



Jurnal Psikiatri Surabaya

Vol.6 No. 1 Tahun 2017

Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya



9 772355 240004

Table of Contents

No.	Title	Page
1	POLIGYNY IN THE ASPECT OF PSYCHIATICS (Focus on Socio-Cultural)	1 - 10
2	SEX ABUSE CHILD ADOLESCENT	11 - 21
3	AMENORRHEA AS A SIDE EFFECT OF ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH SCHIZOPHRENIA	22 - 33
4	COGNITIVE THERAPY AND BEHAVIOR (CBT) IN SCHOOL PHOBIA	34 - 43
5	HOSPITALISASI PADA ANAK	44 - 54

AMENORRHEA AS A SIDE EFFECT OF ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH SCHIZOPHRENIA

AMENORRHEA SEBAGAI EFEK SAMPING ANTIPSIKOTIK DALAM PENATALAKSANAAN SKIZOFRENIA PADA PEREMPUAN

1. Yanti Fitria --> Mahasiswa Fakultas Kedokteran
2. Yunias Setiawati --> Dosen Fakultas Kedokteran

Abstract

Salah satu perbedaan skizofrenia yang terjadi pada laki-laki dan perempuan adalah perempuan lebih rentan mengalami efek samping dari antipsikotik. Salah satu efek samping antipsikotik yang dapat terjadi adalah amenorrhea. Amenorrhea yang terjadi merupakan amenorrhea sekunder akibat hiperprolaktinemia karena fungsi dopamin, sebagai inhibitor prolaktin, ditekan oleh antipsikotik di jalur tuberoinfundibular. Antipsikotik yang paling sering menimbulkan amenorrhea adalah antipsikotik tipikal dan risperidon. Amenorrhea merupakan keluhan yang membutuhkan perhatian dalam penatalaksanaan skizofrenia pada perempuan, mengingat pentingnya arti menstruasi bagi perempuan. Penatalaksanaan terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik meliputi penurunan dosis antipsikotik, pemilihan antipsikotik yang hemat prolaktin, penggunaan dopamin agonis, metformin, estrogen dan sediaan herbal, serta psikoterapi supportif dan psikoedukasi. Evaluasi dan penatalaksanaan yang tepat terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik akan dapat memelihara dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia.

Keyword : amenorrhea, hiperprolaktinemia, , antipsikotik, , skizofrenia, , ,

Daftar Pustaka :

1. **Aichhorn W, Gasser M, Weiss EM, Adlassnig C, Marksteiner J. , (2005).** Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. 3: 73-85 : *Current Neuropharmacology*
2. **American Psychiatric Association, (2013).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed. Washington. Publishing : American Psychiatric
3. **Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rossler A., (2010).** Hyperprolactinemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. Vol.34, No. 7, pp: 1342-4 : *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*

**AMENORRHEA SEBAGAI EFEK SAMPING ANTIPSIKOTIK DALAM
PENATALAKSANAAN SKIZOFRENIA PADA PEREMPUAN**

***AMENORRHEA AS A SIDE EFFECT OF
ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF WOMEN
WITH SCHIZOPHRENIA***

Oleh: Yanti Fitria¹, Yunias Setiawati²

-
1. Dokter Umum, PPDS I Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
 2. Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa/Psikiater (Konsultan), Staf Pengajar pada Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

ABSTRAK

Salah satu perbedaan skizofrenia yang terjadi pada laki-laki dan perempuan adalah perempuan lebih rentan mengalami efek samping dari antipsikotik. Salah satu efek samping antipsikotik yang dapat terjadi adalah amenorrhea. Amenorrhea yang terjadi merupakan amenorrhea sekunder akibat hiperprolaktinemia karena fungsi dopamin, sebagai inhibitor prolaktin, ditekan oleh antipsikotik di jalur tuberoinfundibular. Antipsikotik yang paling sering menimbulkan amenorrhea adalah antipsikotik tipikal dan risperidon. Amenorrhea merupakan keluhan yang membutuhkan perhatian dalam penatalaksanaan skizofrenia pada perempuan, mengingat pentingnya arti menstruasi bagi perempuan. Penatalaksanaan terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik meliputi penurunan dosis antipsikotik, pemilihan antipsikotik yang hemat prolaktin, penggunaan dopamin agonis, metformin, estrogen dan sediaan herbal, serta psikoterapi suportif dan psikoedukasi. Evaluasi dan penatalaksanaan yang tepat terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik akan dapat memelihara dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia.

Kata kunci: amenorrhea, hiperprolaktinemia, antipsikotik, skizofrenia, perempuan.

ABSTRACT

One of the differences in schizophrenia that occurs in both men and women is women more susceptible to the side effects of antipsychotics. One of the side effects of antipsychotics is amenorrhea. This type of amenorrhea is a secondary amenorrhea due to hyperprolactinemia because the function of dopamine, as a prolactin inhibitor, suppressed by antipsychotics on tuberoinfundibular pathways. Antipsychotics, which are the most frequent induce amenorrhea, is the typical antipsychotics and risperidone. Amenorrhea is a complaint that requires proper attention in the management of schizophrenia in women, because the importance meaning of menstruation for women. Management of the amenorrhea as a side effect of antipsychotics include antipsychotics dose reduction, the selection of sparing-prolactin antipsychotics, the use of dopamine agonists, metformin, estrogen and herbal preparations, as well as supportive psychotherapy and psychoeducation. Appropriate evaluation and management of amenorrhea as a side effect of antipsychotics will be able to maintain and improve adherence to treatment so as to improve the quality of life of patients with schizophrenia.

Key words: amenorrhea, hyperprolactinemia, antipsychotics, schizophrenia, women.

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan sekelompok sindroma dengan manifestasi klinis yang bervariasi antar individu meliputi gangguan kognisi, emosi, persepsi dan aspek perilaku. Ekspresi dari manifestasi ini bervariasi antara pasien dan dari waktu ke waktu, biasanya berlangsung lama dan berdampak terhadap kesejahteraan serta kemampuan untuk berfungsi dalam masyarakat (Keks, 2002; Sadock, 2007).

Skizofrenia ditemukan pada seluruh lapisan masyarakat dan area geografis, baik pada laki-laki dan perempuan. Sebuah studi sistematis menyebutkan bahwa perkiraan nilai tengah dari prevalensi skizofrenia adalah 4.6 per 1000 orang, dengan risiko terjadinya skizofrenia seumur hidup adalah sekitar 0.3% - 0.7% (DSM V, 2013).

Skizofrenia pada perempuan menjadi lebih berbeda, disebabkan karena perempuan memiliki dinamika tersendiri, perempuan sebagai seorang individu memiliki karir dan pekerjaan, disisi lain perempuan sebagai seorang istri dan seorang ibu bagi anak – anaknya, dan tak kalah pentingnya karena perempuan mempunyai ritme hormonal yang spesifik (Arvidsson, 2009; Ochoa, 2012).

Perbedaan jenis kelamin pada skizofrenia dapat dipelajari dalam berbagai aspek, salah satunya adalah dalam penatalaksanaan secara farmakologis. Perempuan dapat memiliki risiko 1.5-1.7 kali lebih besar mengalami efek samping daripada laki-laki (Kelly, 2006; Nielsen, 2009).

Salah satu efek samping antipsikotik yang menjadi fokus perhatian utama pada perempuan adalah gangguan endokrin yang menimbulkan amenorrhea, galaktorrhea dan peningkatan berat badan. Menstruasi mempunyai peran penting dalam kehidupan perempuan dan abnormalitas yang terjadi akan mempengaruhi fertilitas dan kualitas hidup, serta menjadi distress baru bagi perempuan (Bargiota, 2013). Amenorrhea dan peningkatan berat badan dapat berpengaruh lebih dari 50% terhadap kepatuhan pengobatan pada pasien perempuan yang mendapat antipsikotik (Wu, 2012). Dengan demikian, penting untuk memperhatikan keluhan amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik dalam penatalaksanaan skizofrenia pada perempuan.

PEMBAHASAN

1. Skizofrenia Pada Perempuan

Perbedaan jenis kelamin pada skizofrenia dapat dipelajari dalam berbagai aspek seperti diagnosis, onset, sub tipe dari gangguan dan gejala; risiko terjadinya psikotik sepanjang siklus kehidupan; faktor genetik, pre dan perinatal, dan faktor keturunan; premorbid, penyebab dan pengaruh dari perbedaan onset pada usia berbeda; perbandingan antara gangguan perilaku yang disebabkan karena spesifik jenis kelamin dengan gangguan yang disebabkan karena penyakit; perjalanan penyakit dan akibatnya; perkembangan otak, struktur dan fungsi; serta penatalaksanaan dan perawatan (Hafner, 2002).

2. Antipsikotik Pada Perempuan

Perbedaan jenis kelamin dalam pemberian antipsikotik terkait berbagai aspek seperti neurobiologi, farmakokinetik, dosis, efikasi, dan efek samping. Salah satu perbedaan efek samping antipsikotik adalah derajat kenaikan kadar prolaktin pada perempuan. Pada literatur disebutkan bahwa konsentrasi prolaktin dapat meningkat hingga 10 kali kadar normal pada perempuan saat terapi antipsikotik, sehingga akibatnya, 75% atau lebih perempuan pada beberapa penelitian mengalami amenorrhea dengan atau tanpa galaktorrhea. Perempuan yang mengkonsumsi obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar prolaktin menunjukkan penurunan densitas mineral tulang. Selain itu, hipoestrogenisme sekunder terkait obat yang timbul akibat hiperprolaktinemia dapat menimbulkan osteoporosis. Terdapat teori mengenai hubungan yang potensial antara kenaikan prolaktin dan kanker payudara, tetapi tidak ada data terkontrol yang dilaporkan (Aichhorn, 2005).

3. Amenorrhea Sekunder Sebagai Efek Samping Antipsikotik

Antipsikotik bekerja pada empat jalur utama yaitu jalur mesolimbik, jalur mesokortikal, jalur nigrostriatal dan jalur tuberoinfundibular. Jalur tuberoinfundibular diproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar pituitari anterior (Stahl, 2008). Potensi antipsikotik untuk memblokir reseptor dopamin D₂ di jalur tuberoinfundibular dapat menimbulkan hiperprolaktinemia (Besnard, 2014).

Kadar normal prolaktin serum adalah 0-25 ng/L (0-530 mU/L) pada perempuan yang tidak hamil dan menyusui dan 0-20 ng/L (0-424 mU/L) pada laki-laki, dimana 1 ng/L ekuivalen dengan 21,2 mU/L (Tomova, 2014; Bargiota, 2013). Regulasi utama dari sekresi prolaktin di pituitari bersifat inhibisi. Dopamin, yang dilepaskan oleh neuron tuberoinfundibular, berperan sebagai regulasi primer, sebagai faktor inhibisi prolaktin utama pada sintesis dan sekresi sel lakotroph untuk mempertahankan kadar prolaktin normal dalam darah (Dickson, 2002; Bostwick, 2009).

Setiap individu yang mengkonsumsi antipsikotik yang bekerja menghambat dopamin, sebagai inhibitor sekresi prolaktin, berisiko mengalami hiperprolaktinemia. Populasi spesifik yang berisiko tinggi mengalami hiperprolaktinemia adalah anak-anak, dewasa muda, perempuan premenopause dan perempuan pada periode perinatal (Bostwick, 2009).

Antipsikotik generasi pertama secara umum berhubungan dengan risiko peningkatan kadar prolaktin yang lebih tinggi dibandingkan antipsikotik generasi kedua, kecuali risperidon dan

paliperidone. Antipsikotik generasi kedua seperti olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, mempunyai efek yang kecil terhadap kadar prolaktin (Bostwick, 2009).

Peningkatan kadar prolaktin dapat terjadi dalam beberapa jam setelah memulai terapi. Hiperprolaktinemia secara signifikan dapat terjadi dalam 14 hari dan mencapai puncaknya setelah pemakaian antipsikotik selama 1-2 bulan. Beberapa studi menyebutkan bahwa toleransi dapat terjadi setelah beberapa waktu, dimana kadar prolaktin menurun setelah penggunaan antipsikotik 4 bulan. Sebuah studi dengan risperidon menyebutkan bahwa setelah penggunaan 5 tahun, rerata kadar prolaktin tinggal sepertiga dari kadar prolaktin pada tahun pertama, namun tetap lebih tinggi dari kontrol sehat tanpa antipsikotik (Holt, 2011).

Sebuah studi menyebutkan bahwa gejala klinis secara signifikan tampak pada kadar prolaktin berkisar 600-1200 mU/L (30-60ng/mL) atau lebih tinggi. Ada pula yang menyebutkan bahwa amenorrhea sering terjadi pada kadar prolaktin lebih dari 60-100 ng/mL. (Dickson, 2002; Bostwick, 2009; Holt, 2011)

Amenorrhea yang terjadi merupakan amenorrhea sekunder akibat hiperprolaktinemia. Sekresi berlebihan dari prolaktin akan menghambat sekresi normal *gonadotropine-releasing hormone* (GnRH) oleh hipotalamus. GnRH penting untuk mengatur sekresi normal dari *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) pada pituitari. FSH dan LH akan menstimulasi respon ovarium untuk perkembangan normal folikel, menghasilkan siklus menstruasi normal dan fungsi reproduksi yang baik. Ketika sekresi GnRH tidak optimal, siklus menstruasi akan terganggu. Gangguan ini dapat minimal (misalnya menstruasi regular dengan pertumbuhan folikel yang terganggu), lebih jauh lagi insufisiensi sekresi FSH dan LH dapat memicu respon ovarium abnormal, yang mengarah pada terjadinya siklus hipoestrogen amenorrhea (Dickson, 2002; Bostwick, 2009).

4. Penatalaksanaan Amenorrhea Sekunder Sebagai Efek Samping Antipsikotik

4.1. Anamnesis Dan Pemeriksaan Awal Sebelum Pemberian Antipsikotik

Sebelum memulai terapi, anamnesis mengenai riwayat seksual dan menstruasi sangat penting untuk dilakukan agar dapat membedakan gejala yang terjadi adalah akibat pemberian antipsikotik atau bukan (Aston, 2010). Pemeriksaan fisik secara umum dan *general check-up* juga disarankan sebelum memulai terapi antipsikotik. Kadar normal (*baseline*) prolaktin harus diukur. Demikian pula, riwayat penggunaan dan pemilihan antipsikotik terdahulu, serta gejala-gejala yang mengarahkan pada efek samping terjadinya hiperprolaktinemia. Kadar prolaktin harus dievaluasi setelah 3 bulan dengan pengobatan antipsikotik yang stabil atau lebih awal jika ada keluhan-keluhan yang mengarah pada hiperprolaktinemia (Besnard, 2014).

4.2. Evaluasi Hiperprolaktinemia

Diagnosis hiperprolaktinemia ditegakkan jika kadar serum prolaktin ditemukan meningkat pada dua kali pemeriksaan yang terpisah, diatas nilai normal yang ditentukan oleh laboratorium. Setiap sampel acak dengan peningkatan kadar prolaktin harus dikonfirmasi dengan sampel yang dikumpulkan pada waktu yang ideal. Pengambilan sampel yang ideal adalah pagi hari setidaknya 1 jam setelah bangun tidur atau sebelum makan. Perubahan hormon juga perlu dievaluasi pada saat pemeriksaan kedua. Akan tetapi, jika pasien

mempunyai keluhan hiperprolaktinemia yang jelas, pemeriksaan konfirmasi yang kedua dapat tidak dilakukan (Holt, 2011, Tomova, 2014).

Pada keadaan dimana hiperprolaktinemia dicurigai terjadi akibat antipsikotik, dimana tidak dilakukan pemeriksaan *baseline* prolaktin dari pasien sebelumnya, pada penggunaan antipsikotik oral dapat dipertimbangkan untuk menghentikan antipsikotik sementara (jika memungkinkan), kemudian dilakukan pemeriksaan ulang setelah 72 jam (Tomova, 2014).

Pada semua sampel dengan kadar prolaktin >700 mU/L perlu dipertimbangkan positif palsu akibat adanya pengaruh dari makroprolaktin. Pada peningkatan kadar prolaktin > 1000 mU/L, pasien harus dirujuk ke endokrinologis. Pada peningkatan kadar prolaktin yang tetap > 3000 mU/L, harus dipikirkan kecurigaan ke arah tumor pituitari, khususnya jika nyeri kepala, perubahan visus dan gejala neurologis muncul (Tomova, 2014).

Sebagai klinisi, dalam penemuan kasus hiperprolaktinemia, selalu pertimbangkan berbagai penyebab hiperprolaktinemia, keadaan fisiologis seperti kehamilan, laktasi, stress, maupun keadaan patologis seperti tumor pituitari, hipotiroidisme, insufisiensi ginjal kronik, gangguan hepar, sindrom polikistik ovarium. Pemeriksaan fisik seperti tes kehamilan, 5 pemeriksaan darah, fungsi hepar, fungsi ginjal, fungsi tiroid, lapang pandang dan hormon gonad perlu dievaluasi. Dalam penatalaksanaan pasien psikotik dengan hiperprolaktinemia yang terkait organik, rujukan kepada sejawat seperti obstetrik ginekologi dan endokrinologis perlu dilakukan (Holt, 2011; Bargiota, 2013).

Perlu juga dipertimbangkan obat-obatan lain yang dapat meningkatkan kadar prolaktin. Obat-obatan ini meliputi antidepresan (SSRI dan TCA), antiemetic, estrogen, opiat, agen penekan dopamin seperti metildopa dan reserpine, verapamil dan alprazolam (Aston, 2010).

Pada pasien psikotik dengan hiperprolaktinemia ringan (< 1000 mU/L) akibat antipsikotik, dapat dilakukan monitor rutin tanpa perubahan antipsikotik. Namun jika hiperprolaktinemia yang terjadi terus berlangsung selama lebih dari 3 bulan, khususnya dengan gejala spesifik misalnya amenorrhea, maka penatalaksanaan dan evaluasi dari antipsikotik yang diberikan perlu dilakukan. Perlu diperhatikan, selain penatalaksanaan terhadap keluhan amenorrhea yang muncul, dibutuhkan juga monitor dan evaluasi terhadap akibat hiperprolaktinemia yang lain, misalnya osteoporosis, sehingga pada beberapa kasus dengan faktor risiko perlu dipertimbangkan untuk dilakukan *bone scan* (Holt, 2011).

4.3. Pemilihan Antipsikotik

Pada beberapa pasien, menurunkan dosis antipsikotik dapat menjadi tindakan pertama yang dilakukan. Dengan menurunkan dosis antipsikotik, diharapkan terjadi penurunan kadar prolaktin yang dapat memperbaiki keteraturan menstruasi. Beberapa kendala dalam pemilihan strategi ini adalah adanya potensial relaps setelah penurunan dosis dan kesulitan untuk memperkirakan penurunan jumlah prolaktin setelah penurunan dosis (Mao, 2013).

Jika penurunan dosis tidak mungkin untuk dilakukan, strategi selanjutnya adalah mengganti atau melakukan kombinasi antipsikotik pada golongan yang hemat prolaktin, seperti olanzapine, quetiapine, aripiprazole dan klozapine (Bargiota, 2013). Meskipun angka yang disebutkan berbeda pada setiap studi, namun secara garis besar menunjukkan bahwa

risiko terjadinya amenorrhea dan gangguan menstruasi akibat antipsikotik berbanding lurus dengan risiko terjadinya hiperprolaktinemia yang dapat ditimbulkan oleh masing-masing antipsikotik. Secara ekstrapolasi dari berbagai data, risiko relatif suatu antipsikotik meningkatkan kadar prolaktin dari yang paling tinggi hingga yang paling rendah adalah : antipsikotik generasi pertama, risperidon, peliperidone > ziprasidone > olanzapine > quetiapine, klozapine> aripiprazole (Botswick, 2009).

4.4. Pemberian Dopamin Agonis

Jika perubahan dosis atau jenis antipsikotik tidak memungkinkan, pemberian dopamin agonis dapat dipertimbangkan, tetapi pemberian dopamin agonis masih kontroversial. Beberapa studi menunjukkan bahwa terapi dengan dopamin agonis hanya dapat menormalkan kadar prolaktin pada 75 % pasien, selebihnya terdapat risiko ke arah eksaserbasi gejala psikotik. Kadar prolaktin harus diukur 1 bulan setelah memulai terapi dengan dopamin agonis dan dilanjutkan pengukuran rutin setiap bulannya (Tomova, 2014).

Dosis rekomendasi untuk dopamin agonis adalah (Tomova, 2014; Metcalfe, 2013):

- a. Cabergoline, merupakan lini pertama (sediaan 1 mg, 2 mg) : 0,25-0,5 mg setiap minggu dalam dosis tunggal atau terbagi dua dalam hari yang berbeda. Penambahan setiap bulannya secara bertahap sebanyak 0,5 mg hingga dosis optimal tercapai. Rentang dosis adalah 0,25-2 mg perminggu (dosis diatas 4,5 mg perminggu pernah digunakan pada pasien hiperprolaktinemia)
- b. Bromokriptine, merupakan lini kedua (sediaan 2.5 mg, 5 mg, 10 mg) : 1-1,25 mg sebelum tidur, dapat ditingkatkan secara bertahap sampai 5 mg setiap 6 jam. Bromokriptin dapat dimulai pada dosis 2,5 mg/ hari, dititiasi setiap 5-7 hari hingga target 20-40 mg
- c. Quinagolide, merupakan lini ketiga (sediaan 150 mikrogram) : 25 mikrogram sebelum tidur selama 3 hari. Peningkatan dosis dengan interval 3 hari secara bertahap sebanyak 25 mikrogram. Dosis pemeliharaan yang umum adalah 75-150 mikrogram/hari
- d. Amantadine, tidak terlisensi untuk indikasi hiperprolaktinemia dan jarang digunakan : 100 mg/ hari pada minggu pertama. Dapat ditingkatkan 100 mg/ minggu hingga dosis 200-300 mg/ hari. Maksimal 400 mg/ hari
- e. Lisuride, merupakan iso-ergolin (sediaan 0,2 mg, 0,5 mg, 1 mg) : Dosis awal 0,1 mg/ hari, ditingkatkan perlahan setelah 1-2 minggu. Dosis standar 0,2 mg sebanyak 3x sehari.

Dalam pemberian dopamin agonis perlu diperhatikan hal-hal berikut ini (Tomova, 2014):

- a. Efek samping : mual, konstipasi, dan nyeri kepala sering terjadi.
- b. Penting sekali mewaspadai bahwa semua dopamin agonis potensial untuk memperburuk gejala psikotik
- c. Cabergoline dan bromokriptin harus berhati-hati digunakan pada pasien dengan ulkus peptik

- d. Cabergoline dan bromokriptin dihubungkan dengan reaksi fibrotik
- e. Jika hiperprolaktinemia berhasil diatasi, pada perempuan usia reproduktif akan menambah fertilitas, sehingga perlu dipertimbangkan untuk pemakaian kontrasepsi, dan jika pasien hamil maka penggunaan dopamin agonis harus dievaluasi oleh endokrinologis.

4.5. Pemberian Metformin

Metformin disebutkan efektif untuk mengatasi beberapa efek samping antipsikotik, termasuk pengembalian menstruasi, menurunkan berat badan, dan memperbaiki resistensi insulin pada perempuan dengan skizofrenia. Dalam sebuah studi, pemberian metformin 1000 mg/ hari bersamaan dengan antipsikotik, pada penderita skizofrenia episode pertama yang mengalami amenorrhea akibat antipsikotik, dan diikuti selama 6 bulan, hasilnya menunjukkan 66,7 % pasien dengan metformin kembali mendapatkan menstruasi dibandingkan 4,8 % pada placebo. Didapatkan pula penurunan bermakna pada kadar prolaktin, LH dan testosterone, dan rasio LH/FSH (Wu, 2012).

Metformin mempunyai sejumlah efek farmakologis sentral dan perifer pada manusia. Mekanisme jelas bagaimana metformin mengembalikan menstruasi belum diketahui. Perubahan penekanan dopamin, reduksi berat badan, penurunan kadar prolaktin, dan penurunan sindrom metabolik mungkin menjadi mekanisme yang menyebabkan kembalinya menstruasi. Beberapa studi menyebutkan bahwa disfungsi menstrual yang terjadi pada penggunaan antipsikotik tidak hanya bergantung pada kadar prolaktin, tetapi juga pada disfungsi ovarium yang dapat terjadi akibat resistensi insulin. Lebih jauh lagi, peningkatan berat badan akibat antipsikotik dapat berhubungan erat dengan kadar hormon abnormal. Sekresi prolaktin juga berhubungan dengan kadar hormon lain, seperti estrogen, dan hiperprolaktinemia dapat berhubungan dengan multifaktorial seperti peningkatan berat badan, sindrom metabolik dan resistensi insulin (Wu, 2012).

Metformin dapat menjadi potensial terapi, khususnya pada pasien yang telah mempunyai respon terapi memuaskan dengan risperidon. Metformin dapat memperbaiki efek samping endokrin yang ditimbulkan, tanpa harus mengganti risperidon dengan antipsikotik tipikal lain, seperti olanzapine dan klozapine, yang juga mempunyai efek samping metabolik sama (Wu, 2012).

4.6. Pemberian Estrogen

Pada perempuan premenopause yang mendapat antipsikotik dan mengalami amenorrhea, yang merupakan tanda defisiensi estrogen, dapat dipertimbangkan untuk 8 pemberian estrogen dalam bentuk kontrasepsi oral atau terapi sulih hormon. Strategi ini tidak sepenuhnya mengatasi gejala-gejala yang langsung berhubungan dengan peningkatan prolaktin seperti galaktorrhea. Akan tetapi, pemberian estrogen dapat menurunkan gejala akibat hipogonadotropik seperti amenorrhea dan penurunan densitas tulang. Dalam pemberian estrogen, perlu pula diperhatikan efek samping yang mungkin dapat terjadi seperti peningkatan risiko kanker payudara (Mao, 2013; Tomova, 2014).

4.7. Sediaan Herbal

Peony-glycyrrhiza decoction (PGD) pada beberapa kasus efektif dalam penanganan hiperprolaktinemia akibat antipsikotik pada skizofrenia. PGD bukanlah formula yang terlisensi dan tidak didapatkan di apotek. PGD adalah campuran dari Peony (*Paeonia lactiflora*) / Peony Tiongkok dan Licorice (*Glycyrriza glabra*) / Akar Manis (Tomova, 2014).

Studi mengenai efikasi PGD dalam modulasi berbagai hormon, termasuk prolaktin, untuk memperbaiki hiperprolaktinemia akibat risperidon dilakukan di China. PGD dibandingkan dengan bromokriptin, diberikan pada perempuan skizofrenia yang mengalami oligomenorrhea dan amenorrhea, dan diikuti selama 6 bulan. Hasilnya, PGD menurunkan kadar prolaktin dengan amplitudo yang sama dengan bromokriptin, namun menunjukkan perbaikan klinis yang lebih baik dengan kembalinya menstruasi sebesar 33% dengan PGD dan 16% dengan bromokriptin (Mao, 2013).

Sediaan herbal banyak didapatkan di Asia namun jarang di negara seperti USA, kecuali di bagian yang banyak penduduknya adalah orang Asia. Data yang didapatkan terbatas dan penggunaan sediaan herbal harus dengan pengawasan. PGD berinteraksi dengan obat lain, khususnya warfarin. PGD juga berhubungan dengan sejumlah kondisi gangguan perdarahan dan gangguan jantung (Tomova, 2014). Penggunaan sediaan herbal masih sulit untuk direkomendasikan karena kurangnya standardisasi pengolahan dan efek potensial pada hormon lain yang belum diteliti (Mao, 2013).

4.8. Psikoterapi dan Psikoedukasi

Psikoterapi, salah satunya psikoterapi suportif, juga diperlukan, misalnya *sugesti* mengenai pentingnya kepatuhan terhadap pengobatan antipsikotik untuk mengatasi gejala-gejala skizofrenia, *reassurance* bahwa manfaat yang didapatkan akan lebih besar, dan bahwa setiap efek samping yang terjadi, misalnya amenorrhea, akan mendapat perhatian dan penatalaksanaan yang tepat serta sesuai dengan kondisi pasien (Arvidsson, 2009).

Psikoedukasi kepada keluarga juga penting untuk diberikan, mengenai pilihan terapi yang saat ini dilakukan, tujuan dan efek samping yang mungkin terjadi dari terapi, serta penatalaksanaan yang akan diambil jika terjadi efek samping. Secara khusus, psikoedukasi tentang tanda dan gejala peningkatan prolaktin dapat diberikan sehingga pasien dan keluarga juga dapat mengenali keadaan hiperprolaktinemia yang perlu dilaporkan (Mao, 2013). Jika memungkinkan, dapat melibatkan pasien dan keluarga dalam pengambilan keputusan terapi (Holt, 2011).

5. Kesimpulan

Amenorrhea yang terjadi pada penggunaan antipsikotik adalah akibat hiperprolaktinemia karena fungsi dopamin sebagai inhibitor prolaktin ditekan oleh antipsikotik pada jalur tuberoinfundibular. Antipsikotik yang paling sering menimbulkan amenorrhea adalah antipsikotik tipikal dan risperidon. Penatalaksanaan terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik meliputi penurunan dosis antipsikotik, pemilihan antipsikotik yang hemat prolaktin, penggunaan dopamin agonis, metformin, estrogen dan sediaan herbal, serta penting pula untuk memberikan psikoterapi suportif dan psikoedukasi.

Amenorrhea merupakan keluhan yang membutuhkan perhatian dalam penatalaksanaan skizofrenia pada perempuan, mengingat pentingnya arti menstruasi bagi perempuan. Evaluasi dan penatalaksanaan yang tepat terhadap amenorrhea sebagai efek samping antipsikotik akan dapat memelihara dan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aichhorn W, Gasser M, Weiss EM, Adlassnig C, Marksteiner J. 2005. *Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. Current Neuropsychopharmacology*, 3: 73-85.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Arvidsson H. 2009. *Gender differences in needs and care of severely mentally ill persons: Findings from a Swedish cross-sectional and longitudinal study. Int J Soc Psychiatry*. Online First, doi:10.1177/0020764009106631.
- Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rossler A. 2010. Hyperprolactinemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Vol.34, No. 7, pp: 1342-4.
- Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos. 2013. The effect of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation. *Schizophrenia Research and Treatment*, Vol. 2013, 10 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/502697>.
- Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. 2014. Antipsychotic drug induced hyperprolactinemia: pathophysiology, clinical features and guidance. *Encephale*, Vol. 40, No.1: 86-94.
- Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. 2009. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*, Vol. 29, No. 1, pp: 64-73.
- Dickson R, Glazer WM. 2002. Women's Issues in the Treatment of Schizophrenia. In: Lewiss-Hall F, Williams TS, Panetta JA, et al (eds). *Psychiatric Illness in Women*. 1st Ed. Washington, DC London, England: American Psychiatry Publishing, Inc. Pp: 259-274.
- Hafner H. 2002. Schizophrenia : do men and women suffer from the same disease? *Rev. Psiq. Clin*, Vol.29, No.6, pp: 267-292.
- Holt RI, Peveler RC. 2011. Antipsychotics and hyperprolactinemia: mechanism, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Vol. 74, No. 2, pp: 141-7.

- Keks NA, Krapivensky N, Hope J, et al. 2002. Women's Issues in the Treatment of Schizophrenia. In: Lewiss-Hall F, Williams TS, Panetta JA, et al (eds). *Psychiatric Illness in Women*. 1st Ed. Washington, DC London, England: American Psychiatry Publishing, Inc. Pp: 295-311.
- Kelly DL. 2006. Treatment considerations in women schizophrenia. *Journal of Women's Mental Health*, Vol.15, No.10, pp:1132-1140.
- Mao AR, Gabner ND, Mao CS. 2013. Management of atypical antipsychotic induced prolactin elevation in children and adolescents. *Child and Adolescents Psychopharmacology News*, Vol. 18, No. 1, 6 pages.
- Metcalfe WEL, Washington NB, Brahm N. 2013. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with bromocriptine: a case report. *Ment Health Clin*, Vol.3, No.3, pp: 100-104.
- Nielsen RE, Nielsen J. 2009. Antipsychotic drug treatment for patient with schizophrenia: Thoritical background, clinical consideration and patient preferences. *Clinical Medicine Therapeutics*, 1: 1053-1068.
- Ochoa S, Judith U, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. 2012. Gender differences in schizophrenia and first-episodes psychosis: A comprehensive literature review. *Schizophrenia Research and Treatment*, Vol. 2012, 9 pages, doi:10.1155/2012/916198.
- Sadock BJ, Sadock VA. 2007. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry*. 10th Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Stahl SM. 2008. *Stahl's Essensial Pscopharmacology*. 3rd Ed. New York, USA: Cambridge University Press.
- Tomova N, Whale N, Caldwell G. 2014. *Guidance on the Treatment of Antipsycotic Induced Hyperprolactinemia in Adults*. Version 1. NHS Foundation Trust, Sussex Partnership. Available from: <http://www.sussexpartnership.nhs.uk>.
- Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ et al. 2012. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 169 : 813-821.