

Antipsychotic Side Effects Identification Using the Naranjo Algorithm at Hospital X Yogyakarta

Odilia D. Nugrahaningtyas¹, Bangunawati Rahajeng^{2*}

¹Department of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Science, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Special Region of Yogyakarta, Indonesia

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Pharmacist Professional Education Major, Faculty of Medical and Health Science, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Yogyakarta, Indonesia

Abstract

The escalating utilization of antipsychotics undeniably contributes to the heightened risk of drug side effects. This study aims to identify antipsychotic side effects and their causality. This study belongs to observational research with a descriptive cross-sectional design. The participants were patients prescribed antipsychotic drugs at Hospital X Yogyakarta between April and July 2022 who met the specified inclusion criteria. This study utilized accidental sampling, generating 61 patients as the participants. Data collection was carried out prospectively through interviews and medical records. The Naranjo algorithm was used to analyze causality. The predominant drug type administered to patients was atypical antipsychotics, with a total of 72 prescriptions. Risperidone accounted for the highest number of prescriptions, totaling 37 (22.16%). Weight gain contributed to the highest percentage of reported side effects, with 16 (16.33%) instances. The side effects with the highest causality score of 7 (probable) were breast secretion, tremors, palpitations, weight gain, and decreased blood pressure. Weight gain was the most frequently observed side effect when taken together. The maximum score for the causality association of side effects was an average of 7, indicating a probable connection. This study provides insight into the numerous side effects associated with prescription antipsychotic drugs.

Keywords: Antipsychotics, Causality, Naranjo Algorithm, Side effects

Identifikasi Efek Samping Antipsikotik Menggunakan Algoritma Naranjo pada Rumah Sakit X Yogyakarta

Abstrak

Peningkatan persepsian antipsikotik tentunya berpengaruh pada peningkatan resiko efek samping obat. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan identifikasi efek samping antipsikotik yang mungkin terjadi dan hubungan kausalitasnya. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan *cross-sectional* deskriptif. Pasien yang dilibatkan adalah pasien yang mendapatkan resep antipsikotik di Rumah Sakit X Yogyakarta periode April-Juli 2022 yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik sampling yang digunakan yaitu *accidental sampling*. Jumlah subjek penelitian adalah 61 pasien. Pengambilan data dilakukan secara prospektif melalui wawancara dan rekam medis. Analisis kausalitas efek samping menggunakan algoritme Naranjo. Jenis obat yang paling banyak diberikan pada pasien yaitu antipsikotik atipikal sebanyak 72 persepsian dengan obat terbanyak yaitu Risperidon sebesar 37 persepsian (22,16%). Persentase kejadian efek samping terbanyak yaitu kenaikan berat badan sebanyak 16 kasus (16,33%). Jenis efek samping dengan skor hubungan kausalitas terbesar yaitu 7 (*Probable*) antara lain sekresi air susu ibu, tremor, jantung berdebar, peningkatan berat badan, serta penurunan tekanan darah. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kejadian efek samping terbanyak adalah peningkatan berat badan dan hubungan kausalitas efek samping dengan skor tertinggi rata-rata berada pada angka 7 (*Probable*). Dari penelitian ini dapat diketahui jenis efek samping antipsikotik yang terjadi, sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk peningkatan *patient safety*.

Kata Kunci: Antipsikotik, Hubungan kausalitas, Algoritma Naranjo, Efek samping,

Article History:

Submitted 20 September 2024

Revised 11 November 2024

Accepted 21 November 2024

Published 06 February 2025

*Corresponding author:

bangunawati.r@umy.ac.id

Citation:

Nugrahaningtyas OD, Rahajeng B. Antipsychotic Side Effects Identification Using the Naranjo Algorithm at Hospital X Yogyakarta. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2025:Vol.12 Suppl.

1 : 42-50.

1. Pendahuluan

Dalam beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan gangguan skizofrenia atau psikotik maupun gangguan jiwa lain pada anak-anak dan remaja.¹ Menurut hasil Riskesdas tahun 2018, prevalensi skizofrenia atau psikosis di Yogyakarta mencapai 10,4 per mil yang menduduki posisi kedua di Indonesia, artinya sebanyak 10,4 per 1.000 anggota rumah tangga di Yogyakarta mengidap skizofrenia/psikosis.² Hal ini dapat menyebabkan meningkatnya peresepan antipsikotik. Peningkatan peresepan antipsikotik tentunya juga akan menyebabkan peningkatan resiko efek samping obat dan interaksi obat yang dapat berpengaruh dalam kepatuhan pasien menjalani terapi.³

Menurut penelitian yang telah dilakukan Yulianty dkk.⁴, setiap bulannya pasien skizofrenia yang diberikan terapi antipsikotik dalam jangka panjang tidak terpantau dan dievaluasi secara teratur. Antipsikotik dapat memberikan efek samping dan respon yang buruk terhadap tubuh seperti gejala *extra pyramidal syndrome* (EPS), sindrom metabolik, dan kenaikan berat badan yang akan menyebabkan kondisi pasien kian memburuk.⁵

Pada penelitian retrospektif oleh Julaeha dkk.³ menyatakan bahwa efek samping yang paling banyak dialami oleh pasien skizofrenia yang diterapi dengan antipsikotik di RS Grhasia Yogyakarta adalah gejala ekstrapiramidal, hipotensi, dan peningkatan SGOT/SGPT. Prevalensi terjadinya efek ekstrapiramidal yaitu 2,3-20% dari penggunaan antipsikotik potensi rendah, dan prevalensi mengalami peningkatan hingga 64% pada penggunaan antipsikotik potensi tinggi. Efek samping hipotensi merupakan efek kedua yang paling sering muncul setelah efek ekstrapiramidal. Antipsikotik yang memiliki efek ekstrapiramidal paling tinggi adalah Haloperidol, dan antipsikotik yang memiliki efek hipotensi paling tinggi adalah klorpromazin.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini digunakan metode prospektif dan melihat kausalitas dari penggunaan obat dengan algoritma Naranjo.

Analisis kausalitas merupakan proses evaluasi yang dilakukan untuk menentukan atau menegaskan hubungan kasual atau sebab-akibat antara kejadian efek samping yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat pasien.⁶ Dalam praktik klinisnya, hubungan antara penggunaan obat dengan kejadian tidak diinginkan dapat merupakan hubungan kausal yang 'sangat pasti terjadi' (*certain*) atau 'kemungkinan besar tidak terjadi' (*unlikely*), 'belum pasti terjadi' (*possible*) atau 'dapat terjadi' (*probable*).

Algoritma Naranjo dikembangkan oleh Naranjo dkk.

pada tahun 1991 di Universitas Toronto. Algoritma ini untuk membantu standarisasi penilaian kausalitas efek samping suatu obat. Algoritma ini juga digunakan untuk uji coba terkontrol dan studi registrasi obat baru. Dalam menentukan efek samping obat yang timbul benar-benar disebabkan oleh obat bukan dari faktor lain, kemungkinan yang terjadi diukur menggunakan skor dari kuisisioner yang merujuk dalam probabilitas sangat pasti, dapat terjadi, belum pasti terjadi ataupun diragukan.⁶

2. Metode

2.1. Alat

Pengolahan data dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan program Microsoft Excel.

2.2. Bahan

Data dalam penelitian ini diperoleh melalui wawancara dan rekam medis pasien di RS Yogyakarta.

2.3. Prosedur

Penelitian ini adalah penelitian non eksperimental dengan rancangan *cross-sectional* deskriptif melalui pengumpulan data secara prospektif yang diperoleh dari wawancara dan rekam medis pasien yang mendapatkan resep antipsikotik di Rumah Sakit X Yogyakarta periode April-Juli 2022.

Pasien yang berusia 18-55 tahun. Pasien telah mendapatkan terapi antipsikotik minimal 3 bulan serta pasien yang bersedia menjadi responden dalam penelitian. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah wawancara dan rekam medis pasien RS X Yogyakarta.

3. Hasil

Berdasarkan pengambilan data yang telah dilakukan selama bulan April hingga Juli 2022, didapatkan sampel sebanyak 138 pasien dan yang memenuhi kriteria inklusi 61 pasien, yaitu 44 pasien tidak termasuk dalam usia kriteria inklusi, sebanyak 18 pasien adalah pasien baru yang tidak kembali saat kontrol, dan sebanyak 15 pasien tidak melanjutkan penelitian.

Dari tabel 1 diketahui pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 31 pasien (50,82%) dan pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 30 pasien (49,18%). Distribusi usia pada penelitian ini disesuaikan dengan panduan Riskesdas tahun 2013, Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien usia remaja akhir menduduki jumlah terbanyak yaitu 20 pasien 32,79%. Penelitian ini menyatakan bahwa pasien lebih banyak

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah Pasien	Persen
Jenis kelamin		
Laki-laki	31	50,82
Perempuan	30	49,18
Usia		
17-25	20	32,79
26-35	12	19,67
36-45	18	29,51
46-55	11	18,03
Lama dirawat		
1-4 tahun	58	95,08
5-10 tahun	3	4,92
Total	61	100

diterapi menggunakan antipsikotik selama 1-4 tahun (95,08%).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peresepan antipsikotik atipikal lebih banyak daripada peresepan antipsikotik tipikal maupun golongan lain. Total peresepan antipsikotik atipikal sebanyak 72 dan yang terbanyak yaitu Risperidon sebesar 37 peresepan (22,16%). Namun peresepan Trihexyphenidil yang termasuk golongan antikolinergik lebih banyak daripada peresepan Risperidon yaitu sebanyak 50 peresepan (29,94%), seperti terlihat pada Tabel 2.

Dari hasil penelitian pada Tabel 3 tercatat 23 jenis kejadian efek samping yang dialami pasien. Dari hasil penelitian angka kejadian efek samping antipsikotik paling banyak yaitu kenaikan berat badan sebanyak 16 kasus (16,33%).

Hasil dari penelitian efek samping Risperidon dengan skor terbesar dapat dilihat pada Tabel 4 yaitu sekresi air susu ibu (ASI) dan tremor dengan skor 7 (*probable*). Beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Risperidon memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping yang masuk kategori *probable* yang artinya memiliki kemungkinan besar

efek samping dari penggunaan Risperidon yaitu tekanan darah turun, tekanan darah naik, nafsu makan naik, hipertensi, pusing, dan sulit BAB. Kemudian efek samping kategori *possible* yang artinya cukup mungkin efek samping dari penggunaan Risperidon yaitu berat badan naik, mengantuk, siklus mens terganggu, keringat bau, jantung berdebar, berat badan turun, pegal-pegal, sulit tidur, mata rabun, BAB dan BAK lebih sering, tidur lebih lama, mual serta rambut rontok.

Hasil dari penelitian efek samping trihexyphenidil dengan skor terbesar yaitu tremor dan jantung berdebar skor 7 (*probable*). Beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari trihexyphenidil yang memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping yang masuk kategori *probable* yaitu mual, mengantuk, tidur lebih lama, pusing, sulit tidur, mata rabun, sekresi ASI, tekanan darah turun, tekanan darah naik, dan hipertensi. Sedangkan pada efek samping yang termasuk kategori *possible* yaitu nafsu makan naik, sesak nafas, rambut rontok, kejang, BAB dan BAK lebih sering, berat badan naik, siklus mens tidak teratur, BB turun, keringat bau, dan pegal-pegal.

Hasil dari penelitian efek samping clozapin dengan skor terbesar yaitu peningkatan berat badan dengan

Tabel 2. Presentase obat yang diresepkan

Golongan	Nama Obat	Total Peresepan	Presentase
Atipikal	Risperidon	37	22,16
Atipikal	Clozapin	34	20,36
Atipikal	Olanzapine	1	0,60
Tipikal	Haloperidol	24	14,37
Tipikal	Chlorpromazin	15	8,98
Tipikal	Trifluoperazine	5	2,99
Tipikal	Fluphenazine	1	0,60
Anti-kolinergik	Trihexyphenidil	50	29,94
	Total	167	100

Tabel 3. Presentase Angka Kejadian Efek Samping

No	Efek Samping	Jumlah	Persentase
1	Berat badan naik	16	16,33
2	Mengantuk	14	14,29
3	Hipertensi	10	10,20
4	Sulit tidur	9	9,18
5	Nafsu makan naik	7	7,14
6	Pusing	5	5,10
7	Jantung berdebar	6	6,12
8	Tekanan darah naik	4	4,08
9	Tekanan darah turun	4	4,08
10	Berat badan turun	4	4,08
11	Siklus mens terganggu	3	3,06
12	Mual	3	3,06
13	Pegal-pegal	2	2,04
14	Tidur lebih lama	2	2,04
15	Mata rabun	1	1,02
16	BAB BAK sering	1	1,02
17	Keringat bau	1	1,02
18	Rambut rontok	1	1,02
19	Tremor	1	1,02
20	Sulit BAB	1	1,02
21	Sesak nafas	1	1,02
22	Kejang	1	1,02
23	Sekresi payudara	1	1,02
	Total	98	100

skor 7 (*probable*). Beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Clozapin memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping yang masuk kategori *probable* yaitu nafsu makan naik, sulit tidur, pusing, pegal-pegal, mata rabun, tekanan darah turun, tekanan darah naik, jantung berdebar, serta hipertensi. Efek samping lain yang tergolong *possible* yaitu mengantuk, berat badan turun, siklus mens terganggu, keringat bau, BAB dan BAK lebih sering, tidur lebih lama dan rambut rontok

Hasil dari penelitian efek samping Haloperidol dengan skor terbesar yaitu tremor dengan skor 7 (*probable*). Beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Haloperidol yang memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu jantung berdebar, sulit tidur, pusing, mata rabun, kejang, sulit bab, tekanan darah naik, tekanan darah turun, dan hipertensi. Sedangkan efek samping lain yang termasuk dalam derajat *possible* adalah berat badan naik, mengantuk, sesak nafas, mual, nafsu makan naik, berat badan turun, siklus mens terganggu, keringat bau, pegal-pegal, BAB dan BAK lebih sering. Hasil dari penelitian efek samping Trifluoperazine dengan skor terbesar yaitu jantung berdebar dengan skor

7 (*probable*). Beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Trifluoperazine memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu tekanan darah turun dan mengantuk. Efek samping lain yang tergolong *possible* adalah nafsu makan naik, berat badan naik, hipertensi, berat badan turun, dan rambut rontok.

Hasil dari penelitian efek samping Chlorpromazin dengan skor terbesar yaitu penurunan tekanan darah dengan skor 7 (*probable*). Beberapa efek samping Chlorpromazin lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain memiliki derajat kepastian Naranjo *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu sesak nafas, hipertensi, dan tekanan darah naik. Sedangkan efek samping yang termasuk derajat *possible* yaitu tidur lebih lama, jantung berdebar, mengantuk, pusing, mual, berat badan naik, berat badan turun, serta nafsu makan naik.

4. Pembahasan

Karakteristik pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan terapi antipsikotik dengan durasi minimal 3 bulan, dengan rentang usia 18-55 tahun. Pemilihan durasi terapi

Tabel 4. Skala Probabilitas Algoritma Naranjo Risperidon dan Naranjo Trihexyphenidil

Skor	7	6	5	4	3	2	1
Efek Samping Naranjo Risperidon	Sekresi ASI	Nafsu makan naik	Tekanan darah turun	Berat badan naik	Nafsu makan naik	Berat badan turun	Mual
	Tremor	Pusing	Tekanan darah naik	Mengantuk	Hipertensi	Hipertensi	Siklus mens terganggu
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Efek Samping Naranjo Trihexyphenidil	Mual	Sekresi ASI	Nafsu makan naik	Mual	Berat badan naik	Berat badan naik
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Tremor	Mengantuk	Tekanan darah turun	Mengantuk	Sulit tidur	Nafsu makan naik	Nafsu makan naik
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Jantung berdebar	Jantung berdebar	Hipertensi	Jantung berdebar	BAB BAK sering	Siklus mens terganggu	Siklus mens terganggu
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Tidur lebih lama	Tidur lebih lama	Tekanan darah naik	Pusing		Hipertensi	Keringat bau
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Pusing	Pusing	Sulit tidur	Sesak napas		Berat badan turun	Hipertensi
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Sulit tidur	Sulit tidur		Rambut rontok			Berat badan turun
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
	Mata rabun	Mata rabun		Kejang			Pusing
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
							Pegal-pegal
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
							Sulit tidur

disesuaikan dengan durasi potensi munculnya efek samping obat merujuk pada penelitian sebelumnya oleh Dania dkk. dengan gejala efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal dialami oleh pasien skizofrenia setidaknya setelah 4 minggu penggunaan obat antipsikotik.⁵ Diperoleh 61 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi, terdiri dari 31 pasien laki-laki dan 30 pasien perempuan. Hasil ini cukup sesuai dengan penelitian yang sama dimana prevalensi penderita skizofrenia antara laki-laki dan perempuan adalah sama.⁵ Pada penelitian ini terdapat selisih yang cukup kecil antara jumlah pasien laki-laki dan perempuan. Berdasarkan rentang usia, diperoleh prevalensi tertinggi pada usia remaja akhir (17-25 tahun) sebanyak 20 pasien (32,79%). Berdasarkan penelitian oleh Wijayanti dan Pospitosari (2014), penderita skizofrenia paling banyak berasal dari kelompok usia remaja dan dewasa awal pada rentang 15-25 tahun.⁷

Data terkait jenis obat yang diresepkan menunjukkan jumlah resep antipsikotik atipikal yang lebih dominan

dibanding antipsikotik lainnya. Antipsikotik atipikal yang paling banyak diresepkan adalah Risperidon sebanyak 27 resep (22,16%). Sekalipun demikian, jumlah Trihexyphenidil yang merupakan antipsikotik golongan antikolinergik lebih banyak diberikan dibanding Risperidon sebanyak 50 resep (29,94%). Trihexyphenidil diberikan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal yang merupakan efek samping obat antipsikotik.⁸ Berdasarkan studi oleh Pardede & Hasibuan, antipsikotik atipikal dan antikolinergik umumnya diberikan dalam bentuk kombinasi untuk meningkatkan efektivitas terapi.⁹

Dari 98 kejadian efek samping penggunaan antipsikotik pada penelitian ini, kenaikan berat badan memiliki kejadian yang paling banyak yaitu 16 kasus (16, 33%), sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Sona et al., (2020), dimana sebanyak terjadi kenaikan berat badan pada 40-62% pasien skizofrenia yang mengonsumsi golongan antipsikotik atipikal berupa Clozapin.¹⁰ Selain itu, menurut Lett Tap et al., terjadi kenaikan berat

Tabel 5. Skala Probabilitas Algoritma Naranjo Clozapin dan Naranjo Haloperidol

Skor	7	6	5	4	3	2	1
Efek Samping Naranjo Clozapin	Berat badan naik	Nafsu makan naik	Tekanan darah turun	Berat badan naik	Nafsu makan naik	Berat badan turun	Berat badan turun
		Sulit tidur	Tekanan darah naik	Nafsu makan naik	Sulit tidur	Siklus mens terganggu	Keringat bau
		Pegal-pegal	Jantung berdebar	Mengantuk	Pegal-pegal		BAB BAK sering
		Pusing	Hipertensi	Jantung berdebar			Tidur lebih lama
		Mata rabun		Hipertensi			Rambut rontok
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
Efek Samping Naranjo Haloperidol	Tremor	Sulit tidur	Tekanan darah naik	Berat badan naik	Sulit tidur	Berat badan turun	Keringat bau
		Jantung berdebar	Tekanan darah turun	Mengantuk	Nafsu makan naik	Siklus mens terganggu	Pegal-pegal
		Pusing	Hipertensi	Pusing	Pusing		BAB BAK sering
		Mata rabun		Sesak napas			
		Kejang		Mual			
		Sulit BAB					
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>

badan sebesar 2-3 kg pada pasien yang mengonsumsi antipsikotik.¹¹ Hal ini kemungkinan dapat dipicu oleh kerja antipsikotik seperti clozapine yang dapat mempengaruhi leptin pada hipotalamus.¹²

Antipsikotik atipikal risperidone, menghambat reseptor 5-HT₂ dan D₂ dan diberikan pada pasien dengan skizofrenia positif maupun negatif. Efek samping sekresi ASI dan tremor mendapat skor 7 (*probable*) berdasarkan analisis probabilitas dengan algoritme Naranjo, yang merupakan skor tertinggi pada penelitian ini. Sekresi ASI dapat dipengaruhi oleh tingginya kadar prolaktin. Risperidone dapat meningkatkan kadar prolaktin dengan cara menghambat reseptor dopamin nigrostriatal pada kelenjar hipofisis.¹³ Galaktorea adalah suatu kondisi yang mempengaruhi 10-

50% orang dengan skizofrenia yang menerima pengobatan antipsikotik. Menurut Montejo et al., wanita premenopause lebih sering mengalami kondisi ini dibandingkan pria atau wanita pascamenopause.¹⁴

Kondisi tremor pada pasien dengan antipsikotik juga cenderung terjadi. Gerakan seperti tremor yang tidak disengaja, atau *tardive dyskinesia*, dapat terjadi selama awal pengobatan atau ketika dosis antipsikotik dinaikkan. Risperidone adalah salah satu contoh antipsikotik yang memblokir reseptor D₂. Hal ini berkaitan dengan hipersensitivitas reseptor dopamin dan dapat menyebabkan transmisi serat striatokortikal yang maladaptif, yang dapat mengganggu keseimbangan antara rute langsung dan tidak langsung sehingga mempengaruhi pergerakan.¹⁵

Tabel 6. Skala Probabilitas Algoritma Naranjo Trifluoperazine dan Naranjo Chlorpromazin

Skor	7	6	5	4	2	1
Efek Samping Naranjo Trifluoperazine	Jantung berdebar	-	Tekanan darah turun	Mengantuk	Nafsu makan naik	Berat badan turun
		-	Mengantuk		Berat badan naik	Rambut rontok
		-			Hipertensi	
Keterangan	<i>Probable</i>	-	<i>Probable</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>
Efek Samping Naranjo Chlorpromazin	Tekanan darah turun	Sesak napas	Hipertensi	Tidur lebih lama	Hipertensi	Berat badan naik
			Tekanan darah naik	Jantung berdebar	Berat badan naik	Nafsu makan naik
				Mengantuk	Berat badan turun	
				Pusing		
				Mual		
Keterangan	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>	<i>Probable</i>

Tabel 4 mengungkapkan bahwa sejumlah efek negatif tambahan, yang dikategorikan sebagai *probable* dan *possible* oleh algoritma Naranjo terkait dengan Risperidon. Beberapa efek samping yang tergolong dalam kategori *probable* yang berarti ada kemungkinan besar efek samping tersebut akan terjadi sebagai akibat dari penggunaan risperidon adalah: tekanan darah meningkat atau menurun, nafsu makan meningkat, pusing, hipertensi, dan kesulitan buang air kecil. Kemudian efek samping kategori *possible*, yang artinya sangat mungkin terjadi efek samping dari penggunaan Risperidon adalah berat badan bertambah, mengantuk, siklus menstruasi terganggu, keringat berbau, jantung berdebar-debar, berat badan menurun, pegal-pegal, sulit tidur, rabun jauh, buang air besar dan buang air kecil lebih sering, tidur lebih lama, mual, dan rambut rontok. Setiawati & Yasin melaporkan bahwa agitasi (19,51%), hipotensi ortostatik (17,07%), sulit tidur (17,07%), sindrom ekstrapiramidal (9,76%), vertigo (7,31%), gangguan cemas (7,31%), takikardia (4,88%), batuk, dan sesak nafas (2,44%) merupakan beberapa efek samping risperidon.¹⁶ Sementara itu untuk analisis kemungkinan efek samping penggunaan Trihexyphenidil yang merupakan antikolinergik berdasar algoritma Naranjo menunjukkan tremor dan jantung berdebar sebagai efek samping dengan skor paling tinggi yaitu 7 atau *probable*. Jalur mekanisme sindrom ekstrapiramidal terkait dengan keadaan hipodopaminergik, yang meningkatkan aktivitas kolinergik dan sensitivitas reseptor asetilkolin muskarinik, sehingga menghasilkan efek motorik ekstrapiramidal seperti tremor.¹⁵ Menurut penelitian yang berbeda, takikardia adalah salah satu efek samping perifer dari Trihexyphenidil.¹⁸

Hasil penelitian mengungkapkan efek samping tambahan dari Trihexyphenidil yang tidak disebutkan secara spesifik dalam indikasi yang diketahui. Efek samping ini memiliki tingkat probabilitas yang berbeda-beda menurut skala Naranjo, termasuk *probable* dan *possible*. Mual, mengantuk, tidur berkepanjangan, pusing, insomnia, penglihatan kabur, laktasi, penurunan dan peningkatan tekanan darah, dan hipertensi dikategorikan sebagai efek samping *probable*. Di sisi lain, peningkatan nafsu makan, sesak napas, rambut rontok, kejang, sering buang air besar dan buang air kecil, fluktuasi berat badan, menstruasi yang tidak teratur, bau badan, dan ketidaknyamanan otot termasuk dalam kategori efek samping *possible*.

Pada penelitian ini, analisis tentang efek samping Clozapin mengungkapkan bahwa hasil yang paling signifikan adalah peningkatan berat badan, dengan skor 7 (*probable*). Temuan penelitian ini sejalan dengan studi oleh Sona et al., yang menemukan bahwa individu yang menggunakan antipsikotik atipikal mengalami kenaikan berat badan 59,6% lebih banyak, ter-

utama setelah menggunakan obat Clozapin.¹⁰ Blokade reseptor D2 dapat menyebabkan hiperprolaktinemia, yang meningkatkan penumpukan lemak dan mengurangi sensitivitas insulin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, terdapat sejumlah efek samping lain yang tidak disebutkan secara spesifik dalam tingkat kepastian Naranjo - kemungkinan dan probabilitas - atau termasuk dalam indikasi efek samping Clozapin lainnya. Meningkatnya rasa lapar, sulit tidur, pusing, nyeri, mata rabun, jantung berdebar, tekanan darah tinggi, dan hipertensi adalah efek samping yang termasuk dalam kategori *probable*. Efek samping tambahan yang dikategorikan sebagai *possible* termasuk kelelahan, penurunan berat badan, menstruasi yang tidak teratur, keringat berbau, peningkatan frekuensi urin dan feses, durasi tidur yang berkepanjangan, dan rambut rontok. Studi oleh Devi menemukan bahwa penggunaan clozapin pada individu dengan skizofrenia juga dapat menyebabkan sakit kepala pada 6 pasien, mata kabur pada 1 pasien, mengantuk pada 10 pasien, jantung berdebar-debar pada 10 pasien, dan anoreksia pada 1 pasien.¹⁷ Menurut Julaeha et al, 7 orang dapat mengalami hipotensi akibat penggunaan Clozapin.³ Sementara itu pada penelitian oleh Yulianty et al., Penggunaan bersamaan obat ini dengan Haloperidol dapat menyebabkan efek samping insomnia sebesar 16(%), sedasi sebesar (32%), diare sebesar (28%), sering buang air kecil sebesar (4%).⁴

Haloperidol tergolong antipsikotik golongan tipikal, mekanisme kerjanya memblokir reseptor dopamin pada reseptor pasca sinaptik di otak, khususnya pada sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal.⁴ Hasil dari penelitian ini menunjukkan efek samping Haloperidol dengan skor terbesar yaitu tremor dengan skor 7 (*probable*). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Rompis et al., bahwa efek samping ekstrapiramidal akut paling besar terjadi pada Haloperidol.¹⁵ Efek samping tremor termasuk ke dalam sindrom ekstrapiramidal akut jenis parkinsonisme. Efek parkinsonisme contohnya tremor, rigiditas, dan bradikinesia. Dari hasil penelitian ada beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Haloperidol yang memiliki derajat kepastian Naranjo yaitu *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu jantung berdebar, sulit tidur, pusing, mata rabun, kejang, sulit bab, tekanan darah naik, tekanan darah turun, dan hipertensi.

Sedangkan efek samping lain yang termasuk dalam derajat *possible* adalah berat badan naik, mengantuk, sesak nafas, mual, nafsu makan naik, berat badan turun, siklus mens terganggu, keringat bau, pegal-pegal, BAB dan BAK lebih sering. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Yulianty et al., bahwa Haloperidol menyebabkan efek samping nafsu makan turun sebesar (20%), dan efek hipotensi ortostatik

sebesar (20%). Dalam penelitiannya juga disebutkan bahwa kombinasi Haloperidol dengan Chlorpromazin juga dapat menyebabkan efek samping mual sebesar (11,8%), mata kabur sebesar (17,6%), sulit tidur sebesar (11,8%), sulit BAB sebesar (41,2%), sedasi sebesar (47,1%), serta diskenia tardif sebesar (5,9%).⁴

Trifluoperazine merupakan antipsikotik golongan tipikal yang sudah lama digunakan sejak 1950-an. Obat ini berikatan dengan reseptor D2 dan bekerja memblok reseptor D2. Hasil dari penelitian efek samping Trifluoperazine dengan skor terbesar yaitu jantung berdebar dengan skor 7 (*probable*). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Qin et al., efek samping Trifluoperazine selain pada sindrom ekstrapiramidal yaitu terkait dengan kinerja jantung termasuk perpanjangan QT, takikardia, dan aritmia.¹⁸

Dari hasil penelitian ada beberapa efek samping lain yang tidak spesifik atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari Trifluoperazine yang memiliki derajat kepastian Naranjo yaitu *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu tekanan darah turun dan mengantuk. Efek samping lain yang tergolong *possible* adalah nafsu makan naik, berat badan naik, hipertensi, berat badan turun, dan rambut rontok. Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Devi yang menyebutkan bahwa Trifluoperazine dapat menyebabkan efek tremor sebanyak 1 pasien, gelisah sebanyak 1 pasien, sedasi sebanyak 3 pasien dan jantung berdebar sebanyak 1 pasien.¹⁷ Yulianty et al, dalam penelitiannya menyebutkan bahwa kombinasi Trifluoperazine dengan Clozapin dapat menyebabkan efek samping anoreksia sebanyak 1 pasien.⁴

Chlorpromazin merupakan antipsikotik pertama yang diidentifikasi, pada awalnya Chlorpromazin disintesis sebagai obat bius. Chlorpromazin merupakan antipsikotik yang masuk dalam kelas fenotiazin. Mekanisme kerja Chlorpromazin tidak spesifik pada reseptor norepinefrin, dopamine, asetilkolin, dan histamin.¹⁹ Hasil dari penelitian efek samping Chlorpromazin dengan skor terbesar yaitu penurunan tekanan darah dengan skor 7 (*probable*). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Rompis et al., bahwa efek hipotensi lebih sering terjadi pada penggunaan Chlorpromazin.¹⁵ Penelitian lain menyebutkan bahwa penggunaan Chlorpromazin tunggal menyebabkan hipotensi ortostatik karena merupakan antagonis reseptor dopamin dan alfa bloker yang tidak selektif. Hipotensi ortostatik terjadi akibat adanya blokade pada reseptor alfa 1. Reseptor alfa 1 memiliki peran dalam kontraktilitas otot polos pada berbagai jaringan termasuk pada otot jantung. Oleh karena itu, blokade pada reseptor alfa 1 pada otot polos jantung menyebabkan menurunnya tekanan darah.²⁰ Dari hasil penelitian ada beberapa efek samping Chlorpromazin lain yang tidak spesifik

atau masuk dalam indikasi efek samping lain dari yang memiliki derajat kepastian Naranjo yaitu *probable* dan *possible*. Efek samping lain yang tergolong *probable* yaitu sesak nafas, hipertensi, dan tekanan darah naik. Sedangkan efek samping yang termasuk derajat *possible* yaitu tidur lebih lama, jantung berdebar, mengantuk, pusing, mual, berat badan naik, berat badan turun, serta nafsu makan naik.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Julae-ha et al., Chlorpromazine dapat menyebabkan efek samping hipotensi sebanyak 13 pasien, dan jantung berdebar atau takikardi sebanyak 1 pasien.³ Dalam penelitiannya juga disebutkan bahwa efek samping hipotensi merupakan efek samping paling tinggi jika dibandingkan dengan efek samping antipsikotik lainnya. Dalam penelitian Yulianty et al., disebutkan bahwa Chlorpromazin dapat menyebabkan efek samping hipotensi ortostatik sebesar (66,7%), sedasi sebesar (33,3%), mual sebesar (33,3%), jika dikombinasikan dengan Haloperidol dapat menyebabkan efek samping penurunan nafsu makan sebesar (5,9%).⁴

5. Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat ditarik kesimpulan, bahwa kejadian efek samping yang timbul selama terapi antipsikotik di RS X Yogyakarta periode April-Juli 2022 sebanyak 98 kasus dan yang terbanyak yaitu kenaikan berat badan sebanyak 16 kasus (16,33%). Hubungan kausalitas penggunaan antipsikotik dan kejadian efek samping di RS X Yogyakarta periode April-Juli 2022 dengan skor terbesar rata-rata berada pada angka 7 (*probable*).

Pernyataan Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak memiliki konflik kepentingan terhadap pihak manapun.

Referensi

1. Merchán-Naranjo J, Tapia C, Bailón C, Moreno C, Baeza I, Calvo-Escalona R, ..., Arango C. Secondary effects of antipsychotic treatment in naïve or quasi-naïve children and adolescents: Design of a follow-up protocol and baseline results. 2012;5(4): 217–28.
2. Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar; RISKES-DAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
3. Julae-ha J, Ananda V, dan Pradana D. Gambaran efek samping antipsikotik pada pasien skizofrenia pada bangsal rawat inap di RS. Grhasia Yogyakarta. Farmasains. 2016;3(1): 35-41.
4. Yulianty MD, Cahaya N, dan Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 2017;3(2), 153.

5. Dania H, Faridah IN, Rahmah KF, Abdulah R, Barliana MI, dan Perwitasari DA. Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul, Yogyakarta. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;8(1).
6. BPOM RI. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik Dan PKRT Badan POM RI. 2012: 1–35.
7. Wijayanti A dan Puspitosari WA. Hubungan Onset Usia dengan Kualitas Hidup Penderita Skizofrenia di Wilayah Kerja Puskesmas Kasihan II Bantul Yogyakarta. *Jurnal Mutiara Medika*. 2014;14(1): 7.
8. Swayami IGAYUV. Aspek Biologi Triheksifenidil di Bidang Psikiatri. *Medicina*. 2014; 45(2): 89-93.
9. Pardede JA dan Hasibuan EK. Lamanya Perawatan Pasien Skizofrenia Rawat Jalan dengan Tingkat Stres Keluarga. *Indonesian Trust Health Journal*. 2020;3(1): 283-8.
10. Sona A, Hasni D, Anissa M, dan Heppy F. Identifikasi Keluhan Peningkatan Berat Badan Subjektif pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik di RSJ HB. Saanin Padang. 2020;16(1): 1-11.
11. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: Review and clinical implications. *Molecular Psychiatry*. 2012;17(3):242-66
12. Arijaya DNK. Clozapine pada Skizofrenia Paranoid dengan Obesitas: Sebuah Laporan Kasus. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2014. 3(4):433-41.
13. Hafifah A, Puspitasari IM, and Sinuraya RK. Review Artikel: Farmakoterapi dan Rehabilitasi Psikososial Pada Skizofrenia. *Farmaka*. 2018;16(2):210-32.
14. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, ..., Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Revista de psiquiatria y salud mental*. 2016; 9(3): 158-73.
15. Rompis NN, Mawuntu AHP, Jasi MT, dan Tumewah R. Sindrom Ekstrapiramidal. *Jurnal Sinaps*. 2020;3(1): 42-8.
16. Setiawati MC, Yasin NM. Evaluation of side effect of risperidon on schizophrenic patient in Amino Gondohutomo hospital Semarang. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2010; 21(2):77-82.
17. Devi F. Studi Efek Samping dan Profil Pengobatan pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Provinsi Kalimantan Barat. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2019;4(1).
18. Qin J, Zima AV, Porta M, Blatter LA, and Fill M. Trifluoperazine: A ryanodine receptor agonist. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2009;458(4): 643-51.
19. Saharuddin S, Ikawati Z and Kristanto CS. Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ Dr. Ernaldi Bahar Palembang. *Majalah Farmaseutik*. 2021;17(2): 206-16.
20. Aryani F, Muharni S, and Arlian RY. Study of Orthostatic Hypotension by Using Antipsychotics in Female Schizophrenic Patients. *Borneo Journal of Pharmacy*. 2021; 4(3): 210-8.