

**ANALISIS PENGARUH TERAPI MONOTERAPI DAN KOMBINASI
OBAT ANTIPSIKOTIK GENERASI PERTAMA (APG-I) TERHADAP
TIMBULNYA EFEK SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL PADA PASIEN
SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI
LAMPUNG TAHUN 2024**

(SKRIPSI)

Oleh
VENNA RAHMANDA PUTRI
2218011096



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**ANALISIS PENGARUH TERAPI MONOTERAPI DAN KOMBINASI
OBAT ANTIPSIKOTIK GENERASI PERTAMA (APG-I) TERHADAP
TIMBULNYA EFEK SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL PADA PASIEN
SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA PROVINSI LAMPUNG
TAHUN 2024**

Oleh
VENNA RAHMANDA PUTRI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : **Analisis Pengaruh Terapi Monoterapi Dan Kombinasi Obat Antipsikotik Generasi Pertama (APG-I) Terhadap Timbulnya Efek Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2024**

Nama Mahasiswa : *Venna Rahmanda Putri*

No. Pokok Mahasiswa : 2218011096

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

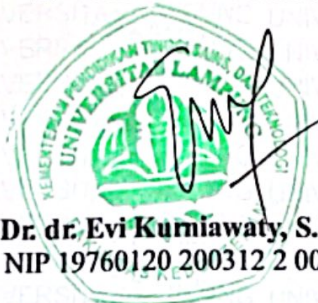


1. Komisi Pembimbing

dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc
NIP 198311102008012001

Suryadi Islami, S.Si., M.Biomed
NIP 19921202 2022 03 1 007

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.ked., M.,Sc
NIP 19760120 200312 2 001

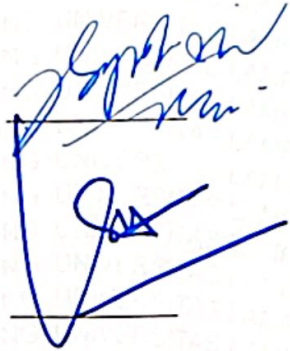
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc



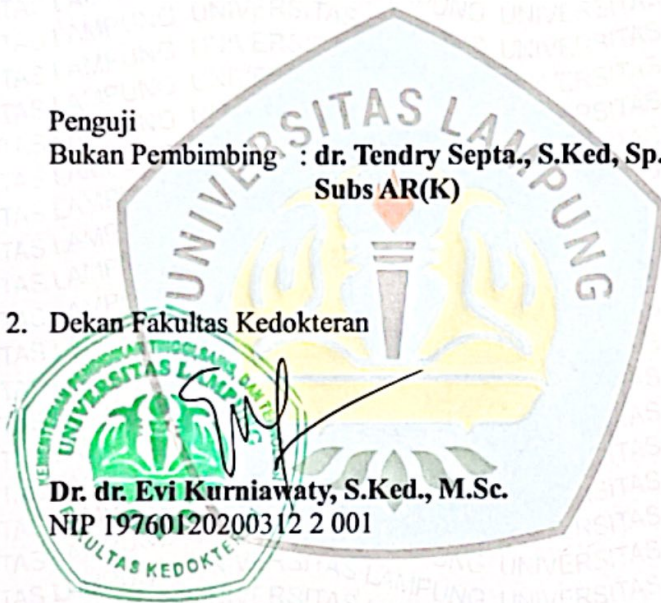
Sekretaris : Suryadi Islami, S.Si., M.Biomed



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Tendry Septa., S.Ked, Sp.KJ.,
Subs AR(K)**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120200312 2 001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 06 Maret 2026

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Venna Rahmanda Putri

NPM : 2218011096

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Analisis Pengaruh Terapi Monoterapi Dan Kombinasi Obat Antipsikotik Generasi Pertama (APG-I) Terhadap Timbulnya Efek Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2024

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 6 Maret 2026

Mahasiswa,



Venna Rahmanda Putri

NPM. 2218011096

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Negeri Sakti pada tanggal 10 Desember 2001 sebagai anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Kasiyo KW dan Ibu Rosni Sidik.

Penulis menempuh Pendidikan Taman kanak-kanak di RA Diniyyah Putri Lampung. Penulis menempuh Pendidikan Sekolah Dasar di SDN 2 Sumber Rejo, Kemiling, Bandar Lampung. Penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 13 Bandar Lampung dan Pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMAN 3 Bandar Lampung.

Penulis kemudian diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2022 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (SBMPTN). Semasa menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis berkesempatan terlibat dalam beberapa kegiatan non akademik seperti Forum Studi Islam Ibnu Sina (FSI) dan Center for Indonesian Medical Student's Activitien (CIMSA) sebagai anggota sejak 2022-2024.

Dengan segala rasa syukur dan cinta, skripsi ini kupersembahkan untuk Papa, Mama, dan Kakak tercinta yang selalu menjadi sumber kekuatanku

“Kebahagiaan sejati hadir saat kita mampu membahagiakan orang lain dengan ketulusan” - *Mario Teguh*

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji Syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas Rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Analisis Pengaruh Terapi Monoterapi Dan Kombinasi Obat Antipsikotik Generasi Pertama (APG-I) Terhadap Timbulnya Efek Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2024” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana Kedokteran.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc., selaku Pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu diantara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penulisan dan penyelesaian skripsi ini;
4. Bapak Suryadi Islami, S.Si., M.Biomed, selaku Pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu diantara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penulisan dan penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Tendry Septa., S.Ked, Sp.KJ., Subspes AR(K), selaku Pembahas pada ujian skripsi, terimakasih atas nasihat, bimbingan, saran, dan kritik yang bermanfaat agar saya terus belajar dalam melakukan penelitian;

6. dr. Intan Kusumaningtyas, Sp. OG., MPH selaku Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis serta memberikan saran dan motivasi kepada penulis selama menjalankan Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses Pendidikan di lingkungan Fakultas Kedokteran (FK) Unila;
8. Papa dan mamaku tercinta, terimakasih untuk dukungan, cinta yang sempurna, kasih sayang yang tulus, doa yang tidak pernah putus yang selalu mengiringi dalam setiap langkah saya hingga saat ini, dan terimakasih sudah menjadi tempat bernaung saya;
9. Kakakku tercinta, kak Della dan kak Roby terimakasih atas doa, semangat, dukungan, dan motivasinya. Tidak lupa juga keponakanku tercinta, Kenzie yang selalu memberi semangat dan hiburan untuk Onty;
10. Seluruh staff di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung, yang sudah membantu saya selama proses penelitian;
11. Para sahabat terbaik saya, Regita dan Intan terimakasih atas motivasi, nasihat, dan selalu mendengar keluh kesah saya selama ini;
12. Para sahabat saya selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, keluarga Sirisirisi Nana, Mpit, Cindy, Sashi, Key, Naomi, Sabrina, Ruben, Damar, dan Ipan Terimakasih untuk segala suka dan duka bersama penulis selama proses pendidikan ini. Semoga tidak ada halangan bagi kita untuk mendapatkan gelar dokter;
13. Kepada Eca, Rani, dan Gita terimakasih juga yang sudah membantu, menemani, mengajak olahraga, dan menghibur penulis selama penelusan skripsi ini;
14. Teman-teman seperbimbingan skripsi saya Terimakasih atas Kerjasama dan kekompakannya selama ini dalam mengatasi tiap pelaksanaan penelitian skripsi ini;
15. Teman-teman sejawat Angkatan 2022, Troponin dan Tropomiosin, Terimakasih atas suka dan duka selama 3,5 tahun perkuliahan ini. Semoga

kelak kita bisa menjadi dokter yang profesional, amanah, dan sukses dunia akhirat;

16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam penulisan skripsi ini.

Bandar Lampung, 06 Maret 2026

Penulis,

Venna Rahmanda Putri

ABSTRACT

EFFECT ANALYSIS OF MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPY WITH FIRST-GENERATION ANTIPSYCHOTIC (FGAs) ON EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AT LAMPUNG PROVINCIAL PSYCHIATRIC HOSPITAL IN 2024

By

VENNA RAHMANDA PUTRI

Background: Schizophrenia is a severe mental disorder that requires long-term treatment with antipsychotics. The use of FGAs, either as monotherapy or in combination, carries a risk of extrapyramidal symptoms (EPS), which may reduce patients' quality of life and treatment adherence. This study aimed to describe the occurrence of medication side effects and to assess differences in EPS incidence based on the type of antipsychotic therapy among patients with schizophrenia at the outpatient department of Lampung Provincial Psychiatric Hospital in 2024.

Methods: This study employed an analytic observational design with a cross-sectional approach. The sample consisted of 40 patients with schizophrenia selected according to inclusion and exclusion criteria. Data were obtained through medical record review and analyzed using the Chi-square test.

Results: The most predominant side effect was akathisia. In the monotherapy group, akathisia, acute dystonia, parkinsonism, and tardive dyskinesia were observed. The combination group exhibited only akathisia and parkinsonism. Bivariate analysis results showed no significant difference in EPS incidence between the monotherapy and combination groups ($p = 0.132$).

Conclusion: There is no significant effect of FGA therapy type on EPS incidence. Other factors such as dosage, treatment duration, and individual patient characteristics should be considered when predicting EPS risk.

Keywords: first-generation antipsychotics, combination therapy, monotherapy, extrapyramidal symptoms, schizophrenia.

ABSTRAK

ANALISIS PENGARUH TERAPI MONOTERAPI DAN KOMBINASI OBAT ANTIPSIKOTIK GENERASI PERTAMA (APG-I) TERHADAP TIMBULNYA EFEK SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2024

Oleh

VENNA RAHMANDA PUTRI

Latar Belakang: Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang memerlukan pengobatan jangka panjang menggunakan antipsikotik. Penggunaan APG-I secara monoterapi maupun kombinasi berisiko menimbulkan sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang dapat menurunkan kualitas hidup dan kepatuhan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran timbulnya efek samping obat serta perbedaan kejadian EPS berdasarkan jenis antipsikotik pada pasien skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung tahun 2024.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel terdiri dari 40 pasien skizofrenia yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data diperoleh melalui penelusuran rekam medis dan dianalisis menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil: Efek samping paling dominan adalah akatisia. Pada kelompok monoterapi ditemukan akatisia, distonia akut, parkinsonisme, dan diskinesia tardif. Kelompok kombinasi hanya menunjukkan akatisia dan parkinsonisme. Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kejadian EPS antara kelompok monoterapi dan kombinasi ($p=0,132$).

Kesimpulan: Tidak terdapat pengaruh signifikan jenis terapi APG-I terhadap kejadian EPS. Faktor lain seperti dosis, durasi, dan karakteristik individu pasien perlu dipertimbangkan dalam memprediksi risiko EPS.

Kata Kunci: antipsikotik generasi pertama, kombinasi, monoterapi, sindrom ekstrapiramidal, skizofrenia.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Skizofrenia.....	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Patofisiologi.....	7
2.1.3 Epidemiologi	8
2.1.4 Etiologi	10
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	11
2.1.6 Tatalaksana	12
2.2 Antipsikotik	16
2.2.1 Antipsikotik Tipikal	17
2.2.2 Antipsikotik Atipikal	19
2.2.3 Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	22
2.3 Sindrom Neuroleptik Maligna (NMS).....	23
2.3.1 Definisi	23

2.3.2 Epidemiologi	23
2.3.3 Patofisiologi.....	24
2.4 Kolinergik.....	24
2.4.1 Definisi	24
2.4.2 Epidemiologi	25
2.5 Ekstrapiramidal Sindrom (EPS)	25
2.5.1 Definisi	25
2.5.2 Epidemiologi	26
2.5.3 Patofisiologi.....	26
2.6 Penatalaksanaan Efek Samping.....	32
2.7 Hubungan Penggunaan Antipsikotik Monoterapi dan Kombinasi Dengan	33
2. 8 Kerangka Penelitian.....	34
2.8.1 Kerangka Teori	34
2.8.2 Kerangka Konsep	35
2.9 Hipotesis Penelitian	35
BAB III METODE PENELITIAN.....	34
3.1 Jenis Penelitian	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.3 Subjek Penelitian	34
3.3.1 Populasi	34
3.3.2 Sampel	35
3.4 Identifikasi Variabel.....	36
3.5 Definisi Operasional.....	36
3.6 Prosedur Penelitian.....	38
3.8 Pengambilan Data.....	40
3.9 Pengolahan Data dan Analisis Data.....	40
3.9.1 Pengolahan Data.....	40
3.9.2 Analisis Data.....	40
3.10 Etika Penelitian.....	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Gambaran Umum Penelitian	43
4.2 Hasil Penelitian.....	43

4.2.1 Karakteristik Pasien Skizofrenia	43
4.2.2 Distribusi Frekuensi Jenis Terapi Pasien Skizofrenia.....	44
4.2.3 Efek Samping Obat Pada Pasien Skizofrenia	44
4.2.4 Distribusi Timbulnya Efek Samping Obat Berdasarkan Jenis Terapi .	45
4.3 Pembahasan	46
4.3.1 Karakteristik Pasien Skizofrenia	46
4.3.2 Distribusi Frekuensi Jenis Terapi Pasien Skizofrenia.....	49
4.3.3 Efek Samping Obat Pada Pasien Skizofrenia	50
4.3.4 Distribusi Timbulnya Efek Samping Obat Berdasarkan Jenis Terapi Pada Pasien Skizofrenia	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR TABEL

Tabel

Halaman

Tabel 1. Daftar Obat Antipsikotik, Dosis dan Sediaannya (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).....	14
Tabel 2. Daftar Obat Yang Digunakan Untuk Mengatasi Efek Samping Antipsikotik	32
Tabel 3. Definisi operasional	36
Tabel 4. Karakteristik Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan RS Jiwa Provinsi Lampung Berdasarkan Kelompok Usia, Jenis Kelamin, dan Lama Pengobatan.....	43
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Jenis Terapi Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan RS Jiwa Provinsi Lampung.....	44
Tabel 6. Efek Samping Obat Pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan RS Jiwa Provinsi Lampung.....	45
Tabel 7. Distribusi Timbulnya Efek Samping Obat Berdasarkan Jenis Terapi Pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan RS Jiwa Provinsi Lampung...	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kerangka Teori.....	34
2. Kerangka Konsep.....	35
3. Alur Penelitian.....	39

LAMPIRAN

Halaman

LAMPIRAN 1. Surat Pengantar dari FK UNILA.....	62
LAMPIRAN 2. Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	63
LAMPIRAN 3. Tabel Distribusi Frekuensi.....	64
LAMPIRAN 4. Foto Saat Pengambilan Data.....	66

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan mental yang ditandai dengan munculnya gejala seperti ilusi, halusinasi, waham (keyakinan irasional atau tidak logis), bertingkah aneh, serta gangguan dalam pola pikir (Riskesdas, 2019). Menurut data *World Health Organization* (WHO) (2017), prevalensi skizofrenia sepanjang kehidupan diperkirakan sekitar 1%, yang menunjukkan bahwa sekitar satu dari setiap seratus individu berpotensi mengalami gangguan ini dalam rentang hidupnya. Jumlah penderita skizofrenia di Indonesia tercatat sekitar 1,8 per 1.000 penduduk. Di tingkat regional, Provinsi Lampung memiliki prevalensi sebesar 8.969 kasus, sementara di Kota Bandar Lampung jumlah penderita skizofrenia dilaporkan mencapai 1.012 orang (Riskesdas, 2018). Penatalaksanaan skizofrenia yang efektif umumnya melibatkan penggunaan antipsikotik sebagai terapi utama. Namun demikian, pemakaian obat ini berpotensi menimbulkan berbagai efek samping, antara lain sedasi, xerostomia (mulut kering), konstipasi, serta efek lainnya (Pamungkas, 2019).

Antipsikotik pada umumnya dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu antipsikotik generasi pertama (APG-I) dan generasi kedua (APG-II). Kelompok generasi pertama, yang sering disebut sebagai *First Generation Antipsychotics* (FGAs) atau antipsikotik tipikal (contohnya klorpromazin, haloperidol, dan fluphenazine), diketahui memiliki kecenderungan menimbulkan efek samping yang lebih signifikan. Sementara itu, antipsikotik generasi kedua atau *Second Generation Antipsychotics* (SGAs), yang juga dikenal sebagai antipsikotik atipikal (misalnya risperidone, olanzapine,

klozapin, aripiprazole, dan quetiapine), umumnya menunjukkan profil efek samping yang lebih ringan dibandingkan generasi pertama (Muscos *et al.*, 2019). Antipsikotik generasi pertama (tipikal) memiliki keterbatasan utama berupa tingginya kemungkinan menimbulkan efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal (EPS). Manifestasi EPS meliputi berbagai gejala seperti distonia akut, akatisia, parkinsonisme, serta diskinesia tardif (Caroff *et al.*, 2020). Akibatnya, banyak pasien menjadi tidak patuh dalam melanjutkan pengobatan. Ketidapatuhan ini berimplikasi serius terhadap perjalanan penyakit, karena berkorelasi langsung dengan peningkatan angka kekambuhan gejala psikotik dan risiko perlu rawat ulang di rumah sakit (Keepers *et al.*, 2020). Dari penelitian sebelumnya menyatakan bahwa di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung saat ini dalam memilih antipsikotik atipikal yaitu risperidone sebagai lini pertama pengobatan skizofrenia, karena dinilai memiliki profil efek samping yang lebih ringan, terutama terhadap gejala ekstrapiramidal dibandingkan dengan antipsikotik tipikal seperti haloperidol dan clorpromazin (Dipiro *et al.*, 2022).

Mekanisme sindrom ekstrapiramidal (EPS) terutama disebabkan oleh blokade reseptor dopamin D2 yang berlebihan di jalur nigrostriatal otak, yang mengganggu keseimbangan neurotransmiter di ganglia basalis (Sthal, 2021). Blokade ini menyebabkan disinhibisi neuron kolinergik, sehingga meningkatkan rasio aktivitas kolinergik-dopaminergik yang memicu gejala seperti parkinsonisme dan distonia (Hasan & Buckley, 2021). Untuk diskinesia tardif, mekanismenya adalah supersensitivitas reseptor D2 akibat blokade dopamin kronis, yang menyebabkan respons motorik abnormal yang persisten (Carbon & Correll, 2022). Sindrom ekstrapiramidal dapat timbul baik pada fase awal pemberian antipsikotik maupun setelah sekitar empat minggu penggunaan terapi, yang kejadiannya dipengaruhi oleh besar kecilnya dosis yang diberikan (Muscos *et al.*, 2019).

EPS merupakan kumpulan gangguan motorik yang dapat terjadi akibat efek samping penggunaan obat-obatan, terutama antipsikotik. Gejala ini meliputi beberapa bentuk gangguan, antara lain distonia, yaitu kontraksi otot yang

terjadi secara tidak sadar dan menyebabkan kram, tremor, serta gerakan berkedut yang tidak terkendali. Selain itu, terdapat akatisia, yang ditandai dengan perasaan gelisah berlebihan sehingga penderita merasa perlu terus bergerak, seperti menggoyangkan kaki atau berjalan mondar-mandir. Parkinsonisme juga termasuk dalam EPS, pasien mengalami gejala mirip dengan penyakit parkinson, seperti tremor dan kekakuan otot. Gejala lain yang bisa muncul adalah dyskinesia tardif, yakni gerakan tidak terkendali pada wajah, seperti menyeringai atau gerakan mengunyah, yang biasanya timbul setelah penggunaan obat dalam jangka waktu lama (Metha *et al.*, 2015).

Pemberian kombinasi beberapa obat antipsikotik generasi pertama justru dapat memperbesar bahaya dan mempertinggi potensi kematian pada pasien. Berbeda dengan terapi tunggal (monoterapi), penggunaan lebih dari satu jenis obat dalam golongan ini berpotensi menimbulkan efek samping yang bersifat kumulatif. Hal ini terutama terlihat pada peningkatan risiko Sindrom Maligna Neuroleptik (NMS), suatu kondisi gawat darurat yang ditandai dengan hipertermia dan rigiditas otot ekstrim yang berpotensi fatal. Selain itu, kombinasi obat juga memperburuk efek kardi toksik, khususnya melalui pemanjangan interval QT yang dapat berujung pada aritmia berat hingga henti jantung mendadak. Oleh karena itu, pendekatan terapi dengan satu antipsikotik pada dosis optimal dan *under close monitoring* lebih direkomendasikan (Stahl, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum, Kalimantan Selatan, pada pasien dengan skizofrenia, ditemukan bahwa efek samping yang paling sering muncul adalah sindrom ekstrapiramidal, dengan prevalensi mencapai 98,3%. Dari berbagai manifestasi yang ada, parkinsonisme menjadi gejala yang paling dominan, dengan angka kejadian sebesar 94,9% pada pasien (Yulianty, 2017). Selaras dengan temuan tersebut, studi yang dilakukan oleh Julaeha *et al.* (2016) juga mengungkapkan bahwa sindrom ekstrapiramidal merupakan efek samping yang paling sering dialami oleh pasien skizofrenia. Gangguan motorik yang termasuk dalam spektrum gejala ekstrapiramidal ini dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup,

meningkatkan angka morbiditas, serta menurunkan tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Hasni, 2019). Kondisi ini terjadi karena manifestasi gejala ekstrapiramidal dapat menghambat interaksi sosial, komunikasi, fungsi motorik, serta kemampuan individu dalam menjalankan aktivitas sehari-hari secara optimal (Lestari dan Suyasa, 2020).

Berdasarkan panduan terapi antipsikosis dalam buku ajar skizofrenia, pengobatan lini pertama yang direkomendasikan adalah penggunaan antipsikotik tipikal. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Jarut et al. (2013) yang menunjukkan bahwa di Rumah Sakit Prof. Dr. V. L. Ratumbuang Manado, jenis terapi yang paling banyak digunakan adalah antipsikotik tipikal, dengan jumlah penggunaan pada 59 pasien (41,5%), lebih tinggi dibandingkan golongan antipsikotik lainnya. Antipsikotik tipikal diketahui terutama efektif dalam mengatasi gejala positif skizofrenia. Selain itu, kelompok obat ini memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptor dopamin D2, sehingga berisiko lebih tinggi menyebabkan efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal (EPS) dibandingkan dengan jenis antipsikotik lainnya (Jarut et al., 2013).

Menurut penelitian Sagita (2020), penggunaan antipsikotik dalam jangka panjang dapat memunculkan salah satu bentuk gejala ekstrapiramidal, yaitu diskinesia tardif, yang berperan dalam meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas. Kondisi ini dapat mengganggu pola berjalan pasien sehingga menyulitkan dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Selain itu, bentuk lain seperti distonia laring pada distonia tardif juga dapat terjadi, yang berpotensi menyebabkan asfiksia hingga berujung pada kematian.

Berdasarkan penjelasan di atas, tingginya insiden skizofrenia serta seringnya muncul efek samping akibat penggunaan obat antipsikotik dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Terapi antipsikotik merupakan penatalaksanaan utama pada skizofrenia, namun penggunaan obat yang kurang tepat, baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi, berpotensi meningkatkan risiko efek samping, khususnya pada antipsikotik generasi pertama. Antipsikotik generasi pertama seperti haloperidol dan chlorpromazine masih banyak digunakan dalam praktik klinis karena efektivitasnya dalam mengendalikan gejala positif

skizofrenia. Akan tetapi, kedua obat tersebut memiliki profil efek samping yang berbeda, terutama terkait risiko gejala ekstrapiramidal, sedasi, serta gangguan otonom. Penggunaan dalam bentuk kombinasi juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping dibandingkan monoterapi. Sampai saat ini, belum terdapat penelitian yang secara khusus menganalisis dan membandingkan terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama, khususnya haloperidol dan chlorpromazine, terhadap kejadian efek samping pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan serta membandingkan risiko efek samping antara terapi monoterapi dan kombinasi kedua obat tersebut, sehingga dapat menjadi bahan evaluasi dalam meningkatkan rasionalitas dan keamanan terapi antipsikotik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pola penggunaan obat antipsikotik generasi pertama pada pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung?
2. Bagaimana efek samping ekstrapiramidal yang terjadi pada terapi monoterapi dan kombinasi penggunaan antipsikotik generasi pertama (APG-I) pada pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung?
3. Bagaimana hubungan antara terapi monoterapi dan kombinasi penggunaan obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) terhadap kejadian efek samping ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) terhadap timbulnya efek samping ekstrapiramidal pada

pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola penggunaan terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) pada pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.
2. Mengetahui efek samping yang muncul pada terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) pada pasien skizofrenia di instalasi rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai kejadian efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan antipsikotik generasi pertama, baik pada terapi awal maupun terapi lanjutan pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung.
2. Diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemilihan golongan antipsikotik generasi pertama guna meminimalkan risiko terjadinya efek samping ekstrapiramidal.
3. Diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi bagi penelitian selanjutnya yang sejenis, baik sebagai pembanding maupun untuk pengembangan kajian yang lebih mendalam.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Kata skizofrenia berasal dari bahasa Yunani, yaitu “schizo” yang berarti terpisah dan “phren” yang berarti pikiran, sehingga secara etimologis istilah ini merujuk pada keadaan pikiran yang mengalami perpecahan (Hany et al., 2022). Skizofrenia adalah gangguan jiwa kronis yang ditandai oleh perubahan dalam pola pikir, persepsi, emosi, bahasa, dan perilaku, yang secara bermakna dapat mengganggu fungsi serta aktivitas sehari-hari penderitanya (World Health Organization, 2022).

2.1.2 Patofisiologi

Gangguan fungsi pada reseptor dopamin (khusus D2), berkaitan erat dengan timbulnya manifestasi klinis skizofrenia. Dopamin sebagai neurotransmitter memiliki peranan krusial dalam patofisiologi skizofrenia. Dalam konteks mekanisme neurobiologi skizofrenia dan timbulnya efek samping terapi antipsikotik, terdapat empat sistem jalur dopaminergik utama yang terlibat, meliputi: sistem mesolimbik, sistem mesokortikal, sistem nigrostriatal, dan sistem tuberoinfundibular (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

1. Jalur Mesolimbik

Jalur ini memanjang dari daerah tegmental ventral (VTA) menuju sistem limbik. Kelebihan aktivitas dopamin di jalur ini diyakini dapat berkontribusi terhadap gejala positif skizofrenia. Neuron penghasil dopamin dari batang otak diproyeksikan ke daerah limbik otak, terutama nucleus accumbens, yang memiliki peran sentral. Hiperaktivitas di jalur

ini dianggap sebagai salah satu dasar patofisiologis dari skizofrenia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2. Jalur Mesokorteks

Jalur ini menghubungkan VTA dengan korteks, khususnya di korteks prefrontal. Gejala negatif (seperti apatis dan kurang motivasi) serta gangguan kognitif pada penderita skizofrenia diperkirakan berkaitan dengan penurunan aktivitas dopamin di jalur ini. Melemahnya transmisi dopamin di korteks prefrontal dianggap berkaitan terhadap berbagai disfungsi tersebut (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

3. Jalur Nigrostriatal

Jalur ini berasal dari substantia nigra dan berakhir di ganglia basal, terutama pada inti kaudatus. Penurunan dopamin di jalur ini memengaruhi sistem ekstrapiramidal, yang dapat menyebabkan gangguan motorik, seperti kekakuan otot dan diskinesia tardif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

4. Jalur Tuberoinfundibular

Jalur ini memproyeksikan hipotalamus dengan kelenjar pituitari. Ketika dopamin pada jalur ini terhambat atau berkurang, produksi prolaktin meningkat, yang dapat menyebabkan gangguan hormonal seperti galaktorea (keluarnya ASI tanpa menyusui), amenore (tidak menstruasi), dan penurunan libido (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2.1.3 Epidemiologi

1. Prevalensi Global Skizofrenia

Berdasarkan data epidemiologi terkini yang dipublikasikan oleh *World Health Organization* (WHO), skizofrenia tercatat memengaruhi sekitar 24 juta jiwa di seluruh dunia, suatu angka yang jika diproyeksikan setara dengan prevalensi sebesar 0,32% atau satu kasus untuk setiap 300 orang dalam populasi global (WHO, 2024). Meskipun secara numerik prevalensinya lebih rendah dibandingkan gangguan mental umum lainnya, skizofrenia diakui sebagai penyebab disabilitas psikososial yang utama dan berat. Karakteristik utamanya, yaitu awitan (onset) yang kerap muncul pada fase perkembangan di usia remaja akhir hingga dewasa awal dan perjalanan

penyakit yang bersifat kronis serta residual, berkontribusi signifikan terhadap tingginya beban penyakit ini. Selain itu, tantangan dalam penanganan skizofrenia diperparah oleh masih adanya kesenjangan akses terhadap layanan kesehatan jiwa yang terintegrasi dan berkelanjutan, yang mencakup aspek deteksi dini, terapi biologis dan psikososial, serta program rehabilitasi. Kesenjangan ini terutama sangat lebar di negara-negara dengan sumber daya kesehatan terbatas, sehingga berimplikasi pada liaran (*outcome*) klinis yang lebih buruk dan memperberat beban ekonomi serta sosial bagi individu, keluarga, dan Masyarakat (WHO, 2024).

2. Faktor Sosio-Demografis

Faktor sosiodemografis sangat memengaruhi variasi dalam awal kemunculan, diagnosis, dan perjalanan penyakit skizofrenia. Usia dan jenis kelamin menjadi penanda utama karena gangguan ini umumnya muncul pertama kali pada masa peralihan dari remaja akhir ke dewasa awal. Perbedaan jenis kelamin menunjukkan pola yang tetap, yaitu laki-laki cenderung mengalami psikosis lebih awal (pada awal hingga pertengahan usia dua puluhan) dibandingkan perempuan yang puncak onsetnya terjadi pada akhir usia dua puluhan (Okkels *et al.*, 2021). Hal ini sering dikaitkan dengan efek perlindungan saraf dari hormon estrogen pada perempuan, yang diduga dapat menunda kemunculan gejala dan meredakan tingkat keparahannya (Goff *et al.*, 2023). Selain faktor biologis, konteks geografis dan lingkungan memiliki peran penting. Tinggal di kawasan perkotaan, khususnya selama masa kanak-kanak dan remaja, secara konsisten dihubungkan dengan peningkatan risiko terkena skizofrenia, diduga akibat paparan stres sosial berkepanjangan, polusi udara, dan melemahnya ikatan sosial (Radua *et al.*, 2022). Selanjutnya, status migran dan kelompok etnis minoritas berkaitan erat dengan kesenjangan dalam diagnosis. Temuan mutakhir menunjukkan bahwa kelompok migran generasi pertama dan berikutnya, serta kelompok etnis minoritas di suatu daerah, memiliki angka kejadian gangguan psikotik yang lebih tinggi. Kesenjangan ini lebih banyak disebabkan oleh pengalaman rasialisme, diskriminasi struktural,

serta ketimpangan sosial-ekonomi yang dihadapi kelompok-kelompok tersebut, bukan karena faktor biologis bawaan (Jongsma *et al.*, 2021).

2.1.4 Etiologi

1. Gender Dan Usia

Faktor gender dan usia menunjukkan pola khusus, di mana laki-laki cenderung mengalami awal penyakit lebih dini (puncak pada awal hingga pertengahan usia 20-an) dengan gejala negatif dan gangguan kognitif yang lebih parah. Sementara itu, perempuan umumnya menunjukkan awal penyakit lebih lambat (puncak pada akhir usia 20-an hingga awal 30-an) dengan gejala afektif yang lebih mencolok (Goff *et al.*, 2023). Perbedaan ini diduga berkaitan dengan efek modulasi dopaminergik dari hormon estrogen dan faktor perkembangan saraf yang spesifik gender (Heringa *et al.*, 2022).

2. Genetik

Secara genetik, skizofrenia diturunkan secara poligenik dengan tingkat penurunan sifat sekitar 80%, melibatkan ratusan varian gen berakibat kecil yang umum dan berinteraksi dengan faktor lingkungan (Trubetskoy *et al.*, 2022). Beberapa jalur biologis utama yang telah teridentifikasi mencakup neurotransmitter glutamatergik, pembentukan sinaps, dan fungsi kekebalan tubuh (Simeone *et al.*, 2023).

3. Biokimia

Pada tingkat biokimia, hipotesis dopamin tetap menjadi kerangka kerja inti, dengan hiperaktivitas jalur mesolimbik yang berkontribusi pada gejala positif dan hipofungsi jalur mesokortikal pada gejala negatif dan kognitif (McCutcheon *et al.*, 2023). Di samping itu, gangguan pada sistem glutamat, terutama hipofungsi reseptor NMDA, serta disfungsi sistem GABA dan serotonin juga turut berperan dalam mekanisme penyakit (Krystal *et al.*, 2023).

4. Faktor Sosioekonomi dan Kultural

Skizofrenia dapat ditemukan pada berbagai kebudayaan dan status sosial. Di negara maju, jumlah penderita skizofrenia lebih banyak ditemukan pada kelompok dengan status sosioekonomi rendah. Mereka berpendapat bahwa

tekanan hidup yang dirasakan masyarakat kurang mampu turut berperan dalam memicu terjadinya skizofrenia (Parandangi, 2021).

5. Faktor Populasi

Faktor populasi seperti urbanisasi, status migran, dan ketimpangan sosial meningkatkan risiko melalui mekanisme stres sosial kronis yang menyebabkan gangguan sumbu HPA dan peradangan sistemik (Radua *et al.*, 2022).

6. Penyalahgunaan Obat-obatan

Penyalahgunaan zat terutama ganja dengan kandungan THC tinggi selama masa remaja, merupakan faktor risiko lingkungan yang terbukti dapat memicu timbulnya psikosis pada individu yang rentan secara genetik (Di Forti *et al.*, 2023). Zat psikoaktif lain seperti amfetamin dan halusinogen juga dapat mengakibatkan atau memperburuk gejala psikotik melalui modifikasi sistem dopaminergik (Murray *et al.*, 2023).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala menurut (Mashudi, 2021) meliputi:

1. Gejala Positif

a. Waham

Keyakinan yang keliru dan bertentangan dengan fakta nyata, namun tetap dipercaya dan diungkapkan secara berulang-ulang (contoh: waham kejar, waham curiga, waham kebesaran) (Mashudi, 2021).

b. Halusinasi

Halusinasi merupakan suatu gangguan persepsi yang ditandai dengan munculnya pengalaman sensorik tanpa adanya stimulus nyata atau objektif. Kondisi ini banyak ditemukan pada pasien skizofrenia. Selain itu, halusinasi juga dapat muncul pada gangguan jiwa lain, seperti gangguan bipolar pada fase manik maupun depresi, serta pada kondisi delirium (Muhith, 2015).

c. Perubahan Arus Pikir

- 1) Arus pikiran terputus : tiba-tiba tidak mampu melanjutkan pembicaraan.

- 2) Inkohoren : pembicaraan tidak nyambung dengan topik yang dibahas (bicara tidak teratur).
- 3) Neologisme merupakan penggunaan kata-kata baru atau istilah yang diciptakan sendiri oleh individu, yang umumnya tidak dipahami oleh orang lain.

d. Perubahan Perilaku (Mashudi, 2021).

2. Gejala Negatif

- a. Hiperaktif merupakan kondisi di mana seseorang sulit memusatkan perhatian, ditandai dengan gerakan berlebihan yang berdampak pada kondisi psikologis, fisik, dan kehidupan sosial.
- b. Agitasi merupakan perasaan tidak nyaman seperti jengkel, gelisah, mudah marah, atau tersinggung.
- c. Iritabilitas merupakan reaksi berlebihan terhadap hal-hal kecil yang seharusnya tidak memicu emosi kuat (Ulfah, 2019).

2.1.6 Tatalaksana

1. Fase Akut

a. Farmakoterapi

Pada fase akut pengobatan difokuskan untuk mencegah pasien menyakiti diri sendiri atau orang di sekitarnya, mengontrol tingkah laku yang berbahaya, serta mengurangi gejala terkait lainnya misalnya agitasai, agresi dan gaduh gelisah (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Proses intervensi dimulai dengan pendekatan non-farmakologis, dimana tenaga kesehatan berusaha menenangkan pasien melalui komunikasi terapeutik untuk menciptakan rasa aman dan membangun kepercayaan. Jika kondisi pasien tetap membahayakan, maka dipertimbangkan pemberian terapi farmakologis dengan prinsip penggunaan kekuatan yang minimal. Tindakan restriksi fisik seperti pengikatan atau isolasi hanya boleh dilakukan sebagai upaya terakhir ketika pasien menunjukkan

potensi bahaya yang signifikan dan semua upaya pengendalian lain telah gagal. Tindakan pengikatan hanya boleh dilakukan dalam waktu singkat, kira-kira 2-4 jam aja dan gunanya buat mulai proses pengobatan. Meskipun pemberian obat oral menjadi pilihan utama, bentuk sediaan injeksi dapat dipertimbangkan dalam situasi gawat darurat yang membutuhkan efek terapeutik cepat untuk mengendalikan gejala akut secara segera.

Obat injeksi:

- 1) Olanzapine diberikan dengan dosis 10 mg per injeksi secara intramuskular, yang dapat diulang setiap 2 jam dengan batas maksimum 30 mg per hari.
- 2) Aripiprazole diberikan dalam dosis 9,75 mg per injeksi secara intramuskular, dengan dosis maksimal mencapai 29,25 mg per hari.
- 3) Haloperidol digunakan dengan dosis 5 mg per injeksi intramuskular, dapat diberikan ulang setiap 30 menit, dengan dosis maksimum 20 mg per hari.
- 4) Diazepam diberikan dengan dosis 10 mg per injeksi melalui rute intravena atau intramuskular, dengan batas dosis maksimal 30 mg per hari (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2015, berikut disajikan dalam tabel dibawah daftar obat antipsikotik beserta dosis yang direkomendasikan dan bentuk sediaanannya terdapat dalam tabel. Informasi ini ditujukan sebagai referensi bagi tenaga kesehatan dan pihak terkait untuk memastikan penggunaan obat yang tepat, aman, dan sesuai dengan standar pelayanan medis.

Tabel 1. Daftar Obat Antipsikotik, Dosis dan Sediaannya (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Obat Antipsikotik	Rentang Dosis (mg/hari)	Anjuran	Bentuk Sediaan
Antipsikotik Generasi I (APG-I)			
Klorpromazin	300 - 1000		Tablet (25 mg, 100 mg)
Perfenazin	16 - 64		Tablet (4 mg)
Trifluoperazin	15 - 50		Tablet (1 mg, 5 mg)
Haloperidol	5 - 20		Tablet (0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 5 mg), injeksi <i>short acting</i> (5 ml/mL), tetes (2 mg/5 mL), <i>long acting</i> (50 mg/mL)
Antipsikotik Generasi II (APG-II)			
Aripripazol	10 - 30		Tablet (5 mg, 10 mg, 15 mg), tetes (1 mg/mL), <i>discmelt</i> (10 mg, 15 mg), injeksi (9.75 mg/mL)
Klozapin	150 - 600		Tablet (25 mg, 100 mg)
Olanzapin	10 - 30		Tablet (5 mg, 10 mg), <i>zydis</i> (5 mg, 10 mg), injeksi (10 mg/mL)
Quetiapin	300 - 800		Tablet IR (25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg), tablet XR (50 mg, 300 mg, 400 mg)
Risperidon	2 - 8		Tablet (1 mg, 2 mg, 3 mg), tetes (1 mg/mL), injeksi <i>long acting</i> (25 mg, 37.5 mg, 50 mg)
Paliperidon	3 - 9		Tablet (3 mg, 6 mg, 9 mg)
Zotepin	75 - 150		Tablet (25 mg, 50 mg)

Obat oral:

Pemilihan jenis antipsikotik umumnya didasarkan pada riwayat respons pasien sebelumnya, termasuk bagaimana gejala merespons pengobatan, efek samping yang pernah muncul, serta preferensi atau kenyamanan pasien terhadap cara pemberian obat (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Pada fase akut, terapi segera dimulai setelah diagnosis ditegakkan. Pemberian obat diawali dengan dosis awal yang direkomendasikan, kemudian ditingkatkan secara bertahap dalam rentang waktu 1–3 minggu hingga diperoleh dosis optimal yang efektif dalam

mengendalikan gejala (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

b. Psikoedukasi

Intervensi ini bertujuan untuk meminimalkan rangsangan berlebih, tekanan dari lingkungan sekitar, dan peristiwa kehidupan yang menyulitkan. Pasien dibuat merasa tenang dengan berkomunikasi secara suportif, memberikan semangat dan harapan, menciptakan suasana yang nyaman serta bersikap sabar dan pengertian. (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

c. Terapi lainnya

Electroconvulsive Therapy (ECT) dapat dilakukan pada skizofrenia katatonik dan skizofrenia refrakter (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2. Fase Stabilisasi

a. Farmakoterapi

Fase stabilisasi bertujuan untuk mempertahankan remisi gejala, mengontrol serta menurunkan risiko dan dampak kekambuhan, serta mengoptimalkan fungsi pasien dalam proses pemulihan. Setelah dosis yang efektif tercapai, dosis tersebut biasanya dipertahankan selama sekitar 8–10 minggu sebelum pasien memasuki fase pemeliharaan. Pada fase ini, terapi dapat dilanjutkan dengan penggunaan antipsikotik jangka panjang (*long-acting injectable*), yang diberikan melalui injeksi secara berkala setiap 2–4 minggu (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

b. Psikoedukasi

Tujuan dari intervensi ini adalah untuk meningkatkan kapasitas individu dengan skizofrenia beserta keluarganya dalam menghadapi dan mengelola gejala penyakit. Pasien diberikan edukasi untuk mengenali tanda-tanda awal munculnya gejala, dilengkapi dengan strategi penanganan, meningkatkan kemampuan perawatan diri (*self-care*), serta memperkuat kepatuhan dalam

menjalani terapi secara berkelanjutan. Penerapan teknik *behavioral intervention* pada fase ini diketahui memberikan manfaat yang bermakna (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

3. Fase Rumatan

a. Farmakoterapi

Dosis obat kemudian diturunkan secara bertahap hingga mencapai dosis terendah yang masih efektif dalam mencegah terjadinya kekambuhan. Pada episode akut pertama, terapi umumnya dilanjutkan selama kurang lebih dua tahun. Sementara itu, pada kondisi kronis dengan riwayat relaps berulang, pengobatan dapat berlangsung hingga lima tahun atau bahkan sepanjang hidup pasien (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

b. Psikoedukasi

Tujuan intervensi pada tahap ini adalah menyiapkan pasien agar dapat kembali berfungsi dan berpartisipasi dalam kehidupan sosial di masyarakat. Pendekatan rehabilitasi yang diterapkan meliputi remediasi kognitif, pelatihan keterampilan interpersonal, serta terapi okupasional yang sesuai. Selain itu, pada fase ini pasien beserta keluarga juga diberikan edukasi mengenai cara mengenali serta menangani gejala prodromal sebagai upaya pencegahan kekambuhan di kemudian hari. (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2.2 Antipsikotik

Antipsikotik merupakan terapi lini utama untuk menangani gangguan psikotik seperti skizofrenia yang bekerja dengan menghambat reseptor dopamin serta memodulasi sistem neurotransmitter lain di otak, dan hingga kini masih terus dikembangkan guna mengatasi respons terapi yang kurang optimal serta munculnya efek samping berat pada sebagian pasien (Biso *et al.*, 2025). Studi terbaru melaporkan bahwa sediaan injeksi kerja panjang (*long-acting injectable/LAI*) serta obat seperti klozapin dan paliperidon LAI tiga bulanan

terbukti efektif dalam menurunkan angka kekambuhan dan kegagalan terapi pada gangguan spektrum skizofrenia, sementara risperidon sebagai antipsikotik generasi kedua memiliki risiko efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah dibandingkan antipsikotik tipikal seperti haloperidol (Leucht *et al.*, 2024). Di sisi lain, penggunaan antipsikotik atipikal kerap berhubungan dengan gangguan metabolik, termasuk peningkatan berat badan dan kadar glukosa darah, sehingga pemantauan parameter metabolik menjadi bagian penting dalam tata laksana terapi. Walaupun banyak pasien memperoleh perbaikan gejala, perbedaan respons individu dan variasi profil efek samping masih menjadi tantangan klinis yang mendorong pengembangan agen antipsikotik baru dengan mekanisme kerja yang lebih selektif dan tingkat tolerabilitas yang lebih baik (Wolo *et al.*, 2024).

2.2.1 Antipsikotik Tipikal

Antipsikotik tipikal, juga dikenal sebagai Dopamine Receptor Antagonists, meliputi beberapa golongan seperti Fenotiazin, Butirofenon (contohnya Haloperidol), Tioxanten, Dibenzoxazepin, Dihidronidol, dan Difenilbutilpiperidin. Di antara jenis-jenis tersebut, Haloperidol merupakan yang paling umum digunakan dalam praktik klinis (Ranti *et al.*, 2015).

Antipsikotik generasi pertama bekerja dengan memblokir reseptor dopamin tipe 2 (D2) pada berbagai jalur di otak, termasuk jalur mesolimbik, mesokortikal, nigrostriatal, dan tuberoinfundibular. Mekanisme ini efektif dalam meredakan gejala positif psikosis dalam waktu relatif singkat. Namun, penggunaan antipsikotik tipikal kerap dikaitkan dengan timbulnya efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal, seperti distonia, akatisia, serta gangguan motorik lainnya. Bahkan, pada kasus yang parah, dapat terjadi sindrom neuroleptik maligna yang berpotensi mengancam nyawa, dengan gejala seperti hipertermia, kekakuan otot, gangguan pergerakan (akinesia), kebingungan, agitasi, hingga gangguan kardiovaskular (Ranti *et al.*, 2015).

Selain itu, antipsikotik tipikal juga dapat mengganggu fungsi endokrin, terutama dengan meningkatkan kadar prolaktin. Hal ini dapat menyebabkan efek samping seperti pembesaran payudara (ginekomastia), produksi ASI

abnormal (galaktore), gangguan menstruasi (amenore), disfungsi seksual pada wanita, dan impotensi pada pria (Ranti *et al.*, 2015).

2.2.1.1 Haloperidol

Haloperidol bekerja secara selektif pada sistem saraf pusat dengan cara memblokir reseptor dopamin (D2) postsinaptik di jalur mesolimbik secara kompetitif. Mekanisme kerja lainnya meliputi peningkatan turnover dopamin di otak yang berkontribusi pada efek antipsikotiknya. Pada penggunaan jangka menengah, efek terapeutik diperoleh melalui inhibisi terhadap depolarisasi neuron dopaminergik (Wells *et al.*, 2015).

Profil efek samping haloperidol bervariasi tergantung kelompok usia. Pasien pediatrik cenderung mengalami gangguan ekstrapiramidal, sedangkan lansia lebih rentan terhadap efek ekstrapiramidal disertai hipotensi ortostatik. Risiko efek samping tersebut dapat diminimalkan dengan strategi titrasi dosis, yaitu memulai dari dosis rendah 2 -5 mg/hari kemudian ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai 2 -20 mg/hari (Wells *et al.*, 2015).

2.2.1.1 Chlorpromazine

Chlorpromazine, sebagai antipsikotik fenotiazin pertama yang digunakan untuk terapi skizofrenia, masih digunakan meskipun memiliki efektivitas yang lebih rendah dibandingkan antipsikotik generasi baru. Obat ini memberikan efek sedasi yang kuat, sehingga sangat bermanfaat dalam menangani pasien dengan perilaku agresif. Selain itu, dengan memblokir reseptor muskarinik, histamin (H1), dan alfa-adrenergik, chlorpromazine secara berurutan dapat menyebabkan mulut kering, penglihatan kabur, sembelit (efek antikolinergik), rasa kantuk yang berlebihan (sedasi), dan pusing saat berdiri tegak (hipotensi ortostatik) (Aliyu *et al.*, 2014). Dalam praktik klinis, dosis awal yang direkomendasikan berkisar antara 5–150 mg/hari, yang kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap hingga 300–1000 mg/hari tergantung respons pasien (Wells *et al.*, 2015).

2.2.2 Antipsikotik Atipikal

Antipsikotik atipikal, yang dikenal juga sebagai *Serotonin Dopamine Antagonist* (SDA), kini menjadi terapi pilihan utama dalam penatalaksanaan skizofrenia dan secara bertahap menggantikan peran antipsikotik tipikal. Mekanisme kerjanya melibatkan ikatan pada reseptor dopamin (D2) dan serotonin (5HT2), sehingga selain efektif dalam mengurangi gejala psikosis, juga dapat menurunkan risiko terjadinya efek samping ekstrapiramidal serta membantu memperbaiki gejala negatif. Perbedaan mendasar antara antipsikotik tipikal dan atipikal terletak pada profil reseptornya. Antipsikotik tipikal terutama bekerja dengan memblokir reseptor dopamin (D2), sedangkan antipsikotik atipikal memiliki efek antagonis terhadap reseptor serotonin (5HT2) sekaligus dopamin (D2). Dibandingkan dengan golongan tipikal, antipsikotik atipikal cenderung memiliki risiko yang lebih rendah dalam menimbulkan sindrom ekstrapiramidal, yang pada dosis terapi relatif jarang terjadi. Selain itu, kelompok obat ini juga berperan dalam memperbaiki gejala negatif, gangguan afektif, serta fungsi kognitif pada pasien dengan skizofrenia (Wells *et al.*, 2015).

2.2.2.1 Olanzapine

Olanzapine merupakan salah satu antipsikotik yang dinilai efektif dan relatif aman dalam penatalaksanaan skizofrenia, baik untuk gejala positif maupun negatif. Efektivitasnya dilaporkan lebih unggul dibandingkan haloperidol, terutama dalam menangani gejala negatif. Selain itu, olanzapine juga terbukti efektif dalam mengatasi agitasi akut pada pasien skizofrenia serta memiliki potensi penggunaan pada kondisi kekambuhan (Wells *et al.*, 2015).

Efek samping yang umum dilaporkan meliputi sedasi, hipotensi ortostatik, konstipasi, serta peningkatan berat badan. Sementara itu, efek samping yang lebih jarang ditemukan antara lain distonia akut, astenia, akatisia, sindrom neuroleptik maligna, gejala ekstrapiramidal, serta kejang. Dibandingkan dengan antipsikotik lainnya, olanzapine memiliki kecenderungan lebih besar dalam menyebabkan peningkatan berat badan

dan kadar trigliserida (Correll et al., 2009). Dosis awal yang direkomendasikan berkisar antara 5–10 mg per hari, yang selanjutnya dapat ditingkatkan hingga 10–20 mg per hari sesuai dengan respons klinis pasien (Wells et al., 2015).

2.2.2.2 Quetiapine

Quetiapine merupakan salah satu antipsikotik yang bekerja dengan cara menghambat berbagai jenis reseptor, termasuk reseptor serotonin (5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A}), dopamin (D₁ dan D₂), histamin (H₁), serta reseptor adrenergik α_1 dan α_2 . Obat ini menunjukkan khasiat antipsikotik yang poten dengan kemampuan mengendalikan gejala negatif skizofrenia, sementara risiko efek samping ekstrapiramidal minimal akibat sifat agonis parsialnya pada reseptor 5HT_{1A} (Wells et al., 2015).

Khasiat terapeutik quetiapine mencakup penanganan episode akut skizofrenia dengan eksaserbasi berat serta gangguan skizoafektif. Manifestasi efek samping yang paling umum meliputi kantuk (somnia), penurunan tekanan darah saat perubahan posisi (hipotensi postural), dan sensasi pusing. Berbeda dengan antipsikotik golongan lama dan sebagian antipsikotik golongan baru, quetiapine tergolong obat yang hampir tidak menimbulkan bahaya kenaikan kadar prolaktin. Hal ini dibuktikan melalui penelitian meta-analisis berbasis dosis-respons yang mencakup 68 percobaan acak terkendali pada lebih dari 23.000 penderita skizofrenia (Lin et al., 2025). Dosis dimulai dari 50 mg/hari sebagai dosis inisiasi, kemudian dapat dinaikkan secara bertahap hingga mencapai rentang terapeutik 300–800 mg/hari (Wells et al., 2015).

2.2.2.3 Aripirazole

Aripirazole merupakan antipsikotik yang bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor dopamin. Meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami, obat ini diketahui efektif dalam mengatasi gejala negatif dan gangguan neurokognitif, dengan profil efek samping yang relatif lebih rendah. Aripirazole tidak menimbulkan keadaan hipodopaminergik yang

signifikan pada area striatal, sehingga risiko munculnya gejala ekstrapiramidal relatif lebih rendah. Selain itu, obat ini juga tidak berhubungan dengan terjadinya hiperprolaktinemia maupun peningkatan berat badan (Correll *et al.*, 2009). Dosis awal yang direkomendasikan berkisar antara 5–15 mg per hari, kemudian dapat ditingkatkan menjadi 15–30 mg per hari sesuai dengan kondisi klinis pasien (Wells *et al.*, 2015).

2.2.2.4 Clozapine

Clozapine merupakan antipsikotik atipikal yang digunakan sebagai terapi lini kedua ketika pengobatan lini pertama gagal mengendalikan gejala skizofrenia (kasus resisten terapi). Keunggulan clozapine terletak pada kemampuannya mengatasi baik gejala positif maupun negatif skizofrenia dengan dampak minimal terhadap fungsi kognitif. Namun demikian, penggunaannya memerlukan pemantauan yang ketat mengingat adanya risiko efek samping serius seperti agranulositosis. Selain itu, efek samping lain yang juga perlu diperhatikan meliputi gangguan gastrointestinal, kejang, miokarditis, serta diabetes melitus. Masalah seperti hipersalivasi (sialorea) dan peningkatan berat badan juga sering mempengaruhi kepatuhan pasien (Correll *et al.*, 2009). Dosis awal dimulai dari 25 mg/hari dengan titrasi bertahap hingga 100-800 mg/hari, dengan rekomendasi pemeriksaan kadar plasma sebelum melebihi dosis 600 mg/hari (Wells *et al.*, 2015).

2.2.2.5 Risperidone

Risperidone termasuk golongan antipsikotik atipikal yang sering dipakai untuk meningkatkan efek antidepresan dalam terapi jangka pendek pada kasus depresi berat disertai gejala psikotik (Wirasugianto *et al.*, 2021). Risperidon merupakan antipsikotik generasi kedua yang bekerja dengan menghambat reseptor dopamin D2, sehingga dapat membantu menstabilkan gejala afektif serta mengurangi gejala negatif. Selain itu, risperidon juga memblokir reseptor serotonin 5HT2A, yang berperan dalam meningkatkan pelepasan dopamin pada area tertentu di otak, sehingga dapat menurunkan risiko efek samping motorik. Mekanisme ini

berkontribusi terhadap berkurangnya gejala ekstrapiramidal, serta membantu menekan kemungkinan terjadinya peningkatan kadar prolaktin (Count *et al.*, 2020).

2.2.3 Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Penggunaan antipsikotik secara monoterapi merupakan rekomendasi utama dan menjadi pendekatan lini pertama dalam penatalaksanaan pasien skizofrenia. Terapi tunggal memudahkan klinisi dalam mengevaluasi respons terhadap pengobatan, membantu pasien mengenali efek masing-masing obat, menurunkan risiko terjadinya efek samping, serta mempermudah pengendalian gejala. Namun, kegagalan terapi monoterapi pada sebagian pasien dapat mendorong penggunaan kombinasi antipsikotik. Secara umum, tujuan pemberian terapi kombinasi pada pasien skizofrenia meliputi peningkatan efektivitas pengobatan, terutama pada kasus yang resisten, penguatan efek antipsikotik melalui variasi mekanisme kerja pada reseptor, serta penurunan risiko efek samping dalam kondisi tertentu. Kombinasi terapi yang digunakan dapat meliputi antipsikotik tipikal dengan tipikal, tipikal dengan atipikal, maupun atipikal dengan atipikal (Ranti *et al.*, 2015).

Terapi kombinasi antipsikotik merupakan salah satu pendekatan yang cukup sering diterapkan dalam praktik klinis pada kondisi tertentu. Beberapa studi melaporkan bahwa prevalensi penggunaannya di Amerika Serikat berkisar antara 7% hingga 50%. Penerapan terapi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tingkat keparahan penyakit, respons terhadap pengobatan, durasi penyakit, lama perawatan di rumah sakit, serta faktor geografis. Meskipun sebagian besar pedoman tetap merekomendasikan monoterapi, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi dapat memberikan manfaat pada perjalanan penyakit. Dalam praktik klinis, termasuk di berbagai pusat layanan psikiatri, penggunaan terapi kombinasi terus meningkat, meskipun bukti dari uji klinis terkontrol, terutama untuk kombinasi selain clozapine, masih terbatas. Salah satu laporan menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik tunggal didominasi oleh antipsikotik atipikal sebesar 56%,

diikuti antipsikotik tipikal sebesar 24%. Penggunaan clozapine tercatat sebesar 6%, antipsikotik atipikal depot sebesar 9%, dan tipikal depot sebesar 5%. Sementara itu, pola kombinasi yang paling sering digunakan adalah atipikal dengan tipikal (67%), diikuti tipikal dengan tipikal (12%), clozapine dengan atipikal (10%), clozapine dengan tipikal (7%), serta kombinasi lainnya dengan proporsi yang lebih kecil (Karslioglu *et al.*, 2016).

2.3 Sindrom Neuroleptik Maligna (NMS)

2.3.1 Definisi

Sindrom Neuroleptik Maligna adalah komplikasi neurologis yang mengancam jiwa akibat penggunaan obat antipsikotik, ditandai oleh triad klinis berupa hipertermia, rigiditas otot, dan perubahan status mental, disertai disfungsi otonom (Sthal, 2021).

2.3.2 Epidemiologi

Sindrom Neuroleptik Maligna (NMS) merupakan kondisi yang mengancam jiwa akibat blokade reseptor dopamin D2 yang berlebihan di sistem saraf pusat. Mekanisme utamanya melibatkan gangguan pada tiga area kunci: hipotalamus, ganglia basal, dan sistem saraf perifer. Di hipotalamus, blokade reseptor D2 mengganggu pusat termoregulasi, menyebabkan hipertermia yang tidak terkontrol. Pada ganglia basal, inhibisi dopaminergik memicu rigiditas otot berat melalui ketidakseimbangan sistem dopamin-asetilkolin. Secara perifer, disfungsi sistem otonom terjadi akibat pelepasan katekolamin yang masif, bermanifestasi sebagai takikardia, tekanan darah labil, dan diaforesis. Selain itu, kerusakan otot skelet akibat kontraksi yang berkepanjangan menyebabkan pelepasan mioglobin dan peningkatan kreatin kinase (CK), yang berpotensi menimbulkan gagal ginjal akut. Faktor risiko seperti dehidrasi, penggunaan antipsikotik dosis tinggi, dan predisposisi genetik (misalnya polimorfisme gen reseptor dopamin) dapat memperburuk kondisi ini (Sthal, 2021).

2.3.3 Patofisiologi

Sindrom Neuroleptik Maligna (NMS) merupakan kondisi yang mengancam jiwa dengan patofisiologi kompleks yang melibatkan berbagai sistem tubuh. Mekanisme utamanya berpusat pada blokade reseptor dopamin D2 yang masif di sistem saraf pusat, terutama di hipotalamus, ganglia basal, dan sumsum tulang belakang. Di hipotalamus, blokade dopamin menyebabkan disregulasi termoregulasi yang bermanifestasi sebagai hipertermia berat, sering mencapai lebih dari 40°C. Pada ganglia basal, inhibisi dopaminergik mengakibatkan ketidakseimbangan neurotransmitter yang memicu rigiditas otot ekstrem melalui peningkatan aktivitas kolinergik relatif. Secara sistemik, terjadi hiperaktivitas sistem simpatis yang menyebabkan takikardia, tekanan darah labil, dan diaforesis berat. Rigiditas otot yang terus-menerus menyebabkan rhabdomyolisis, ditandai dengan peningkatan kreatin kinase (CK) yang signifikan dan risiko mioglobinuria yang dapat berujung pada gagal ginjal akut. Selain itu, peningkatan permeabilitas membran sel otot menyebabkan gangguan elektrolit seperti hiperkalemia dan asidosis metabolik. Faktor predisposisi seperti dehidrasi, penggunaan antipsikotik potensi tinggi, dan peningkatan dosis yang cepat dapat memperberat kondisi ini. Peradangan sistemik yang diinduksi oleh pelepasan sitokin proinflamasi juga turut berkontribusi pada manifestasi klinis NMS. (Velamoor, 2017).

2.4 Kolinergik

2.4.1 Definisi

Kolinergik merupakan dampak yang timbul akibat gangguan pada sistem neurotransmitter asetilkolin, baik melalui stimulasi berlebihan maupun penghambatan reseptor muskarinik dan nikotinik. Pada penggunaan obat antipsikotik, terutama generasi pertama seperti haloperidol dan klorpromazin, efek samping ini muncul karena kemampuan obat dalam memblokir reseptor muskarinik M1 di sistem saraf pusat dan perifer. Gejala yang sering dijumpai meliputi mulut kering (xerostomia), penglihatan kabur akibat gangguan akomodasi lensa, konstipasi, retensi urin, serta gangguan kognitif seperti kebingungan terutama pada pasien lansia. Sementara itu,

antipsikotik atipikal seperti risperidon dan aripiprazol umumnya menunjukkan efek antikolinergik yang lebih ringan, meskipun beberapa seperti klopazin tetap memiliki potensi menimbulkan efek samping ini secara signifikan. Pemahaman terhadap mekanisme kolinergik ini penting dalam pemilihan terapi agar dapat meminimalkan dampak negatif terhadap kualitas hidup pasien skizofrenia (Sthal, 2021).

2.4.2 Epidemiologi

Efek antikolinergik merupakan salah satu masalah yang sering muncul pada penggunaan antipsikotik generasi pertama, terutama pada obat golongan fenotiazin seperti klorpromazin dan tioridazin. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa sekitar 30-50% pasien yang mengonsumsi antipsikotik generasi pertama mengalami gejala antikolinergik ringan hingga sedang, seperti mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, dan retensi urin. Pada pasien lansia, prevalensi efek samping ini lebih tinggi (50-70%) karena penurunan fungsi ginjal dan perubahan farmakokinetik yang meningkatkan akumulasi obat. Risiko efek antikolinergik berat, seperti delirium, gangguan kognitif, dan takikardia, dilaporkan terjadi pada 5-15% kasus, terutama pada penggunaan dosis tinggi atau kombinasi dengan obat antikolinergik lain. Faktor risiko lain yang memperburuk efek ini meliputi dehidrasi, komorbiditas neurologis (misalnya demensia), dan polifarmasi (Sthal, 2021).

2.5 Ekstrapiramidal Sindrom (EPS)

2.5.1 Definisi

Sindrom ekstrapiramidal (EPS) merupakan sekumpulan gangguan pergerakan yang dapat muncul sebagai efek samping terapi obat. EPS diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu sindrom akut dan sindrom kronis. Sindrom akut biasanya terjadi dalam rentang waktu beberapa jam hingga hari setelah pemberian obat, yang mencakup distonia akut, akatisia, dan parkinsonisme. Sebaliknya, sindrom kronis berkembang akibat penggunaan jangka panjang, dengan manifestasi utama berupa diskinesia tardif (Rompis *et al.*, 2020).

2.5.2 Epidemiologi

Kejadian sindrom ekstrapiramidal (EPS) dapat timbul segera setelah pemberian antipsikotik, yang dipengaruhi oleh besarnya dosis yang digunakan. EPS akut biasanya timbul pada tahap awal pengobatan atau ketika terjadi peningkatan dosis. Sebaliknya, EPS kronis berkembang akibat penggunaan dalam jangka panjang dan ditandai dengan munculnya diskinesia tardif. Angka kejadian diskinesia tardif pada pasien yang mendapatkan antipsikotik tipikal dilaporkan bervariasi, berkisar antara 0,5% hingga 70%, dengan rata-rata sekitar 24–30% (Rompis *et al.*, 2020).

Berbagai studi secara konsisten menunjukkan bahwa antipsikotik generasi kedua memiliki keunggulan dalam hal keamanan terkait dengan gejala ekstrapiramidal dibandingkan dengan antipsikotik generasi pertama, seperti haloperidol. Sebagai contoh, analisis data dari sistem pelaporan di Jepang menemukan bahwa risiko parkinsonisme dengan penggunaan antipsikotik atipikal jauh lebih rendah, dengan nilai rasio odds pelaporan sebesar 0,43 (Saga *et al.*, 2025). Melalui pendekatan farmakokinetik-farmakodinamik berdasarkan okupansi reseptor D2, klopazin dan kwetiapin juga diprediksi memiliki risiko terendah untuk gejala ekstrapiramidal dibandingkan dengan antipsikotik atipikal lainnya (Ishibashi *et al.*, 2024).

2.5.3 Patofisiologi

Seluruh antipsikotik yang beredar di pasaran saat ini bekerja melalui penghambatan transmisi dopamin dengan cara menjadi antagonis ataupun agonis parsial pada reseptor dopamin D2, sekalipun derajat afinitasnya berbeda-beda. Penguasaan terhadap reseptor D2 ini merupakan mekanisme kunci yang dinilai memadai untuk menimbulkan efek terapeutik antipsikotik, tanpa dipengaruhi oleh kerumitan profil reseptor yang dimiliki masing-masing obat (de Bartolomeis *et al.*, 2023). Gangguan motorik ekstrapiramidal, seperti distonia akut serta gejala parkinsonisme berupa bradikinesia dan tremor, merupakan efek samping utama dari golongan obat ini yang terjadi akibat blokade reseptor dopamin D2 pada jalur nigrostriatal. Di sisi lain, hambatan reseptor D2 di jalur tuberoinfundibular menimbulkan

efek samping berupa peningkatan kadar prolaktin atau yang dikenal dengan hiperprolaktinemia (Tulane University School of Medicine, 2025). Antipsikotik atipikal pada umumnya memicu gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah karena memiliki aktivitas antagonis 5-HT_{2A} yang tinggi sekaligus afinitas yang lemah terhadap reseptor D₂ di jalur nigrostriatal (de Bartolomeis *et al.*, 2023).

Patomekanisme sindrom ekstrapiramidal (EPS) hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami dan didasarkan pada beberapa hipotesis. Meskipun penyebab distonia akut belum jelas, kondisi ini diduga berkaitan dengan efek antipsikotik yang meningkatkan sensitivitas terhadap transmisi dopamin. Teori lain menyebutkan adanya keadaan hipodopaminergik yang memicu peningkatan aktivitas kolinergik serta sensitivitas reseptor muskarinik asetilkolin. Antipsikotik yang bekerja dengan memblokir reseptor dopamin D₂ dapat menimbulkan gejala seperti akatisia dan parkinsonisme, yang pada penggunaan jangka panjang berpotensi berkembang menjadi diskinesia tardif. Salah satu mekanisme yang diajukan dalam terjadinya diskinesia tardif adalah hipersensitivitas reseptor dopamin, khususnya reseptor D₂. Namun demikian, mekanisme patofisiologis yang mendasari kondisi ini masih belum dapat dijelaskan secara pasti (Rompis *et al.*, 2020).

1. Distonia Akut

Distonia akut adalah efek samping ekstrapiramidal yang muncul paling cepat setelah penggunaan antagonis dopamin, seperti antipsikotik potensi tinggi (haloperidol dan risperidon) serta metoklopramid (Jagadish Kumar *et al.*, 2025). Secara patofisiologis, kondisi ini sangat terkait dengan pemblokiran reseptor dopamin D₂ di jalur nigrostriatal, yang memicu ketidakseimbangan neurotransmitter, terutama peningkatan aktivitas kolinergik relatif di ganglia basal (RCEMLearning, 2023). Gejala distonia dapat bervariasi berdasarkan distribusi lokasi dan intensitas keparahan serta mampu menginduksi rasa nyeri pada pasien. (Mehta *et al.*, 2015). Manifestasi umum termasuk ekstensi leher, distonia orofasial, dan

lengkungan punggung, dan dalam beberapa kasus, laringospasme yang mengancam jiwa (Mehta *et al.*, 2015).

Sebelum berkembangnya pengobatan menggunakan agonis dopamin seperti L-dopa dan antikolinergik seperti benztropine, telah dipahami bahwa penyakit Parkinson bermula dari degenerasi neuron dopamin di jalur nigrostriatal. Kondisi ini membuktikan adanya interaksi antara sistem asetilkolin dan dopamin dalam otak. Terapi antikolinergik dianggap efektif untuk memperbaiki simptom parkinson karena dapat merangsang peningkatan kadar dopamin yang diproduksi tubuh secara alami. (Mehta *et al.*, 2015).

Mekanisme terjadinya distonia akut akibat penggunaan antipsikotik diperkirakan menyerupai patofisiologi pada penyakit Parkinson. Secara normal, neuron dopaminergik pada jalur nigrostriatal berperan menghambat aktivitas interneuron kolinergik yang mengatur fungsi motorik. Ketika antipsikotik yang bersifat antagonis dopamin diberikan, terjadi penurunan kadar dopamin endogen, sehingga efek inhibisi dopamin terhadap sistem kolinergik menghilang dan memicu peningkatan aktivitas asetilkolin secara tidak terkontrol. Ketidakseimbangan dopaminergik-kolinergik ini dianggap menyebabkan perkembangan gejala ekstrapiramidal (termasuk parkinsonisme) (Mehta *et al.*, 2015).

Teori ini didukung oleh temuan bahwa distonia akut umumnya muncul setelah pemberian awal antipsikotik, peningkatan dosis, atau peralihan ke antipsikotik dengan potensi lebih tinggi, terutama yang diberikan melalui injeksi. Kejadian distonia akut pada lansia relatif lebih jarang karena aktivitas reseptor dopamin (D2) yang telah berkurang. Sebaliknya, pemberian obat antikolinergik seperti benztropine dapat membantu menekan hiperaktivitas sistem kolinergik sehingga mengurangi gejala distonia akut maupun parkinsonisme. Mekanisme ini menjelaskan bahwa antipsikotik yang memiliki efek antikolinergik, seperti klozapin dan

quetiapine, cenderung memiliki risiko sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang lebih rendah (Mehta *et al.*, 2015).

2. Parkinsonisme

Salah satu efek samping ekstrapiramidal yang paling sering ditemui dalam praktik sehari-hari adalah parkinsonisme yang diinduksi obat, yang terjadi sebagai konsekuensi dari penggunaan antipsikotik yang menghambat reseptor dopamin D2 di jalur nigrostriatal (Kitada *et al.*, 2025). Kondisi ini adalah penyebab kedua paling umum dari sindrom parkinsonian setelah penyakit Parkinson idiopatik, dengan prevalensi mencapai 15-25% pada populasi lanjut usia (Balcerzak *et al.*, 2025). Gambaran klinis DIP umumnya simetris, terdiri dari bradikinesia, kekakuan, tremor saat bergerak, dan gangguan keseimbangan postural. Ini berbeda dari penyakit Parkinson idiopatik, yang biasanya asimetris dan disertai dengan tremor saat istirahat (Verpleeghuis Formularium, 2026). Risiko mengembangkan DIP dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk penggunaan antipsikotik potensi tinggi seperti haloperidol, dosis tinggi, kecepatan titrasi yang tidak tepat, dan karakteristik pasien seperti usia lanjut dan jenis kelamin perempuan (Kitada *et al.*, 2025).

Hasil studi pencitraan mengungkapkan bahwa peningkatan risiko parkinsonisme terjadi secara signifikan ketika okupansi reseptor D2 di striatum melebihi 80%, dengan ambang batas aman untuk efek terapeutik berada dalam kisaran 65-80% (Tulane University School of Medicine, 2025). Waktu timbulnya gejala parkinsonisme setelah penggunaan obat ini sangat bervariasi, mulai dari beberapa hari hingga beberapa bulan. Biasanya, parkinsonisme akibat obat terlihat dalam 2 minggu hingga 1 bulan setelah obat diberikan atau dosisnya dimasukkan. Berdasarkan penelitian, sekitar 50-70% kasus muncul dalam waktu 1 bulan, dan sekitar 90% terjadi dalam waktu 3 bulan setelah pengobatan (Mehta *et al.*, 2015).

Blokade reseptor D2 dalam waktu lama dan peningkatan sensitivitas reseptor dopamin, terutama D2, dapat menyebabkan perubahan maladaptif pada transmisi di jalur striatokortikal. Hal ini mengakibatkan terjadinya

kesenjangan antara jalur langsung dan tidak langsung. Ketika reseptor D2 di striatum terhambat oleh antipsikotik, terjadi disinhibisi pada neuron GABA dan neuron striatal yang mengandung enkefalin di jalur tidak langsung, sementara jalur langsung di ganglia basalis tetap tidak mempengaruhi, disertai dengan disinhibisi pada nukleus subtalampus (Mehta *et al.*, 2015).

3. Akatisia

Akatisia adalah sensasi kegelisahan batin dengan dorongan untuk bergerak, di mana pasien sering mengulangi gerakan tanpa tujuan. Kondisi ini memiliki angka kejadian yang sangat tinggi (mencapai sekitar setengah dari total kasus EPS), sering tidak disadari, dan sulit untuk ditangani, terutama pada tiga bulan pertama masa pengobatan (Jesic *et al.*, 2012). Secara klinis objektif, pasien dengan akatisia menunjukkan manifestasi kegelisahan berupa simptom kecemasan, agitasi, dan aktivitas motorik berulang seperti berjalan mondar-mandir atau ketidakmampuan untuk duduk dengan tenang. (Mehta *et al.*, 2015).

Patofisiologi akatisia hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami, namun diduga berkaitan dengan penurunan transmisi dopamin di otak. Di sisi lain, sindrom ekstrapiramidal seperti distonia akut dan pseudoparkinsonisme diduga terjadi akibat ketidakseimbangan antara dopamin dan asetilkolin pada jalur nigrostriatal, yang dipicu oleh penggunaan antipsikotik dengan mekanisme blokade reseptor dopamin tipe-2 (D2) (Mehta *et al.*, 2015).

4. Diskinesia Tardif

Diskinesia tardif merupakan efek samping yang timbul akibat penggunaan antipsikotik dalam jangka panjang tanpa pemantauan yang adekuat. Kondisi ini ditandai dengan gerakan abnormal yang tidak disengaja dan muncul setelah minimal tiga bulan pengobatan pada pasien yang tidak memiliki penyebab lain yang jelas. Prevalensi diskinesia tardif pada pasien yang menggunakan antipsikotik diperkirakan sekitar 30% untuk antipsikotik tipikal dan sekitar 20% untuk antipsikotik atipikal (Luft, 2015).

Manifestasi klinisnya meliputi gerakan motorik stereotipik berulang pada otot wajah, mulut, dan lidah yang dikenal sebagai diskinesia orofasial, dengan ciri berupa gerakan memutar lidah, pengerutan bibir, serta pola gerakan menyerupai aktivitas mengunyah. Meskipun lebih jarang, gerakan tak sadar pada otot wajah bagian atas seperti peningkatan kedipan mata, blefarospasme, dan gerakan mengernyit juga dapat diamati. Pada kondisi yang lebih serius, pasien memperlihatkan aktivitas motorik kaki yang tidak beraturan atau gerakan fleksi-ekstensi lutut yang acak, disertai kecenderungan untuk memindah-mindahkan beban tubuh dari satu kaki ke kaki lainnya atau melakukan gerakan berjalan berulang tanpa tujuan (Mehta, 2015).

Patofisiologinya yaitu dengan blokade kronis reseptor dopamin D₂ menginduksi respons adaptif yang ditandai dengan peningkatan jumlah dan sensitivitas reseptor postsynaptik, yang mengakibatkan keadaan hiperdopaminergik relatif ketika dihadapkan dengan dopamin endogen (Ishibashi *et al.*, 2024). Kondisi ini menyebabkan stimulasi berlebihan pada sirkuit motorik di ganglia basal, yang kemudian muncul sebagai gerakan yang tidak terkendali dan berulang di area wajah, lidah, atau ekstremitas (de Bartolomeis *et al.*, 2023).

Selain keterlibatan sistem dopamin, perubahan pada neurotransmitter lain seperti GABA dan glutamat juga mempengaruhi ketidakseimbangan antara jalur penghambat dan eksitatori di striatum (de Bartolomeis *et al.*, 2023). Gangguan plastisitas sinaptik akibat okupansi reseptor yang terus-menerus diduga memperkuat pola aktivitas motorik abnormal yang persisten (Ishibashi, Horiguchi, dan Yamada, 2024). Data farmakovigilans juga menunjukkan bahwa kemungkinan mengembangkan diskinesia tardive meningkat seiring dengan durasi terapi dan kekuatan efek antagonisme dopamin dari antipsikotik yang digunakan (Saga *et al.*, 2025).

2.6 Penatalaksanaan Efek Samping

Apabila timbul efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal, seperti distonia akut atau parkinsonisme, langkah awal penatalaksanaan yang dapat dilakukan adalah menurunkan dosis antipsikotik. Jika gejala tidak menunjukkan perbaikan, dapat dipertimbangkan pemberian obat antikolinergik, seperti triheksifenidil, benztropin, atropin sulfat, atau difenhidramin, yang dapat diberikan melalui rute intramuskular maupun intravena (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2015, disajikan daftar obat yang digunakan dalam penatalaksanaan efek samping antipsikotik, yang mencakup informasi mengenai dosis, waktu paruh, serta target efek samping yang ditangani.

Tabel 2.Daftar Obat Yang Digunakan Untuk Mengatasi Efek Samping Antipsikotik (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015)

Nama Generik	Dosis (mg/hari)	Waktu paruh eliminasi (jam)	Target efek samping ekstrapiramidal
Triheksifenidil	1 – 15	4	Akatisia, dystonia, parkinsonisme
Amantadin	100 – 300	10 – 14	Akatisia, parkinsonisme
Propranolol	30 – 90	3 – 4	Akatisia
Lorazepam	1 – 6	12	Akatisia
Difenhidramin	25 – 50		Akatisia, dystonia, parkinsonisme
Sulfas Atropin	0.5 – 0.75	12 - 24	Distonia akut

Dalam penatalaksanaan efek samping diskinesia tardif, dosis antipsikotik perlu diturunkan secara bertahap. Apabila gejala psikotik tidak dapat terkontrol dengan penurunan dosis atau justru memburuk, terapi sebaiknya dihentikan dan diganti dengan antipsikotik generasi kedua, terutama klozapin (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Sindrom Neuroleptik Maligna (SNM) merupakan kondisi akut yang bersifat gawat darurat medis dan berpotensi mengancam jiwa, sehingga memerlukan penanganan segera. Pada kondisi ini, seluruh penggunaan antipsikotik harus segera dihentikan. Penatalaksanaan meliputi terapi suportif dengan

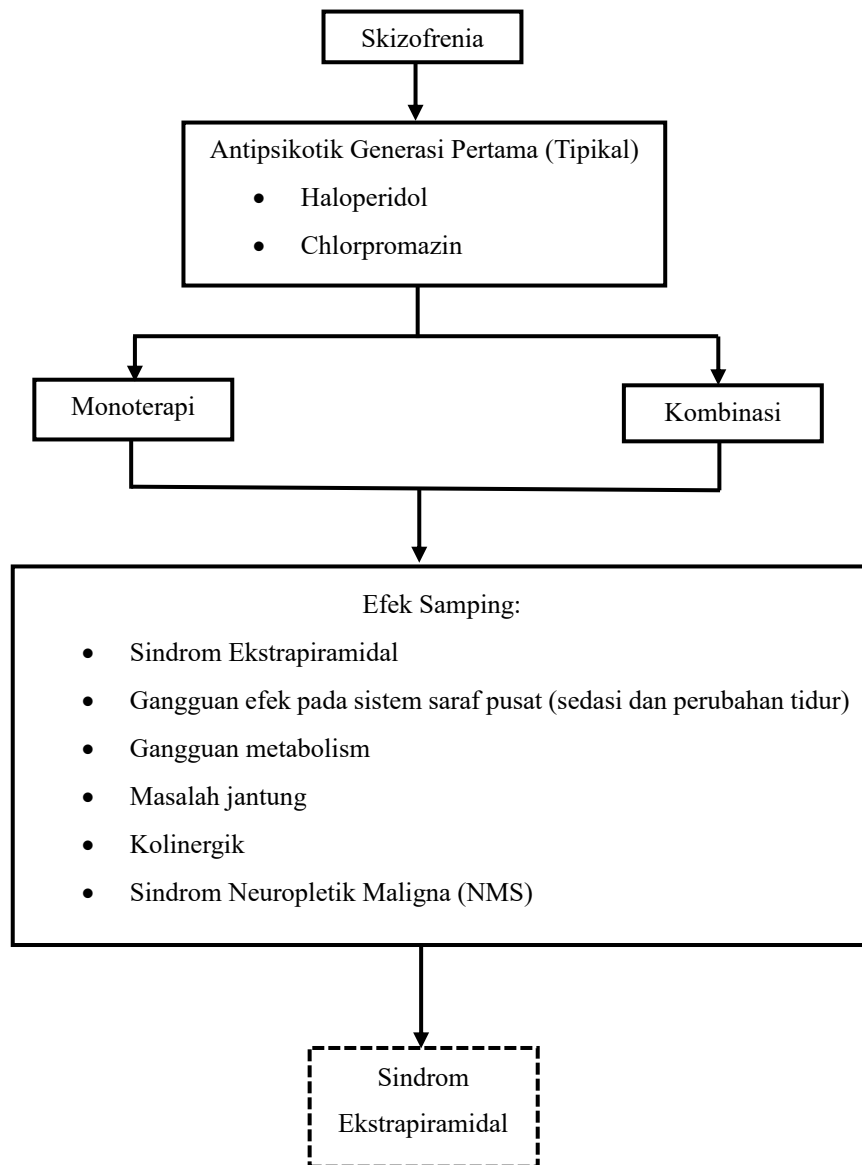
pemantauan ketat terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit, serta observasi intensif terhadap tanda vital seperti tekanan darah, denyut jantung, suhu tubuh, frekuensi napas, dan tingkat kesadaran pasien. Pada kondisi yang berat, dapat diberikan terapi farmakologis seperti dantrolene dengan dosis 0,8–2,5 mg/kgBB/hari atau bromokriptin sekitar 20–30 mg per hari dalam dosis terbagi. Apabila pasien mengalami penurunan kesadaran, maka harus segera dirujuk untuk mendapatkan perawatan intensif di unit perawatan intensif (ICU) (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2.7 Hubungan Penggunaan Antipsikotik Generasi Pertama Monoterapi dan Kombinasi Dengan Efek Samping Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia

Penggunaan antipsikotik generasi pertama pada pasien skizofrenia, baik secara tunggal maupun kombinasi, dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping ekstrapiramidal (EPS) karena kelas obat ini memiliki afinitas pengikatan yang kuat terhadap reseptor dopamin D₂ di jalur nigrostriatal (de Bartolomeis et al., 2023). Blokade dopamin yang intens, terutama ketika digunakan dalam dosis tinggi dan untuk periode yang lama, dapat mengganggu regulasi fungsi motorik, yang mengarah pada gejala seperti distonia akut, akatisia, parkinsonisme, dan diskinesia tardif (Ishibashi, Horiguchi, dan Yamada, 2024). Dalam praktik perawatan kesehatan, kombinasi antipsikotik sering diterapkan ketika terapi tunggal tidak memberikan hasil yang optimal, tetapi penambahan obat dapat meningkatkan blokade dopamin total, yang pada akhirnya meningkatkan kemungkinan terjadinya EPS (Saga et al., 2025). Namun, beberapa studi melaporkan bahwa hubungan antara jumlah antipsikotik yang diberikan dan kejadian EPS tidak selalu seragam karena juga dipengaruhi oleh dosis, profil farmakologis masing-masing agen, dan faktor kerentanan individu (de Bartolomeis et al., 2023). Oleh karena itu, berbagai pedoman terus merekomendasikan penggunaan monoterapi dengan dosis efektif terendah untuk meminimalkan risiko EPS, sementara terapi kombinasi digunakan dalam situasi tertentu, seperti pada kasus yang sulit merespons pengobatan (Ishibashi, Horiguchi, dan Yamada, 2024).

2. 8 Kerangka Penelitian

2.8.1 Kerangka Teori



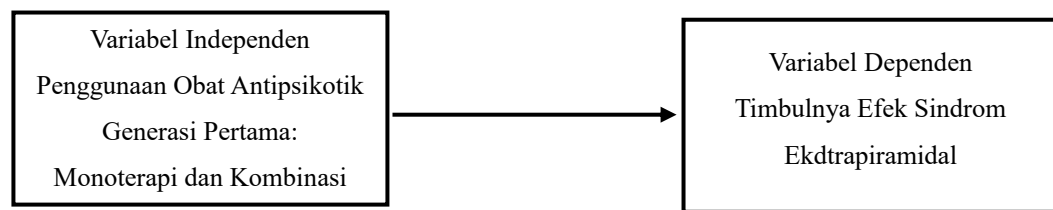
Keterangan:

Diteliti

Tidak diteliti

Gambar 1 Kerangka teori (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

2.8.2 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis Penelitian

1. Tidak ada hubungan antara terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) terhadap timbulnya efek sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2024.
2. Terdapat hubungan antara terapi monoterapi dan kombinasi obat antipsikotik generasi pertama (APG-I) terhadap timbulnya efek sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2024.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *case-control* (pengamatan potong lintang) yang bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara penggunaan antipsikotik generasi pertama dengan kejadian sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung tahun 2024. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan memanfaatkan data rekam medis pasien skizofrenia rawat jalan yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung. Lokasi tersebut dipilih karena menjadi satu-satunya tempat untuk merujuk pasien dengan gangguan jiwa di Bandar Lampung dengan tujuan penelitian dan kemudahan akses terhadap data serta subjek yang dibutuhkan. Penelitian ini dilaksanakan selama empat bulan, mulai dari bulan Oktober 2025 hingga Januari 2026. Periode waktu tersebut dinilai cukup untuk mengumpulkan data, menganalisis, dan menyusun hasil penelitian secara komprehensif.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini mencakup seluruh pasien skizofrenia yang menjalani perawatan rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung pada tahun 2024.

3.3.1.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini diantaranya:

1. Pasien skizofrenia yang menjalani perawatan di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung dengan usia di atas 18 tahun, serta telah mendapatkan terapi antipsikotik oral selama sekurang-kurangnya 4 minggu.

3.3.1.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini diantaranya:

1. Rekam medis yang rusak, hilang, atau tidak lengkap.
2. Pasien telah menerima terapi injeksi antipsikotik.
3. Pasien memiliki riwayat EPS sebelum menggunakan antipsikotik.
4. Pasien yang sebelumnya mendapat terapi metoclopramide.

3.3.2 Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria tertentu (Sugiyono, 2020). Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien skizofrenia rawat jalan yang mendapat terapi antipsikotik oral di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung tahun 2024.

Penelitian menggunakan rumus Isaac and Michael (Sample Size):

$$S = \pi \frac{X^2 \cdot N \cdot P(1 - P)}{d^2(n - 1) + X^2 \cdot P(1 - P)}$$

Keterangan:

- S = total sampel
- N = jumlah populasi (30 orang)
- P = proporsi populasi (P = 0,26) (Dwi *et al.*, 2017)
- d = tingkat ketelitian (0,05)
- X^2 = nilai chi-square pada tingkat signifikansi 95% (3,841) (Isaac *et al.*, 1995)

Dari penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum didapatkan dengan nilai porporasi dalam populasi yaitu 0,26 (Dwi *et al.*, 2017).

$$S = \frac{3,841 \times 30 \times 0,26 \times (1 - 0,26)}{(0,05)^2 \times (30 - 1) + 3,841 \times 0,26 \times (1 - 0,26)}$$

$$S = \frac{22,170252}{0,8115084}$$

$$S = 27,31$$

Jadi, jumlah sampel minimal yang digunakan pada penelitian ini adalah 27 pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung tahun 2024.

3.4 Identifikasi Variabel

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penggunaan obat psikotik.

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah timbulnya efek samping obat.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Jenis obat antipsikotik	Pemberian kelompok obat psikotropika yang digunakan untuk mengendalikan gejala psikosis, yang umum ditemukan pada pasien skizofrenia (Sadock, 2022).	Rekam medis pasien	Obat antipsikotik generasi pertama: 1. Haloperidol 2. Chlorpromazine	Nominal
Kategori pengobatan	Monoterapi antipsikotik Adalah pengobatan dengan menggunakan hanya satu jenis obat antipsikotik generasi pertama atau kedua	Rekam medis pasien	Kategori pengobatan: Monoterapi: 1 Kombinasi: 2	Nominal

sebagai terapi utama.

Sedangkan pengobatan kombinasi antipsikotik adalah terapi yang menggunakan dua obat atau lebih obat antipsikotik generasi pertama atau kedua secara bersamaan (*American Psychiatric Association, 2020*).

Efek samping obat	Parkinsonisme merupakan suatu sindrom neurologis yang ditandai oleh sekelompok gejala mirip penyakit Parkinson, namun disebabkan oleh berbagai etiologi selain degenerasi neuron dopaminergik di substantia nigra (Jankovic, 2022).	Rekam medis pasien	Distonia akut: 1 Parkinsonisme: 2 Akatisia: 3 Diskinesia tardif: 4	Nominal
	Distonia akut adalah reaksi negatif obat yang bersifat mendadak dan memengaruhi saraf, ditandai dengan kekakuan otot di luar kesadaran yang menyebabkan gerakan atau posisi tubuh abnormal, seperti mata, leher, atau rahang yang terkunci (<i>Sadock et al., 2017</i>).			
	Akatisia merupakan suatu sindrom yang dipicu oleh penggunaan obat-obatan, khususnya golongan antagonis dopamin seperti antipsikotik, yang secara klinis terwujud melalui perasaan gelisah internal			

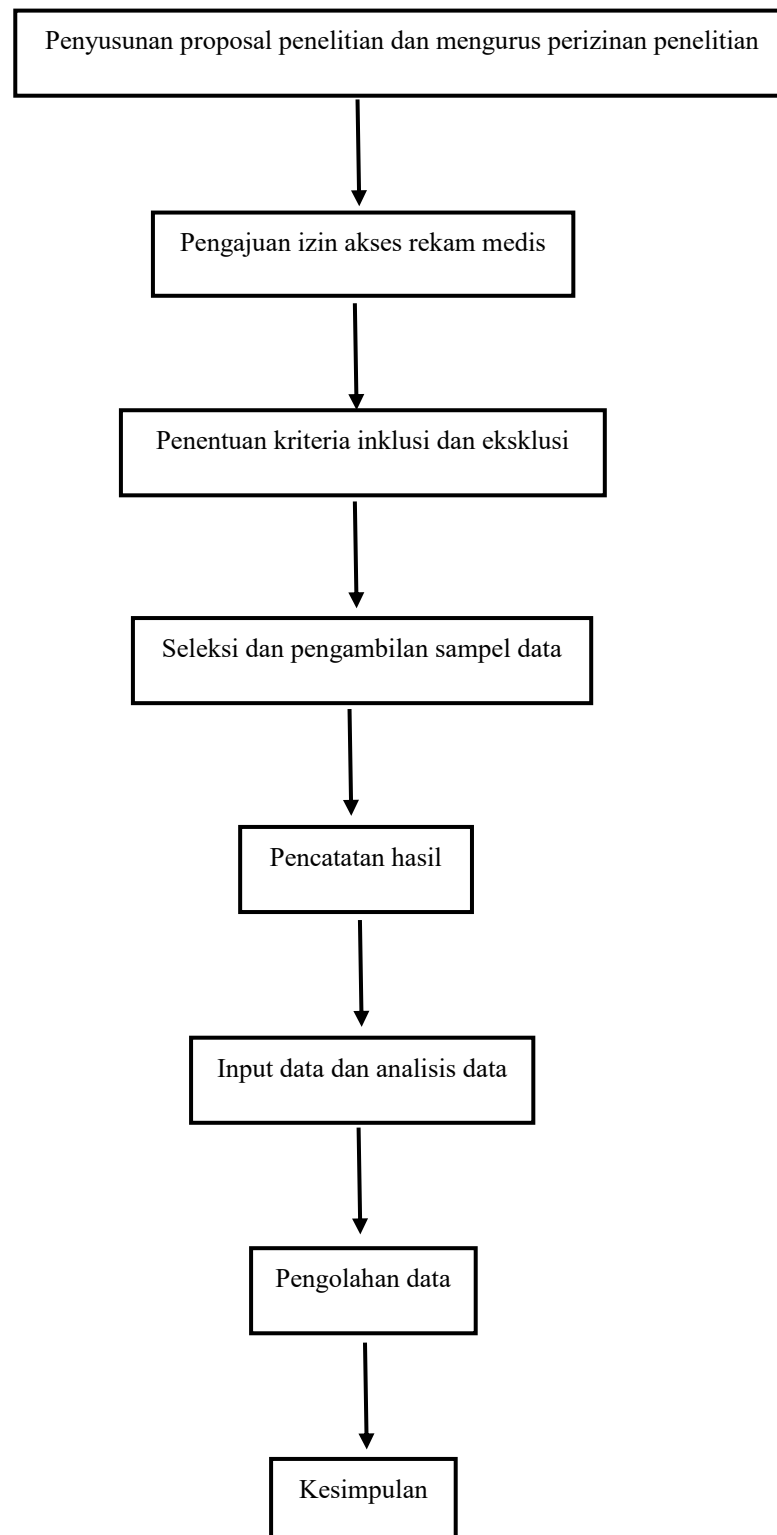
secara subjektif serta dorongan yang kuat dan sulit dikendalikan untuk terus bergerak (Sadock *et al.*, 2017).

Diskinesia Tardif merupakan suatu sindrom neurologis yang ditandai dengan timbulnya gerakan-gerakan di luar kesadaran secara bertahap dan umumnya bersifat menetap atau tidak dapat pulih sepenuhnya, sebagai akibat dari terapi jangka panjang dengan obat-obatan yang bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin, khususnya antipsikotik typical generasi awal (Sadock *et al.*, 2017).

3.6 Prosedur Penelitian

Pemilihan sampel dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode *purposive* sampling, dengan total 27 pasien. Data diperoleh dari rekam medis dan mencakup karakteristik pasien yang dibutuhkan untuk penelitian seperti jenis kelamin, usia, tipe skizofrenia, penggunaan antipsikotik, serta kondisi pasien terkait gejala parkinsonisme, kolinergik, dan pasien dengan gejala EPS diidentifikasi melalui diagnosis yang muncul setelah pemberian terapi antipsikotik, dengan catatan bahwa pasien tidak memiliki riwayat EPS sebelumnya. Proses pengumpulan data dilakukan menggunakan lembar pengumpulan data (LPD).

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

3.8 Pengambilan Data

Pengumpulan data menggunakan data sekunder dari rekam medis, yaitu data yang diperoleh tidak secara langsung dari objek penelitian.

3.9 Pengolahan Data dan Analisis Data

3.9.1 Pengolahan Data

Data yang telah dikumpulkan disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Proses pengolahan data dengan bantuan komputer dilakukan melalui beberapa tahapan berikut:

- a. *Editing*, yaitu proses penyeleksian dan pemeriksaan kembali data agar sesuai dengan tujuan penelitian serta layak untuk dianalisis.
- b. *Coding*, yaitu pemberian kode atau simbol tertentu pada data yang telah dikumpulkan guna mempermudah proses analisis.
- c. *Data entry*, yaitu kegiatan memasukkan data ke dalam sistem komputer untuk dilakukan pengolahan lebih lanjut.
- d. *Verifying*, yaitu proses pengecekan ulang terhadap data yang telah diinput ke dalam komputer secara visual guna memastikan tidak terjadi kesalahan.
- e. *Computer output*, yaitu hasil analisis data yang telah diproses oleh komputer kemudian disajikan atau dicetak.

3.9.2 Analisis Data

a. Analisis data univariat

Analisis data univariat bertujuan untuk menggambarkan masing-masing variabel secara deskriptif. Data yang dianalisis meliputi karakteristik responden (usia, jenis kelamin, dan lama penggunaan obat), jenis obat antipsikotik generasi pertama (APG-I), serta jenis efek samping yang muncul.

b. Analisis data bivariat

Analisis data bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara variabel independen (penggunaan obat antipsikotik generasi pertama) dengan variabel dependen (timbulnya efek samping obat). Pada penelitian ini uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi-Square*, dengan tingkat signifikansi 0,05. Jika nilai $p < 0,05$, maka dianggap terdapat hubungan yang bermakna secara statistik. Ada beberapa syarat uji *Chi-Square* yaitu:

- Besar sampel sebaiknya > 40 .
 - Tidak boleh ada *cell* dengan frekuensi kenyataan (O) yang nilainya 0.
 - Frekuensi harapan (E) yang nilainya < 5 tidak boleh melebihi 20% jumlah *cell*, sehingga:
 - Tabel 2 x 2 : tidak boleh ada satupun *cell* dengan $E < 5$.
 - Tabel 2 x K : maka jumlah *cell* dengan $E < 5$ tidak boleh lebih dari 20% total jumlah *cell*.
- (Rahman, 2015).

Uji statistic *Chi-Square* menggunakan rumus:

$$x^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$df = (k - 1)(n - 1)$$

Keterangan

O : nilai observasi

E : nilai ekspektasi

k : jumlah kolom

d : jumlah baris

Bila syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi, maka digunakan uji alternatifnya yaitu:

- Uji *Exact Fisher* (untuk tabel 2 x 2).
- Uji *Kolmogorov-Smiernov* (untuk tabel 2 x K).
- Untuk bentuk tabel lainnya dapat dilakukan Penyederhanaan Tabel berupa menggabungkan sel atau memecah sel, kemudian uji hipotesis dipilih sesuai dengan tabel baru yang terbentuk.
(Rahman, 2015).

3.10 Etika Penelitian

Sebelum melakukan penelitian, peneliti meminta izin mengenai etika penelitian kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis terapi antipsikotik APG-I (monoterapi dan kombinasi) terhadap timbulnya efek samping EPS pada pasien skizofrenia, di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung Tahun 2024 yang mengindikasikan bahwa kejadian sindrom ekstrapiramidal tidak hanya dipengaruhi oleh jenis terapi, tetapi juga oleh faktor lain seperti dosis obat, lama penggunaan, serta karakteristik individu pasien.
2. Pada pasien yang memperoleh terapi antipsikotik secara monoterapi, akatisia merupakan efek samping yang paling banyak, diikuti dengan distonia akut, parkinsonisme, dan diskinesia tardif, sedangkan pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi antipsikotik efek yang ditemukan lebih terbatas dan tidak ditemukan distonia akut maupun diskinesia tardif, sehingga menunjukkan adanya perbedaan pola terjadinya efek samping berdasarkan jenis terapi yang digunakan.
3. Efek samping obat yang paling banyak dialami oleh pasien skizofrenia di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Jiwa Provinsi Lampung tahun 2024 adalah akatisia, yang merupakan salah satu gejala dari sindrom ekstrapiramidal dan masih sering terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi antipsikotik, baik secara monoterapi maupun kombinasi.

5.2 Saran

1. Diharapkan tenaga kesehatan dapat meningkatkan pemantauan terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang menerima terapi antipsikotik, khususnya pada penggunaan jangka panjang.
2. Pasien dan keluarga diharapkan rutin melakukan kontrol ke fasilitas kesehatan sesuai jadwal yang ditentukan untuk memantau perkembangan kondisi dan mendeteksi dini kemungkinan efek samping.
3. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan jumlah sampel yang lebih besar serta mempertimbangkan faktor dosis, lama terapi, dan jenis antipsikotik.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliyu, A. B., Oyewole, O. I., & Musa, A. M. 2024. Chlorpromazine exacerbates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in a cellular model of HepG2 cells. *Toxicology in Vitro*, 94, 105731.
- Biso, L., Carli, M., Scarselli, M. and Longoni, B. 2025. Overview of Novel Antipsychotic Drugs: State of the art, new mechanisms, and clinical Aspects of promising Compounds, *Biomedicines*, 13(1), p. 85. doi: 10.3390/biomedicines13010085.
- Caldwell CB, Gottesman II. 1992. Schizophrenia-a high-risk factor for suicide: Clues to risk reduction. *Suicide Life Threat Behav.* 22: 479-493.
- Carbon, M. and Correll, C.U., 2022. Clinical predictors and neurobiology of tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research*, 243, pp. 174-183.
- Caroff, S.C., Campbell, E.C. & Carroll, B. 2020. Pharmacological treatment of tardive dyskinesia: recent developments. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(10):1065-1077.
- Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. 2017. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. *Ochsner Journal*.
- Count, C. L., et al., 2020. Mechanisms of risperidone in dopamine and serotonin receptor modulation: Implications for reduced motor side effects and affective stabilization. *Journal of Psychopharmacology*, 34(5), 512-525.
- D'Souza H. 2022. Extrapiramidal symptoms. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- de Bartolomeis, A., Ciccarelli, M., De Simone, G., Mazza, B., Barone, A. dan Vellucci, L. 2023. Canonical and non-canonical antipsychotics' dopamine-related mechanisms of present and next generation molecules: a systematic review on translational highlights for treatment response and treatment-resistant schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(6): 5945. <https://doi.org/10.3390/ijms24065945>

- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., et al. 2023. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 10(2), pp. 140-150.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. 2022. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. Edisi ke-12. New York: McGraw-Hill Education.
- Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. 2014. Extrapyramidal adverse effects. *Scientifica*. 2014:656370.
- Dwi SH, Noor C, Valentina MS. 2017. Pengaruh pemberian antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Jurnal Farmasi Lambung Mangkurat*.
- Fahrul A, Mukaddas, Faustine I. 2014. Rasionalitas penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah periode Januari–April 2014. *Journal of Natural Science*. 3:18–29.
- Goff, D.C., Falkai, P., & Fleischhacker, W.W. 2023. Sex and gender differences in schizophrenia: a translational perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 49(Supplement_2), pp. S102–S116.
- Handayani DS, Cahaya N, Srikartika VM. 2017. Pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Farmaka*. 15(3):86–95.
- Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. 2022. *Schizophrenia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Hasan A, Buckley PF. 2021. Extrapyramidal side effects: a historical perspective. *Handbook of Clinical Neurology*. 176:1–14.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T. 2023. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: recent advances in diagnosis and management. *The Lancet Psychiatry*. 10(2):138–150.
- Hasni C, Sari R, Pranata A. 2025. Gambaran sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik. *Jurnal Kedokteran YARSI*. 32(1):138–150.

- Hasni D, Ridho M, Anissa M. 2019. Gambaran sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik. *Jurnal Kedokteran YARSI*. 27:90–94.
- Heringa, S.M., Begemann, M.J.H., & Sommer, I.E.C. 2022. Sex hormones and schizophrenia: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 35(3), pp. 210–217.
- Ishibashi T, Horiguchi T, Yamada S. 2024. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of antipsychotics-induced extrapyramidal symptoms based on receptor occupancy theory incorporating endogenous dopamine release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Jagadish Kumar, K., Sreekrishna, K., Kumar, P. dan Nair, S. 2025. Metoclopramide-induced acute dystonia in an adolescent. *Indian Journal of Pharmacology*. 57(4): 273–275. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_884_24.
- Jankovic J. 2022. Parkinson's disease and other movement disorders. Dalam: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, penyunting. *Bradley and Daroff's neurology in clinical practice*. Edisi ke-8. Elsevier. hlm.1836–1879.
- Jarut YM, Fartimawali, Wiyono WI. 2013. Tinjauan penggunaan antipsikotik pada pengobatan skizofrenia di RS Prof. Dr. V.L. Ratumbuang Manado periode Januari–Maret 2013. *Pharmacon*. 2(3):54–57.
- Jongsma, H.E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., & et al. 2021. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry*, 78(1), pp. 36-48.
- Julaeha, Vitarani, Dimas AP. 2016. Gambaran efek samping antipsikotik pada pasien skizofrenia pada bangsal rawat inap di RS Grhasia Yogyakarta. *Farmasains*. 3(1):35–41.
- 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.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Buku panduan praktik klinis

bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan primer. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Balitbangkes.
- Kitada, S., Tanaka, T., Yamada, H., Nakamura, M. dan Suzuki, K. 2025. Drug-induced Parkinsonism: A Psychiatric Perspective. *Brain and Nerve*. 77(6): 707–713. <https://doi.org/10.11477/mf.188160960770060707>.
- Krystal, J.H., Kane, J.M., Correll, C.U., Wall, M.M., et al. 2023. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Neuroscience*, 24(5), pp. 287-302.
- Kusuma D, Yulianti E. 2024. Perbandingan risiko EPS pada antipsikotik tipikal dan atipikal. *Jurnal Ilmiah Farmasi dan Kesehatan*.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Edisi ke-2. American Psychiatric Association.
- Leucht, S., Priller, J. and Davis, J.M. 2024. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application, *American Journal of Psychiatry*, 181(10), pp. 865–878. doi: 10.1176/appi.ajp.20240738.
- Lin, X., Siafis, S., Tian, J. et al. 2025. Antipsychotic-related prolactin changes: a systematic review and dose-response meta-analysis, *CNS Drugs*, 39(10), pp. 937–947. doi:10.1007/s40263-025-01218-z.
- McCutcheon, R.A., Krystal, J.H., & Howes, O.D. 2023. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms, and treatment. *World Psychiatry*, 22(1), pp. 5-24.
- Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. 2015. Drug-induced movement disorders. *Neurologic Clinics*. 33(1):153–174.
- Murray, R.M., Englund, A., Abi-Dargham, A., et al. 2023. Cannabis-associated psychosis: neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, 225, p. 109406.

- Okkels, N., Vernal, D.L., & et al. 2021. Changes in the diagnosis of schizophrenia: a retrospective study in four Danish cohorts. *Nordic Journal of Psychiatry*, 75(2), pp. 91-97.
- Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. 2012. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *British Journal of Psychiatry*. 200(5):387–392.
- Radua, J., Ramella-Cravaro, V., Ioannidis, J.P.A., et al. 2022. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*, 21(1), pp. 49-66.
- Ramsi RK, Zulaikha A. 2022. Patofisiologi dan tatalaksana sindrom ekstrapiramidal. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*. 8(2):64.
- RCEMLearning. 2023. Pathophysiology. Management of Acute Dystonia [Online Journal] [diunduh 16 febuari 2026]. Tersedia dari: <https://www.rcemlearning.co.uk/modules/management-of-acute-dystonia/lessons/pathophysiology-37/>.
- Sadock BJ, Sadock VA. 2022. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Edisi ke-12. Wolters Kluwer.
- Saga Y, Aoyagi K, Ikeda S, Tsuchiya T, Kikuchi T, Inoue Y. 2025. Reporting frequency of antipsychotics-induced tardive dyskinesia and other extrapyramidal symptoms: analysis based on a spontaneous reporting system database in Japan. *Neuropsychopharmacology Reports*. 45(3):e70049.
- Simeone, J.C., Luthra, R., & Kambhampati, A.K. 2023. The genetic architecture of schizophrenia: review of large-scale genetic studies. *Journal of Human Genetics*, 68(3), pp. 175-182.
- Stahl SM. 2021. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Edisi ke-5. Cambridge: Cambridge University Press.
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A.F., Qi, T., et al. 2022. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), pp. 502-508.

- Tulane University School of Medicine. 2025. Extrapiramidal Symptoms (EPS). TMedWeb [Online Journal] [diunduh 16 febuari 2026]. Tersedia dari: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/rx_of_schizophrenia.
- Tulane University School of Medicine. 2025. Extrapiramidal Symptoms (EPS). TMedWeb [Online Journal] [diunduh 16 febuari 2026]. Tersedia dari: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/rx_of_schizophrenia.
- Verpleeghuis Formularium. 2026. Parkinsonisme [Online Journal] [diunduh 16 febuari 2026]. Tersedia dari: https://www.verpleeghuisformularium.nl/p153_parkinsonisme.html.
- Wolo, M.A.R., Julaeh, J. and Luthfiana, F. 2024. Analisis Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia Fase Stabil, Seroja Husada: Jurnal Kesehatan Masyarakat, 1(5), pp. 384–391.
- World Health Organization. 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO.
- World Health Organization. 2022. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: WHO.
- World Health Organization. 2024. Schizophrenia. [Online] [diunduh 9 Februari 2026]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>