Diperoleh bahwa sebagian besar pasien mendapat risperidon sebesar 27%, risperidon+klozapin 17%, dan haloperidol+klozapin 10%. Pada pasien yang memperoleh terapi antipsikotik tunggal, sebanyak 5 orang mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal, sedangkan pada pasien yang memperoleh terapi antipsikotik kombinasi, 7 orang mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal. Hasil analisis uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan baik itu antara penggunaan terapi antipsikotik (tunggal maupun kombinasi) ( $p=1,000$ ), antara terapi antipsikotik tunggal (tipikal maupun atipikal) ( $p=0,467$ ), dan antara terapi antipsikotik kombinasi (atipikal-atipikal, tipikal-tipikal, dan tipikal-atipikal) ( $p=0,269$ ), dengan kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal.

**Kata kunci:** Antipsikotik, sindrom ekstrapiramidal, skizofrenia

## Relationship between the Use of Antipsychotic and Incident of Extrapyramidal Syndrome on Schizophrenic Outpatients at One of Hospitals in Bantul, Yogyakarta

### Abstract

Schizophrenia is the most kind of psychiatric diseases which has bad prognosis with total remission only around 20%, otherwise social and clinical difficulties will be faced by the rest. Antipsychotic is a first line therapy for schizophrenic patients, however it has some side effects such as extrapyramidal syndrome that make people reluctant to take the medication regularly. Furthermore, the number of recurrence is increasing. The aim of this study was to analyze the relationship between the use of antipsychotic and the incident of extrapyramidal syndrome in outpatient schizophrenia in one of hospitals in Bantul region, Yogyakarta. This study was observational study, using cross-sectional design. Data was taken retrospectively using patients' medical records who were outpatients in one of hospitals in Bantul region, Yogyakarta, in the period of January–December 2017. The sample of this research was 100 patients. The inclusion criteria was schizophrenic patients aged >15 years old who took an antipsychotic therapy for a minimum of 4 weeks, while the exclusion criteria was patients who took metoclopramide as a therapy and had a history of extrapyramidal syndrome previously. Purposive sampling was used as a technique for sampling. Data analysis was conducted using Chi-Square by SPSS ver. 16.0. Results of this study is most patients took risperidon e (27%), risperidone+clozapine 17%, and haloperidol+clozapine 10%. The incident of extrapyramidal syndrome happened in 5 patients who took single antipsychotic and in 7 patients who took combination antipsychotic. However, the Chi-Square analysis showed that there was no relationship between the use of antipsychotic (single or combination) and the incident of extrapyramidal syndrome ( $p\text{-value}=1.000$ ). Likewise, there was no relationship between the use of single (both typical and atypical) antipsychotic therapy ( $p\text{-value}=0.467$ ), also no relationship between the use of combination (atypical-atypical, typical-typical and atypical) antipsychotic therapy ( $p\text{-value}=0.269$ ) and the incident of extrapyramidal syndrome side-effects.

**Keywords:** Antipsychotics, extrapyramidal syndrome, schizophrenia

**Korespondensi:** Haafizah Dania, M.Sc., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55164, Indonesia, *email:* fizardan.djogja@gmail.com  
Naskah diterima: 22 Januari 2019, Diterima untuk diterbitkan: 12 Februari 2019, Diterbitkan: 1 Maret 2019

## Pendahuluan

Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan bahwa satu hingga dua orang dari 1000 orang mengalami gangguan jiwa berat. Prevalensi psikosis tertinggi di Indonesia berdasarkan survei kesehatan terdapat di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) dan Aceh, yakni sebesar 2.7% per mil. Prevalensi gangguan jiwa berat tertinggi di Provinsi DIY terdapat di Kabupaten Kulon Progo dengan nilai 4,67 per mil, disusul oleh Bantul, Gunung Kidul, Sleman, dan Kota Yogyakarta.<sup>1</sup>

Manajemen terapi yang paling efektif pada pasien skizofrenia adalah terapi antipsikotik. Golongan antipsikotik dibagi ke dalam dua jenis, yakni antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua. Antipsikotik generasi pertama (tipikal) mempunyai keterbatasan berupa efek samping sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang mengganggu aktivitas pasien sehingga berujung pada ketidakpatuhan pasien dalam melanjutkan pengobatan, sebagai akibatnya frekuensi kekambuhan menjadi meningkat.<sup>2</sup> Kejadian EPS ini dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik, hal ini bergantung dari besarnya dosis yang diberikan.<sup>3</sup> Hasil penelitian yang dilakukan oleh Jesic *et al.* (2012) menyatakan bahwa efek samping EPS umumnya muncul pada pasien skizofrenia setelah penggunaan terapi selama 4 minggu.<sup>4</sup> Antipsikotik generasi kedua (atipikal) sedikit atau bahkan tidak memiliki efek samping EPS pada dosis rendah.<sup>5</sup> Antipsikotik atipikal ini berhubungan dengan risiko peningkatan berat badan, gangguan kardiovaskular, dan diabetes melitus yang lebih besar dan risiko terjadinya gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah bila dibandingkan dengan antipsikotik tipikal.<sup>5,6</sup> Antipsikotik atipikal dengan gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah antara lain aripiprazol, quetiapin, dan klozapin.<sup>5</sup>

Pemberian antipsikotik dapat menyebabkan respon yang buruk dan efek samping seperti gejala ekstrapiramidal,<sup>7,8</sup> sindrom metabolik,

dan juga kenaikan berat badan yang akan memperburuk kondisi pasien.<sup>9,10</sup> Oleh karena itu, praktisi sering kali melakukan pergantian terapi<sup>11,12</sup> yang tidak efektif yaitu berdasarkan *trial* dan *error*<sup>13</sup> sehingga pasien mengalami banyak kejadian yang tidak diinginkan, seperti efek *rebound* dan kekambuhan.<sup>14,15</sup>

Kejadian efek samping terbanyak yang dialami pasien skizofrenia pada penelitian Julaeha *et al.* (2016) adalah efek samping EPS, kemudian disusul dengan hipotensi dan kenaikan enzim SGPT/SGOT. Antipsikotik potensi rendah menyebabkan sebanyak 2,3–10% pasien mengalami EPS, sedangkan untuk antipsikotik potensi tinggi menyebabkan 64% pasien mengalami efek samping EPS.

Hasil penelitian oleh Jarut *et al.* (2013) di Rumah Sakit Prof. Dr. V. L. Ratumbuang Manado menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik tunggal paling banyak adalah risperidon yakni sejumlah 30 pasien (21,1%) dan antipsikotik kombinasi paling banyak adalah haloperidol-klorpromazin sejumlah 33 pasien (23,2%). Penggunaan antipsikotik terbanyak berdasarkan kategori pengobatan adalah antipsikotik tipikal, dan antipsikotik ini lebih banyak digunakan bila dibandingkan antipsikotik lainnya, yaitu sebesar 59 pasien (41,5%) menggunakan terapi antipsikotik tipikal ini. Antipsikotik tipikal diketahui hanya berefek pada gejala positif saja, selain itu antipsikotik tipikal juga memiliki efek yang tinggi dalam menghambat reseptor dopamin 2 (D2) sehingga dapat menyebabkan efek samping EPS yang lebih kuat dibandingkan antipsikotik lainnya.<sup>16</sup>

Rumah sakit di wilayah Bantul, Yogyakarta (selanjutnya disebut RS X) dipilih sebagai tempat penelitian karena Bantul merupakan daerah dengan prevalensi skizofrenia tertinggi kedua di Provinsi DIY setelah Kulonprogo, sehingga diharapkan peneliti mendapatkan kemudahan dalam memperoleh jumlah pasien skizofrenia. Mengingat pentingnya pemilihan obat antipsikotik yang digunakan pada pasien

skizofrenia untuk mengurangi gejala positif dan negatif, juga dengan mempertimbangkan risiko munculnya efek samping pemberian antipsikotik, salah satunya EPS, maka perlu dilakukan suatu penelitian untuk menganalisis hubungan penggunaan antipsikotik dengan kejadian EPS pada pasien skizofrenia.

## Metode

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan laik etik Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor 011804070.

### Desain penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien skizofrenia rawat jalan Rumah Sakit X di wilayah Bantul, Yogyakarta.

### Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta. Pengambilan data dilakukan pada bulan September–November 2018. Data rekam medik yang diambil adalah data pada periode Januari–Desember 2017.

### Populasi dan sampel

Populasi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien skizofrenia rawat jalan di Rumah Sakit X di wilayah Bantul, Yogyakarta bulan Januari sampai dengan Desember tahun 2017. Kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis skizofrenia, usia >15 tahun, mendapat terapi antipsikotik minimal penggunaan 4 minggu, sedangkan kriteria eksklusi antara lain yaitu data rekam medis pasien yang tidak lengkap, mendapatkan terapi obat metoklopramid, dan mempunyai riwayat ekstrapiramidal sebelum penggunaan antipsikotik.

Prevalensi pasien skizofrenia dengan terapi antipsikotik yang mengalami kejadian EPS adalah sebesar 72,2%. Dari data tersebut

maka perhitungan *sample size* untuk desain penelitian *cross-sectional* dilakukan dengan rumus:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

dengan

Z = tingkat kepercayaan;

P = prevalensi yang diharapkan (berdasarkan studi yang sama);

d = presisi.

Berdasarkan rumus di atas, dengan tingkat kepercayaan 90% dan presisi sebesar 10% diperoleh jumlah sampel yang harus diteliti sebanyak 77,4 pasien. Pada penelitian ini, sampel yang diambil sebanyak 100 pasien sehingga memenuhi jumlah sampel minimal.<sup>17</sup>

### Prosedur penelitian

Sampel penelitian diseleksi dengan metode *purposive sampling* dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria yaitu sebanyak 100 pasien. Data yang dikumpulkan dari rekam medik berupa data karakteristik pasien (jenis kelamin, usia, tipe skizofrenia, status marital, pendidikan, pekerjaan, metode pembayaran (asuransi), penggunaan antipsikotik, terapi tambahan, keadaan pasien yang memiliki gejala ekstrapiramidal yaitu dengan melihat adanya diagnosis EPS terjadi setelah terapi antipsikotik dan pasien tidak ada riwayat EPS sebelumnya. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan lembar pengumpul data (LPD).

### Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS versi 16.0. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui gambaran dari karakteristik pasien serta penggunaan antipsikotik yang disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase. Analisis bivariat menggunakan *Chi-Square test* dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara pemberian antipsikotik terhadap kejadian efek samping EPS pada pasien skizofrenia rawat jalan di

Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta. Variabel yang dimasukkan dalam tabel uji *Chi-Square* adalah terapi antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi sebagai variabel bebas (*exposure*) serta ada atau tidaknya kejadian efek samping EPS sebagai variabel terikat (*outcome*). Jika hasil analisis *Chi-Square test* diperoleh nilai  $p < 0,05$ , artinya terdapat hubungan yang bermakna.

## Hasil

Pada penelitian ini, jumlah rekam medik pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta periode Januari hingga Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 100 pasien.

### Karakteristik pasien

Karakteristik pasien skizofrenia rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta meliputi jenis kelamin, usia, pendidikan, status marital, pekerjaan, dan status pembayaran pasien. Data karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X di wilayah Bantul Yogyakarta, baik berjenis kelamin laki-laki atau perempuan, tidak memiliki perbedaan yang cukup jauh, tetapi pasien laki-laki memiliki jumlah yang lebih banyak yaitu 52 pasien (52%) dibandingkan dengan jumlah pasien perempuan yaitu 48 pasien (48%). Distribusi usia paling banyak pada usia produktif 26–35 tahun yakni sebesar 32%. Ditinjau dari tipenya, skizofrenia yang dialami oleh pasien paling banyak yaitu tipe skizofrenia paranoid (F 20.0) dengan jumlah sebanyak 75 pasien (75%). Distribusi berdasarkan status pendidikan terbanyak adalah pada kelompok tamat SMA sebesar 33%. Status marital pasien sebagian besar adalah belum/tidak menikah sebanyak 69%. Sebagian besar pasien tidak bekerja (54%). Asuransi kesehatan yang terbanyak digunakan

adalah BPJS (69%).

### Pola penggunaan antipsikotik

Antipsikotik kombinasi lebih banyak digunakan dibandingkan dengan antipsikotik tunggal, yakni sejumlah (56%) antipsikotik kombinasi dan 44% antipsikotik tunggal. Pada Tabel 2, dapat dilihat bahwa pasien yang mengalami sindrom ekstrapiramidal pada pemberian antipsikotik tunggal sebesar 11,4% dan pada antipsikotik kombinasi sebesar 12,5%.

Selain dilihat dari jumlahnya, dapat dilihat pola penggunaan antipsikotik berdasarkan golongan obatnya seperti yang terlihat pada Tabel 3. Antipsikotik yang paling banyak digunakan berdasarkan penggolongan untuk jenis antipsikotik tunggal yaitu atipikal (27%), sedangkan untuk jenis kombinasi yaitu tipikal-atipikal (41%). Risperidon merupakan antipsikotik yang paling banyak digunakan, yang diikuti oleh kombinasi risperidon dan klorpromazin, kombinasi risperidon dan klorpromazin, serta haloperidol secara berturut-turut sebesar 27%, 17%, 10%, 7%, serta 6%.

### Hubungan pemberian antipsikotik terhadap timbulnya EPS

Jenis antipsikotik yang terbanyak digunakan pada pasien skizofrenia rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul adalah antipsikotik kombinasi yakni sebanyak 56 pasien (56%) dengan sebanyak 7 pasien mengalami EPS, sedangkan untuk terapi antipsikotik tunggal sebanyak 44 pasien (44%) dengan 5 pasien mengalami EPS.

Analisis uji *Chi-Square* digunakan untuk melihat apakah terdapat hubungan antara pemberian antipsikotik terhadap timbulnya EPS, dengan variabel yang dimasukkan yaitu terapi antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi, antipsikotik tunggal yang terdiri dari golongan tipikal dan atipikal, kemudian antipsikotik kombinasi yang terdiri dari atipikal-atipikal, tipikal-tipikal, dan tipikal-

atipikal terhadap kejadian efek samping EPS. Hasil dari analisis uji *Chi-Square* seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4 menunjukkan nilai  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat hubungan antara pemberian antipsikotik, baik antipsikotik tunggal atau kombinasi, terhadap timbulnya efek samping EPS pada pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan Rumah

Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta.

Hasil analisis uji *Chi-Square* pengaruh antipsikotik tunggal terhadap kejadian EPS pada pasien skizofrenia dapat dilihat pada Tabel 4, sedangkan untuk pengaruh pemberian antipsikotik kombinasi, dilakukan alternatif penggabungan sel<sup>18</sup> sehingga diperoleh hasil seperti pada Tabel 5.

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik Demografi	N=100	
	Jumlah Pasien	Persentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Perempuan	52	52
Laki-laki	48	48
<b>Usia</b>		
Remaja akhir (17–25 tahun)	14	14
Dewasa awal (26–35 tahun)	32	32
Dewasa akhir (36–45 tahun)	26	26
Lansia awal (46–55 tahun)	19	19
Lansia akhir (56–65 tahun)	8	8
Manula (>65 tahun)	1	1
<b>Tipe Skizofrenia</b>		
F 20.0 (Skizofrenia paranoid)	75	75
F 20.1 (Skizofrenia hebefrenik)	2	2
F 20.3 (Skizofrenia tak terinci)	19	19
F 20.5 (Skizofrenia Residual)	4	4
<b>Pendidikan</b>		
Tidak sekolah	20	20
SD	17	17
SMP	20	20
SMA	33	33
D1/D2/D3	1	1
Sarjana	9	9
<b>Status</b>		
Tidak/belum menikah	69	69
Menikah	28	28
Duda/janda	3	3
<b>Pekerjaan</b>		
Karyawan swasta	17	17
PNS	2	2
Wiraswasta	1	1
Petani/buruh	14	14
Lain-lain	12	12
Tidak bekerja	54	54
<b>Pembayaran</b>		
Umum	16	16
BPJS	69	69
KIS	14	14
Lain-lain	1	1

**Tabel 2 Penggunaan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Obat	Frekuensi	Sindrom Ekstrapiramidal	
		Ya	Tidak
Tunggal	44	5 (11,4%)	39 (88,6%)
Kombinasi	56	7 (12,5%)	49 (87,5%)

**Pembahasan**

Pasien skizofrenia di Rumah Sakit X di wilayah Bantul, Yogyakarta, didominasi oleh laki-laki yakni sebanyak 52% dan perempuan 48%. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Perwitasari *et al.* (2008)

bahwa pasien skizofrenia di Rumah Sakit Ghrasia Yogyakarta didominasi oleh laki-laki sejumlah 53 pasien dan perempuan sejumlah 47 pasien. Hal ini disebabkan wanita memiliki hormon estrogen yang dapat menghambat pelepasan dan mencegah terjadi peningkatan dopamin, sehingga skizofrenia tidak terjadi.<sup>19</sup>

**Tabel 3 Penggunaan Antipsikotik berdasarkan Golongan**

Tipe Antipsikotik	Golongan Antipsikotik	Frekuensi	Sindrom Ekstrapiramidal	
			Ya	Tidak
Haloperidol	Tipikal	6	1	5
Lodomer	Tipikal	3	-	3
Injeksi Sikzonoate	Tipikal	4	1	3
Klozapin	Atipikal	1	-	1
Risperidone	Atipikal	27	2	25
Olanzapin	Atipikal	1	1	-
Seroquel	Atipikal	2	-	2
Risperidon-Klozapin	Atipikal-Atipikal	17	1	16
Seroquel-Klozapin	Atipikal-Atipikal	1	-	1
Risperidon-Klorpromazin	Tipikal-Atipikal	7	-	7
Haloperidol-Klozapin	Tipikal-Atipikal	10	3	7
Haloperidol-Risperidon	Tipikal-Atipikal	1	-	1
Haloperidol-Seroquel	Tipikal-Atipikal	2	1	1
Lodomer-Klozapin	Tipikal-Atipikal	1	-	1
Stelosi-Klozapin	Tipikal-Atipikal	1	-	1
Injeksi Siksonoat-Klozapin	Tipikal-Atipikal	1	1	-
Haloperidol-Klorpromazin	Tipikal-Tipikal	4	1	3
Haloperidol-Stelosi	Tipikal-Tipikal	1	-	1
Risperidon-Aripipazol-Klorpromazin	Atipikal-Atipikal-Tipikal	1	-	1
Haloperidol-Klorpromazin-Injeksi Sikzonoat	Tipikal-Tipikal-Tipikal	2	-	2
Haloperidol-Klorpromazin-Risperidon	Tipikal-Tipikal-Atipikal	1	-	1
Haloperidol-Risperidon-Klozapin	Tipikal-Atipikal-Atipikal	3	-	3
Risperidon-Stelosi-Klorpromazin	Atipikal-Tipikal-Tipikal	1	-	1
Stelosi-Haloperidol-Klozapin	Tipikal-Tipikal-Atipikal	1	-	1
Injeksi Siksonoat-Haloperidol-Klozapin	Tipikal-Tipikal-Atipikal	1	-	1

**Tabel 4 Analisis Uji *Chi-Square* Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Jenis Antipsikotik	Sindrom Ekstrapiramidal				Nilai p
	Ya		Tidak		
	N	%	N	%	
Tunggal	5	11,4	39	88,6	1
Kombinasi	7	12,5	49	87,5	
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12,0</b>	<b>88</b>	<b>88,0</b>	

**Tabel 5 Analisis Uji *Chi-Square* Antipsikotik Tunggal**

Jenis Antipsikotik	Sindrom Ekstrapiramidal				Nilai p
	Ya		Tidak		
	N	%	N	%	
Tipikal	2	40,0	11	28,2	0,4697
Atipikal	3	60,0	28	71,8	
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	

Prevalensi skizofrenia secara teori memiliki perbandingan yang sama antara pasien laki-laki dan perempuan. Puncak *onset* skizofrenia lebih lambat pada wanita, yaitu terjadi usia 25–35 tahun dan pada lelaki pada usia 15–25 tahun.<sup>20</sup>

Distribusi usia pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok usia yang berdasar atas panduan Riskesdas tahun 2013, yaitu usia remaja akhir (17–25 tahun), dewasa awal (26–35 tahun), dewasa akhir (36–45 tahun), lansia awal (46–55 tahun), lansia akhir (56–65 tahun), dan manula (>65 tahun). Pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul Yogyakarta paling

banyak berusia 26–35 tahun atau masuk ke usia dewasa awal dengan jumlah sebanyak 32 pasien (32%). Hal ini disebabkan pada usia tersebut terdapat banyak faktor yang dapat memicu penyakit skizofrenia, salah satunya stres akibat beban tanggung jawab pekerjaan yang besar. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori dari sebuah penelitian yang menyatakan bahwa sebanyak 90% pasien yang memiliki diagnosis skizofrenia terjadi di rentang usia 15–55 tahun.<sup>21</sup>

Skizofrenia umumnya mulai muncul pada saat usia remaja atau belum menikah. Pasien dengan gangguan jiwa skizofrenia ini akan mengalami masa pengobatan dalam jangka

**Tabel 6 Analisis Uji *Chi-Square* Antipsikotik Kombinasi dan Gabungan Kombinasi**

Jenis Antipsikotik	Sindrom Ekstrapiramidal				Nilai p
	Ya		Tidak		
	N	%	N	%	
<b>Kombinasi</b>					
Atipikal-Atipikal	1	14,3	17	34,7	0,269
Tipikal-Tipikal	1	14,3	6	12,2	
Tipikal-Atipikal	5	71,4	26	53,1	
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	
<b>Gabungan Kombinasi</b>					
Atipikal-Atipikal	1	14,3	17	34,7	
Tipikal-Tipikal + Tipikal-Atipikal	6	85,7	32	65,3	
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	

panjang, sehingga sulit untuk membangun relasi, dan *relationship* (contohnya menikah) akan menjadi sedikit terganggu.<sup>22,23</sup> Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa status marital pasien didominasi kelompok belum/tidak menikah sebesar 69%. Dilihat dari tipe skizofrenia, tipe paranoid (F 20.0) merupakan tipe yang paling banyak diderita oleh pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X di wilayah Bantul Yogyakarta yakni sebanyak 75 pasien (75%), diikuti dengan tipe skizofrenia tak terinci sejumlah 19 pasien (19%).

Kelompok pendidikan dalam penelitian kali ini dibagi ke dalam 6 kelompok, yaitu pasien dengan pendidikan tamat SD, SMP, SMA, diploma, sarjana, dan tidak bersekolah. Berdasarkan hasil penelitian ini, kelompok terbanyak dari pasien skizofrenia rawat jalan di Rumah Sakit X di wilayah Bantul pada periode Januari–Desember 2017 dilihat dari pendidikan terakhirnya adalah pada tingkat SMA. Seseorang dengan penyakit skizofrenia cenderung mempunyai jaringan otak yang relatif lebih sedikit bila dibandingkan dengan orang pada umumnya, sehingga hal tersebut akan memengaruhi tingkat pendidikan pasien, yang dalam hal ini hanya memiliki tingkat pendidikan SMA.<sup>24</sup>

Pola penggunaan terapi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah antipsikotik kombinasi dengan jumlah sebesar 56 pasien (56%), sedangkan untuk antipsikotik tunggal sebanyak 44 pasien (44%). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Purwandityo *et al.* (2018) pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Prof. Soerojo Magelang, penggunaan antipsikotik kombinasi dari risperidon dan klozapin adalah yang terbanyak yakni sebesar 20,62%, diikuti haloperidol dan klozapin sebesar 13,4% dan risperidon tunggal sebesar 12,37%. Penggunaan polifarmasi antipsikosis atipikal di negara Asia rata-rata yaitu 42,2% ±12,0%, dengan rincian antipsikotik yang paling sering digunakan berturut-turut adalah

risperidon (36,9%), olanzapin (20,5%), dan klozapin (18,5%).<sup>25</sup> Berbeda dengan profil penggunaan antipsikotik di instalasi rawat inap jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah tahun 2014 yang hanya menggunakan antipsikotik tunggal dengan persentase paling besar yaitu penggunaan antipsikotik tipikal sejumlah 78% dan didominasi penggunaan haloperidol sebesar 43,3%.<sup>26</sup>

Penggunaan kombinasi antipsikotik dapat menghasilkan target reseptor yang bervariasi dan lebih besar. Sebagai akibatnya, penggunaan kombinasi ini dapat meningkatkan khasiat dari antipsikotik yakni dengan meningkatkan antagonis reseptor D2 dopaminergik secara aditif dan diharapkan dapat mengurangi efek samping yang terkait dengan dosis masing-masing obat.<sup>27</sup>

Pada penelitian ini, efek samping EPS akibat pemberian antipsikotik terjadi pada 12 pasien, sedangkan sebanyak 88 pasien lainnya tidak mengalami EPS. Antipsikotik tipikal mempunyai efek ekstrapiramidal lebih besar dibandingkan antipsikotik atipikal, namun pada penelitian ini tidak terlihat perbedaan efek tersebut. Pada pasien yang mendapatkan antipsikotik tipikal baik tunggal maupun kombinasi, terdapat 8 orang yang mengalami EPS, sedangkan pasien yang mendapatkan antipsikotik atipikal baik tunggal maupun kombinasi, terdapat 9 orang yang mengalami EPS.

Haloperidol merupakan obat antipsikotik yang termasuk dalam antipsikotik golongan tipikal kelas butirofenon, sedangkan antipsikotik klorpromasin termasuk dalam kelas fenotiazin. Perbedaan dari kedua antipsikotik ini terletak pada afinitasnya dalam mengikat reseptor dopamin D2. Obat antipsikotik haloperidol diketahui memiliki afinitas 50 kali lebih kuat atau 90% kekuatan jika dibandingkan dengan obat antipsikotik klorpromasin yang hanya 70% kekuatannya dalam mengikat reseptor dopamin 2 di striatum, sehingga hal tersebut menjadi alasan antagonis reseptor dopamin

D2 tidak hanya dalam efek antipsikotik, tetapi juga dalam menyebabkan EPS. Antipsikotik generasi kedua, atau biasa disebut sebagai antipsikotik atipikal, memiliki afinitas yang lebih besar pada reseptor dopamin 4, histamin, serotonin, muskarinik dan afa adrenergik. Namun, pada umumnya antipsikotik atipikal memiliki afinitas yang kecil terhadap reseptor dopamin 2 sehingga memiliki efek samping EPS yang lebih kecil. Antipsikotik generasi kedua diduga efektif untuk mengatasi gejala positif maupun gejala negatif, sedangkan generasi pertama umumnya hanya merespon untuk gejala positif. Akan tetapi, antipsikotik generasi kedua ini mempunyai efek samping gangguan kardiovaskular, penambahan berat badan, dan diabetes melitus.<sup>28</sup>

Efek samping EPS tidak hanya diakibatkan penggunaan terapi antipsikotik saja. Terdapat beberapa obat lain yang dapat menyebabkan EPS, salah satunya adalah metoklopramid. Metoklopramid merupakan obat antiemetik dan gastrokinetik untuk mengobati mual, muntah, GERD, gastroparesis, dan migrain. Meskipun obat metoklopramid memiliki efek yang signifikan dalam mengobati mual dan muntah, serta merupakan obat agonis reseptor dopamin dan gen antiemetik yang paling terkenal, tetapi penggunaannya telah dibatasi oleh *European Medicines Agency* (EMA) karena dapat menyebabkan efek samping neurologis akut dan kronis.<sup>29</sup> Efek samping neurologis yang sering muncul akibat dari penggunaan obat metoklopramid adalah EPS dengan gejala di antaranya parkinsonisme, distonia akut, akathisia dan bahkan bisa menjadi diskinesia tardiv jika tidak terobati dengan benar.<sup>30</sup> Diskinesia tardiv merupakan suatu sindrom yang ditandai oleh gerakan berulang pada bibir, lidah, dan wajah yang persisten dan berpotensi ireversibel.<sup>31</sup> Oleh sebab itu, pasien skizofrenia yang menggunakan terapi obat metoklopramid harus dieksklusi sebab dapat menjadi bias dalam hasil penelitian.

Penggunaan antipsikotik menimbulkan

efek samping EPS jika dosis yang diberikan terlalu besar. Namun, munculnya EPS tidak hanya berasal dari penggunaan antipsikotik saja. Terdapat dua faktor lainnya yang dapat memicu timbulnya EPS yaitu kelainan genetik pasien dan konsumsi metoklopramid dalam kurun waktu yang sangat lama.<sup>2</sup> Data tabel uji *Chi-Square* menunjukkan nilai  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ), artinya tidak terdapat hubungan antara pemberian antipsikotik baik tunggal maupun kombinasi terhadap timbulnya efek samping EPS pada pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X di wilayah Bantul. Hal tersebut terjadi karena dari total 100 orang pasien pada penelitian ini, hanya terdapat 12 pasien yang mengalami efek samping EPS. Terjadinya EPS pada penelitian ini berdasar pada diagnosis dokter yang tercatat dalam rekam medik dan bukan berdasarkan pengamatan pada pasien secara langsung, sehingga menurut hasil uji analisis di atas, pemberian terapi antipsikotik pada pasien skizofrenia baik terapi tunggal atau kombinasi tidak memberikan pengaruh yang besar dalam menginduksi terjadinya EPS pada pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul Yogyakarta periode Januari-Desember 2017.

Selain dilihat hubungan antara terapi tunggal dan kombinasi terhadap efek samping EPS, pada penelitian ini juga dikaji hubungan antara golongan antipsikotik baik itu tunggal tipikal dan tunggal atipikal maupun kombinasi atipikal-atipikal, tipikal-tipikal, serta tipikal-atipikal terhadap efek samping EPS pada pasien skizofrenia. Hasil dari analisis uji *Chi-Square* memberikan nilai  $p=0,467$  ( $p>0,05$ ), yang artinya tidak terdapat hubungan antara pemberian terapi tunggal antipsikotik baik itu tipikal maupun atipikal terhadap kejadian efek samping EPS pada pasien skizofrenia.

Uji yang digunakan untuk menganalisis antipsikotik kombinasi (baik atipikal-atipikal, tipikal-tipikal, atau tipikal-atipikal) terhadap kejadian efek samping EPS adalah uji *Chi-*

*Square*, tetapi dalam hasil analisis diperoleh terdapat 3 sel yang mempunyai nilai *expected* kurang dari 5, sehingga uji ini tidak dapat diterima. Alternatif yang dapat digunakan dalam uji ini yakni melalui penggabungan sel<sup>18</sup> antara terapi antipsikotik tipikal-tipikal dengan tipikal-atipikal menjadi satu kategori, sehingga dapat diketahui apakah antipsikotik tipikal ini benar-benar dapat menyebabkan efek samping EPS pada pasien skizofrenia sesuai yang telah disebutkan dalam beberapa literatur, serta mengingat bahwa pasien yang menggunakan terapi antipsikotik kombinasi tipikal-tipikal, tipikal-atipikal lebih banyak dari pada pasien yang menggunakan terapi antipsikotik atipikal-atipikal pada penelitian ini. Namun demikian, hal tersebut nyatanya tidak terbukti secara statistik pada penelitian ini, sebab hasil yang diperoleh dari analisis uji *Chi-Square* setelah proses penggabungan adalah  $p=0,269$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat hubungan antara pemberian terapi antipsikotik kombinasi, baik atipikal-atipikal maupun tipikal-tipikal atau tipikal-atipikal, terhadap kejadian efek samping EPS pada pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan catatan rekam medik, sehingga peneliti tidak melakukan pengamatan secara langsung pada pasien yang mendapatkan terapi antipsikotik terhadap kejadian EPS. Kejadian ekstrapiramidal diketahui berdasarkan data rekam medik diagnosis EPS yang diperoleh setelah mendapatkan antipsikotik.

### Simpulan

Penggunaan terapi antipsikotik pada pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit X wilayah Bantul, Yogyakarta pada periode Januari–Desember 2017, baik terapi tunggal maupun terapi kombinasi, tidak memiliki hubungan terhadap timbulnya efek

samping sindrom ekstrapiramidal ( $p=1,000$ ). Penggunaan terapi antipsikotik tunggal baik itu tipikal maupun atipikal tidak memiliki hubungan terhadap timbulnya efek samping sindrom ekstrapiramidal ( $p=0,467$ ), begitu pula dengan penggunaan terapi antipsikotik kombinasi, baik kombinasi atipikal-atipikal, tipikal-tipikal maupun tipikal-atipikal, tidak memiliki hubungan terhadap timbulnya efek samping sindrom ekstrapiramidal ( $p=0,269$ ).

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang berkontribusi di dalam penelitian ini, antara lain bagian rekam medik, dokter, perawat dan tenaga kesehatan lain di Rumah Sakit X wilayah Bantul Yogyakarta atas bantuan dan arahan yang diberikan.

### Pendanaan

Penelitian ini memperoleh dana hibah internal Universitas Ahmad Dahlan tahun 2017.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riskesdas dalam angka Provinsi DIY tahun 2013, Igarss 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
2. Syarif A, Estuningtyas A, Setiawati A, Muchtar A, Arif A, Bahry B. Farmakologi dan terapi Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2012.
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran

- Jiwa Indonesia. Konsensus penatalaksanaan gangguan skizofrenia, Indonesia; 2011.
4. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl.* 2012;65(11–12):521–6. doi: 10.2298/MPNS1212521P
  5. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. *Pharm Ther.* 2014;39(9):638–45.
  6. Wijono R, Nasrun MW, Damping CE. Gambaran dan karakteristik penggunaan triheksifenidil pada pasien yang mendapat terapi antipsikotik. *J Indon Med Assoc.* 2013;63(1):14–20
  7. Harvey PD, Rosenthal JB. Treatment resistant schizophrenia: Course of brain structure and function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;70:111–6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.008
  8. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry.* 2012;200(5):387–92. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485..
  9. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: A network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):373. doi: 10.1186/s12888-017-15390.
  10. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Risk factors, monitoring, and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits.* 2011;4(5):292–302.
  11. Agid O, Schulze L, Arenovich T, Sajeew G, McDonald K, Foussias G, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: Efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(9):1017–22. doi: 10.1016/j.euro.2013.04.010
  12. Marvanova M. Strategies for prevention and management of second generation antipsychotic-induced metabolic side effects. *Ment Health Clinician.* 2013;3(3): 154–61. doi: 10.9740/mhc.n166832
  13. Su J, Barr AM, Procyshyn RM. Adverse events associated with switching antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37(1):E1–E2. doi: 10.1503/jpn.110096
  14. de Smidt C, Haffmans J, Hoencamp E. Antipsychotics switching strategies in real life: A longitudinal study in clinical practice. *Eur J Psychiat.* 2012;26(1):41–9. doi: 10.4321/S0213-61632012000100004
  15. Cerovecki A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs.* 2013;27(7):545–72. doi: 10.1007/s40263-0130079-5.
  16. Jarut YM, Fartimawali, Wiyono WI, Tinjauan penggunaan antipsikotik pada pengobatan skizofrenia di RS Prof. Dr. V. L. Ratumbuang Manado periode Januari–Maret 2013. *Pharmacon.* 2013;2(3):54–7.
  17. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6(1):14–7. doi: 10.22037/ghfbb.v6i1.332
  18. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi aplikasi menggunakan SPSS. Jakarta: Salemba Medika; 2011.
  19. Tardy M, Huhn M, Kissling W, Engel RR, Leucht S. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD009268. doi: 10.1002/14651858.CD009268.pub2.
  20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and

- Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003.
21. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Sinopsis psikiatri, edisi ke-7, jilid 1. Jakarta: Binarupa Aksara; 2001.
  22. Tomb DA. Buku saku psikiatri. Jakarta: EGC; 2004.
  23. Sira I. Karakteristik skizofrenia di Rumah Sakit Khusus Aliyang Pontianak periode 1 Januari–31 Desember 2009. *J Mahasiswa PSPD FK Univ Tanjungpura*. 2013;2(1):1–17.
  24. Videbeck SL. Buku ajar keperawatan jiwa, edisi pertama. Jakarta: EGC; 2008.
  25. Purwandityo AG, Febrianti Y, Sari CP, Ningrum VDA, Sugiyarto OP. Pengaruh antipsikotik terhadap penurunan skor the positive and negative syndrome scale-excited component. *Indones J Clin Pharm*. 2018;7(1):19–29. doi: 10.15416/ijcp.2018.7.1.19
  26. Fahrul, Mukaddas A, Ingrid F. Rasionalitas penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah periode Januari-April 2014. *Online J Natural Sci*. 2014;3(2):18–29. doi: 10.2012/
  27. Handayani DS, Cahaya N, Srikartika VM. Pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Farmaka*. 2018;15(3):86–95.
  28. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi penggunaan antipsikotik dan efek samping pada pasien di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. *J Sains Farmasi Klinis*. 2016;3(2):153–64. doi: 10.25077/jsfk.3.2.153-164.2017
  29. Valkova M, Stamenov B, Peychinska D, Veleva I, Dimitrova P, Radeva P. Metoclopramide-induced extrapyramidal signs and symptoms—Brief review of literature and case report. *J IMAB*. 2014; 20(6):539–41. doi: 10.5272/jimab.2014206.539
  30. De Ronde MW, Kingma HJ, Munts AG. Severe parkinsonism due to metoclopramide: The importance of early recognition. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(26):A6037.
  31. Rao AS, Camilleri M. Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):11–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x.