

Pengaruh Pemberian Antipsikotik terhadap Kejadian Gangguan Tidur pada Pasien dengan Skizofrenia

Martanty Aditya*, Fibe Yulinda Cesa, Fina Noor Maghfira

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ma Chung

*email: martanty.aditya@machung.ac.id

Abstrak

Pemberian senyawa antipsikotik pada pasien skizofrenia dilaporkan memiliki kejadian efek samping di mana salah satunya adalah gangguan tidur, kejadian efek samping dapat memicu terjadinya penurunan kualitas hidup pasien sehingga perlu dilakukan monitoring. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kejadian efek gangguan tidur pada penggunaan obat antipsikotik tunggal maupun kombinasi serta gambaran karakteristik pasien skizofrenia. Rancangan yang digunakan adalah *cross sectional study* dan pengambilan data retrospektif mulai dari Januari-Desember 2022 di RSUD A.M Parikesit Tenggarong Kabupaten Kutai Kertanegara. Diperoleh 92 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis secara deskriptif dan analitis dengan uji *chi square*. Didapatkan hasil tidak terdapat pengaruh pemberian antipsikotik kombinasi maupun tunggal terhadap kejadian efek samping ($p\text{-value} = 0,125$) dengan gejala yang paling umum adalah gangguan tidur. Gambaran deskriptif yang mendapatkan antipsikotik didominasi oleh pria dengan usia 36-66 tahun, jenis skizofrenia paranoid. Simpulan dari penelitian ini adalah baik penggunaan antipsikotik tunggal maupun kombinasi memiliki risiko yang sama mengalami kejadian efek samping dengan gejala yang paling umum adalah gangguan tidur.

Kata kunci: antipsikotik kombinasi; antipsikotik tunggal; efek samping; gangguan tidur

Abstract

The administration of antipsychotic compounds in schizophrenic patients is reported to have an incidence of side effects, one of which is sleep disturbance, the incidence of side effects can trigger a decrease in the patient's quality of life, so monitoring is needed. This study aims to determine the relationship between the incidence of sleep disturbance effects on the use of single or combined antipsychotic drugs and the characteristics of schizophrenia patients. The design used was a cross sectional study and retrospective data collection starting from January-December 2022 at RSUD A.M Parikesit Tenggarong, Kutai Kertanegara Regency. Obtained 92 medical record data that met the inclusion criteria. Data were analyzed descriptively and analytically with the chi square test. The results showed that there was no effect of combined or single antipsychotic administration on the incidence of side effects ($p\text{-value} = 0.125$) with the most common symptom being sleep disturbance. Descriptive features that get antipsychotics are dominated by men with ages 36-66 years, type of paranoid schizophrenia. The conclusion of this study is that both single and combined antipsychotic use have the same risk of experiencing adverse events with the most common symptom being sleep disturbance.

Keywords: combination antipsychotics; single antipsychotics; side effects; sleep disorder

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan kesehatan mental kronik yang kompleks ditandai dengan berbagai gejala, termasuk delusi, halusinasi, bicara atau perilaku tidak teratur dan gangguan kemampuan kognitif (Patel et al., 2014). Riset Kesehatan Dasar (2018) menunjukkan tingginya prevalensi gangguan jiwa berat sekitar 7% dan khususnya skizofrenia dialami sekitar 15,2% per 100.000 penduduk asli Indonesia. Sekitar 70% pasien tersebut mendapatkan perawatan pada bagian psikiatri (Indonesia, 2021; Kemenkes RI, 2018). Penatalaksanaan skizofrenia menggunakan terapi antipsikotik yang bertujuan untuk mengurangi gejala akut dan mempertahankan remisi (Keepers et al., 2020; Patel et al., 2014).

Penelitian terdahulu menunjukkan obat yang banyak digunakan adalah terapi tunggal dengan risperidon (Jarut et al., 2013). Penelitian lain yang serupa merekomendasikan pemberian antipsikotik disesuaikan dengan jenisnya. Risperidon diberikan pada skizofrenia tak terinci, clozapin pada terapi skizofrenia simpleks dan haloperidol pada skizofrenia hebefrenik dan paranoid. Namun pada penggunaan obat tersebut terdapat laporan efek samping baik pada antipsikotik generasi pertama maupun kedua diantaranya adalah sindrom ekstrapiramidal (Dania et al., 2019) dan sindrom metabolik. Penelitian lainnya juga memberikan laporan adanya hipotensi ortostatik dan efek antiolinergik (Yulianty et al., 2017).

Penelitian lainnya juga melaporkan terjadinya gangguan tidur pada pemberian

antipsikotik. Penelitian terdahulu menunjukkan pemberian terapi antipsikotik memengaruhi serum melatonin, protein GAP-43 serta mRNA GAP-43 (Maiti et al., 2021). Dampak tersebut erat dihubungkan dengan kejadian sindrom metabolik yang dialami oleh pasien skizofrenia (Igwe & Brigo, 2018; Porfirio et al., 2017). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkonfirmasi kembali kejadian gangguan tidur yang dialami dari penggunaan antipsikotik baik tunggal maupun kombinasi. Harapannya dengan mengetahui kejadian gangguan tidur yang dialami dapat mengedukasi pasien terkait gejala yang mungkin timbul. Pada kondisi tertentu ketika efek samping ini cukup mengganggu maka dapat dilakukan tindak lanjut oleh tenaga kesehatan sehingga kualitas hidup pasien tetap terkendali.

2. METODE

Jenis dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian berupa observasional dengan metode pendekatan *cross sectional study*. Data yang digunakan adalah retrospektif.

Metode Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi variabel bebas, variabel terikat dan karakteristik responden. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penggunaan antipsikotik tunggal maupun kombinasi. Antipsikotik tunggal terdiri dari [1] atipikal yaitu risperidon, klozapin atau olanzapin serta [2] tipikal yaitu haloperidol. Antipsikotik kombinasi terdiri dari [1] atipikal-atipikal yaitu risperidon-klozapin dan risperidon-

olanzapin; [2] atipikal-tipikal yaitu risperidon-klorpromazin; haloperidol-klozapin; haloperidol-olanzapin dan haloperidol-risperidon. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah mengalami dan tidak mengalami efek samping dengan merujuk pada catatan rekam medis. Data karakteristik responden yang diambil meliputi usia, jenis kelamin dan jenis skizofrenia.

Bahan Penelitian

Bahan dari penelitian ini berupa data rekam medis pasien RSUD A.M Parikesit Tenggarong Kabupaten Kutai Kertanegara. Periode data yang diambil adalah Januari–Desember 2022. Selanjutnya data tersebut disalin dalam lembar pengumpul data.

Populasi dan Sampel

Sampel diperoleh dengan menggunakan teknik *purposive sampling*. Kriteria inklusi yaitu pasien yang menjalani rawat jalan di RSUD A.M Parikesit, usia antara 15-70 tahun dan menerima terapi antipsikotik tunggal maupun kombinasi. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dengan Nomor B-3477/RSAMP/PENG.2/070/11/2022.

Analisis Data

Analisis data terhadap karakteristik responden dan keluhan efek samping disajikan secara deskriptif dalam bentuk prosentase. Selanjutnya dilakukan analisis statistik untuk melihat hubungan antara penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap kejadian efek samping menggunakan *chi square*

(Singhal & Rana, 2015) dengan perangkat lunak R studio.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh sebanyak 92 rekam medis. Berikut pada tabel 1 disajikan gambaran deskriptif karakteristik pasien terhadap kejadian efek samping. Pada penggunaan antipsikotik baik kombinasi atau tunggal didapatkan bahwa 40 pasien mengalami kejadian efek samping dan 52 pasien tidak mengalami. Pada tabel 1 tersebut diketahui bahwa penderita skizofrenia didominasi oleh laki-laki (77,17%) dengan usia merata antara 15-35 tahun (42,39%) dan 36-70 tahun (57,61%) dimana jenis skizofrenia yang paling banyak dialami adalah paranoid.

Usia dewasa sampai dengan geriatri banyak mengalami gangguan skizofrenia. Hasil ini sejalan dengan studi yang menunjukkan adanya tekanan berat yang dialami dalam usia produktif, dimana pada usia inilah seseorang dituntut agar dapat menghasilkan sesuatu baik untuk diri sendiri, keluarga, maupun lingkungan (Immonen et al., 2017).

Tipe skizofrenia yang banyak diderita adalah paranoid (F 20.0). Demikian pula dengan studi lainnya menunjukkan bahwa tipe skizofrenia yang paling banyak diderita pasien adalah skizofrenia paranoid sebanyak 31 pasien (52,5%) (Yulianty et al., 2017). Gejala umum yang terjadi pada tipe paranoid ditandai dengan delusi yang menonjol serta adanya halusinasi (Dalton et al., 2011)

Tabel 1 Data deskriptif karakteristik pasien terhadap kejadian efek samping

Karakteristik Pasien	N = 92	
	Mengalami kejadian efek samping (n=40)	Tidak mengalami kejadian efek samping (n=52)
Jenis kelamin		
Laki-laki	29 (31,52)	42 (45,65)
Perempuan	11(11,96)	10 (10,87)
Usia (tahun)		
15 - 35	21 (22,83)	18 (19,57)
36 - 70	19 (20,65)	34 (36,96)
Jenis Skizofrenia		
Skizofrenia Paranoid	27 (29,35)	33 (35,87)
Skizofrenia Hebefrenik	1 (1,09)	1 (1,09)
Skizofrenia Katatonik	0 (0,00)	0 (0,00)
Skizofrenia Tidak Teratur	8 (8,70)	15 (16,30)
Skizofrenia Diferentiatif	0 (0,00)	0 (0,00)
Skizofrenia Residual	1 (1,09)	1 (1,09)
Skizofrenia Simpleks	1 (1,09)	0 (0,00)
Skizofrenia Senestopatik	0 (0,00)	0 (0,00)
Skizofrenia Lainnya	0 (0,00)	1 (1,09)
Skizofrenia yang Tidak Tergolongkan/YTT	2 (2,17)	1 (1,09)

Tabel 2 Pola Penggunaan Obat Antipsikotik dan Kejadian Efek Samping

Pola Penggunaan Obat Antipsikotik		Jumlah Pasien	Efek Samping Penggunaan Obat Antipsikotik						Tidak Ada Efek Samping	
			Gt	Ps	Tr	M	C	Jml.		
Anti psikotik Tunggal	Atipikal	Risperidon	21	7	3	0	0	1	11	10
		Klozapin	2	0	0	0	0	0	0	2
		Olanzapin	3	1	0	0	0	0	1	2
	Tipikal	Haloperidol	3	1	1	1	0	0	3	0
Anti psikotik kombinasi	Atipikal	Risperidon-Klozapin	34	11	2	1	0	0	14	20
	Atipikal	Risperidon-Olanzapin	17	7	2	0	0	0	9	8
	Atipikal - tipikal	Risperidon-Klorpromazin	4	0	0	0	1	0	1	3
		Haloperidol - Klozapin	4	1	0	0	0	0	1	3
		Haloperidol-Olanzapin	1	0	0	0	0	0	0	1
		Haloperidol-Risperidon	3	0	0	0	0	0	0	3
Jumlah		92	28	8	2	1	1	40	52	

Sumber : diolah dari data rekam medik tahun 2022.

Keterangan : Gt (Gangguan Tidur), Ps (Pusing), Tr (Tremor), M (Mengantuk), C (Cemas)

Penggunaan antipsikotik kombinasi sebanyak 63 pasien (68,48%) dan 29 pasien (31,52%) dalam bentuk antipsikotik tunggal. Hasil kejadian efek samping disajikan secara deskriptif pada tabel 2 di mana efek samping yang paling banyak terjadi adalah gangguan tidur. Kejadian efek samping yang dominan dialami pasien penderita skizofrenia berupa gangguan tidur 28 pasien (70%), yang diikuti dengan kejadian pusing 8 pasien (20%), tremor 2 pasien (5%), dan masing-masing 1 pasien (2,5%) mengalami mengantuk dan cemas.

Tata laksana terapi skizofrenia pada dasarnya adalah pemberian obat anti psikotik yang bekerja sebagai antagonis reseptor serotonin dan dopamin (Patel et al., 2014). Obat antipsikotik yang banyak digunakan adalah risperidon 21 pasien (23%), diikuti kombinasi risperidon dan clozapine sebanyak 34 pasien (37%) selanjutnya kombinasi risperidone dan olanzapine sebanyak 17 pasien (18%). Penelitian terdahulu menunjukkan risperidone dapat memberikan kualitas tidur lebih baik dibandingkan terapi haloperidol (Thomas-Brown et al., 2018).

Namun penelitian lain menunjukkan bahwa efek samping tergantung pemberian dosis (Yulianty et al., 2017). Profil efek samping risperidon hampir mirip dengan antipsikotik golongan pertama terutama pada gejala motorik yang menghasilkan efek samping sindrom ekstrapiramidal dan lebih banyak meningkatkan hormon prolaktin dari pada generasi antipsikotik lainnya (Bo et al., 2016). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa clozapine dan risperidon memiliki kejadian efek samping yang sama yaitu sedasi (Asenjo-Lobos et al., 2018).

Tabel 3. Kejadian Efek Samping Penggunaan Obat Antipsikotik Kombinasi dan Tunggal Pada Pasien Penderita Skizofrenia

Terapi Penggunaan Obat	Kejadian Efek Samping		p-value*
	Ada	Tidak Ada	
Antipsikotik Tunggal	15	14	0,125
Antipsikotik Kombinasi	25	38	

* Pearson Chi-Square Asymptotic Significance

Hasil uji menunjukkan bahwa nilai p-value sebesar 0.125 yang artinya bahwa tidak terdapat pengaruh antara terapi penggunaan obat antipsikotik (tunggal dan kombinasi) dengan kejadian efek samping pada pasien penderita skizofrenia di RSUD A.M Parikesit. Hasil ini sejalan dengan studi terdahulu yang menyatakan bahwa tidak terdapat pengaruh antara pemberian antipsikotik, baik antipsikotik tunggal atau kombinasi, terhadap kejadian efek samping pada pasien skizofrenia (Asenjo-Lobos et al., 2018; Setiawati et al., 2010).

Kejadian efek samping dari penggunaan obat antipsikotik pada dasarnya cukup bervariasi yang dapat disebabkan berbagai faktor. Studi terdahulu menjelaskan kejadian efek samping dapat disebabkan oleh adanya kombinasi di mana dua atau lebih obat dapat saling memengaruhi dan memberikan efek baik agonis maupun antagonis. Dalam penelitian tersebut penggunaan risperidon dan klorpromazin menyebabkan hambatan enzim CYP2D6 dan meningkatkan kadar risperidon di dalam tubuh. Peningkatan kadar tersebut yang berpotensi menyebabkan efek samping (Setiawati et al., 2010).

Potensi efek samping yang cukup besar terjadi pada penggunaan

antipsikotik generasi pertama hampir serupa (Gómez-Revuelta et al., 2020; Pakpoor & Agius, 2014). Kejadian efek samping yang serupa juga terjadi baik pada penggunaan haloperidol dan risperidon berupa gangguan tidur. Kondisi tersebut disebabkan adanya serum melatonin yang meningkat pada malam hari dapat menurunkan kadar obat risperidon dan haloperidol di dalam tubuh dalam waktu penggunaan mulai dari 4 minggu terapi. Temuan ini didukung oleh penelitian lainnya dimana tingkat dimana setelah perawatan dengan obat antipsikotik pasien mengalami gangguan tidur dan ritme sirkadian memburuk. Oleh karena itu, jelas bahwa haloperidol dan risperidon tidak memiliki efek menguntungkan yang signifikan pada biosintesis melatonin dan *growth-associated protein* (GAP-43). Memburuknya mungkin karena perkembangan penyakit atau karena psikopatologi lain atau mekanisme obat antipsikotik yang tidak diketahui. Mekanisme lainnya yaitu melatonin berinteraksi dengan reseptor MT1 dan MT2 di inti *suprachiasmatic* (SCN) yang mengarah pada inti talamus retikuler. Aktivasi reseptor MT1 dapat menghambat neuronal di SCN dan fase reseptor MT2 mengganggu ritme sirkadian (Maiti et al., 2021).

6. DAFTAR PUSTAKA

Asenjo-Lobos, C., Cortés-Jofré, M., Fonseca, C., Leucht, S., Madrid, E., & Bonfill Cosp, X. (2018). Clozapine versus risperidone for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak mengikutsertakan komorbid maupun kondisi psikopatologi yang dapat memengaruhi gangguan tidur pada pasien. Selain itu tidak diukur pula kadar melatonin yang dapat menyebabkan penurunan kadar obat antipsikotik.

4. SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian antipsikotik tunggal atau kombinasi mengalami kejadian efek samping yang sama besar. Kejadian efek samping penggunaan obat antipsikotik yang banyak dialami pasien skizofrenia sebagian besar adalah dari penggunaan obat antipsikotik risperidone dan kombinasi risperidone-clozapine yaitu berupa gangguan tidur yang diikuti dengan kejadian pusing, tremor, mengantuk, cemas pasien penderita skizofrenia. Penderita skizofrenia yang mendapatkan antipsikotik didominasi oleh pria dengan usia 36-66 tahun, jenis skizofrenia paranoid

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Pemerintah Kabupaten Kutai Kartanegara khususnya pihak RSUD Aji Muhammad Parikesit yang telah mengizinkan penelitian.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013221>

Bo, Q., Dong, F., Li, X., Wang, Z., Ma, X., & Wang, C. (2016). Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: Results from a prospective, multicenter study of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12888-016->

- 1103-3
- Dalton, V. S., Long, L. E., Weickert, C. S., & Zavitsanou, K. (2011). Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB 1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1620–1630. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.43>
- Dania, H., Faridah, I. N., Rahmah, K. F., Abdulah, R., Barliana, M. I., & Perwitasari, D. A. (2019). 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*, 8(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.19>
- Gómez-Revuelta, M., Pelayo-Terán, J. M., Juncal-Ruiz, M., Vázquez-Bourgon, J., Suárez-Pinilla, P., Romero-Jiménez, R., Setién Suero, E., Ayesa-Arriola, R., & Crespo-Facorro, B. (2020). Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP 3-year follow-up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 217–229. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004>
- Igwe, S. C., & Brigo, F. (2018). Does melatonin and melatonin agonists improve the metabolic side effects of atypical antipsychotics?: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 16(3), 235–245. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.235>
- Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 11(6), 453–460. <https://doi.org/10.1111/eip.12412>
- Indonesia, K. K. R. (2021). Profil Kesehatan Indonesia 2020. In *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Jarut, Y. M., Fatimawali, & Wiyono, W. I. (2013). Tinjauan Penggunaan Antipsikotik Pada Pengobatan Skizofrenia Di Rumah Sakit Prof . Dr . V . L. Ratumbusang Manado Periode Januari 2013- Maret 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(03), 54–57.
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., & Hong, S. H. (2020). The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868–872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kemenkes RI. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018.pdf. In *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* (p. 198).
- Maiti, R., Mishra, B. R., Jena, M., Mishra, A., & Nath, S. (2021). Effect of haloperidol and risperidone on serum melatonin and GAP-43 in patients with schizophrenia: A prospective cohort study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(1), 125–134. <https://doi.org/10.9758/CPN.2021.19.1.125>
- Pakpoor, J., & Agius, M. (2014). A

- Review of the Adverse Side Effects Associated. *Psychiatria Danubina*, 26(1), 273–284.
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and treatment options. *P and T*, 39(9), 638–645.
- Porfirio, M. C., De Almeida, J. P. G., Stornelli, M., Giovinazzo, S., Purper-Ouakil, D., & Masi, G. (2017). Can melatonin prevent or improve metabolic side effects during antipsychotic treatments? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2167–2174. <https://doi.org/10.2147/NDT.S127564>
- Setiawati, M. C. N., Munif Yasin, N., Laksmi, S. R., Tinggi Ilmu Farmasi, S., Pharmasi, Y., jend Sarwo Edie Wibowo Km, L., & Farmasi UGM, F. (2010). Evaluation of side effect of risperidon on schizophrenic patient in Amino Gondohutomo hospital Semarang. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(2), 2010.
- Singhal, R., & Rana, R. (2015). Chi-square test and its application in hypothesis testing. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*, 1(1), 69. <https://doi.org/10.4103/2395-5414.157577>
- Thomas-Brown, P. G. L., Martin, J. S., Sewell, C. A., Abel, W. D., & Gossell-Williams, M. D. (2018). Risperidone provides better improvement of sleep disturbances than haloperidol therapy in schizophrenia patients with Cannabis-Positive urinalysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00769>
- Yulianty, M. D., Cahaya, N., & Srikartika, V. M. (2017). Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), 153–164.