

Pengaruh Kombinasi Antipsikotik Terhadap Efek Samping Sindrom *Ekstrapiramidal* Pasien Skizofrenia Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Banjarbaru

Helmina Wati^{a, 1}, Rahmi Hidayati^{b, 2*}, Muhammad Rizky Wardani^{a, 3}

^a Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Borneo Lestari, Kalimantan Selatan, Indonesia

^b Program Studi PGSD, Fakultas Ilmu Sosial dan Humaniora, Universitas Borneo Lestari, Kalimantan Selatan, Indonesia

^c Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum, Kalimantan Selatan, Indonesia

*email korespondensi: helminawati@unbl.ac.id

Kata kunci:

antipsikotik;
sindrom ekstrapiramidal;
skizofrenia;

ABSTRAK

Manajemen terapi yang paling efektif pada pasien skizofrenia adalah terapi antipsikotik. Golongan antipsikotik dibagi dua yakni antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua. Pemberian antipsikotik dapat menyebabkan efek samping seperti gejala ekstrapiramidal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat inap RSJ Sambang Lihum. Penelitian ini menggunakan non eksperimental observasional analitik, dengan pengambilan data secara prospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien skizofrenia di rawat inap pada bulan Januari-Februari 2022. Sampel yang didapat sebanyak 122 rekam medik pasien dengan teknik purposive sampling. Alat ukur dari karakteristik responden (usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, pekerjaan, status pernikahan, riwayat diagnosa, dan riwayat sindrom ekstrapiramidal) dan kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal dalam bentuk esai yang dibuat sendiri oleh peneliti. Analisis data menggunakan univariat (frekuensi, persentase) dan bivariat (chi square test). Hasil penelitian diperoleh gambaran pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum yaitu kombinasi Atipikal-Tipikal (58,2%). Tidak terdapat efek samping sindrom ekstrapiramidal dari pemberian kombinasi antipsikotik (86,9%). Tidak terdapat pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum (p value 0,120).

Key word:

antipsikotik;
sindrom ekstrapiramidal;
skizofrenia;

ABSTRACT

The most effective therapeutic management in schizophrenia patients is antipsychotic therapy. Antipsychotic groups are divided into two categories: first-generation and second-generation antipsychotics. Antipsychotic administration can cause side effects such as extrapyramidal symptoms. This study aims to determine the effect of giving a combination of antipsychotics on the side effects of extrapyramidal syndrome in hospitalized schizophrenia patients at Sambang Lihum Mental Hospital. This study employed a non-experimental observational analytic approach with prospective data collection. The study population consisted of all schizophrenia patients who were hospitalized between January and February 2022. The sample size was 122

patient medical records, obtained through purposive sampling. The instruments used to measure the variables included respondent characteristics (age, gender, latest education, occupation, marital status, history of diagnosis, and history of extrapyramidal syndrome) and the incidence of extrapyramidal syndrome side effects, which were documented in essays written by the researcher. The data analysis employed univariate (frequency, percentage) and bivariate (chi-square test) techniques. The results of the study yielded a description of the administration of antipsychotic combinations in hospitalized schizophrenia patients at Sambang Lihum Mental Hospital. The most prevalent combination was the Atypical-Typical combination, which was administered to 58.2% of patients. There were no instances of extrapyramidal syndrome side effects from the administration of a combination of antipsychotics, with 86.9% of patients experiencing no adverse effects. The administration of a combination of antipsychotics does not appear to affect the incidence of extrapyramidal syndrome in schizophrenic patients.

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan salah satu jenis gangguan jiwa psikosis fungsional. Skizofrenia ditandai dengan adanya gejala positif dan negatif, gejala positif seperti pembicaraan delusi, kacau, halusinasi, persepsi, dan gangguan kognitif (Maylani *et al.*, 2018). Manajemen terapi yang paling efektif pada pasien skizofrenia adalah terapi antipsikotik. Golongan antipsikotik dibagi dalam dua jenis yakni antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua. Antipsikotik generasi pertama (tipikal) mempunyai keterbatasan berupa efek samping sindrom ekstrapiramidal/*Extra Pyramidal Syndrom* (EPS) yang mengganggu aktivitas pasien sehingga berujung pada ketidakpatuhan pasien dalam melanjutkan pengobatan, sebagai akibatnya frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Kejadian sindrom ekstrapiramidal ini dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik, hal ini bergantung dari besarnya dosis yang diberikan. Pemberian antipsikotik dapat menyebabkan respon buruk dan efek samping seperti gejala ekstrapiramidal, sindrom metabolik, dan juga kenaikan berat badan yang akan memperburuk kondisi pasien (Dania *et al.*, 2019).

Hasil penelitian Hasni *et al.* (2019) menunjukkan efek samping sindrom ekstrapiramidal yang terjadi pada pasien skizofrenia dengan terapi antipsikotik sebanyak 89 pasien rawat jalan di RSJ HB Saanin Padang didapatkan bahwa terdapat 41,6% pasien mengalami gejala ekstrapiramidal sindrom dan 60% pasien yang mendapatkan terapi antipsikotik tipikal mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal. Hasil penelitian Handayani *et al.* (2017) menunjukkan dari 33 pasien yang diberikan terapi haloperidol-chlorpromazin yang mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal antara lain parkinsonisme 10 pasien, hipersaliva 8 pasien, tremor 5 pasien, akathisia 3 pasien, dan tardif diskinesia 1 pasien. Yulianty *et al.* (2017) menunjukkan dari 59 pasien yang diberikan terapi haloperidol-chlorpromazin yang mengalami efek samping ekstrapiramidal antara lain parkinsonisme 17 pasien, hipersaliva 5 pasien, tremor 11 pasien, akathisia 4 pasien, bradikinesia 11 pasien, rigiditas otot 5 pasien, distonia 11 pasien, dan tardif diskinesia 1 pasien.

Berdasarkan dari hasil studi pendahuluan yang telah dilakukan oleh peneliti di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum pada bulan Januari 2022 terhadap pasien skizofrenia yang dirawat inap menunjukkan bahwa ada 15 kasus dengan kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal. Jumlah pasien skizofrenia rawat inap RSJ Sambang Lihum pada bulan Januari-Februari 2022 sebanyak 175 pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat inap RSJ Sambang Lihum.

Metode

Rancangan penelitian pada penelitian ini ialah non eksperimental observasional analitik, dengan pendekatan prospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien skizofrenia di rawat inap yang masuk pada bulan Januari-Februari 2022 sebanyak 175 pasien. Sampel yang didapat sebanyak 122 rekam medik pasien dengan teknik *purposive sampling*. Instrumen penelitian terdiri dari karakteristik responden (usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, pekerjaan, status pernikahan, riwayat diagnosa, dan riwayat *sindrom ekstrapiramidal*) dan pemberian kombinasi antipsikotik dan kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal dalam bentuk esai yang dibuat sendiri oleh peneliti. Analisis data menggunakan univariat (frekuensi, persentase) dan bivariat (*chi square test*). Penelitian ini telah lulus kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin dengan sertifikat No.149/KEPK-FK UIM/EC/VI/2022.

Hasil dan Pembahasan

Pengumpulan data dilakukan di RSJ Sambang Lihum dari tanggal 01 Maret sampai 30 April 2022. Hasil dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut. Karakteristik pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum bisa dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Skizofrenia

Karakteristik Responden	f	%
Usia		
Remaja akhir (17-25 tahun)	41	33,6
Dewasa awal (26-35 tahun)	57	46,7
Dewasa akhir (36-45 tahun)	24	19,7
Jenis Kelamin		
Iaki-Iaki	100	82
Perempuan	22	18
Pendidikan Terakhir		
Tidak Sekolah	29	23,8
SD/Sederajat	48	39,3
SMP/Sederajat	28	23
SMA/Sederajat	14	11,4
D1-D2-D3	0	0
Sarjana	3	2,5
Pekerjaan		
Tidak Bekerja	86	70,5
Petani/Buruh	18	14,8
Swasta	5	4,1
PNS/TNI/POIRI	0	0
Wiraswasta	0	0
Ibu Rumah Tangga	12	9,8
Lain-Lain	1	0,8
Status Pernikahan		
Tidak menikah	84	68,9
Menikah	24	19,7
Duda/Janda	14	11,4
Riwayat Diagnosa		
Skizofrenia paranoid (F.20.0)	76	62,3
Skizofrenia disorganisasi/hebefrenik (F.20.1)	6	4,9
Skizofrenia tak terinci (F.20.3)	39	32
Skizofrenia simpleks (F.20.6)	1	0,8
Riwayat Sindrom Ekstrapiramidal		
Tidak ada	106	86,9
Ada	16	13,1
Total	122	100

Tabel di atas menunjukkan bahwa karakteristik responden berlandaskan usia yang terbanyak adalah usia dewasa awal (26-35 tahun) yaitu berjumlah 57 pasien (46,7%), dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 100 pasien (82%), pendidikan terakhir SD/Sederajat sebanyak 48 pasien (39,3%), dan tidak bekerja sebanyak 86 pasien (70,5%).

Gambaran pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum pada tabel berikut.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Kombinasi Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia

Kombinasi Antipsikotik	f	%
Chlorpromazin-Risperidon	1	0,8
Clozapin-Quetiapin	8	6,6
Clozapin-Risperidon	16	13,1
Clozapin-Trifluoperazin	11	9
Haloperidol-Chlorpromazin	17	13,9
Haloperidol-Clozapin	45	36,9
Haloperidol-Quetiapin	1	0,8
Haloperidol-Risperidon	9	7,4
Haloperidol- Trifluoperazin	2	1,6
Quetiapin-Risperidon	8	6,6
Quetiapin-Trifluoperazin	2	1,6
Risperidon-Trifluoperazin	2	1,6
Total	122	100

Pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia yang terbanyak yaitu Haloperidol-Clozapin sebanyak 45 pasien (36,9%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Gambaran Pemberian Kombinasi Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia

Pemberian Kombinasi Antipsikotik Berlandaskan Golongan Obat	f	%
Tipikal-Tipikal	19	15,6
Atipikal-Atipikal	32	26,2
Atipikal-Tipikal	71	58,2
Total	122	100

Tabel di atas menunjukkan sebagian besar pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum yaitu kombinasi Atipikal-Tipikal sebanyak 71 pasien (58,2%). Penggunaan kombinasi obat Atipikal-Tipikal yang paling banyak digunakan adalah Haloperidol-Clozapin berjumlah 45 pasien (36,9%). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian oleh Ainni (2022) menunjukkan kombinasi antipsikotik paling banyak digunakan yaitu Haloperidol-Clozapin berjumlah 36 pasien (37,1%). Susanti (2020) menunjukkan kombinasi Antipsikotik Generasi Pertama (AGP) + Antipsikotik Generasi Kedua (AGK) paling banyak digunakan yaitu Haloperidol-Clozapin berjumlah 24 pasien (10,04%). Dania *et al.* (2019) dari hasil penelitiannya diperoleh kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan yaitu tipikal-atipikal (41%).

Penggunaan kombinasi Antipsikotik Generasi Pertama (AGP) dan Antipsikotik Generasi Kedua (AGK) merupakan kombinasi yang paling banyak digunakan yaitu dengan persentase sebesar 35%. Kombinasi ini diberikan atas dasar kondisi pasien dengan gejala yang bervariasi dominan. Terapi kombinasi digunakan AGP+AGK sebagai alternatif karena Antipsikotik Generasi Pertama (AGP) umumnya hanya dapat mengurangi gejala positif pada skizofrenia, tetapi tidak dapat mengurangi gejala negatifnya, sedangkan pada antipsikotik generasi kedua dapat mengurangi gejala positif dan negatif dari skizofrenia, sehingga efektif untuk dikombinasikan (Susanti, 2020).

Pemberian antipsikotik kombinasi Antipsikotik Generasi Pertama (AGP) dan Antipsikotik Generasi Kedua (AGK) yaitu Haloperidol dan Clozapin diberikan atas dasar kondisi pasien dengan gejala yang bervariasi dominan. Terapi kombinasi dapat menguntungkan karena bekerja secara sinergis. Namun, hal tersebut kemungkinan menimbulkan peningkatan efek samping. Clozapine merupakan obat antipsikotik golongan atipikal yang efektif untuk gejala positif maupun negatif, dan menghambat tidak hanya pada reseptor dopamine-2 tetapi juga pada reseptor serotonin 5 HT2. Clozapin merupakan obat atipikal dengan efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah (Ren *et al.*, 2013). Clozapin adalah kelompok antipsikotik yang terbukti efektif terutama dalam mengatasi skizofrenia resisten (*Treatment Resistant Schizophrenia/TRS*). Mekanisme efektivitas

clozapin dalam mengatasi TRS tidak disebutkan secara terperinci, tetapi 50-60% pasien yang mengalami kekambuhan skizofrenia memiliki respon yang baik ketika pemberian clozapin (Lally & MacCabe, 2015). Sedangkan haloperidol memiliki mekanisme kerja sebagai antagonis reseptor D2 yang merupakan antipsikotik tipikal yang mampu mengatasi gejala positif pada pasien skizofrenia, tetapi kurang efektif dalam mengatasi gejala negatif (Ren *et al.*, 2013).

Haloperidol merupakan obat antipsikotik generasi pertama yang bekerja memblokir reseptor dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (Dopamin D2 reseptor antagonis). Haloperidol yang efek samping sedatif lemah digunakan terhadap gejala dominan antara lain halusinasi, waham, apatis, menarik diri, hipoaktif kehilangan minat dan inisiatif dan perasaan tumpul (Maslim, 2003 dalam Susanti, 2020). Penggunaan antipsikotik tipikal digunakan pada saat terjadinya episode psikosis pertama kali (tahap 1) apabila pada tahap 1 tidak ada respon maka pada tahap 2 bisa diberikan antipsikotik tipikal selain antipsikotik yang diberikan pada tahap 1 begitu selanjutnya pada tahap 4 dan 5, karena pada tahap 1 penggunaan antipsikotik atipikal perlu dipertimbangkan sebagai terapi pertama. Pemilihan penggunaan antipsikotik tipikal tergantung dari kondisi dan gejala pasien, sesuai dengan algoritme penggunaan antipsikotik pada skizofrenia (Dipiro *et al.*, 2017). Efek samping ekstrapiramidal yang ditimbulkan dari pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat inap yang ada di RSJ Sambang Lihum bisa dilihat pada tabel 4 berikut.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia

Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal		f	%
Tidak ada		106	86,9
Ada			
a.	Pasien baru	6	4,9
b.	Pasien lama	10	8,2
Total		122	100

Berdasarkan tabel 4 di atas menunjukkan mayoritas pasien skizofrenia tidak ada efek samping ekstrapiramidal yang ditimbulkan dari pemberian kombinasi antipsikotik sebanyak 106 pasien (86,9%).

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Efek Samping Ekstrapiramidal Penggunaan Kombinasi Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia

Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Penggunaan Kombinasi Antipsikotik		f	%
Parkinsonisme			
a.	Hipersaliva	10	62,5
b.	Tremor	3	18,75
c.	Rigiditas Otot	0	0
d.	Bradikinesia	0	0
Akathisia		2	12,5
Distonia Akut		0	0
Tardif Diskinesia		1	6,25
Total		16	100

Tabel 5 di atas menunjukkan bahwa efek samping yang timbul karena pemberian kombinasi antipsikotik yang terbanyak adalah hipersaliva berjumlah 10 orang (62,5%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Dania *et al.* (2019) menunjukkan 49 pasien (87,5%) tidak mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal dari pemberian kombinasi antipsikotik. Hasni *et al.* (2019) menunjukkan 51,6% pasien tidak mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal pada penggunaan kombinasi antipsikotik. Handayani *et al.* (2017) menunjukkan dari 12 pasien tidak mengalami efek samping sindrom ekstrapiramidal.

Hasil penelitian ini menunjukkan efek samping sindrom ekstrapiramidal yang paling banyak terjadi pada pasien skizofrenia di rawat inap RSJ Sambang Lihum yaitu hipersaliva sebanyak 10 pasien (62,5%). Hipersaliva merupakan efek samping parkinsonisme yang juga banyak dialami oleh pasien skizofrenia paranoid dengan pemberian kombinasi antipsikotik. Hal tersebut disebabkan oleh adanya penghambatan pada reseptor α_2 -adrenergik atau disebabkan menurunnya noradrenalin dan agonisme langsung dari reseptor muskarinik M3 dan M4.

Hasil analisis pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum dapat dilihat pada tabel 6 berikut ini.

Tabel 6. Hasil Analisis SPSS Pengaruh Pemberian Kombinasi Antipsikotik Terhadap Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia

Tanda Pasien Skizofrenia							
Pemberian Kombinasi Antipsikotik	Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal				Total		p value
	Tidak Ada		Ada				
	f	%	f	%	f	%	
Tipikal-Tipikal	14	11,5	5	4,1	19	15,6	0,120
Atipikal-Atipikal	30	24,6	2	1,6	32	26,2	
Atipikal-Tipikal	62	50,8	9	7,4	71	58,2	
Total	106	86,9	16	13,1	122	100	

Berdasarkan tabel 6 di atas menunjukkan hasil analisis statistik uji *chi square test* diperoleh nilai $p=0,120$ maka $p > \alpha (0,05)$ menunjukkan H_0 diterima yang berarti tidak terdapat pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Dania *et al.* (2019) menunjukkan bahwa tidak memiliki hubungan antara terapi kombinasi antipsikotik terhadap kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal. Penggunaan kombinasi dalam pengobatan secara tidak langsung memiliki dampak atau efek samping pada pasien seperti sindrom ekstrapiramidal (Sugiarto & Yulistiani, 2020). Menurut Subraman (2018) menyatakan sindrom ekstrapiramidal adalah efek samping farmakoterapi yang kurang umum terjadi diantara pasien skizofrenia dibandingkan dengan diskinesia tardif. Kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal tertinggi dapat terjadi dengan penggunaan antipsikotik yang ada saat ini termasuk antipsikotik generasi kedua. Hal tersebut karena obat yang diresepkan rumah sakit antipsikotik generasi pertama maupun kedua.

Penggunaan antipsikotik bisa menimbulkan efek samping sindrom ekstrapiramidal karena obat ini menimbulkan efek penurunan aktivitas neurotransmitter dopamin di jalur nigrostriatal dari akibat blokade obat pada reseptor dopamin. Sindrom ekstrapiramidal bisa muncul setelah beberapa hari sampai beberapa minggu setelah pemakaian antipsikotik (Stroup & Gray, 2018). Efek samping yang terjadi dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain yaitu perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping, dan efek samping yang terjadi berlandaskan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan. Terapi kombinasi dapat menguntungkan karena bekerja secara sinergis. Namun, hal tersebut kemungkinan menimbulkan peningkatan efek samping. Kombinasi obat yang paling banyak memicu resiko efek samping adalah kombinasi antara Haloperidol-Clozapin, Chlorpromazin-Haloperidol-Clozapin, Chlorpromazin-Risperidon-Clozapin dan Haloperidol-Risperidon-Clozapin. Keseluruhan efek samping yang terjadi pada setiap penggunaan obat antipsikotik kombinasi ini, yang paling sering muncul adalah sindrom ekstrapiramidal, efek antikolinergik dan sedasi (Yulianty *et al.*, 2017). Pemberian kombinasi Haloperidol-Clozapin pada penelitian ini tidak memberikan efek samping

sindrom ekstrapiramidal secara dominan. Hal ini disebabkan karena pemberian kombinasi terapi ini diikuti dengan penggunaan Triheksifenidil yang diberikan rutin untuk profilaksis sebelum timbul efek samping sindrom ekstrapiramidal. Triheksifenidil merupakan obat antikolinergik yang banyak digunakan untuk mengatasi efek samping sindrom ekstrapiramidal dan mempunyai efek sentral yang lebih kuat daripada perifer (Rahaya A & Cahaya N, 2016).

Kesimpulan dan Saran

Gambaran pemberian kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum yaitu kombinasi Atipikal-Tipikal (58,2%). Tidak terdapat efek samping sindrom ekstrapiramidal yang ditimbulkan dari pemberian kombinasi antipsikotik (86,9%). Tidak terdapat pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia rawat inap di RSJ Sambang Lihum yang dilihat dari nilai $p\text{ value} > 0,05$.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan Terimakasih kepada Direktur RSJ Sambang Lihum Provinsi Kalimantan Selatan yang sudah bersedia menjadi tempat penelitian.

Daftar Pustaka

- Ainni, A.N. 2022. *Adverse Drug Reactions Penggunaan Obat Antipsikotik Pasien Residual Skizofrenia di Salah Satu Rumah Sakit Purworejo Daerah Jawa Tengah*. Tesis, Program Studi Magister Farmasi Sekolah Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Dania, H., I.N. Faridah, K.F. Rahmah, R.Abdulah, M.I. Barliana, & D.A. Perwitasari. 2019. Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik Terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Rawat Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul Yogyakarta. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 8: 19-30.
- DiPiro, J.T., R.I. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, & I. M. Posey. 2017. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Tenth Edition*. Mc Graw Hill, New York.
- Handayani, D.S., N. Cahaya, & V.M Srikartika. 2017. Pengaruh Pemberian Kombinasi Antipsikotik Terhadap Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Farmaka*. 15: 86-95.
- Hasni, D., M. Ridho, & M. Anissa. 2019. Gambaran Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik. Padang. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 27: 090-094.
- Lally, J. & J.H. Maccabe. 2015. Antipsychotic Medication In Schizophrenia : A Review. *Br Med Bull*. 114: 169-179.
- Maylani, R.Y., J. Fadraersada, & A.M. Ramadhan. 2018. Studi Pemberian Antipsikotik Terhadap Beberapa Jenis Skizofrenia Di RSJD Atma Husada Mahakam Samarinda. *Proceeding of the 8th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 1: 267-275.
- Rahaya, A, & Cahaya, N. 2016. Studi Retrospektif Penggunaan Trihexyfenidil Pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap Yang Mendapat Terapi Antipsikotik Di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. Banjarmasin. *Galenika Jurnal of Pharmacy Vol.2 (2)* : 124-131.
- Ren, Y., H. Wang., & I. Xiao. 2013. Improving Myelin OligodendrocyteRelated Dysfunction: A New Mechanism Of Antipsychotics In The Treatment Of Schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 16: 691-700.

- Stroup, T.S. & N. Gray. 2018. Management of Common Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *World Psychiatry*. 17: 341–356.
- Subramaniam, S., N.P.S. Sasmita, & C.B.J. Iesmana. 2018. Prevalensi Efek Samping Farmakoterapi Terhadap Penderita Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Bangli, Propinsi Bali. *E-jurnal Medika*. 7: 22-27.
- Sugiarto & M. Yulistiani. 2020. Karakteristik Pasien Ekstrapiramidal Sindrom. *Adi Husada Nursing Journal*. 6: 106-111.
- Sugiarto & M. Yulistiani. 2020. Karakteristik Pasien Ekstrapiramidal Sindrom. *Adi Husada Nursing Journal*. 6: 106-111.
- Susanti, S.D.T. 2020. *Evaluasi DRPs Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di RSJ Dr. Radjiman Wediodiningrat Iawang Tahun 2019. Skripsi*. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.
- Yulianty, M.D., N. Cahaya, & V.M Srikartika. 2017. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Iihum Kalimantan Selatan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 3: 153-164.