

## Study of Orthostatic Hypotension by Using Antipsychotic In Female Schizophrenic Patients

### Studi Kejadian Hipotensi Ortostatik Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Perempuan Skizofrenia

Fina Aryani\*<sup>1</sup>, Septi Muharni<sup>1</sup>, Risma Yanti Arlian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jl. Kamboja, Simpang Baru-Panam-Pekanbaru, 28293  
Program Studi Diploma Farmasi, STIFAR Riau, Jl. Kamboja, Simpang Baru-Panam-Pekanbaru,  
28293

Email: [finaaryani@stifar-riau.ac.id](mailto:finaaryani@stifar-riau.ac.id)

#### ABSTRACT

Schizophrenia is a disorder of the brain that interprets reality abnormally. One of the therapies for schizophrenia is the use of antipsychotics to prevent symptoms that arise. The purpose of this study was to see a description of the incidence of orthostatic hypotension due to the use of antipsychotics in female schizophrenic patients at the Inpatient Installation of the Tampan Mental Hospital, Riau Province. This study is an observational study with a descriptive method and data collection was carried out in a cross-sectional manner by measuring blood pressure before the drug was given and after the drug reached its half-life. The results showed the incidence of orthostatic hypotension in the sample obtained a percentage of 60% with the highest age experienced being the late elderly. The antipsychotics that caused the highest orthostatic hypotension were the atypical groups. Clozapine, and 100% quetiapine cause orthostatic hypotension.

**Keywords:** Antipsychotics, orthostatic hypotension, mental hospital, schizophrenia

#### ABSTRAK

Skizofrenia merupakan penyakit gangguan otak yang menginterpretasikan realitas secara abnormal. Salah satu terapi skizofrenia yaitu dengan penggunaan antipsikotik untuk mencegah gejala yang timbul. Tujuan penelitian ini yaitu melihat gambaran kejadian hipotensi ortostatik akibat penggunaan antipsikotik pada pasien perempuan skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Provinsi Riau. Penelitian ini merupakan penelitian observasi dengan metode deskriptif dan pengumpulan data dilakukan secara *cross sectional* dengan melakukan pengukuran tekanan darah sebelum obat diberikan dan sesudah obat mencapai waktu paruhnya. Hasil penelitian menunjukkan kejadian hipotensi ortostatik pada sampel didapat persentase sebesar 60% dengan masa usia yang paling tinggi mengalami adalah usia lansia akhir. Antipsikotik yang paling tinggi menyebabkan hipotensi ortostatik adalah golongan atipikal. Klozapin, dan quetiapin 100% menyebabkan hipotensi ortostatik.

**Kata kunci:** Antipsikotik, hipotensi ortostatik, rumah sakit jiwa, skizofrenia

#### PENDAHULUAN

Hipotensi ortostatik didefinisikan sebagai turunnya tekanan darah sistolik  $\geq 20$  mmHg atau turunnya tekanan darah diastolik  $\geq 10$  mmHg pada perubahan posisi berbaring ke posisi berdiri selama 3 menit. Penderita hipotensi ortostatik akan mengalami pusing ketika beranjak dari duduk

atau berbaring. Selain pusing, penderita hipotensi ortostatik juga dapat merasakan gejala seperti penglihatan kabur, badan terasa lemas, linglung, mual bahkan pingsan (Freeman *et al*, 2011).

Beberapa obat antipsikotik dapat menimbulkan efek samping hipotensi ortostatik. Salah satu yang menerima pengobatan antipsikotik adalah pasien dengan penyakit skizofrenia. Skizofrenia merupakan salah satu gangguan psikiatri yang kompleks, ditandai dengan adanya gangguan berpikir berupa delusi, halusinasi, pikiran kacau dan perubahan perilaku (Dipiro *et al*, 2011).

Tanda lain pada skizofrenia berupa hilangnya motivasi, menurunnya pengendalian emosi serta sulitnya berbicara. Tiga gejala terakhir merupakan gejala negatif yang secara kolektif sering disebut dengan sindrom defisit (Chisholm-Burns *et al.*, 2016). Leung *et al* (2012) mengatakan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan banyak reseptor baik secara sentral maupun perifer, termasuk reseptor monoamine. Efek farmakologis nonspesifik langsung dari obat antipsikotik dapat menyebabkan efek kardiovaskular yang merugikan, termasuk hipotensi ortostatik. Berdasarkan penelitian Yulianty *et al.*, (2017) efek samping hipotensi ortostatik pada antipsikotik generasi pertama didapat persentasenya yaitu haloperidol 20%, klorpromazin 66,7% dan untuk kombinasi haloperidol-klorpromazin didapat persentase 88,25%. Sedangkan untuk generasi kedua dengan dosis tunggal, yaitu klopazin 100% mengakibatkan hipotensi ortostatik. Untuk kombinasi antipsikotik generasi kedua, klopazin-risperidon dan klopazin-olanzapin tidak menimbulkan efek samping terhadap hipotensi ortostatik, dan untuk kombinasi antipsikotik generasi pertama-generasi kedua beberapanya menimbulkan hipotensi ortostatik.

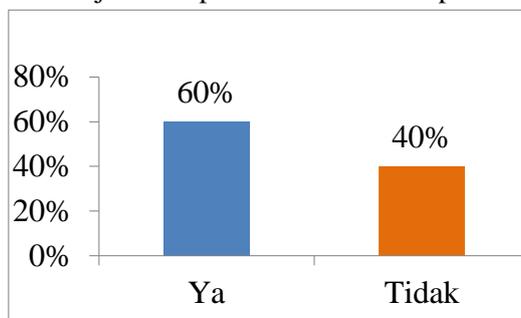
## METODE

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rawat Inap RS Jiwa Tampan Provinsi Riau. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan deskriptif dengan melakukan pengukuran tekanan darah pasien sebelum obat diberikan dan setelah obat mencapai waktu paruhnya yang diukur dari posisi berbaring ke berdiri selama 3 menit. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 51 pasien perempuan yang didiagnosis skizofrenia dan mendapatkan antipsikotik di Instalasi Rawat Inap RS Jiwa Tampan Provinsi Riau. Sampel pada penelitian ini yaitu seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang berumur  $\geq 12$  tahun, pasien dalam kondisi stabil, serta tidak dengan penyakit hipertensi, diabetes melitus dan parkinson. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *accidental sampling*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia

Sebanyak 51 pasien perempuan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik, didapatkan bahwa pasien yang mengalami kejadian hipotensi ortostatik dapat dilihat dari Gambar I.



Gambar I. Jumlah dan Persentase (%) Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia

Berdasarkan hasil yang terlampir pada Gambar I, pasien perempuan dengan diagnosa skizofrenia yang mengalami kejadian hipotensi ortostatik adalah sebanyak 27 pasien (60%) dari total 51 pasien. Hal ini membuktikan besarnya kejadian hipotensi ortostatik yang terjadi pada pasien perempuan skizofrenia. Ada beberapa hal yang menyebabkan kejadian hipotensi menurut Isselbacher, (1981) yang dikutip oleh Nurullita *et al.*, (2015) penyebab hipotensi ortostatik meliputi penyakit saraf seperti neuropati, istirahat di tempat tidur dalam waktu yang lama, irama jantung yang tidak teratur, sehingga terjadi kerusakan saraf yang mengganggu refleks dalam mengontrol tekanan darah. Berdasarkan penelitian Yulianty *et al.*, (2017) antipsikotik juga dapat menyebabkan hipotensi ortostatik, seperti yang diketahui bahwa antipsikotik merupakan salah satu terapi untuk penderita skizofrenia (Irwan *et al.*, 2008). Seperti yang kita ketahui pasien skizofrenia merupakan pasien yang menggunakan terapi antipsikotik dan pasien yang dirawat inap memiliki waktu istirahat di tempat tidur lebih lama dari pasien lainnya, hal ini dapat menyebabkan tingginya kejadian hipotensi ortostatik. Menurut Alvin (2014) penggunaan antipsikotik kombinasi akan menghasilkan target reseptor yang bervariasi dan lebih besar sehingga dapat meningkatkan khasiat antipsikotik, namun penggunaan obat kombinasi kemungkinan juga akan meningkatkan efek samping obat.

Mekanisme kerja antipsikotik menghambat kuat reseptor dopamin (D2) di sistem limbik otak dan disamping itu juga menghambat reseptor D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub> (dan α<sub>2</sub>) adrenergik, serotonin, muskarinik, dan histamin (Tjay dan Rahardja, 2007). Hipotensi ortostatik yang terjadi akibat pemberian antipsikotik adalah karena adanya blokade α<sub>1</sub> adrenergik. Reseptor α<sub>1</sub> adrenergik mempunyai peran dalam kontraktilitas otot polos pada berbagai jaringan, termasuk kontraktilitas pada otot jantung. Pemblokade reseptor α<sub>1</sub> pada otot polos jantung inilah yang menyebabkan menurunnya tekanan darah (Leonard, 2003).

### Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia Berdasarkan Usia

Distribusi usia pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok usia, yaitu antara usia 12-16 tahun, usia 17-25 tahun, usia 26-35 tahun, usia 36-45 tahun, usia 46-55 tahun dan usia 56-65 tahun. Secara rinci distribusi pasien skizofrenia yang mengalami efek samping hipotensi ortostatik berdasarkan kelompok usia tersaji dalam Tabel I.

Tabel I. Jumlah dan Persentase (%) Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia Berdasarkan Usia

Kategori	Usia	N (jumlah)	Ya	Hipotensi Ortostatik		
				%	Tidak	%
Remaja Awal	12-16	1	0	0	1	100
Remaja Akhir	17-25	4	2	50	2	50
Dewasa Awal	26-35	20	11	55	9	45
Dewasa Akhir	36-45	13	7	53,8	6	46,2
Lansia Awal	46-55	7	3	42,9	4	57,1
Lansia Akhir	56-65	6	4	66,7	2	33,3

Kategori usia remaja akhir di dapat hasil 50% yang mengalami kejadian hipotensi orthostatik. Kejadian hipotensi orthostatik disini dipengaruhi oleh jenis dan golongan antipsikotik yang digunakan oleh pasien, di mana pasien yang mengalami kejadian hipotensi ortostatik adalah pasien yang menerima pengobatan antipsikotik jenis atipikal, menurut Khasawneh & Shankar (2014) antipsikotik atipikal adalah antipsikotik yang kuat dalam menyebabkan hipotensi ortostatik.

Pada usia dewasa awal adalah kelompok usia dengan jumlah terbesar yaitu 20 pasien, dengan angka kejadian yang mengalami hipotensi ortostatik sebesar 55% (11 pasien). Usia dewasa

awal (26-35) merupakan jumlah yang paling banyak ditemukan karena pada usia dewasa awal merupakan onset terjadinya skizofrenia (Ikawati, 2011). Pada pasien dewasa akhir kejadian hipotensi ortostatik disebabkan oleh jenis antipsikotik yang diterima oleh pasien, dimana antipsikotik atipikal yang paling banyak digunakan.

Masa usia lansia akhir menyebabkan hipotensi ortostatik yang terbesar dengan persentase 66,7% atau 4 pasien, dari 51 sampel penelitian 6 diantaranya termasuk dalam kelompok usia lansia akhir. Hal ini dipengaruhi oleh usia yang merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian hipotensi ortostatik. Kondisi perubahan fisiologis maupun penyakit terkait usia seperti perubahan hormon, gangguan aktivitas simpatis dan denervasi saraf akan menyebabkan gangguan kompensasi tubuh saat stres ortostatik. Subjek usia lanjut mengalami gangguan respons baroreseptor saat berdiri yang mengakibatkan adekuatnya kompensasi kardiovaskular yang akan mencetuskan terjadinya hipotensi ortostatik. Beberapa studi telah menyatakan usia berhubungan dengan kejadian hipotensi ortostatik. Risiko hipotensi ortostatik didapatkan paling tinggi pada usia  $\geq 70$  tahun sebesar 30% dibandingkan  $< 50$  tahun yang hanya 5% (Ricci *et al.*, 2015).

Hipotensi ortostatik merupakan masalah kesehatan yang sering ditemukan pada usia lanjut dengan prevalensi sekitar 4% sampai 33% dan angka prevalensi meningkat sesuai usia (Setiati *et al.*, 2004). Usia lansia lebih rentan mengalami kejadian hipotensi ortostatik yang masa produktivitasnya menurun dan sulit untuk menerima dari efek samping antipsikotik. Usia juga mempengaruhi metabolisme dan klirens obat akibat perubahan yang terjadi pada hati dan ginjal. Saat tubuh semakin tua maka aliran darah melalui hati berkurang dan klirens beberapa obat dapat terhambat sekitar 30-40%. Untuk itu, dalam pemilihan antipsikotik dan dosisnya harus diperhatikan, sehingga lebih disarankan untuk menggunakan antipsikotik maupun obat yang lainnya dengan dosis yang disesuaikan pada kondisi pasien, baik itu usia bayi, balita, remaja, dewasa maupun lansia (Syamsudin, 2011).

### Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia Berdasarkan Golongan dan Pola Penggunaan Antipsikotik

Di Rumah Sakit Jiwa Tampan Provinsi Riau penggunaan antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah antipsikotik kombinasi, akan tetapi untuk terapi pada pasien perempuan yang paling banyak adalah terapi tunggal. Menurut Cristoph *et al.*, (2005) penggunaan terapi kombinasi pada pasien skizofrenia memiliki efektifitas yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal. Penggunaan kombinasi antipsikotik bukan hanya menggabungkan antara 2 jenis antipsikotik atau lebih, namun penggunaan kombinasi antipsikotik mengacu kepada penggunaan terapi lebih dari 1 jenis antipsikotik dalam jangka panjang untuk mengatasi gejala psikotik pasien skizofrenia. Sehingga pada pengobatan terapi jangka pendek lebih menggunakan antipsikotik tunggal.

Berdasarkan Tabel II hasil analisa data menunjukkan bahwa jumlah antipsikotik yang paling banyak menimbulkan efek samping hipotensi ortostatik adalah penggunaan antipsikotik atipikal dengan persentase sebesar 100% baik kombinasi maupun tunggal, di mana klopazin dan quetiapin 100% menyebabkan hipotensi orthostatik.

Tabel II. Jumlah dan Persentase (%) Kejadian Hipotensi Ortostatik pada Pasien Perempuan Skizofrenia Berdasarkan Golongan dan Pola Penggunaan Antipsikotik

No	Antipsikotik	Jumlah	Hipotensi Orthostatik			
			Ya	%	Tidak	%
	<b>Tunggal</b>	34	8	53	16	47
1	Tipikal	16	4	25	12	75
	Klorpromazin	1	1	100	0	0
	Haloperidol	15	3	20	12	80

2	Atipikal	18	14	7,8	4	22,2
	Klozapin	2	2	100	0	0
	Quetiapin	3	3	100	0	0
	Risperidon	10	8	80	2	20
	Olanzapin	2	1	50	1	50
	Aripiprazol	1	0	0	1	100
	<b>Kombinasi</b>	17	9	53	8	47
3	Tipikal-tipikal	10	5	0	5	50
	Haloperidol-Klorpromazin	6	4	66,7	2	33,3
	Klorpromazin-Trifluoperazin	2	1	50	1	50
	Trifluoperazin-Haloperidol	2	0	0	2	100
4	Tipikal-atipikal	6	3	50	3	50
	Haloperidol-Klorpromazin-Risperidon	1	1	100	0	0
	Klorpromazin-Risperidon	2	1	50	1	50
	Risperidon-Haloperidol	3	1	33,3	2	66,7
5	Atipikal-atipikal	1	1	100	0	0
	Klozapin-Quetiapin	1	1	100	0	0
	<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>46</b>

#: Persentase kejadian hipotensi ortostatik

Antipsikotik tipikal adalah antipsikotik yang paling banyak digunakan pada sampel, tetapi memiliki persentase kejadian yang rendah hal ini dapat disebabkan karena antipsikotik tipikal yang paling banyak digunakan yaitu haloperidol. Haloperidol memiliki mekanisme kerja dengan cara memblok reseptor di sistem limbik otak, dengan memblok dopamin pada jalur nigrostriatal sehingga efek samping yang besar terjadi yaitu sindrom ekstrapiramidal bukan hipotensi ortostatik karena haloperidol lemah dalam memblok reseptor lainnya (Dipiro *et al.*, 2009).

Pada penggunaan tunggal, klorpromazin 100% menyebabkan kejadian hipotensi ortostatik. Klorpromazin merupakan antipsikotik yang mempunyai efek hipotensi ortostatik paling tinggi jika dibandingkan dengan antipsikotik tipikal lainnya. Klorpromazin merupakan antagonis reseptor dopamin dan alfa bloker yang tidak selektif. Hipotensi ortostatik yang terjadi akibat pemberian antipsikotik adalah karena adanya blokade  $\alpha_1$ . Reseptor  $\alpha_1$  mempunyai peran dalam kontraktilitas otot polos pada berbagai jaringan, termasuk kontraktilitas pada otot jantung. Pemblokian reseptor  $\alpha_1$  pada otot polos jantung menyebabkan menurunnya tekanan darah (Leonard, 2003).

Kombinasi tipikal-atipikal yang paling tinggi menyebabkan hipotensi ortostatik ialah kombinasi haloperidol-klorpromazin-risperidon dengan persentase 100%. Menurut Alvin (2014) penggunaan antipsikotik kombinasi akan menghasilkan target reseptor yang bervariasi dan lebih besar sehingga dapat meningkatkan khasiat antipsikotik, namun penggunaan obat kombinasi kemungkinan juga akan meningkatkan efek samping obat.

Antipsikotik yang paling tinggi menyebabkan hipotensi ortostatik adalah antipsikotik golongan atipikal, dimana untuk penggunaan tunggal maupun kombinasi keduanya 100% menyebabkan hipotensi ortostatik dengan zat aktif yang paling tinggi menyebabkan yaitu klozapin dan quetiapin. Menurut Tandon (2002) klozapin merupakan yang terkuat dalam menyebabkan hipotensi ortostatik dibandingkan dengan antipsikotik atipikal lainnya. Sehingga penggunaan klozapin harus dengan hati-hati pada pasien yang cenderung hipotensi atau dengan penyakit kardiovaskular lainnya. Pasien yang baru menggunakan klozapin memiliki risiko sinkop sebesar 5%. Sedangkan menurut Tjay & Rahardja (2015) quetiapin dapat disamakan khasiatnya dengan klozapin, selain itu quetiapin dan klozapin memiliki efek blokade terhadap reseptor  $\alpha_1$ -adrenergik yang mempengaruhi hipotensi ortostatik.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa sebanyak 60% pasien yang menggunakan antipsikotik mengalami hipotensi ortostatik dengan usia terbanyak adalah lansia akhir yakni 66,7%. Antipsikotik yang paling banyak menyebabkan hipotensi ortostatik adalah klorpromazin, klozapin dan quetiapin masing-masing 100%

## **REFERENSI**

- Alvin., 2014, *Gambaran Pola Peresepan dan Alasan Perubahan Terapi pada Pasien Skizofrenia di Poli Jiwa Dewasa RSCM*, Tesis, Jakarta: FKUI
- Chisholm-Burns, M.A., 2016, *Pharmacotherapy Principles & Practice Fourth Edition*, New York: McGraw-Hill Education.
- Cristoph, U., Christine, R., Caroline, C., 2009, Antipsychotic Combinaions vc Monotherapy in Schizophrenia, *A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Schizophrenia Bulletin*, 35(2): 443-457.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., & Posey, L.M, 2009, *Pharmacotherapi A Pathophysiologic Approach. 7 Edition*. New York: McGraw-Hill.
- Dipiro, J.T., Taelrt, J.L., Yee, G.C., Matzke., G., and Posey, L.M., 2011, *Pharmacotherap A Pathophysiologic Approach*, 8th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F., Benditt, D., Benarroch, E. & Biaggioni, I., 2011, Consensus Statement on The Definition of Orthostatic Hypotension, Neurally Mediated Syncope and The Postural Tachycardia Syndrome, *Journal of the Clinical Autonomic*, 21(2): 69-72.
- Isselbacher., 1981, *Harrison Principle of Internal Medicine*, Edisi 9 ed. Jakarta: EGC.
- Khasawneh, F.T., & Shankar, G.S., 2014, Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia, *Cardiology Research and Practice*, 2014: 1-8
- Leonard, B.E., 2003, *Fundamental of Phsycho pharmacology*, Third Edition, England: Jhon Wiley and Sons Ltd.
- Leung, J.Y.T., Barr, A.M., Proscyshyn, M.R., Honer, W.G., Pang, C.Y.C., 2012, Cardiovascular Side-effects of Antipsychotic Drugs: The Role of the Autonomic Nervous System, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol 135(2): 113-122
- Nurullita, T., Fakhurraazy & Triawanti., 2015, Perbedaan Waktu Reaksi pada Usia Lanjut dengan Hipotensi Ortostatik dan Tanpa Hipotensi Ortostatik. *Berkala Kedokteran*, 11(2): 205–212.
- Ricci, F., Caterina, R.D., Fedorowski, A., 2015, Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment, *Journal of The American College of Cardiology*. Vol 66(7): 848-860

- Sadock, B.J. & Sadock, V.A., 2013, *Buku Ajar Psikiatri Klinis*. Edisi 2 ed. Jakarta: EGC
- Setiati, S., Sutrisna, B. & Prodjosudjadi, W., 2004, The Prevalence of Orthostatic Hypotension and Risk Factors Among 40 Years and Above Adult Population in Indonesia, *Med J Indonesian*, 13.
- Syamsudin., 2011, *Buku Ajar Farmakoterapi Kardiovaskuler dan Renal*, Jakarta: Salemba Medika
- Tandon, R., 2002. Safety and Tolerability: How Do Newer Generation "Atypical" Antipsychotics Compare. *Psychiatry*. 73(4): 297-311
- Tjay, T.H. & Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting*, Edisi VI. Jakarta: Gramedia.
- Yulianty, M.D., Cahaya, N. & Srikartika, V.M., 2017, Antipsychotics Use and Side Effects in Patients With Schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2): 153–164.